



(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 201100393 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：099117068

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 27 日

(51)Int. Cl.：

C07D261/12 (2006.01)

C07D239/24 (2006.01)

C07D263/30 (2006.01)

C07D257/04 (2006.01)

A61K31/42 (2006.01)

A61K31/505 (2006.01)

A61K31/41 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/415 (2006.01)

A61K31/4166(2006.01)

(30)優先權：2009/05/28 美國

61/181,753

2009/11/20 美國

61/263,141

2010/04/16 美國

61/324,938

(71)申請人：諾華公司(瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：卡波拉 蓋瑞 馬克 COPPOLA, GARY MARK (US)；岩城雪 IWAKI, YUKI

(JP)；卡奇 拉杰許 KARKI, RAJESHRI (IN)；川波俊夫 KAWANAMI, TOSHIO

(JP)；卡山德 蓋瑞 麥可 KSANDER, GARY MICHAEL (US)；茂木宗人 MOGI,

MUNETO (JP)；森 羅伯 SUN, ROBERT (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 264 頁

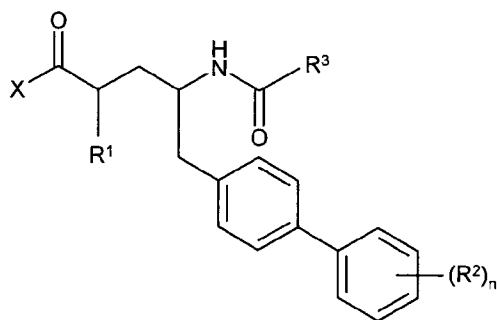
(54)名稱

作為奈溶酶抑制劑之經取代之胺基丁酸衍生物

SUBSTITUTED AMINOBUTYRIC DERIVATIVES AS NEPRILYSIN INHIBITORS

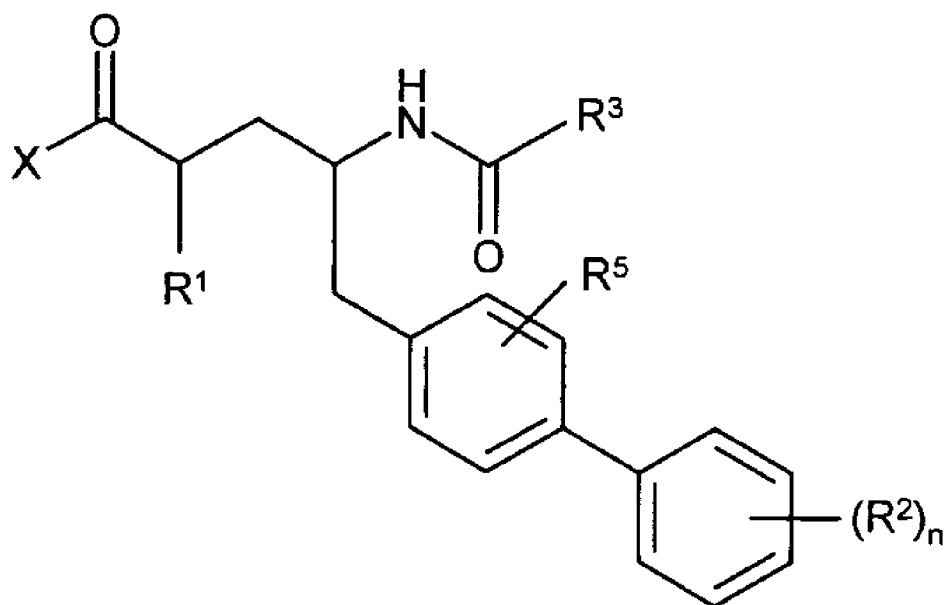
(57)摘要

本發明提供一種式 I' 化合物，



式 I'

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R¹、R²、R³、X 及 n 係如本文中所定義。本發明亦係關於一種製造本發明化合物之方法及本發明化合物之治療用途。本發明進一步提供一種藥理學活性劑之組合及一種醫藥組合物。



式 I'



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201100393 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：099117068

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 27 日

(51)Int. Cl.：

C07D261/12 (2006.01)

C07D239/24 (2006.01)

C07D263/30 (2006.01)

C07D257/04 (2006.01)

A61K31/42 (2006.01)

A61K31/505 (2006.01)

A61K31/41 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/415 (2006.01)

A61K31/4166(2006.01)

(30)優先權：2009/05/28 美國

61/181,753

2009/11/20 美國

61/263,141

2010/04/16 美國

61/324,938

(71)申請人：諾華公司(瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：卡波拉 蓋瑞 馬克 COPPOLA, GARY MARK (US)；岩城雪 IWAKI, YUKI

(JP)；卡奇 拉杰許 KARKI, RAJESHRI (IN)；川波俊夫 KAWANAMI, TOSHIO

(JP)；卡山德 蓋瑞 麥可 KSANDER, GARY MICHAEL (US)；茂木宗人 MOGI,

MUNETO (JP)；森 羅伯 SUN, ROBERT (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 264 頁

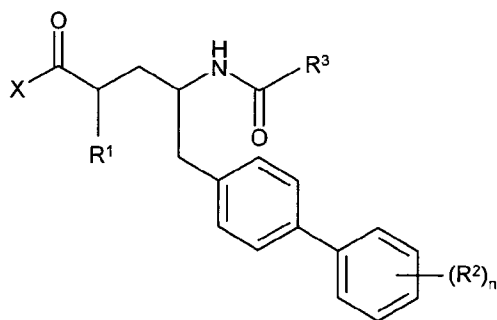
(54)名稱

作為奈溶酶抑制劑之經取代之胺基丁酸衍生物

SUBSTITUTED AMINOBUTYRIC DERIVATIVES AS NEPRILYSIN INHIBITORS

(57)摘要

本發明提供一種式 I' 化合物，



式 I'

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R¹、R²、R³、X 及 n 係如本文中所定義。本發明亦係關於一種製造本發明化合物之方法及本發明化合物之治療用途。本發明進一步提供一種藥理學活性劑之組合及一種醫藥組合物。

六、發明說明：

【先前技術】

內源性心房利尿鈉肽(atrial natriuretic peptide, ANP)，亦稱為心房利尿鈉因子(atrial natriuretic factor, ANF)，在哺乳動物中具有利尿、利尿鈉及血管舒張功能。天然ANF肽會代謝失活，尤其因降解酶而代謝失活，已認識到該降解酶對應於酶中性肽鏈內切酶(neutral endopeptidase, NEP)EC 3.4.24.11，該酶亦負責例如腦啡肽之代謝失活。

中性肽鏈內切酶(EC 3.4.24.11；腦啡肽酶；心房肽酶(atriopeptidase)；NEP)為一種含鋅金屬蛋白酶，其在多種肽受質之疏水性殘基的胺基側進行裂解[參見*Pharmacol Rev*, 第45卷，第87頁(1993)]。該酶之受質包括(但不限於)心房利尿鈉肽(ANP，亦稱為ANF)、腦利尿鈉肽(BNP)、met-及leu-腦啡肽、緩激肽、神經激肽A、內皮素-1及物質P。ANP為一種有效的血管舒張劑及利尿鈉劑[參見*J Hypertens*, 第19卷，第1923頁(2001)]。在正常個體中輸注ANP使得鈉尿及利尿可再現且顯著地增強，包括鈉排出率、尿流動速率及腎絲球濾過率增加[參見*J Clin Pharmacol*, 第27卷，第927頁(1987)]。然而，ANP在循環中具有短半衰期，且腎皮質膜中之NEP顯示為負責降解該肽之主要酶[參見*Peptides*, 第9卷，第173頁(1988)]。因此，NEP之抑制劑(中性肽鏈內切酶抑制劑，NEPi)應增加ANP之血漿含量，且由此預期誘導利尿鈉及利尿作用。

該酶參與多種生物活性寡肽之分解，在疏水性胺基酸殘

基之胺基側裂解肽鍵。代謝之肽包括心房利尿鈉肽(ANP)、鈐蟾素(bombesin)、緩激肽、抑鈣素基因相關肽、內皮素、腦啡肽、神經調壓素、物質P及血管活性腸肽。一些該等肽具有有效的血管擴張及神經激素功能、利尿及利尿鈉活性或介導行為作用。

【發明內容】

本發明之目的在於提供新穎的化合物，其在哺乳動物中適用作中性肽鏈內切酶抑制劑，例如適用作ANF降解酶之抑制劑，以便藉由抑制ANF降解成活性較低的代謝物而延長且增強ANF在哺乳動物中之利尿、利尿鈉及血管擴張性質。

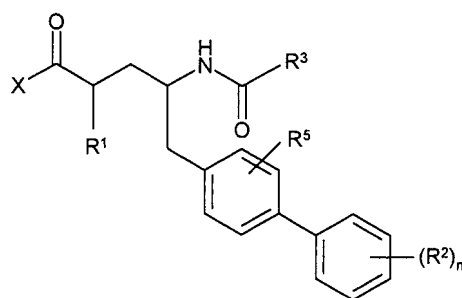
因此，本發明之化合物尤其適用於治療對抑制中性肽鏈內切酶(NEP)EC 3.4.24.11有反應的病狀及病症。

因此，本發明之化合物藉由抑制中性肽鏈內切酶EC.3.4.24.11可增強生物活性肽之生物作用。因此，特定言之，化合物具有治療多種以下病症之效用，包括高血壓、肺循環血壓過高、獨立性收縮性高血壓、頑固性高血壓、周邊血管疾病、心臟衰竭、充血性心臟衰竭、左心室肥大、絞痛、腎功能不全(糖尿病性或非糖尿病性)、腎衰竭(包括水腫及鹽滯留)、糖尿病性腎病變、非糖尿病性腎病變、腎病症候群、絲球體腎炎、硬皮病、腎絲球硬化症、原發性腎病蛋白尿、腎血管高血壓、糖尿病性視網膜病變及末期腎病(ESRD)、內皮功能異常、舒張功能異常、肥厚型心肌病、糖尿病性心肌病、室上及室性心律不整、

心房纖維顫動(AF)、心臟纖維化、心房撲動、有害血管重塑、斑塊穩定、心肌梗塞(MI)、腎纖維化、多囊性腎病(PKD)、肺動脈高血壓、腎衰竭(包括水腫及鹽滯留)、週期性水腫、梅尼爾氏病(Menière's disease)、高醛固酮症(原發性及繼發性)及高鈣尿症、腹水。另外，由於該等化合物能夠增強ANF之作用，所以其具有治療青光眼之效用。本發明化合物能夠抑制中性肽鏈內切酶E.C.3.4.24.11之另一結果是，其可在其他治療領域內具有活性，包括例如治療月經異常、早產(preterm labour)、子癰前症、子宮內膜異位及生殖病症(尤其男性及女性不孕不育症、多囊卵巢症候群、植入失敗)。本發明化合物亦應治療哮喘、阻塞性睡眠呼吸暫停、炎症、白血病、疼痛、癲癇症、情感障礙(諸如抑鬱症)及精神病狀(諸如癡呆及老年精神錯亂)、肥胖症及胃腸病症(尤其腹瀉及大腸急躁症)、創傷癒合(尤其糖尿病性及靜脈性潰瘍及褥瘡)、敗血性休克、調節胃酸分泌、治療高腎素血症、囊性纖維化、再狹窄、第2型糖尿病、代謝症候群、糖尿病併發症及動脈粥樣硬化、男性及女性性功能障礙。在一較佳實施例中，本發明化合物適用於治療心血管病症。

本發明係關於化合物、其使用方法及其如本文所述之用途。本發明化合物之實例包括根據式I'及I至VIC中任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽及實例化合物。

因此，本發明提供式(I')化合物：



式 I'

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R¹為C₁₋₇烷基；

R²在每次出現時獨立地為C₁₋₇烷基、NO₂、CN、鹵基、C₃₋₇環烷基、羥基、C₁₋₇烷氧基、鹵基-C₁₋₇烷基、-NR^bR^c、C₆₋₁₀芳基、雜芳基或雜環基；其中R^b及R^c在每次出現時獨立地為H或C₁₋₇烷基；

R³為A¹C(O)X¹或A²-R⁴；

R⁴為C₆₋₁₀芳基或雜芳基，其可為單環或雙環，且其可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：羥基、羥基-C₁₋₇烷基、NR^bR^c、硝基、C₁₋₇烷氧基、鹵基、C₁₋₇烷基、鹵基-C₁₋₇烷基、C₂₋₇烯基、C₆₋₁₀芳基、雜芳基、-C(O)C₁₋₇烷基、-NHS(O)₂-C₁₋₇烷基、-SO₂C₁₋₇烷基及苯甲基；

R⁵為H、鹵基、羥基、C₁₋₇烷氧基、鹵基、C₁₋₇烷基或鹵基-C₁₋₇烷基；且

X及X¹獨立地為OH、-O-C₁₋₇烷基、-NR^bR^c、-NHS(O)₂-C₁₋₇烷基、-NHS(O)₂-苯甲基或-O-C₆₋₁₀芳基；其中烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：芳基、雜芳基、雜環基、-C(O)NH₂、-C(O)NH-C₁₋₆烷基及

$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ；

A^1 為一鍵或為直鏈 C_{1-4} 伸烷基，其經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、O-乙酸根、 C_{1-7} 烷基及 C_{3-7} 環烷基；其中兩個偕位烷基可視情況組合形成 C_{3-7} 環烷基；或

A^1 為直鏈或分支鏈 C_{2-6} 伸烯基；或

A^1 為直鏈 C_{1-4} 伸烷基，其中一或多個碳原子經選自O、 NR^a 之雜原子置換；且 A^1 視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及 C_{1-7} 烷基組成之群的取代基取代；其中 R^a 在每次出現時獨立地為H、 C_{1-7} 烷基或 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ；或

A^1 為 C_{3-7} 環烷基、雜環基、苯基或雜芳基，其中苯基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、鹵基- C_{1-7} 烷基、羥基、 C_{1-7} 烷氧基、鹵基、 NR^bR^c 、 $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 及 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ；或

A^1 為- C_{1-4} 伸烷基- C_{6-10} 芳基-、- C_{1-4} 伸烷基-雜芳基-或- C_{1-4} 伸烷基-雜環基-，其中 A^1 可在任一方向上；且

A^2 為一鍵或為直鏈或分支鏈 C_{1-7} 伸烷基，其視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、 C_{1-7} 烷氧基、羥基、O-乙酸根及 C_{3-7} 環烷基；

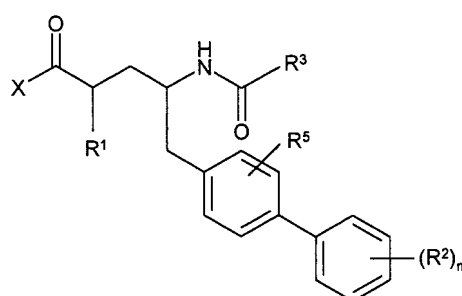
n 為0、1、2、3、4或5；

其中各雜芳基為包含5至10個選自碳原子及1至5個雜原子之環原子的單環或雙環芳族環，且

各雜環基為包含4至7個選自碳原子及1至5個雜原子之環原子的單環飽和或部分飽和但為非芳族的部分，其中雜芳

基或雜環基之各雜原子獨立地選自 O、N 及 S。

因此，本發明提供式 (I) 化合物：



式 I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C_{1-7} 烷基；

R^2 在每次出現時獨立地為 C_{1-7} 烷基、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{3-7} 環烷基、羥基、 C_{1-7} 烷氧基、鹵基- C_{1-7} 烷基、 $-NR^bR^c$ 、 C_{6-10} 芳基、雜芳基或雜環基；其中 R^b 及 R^c 在每次出現時獨立地為 H 或 C_{1-7} 烷基；

R^3 為 $A^1C(O)X^1$ 或 A^2-R^4 ；

R^4 為 C_{6-10} 芳基或雜芳基，其可為單環或雙環，且其可視情況經以下取代：羥基、羥基- C_{1-7} 烷基、硝基、 C_{1-7} 烷氧基、鹵基、 C_{1-7} 烷基、鹵基- C_{1-7} 烷基、 C_{6-10} 芳基、雜芳基、 $-NHS(O)_2-C_{1-7}$ 烷基、 $-SO_2 C_{1-7}$ 烷基或苯甲基；

R^5 為 H、鹵基、羥基、 C_{1-7} 烷氧基、鹵基、 C_{1-7} 烷基或鹵基- C_{1-7} 烷基；且

X 及 X^1 獨立地為 OH、 $-O-C_{1-7}$ 烷基或 NR^bR^c 、 $-O-C_{6-10}$ 芳基；其中烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：芳基、雜芳基、雜環基、 $C(O)NH_2$ 、

$C(O)NH-C_{1-6}$ 烷基及 $C(O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；

A^1 為一鍵或為直鏈 C_{1-4} 伸烷基，其經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、O-乙酸根、 C_{1-7} 烷基及 C_{3-7} 環烷基；其中兩個偕位烷基可視情況組合形成 C_{3-7} 環烷基；或

A^1 為直鏈 C_{1-4} 伸烷基，其中一或多個碳原子經選自 O、 NR^a 之雜原子置換；且 A^1 視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及 C_{1-7} 烷基組成之群的取代基取代；其中 R^a 在每次出現時獨立地為 H、 C_{1-7} 烷基或 $CH_2C(O)OH$ ；或

A^1 為 C_{3-7} 環烷基、雜環基、苯基或雜芳基，其中苯基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、鹵基- C_{1-7} 烷基、羥基、 C_{1-7} 烷氧基、鹵基、 NR^bR^c 、 OCH_2CO_2H 及 $OCH_2C(O)NH_2$ ；或 A^1 為 - C_{1-4} 伸烷基- C_{6-10} 芳基-、- C_{1-4} 伸烷基-雜芳基-或 - C_{1-4} 伸烷基-雜環基-，其 A^1 可在任一方向上；且

A^2 為一鍵或為直鏈或分支鏈 C_{1-7} 伸烷基，其視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、 C_{1-7} 烷氧基、羥基、O-乙酸根及 C_{3-7} 環烷基；

n 為 0、1、2、3、4 或 5；

其中各雜芳基為包含 5 至 10 個選自碳原子及 1 至 5 個雜原子之環原子的單環或雙環芳族環，且

各雜環基為包含 4 至 7 個選自碳原子及 1 至 5 個雜原子之環原子的單環飽和或部分飽和但為非芳族部分基團，其中雜芳基或雜環基之各雜原子獨立地選自 O、N 及 S。

在另一實施例中，本發明係關於治療需要該治療之個體對抑制中性肽鏈內切酶EC 3.4.24.11(NEP)有反應之病症或疾病的方法，該方法包含：投與個體有效量之根據式I-VIC中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以使該個體中對抑制中性肽鏈內切酶EC 3.4.24.11(NEP)有反應之病症或疾病得以治療。

在又一實施例中，本發明係關於治療以下疾病之方法：高血壓、肺循環血壓過高、獨立性收縮性高血壓、頑固性高血壓、周邊血管疾病、心臟衰竭、充血性心臟衰竭、左心室肥大、絞痛、腎功能不全(糖尿病性或非糖尿病性)、腎衰竭(包括水腫及鹽滯留)、糖尿病性腎病變、非糖尿病性腎病變、腎病症候群、絲球體腎炎、硬皮病、腎絲球硬化症、原發性腎病蛋白尿、腎血管高血壓、糖尿病性視網膜病變及末期腎病(ESRD)、內皮功能異常、舒張功能異常、肥厚型心肌病、糖尿病性心肌病、室上及室性心律不整、心房纖維顫動(AF)、心臟纖維化、心房撲動、有害血管重塑、斑塊穩定、心肌梗塞(MI)、腎纖維化、多囊性腎病(PKD)、肺動脈高血壓、腎衰竭(包括水腫及鹽滯留)、週期性水腫、梅尼爾氏病、高醛固酮症(原發性及繼發性)及高鈣尿症、腹水、青光眼、月經異常、早產、子癇前症、子宮內膜異位及生殖病症(尤其男性及女性不孕不育症、多囊卵巢症候群、植入失敗)、哮喘、阻塞性睡眠呼吸暫停、炎症、白血病、疼痛、癲癇症、情感障礙(諸如抑鬱症)及精神病狀(諸如癡呆及老年精神錯亂)、肥胖症及

胃腸病症(尤其腹瀉及大腸急躁症)、創傷癒合(尤其糖尿病性及靜脈性潰瘍及褥瘡)、敗血性休克、胃酸分泌功能異常、高腎素血症、囊性纖維化、再狹窄、第2型糖尿病、代謝症候群、糖尿病併發症及動脈粥樣硬化、男性及女性性功能障礙，該方法包含投與個體治療有效量之根據式I-VIC中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以使該個體得以治療。

在又一實施例中，本發明係關於醫藥組合物，其包含根據式I-VIC中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及一或多種醫藥學上可接受之載劑。

在又一實施例中，本發明係關於組合，其包括根據式I-VIC中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及一或多種治療活性劑之醫藥組合。

在另一實施例中，本發明係關於抑制有需要個體之中性肽鏈內切酶EC 3.4.24.11之方法，該方法包含：投與個體治療有效量之根據式I-VIC中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以使中性肽鏈內切酶EC 3.4.24.11得以抑制。

【實施方式】

本發明化合物

下文提及式I或I'化合物同樣適用於根據式IB至VIC中任一者之化合物。

下文提及本發明之實施例同樣適用於式I或I'化合物及根據式IB至VIC中任一者之化合物，只要該等實施例存在。

本文描述本發明之各種實施例。應認識到各實施例中指定之特徵可與其他指定特徵組合以提供其他實施例。

在一實施例中，本發明提供式I或I'之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C_{1-7} 烷基；

R^2 在每次出現時獨立地為 C_{1-7} 烷基、鹵基、 C_{3-7} 環烷基、羥基、 C_{1-7} 烷氧基、鹵基- C_{1-7} 烷基、 NR^bR^c 、 C_{6-10} 芳基、雜芳基或雜環基；其中 R^b 及 R^c 在每次出現時獨立地為H或 C_{1-7} 烷基；

R^3 為 $A^1C(O)X^1$ 或 A^2-R^4 ；

R^4 為芳基或雜芳基，其可為單環或雙環，且其可視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：羥基、 C_{1-7} 烷氧基、鹵基、 C_{1-7} 烷基、鹵基- C_{1-7} 烷基、 C_{6-10} 芳基、雜芳基、 $-NHS(O)_2-C_{1-7}$ 烷基、 $-SO_2$ C_{1-7} 烷基及苯甲基；

R^5 為H；且

X及 X^1 獨立地為OH、 $-O-C_{1-7}$ 烷基或 NR^bR^c ；

A^1 為直鏈 C_{1-4} 伸烷基，其視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、O-乙酸根、 C_{1-7} 烷基及 C_{3-7} 環烷基；其中兩個偕位烷基可視情況組合形成 C_{3-7} 環烷基；或

A^1 為直鏈 C_{1-4} 伸烷基，其中一或多個碳原子經選自O、 NR^a 之雜原子置換；且 A^1 視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及 C_{1-7} 烷基組成之群的取代基取代；其中 R^a 在每次出現時

獨立地為H、C₁₋₇烷基或CH₂C(O)OH；或

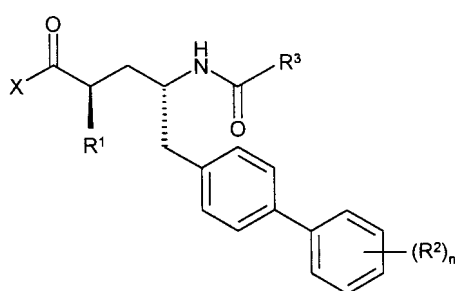
A¹為C₃₋₇環烷基、雜環基、苯基或雜芳基，其中苯基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：C₁₋₇烷基、C₃₋₇環烷基、鹵基-C₁₋₇烷基、羥基、C₁₋₇烷氧基、鹵基、NR^bR^c、OCH₂CO₂H及OCH₂C(O)NH₂；且A²為一鍵或為直鏈或分支鏈C₁₋₇伸烷基，其視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、C₁₋₇烷氧基、羥基、O-乙酸根及C₃₋₇環烷基；

n為0、1、2、3、4或5；

其中各雜芳基為包含5至10個選自碳原子及1至5個雜原子之環原子的單環或雙環芳族環，且

各雜環基為包含4至7個選自碳原子及1至5個雜原子之環原子的單環飽和或部分飽和但為非芳族部分基團，其中雜芳基或雜環基之各雜原子獨立地選自O、N及S。

某些式I或I'化合物包括式IA化合物：

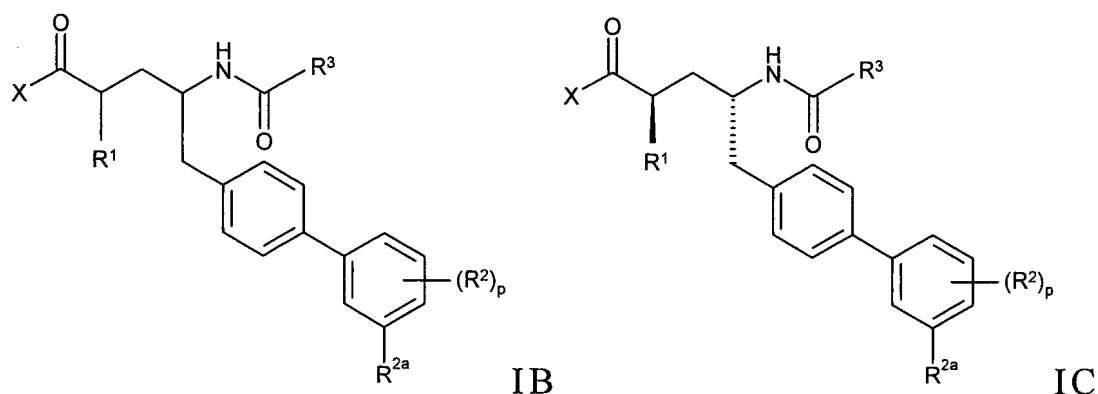


式IA

或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、R¹、R²、R³及n具有上述式I之定義。

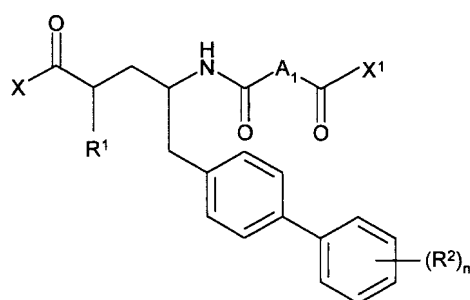
某些式I或I'化合物，其中n為1、2、3、4或5；R²為鹵基且連接於間位，且另一可選R²基團獨立地為C₁₋₇烷基、

NO₂、CN、鹵基、C₃₋₇環烷基、羥基、C₁₋₇烷氧基、鹵基-C₁₋₇烷基、NR^bR^c、C₆₋₁₀芳基、雜芳基或雜環基。該實施例例如為式IB及IC化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、R¹、R²、R³具有上述式I或I'之定義；p為0、1、2、3或4；且R^{2a}為鹵基。

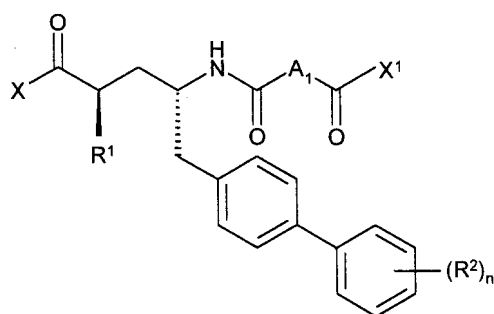
某些式I或I'化合物包括式II化合物：



式II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、X¹、A¹、R¹、R²及n具有上述式I或I'之定義。

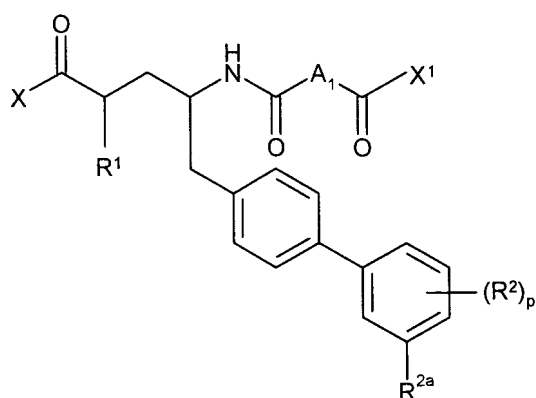
某些式I、I'或II化合物包括式IIA化合物：



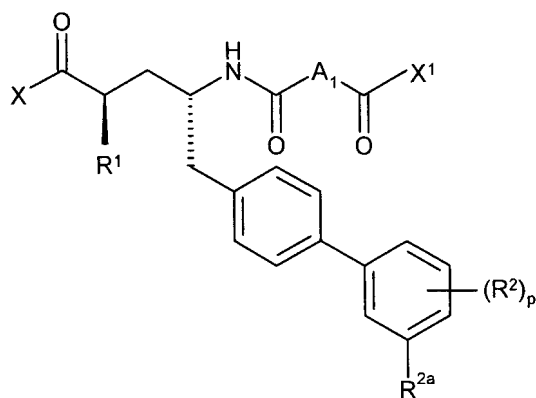
式 IIA

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X、X¹、A¹、R¹、R²及 n 具有上述式 I 或 I' 之定義。

某些式 I 或 I' 化合物包括式 IIB 及 IIC 化合物：



式 IIB



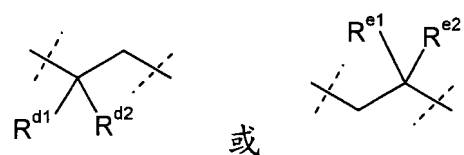
式 IIC

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X、X¹、A¹、R¹、R²具有上述式 I 或 I' 之定義；p 為 0、1、2、3 或 4，且 R^{2a} 為鹵基。

在另一實施例中，本發明提供根據式 I'、I 至 IC 及 II 至 IIC 或本文所述之任何類別及子類中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 A¹ 為直鏈 C₁₋₄ 伸烷基，其經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、O-乙酸根、C₁₋₇ 烷基及 C₃₋₇ 環烷基；其中兩個偕位烷基可視情況組合形成 C₃₋₇ 環烷基。

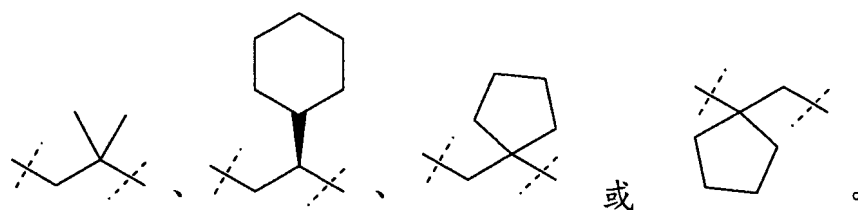
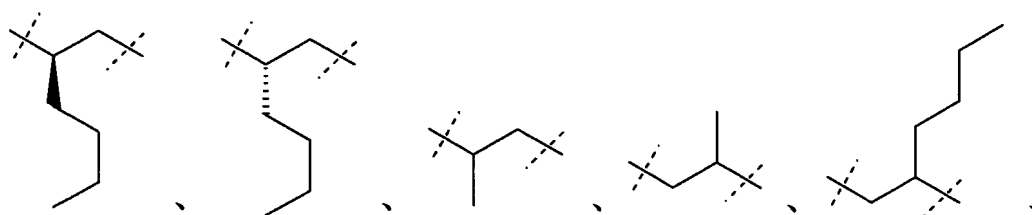
另一實施例包括根據式 I'、I 至 IC 及 II 至 IIC 或本文所述之

任何類別及子類中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 A^1 具有下式：

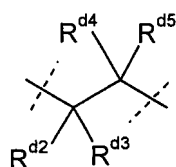


其中 R^{d1} 及 R^{d2} 獨立地為H、鹵基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{1-7} 烷基，且 R^{d1} 及 R^{d2} 中至少一者不為H；且或者 R^{d1} 及 R^{d2} 可連同其所連接之原子一起形成 C_{3-7} 環烷基；且

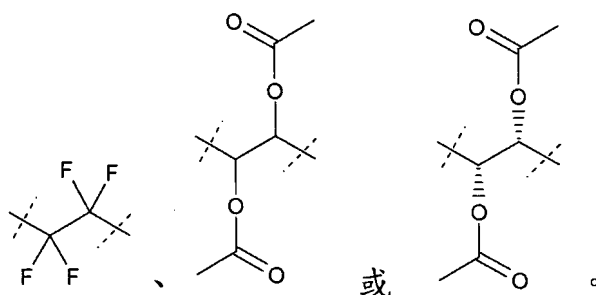
R^{e1} 及 R^{e2} 獨立地為H、鹵基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{1-7} 烷基，且 R^{e1} 及 R^{e2} 中至少一者不為H；且或者 R^{e1} 及 R^{e2} 可連同其所連接之原子一起形成 C_{3-7} 環烷基。在該實施例之一態樣中， A^1 為以下之一：



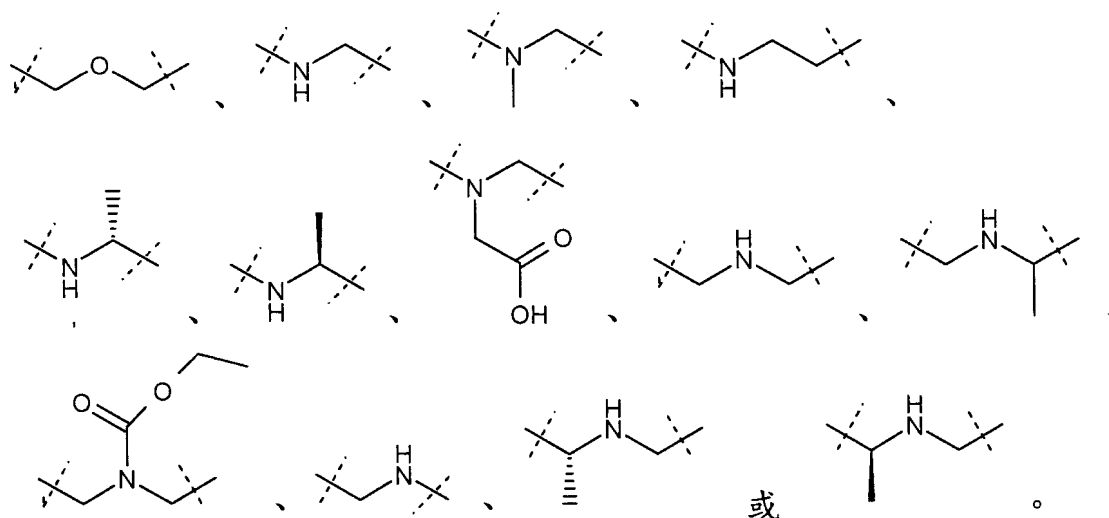
又一實施例包括根據式I'、I至IC及II至IIC或本文所述之任何類別及子類中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 A^1 具有下式：



其中 R^{d3} 、 R^{d4} 、 R^{d5} 及 R^{d6} 獨立地為 H、鹵基、O-乙酸根或 C_{1-7} 烷基，且 R^{d3} 、 R^{d4} 、 R^{d5} 及 R^{d6} 中至少一者不為 H。在該實施例之另一態樣中， A^1 為以下之一：

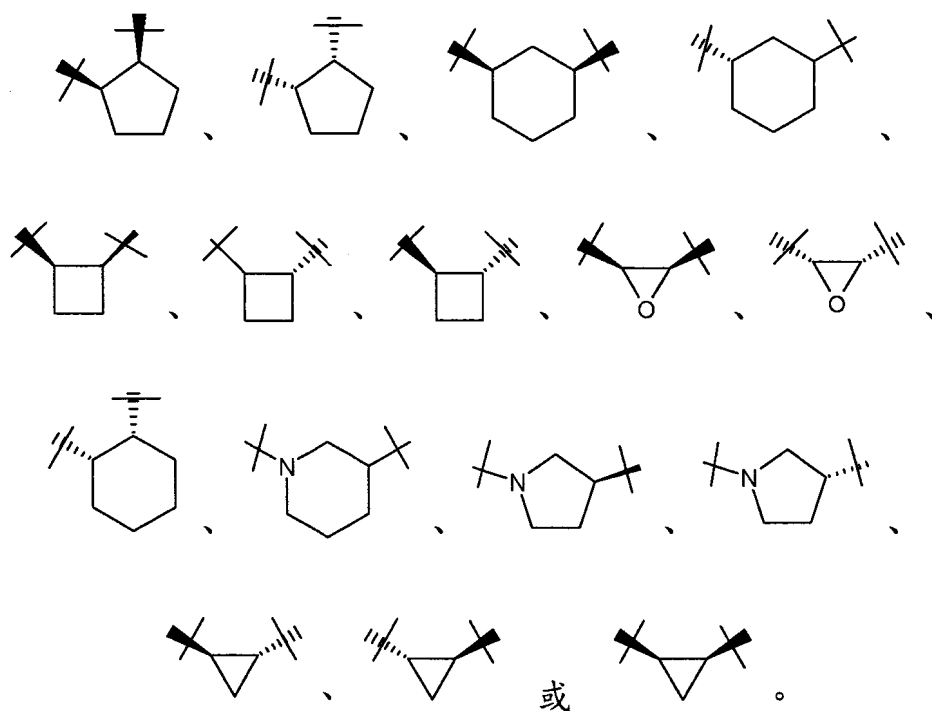


在另一實施例中，本發明提供根據式 I'、I 至 IC 及 II 至 IIC 或本文所述之任何類別及子類中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 A¹ 為直鏈 C₁₋₄ 伸烷基，其中一或多個碳原子經選自 O、NR^a 之雜原子置換；且 A¹ 視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及 C₁₋₇ 烷基組成之群的取代基取代；其中 R^a 在每次出現時獨立地為 H、C₁₋₇ 烷基或 CH₂C(O)OH。另一實施例包括根據式 I'、I 至 IC 及 II 至 IIC 中任一者之化合物，其中 A¹ 為以下之一：

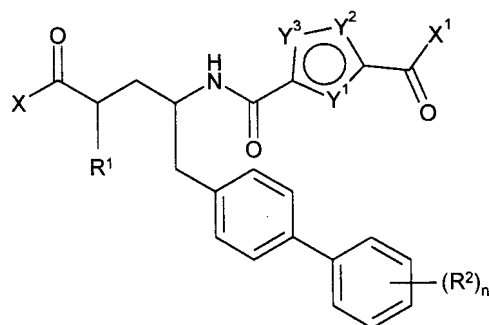


在又一實施例中，本發明提供根據式 I'、I 至 IC 及 II 至 IIC

或本文所述之任何類別及子類中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 A^1 為 C_{3-7} 環烷基、雜環基、苯基或雜芳基，其中苯基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代： C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、鹵基- C_{1-7} 烷基、羥基、 C_{1-7} 烷氧基、鹵基、 NR^bR^c 、 OCH_2CO_2H 及 $OCH_2C(O)NH_2$ 。在該實施例之一態樣中，本發明提供根據式I'、I至IC及II至IIC中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 A^1 為視情況經取代之 C_{3-7} 環烷基或視情況經取代之雜環基。另一實施例包括根據式I'、I至IC及II至IIC中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 A^1 為以下之一：

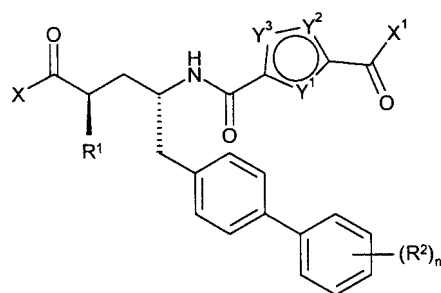


上述實施例之某些化合物包括根據式I'、I至IC及II至IIC中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 A^1 為5員環雜芳基。該實施例例如為式III化合物：



式 III

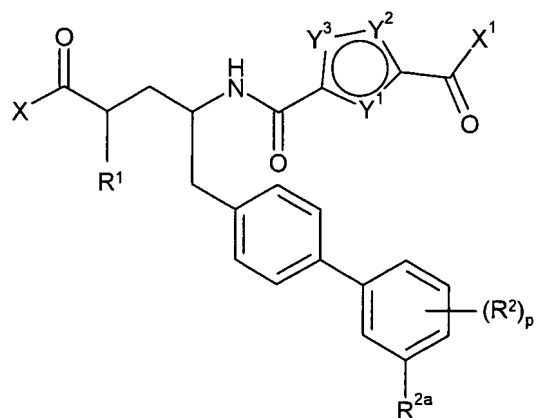
或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、X¹、R¹、R²及n具有上述式I或I'之定義，且Y¹、Y²及Y³獨立地為N、NH、S、O或CH，且與其所連接之環原子一起形成5員雜芳基環。在該實施例之一態樣中，本發明係關於式IIIA化合物：



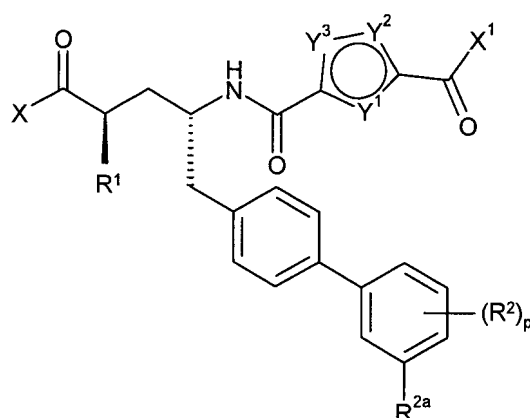
式 IIIA

或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、X¹、R¹、R²及n具有上述式I或I'之定義，且Y¹、Y²及Y³獨立地為N、NH、S、O或CH，且與其所連接之環原子一起形成5員雜芳基環。

在該實施例之另一態樣中，本發明係關於式IIIB或IIIC化合物：



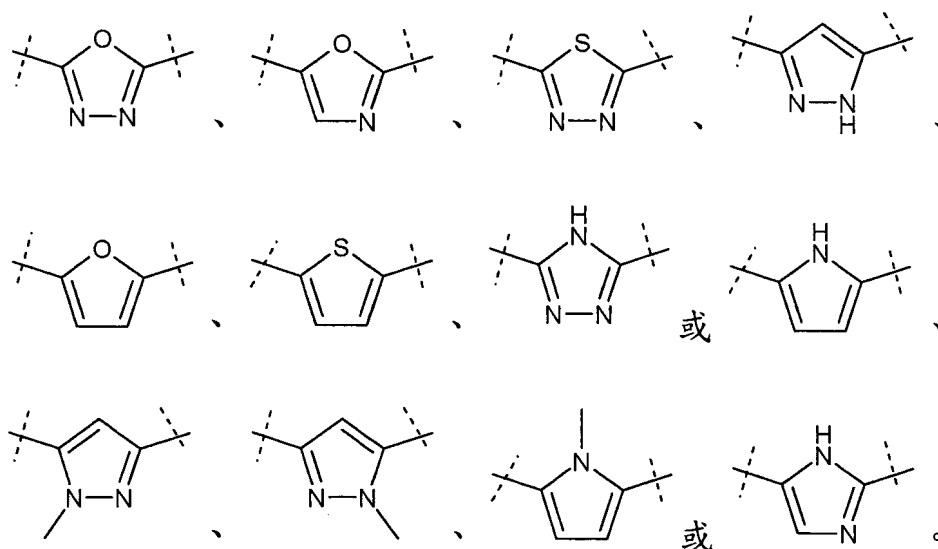
式 IIIB



式 IIIC

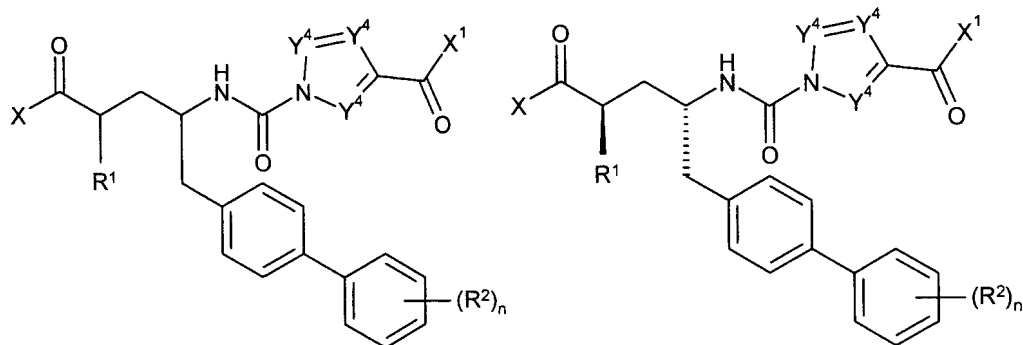
或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、X¹、R¹、R²具有上述式I之定義，且Y¹、Y²及Y³獨立地為N、NH、S、O或CH，且與其所連接之環原子一起形成5員雜芳基環，p為0、1、2、3或4，且R^{2a}為鹵基。

在另一實施例中，本發明係關於式III至IIIC化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y¹、Y²及Y³與其所連接之環原子一起形成5員雜芳基環，該環係選自呋喃、噻吩、吡咯、吡唑、噁唑、噻唑、噁二唑、噻二唑及三唑。另一實施例包括式III化合物，其中5員雜芳基為以下之一：



在上述實施例之又一態樣中，本發明係關於根據式I'、I

至 IC 及 II 至 IIC 中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 A^1 為在氮原子處連接之 5 員雜芳基。該實施例例如為式 IV 或 IVA 化合物：



式 IV

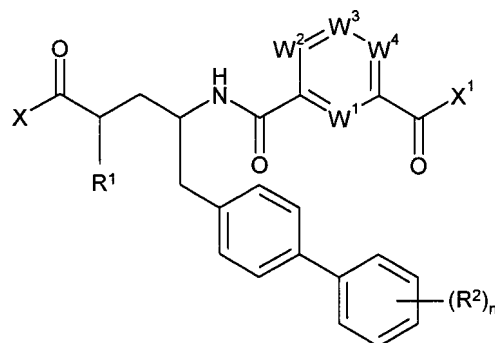
式 IVA

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 、 X^1 、 R^1 、 R^2 及 n 具有上述式 I 或 I' 之定義，且各 Y^4 獨立地為 N、S、O 或 CH。

在另一實施例中，本發明係關於式 IV 或 IVA 化合物，其中 n 為 1、2、3、4 或 5； R^2 為間位鹵基且另一可選 R^2 基團獨立地為 C_{1-7} 烷基、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{3-7} 環烷基、羥基、 C_{1-7} 烷氧基、鹵基- C_{1-7} 烷基、 NR^bR^c 、 C_{6-10} 芳基、雜芳基或雜環基。

在上述實施例之又一態樣中，本發明提供根據式 I'、I 至 IC 及 II 至 IIC 或本文所述之任何類別及子類中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 A^1 為苯基或 6 員雜芳基，其中苯基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代： C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、鹵基- C_{1-7} 烷基、羥基、 C_{1-7} 烷氧基、鹵基、 NR^bR^c 、 OCH_2CO_2H 及 $OCH_2C(O)NH_2$ 。該實施例之一態樣包括根據式 I 至 IC 及 II 至 IIC 中任一者之化合物，或其醫藥學上之

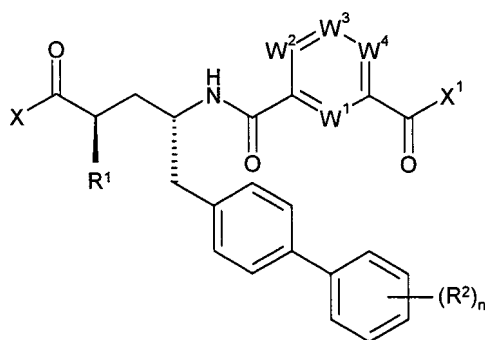
鹽，其中 A^1 連接至呈對位排列之醯胺 $C(O)NH$ 部分及 $C(O)X^1$ 部分。該實施例之另一態樣包括根據式 I'、至 IC 及 II 至 IIC 中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 A^1 連接至呈間位排列之醯胺 $C(O)NH$ 部分及 $C(O)X^1$ 部分。該實施例之化合物包括式 V 化合物：



式 V

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 、 X^1 、 R^1 、 R^2 及 n 具有上述式 I 或 I' 之定義，且 W^1 、 W^2 、 W^3 及 W^4 獨立地為 N 或 CR^e ，其中各 R^e 獨立地選自 H 、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、鹵基- C_{1-7} 烷基、羥基、 C_{1-7} 烷氧基、鹵基、 NR^bR^c 、 OCH_2CO_2H 及 $OCH_2C(O)NH_2$ 。

在另一實施例中，本發明係關於式 VA 化合物：

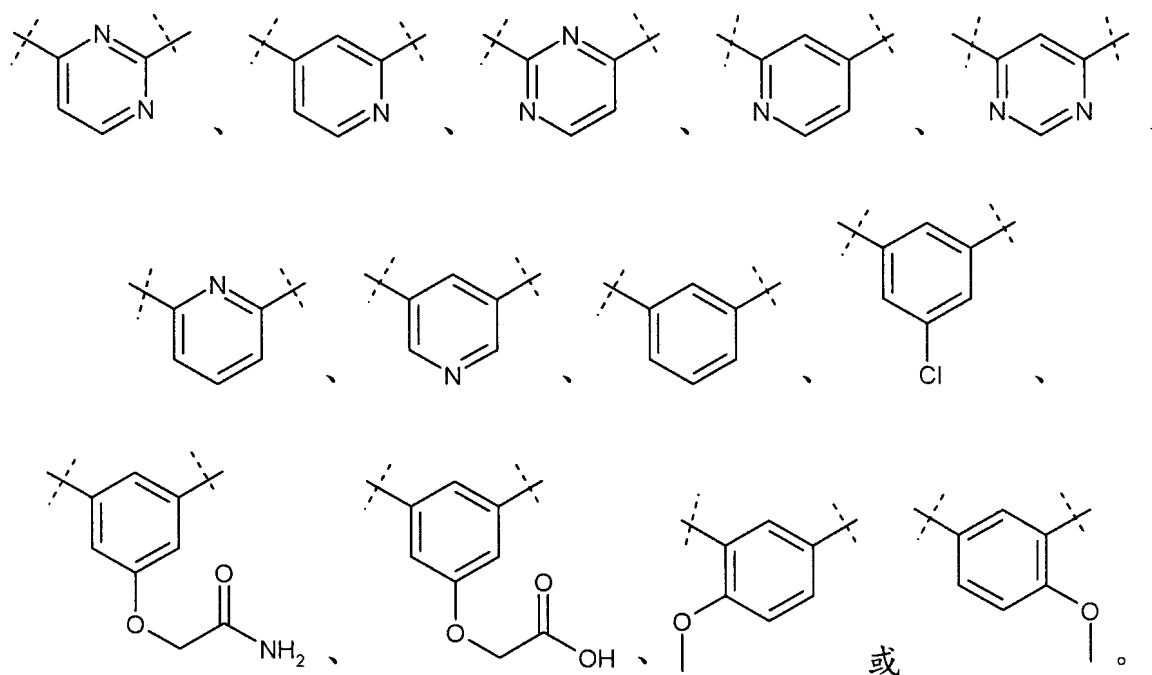


式 VA

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 W^1 、

W^2 、 W^3 及 W^4 及 n 具有上述式I、I'或V之定義。

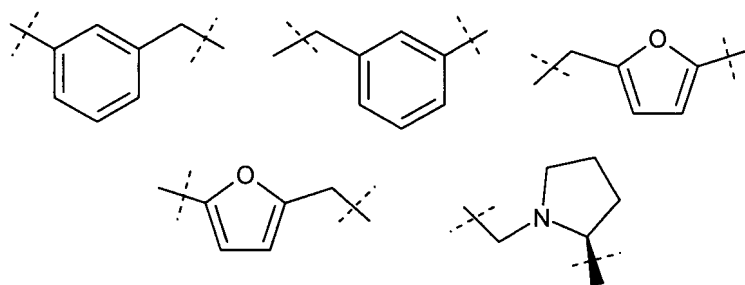
在該實施例之一態樣中，本發明係關於式V或VA化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 A^1 為苯基、吡啶或嘧啶。另一實施例包括式V或VA化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 A^1 為以下之一：



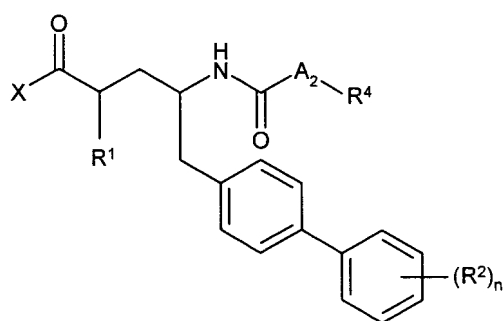
在上述實施例之另一態樣中，本發明係關於式V或VA化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 為1、2、3、4或5； R^2 為間位鹵基，且另一可選 R^2 基團獨立地為 C_{1-7} 烷基、 NO_2 、 CN 、鹵基、 C_{3-7} 環烷基、羥基、 C_{1-7} 烷氧基、鹵基- C_{1-7} 烷基、 NR^bR^c 、 C_{6-10} 芳基、雜芳基或雜環基。

上述實施例之某些化合物包括根據式I'、I至IC及II至IIC中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 A^1 為- C_{1-4} 伸烷基- C_{6-10} 芳基-、- C_{1-4} 伸烷基-雜芳基-或- C_{1-4} 伸烷基-雜環基-、- C_{6-10} 芳基- C_{1-4} -伸烷基-、-雜芳基- C_{1-4} 伸烷基或-雜環基- C_{1-4} 伸烷基-。在該實施例之一態樣中， A^1

為 $-C_{1-4}$ 伸烷基- C_{6-10} 芳基-、 $-C_{1-4}$ 伸烷基-雜芳基-或 $-C_{1-4}$ 伸烷基-雜環基-，其中伸烷基部分連接至 $C(O)NH$ 基團，且芳基、雜芳基或雜環基部分連接至 $C(O)X^1$ 。在該實施例之另一態樣中， A^1 為 $-CH_2-$ 苯基-或 $-CH_2-$ 苯基-。在該實施例之另一態樣中， A^1 為 $-CH_2-$ 雜芳基或 $-CH_2-$ 雜芳基-。在另一實施例中， A^1 為 $-CH_2-$ 雜環基或 $-CH_2-$ 雜環基-。 A^1 之代表性實例為以下：



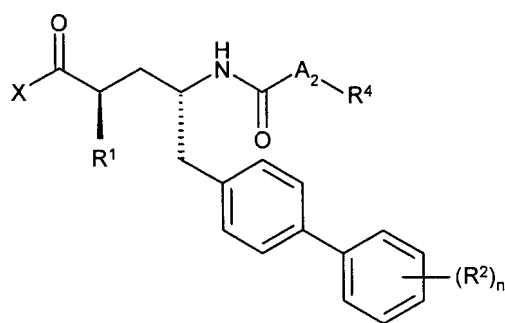
某些式 I 或 I' 化合物包括式 VI 化合物：



式 VI

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 、 A^2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 及 n 具有上述式 I 或 I' 之定義。

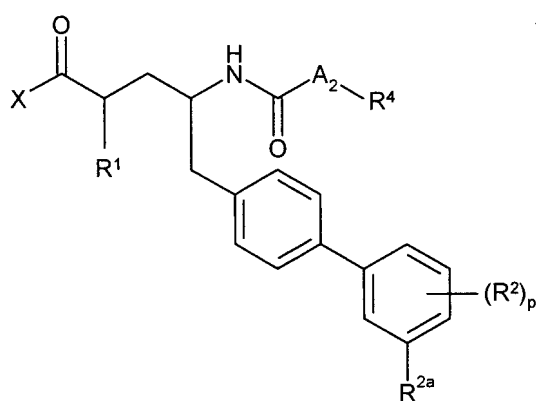
另一實施例包括式 VIA 化合物：



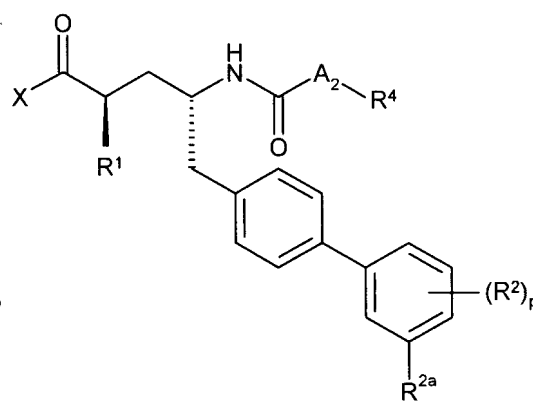
式 VIA

或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、A²、R¹、R²、R⁴及n具有上述式I或I'之定義。

某些式VI或VIA化合物包括式VIB或VIC化合物：



式 VIB



式 VIC

或其醫藥學上可接受之鹽，其中X、A²、R¹、R²、R⁴具有上述式I或I'之定義；p為0、1、2、3或4，且R^{2ᵃ}為鹵基。

該實施例之另一態樣包括根據式VI至VIC中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中A²為(CH₂)_p，且p為0、1、2或3。在該實施例之一態樣中，p為0，因此A²為一鍵。在該實施例之另一態樣中，A²為CH₂或CH₂-CH₂。

在該實施例之另一態樣中，本發明提供根據式VI至VIC中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁴為視情況經取代之C₆₋₁₀芳基。芳基之代表性實例為苯并咪唑

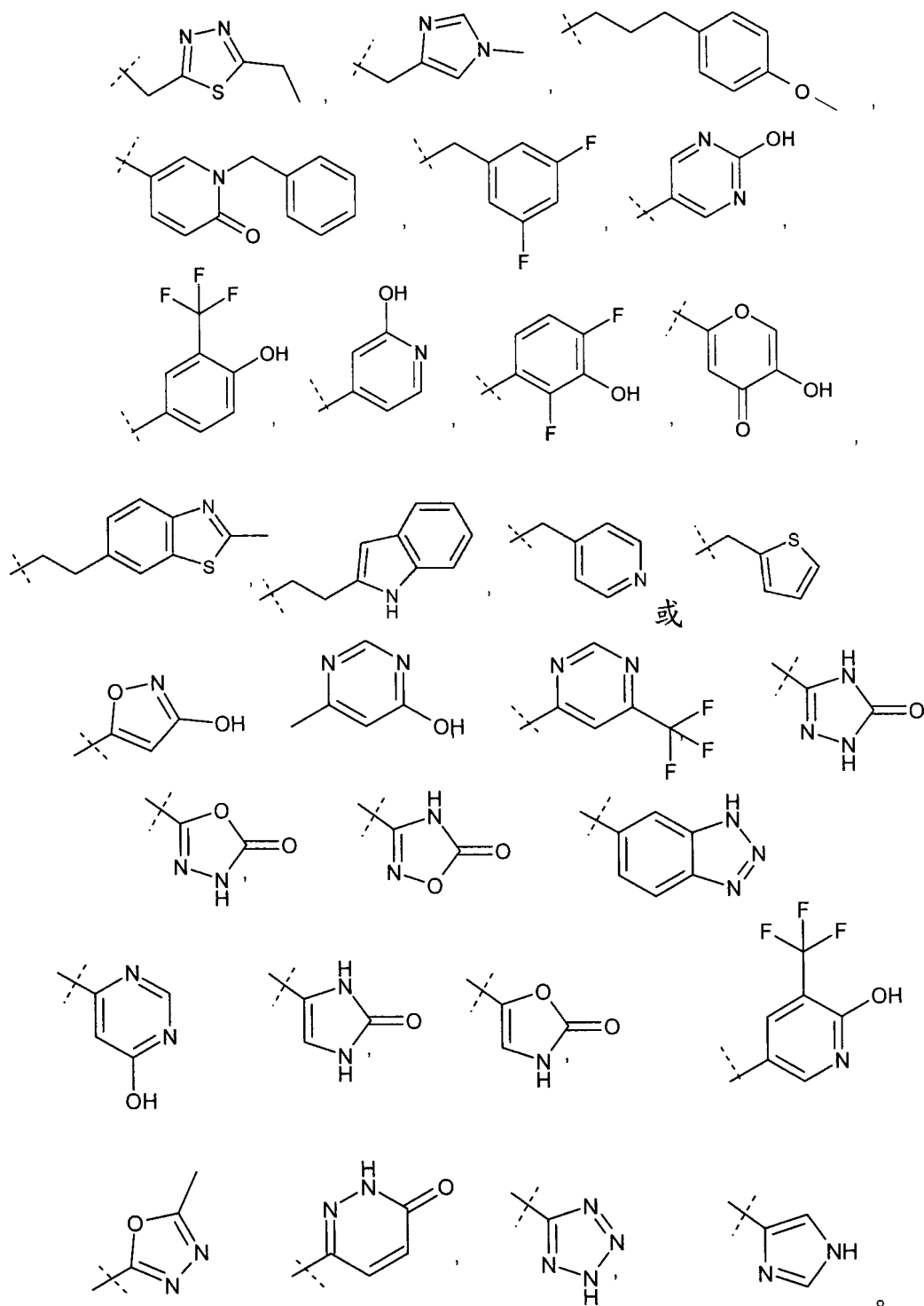
酮、苯并異噻唑酮或苯基。在該實施例之另一態樣中， R^4 為苯基。苯環上之取代基包括例如鹵基(例如F、Cl)、羥基、鹵基- C_{1-7} 烷基(例如 CF_3)、 C_{1-7} 烷氧基或 C_{1-7} 烷基。

在該實施例之另一態樣中，本發明提供根據式VI至VIC中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為視情況經取代之雙環雜芳基。

在該實施例之另一態樣中，本發明提供根據式VI至VIC中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為視情況經取代之5員或6員雜芳基。在該實施例之一態樣中， R^4 為選自由以下組成之群的6員環雜芳基：吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、側氧基-哌喃基(例如哌喃酮、視情況經取代之哌喃-4-酮、哌喃-2-酮，諸如3-羥基-哌喃-4-酮、3-羥基-哌喃-2-酮)及側氧基-吡啶基(例如吡啶酮、視情況經取代之吡啶-4-酮或吡啶-2-酮，諸如3-羥基-1-甲基-吡啶-4-酮或1-苯甲基-吡啶-2-酮)或嘧啶酮(亦即側氧基-嘧啶基)。在該實施例之另一態樣中， R^4 為選自由以下組成之群的5員環雜芳基：噁唑、吡咯、吡唑、異噁唑、三唑、四唑、噁二唑(例如1-噁-3,4-二唑、1-噁-2,4-二唑)、噁二唑酮(例如噁二唑-2-酮)、噻唑、異噻唑、噻吩、咪唑及噻二唑。 R^4 之其他代表性實例為噁唑酮、噻唑酮、噁二唑酮、三唑酮、噁唑酮、咪唑酮、吡唑酮。在另一實施例中， C_{6-10} 芳基及雜芳基上之可選取代基係選自羥基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、鹵基、鹵基- C_{1-7} 烷基或苯甲基。

在上述實施例之另一態樣中，本發明提供根據式VI至

VIC中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁴為雙環雜芳基。另一實施例包括式VI化合物，其中R⁴為吲哚基、苯并噻唑基或苯并咪唑基。R⁴之代表性實例為以下：



在一實施例中，本發明提供根據式 I'、I 至 IC、II 至 IIC、III 至 IIIC、IV、IVA、V、VA 及 VI 至 VIC 中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為甲基。

在另一實施例中，本發明提供根據式 I'、I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV、IVA、V、VA 及 VI 至 VIC 中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^2 獨立地為鹵基、烷基、烷氧基、羥基、鹵烷基，且 n 為 0、1 或 2。在式 I'、I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV、IVA、V、VA 及 VI 至 VIC 中任一者之另一實施例或其醫藥學上可接受之鹽中， n 為 1、2、3、4 或 5， R^2 為間位鹵基且另一可選 R^2 基團獨立地為鹵基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、羥基、鹵烷基。在又一實施例中，本發明提供根據式 I'、I、IA、II、IIA、III、IIIA、IV、IVA、V、VA 及 VI 至 VIC 中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 為 1 或 2， R^2 為間位鹵基且另一可選 R^2 基團為鹵基、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、羥基、鹵烷基。

在又一實施例中，本發明提供根據式 I'、I 至 IC、II 至 IIC、III 至 IIIC、IV、IVA、V、VA 及 VI 至 VIC 中任一者之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 及 X^1 獨立地為 OH 或 $-O-C_{1-7}$ 烷基(例如 O-乙基或 O-甲基)。在該實施例之一特定態樣中， X 及 X^1 為 OH。在該實施例之另一態樣中， X 及 X^1 獨立地為 $-O-C_{1-7}$ 烷基，其中烷基係經以下取代： C_{6-10} 芳基、雜芳基、雜環基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH-C_{1-6}$ 烷基或 $C(O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 。 X 或 X^1 之代表性實例為 $-O-CH_2-$

$C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ 嗎啉、 $-O-CH_2-$ 間二氧雜環戊烯酮或 $-O-$ 苯甲基。在該實施例之另一態樣中， X 及 X^1 為 $-O-C_{6-10}$ 芳基。 $-O-C_{6-10}$ 芳基之一代表性實例為 $-O-(2,3-二氫-1H-茚)$ 。

在另一實施例中， X 、 X^1 、 A^1 、 A^2 、 R^2 、 R^1 及 R^4 基團為由下文實例章節中之 X 、 X^1 、 A^1 、 A^2 、 R^2 、 R^1 及 R^4 基團定義的基團。

在另一實施例中，本發明之個別化合物為下文實例章節中所列之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

出於闡釋本說明書之目的，除非另外規定，否則以下定義將適用，且適當時，以單數使用之術語亦將包括複數，且反之亦然。

如本文所使用之術語「烷基」係指包含1至20個碳原子之完全飽和的分支或未分支(或直鏈)烴部分。烷基較佳包含1至7個碳原子，且更佳包含1至4個碳原子。烷基之代表性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基。術語「 C_{1-7} 烷基」係指具有1至7個碳原子之烴。術語「伸烷基」係指二價烷基，其中烷基係如先前所定義。

術語「烯基」係指具有至少一個碳碳雙鍵之分支或未分支烴。術語「 C_{2-7} 烯基」係指具有2至7個碳原子且包含至少一個碳碳雙鍵之烴。烯基之代表性實例為乙烯基、丙-1-烯基、烯丙基、丁烯基、異丙烯基或異丁烯基。術語「伸

烯基」係指二價烯基，其中烯基係如先前所定義。

如本文所使用之術語「鹵烷基」係指如本文所定義之烷基經一或多個如本文所定義之鹵基取代。鹵烷基較佳可為單鹵烷基、二鹵烷基或多鹵烷基(包括全鹵烷基)。單鹵烷基可在烷基內具有一個碘、溴、氯或氟。二鹵烷基及多鹵烷基可在烷基內具有兩個或兩個以上相同鹵原子或不同鹵基之組合。多鹵烷基較佳含有至多12、或10、或8、或6、或4、或3、或2個鹵基。鹵烷基之代表性實例為氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基及二氯丙基。全鹵烷基係指烷基之所有氫原子經鹵原子置換。術語「鹵基- C_{1-7} 烷基」係指具有1至7個碳原子且經一或多個鹵基取代之烴。

如本文所使用之術語「烷氧基」係指烷基-O-，其中烷基係如上文所定義。烷氧基之代表性實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、己氧基、環丙氧基-、環己氧基-及其類似基團。烷氧基較佳具有約1-7個碳，更佳約1-4個碳。

如本文所使用之術語「環烷基」係指具有3-12個碳原子、較佳3-8個或3-7個碳原子之飽和或不飽和但為非芳族之單環、雙環或三環烴基。對於雙環及三環環烷基系統，所有環均為非芳族。例示性單環烴基包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基及環己烯基。例示性雙環烴基包括冰片基、十氫萘基、雙環[2.1.1]己基、雙環

[2.2.1]庚基、雙環[2.2.1]庚烯基、雙環[2.2.2]辛基。例示性三環烴基包括金剛烷基。術語「 C_{3-7} 環烷基」係指具有3至7個碳原子之環烴基。

術語「芳基」係指環部分中具有6-10個碳原子之單環或雙環芳族烴基。術語「芳基」亦指芳族環稠合至環烷基環之基團，其中連接基團位於芳族環上或稠合之環烷基環上。芳基之代表性實例為苯基、萘基、六氫茛基、茛滿基或四氫萘基。術語「 C_{6-10} 芳基」係指環部分中具有6至10個碳原子之芳族烴基。

術語「雜芳基」包括含有5-10個選自碳原子及1至5個雜原子之環成員的單環或雙環雜芳基，且各雜原子獨立地選自O、N或S，其中S及N可氧化成各種氧化態。對於雙環雜芳基系統，該系統為完全芳族(亦即所有環為芳族)。

典型的單環雜芳基包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁-2,3-二唑基、噁-2,4-二唑基、噁-2,5-二唑基、噁-3,4-二唑基、噻-2,3-二唑基、噻-2,4-二唑基、噻-2,5-二唑基、噻-3,4-二唑基、3-、4-或5-異噻唑基、2-、4-或5-噁唑基、3-、4-或5-異噁唑基、3-或5-1,2,4-三唑基、4-或5-1,2,3-三唑基、四唑基、2-、3-或4-吡啶基、3-或4-噻嗪基、3-、4-或5-吡嗪基、2-吡嗪基、2-、4-或5-嘧啶基。

術語「雜芳基」亦指雜芳族環稠合至一或多個芳基、環脂族或雜環基環之基團，其中連接基團或連接點位於雜芳族環上或稠合之芳基環上。雙環雜芳基之代表性實例為喹

噪基、異吲噪基、吲唑基、吲嗪基、嘌呤基、喹嗪基、喹
 啉基、異喹啉基、吡啉基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、
 喹啉基、噻吩并[2,3-b]呋喃基、呋喃并[3,2-b]嘧啶基、
 5H-吡啶并[2,3-d]-o-噁嗪基、1H-吡啶并[4,3-d]噁嗪基、
 4H-咪唑并[4,5-d]噻唑基、吡嗪並[2,3-d]噻嗪基、咪唑并
 [2,1-b]噻唑基、咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基、7-苯并[b]噻
 吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并氧呋
 基、苯并噁嗪基、1H-吡咯并[1,2-b][2]苯并氮呋基、苯并
 呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、吡咯并[2,3-b]吡啶
 基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡咯并
 [3,2-b]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[4,5-c]吡啶
 基、吡啶并[4,3-d]吡啶基、吡啶并[4,3-c]吡啶基、吡啶并
 [3,4-c]吡啶基、吡啶并[3,4-d]吡啶基、吡啶并[3,4-b]吡啶
 基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡啶并[1,5-a]吡啶基、吡咯并
 [1,2-b]噻嗪基、咪唑并[1,2-c]嘧啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶
 基、吡啶并[4,3-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡啶并
 [2,3-d]嘧啶基、吡啶并[2,3-b]吡嗪基、吡啶并[3,4-b]吡嗪
 基、嘧啶并[5,4-d]嘧啶基、吡嗪并[2,3-b]吡嗪基或嘧啶并
 [4,5-d]嘧啶基。

當雜芳基部分經羥基取代時，本發明亦係關於其側氧基
 互變異構形式。舉例而言，經羥基取代之噁二唑亦包括側
 氧基-噁二唑或亦稱為噁二唑酮。互變異構化如下所示：



如本文所使用之術語「雜環基」係指視情況經取代之飽和或不飽和非芳族(部分不飽和)環或環系統，例如為3、4、5、6或7員單環，7、8、9、10、11或12員雙環，或10、11、12、13、14或15員三環系統，且含有至少一個選自O、S及N之雜原子，其中N及S亦可視情況氧化成各種氧化態。對於雙環及三環雜環基環系統，非芳族環系統定義為非完全或部分不飽和環系統。因此，雙環及三環雜環基環系統包括一個稠合之環為芳族但另一(其他)為非芳族之雜環基環系統。在一實施例中，雜環基部分表示含有5-7個環原子且視情況含有另一選自O、S或N之雜原子之飽和單環。雜環基可在雜原子或碳原子處連接。雜環基可包括稠合或橋接之環以及螺環狀環。雜環之實例包括二氫呋喃基、二氧戊環基、二氧雜環己基、二噻烷基、哌嗪基、吡咯啉、二氫哌喃基、氧雜硫啉基、二硫雜環戊基、氧硫雜環己烷基、N-硫嗎啉基、環氧乙烷基、氮丙啶基、氧雜環丁烷基、氧雜環庚烷基、吡啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啉基、四氫哌喃基、哌啶基、N-嗎啉基、哌嗪基、氮呋基、氧呋基、氧氮雜環庚烷基、氧硫雜環己烷基、硫雜環庚烷基、氮雜環庚烷基、二氧雜環庚烷基及二氮雜環庚烷基。

術語「羥基烷基」係指如上所述之烷基，其中烷基經一或多個羥基取代。

術語「羥基」包括含-OH之基團。

術語「鹵素」包括氟、溴、氯及碘。術語「全鹵化」泛指所有氫經鹵素原子置換之部分。

術語「雜原子」包括除碳或氫以外任何元素的原子。較佳雜原子為氮、氧、硫及磷。在另一實施例中，雜原子為氮、氧或硫。

應注意，一些本發明化合物之結構包括不對稱碳原子。相應地應瞭解，除非另外說明，否則本發明之範疇內包括由該不對稱性產生之異構體(例如所有對映異構體及非對映異構體)。該等異構體可利用經典的分離技術及立體化學控制合成呈實質上純之形式獲得。此外，本申請案中論述之結構及其他化合物及部分亦包括其所有互變異構體。

如本文所使用之術語「異構體」係指具有相同分子式但原子排列及構型不同的不同化合物。又，如本文所使用之術語「光學異構體」或「立體異構體」係指指定本發明化合物可能存在之任何各種立體異構構型且包括幾何異構體。應瞭解，取代基可連接於碳原子之對掌性中心。因此，本發明包括對映異構體、非對映異構體或化合物之外消旋體。「對映異構體」為一對彼此成不重疊鏡像之立體異構體。一對對映異構體之1:1混合物為「外消旋」混合物。適當時，該術語用於指外消旋混合物。「非對映異構體」為具有至少兩個不對稱原子但彼此不成鏡像之立體異構體。絕對立體化學根據Cahn-Ingold-Prelog R-S系統指定。當化合物為純對映異構體時，各對掌性碳處之立體化

學可用R或S指定。絕對構型未知的拆分化合物可視其在鈉D線之波長下使平面偏振光旋轉之方向指定為(+)或(-)(右旋或左旋)。本文所述之某些化合物含有一或多個不對稱中心或軸，且因此可產生對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式，可根據絕對立體化學定義為(R)-或(S)-。本發明意欲包括所有該等可能的異構體，包括外消旋混合物、光學純形式及中間混合物。光學活性(R)-及(S)-異構體可使用對掌性合成組元或對掌性試劑製備或使用習知技術拆分。若化合物含有雙鍵，則取代基可呈E或Z構型。若化合物含有經二取代之環烷基，則環烷基取代基可具有順式或反式構型。亦意欲包括所有互變異構形式。

本發明化合物之任何不對稱原子(例如碳或類似原子)可呈外消旋或對映異構增濃形式，例如(R)-、(S)-或(R,S)-構型。在某些實施例中，各不對稱原子之(R)-或(S)-構型具有至少50%之對映異構體過量、至少60%之對映異構體過量、至少70%之對映異構體過量、至少80%之對映異構體過量、至少90%之對映異構體過量、至少95%之對映異構體過量或至少99%之對映異構體過量。具有不飽和鍵之原子處之取代基可能時可呈順-(Z)-或反-(E)-形式。

因此，如本文所使用之本發明化合物可呈一種可能的異構體、旋轉異構體、滯轉異構體、互變異構體或其混合物形式，例如呈實質上純的幾何(順式或反式)異構體、非對映異構體、光學異構體(對映體)、外消旋體或其混合物形式。

任何所得異構體混合物可基於組分之物理化學差異例如利用層析及/或分步結晶分離成純或實質上純的幾何或光學異構體、非對映異構體、外消旋體。

最終產物或中間物之任何所得外消旋體可利用已知方法拆分成光學對映體，例如藉由分離利用光學活性酸或鹼獲得之其非對映異構鹽並釋放光學活性酸性或鹼性化合物來拆分。特定言之，因此可採用鹼性部分將本發明化合物拆分成其光學對映體，例如藉由分步結晶與光學活性酸形成之鹽來拆分，該光學活性酸例如酒石酸、二苯甲鹽基酒石酸、二乙鹽基酒石酸、二-*O,O'*-對甲苯甲鹽基酒石酸、扁桃酸、蘋果酸或樟腦-10-磺酸。外消旋產物亦可利用對掌性層析(例如高壓液相層析(HPLC))使用對掌性吸附劑拆分。

如本文所使用之術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留本發明化合物之不為生物學或其他方面不合需要的生物效力及性質的鹽。在許多情況下，本發明化合物因存在胺基及/或羧基或其類似基團而能夠形成酸及/或鹼鹽。醫藥學上可接受之酸加成鹽可與無機酸及有機酸形成，例如乙酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、苯紫鹽(hibenzate)、鹽酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、苯酸鹽、2-

苯磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥苯酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、糖酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及三氟乙酸鹽。可衍生出鹽之無機酸包括例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物。可衍生出鹽之有機酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似物。醫藥學上可接受之鹼加成鹽可與無機及有機鹼形成。可衍生出鹽之無機鹼包括例如鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁及其類似物；尤其較佳為銨、鉀、鈉、鈣及鎂鹽。可衍生出鹽之有機鹼包括例如一級、二級及三級胺、經取代胺(包括天然存在之經取代胺)、環胺、鹼性離子交換樹脂及其類似物，尤其諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺及乙醇胺。本發明之醫藥學上可接受之鹽可利用習知化學方法由母體化合物、鹼性或酸性部分合成。一般而言，該等鹽可藉由使該等化合物之游離酸形式與化學計量之量的適當鹼(諸如鈉、鈣、鎂或鉀之氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽或其類似物)反應或藉由使該等化合物之游離鹼形式與化學計量之量的適當酸反應來製備。該等反應通常在水中或在有機溶劑中或在兩者之混合物中進行。一般而言，可行時，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈之非水性介質較佳。其他適合鹽之清單可見於例如「Remington's

Pharmaceutical Sciences」，第 20 版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)；及 Stahl 及 Wermuth 之「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

任何本文所給出之式亦意欲表示化合物之未經標記形式以及經同位素標記之形式。舉例而言，本文之任何式中由「H」表示的任何氫均意欲表示氫的所有同位素形式(例如 ^1H 、 ^2H 或D、 ^3H)；本文之任何式中由「C」表示的任何碳均意欲表示碳的所有同位素形式(例如 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C)；由「N」表示的任何氮均意欲表示氮的所有同位素形式(例如 ^{14}N 、 ^{15}N)。本發明中包括之同位素之其他實例包括氧、硫、磷、氟、碘及氯之同位素，諸如 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。本發明包括如本文所定義之各種經同位素標記之化合物，例如存在放射性同位素(諸如 ^3H 、 ^{13}C 及 ^{14}C)之化合物。在一實施例中，本文之式中的原子以其天然豐度存在。在另一實施例中，一或多個氫原子可富含 ^2H ；或/及一或多個碳原子可富含 ^{11}C 、 ^{13}C 或 ^{14}C ；或/及一或多個氮可富含 ^{14}N 。該等經同位素標記之化合物適用於代謝研究(用 ^{14}C)、反應動力學研究(用例如 ^2H 或 ^3H)、偵測或成像技術，諸如正電子發射斷層攝影術(PET)或單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)(包括藥物或受質組織分佈檢定)，或適用於患者之放射性治療。特定言之， ^{18}F 或經標記化合物可能特別合乎PET或SPECT研究之需要。本發明之經同位素標記之化合物及其前藥一般可藉由執行下文描述之

流程或實例及製備中揭示之程序用可輕易獲得之經同位素標記之試劑替代未經同位素標記之試劑來製備。

另外，富含重同位素(尤其氘(亦即 ^2H 或D))可提供某些由較高代謝穩定性產生的治療優勢，例如活體內半衰期增加、或劑量需求減少、或治療指數提高。應瞭解，在此情形中氘視為根據式 I'、I 至 VIC 中任一者之化合物的取代基。該重同位素(尤其氘)之濃度可由同位素增濃因素定義。如本文所使用之術語「同位素增濃因素」意謂指定同位素之同位素豐度與天然豐度之間的比率。若本發明化合物中之取代基指示為氘，則該化合物的各指定氘原子的同位素增濃因素為至少 3500(各指定氘原子處的氘併入量為 52.5%)、至少 4000(氘併入量為 60%)、至少 4500(氘併入量為 67.5%)、至少 5000(氘併入量為 75%)、至少 5500(氘併入量為 82.5%)、至少 6000(氘併入量為 90%)、至少 6333.3(氘併入量為 95%)、至少 6466.7(氘併入量為 97%)、至少 6600(氘併入量為 99%)或至少 6633.3(氘併入量為 99.5%)。

根據式 I'、I 至 VIC 中任一者之同位素增濃化合物一般可利用熟習此項技術者已知之習知技術或利用類似於隨附之實例及製備中所述之方法使用適當的同位素增濃試劑替代先前使用之非增濃試劑來製備。

本發明之醫藥學上可接受之溶劑合物包括結晶溶劑可經同位素取代之溶劑合物，例如 D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO。

含有能夠充當氫鍵之供體及/或接受體之基團的本發明化合物(亦即根據式 I'、I 至 VIC 中任一者之化合物)可能能

夠與適合的共晶體形成體形成共晶體。該等共晶體可由根據式 I'、I 至 VIC 中任一者之化合物利用已知共晶體形成程序製備。該等程序包括碾磨、加熱、共昇華、共熔融或在溶液中使根據式 I'、I 至 VIC 中任一者之化合物與共晶體形成體在結晶條件下接觸並分離由此形成之共晶體。適合的共晶體形成體包括 WO 2004/078163 中所述者。因此，本發明進一步提供包含根據式 I' 及 I 至 VIC 中任一者之化合物之共晶體。

如本文所使用之術語「醫藥學上可接受之載劑」包括一般技術者所已知之任何及所有溶劑、分散介質、包衣、界面活性劑、抗氧化劑、防腐劑(例如抗細菌劑、抗真菌劑)、等張劑、吸收延遲劑、鹽、防腐劑、藥物、藥物穩定劑、黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、染料、其類似物質及組合(參見例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版. Mack Printing Company, 1990, 第 1289-1329 頁)。除非任何習知載劑與活性成分不相容，否則涵蓋其在治療劑或醫藥組合物中之使用。

術語本發明化合物之「治療有效量」係指本發明化合物之量將引發個體之生物或醫學反應，例如降低或抑制酶或蛋白質活性、或改善症狀、減輕病狀、減緩或延遲疾病進展、或預防疾病等。在一非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指本發明化合物之量當投與個體時有效(1)至少部分減輕、抑制、預防及/或改善以下病狀或病症或疾病或其症狀：(i)可藉由抑制中性肽鏈內切酶 EC 3.4.24.11 改

善或(ii)與中性肽鏈內切酶EC 3.4.24.11活性相關或(iii)特徵在於中性肽鏈內切酶EC 3.4.24.11之活性異常；或(2)降低或抑制中性肽鏈內切酶EC 3.4.24.11之活性；或(3)減少或抑制中性肽鏈內切酶EC 3.4.24.11之表現。在另一非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指本發明化合物之量當投與細胞或組織或非細胞生物材料或介質時有效至少部分降低或抑制中性肽鏈內切酶EC 3.4.24.11之活性；或至少部分減少或抑制中性肽鏈內切酶EC 3.4.24.11之表現。

如本文所使用之術語「個體」係指動物。動物較佳為哺乳動物。個體亦指例如靈長類動物(例如人類)、牛、綿羊、山羊、馬、犬、貓、兔、大鼠、小鼠、魚類、鳥類及其類似物。在一較佳實施例中，個體為人類。

如本文所使用之術語「抑制」係指降低或抑止指定病狀、症狀或病症或疾病，或顯著降低生物活性或過程之基線活性。

在一實施例中，如本文所使用之術語「治療」任何疾病或病症係指改善疾病或病症(亦即減緩或阻止或減弱疾病或其至少一種臨床症狀之發展)。在另一實施例中，「治療」係指減輕或改善至少一個身體參數，包括患者可能不可辨別的參數。在又一實施例中，「治療」係指在身體(例如可辨別症狀之穩定)、生理學(例如身體參數之穩定)方面或在該兩個方面調節疾病或病症。在又一實施例中，「治療」係指阻止或延遲疾病或病症之發作或發展或進展。

除非本文另外指出或明顯與上下文抵觸，否則如本文所使用之術語「一」、「該」及本發明上下文(尤其申請專利範圍上下文)使用之類似術語應解釋為涵蓋單數與複數。

術語「高血壓」係指血管內之血液壓力高於其在體內循環之正常值的病狀。當收縮壓超過150 mmHg或舒張壓超過90 mmHg持續一段時間時，對身體產生傷害。舉例而言，過高收縮壓可能會使任何地方之血管破裂，且當其發生在腦內時，導致中風。高血壓亦可能會引起血管變厚及變窄，此最終可導致動脈粥樣硬化。

術語「第2型糖尿病」(包括與高血壓相關之第2型糖尿病)係指胰臟因胰臟 β 細胞功能受損而不分泌足夠的胰島素及/或對所產生之胰島素不敏感(胰島素抵抗)的疾病。通常，空腹血漿葡萄糖小於126 mg/dL，而糖尿病前期為例如特徵在於一種以下狀況的病狀：空腹葡萄糖異常(110-125 mg/dL)及葡萄糖耐受性異常(空腹葡萄糖含量小於126 mg/dL且餐後葡萄糖含量在140 mg/dL與199 mg/dL之間)。第2型糖尿病可與或不與高血壓相關。例如非裔美國人、拉美裔美國人(Latino/Hispanic American)、土著美國人、土著美國人、亞裔美國人及太平洋島民時常出現糖尿病。胰島素抵抗之指標包括HbA1C、HOMA IR、量測膠原蛋白片段、尿中之TGF- β 、PAI-1及前腎素。

除非本文另外指出或明顯與上下文抵觸，否則本文所述之所有方法可以任何適合的順序執行。除非另外主張，否則使用本文提供之任何實例或例示性語言(例如「諸如」)

僅意欲更好地說明本發明且不對本發明之範疇造成限制。

本發明化合物可以游離形式、其鹽或其前藥衍生物形式獲得。

當同一分子中存在鹼性基團與酸性基團時，本發明化合物亦可形成內鹽，例如兩性離子分子。

本發明亦提供本發明化合物之前藥，其在活體內轉化成本發明化合物。前藥為在投與個體該前藥後，經由活體內生理作用(諸如水解、代謝及其類似作用)化學改質成本發明化合物的活性或非活性化合物。熟習此項技術者熟知涉及前藥製備及使用之適用性及技術。前藥在概念上可分成兩個非排他性之類別，亦即生物前驅體前藥及載體前藥。參見 *The Practice of Medicinal Chemistry*, 第 31-32 章 (Wermuth 編, Academic Press, San Diego, Calif., 2001)。一般而言，生物前驅體前藥為含有一或多個保護基且藉由代謝或溶劑分解轉化成活性形式的非活性或與相應活性藥物化合物相比活性較低的化合物。活性藥物形式與任何釋放之代謝產物均應具有可接受之低毒性。載體前藥為含有例如提高吸收及/或局部傳遞至作用部位之轉運部分的藥物化合物。對於該載體前藥，藥物部分與轉運部分之間的鍵聯理想地為共價鍵，前藥為非活性的或活性低於藥物化合物，且任何釋放之轉運部分在可接受程度上無毒。對於轉運部分意欲增強吸收之前藥，轉運部分之釋放通常應快速。在其他情況下，希望利用提供緩慢釋放之部分，例如某些聚合物或其他部分，諸如環糊精。載體前藥可例如用

於改良一或多種以下性質：增加親脂性、增加藥理學作用持續時間、增加位點特異性、降低毒性及不良反應、及/或改良藥物調配物(例如穩定性、水溶性、抑制不合需要之感官或生理化學性質)。舉例而言，可藉由(a)用親脂性羧酸(例如具有至少一個親脂性部分之羧酸)酯化羥基或(b)用親脂性醇(例如具有至少一個親脂性部分之醇，例如脂族醇)酯化羧酸基團來增加親脂性。

例示性前藥為例如游離羧酸之酯、及硫醇之S-醯基衍生物、及醇或酚之O-醯基衍生物，其中醯基具有本文所定義之含義。較佳為可在生理條件下藉由溶劑分解轉化成母體羧酸之醫藥學上可接受之酯衍生物，例如低碳烷基酯、環烷基酯、低碳烯基酯、苯甲基酯、單取代或二取代低碳烷基酯，諸如 ω -(胺基、單或二低碳烷基胺基、羧基、低碳烷氧基羧基)-低碳烷基酯、 α -(低碳烷醯基氧基、低碳烷氧基羧基或二-低碳烷基胺基羧基)-低碳烷基酯，諸如特戊醯氧甲基酯及此項技術中習用之其類似物。另外，胺已掩蔽成經芳基羧氧基甲基取代之衍生物，其在活體內經酯酶裂解而釋放游離藥物及甲醛(Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989))。此外，含酸性NH基團之藥物(諸如咪唑、醯亞胺、吲哚及其類似物)已經N-醯氧基甲基掩蔽(Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985))。羥基已掩蔽成酯及醚。EP 039,051(Sloan及Little)揭示曼尼希鹼(Mannich-base)異羥肼酸前藥、其製備及用途。

此外，本發明化合物(包括其鹽)亦可以其水合物形式獲

得，或可包括用於其結晶之其他溶劑。

一般合成態樣

本發明之化合物可使用以下流程、實例中描述之方法及藉由使用此項技術公認之技術合成。本發明包括本文所述之所有化合物作為化合物。本發明化合物可根據至少一種流程1-3中所述之方法合成。

在本文之範疇內，除非上下文另外說明，否則指定不為本發明化合物之特定所要最終產物的組分的可輕易移除之基團為「保護基」。該等保護基對官能基之保護、保護基本身及其裂解反應描述於例如標準參考著作中，諸如J. F. W. McOmie, 「Protective Groups in Organic Chemistry」, Plenum Press, London and New York 1973；T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第3版, Wiley, New York 1999。

具有至少一個成鹽基團之本發明化合物之鹽可以本身已知之方式製備。舉例而言，具有酸基之本發明化合物之鹽可例如藉由用以下處理化合物來形成：金屬化合物，諸如適合有機羧酸之鹼金屬鹽，例如2-乙基己酸之鈉鹽；有機鹼金屬或鹼土金屬化合物，諸如相應的氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽，諸如鈉或鉀之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽；相應的鈣化合物或氨或適合有機胺，較佳使用化學計量之量或僅少量過量之成鹽劑。本發明化合物之酸加成鹽係以習用方式獲得，例如藉由用酸或適合陰離子交換試劑處理化合物。含有形成酸及鹼鹽之基團(例如游離羧基及

游離胺基)之本發明化合物之內鹽可例如藉由例如用弱鹼來中和鹽(諸如酸加成鹽)至等電點或藉由用離子交換劑處理來形成。

可以習用方式使鹽轉化成游離化合物；可例如藉由用適合酸處理來轉化金屬及銨鹽；且可例如藉由用適合鹼試劑處理來轉化酸加成鹽。

可根據本發明獲得之異構體之混合物可以本身已知之方式分離成個別異構體；非對映異構體可例如藉由分配於多相溶劑混合物之間、再結晶及/或層析分離(例如經由矽膠或經由例如逆相管柱中壓液相層析)分離；且外消旋體可例如藉由與形成光學純鹽之試劑形成鹽且例如藉助於分步結晶或經由光學活性管柱物質之層析對可如此獲得之非對映異構體混合物進行分離來分離。

中間物及最終產物可根據標準方法處理及/或純化，例如使用層析法、分配法、(再)結晶及其類似方法。

以下一般適用於上文及下文提及之所有方法。

所有以上提及之方法步驟均可在本身已知之反應條件下進行，包括特別提及之在無或通常有溶劑或稀釋劑存在下(溶劑或稀釋劑包括例如對所用試劑及溶解用試劑而言為惰性的溶劑或稀釋劑)，在無或有催化劑、縮合或中和劑存在下(催化劑、縮合或中和劑例如為離子交換劑，諸如陽離子交換劑，例如呈H⁺形式，視反應及/或反應物之性質而定)，在低溫、常溫或高溫下(例如在約-100°C至約190°C之溫度範圍內，包括例如在約-80°C至約150°C下，

例如在 -80°C 至 -60°C 下，在室溫下，在 -20°C 至 40°C 下或在回流溫度下)，在大氣壓下或在密閉容器中(適當時在壓力下)及/或在惰性氛圍中(例如在氫氣或氮氣氛圍下)。

可例如類似於「其他方法步驟」中所描述之方法在所有反應階段將形成之異構體混合物分離成個別異構體(例如非對映異構體或對映異構體)，或任何所要異構體混合物(例如非對映異構體外消旋體或混合物)。

除非方法描述中另外指出，否則適於任何特定反應之溶劑所選自的溶劑包括特別提及之溶劑，或例如水；酯，諸如低碳烷羧酸低碳烷基酯，例如乙酸乙酯；醚，諸如脂族醚(例如乙醚)或環狀醚(例如四氫呋喃或二噁烷)；液體芳族烴，諸如苯或甲苯；醇，諸如甲醇、乙醇或1-丙醇或2-丙醇；腈，諸如乙腈；鹵化烴，諸如二氯甲烷或氯仿；醯胺，諸如二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺；鹼，諸如雜環氮鹼，例如吡啶或N-甲基吡咯啶-2-酮；羧酸酐，諸如低碳烷酸酐，例如乙酸酐；環狀、直鏈或分支鏈烴，諸如環己烷、己烷或異戊烷、甲基環己烷；或彼等溶劑之混合物，例如水溶液。該等溶劑混合物亦可用於處理中，例如層析或分配。

化合物(包括其鹽)亦可以水合物形式獲得，或其晶體可例如包括用於結晶之溶劑。可存在不同結晶形式。

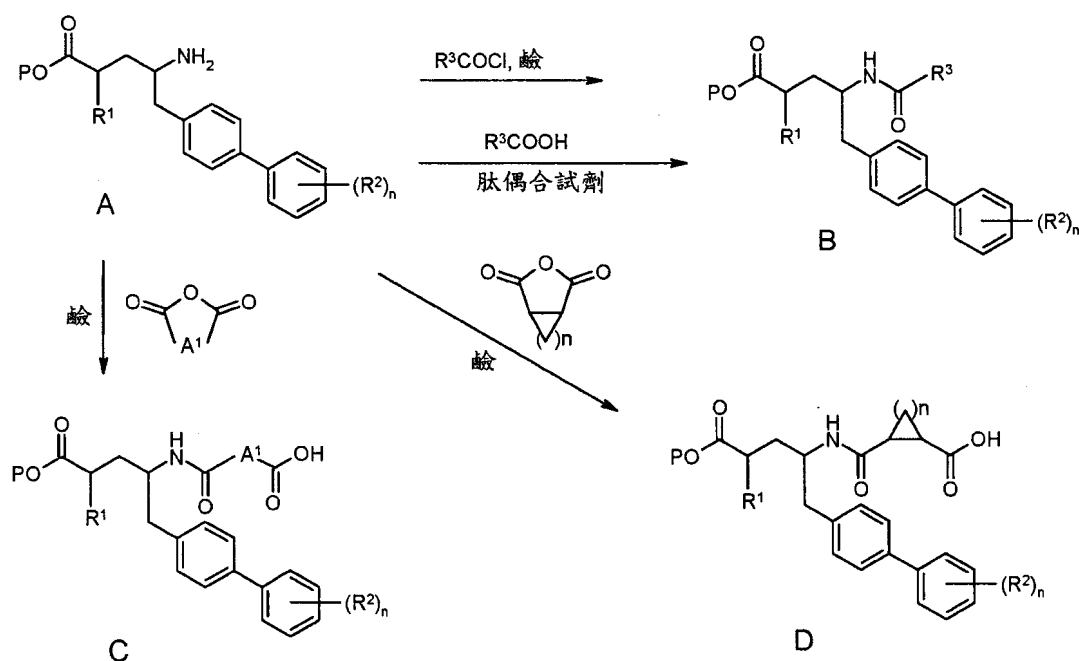
本發明亦係關於以下方法形式，其中使用可在方法之任何階段以中間物形式獲得之化合物作為起始物質且進行其餘方法步驟，或其中在反應條件下形成起始物質或起始物

質以衍生物形式(例如受保護形式或鹽形式)使用，或可藉由本發明方法獲得之化合物在方法條件下產生且現場進一步處理。

用於合成本發明化合物之所有起始物質、構築嵌段、試劑、酸、鹼、脫水劑、溶劑及催化劑均可自市面上購得，或可利用一般技術者已知之有機合成方法(Houben-Weyl第4版1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, 第21卷)製備。

根據式 I' 及 I 至 VIC 中任一者之化合物通常可根據下文提供之流程 1 至 3 製備。

本文所述化合物之一般製備及合成方法說明於流程 1、2、3 及 4 中。

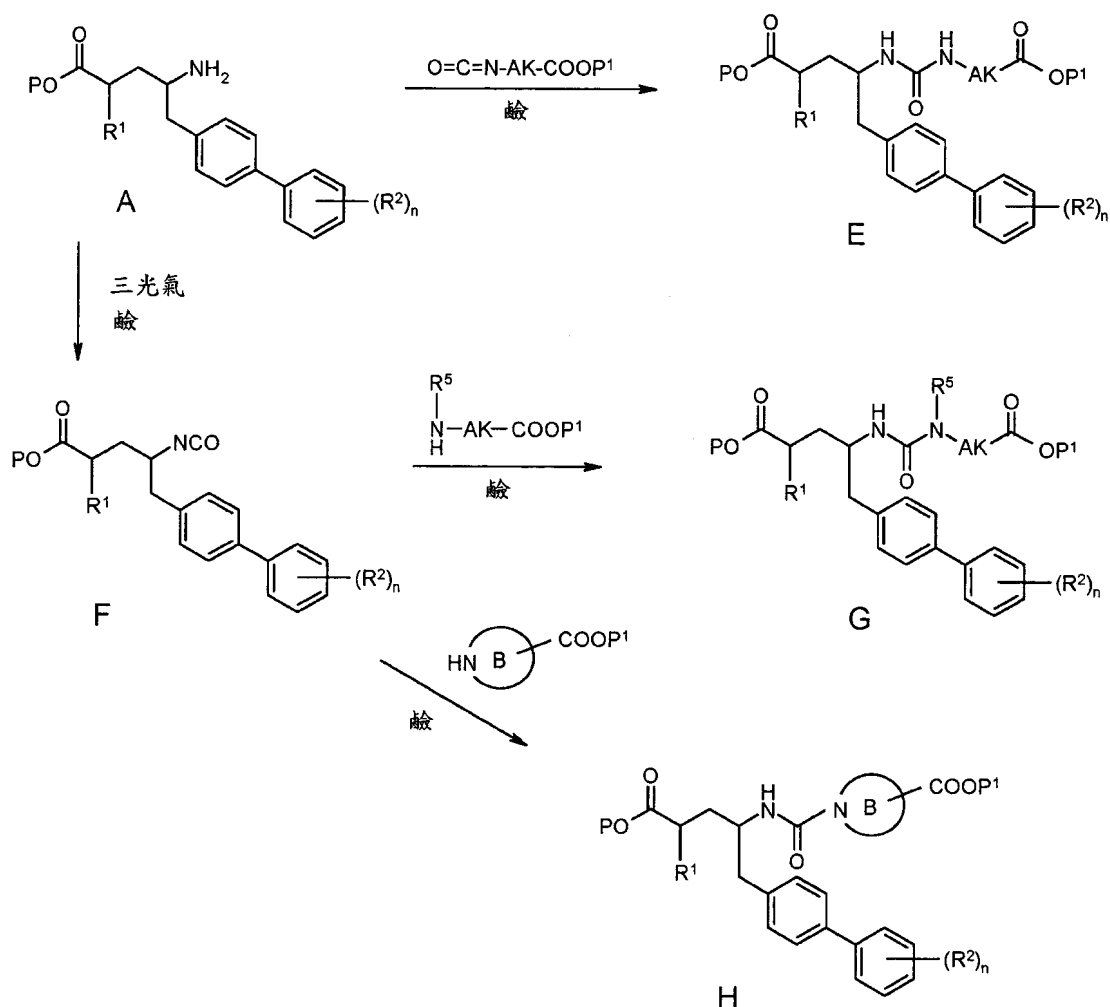


流程 1

根據美國專利 US 5,217,996 或 WO 2008083967 中描述之途徑製備中間物 A 或其鹽，其中 P 為烷基或苯甲基且 R^1 係如

上述式I或I'中所定義。藉由在鹼(諸如但不限於吡啶、三乙胺及二異丙基乙胺)存在下縮合中間物A與烷基或芳基酸氯化物製備醯胺B(其中 R^3 係如上文所定義)。亦可使用偶合試劑(諸如但不限於EDCI或HATU)使中間物A經由與多種烷基或芳基羧酸進行醯胺化反應轉化成式B化合物。在鹼(諸如但不限於吡啶、三乙胺及二異丙基乙胺)存在下，由中間物A經由與適當酸酐反應獲得式C化合物(其中 A^1 係如上文所定義)。類似地，可使用雙環狀酸酐(其中 $n=1-4$)獲得式D化合物(其中 A^1 為環烷基)。

流程2說明根據式I'、I至IC及II至IIC中任一者之化合物之合成，其中 A^1 為一個碳經氮原子置換之直鏈 C_{1-4} 伸烷基，或 A^1 為雜環基或雜芳基。

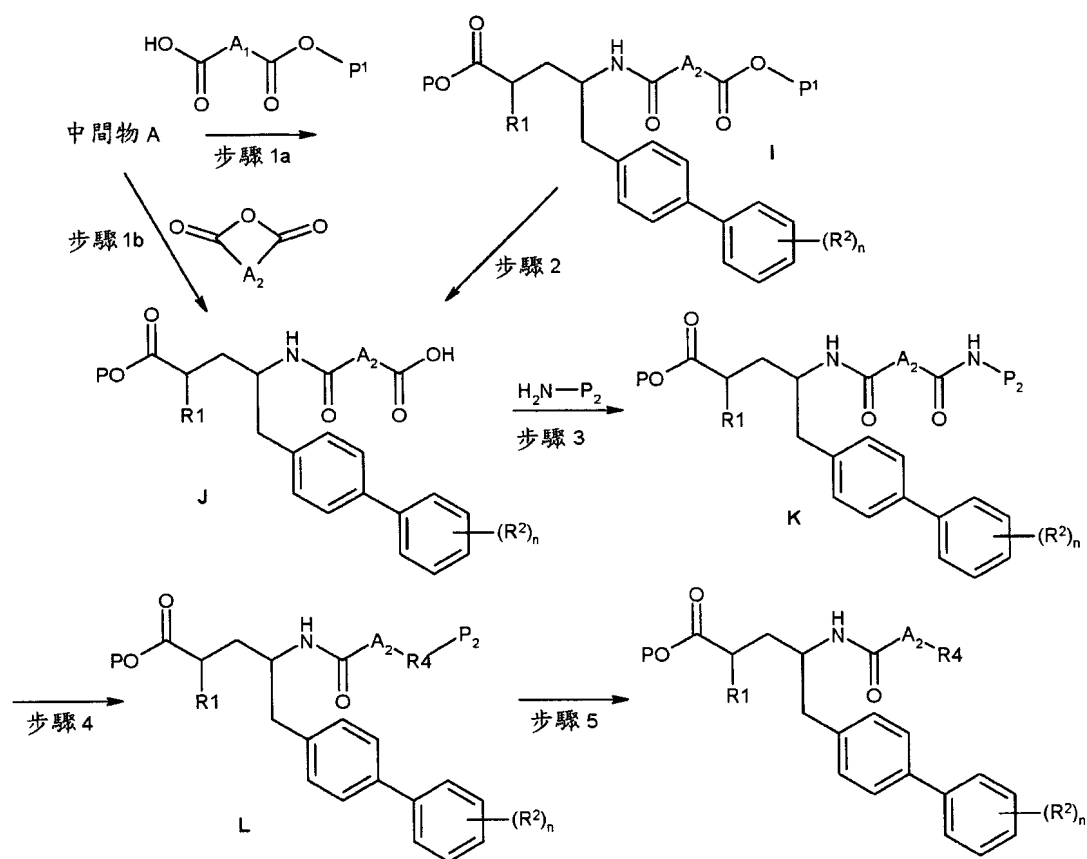


流程 2

在鹼(諸如但不限於吡啶、三乙胺及二異丙基乙胺)存在下，由中間物A經由與異氰酸烷基酯(其中 P^1 為烷基或苯甲基且AK為烷基)反應製備由化合物E表示的根據式II至IIC中任一者之化合物(其中 A^1 為一個碳經氮原子置換之直鏈 C_{1-4} 伸烷基)。或者，在鹼(諸如但不限於 NaHCO_3)存在下，利用試劑(諸如但不限於三光氣)使中間物A轉化成異氰酸酯F。藉由在鹼(諸如但不限於 NaHCO_3)存在下，使化合物F與適當的經保護胺基酸反應製備由化合物G表示的經取代類似物。類似地，藉由使化合物F與經保護環狀胺基酸(其中B為雜環基或雜芳基且羧酸根可連接於不為雜原子所佔

之任何位置)反應製備由化合物H表示的根據式II至IIC中任一者之化合物(其中 A^1 為連接於 $C(O)NH$ 醯胺鍵之含氮原子之雜環基或雜芳基)。利用標準水解方法使用鹼(諸如但不限於NaOH或LiOH)使化合物B至H轉化成其相應的羧酸(P 、 $P^1=H$)。水解反應在周圍溫度或高溫下進行。當 P 或 P^1 為苯甲基時,脫除保護基之較佳方法為在催化劑(諸如但不限於鈀/碳)存在下在大氣壓或高壓下氫化。

流程3說明式V化合物之合成,其中 R^4 為四唑。

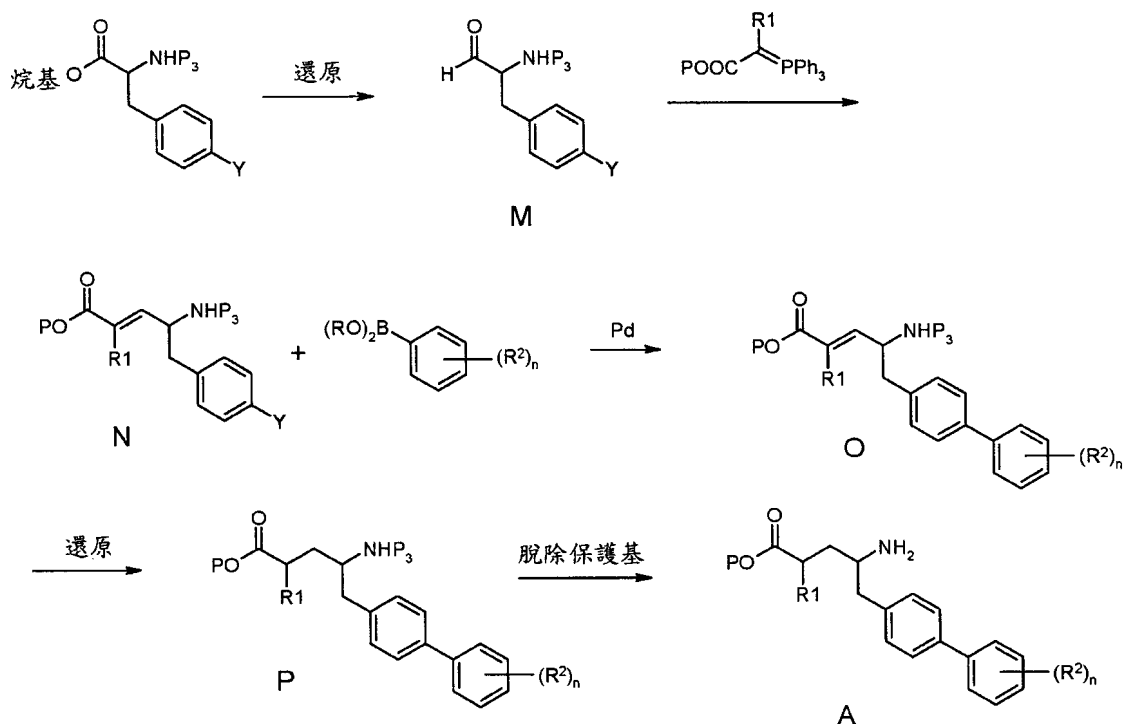


流程3

如步驟1a中所述,使用標準偶合試劑(選自但不限於DCC、EDCI、PyBOP或BOP)在有或無諸如1-羥基苯并三唑、1-羥基-7-氮雜苯并三唑或五氟苯酚之試劑存在下使中

間物A與適當羧酸反應以產生中間物I，其中可使用鹼(選自但不限於NaOH、KOH或LiOH)或酸(選自但不限於TFA或HCl)來移除保護基P₁，或利用催化劑(諸如但不限於鈀/碳)在氫氣下氫化以產生中間物J；或者，如步驟1b中所述，在鹼(選自但不限於吡啶、三乙胺或二異丙基乙胺)存在下使中間物A與適當酸酐反應以產生中間物J。隨後，使用標準偶合試劑(選自但不限於DCC、EDCI、PyBOP或BOP)在有或無諸如1-羥基苯并三唑、1-羥基-7-氮雜苯并三唑或五氟苯酚之試劑存在下使中間物J與經P₂保護之胺(其中P₂係選自但不限於甲基、乙基、苯甲基或丙腈)偶合以產生中間物K。最後，使用諸如但不限於三甲基矽烷基疊氮化物、三苯基磷及偶氮二甲酸二異丙酯之試劑使K轉化成式V化合物(其中R⁴為四唑)以產生中間物L，其中若步驟3中所使用之經P₂保護之胺為3-胺基丙腈，則保護基P₂可使用例如鹼(諸如1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯)移除。

流程4說明中間物A之合成，該中間物A適用於製備式I'或I化合物。



流程 4

藉由用還原劑(諸如但不限於氫化二異丁基鋁)還原經保護之胺基酸酯來製備醛M。保護基P₃可選自(但不限於)Boc或Cbz，且基團Y可選自(但不限於)鹵素或三氟甲磺酸根。由中間物M經由諸如(但不限於)採用適當磷試劑(諸如但不限於三苯基磷內鎢鹽(triphenyl phosphonium ylide))之維蒂希反應(Wittig reaction)之方法來製備中間物N。由中間物N利用諸如(但不限於)採用諸如(但不限於)芳基酮酸或芳基酮酸酯之反應物經鈀(0)錯合物(諸如但不限於肆(三苯基磷)鈀或二氯[1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物)催化的鈴木反應(Suzuki reaction)之方法製備經取代之聯苯中間物O。藉由在催化劑(諸如但不限於鈀/碳或氧化鈀)存在下在大氣壓或高壓下進行氫化來還原中間物O之烯烴，得到中間物P。或者，可使用對掌性催化劑及配位體(諸如但不限於專利申請案WO 2008031567中所描述者)

進行還原。保護基P₃可用酸(選自但不限於TFA或HCl)移除或用催化劑(諸如但不限於鈀/碳)在氫氣下進行氫化來移除以產生中間物A。

本發明進一步包括本發明方法之任何變型，其中使用可在該方法之任何階段獲得之中間產物作為起始物質且進行其餘方法步驟，或其中在反應條件下現場形成起始物質，或其中反應組分以其鹽或光學純對映體形式使用。

本發明化合物及中間物亦可根據一般本身已知之方法相互轉化。2010年4月16日申請之代理人案號為PAT053601-US-USP3之美國專利申請案亦描述合成各種中間物以合併如式I或I中所述之R³部分；且因此其以引用之方式併入本文中。

在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑。醫藥組合物可經調配以用於特定投藥途徑，諸如經口投藥、非經腸投藥及直腸投藥等。另外，本發明醫藥組合物可製成固體形式，包括膠囊、錠劑、丸劑、顆粒劑、散劑或栓劑；或液體形式，包括溶液、懸浮液或乳液。醫藥組合物可進行諸如滅菌之習知醫藥操作，及/或可含有習知情性稀釋劑、潤滑劑或緩衝劑以及佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑及緩衝劑等。

醫藥組合物通常為錠劑及明膠膠囊，包含活性成分以及
a)稀釋劑，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素及/或甘胺酸；

b)潤滑劑，例如二氧化矽、滑石、硬脂酸、其鎂或鈣鹽及/或聚乙二醇；對於錠劑，亦含有

c)黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烷基吡咯啉酮；必要時可含

d)崩解劑，例如澱粉、瓊脂、海藻酸或其鈉鹽或起泡混合物；及/或

e)吸收劑、著色劑、調味劑及甜味劑。

錠劑可根據此項技術中已知之方法包覆膜包衣或包覆腸溶包衣。

適於經口投藥之組合物包括有效量之本發明化合物，呈錠劑、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散性散劑或顆粒劑、乳液、硬或軟膠囊、或糖漿、或酏劑形式。欲供經口使用的組合物可根據此項技術中已知製造醫藥組合物之任何方法製備，且該等組合物可含有一或多種選自由甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑組成之群的試劑以提供醫藥學上精緻且可口的製劑。錠劑含有活性成分與適於製造錠劑之醫藥學上可接受之無毒賦形劑混合。該等賦形劑為例如惰性稀釋劑(諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉)；成粒劑及崩解劑(例如玉米澱粉或海藻酸)；黏合劑(例如澱粉、明膠或阿拉伯膠)；及潤滑劑(例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石)。錠劑不經包覆或利用已知技術包覆以延遲在胃腸道中之崩解及吸收，並藉此在較長時間內提供持續作用。舉例而言，可採用時間延遲物質，諸如單硬脂酸

甘油酯或二硬脂酸甘油酯。經口使用之調配物可以硬明膠膠囊形式提供，其中活性成分與惰性固體稀釋劑(例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合，或以軟明膠膠囊形式提供，其中活性成分與水或油介質(例如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

某些可注射組合物為水性等張溶液或懸浮液，且栓劑宜由脂肪乳液或懸浮液製備。該等組合物可經滅菌及/或含有佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、潤濕劑或乳化劑、溶解促進劑、調節滲透壓之鹽及/或緩衝劑。另外，其亦可含有其他治療上有價值的物質。該等組合物可分別根據習知混合、成粒或包覆包衣方法製備且含有約0.1-75%或含有約1-50%之活性成分。

適於經皮施用之組合物包括有效量之本發明化合物及載劑。載劑包括可吸收之藥理學上可接受之溶劑以有助於穿過宿主皮膚。舉例而言，經皮裝置係呈繃帶形式，其包含襯底部件、含有化合物及視情況選用之載劑之儲集器、視情況選用之速率控制障壁以便以控制且預定之速率在較長一段時間內傳遞化合物至宿主皮膚、及固定該裝置於皮膚之構件。

適於局部施用、例如施用於皮膚及眼睛之組合物包括水溶液、懸浮液、軟膏、乳膏、凝膠劑或可噴灑調配物，例如經由氣霧劑或其類似物傳遞。該等局部傳遞系統將尤其適於皮膚施用。因此，其尤其適用於此項技術中熟知之局部(包括化妝用)調配物中。其可含有增溶劑、穩定劑、張

力增強劑、緩衝劑及防腐劑。

如本文所使用之局部施用亦可涉及吸入或鼻內施用。其宜自乾粉吸入器以乾粉(單獨、呈混合物形式(例如與乳糖之乾摻合物)、或混合組分粒子(例如與磷脂))形式傳遞，或自加壓容器、泵、噴灑器、霧化器或噴霧器在使用或不使用適合推進劑下以氣霧劑噴霧形式傳遞。

本發明進一步提供包含本發明化合物作為活性成分之無水醫藥組合物及劑型，因為水可能促進某些化合物降解。

本發明之無水醫藥組合物及劑型可使用無水或含低水分之成分且使用低水分或低濕度條件製備。無水醫藥組合物可經製備及儲存以維持其無水性質。因此，較佳使用已知防止暴露於水之材料來包裝無水組合物以使其可包括在適合的配方套組中。適合包裝之實例包括(但不限於)密封箔、塑膠、單位劑量容器(例如小瓶)、發泡包裝及條帶包裝。

本發明進一步提供包含一或多種降低作為活性成分之本發明化合物分解之速率的試劑的醫藥組合物及劑型。該等在本文中稱為「穩定劑」之試劑包括(但不限於)抗氧化劑(諸如抗壞血酸)、pH值緩衝劑或鹽緩衝劑等。

呈游離形式或醫藥學上可接受之鹽形式的根據式I'、I至VIC、II至IIC、III至IIIC、IV、IVA、V、VA及VI至VIC中任一者之化合物展現有價值的藥理學性質，例如中性肽鏈內切酶EC 3.4.24.11調節性質，例如後續章節中所提供之活體外及活體內測試中所表明，且因此可指定用於治療。

本發明化合物可適用於治療選自以下之適應症：高血壓、肺循環血壓過高、獨立性收縮性高血壓、頑固性高血壓、周邊血管疾病、心臟衰竭、充血性心臟衰竭、左心室肥大、絞痛、腎功能不全(糖尿病性或非糖尿病性)、腎衰竭(包括水腫及鹽滯留)、糖尿病性腎病變、非糖尿病性腎病變、腎病症候群、絲球體腎炎、硬皮病、腎絲球硬化症、原發性腎病蛋白尿、腎血管高血壓、糖尿病性視網膜病變及末期腎病(ESRD)、內皮功能異常、舒張功能異常、肥厚型心肌病、糖尿病性心肌病、室上及室性心律不整、心房纖維顫動(AF)、心臟纖維化、心房撲動、有害血管重塑、斑塊穩定、心肌梗塞(MI)、腎纖維化、多囊性腎病(PKD)、肺動脈高血壓、腎衰竭(包括水腫及鹽滯留)、週期性水腫、梅尼爾氏病、高醛固酮症(原發性及繼發性)及高鈣尿症、腹水、青光眼、月經異常、早產、子癰前症、子宮內膜異位及生殖病症(尤其男性及女性不孕不育症、多囊卵巢症候群、植入失敗)、哮喘、阻塞性睡眠呼吸暫停、炎症、白血病、疼痛、癲癇症、情感障礙(諸如抑鬱症)及精神病狀(諸如癡呆及老年精神錯亂)、肥胖症及胃腸病症(尤其腹瀉及大腸急躁症)、創傷癒合(尤其糖尿病性及靜脈性潰瘍及褥瘡)、敗血性休克、調節胃酸分泌、治療高腎素血症、囊性纖維化、再狹窄、第2型糖尿病、代謝症候群、糖尿病併發症及動脈粥樣硬化、男性及女性性功能障礙。因此，作為另一實施例，本發明提供根據式I'、I至VIC、II至IIC、III至IIIC、IV、IVA、V、VA及VI至VIC

中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途。在另一實施例中，療法係選自與中性肽鏈內切酶EC 3.4.24.11活性相關之疾病。在另一實施例中，疾病選自前述清單，適合地為高血壓、肺循環血壓過高、獨立性收縮性高血壓、頑固性高血壓、周邊血管疾病、心臟衰竭、充血性心臟衰竭、左心室肥大、絞痛、腎功能不全、腎衰竭(包括水腫及鹽滯留)、糖尿病性腎病變、非糖尿病性腎病變、第2型糖尿病及糖尿病併發症，且最適合地為心血管病症，諸如高血壓、腎功能不全(包括水腫)及充血性心臟衰竭。

在另一實施例中，本發明提供一種治療與中性肽鏈內切酶EC 3.4.24.11活性相關之疾病的方法，該方法包含投與治療上可接受之量的根據式I'、I至VIC、II至IIC、III至IIIC、IV、IVA、V、VA及VI及VIC中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，疾病係選自前述清單，適合地為高血壓、肺循環血壓過高、獨立性收縮性高血壓、頑固性高血壓、周邊血管疾病、心臟衰竭、充血性心臟衰竭、左心室肥大、絞痛、腎功能不全、腎衰竭(包括水腫及鹽滯留)、糖尿病性腎病變、非糖尿病性腎病變、第2型糖尿病及糖尿病併發症，且最適合地為心血管病症，諸如高血壓、腎功能不全(包括水腫)及充血性心臟衰竭。

本發明之醫藥組合物或組合之單位劑量對約50-70公斤之個體可為約1-1000 mg活性成分，或約1-500 mg、或約1-

250 mg、或約1-150 mg、或約0.5-100 mg、或約1-50 mg活性成分。化合物、其醫藥組合物或組合之治療有效劑量視個體物種、體重、年齡及個別狀況、所治療之病症或疾病或其嚴重程度而定。一般熟習醫師、臨床醫師或獸醫可輕易地決定各活性成分預防、治療或抑制病症或疾病進展所必需之有效量。

上述劑量性質可由活體外及活體內測試且有利地使用哺乳動物(例如小鼠、大鼠、犬、猴)或分離之器官、組織及其製劑證明。本發明化合物可以溶液(例如較佳為水溶液)形式活體外施用，且可以例如懸浮液或水溶液形式活體內經腸內、非經腸、有利地經靜脈內施用。活體外劑量可在約 10^{-3} 莫耳濃度至 10^{-9} 莫耳濃度之範圍內。活體內治療有效量可視投藥途徑而定在約0.1-500 mg/kg或約1-100 mg/kg範圍內。

本發明化合物之活性可藉由以下活體外及活體內方法及/或藉由此項技術中已詳細描述之以下活體外及活體內方法評估。參見 A fluorescence lifetime-based assay for protease inhibitor profiling on human kallikrein 7 Doering K, Meder G, Hinnenberger M, Woelcke J, Mayr LM, Hassiepen U Biomol Screen. 2009年1月; 14(1):1-9。

特定言之，可如下測定重組人類中性肽鏈內切酶(NEP，EC 3.4.24.11)之活體外抑制：

在室溫下在含有150 mM NaCl及0.05%(w/v)CHAPS之10 mM磷酸鈉緩衝液(pH 7.4)中與各種濃度之測試化合物一起

預培育重組人類中性肽鏈內切酶(於昆蟲細胞中表現且使用標準方法純化，最終濃度為7 pM)1小時。藉由添加合成肽受質 Cys(PT14)-Arg-Arg-Leu-Trp-OH至 0.7 μ M之最終濃度起始酶促反應。如 Doering 等人(2009)所描述，受質水解引起藉助於FLT讀取器量測之PT14之螢光壽命(FLT)增加。在室溫下培育1小時(t=60分鐘)後測定化合物對酶促活性之作用。由抑制百分比對抑制劑濃度之曲線使用非線性回歸分析軟體計算IC₅₀值，該值對應於顯示使在無抑制劑存在下量測之FLT值降低50%之抑制劑濃度。

使用測試檢定(如上所述)，本發明化合物展現根據下文提供之表1的抑制功效。

表1化合物之抑制活性

化合物：實例編號	人類NEP IC ₅₀ (nM)
實例1-1	283
實例2-1	267
實例3-6	250
實例3-32	1
實例3-60	7.3
實例5-1	350
實例6-1	450
實例7-1	93
實例9-1	142
實例13-1	14
實例49-1	0.04
實例49-2	0.03
實例49-3	0.3

本發明化合物可與至少一種其他治療劑同時或在該至少一種其他治療劑之前或之後投與。本發明化合物可經由相同或不同投藥途徑分開投與或於同一醫藥組合物中一起投與。

在一實施例中，本發明提供一種產品，其包含根據式 I'、I 至 VIC、II 至 IIC、III 至 IIIC、IV、IVA、V、VA 及 VI 至 VIC 中任一者之化合物及至少一種其他治療劑作為組合製劑以同時、分開或相繼用於療法中。在一實施例中，療法為治療與中性肽鏈內切酶 EC 3.4.24.11 活性相關之疾病或病狀。

以組合製劑形式提供之產品包括一種組合物，其包含根據式 I'、I 至 VIC、II 至 IIC、III 至 IIIC、IV、IVA、V、VA 及 VI 至 VIC 中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及另一(其他)治療劑一起位於同一醫藥組合物中，或呈分開形式(例如呈套組形式)的根據式 I' 及 I 至 VIC 中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及另一(其他)治療劑。

在一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含根據式 I' 及 I 至 VIC 中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及另一(其他)治療劑。醫藥組合物視情況可包含如上所述之醫藥學上可接受之賦形劑。

在一實施例中，本發明提供一種套組，其包含兩種或兩種以上分開之醫藥組合物，其中至少一種含有根據式 I' 及 I 至 VIC 中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一實施例中，套組包含分開保持該等組合物之構件，諸如容器、分隔的瓶或分隔的箔包裝。該套組之一實例為通常用於包裝錠劑、膠囊及其類似物之發泡包裝。

本發明之套組可用於投與不同劑型(例如經口及非經腸)，以不同劑量間隔投與分開的組合物，或相互滴定分

開的組合物。為幫助達成順應性，本發明套組通常包含投藥說明書。

在本發明之組合療法中，本發明化合物及另一治療劑可由相同或不同製造商製造及/或調配。此外，可使本發明化合物及另一治療劑組合成組合療法：(i)在發放組合產品至醫師之前(例如在包含本發明化合物及另一治療劑之套組的情況下)；(ii)在投藥前不久由醫師本人(或在醫師指導下)組合；(iii)在患者本人體內組合，例如相繼投與本發明化合物及另一治療劑期間。

因此，本發明提供根據式I至VIC中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造治療與中性肽鏈內切酶EC 3.4.24.11活性相關之疾病或病狀的藥物，其中該藥物經製備以與另一治療劑一起投與。本發明亦提供另一治療劑的用途，其係用於製造治療與中性肽鏈內切酶EC 3.4.24.11活性相關之疾病或病狀的藥物，其中該藥物經製備以與根據式I'及I至VIC中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。

本發明亦提供根據式I'及I至VIC中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療與中性肽鏈內切酶EC 3.4.24.11活性相關之疾病或病狀的方法中，其中根據式I'及I至VIC中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽經製備以與另一治療劑一起投與。本發明亦提供另一治療劑，其係用於治療與中性肽鏈內切酶EC 3.4.24.11相關之疾病或病狀的方法中，其中另一治療劑經製備以與根據式I'及I

至 VIC 中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。本發明亦提供根據式 I' 及 I 至 VIIC 中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療與中性肽鏈內切酶 EC 3.4.24.11 相關之疾病或病狀的方法中，其中根據式 I' 及 I 至 VIC 中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與另一治療劑一起投與。本發明亦提供另一治療劑，其係用於治療與中性肽鏈內切酶 EC 3.4.24.11 活性相關之疾病或病狀的方法中，其中另一治療劑與根據式 I' 及 I 至 VIC 中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。

本發明亦提供根據式 I' 及 I 至 VIC 中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造治療與中性肽鏈內切酶 EC 3.4.24.11 活性相關之疾病或病狀的藥物，其中患者先前(例如 24 小時內)已用另一治療劑治療。本發明亦提供另一治療劑的用途，其係用於製造治療與中性肽鏈內切酶 EC 3.4.24.11 活性相關之疾病或病狀的藥物，其中患者先前(例如 24 小時內)已用根據式 I' 及 I 至 VIC 中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療。

在一實施例中，另一治療劑係選自：HMG-Co-A 還原酶抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑(ARB，血管收縮素 II 受體拮抗劑)、血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑、鈣通道阻斷劑(CCB)、內皮素拮抗劑、腎素抑制劑、利尿劑、ApoA-I 模擬劑、抗糖尿病劑、減肥劑、醛固酮受體阻斷劑、內皮素受體阻斷劑、醛固酮合成酶抑制劑(ASI)、CETP 抑制劑或第 5 型磷酸二酯酶(PDE5)抑制劑。

術語「組合」第二藥劑或治療包括共投與本發明化合物(例如式I'及I至VIC中任一者之化合物或本文另外描述之化合物)與第二藥劑或治療；首先投與本發明化合物，接著投與第二藥劑或治療；及首先投與第二藥劑或治療，接著投與本發明化合物。

術語「第二藥劑」包括此項技術中已知治療、預防或減少本文所述之疾病或病症之症狀的任何藥劑，該疾病或病症例如對抑制中性肽鏈內切酶有反應之病症或疾病，諸如高血壓、肺循環血壓過高、獨立性收縮性高血壓、頑固性高血壓、周邊血管疾病、心臟衰竭、充血性心臟衰竭、左心室肥大、絞痛、腎功能不全(糖尿病性或非糖尿病性)、腎衰竭(包括水腫及鹽滯留)、糖尿病性腎病變、非糖尿病性腎病變、腎病症候群、絲球體腎炎、硬皮病、腎絲球硬化症、原發性腎病蛋白尿、腎血管高血壓、糖尿病性視網膜病變及末期腎病(ESRD)、內皮功能異常、舒張功能異常、肥厚型心肌病、糖尿病性心肌病、室上及室性心律不整、心房纖維顫動(AF)、心臟纖維化、心房撲動、有害血管重塑、斑塊穩定、心肌梗塞(MI)、腎纖維化、多囊性腎病(PKD)、肺動脈高血壓、腎衰竭(包括水腫及鹽滯留)、週期性水腫、梅尼爾氏病、高醛固酮症(原發性及繼發性)及高鈣尿症、腹水、青光眼、月經異常、早產、子癲前症、子宮內膜異位及生殖病症(尤其男性及女性不孕不育症、多囊卵巢症候群、植入失敗)、阻塞性睡眠呼吸暫停、哮喘、炎症、白血病、疼痛、癲癇症、情感障礙(諸

如抑鬱症)及精神病狀(諸如癡呆及老年精神錯亂)、肥胖症及胃腸病症(尤其腹瀉及大腸急躁症)、創傷癒合(尤其糖尿病性及靜脈性潰瘍及褥瘡)、敗血性休克、調節胃酸分泌、治療高腎素血症、囊性纖維化、再狹窄、第2型糖尿病、代謝症候群、糖尿病併發症及動脈粥樣硬化、男性及女性性功能障礙。

第二藥劑之實例包括HMG-Co-A還原酶抑制劑、血管收縮素II受體拮抗劑、血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑、鈣通道阻斷劑(CCB)、內皮素拮抗劑、腎素抑制劑、利尿劑、ApoA-I模擬劑、抗糖尿病劑、減肥劑、醛固酮受體阻斷劑、內皮素受體阻斷劑、醛固酮合成酶抑制劑(ASI)及CETP抑制劑。

術語「HMG-Co-A還原酶抑制劑」(亦稱為 β -羥基- β -甲基戊二醯基-輔酶A還原酶抑制劑)包括可用於降低血液中之脂質含量(包括膽固醇)的活性劑。實例包括阿托伐他汀(atorvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、康百汀(compactin)、達伐他汀(dalvastatin)、二氫康百汀(dihydrocompactin)、氟多他汀(fluidostatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、美伐他汀(mevastatin)、普伐他汀(pravastatin)、瑞伐他汀(rivastatin)、辛伐他汀(simvastatin)及維洛他汀(velostatin)或其醫藥學上可接受之鹽。

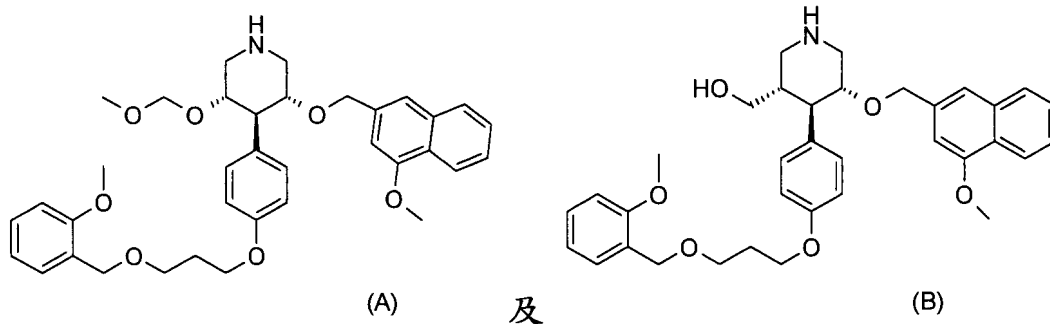
術語「ACE抑制劑」(亦稱為血管收縮素轉化酶抑制劑)

包括中斷血管收縮素I酶促降解為血管收縮素II之分子。該等化合物可用於調節血壓及治療充血性心臟衰竭。實例包括阿拉普利(alacepril)、貝那普利(benazepril)、貝那普拉(benazeprilat)、卡托普利(captopril)、西羅普利(ceronapril)、西拉普利(cilazapril)、地拉普利(delapril)、依那普利(enalapril)、依那普拉(enaprilat)、福辛普利(fosinopril)、咪達普利(imidapril)、賴諾普利(lisinopril)、莫福普利(moveltopril)、培哌普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)、螺普利(spirapril)、替莫普利(temocapril)及群多普利(trandolapril)或其醫藥學上可接受之鹽。

術語「內皮素拮抗劑」包括波生坦(bosentan)(參看 EP 526708 A)、替唑生坦(tezosentan)(參看 WO 96/19459)或其醫藥學上可接受之鹽。

術語「腎素抑制劑」包括地替吉侖(ditekiren)(化學名稱：[1*S*-[1*R**,2*R**,4*R**(1*R**,2*R**)]]-1-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-*L*-脯胺醯基-*L*-苯基丙胺醯基-*N*-[2-羥基-5-甲基-1-(2-甲基丙基)-4-[[[2-甲基-1-[(2-吡啶基甲基)胺基]羰基]丁基]胺基]羰基]己基]-*N*- α -甲基-*L*-組胺酸醯胺)；特拉吉侖(terlakiren)(化學名稱：[*R*-(*R**,*S**)]-*N*-(4-嗎啉基羰基)-*L*-苯基丙胺醯基-*N*-[1-(環己基甲基)-2-羥基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]-*S*-甲基-*L*-半胱胺酸醯胺)；阿利吉侖(Aliskiren)(化學名稱：(2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-胺基-*N*-(2-胺甲醯基-2,2-二甲基乙基)-4-羥基-7-{[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧

基)苯基]甲基}-8-甲基-2-(丙-2-基)壬醯胺)及占吉侖(zankiren)(化學名稱:[1*S*-[1*R**[*R**(*R**)],2*S**,3*R**]]-*N*-[1-(環己基甲基)-2,3-二羥基-5-甲基己基]- α -[[2-[[4-甲基-1-哌嗪基)磺醯基]甲基]-1-側氧基-3-苯基丙基]-胺基]-4-噻唑丙醯胺),或其鹽酸鹽,或Speedel開發之SPP630、SPP635及SPP800,或式(A)及(B)之RO 66-1132及RO 66-1168:



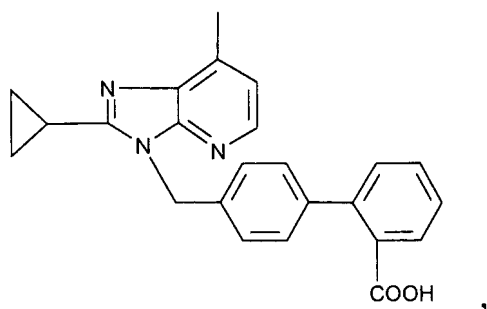
或其醫藥學上可接受之鹽。

若未特別定義,則術語「阿利吉侖」應理解為呈游離鹼及其鹽形式,尤其為其醫藥學上可接受之鹽,最佳為其半反丁烯二酸鹽。

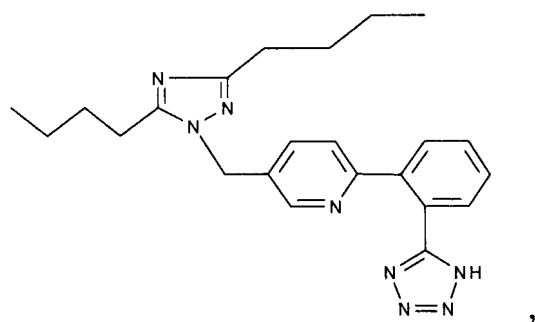
血管收縮素II受體拮抗劑或其醫藥學上可接受之鹽應理解為結合於血管收縮素II受體之AT₁受體亞型但不導致該受體活化之活性成分。由於該等拮抗劑可抑制AT₁受體,因此其可例如用作抗高血壓劑或治療充血性心臟衰竭。

AT₁受體拮抗劑類別包含具有不同結構特徵之化合物,基本上非肽類化合物較佳。舉例而言,可提及選自由以下組成之群的化合物:鰵沙坦(valsartan)、洛沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、依普羅沙坦(eprosartan)、伊貝沙坦(irbesartan)、沙普立沙坦

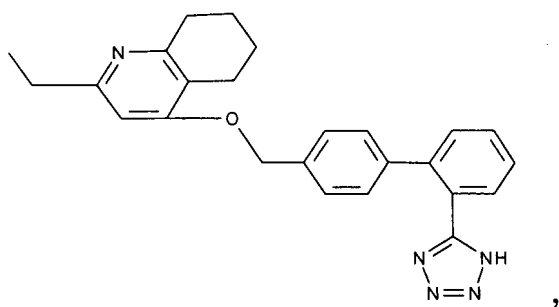
(saprisartan)、他索沙坦 (tasosartan)、替米沙坦 (telmisartan)、代號為 E-1477 之下式化合物



代號為 SC-52458 之下式化合物



及代號為 ZD-8731 之下式化合物



或各情況下其醫藥學上可接受之鹽。

較佳 AT₁ 受體拮抗劑為彼等市售藥劑，最佳為 顯沙坦 或其醫藥學上可接受之鹽。

術語「鈣通道阻斷劑 (CCB)」包括二氫吡啶 (DHP) 及非 DHP (例如地爾硫卓型 (diltiazem-type) 及維拉帕米型

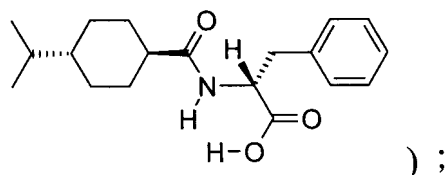
(verapamil-type)CCB)。實例包括胺氯地平(amlodipine)、非洛地平(felodipine)、里奧斯汀(ryosidine)、伊拉地平(isradipine)、拉西地平(lacidipine)、尼卡地平(nicardipine)、硝苯吡啶(nifedipine)、尼古地平(niguldipine)、尼魯地平(niludipine)、尼莫地平(nimodipine)、尼索地平(nisoldipine)、尼群地平(nitrendipine)及尼伐地平(nivaldipine)，且較佳為非DHP，代表物選自由以下組成之群：氟桂利嗪(flunarizine)、普尼拉明(prenylamine)、地爾硫卓(diltiazem)、芬地林(fendiline)、加洛帕米(gallopamil)、米貝地爾(mibefradil)、阿尼帕米(anipamil)、替阿帕米(tiapamil)及維拉帕米(verapamil)，或其醫藥學上可接受之鹽。CCB可用作抗高血壓、抗心絞痛或抗心律不整藥物。

術語「利尿劑」包括噻嗪衍生物(例如氯噻嗪(chlorothiazide)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、甲基氯噻嗪(methylclothiazide)及氯噻酮(chlorothalidon))。

術語「ApoA-I模擬劑」包括D4F肽(例如式D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F)。

術語「抗糖尿病劑」包括促進胰臟 β 細胞分泌胰島素之胰島素分泌增強劑。實例包括雙胍衍生物(例如二甲雙胍(metformin))、磺醯脲(SU)(例如甲苯磺丁脲(tolbutamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、乙醯苯磺醯環己脲(acetohexamide)、4-氯-N-[(1-吡咯啶基胺基)羰基]-苯磺醯胺(格列吡脲

(glycopyramide))、格列本脲(glibenclamide/glyburide)、格列齊特(gliclazide)、1-丁基-3-間胺磺醯脲(1-butyl-3-metanilylurea)、胺磺丁脲(carbutamide)、格列波脲(glibonuride)、格列吡嗪(glipizide)、格列喹酮(gliquidone)、格列索匹(glisoxepid)、格列噻唑(glybuthiazol)、格列丁唑(glibuzole)、格列己脲(glyhexamide)、格列嘧啶(glymidine)、格列平脲(glypinamide)、苯磺丁脲(phenbutamide)及甲苯基環醯胺(tolylcyclamide))或其醫藥學上可接受之鹽。其他實例包括苯丙胺酸衍生物(例如下式之那格列奈(nateglinide)[N-(反-4-異丙基環己基羰基)-D-苯丙胺酸](參看 EP 196222 及 EP 526171)：



瑞格列奈(repaglinide)[(S)-2-乙氧基-4-{2-[[3-甲基-1-[2-(1-哌啶基)苯基]丁基]胺基]-2-側氧基乙基}苯甲酸](參看 EP 589874；EP 147850 A2，特定言之第61頁實例11；及 EP 207331 A1)；(2S)-2-苯甲基-3-(順-六氫-2-異吲哚基羰基)-丙酸鈣二水合物(例如米格列奈(mitiglinide)(參看 EP 507534))；及格列美脲(glimepiride)(參看 EP 31058)。其他實例包括 DPP-IV 抑制劑、GLP-1 及 GLP-1 促效劑。

DPP-IV 負責使 GLP-1 失活。更特定言之，DPP-IV 產生 GLP-1 受體拮抗劑，且由此縮短對 GLP-1 之生理反應。

GLP-1為胰臟胰島素分泌之主要刺激劑且對葡萄糖處置(glucose disposal)產生直接的有利影響。

DPP-IV抑制劑可為肽類，或較佳為非肽類。DPP-IV抑制劑在各情況下一般地及具體地揭示於例如 WO 98/19998、DE 196 16 486 A1、WO 00/34241及 WO 95/15309中，特定言之在各情況下揭示於化合物請求項及工作實例之最終產物中，因此最終產物、醫藥製劑及申請專利範圍之標的物以引用該等公開案之方式併入本申請案中。較佳為 WO 98/19998之實例3及 WO 00/34241之實例1中分別具體揭示之彼等化合物。

GLP-1為促胰島素蛋白質，其描述於例如 W.E. Schmidt 等人，*Diabetologia*, 28, 1985, 704-707及 US 5,705,483中。

術語「GLP-1促效劑」包括 GLP-1(7-36)NH₂之變異體及類似物，特定言之揭示於 US 5,120,712、US 5,118,666、US 5,512,549、WO 91/11457及 C. Orskov 等人，*J. Biol. Chem.* 264 (1989) 12826中。其他實例包括 GLP-1(7-37)(在該化合物中，GLP-1(7-36)NH₂分子第37位置處之 Arg³⁶之羧基末端醯胺官能基被 Gly 置換)及其變異體及類似物，包括 GLN⁹-GLP-1(7-37)、D-GLN⁹-GLP-1(7-37)、乙醯基 LYS⁹-GLP-1(7-37)、LYS¹⁸-GLP-1(7-37)，且尤其為 GLP-1(7-37)OH、VAL⁸-GLP-1(7-37)、GLY⁸-GLP-1(7-37)、THR⁸-GLP-1(7-37)、MET⁸-GLP-1(7-37)及 4-咪唑基丙醯基 -GLP-1。亦尤其較佳為 GLP 促效劑類似物促胰島素分泌素-4(exendin-4)，描述於 Greig 等人，*Diabetologia* 1999, 42, 45-50中。

定義「抗糖尿病劑」亦包括胰島素敏感性增強劑，其恢復受損之胰島素受體功能，以降低胰島素抵抗，且從而增強胰島素敏感性。實例包括降血糖噻唑啉二酮衍生物(例如格列酮(glitazone)、(S)-((3,4-二氫-2-(苯基-甲基)-2H-1-苯并呋喃-6-基)甲基-噻唑啉-2,4-二酮(恩格列酮(englitazone))、5-{[4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-1-側氧基丙基)-苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(達格列酮(darglitazone))、5-{[4-(1-甲基-環己基)甲氧基]-苯基}甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(環格列酮(ciglitazone))、5-{[4-(2-(1-吡啶基)乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(DRF2189)、5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-乙氧基]]苯甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(BM-13.1246)、5-(2-萘基磺醯基)-噻唑啉-2,4-二酮(AY-31637)、雙{4-[(2,4-二側氧基-5-噻唑啉基)甲基]苯基}甲烷(YM268)、5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-2-羥基乙氧基]苯甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(AD-5075)、5-[4-(1-苯基-1-環丙烷羰基胺基)-苯甲基]-噻唑啉-2,4-二酮(DN-108)、5-{[4-(2-(2,3-二氫吡啶-1-基)乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮、5-[3-(4-氯-苯基)]-2-丙炔基]-5-苯基磺醯基)噻唑啉-2,4-二酮、5-[3-(4-氯苯基)]-2-丙炔基]-5-(4-氯苯基-磺醯基)噻唑啉-2,4-二酮、5-{[4-(2-(甲基-2-吡啶基-胺基)-乙氧基)苯基]甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(羅格列酮(rosiglitazone))、5-{[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基]-甲基}噻唑啉-2,4-二酮(吡格列酮(pioglitazone))、5-{[4-((3,4-二氫-6-羥基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并呋喃-2-

基)-甲氧基)-苯基]-甲基}-噻唑啉-2,4-二酮(曲格列酮(troglitazone))、5-[6-(2-氟-苯甲氧基)萘-2-基甲基]-噻唑啉-2,4-二酮(MCC555)、5-{[2-(2-萘基)-苯并噻唑-5-基]-甲基}噻唑啉-2,4-二酮(T-174)及5-(2,4-二側氧基噻唑啉-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苯甲基)苯甲醯胺(KRP297))。

其他抗糖尿病劑包括胰島素信號傳導路徑調節劑，如蛋白質酪胺酸磷酸酶(PTPase)抑制劑、抗糖尿病非小分子模擬化合物及麩醯胺酸-果糖-6-磷酸醯胺轉移酶(GFAT)抑制劑；影響肝葡萄糖生產失調的化合物，如葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)抑制劑、果糖-1,6-二磷酸酶(F-1,6-Bpase)抑制劑、糖原磷酸化酶(GP)抑制劑、升糖素受體拮抗劑及磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)抑制劑；丙酮酸脫氫酶激酶(PDHK)抑制劑；胃排空抑制劑；胰島素；GSK-3抑制劑；類視黃素X受體(RXR)促效劑； β -3 AR促效劑；解偶聯蛋白(UCP)促效劑；非格列酮型PPAR γ 促效劑；雙重PPAR α /PPAR γ 促效劑；抗糖尿病含鈎化合物；腸促胰島素激素，如升糖素樣肽-1(GLP-1)及GLP-1促效劑； β 細胞咪唑啉受體拮抗劑；米格列醇(miglitol)； α_2 -腎上腺素激導性拮抗劑；及其醫藥學上可接受之鹽。

術語「減肥劑」包括脂肪酶抑制劑(例如羅氏鮮(orlistat))及食慾抑制劑(例如諾美婷(sibutramine)及苯丁胺(phentermine))。

醛固酮合成酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽應理解為

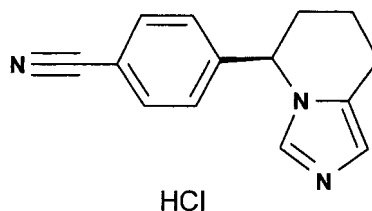
具有抑制醛固酮產生之性質的活性成分。醛固酮合成酶(CYP11B2)為催化腎上腺皮質中醛固酮產生之最後步驟(亦即11-去氧皮質酮轉化成醛固酮)的粒線體細胞色素P450酶。已知用所謂的醛固酮合成酶抑制劑抑制醛固酮產生為低鉀血症、高血壓、充血性心臟衰竭、心房纖維顫動或腎衰竭之治療的成功變型。該醛固酮合成酶抑制活性可由熟習此項技術者根據標準檢定(例如US 2007/0049616)輕易地測定。

醛固酮合成酶抑制劑類別包含類固醇與非類固醇醛固酮合成酶抑制劑，後者最佳。

較佳為可自市面上購得的醛固酮合成酶抑制劑或已獲衛生管理當局(health authority)批准的醛固酮合成酶抑制劑。

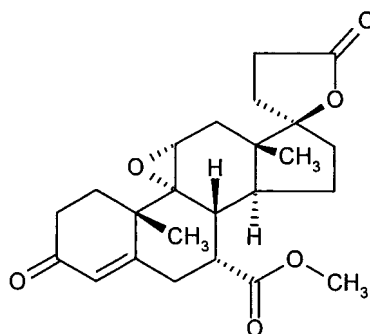
醛固酮合成酶抑制劑類別包含具有不同結構特徵之化合物。舉例而言，可提及選自由以下組成之群的化合物：非類固醇芳香酶抑制劑阿那曲唑(anastrozole)、法屈唑(fadrozole)(包括其(+)-對映異構體)，以及類固醇芳香酶抑制劑依西美坦(exemestane)，或適當時，各情況下其醫藥學上可接受之鹽。

最佳非類固醇醛固酮合成酶抑制劑為下式之法屈唑之鹽酸鹽的(+)-對映異構體(美國專利4617307及4889861)：



或適當時，其醫藥學上可接受之鹽。

一較佳類固醇醛固酮拮抗劑為下式之依普利酮 (eplerenone)(參看 EP 122232 A)：



或螺內酯；或適當時，各情況下其醫藥學上可接受之鹽。

適用於該組合之醛固酮合成酶抑制劑為例如 US 2007/0049616、特定言之化合物請求項及工作實例之最終產物中一般地及具體地揭示之化合物及類似物，因此最終產物、醫藥製劑及申請專利範圍之標的物以引用該公開案之方式併入本申請案中。適用於本發明之較佳醛固酮合成酶抑制劑包括(但不限於)4-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-甲基苯甲腈；5-(2-氯-4-氟基苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸(4-甲氧基苯基)甲基醯胺；4'-氟-6-(6,7,8,9-四氫-5H-咪唑并[1,5-a]氮呋-5-基)聯苯-3-甲腈；5-(4-氟基-2-甲氧基苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸丁酯；4-(6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-2-甲氧基苯甲腈；5-(2-氯-4-氟基苯基)-6,7-二氫-5H-吡

咯并[1,2-*c*]咪唑-5-甲酸4-氟苯甲酯；5-(4-氟基-2-三氟甲氧基苯基)-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*c*]咪唑-5-甲酸甲酯；5-(4-氟基-2-甲氧基苯基)-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*c*]咪唑-5-甲酸2-異丙氧基乙酯；4-(6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*c*]咪唑-5-基)-2-甲基苯甲腈；4-(6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*c*]咪唑-5-基)-3-氟苯甲腈；4-(6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*c*]咪唑-5-基)-2-甲氧基苯甲腈；3-氟-4-(7-亞甲基-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*c*]咪唑-5-基)苯甲腈；順-3-氟-4-[7-(4-氟-苯甲基)-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基]苯甲腈；4'-氟-6-(9-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]氮呋-5-基)聯苯-3-甲腈；4'-氟-6-(9-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-咪唑并[1,5-*a*]氮呋-5-基)聯苯-3-甲腈或各情況下其(R)或(S)對映異構體；或適當時，其醫藥學上可接受之鹽。

術語醛固酮合成酶抑制劑亦包括以下文獻中揭示之化合物及類似物：WO 2008/076860、WO 2008/076336、WO 2008/076862、WO 2008/027284、WO 2004/046145、WO 2004/014914、WO 2001/076574。

此外，醛固酮合成酶抑制劑亦包括以下文獻中揭示之化合物及類似物：美國專利申請案US 2007/0225232、US 2007/0208035、US 2008/0318978、US 2008/0076794、US 2009/0012068、US 20090048241及PCT申請案WO 2006/005726、WO 2006/128853、WO 2006128851、WO 2006/128852、WO 2007065942、WO 2007/116099、WO 2007/116908、WO 2008/119744及歐洲專利申請案EP

1886695。適用於本發明之較佳醛固酮合成酶抑制劑包括(但不限於)Speedel開發之8-(4-氟苯基)-5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪；4-(5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-2-氟苯甲腈；4-(5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-2,6-二氟苯甲腈；4-(5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-2-甲氧基苯甲腈；3-(5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)苯甲腈；4-(5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)苯二甲腈；4-(8-(4-氟苯基)-5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)苯甲腈；4-(5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)苯甲腈；4-(5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)萘-1-甲腈；8-[4-(1H-四唑-5-基)苯基]-5,6-二氫-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪或各情況下其(R)或(S)對映異構體；或適當時，其醫藥學上可接受之鹽。

術語「內皮素受體阻斷劑」包括波生坦。

術語「CETP抑制劑」係指抑制膽固醇酯轉移蛋白(CETP)介導之各種膽固醇酯及三酸甘油酯自HDL向LDL及VLDL的轉運的化合物。該CETP抑制活性可由熟習此項技術者根據標準檢定(例如美國專利第6,140,343號)輕易地測定。實例包括美國專利第6,140,343號及美國專利第6,197,786號中揭示之化合物(例如[2R,4S]4-[(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-甲氧基羰基-胺基]-2-乙基-6-三氟甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-甲酸乙酯(托西曲皮(torcetrapib))；美國專利第6,723,752號中揭示之化合物(例如(2R)-3-{[3-(4-氯-3-

乙基-苯氧基)-苯基]-[[3-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲基]-胺基}-1,1,1-三氟-2-丙醇)；美國專利申請案第10/807,838號中揭示之化合物；美國專利第5,512,548號中揭示之多肽衍生物；*J. Antibiot.*, 49(8): 815- 816 (1996)及*Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 6:1951-1954 (1996)中分別揭示之玫瑰酮內酯(rosenonolactone)衍生物及膽固醇酯之含磷酸類似物。此外，CETP抑制劑亦包括WO 2000/017165、WO 2005/095409及WO 2005/097806中揭示之CETP抑制劑。

特別關注之第二藥劑包括內皮素拮抗劑、腎素抑制劑、血管收縮素II受體拮抗劑、鈣通道阻斷劑、利尿劑、抗糖尿劑(諸如DPPIV抑制劑)及醛固酮合成酶抑制劑。

本發明之例證：

縮寫：

ATP：5'-三磷酸腺苷	AS：醛固酮合成酶
BINAP：外消旋2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯苯	BOC：第三丁基羰基
br：寬峰	bs：寬單峰
Ac：乙醯基	Atm：大氣壓
Aq：水溶液	calcd：計算值
Bn：苯甲基	Boc：第三丁基羰基
BOP-Cl：氯化雙(2-側氧基-3-噁唑啉基)-磷	CDI：羰基二咪唑
d：雙重峰	DAST：三氟化(二乙基胺基)硫
dd：雙雙重峰	DCM：二氯甲烷
DIEA：二異丙基乙胺	DME：1,4-二甲氧基乙烷
DMF：N,N-二甲基甲醯胺	DMSO：二甲亞砜
DIPEA：N,N-二異丙基乙胺	DMAP：N,N-二甲基胺基吡啶
DAD：二極體陣列偵測器	DTT：二硫蘇糖醇
DPPA：二苯基磷醯基疊氮化物	EDCI、EDIC：N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽
EDTA：乙二胺四乙酸	ESI：電噴霧電離

Et及EtOAc：乙基及乙酸乙酯	EDC：N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽
HATU：六氟磷酸O-(7-偶氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基錄	HOBt：1-羥基-7-氮雜苯并三唑
HBTU：六氟磷酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基錄	hr：小時
HPLC：高壓液相層析 HPLC-RT(滯留時間)	LC及LCMS：液相層析及液相層析-質譜
H：小時	HOAt：1-羥基-7-氮雜苯并三唑
IR：紅外	LDA：二異丙基胺基鋰
MeOD：甲醇-d4	MeOH：甲醇
MS：質譜	m：多重峰
min：分鐘	m/z：質荷比
Ms：甲磺醯基	Me：甲基
M及mM：莫耳濃度及毫莫耳濃度	Mg：毫克
n.d.：未測定	NMR：核磁共振
ppm：百萬分數	Pr及iPr：丙基及異丙基
Ph：苯基	Pd/C：鈦/碳
PyBOP：六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三-N-吡咯啶基鎂	RT：室溫
PS：聚合物支撐	RP：逆相
q：四重峰	
s：單峰	t：三重峰
TFA：三氟乙酸	THF：四氫呋喃
TMSCl：氯化三甲基矽烷	TEA：三乙胺
Tf：三氟甲磺酸鹽	tBu：第三丁基
TLC：薄層層析	Tris·HCl：參(羥基甲基)胺基甲烷鹽酸鹽
μL、mL及L：微升、毫升及公升	UV：紫外線

以下實例意欲說明本發明且不應解釋為限制本發明。溫度以攝氏度表示。若未另外提及，則所有蒸發均在減壓下、較佳在約15 mm Hg與100 mm Hg之間(=20-133 mbar)進行。最終產物、中間物及起始物質之結構由標準分析方法證實，例如微量分析及光譜特徵，例如MS、IR、NMR。所使用之縮寫為此項技術中習知之縮寫。

用於合成本發明化合物之所有起始物質、構築嵌段、試劑、酸、鹼、脫水劑、溶劑及催化劑均可自市面上購得，

或可利用一般技術者已知之有機合成方法(Houben-Weyl 第4版1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, 第21卷)製備。另外, 本發明化合物可利用如以下實例中所示之一般技術者已知之有機合成方法製備。

已發現實例1-1至59-1中之化合物對NEP之 IC_{50} 值在約0.01 nM至約10,000 nM範圍內。

量測滯留時間之條件如下：

HPLC條件A：

管柱：INERTSIL C8-3，3 μm ×33 mm×3.0 mm，40°C

流速：2 mL/min

移動相： H_2O (5 mM $\text{NH}_4^+\text{HCOO}^-$)

梯度：線性梯度2 min內5%至95% MeCN

偵測：DAD-UV，在200-400 nm下

HPLC條件B：

管柱：INERTSIL C8-3，3 μm ×33 mm×3.0 mm，40°C

流速：2 mL/min

移動相：0.1%甲酸

梯度：線性梯度2 min內5%至95% MeCN/MeOH

偵測：UV，在215 nm下

HPLC條件C：

管柱：INERTSIL C8-3，3 μm ×33 mm×3.0 mm，40°C

流速：2 ml/min

移動相：A) H_2O (5 mM $\text{NH}_4^+\text{HCOO}^-$)，B) 50% MeOH/50% MeCN

梯度：線性梯度 2 min 內 5% B 至 95% B

偵測：DAD-UV，在 200-400 nm 下

HPLC 條件 D：

管柱：Inertsil C8-3，3 μm $\times$ 33 mm $\times$ 3.0 mm，40 $^{\circ}\text{C}$

流速：2 ml/min

移動相：A) H_2O (5 mM $\text{NH}_4^+\text{HCOO}^-$)，B) 50% MeOH/50% MeCN

梯度：線性梯度 2 min 內 40% B 至 95% B

偵測：UV，在 214 nm 下

HPLC 條件 E：

管柱：Inertsil C8-3，3 μm $\times$ 33 mm $\times$ 3.0 mm，40 $^{\circ}\text{C}$

流速：2 ml/min

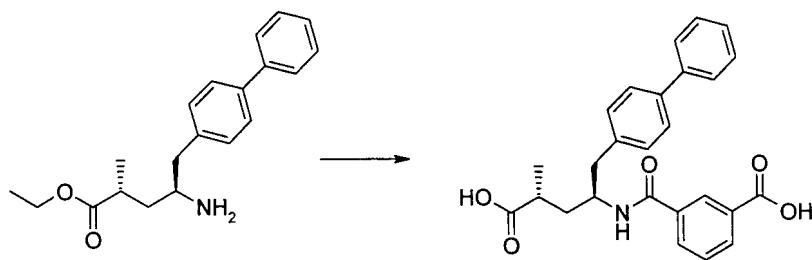
移動相：A) H_2O (5 mM $\text{NH}_4^+\text{HCOO}^-$)，B) 50% MeOH/50% MeCN

梯度：線性梯度 2 min 內 60% B 至 95% B

偵測：UV，在 214 nm 下

相對立體化學使用二維 NMR 測定。在反應條件下，出乎意料的是攜帶雙苯基-甲基之立體中心外消旋。因此，絕對立體化學基於相對立體化學及攜帶雙苯基-甲基之立體中心之絕對立體化學測定。

實例 1-1：合成 N-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基)-間苯二甲胺酸

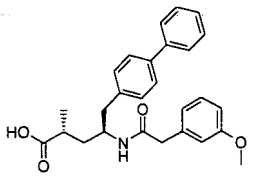
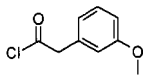
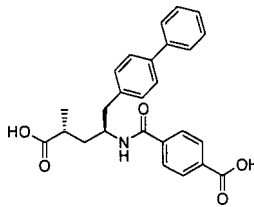
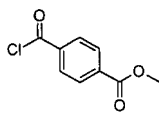


向 (2R,4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸乙酯鹽酸鹽 (70 mg, 0.201 mmol) 及 3-氯羰基苯甲酸甲酯 (0.302 mmol) 於二氯甲烷 (0.5 mL) 中之混合物中添加吡啶 (0.5 mL)，且在室溫下攪拌混合物 24 小時。在減壓下移除溶劑，且添加乙酸乙酯。用 1 M HCl 水溶液及鹽水洗滌溶液，且經硫酸鈉乾燥有機相。在減壓下移除溶劑，且利用管柱層析使用二氯甲烷純化殘餘物，得到 N-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-丁基)-間苯二甲胺酸。

接著，向 N-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-丁基)-間苯二甲胺酸 (0.287 mmol) 於乙醇 (10 mL) 中之溶液中添加 1 M NaOH 水溶液 (1.2 mL, 1.12 mmol)，且在 50-60°C 下攪拌混合物 5 小時。在減壓下移除乙醇，且添加水。用 1 M HCl 酸化溶液，且用乙酸乙酯萃取混合物。經硫酸鈉乾燥有機相，且在減壓下移除溶劑。利用製備型 HPLC 使用 MeCN/水 (0.1% TFA) 之梯度純化殘餘物。凍乾適當溶離份，得到 N-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基)-間苯二甲胺酸。HPLC 滯留時間 1.05 分鐘 (條件 A)；MS 432.3 (M+1)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.34 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.55-7.66 (m, 5H), 8.01-8.07 (m, 2H), 8.39 (s,

1H), 8.47 (d, J=8.46 Hz, 1H)。

使用類似於實例1-1之程序用適當的試劑及條件製備以下化合物：

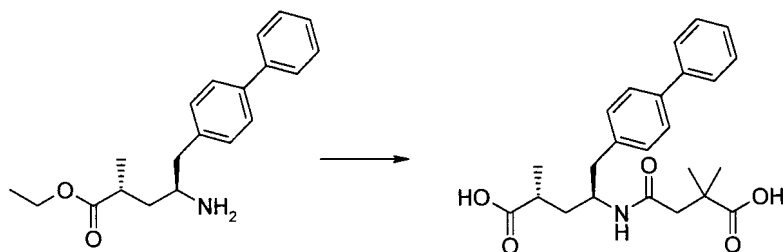
實例編號	產物	試劑	水解條件	HPLC-RT (條件)	MS (M+1)
實例1-2	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙醯基-胺基]-2-甲基-戊酸		NaOH水溶液， EtOH， RT	1.31 min. (A)	432.4
實例1-3	 N-((1S,3R)-1-聯苯-4-基-甲基-3-羧基-丁基)-對苯二甲胺酸		NaOH水溶液， EtOH， 60°C	1.09 min. (A)	432.3

實例1-2：¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 1.15 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.71 (dd, J=7.83 Hz, 7.71 Hz, 1H), 2.83 (dd, J=5.56 Hz, 5.70 Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.18 (m, 1H), 6.75 (m, 3H), 7.14 (t, J=8.34 Hz, 3H), 7.31 (t, J=7.33 Hz, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.56 (d, J=7.33 Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.97 Hz, 1H)。

實例1-3：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.96 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.06 (dd, 1H), 4.11 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.44 (t, 1H), 7.59 (td, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20,

2H), 7.85 (q, 4H), 10.46 (m, 1H)。

實例 2-1：合成 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-(3-羧基-3-甲基-丁醯基胺基)-2-甲基-戊酸

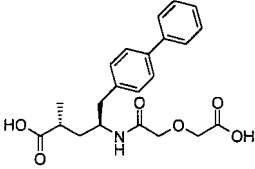
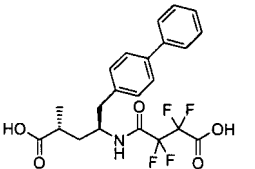
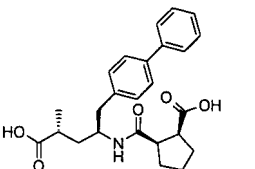
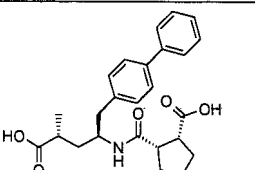
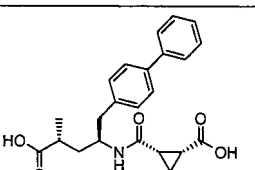


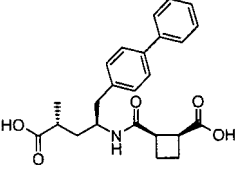
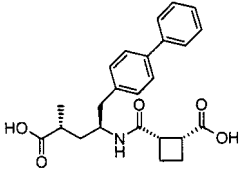
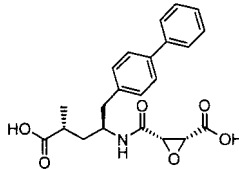
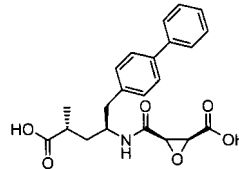
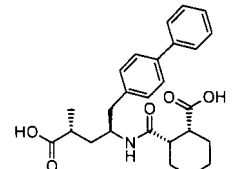
在室溫下攪拌 (2R,4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸乙酯鹽酸鹽 (100 mg, 0.287 mmol) 及 3,3-二甲基-二氫-呋喃-2,5-二酮 (0.431 mmol) 於 1:1 二氯甲烷/吡啶 (1.4 mL) 中之溶液 24 小時。在減壓下移除溶劑，且所獲得之殘餘物直接用於後續水解反應中。

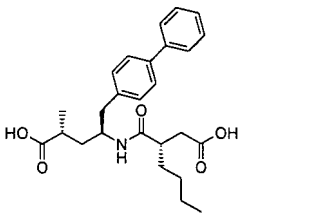
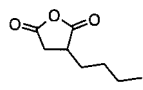
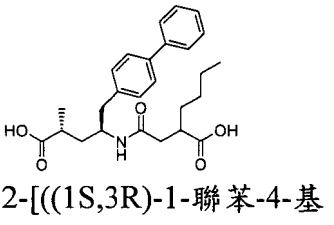
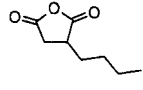
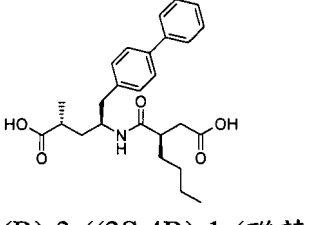
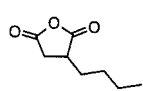
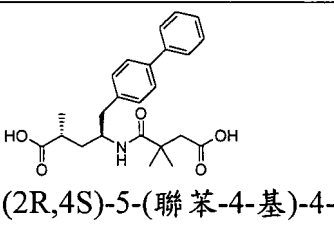
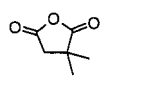
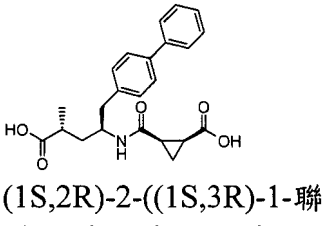
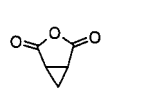
接著，向所獲得之殘餘物 (0.287 mmol) 於乙醇 (10 mL) 中之溶液中添加 1 M NaOH 水溶液 (2 mL, 6.97 mmol)，且在室溫下攪拌混合物 18 小時。將混合物傾入乙酸乙酯中並用 1 M HCl 水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥有機相，且在減壓下移除溶劑。利用製備型 HPLC 使用 MeCN/水 (0.1% TFA) 之梯度純化殘餘物。凍乾適當溶離份，得到 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-(3-羧基-3-甲基-丁醯基胺基)-2-甲基-戊酸。HPLC 滯留時間 1.03 分鐘 (條件 A)；MS 412.4 (M+1)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.97-1.07 (m, 9H), 1.32 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 2.25 (q, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.64-2.74 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.58 Hz,

2H), 7.88 (s, 寬峰, 1H)。

使用類似於實例2-1之程序用適當的試劑及條件製備以下化合物：

實例編號	產物	試劑	水解條件	HPLC-RT(條件)	MS(M+1)
實例2-2	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-(2-羧基甲氧基-乙醯基胺基)-2-甲基-戊酸		NaOH水溶液， EtOH， RT	0.91 min. (A)	400.3
實例2-3	 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-4-(3-羧基-2,2,3,3-四氟丙醯胺基)-2-甲基戊酸		NaOH水溶液， EtOH， RT	1.06 min. (A)	456.3
實例2-4	 (1S,2R)-2-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基胺甲醯基)-環戊烷甲酸		NaOH水溶液， EtOH， RT	1.09 min. (A)	424.4
實例2-5	 (1R,2S)-2-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基胺甲醯基)-環戊烷甲酸		NaOH水溶液， EtOH， RT	1.12 min. (A)	424.4
實例2-6	 (1R,2S)-2-((1S,3R)-1-聯		NaOH水溶液， EtOH， 60°C	0.99 min. (A)	396.3

	苯-4-基-甲基-3-羧基-丁基胺甲鹽基)-環丙烷甲酸				
實例2-7	 (1S,2R)-2-((1S,3R)-1-聯苯-4-基-甲基-3-羧基-丁基胺甲鹽基)-環丁烷甲酸		NaOH水溶液， EtOH， 60°C	1.01 min. (A)	410.3
實例2-8	 (1R,2S)-2-((1S,3R)-1-聯苯-4-基-甲基-3-羧基-丁基胺甲鹽基)-環丁烷甲酸		NaOH水溶液， EtOH， 60°C	1.04 min. (A)	410.3
實例2-9	 (2R,3S)-3-((1S,3R)-1-聯苯-4-基-甲基-3-羧基-丁基胺甲鹽基)-環氧乙烷-2-甲酸		NaOH水溶液， EtOH， 60°C	0.87 min. (A)	398.3
實例2-10	 (2S,3R)-3-((1S,3R)-1-聯苯-4-基-甲基-3-羧基-丁基胺甲鹽基)-環氧乙烷-2-甲酸		NaOH水溶液， EtOH， 60°C	0.93 min. (A)	398.3
實例2-11	 (1R*,2S*)-2-((1S,3R)-1-聯苯-4-基-甲基-3-羧基-丁基胺甲鹽基)-環己烷甲酸		NaOH水溶液， EtOH， RT	1.25 min. (A)	438.3

實例2-12	 (S)-3-(((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基胺甲醯基)-庚酸	 使用吡啶作為溶劑	NaOH水溶液， EtOH， RT	1.28 min. (A)	440.3
實例2-13	 2-(((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基胺甲醯基)-甲基]-己酸	 使用吡啶作為溶劑	NaOH水溶液， EtOH， RT	1.21 min. (A)	440.4
實例2-14	 (R)-3-(((2S,4R)-1-(聯苯-4-基)-4-羧基戊-2-基胺甲醯基)庚酸	 使用吡啶作為溶劑	NaOH水溶液， EtOH， RT	1.24 min. (A)	440.3
實例2-15	 (2R,4S)-5-((聯苯-4-基)-4-(3-羧基-2,2-二甲基丙胺基)-2-甲基戊酸	 使用吡啶作為溶劑	NaOH水溶液， EtOH， RT	1.13 min. (A)	412.3
實例2-16	 (1S,2R)-2-(((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基胺甲醯基)-環丙烷甲酸	 使用吡啶作為溶劑	NaOH水溶液， EtOH， 60°C	0.99 min. (A)	396.3

實例 2-2：¹H NMR (400 MHz, MeCN-d₃) δ ppm 1.11 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.78-2.90 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 7.09 (d, J=8.97 Hz, 1H),

7.29 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.6 (d, $J=7.58$ Hz, 2H)。

實例 2-3： ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1.16 (d, $J=7.20$ Hz, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.43 (t, 2H), 7.54 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.34$ Hz, 1H), 8.99 (d, $J=8.58$ Hz, 1H)。

實例 2-4： ^1H NMR (400 MHz, MeCN- d_3) δ ppm 1.07 (d, $J=6.82$ Hz, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.73-1.95 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 2.73-2.96 (m, 5H), 4.0.6 (m, 1H), 6.64 (d, $J=8.72$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=7.33$ Hz, 2H)。

實例 2-5： ^1H NMR (400 MHz, MeCN- d_3) δ ppm 1.09 (d, $J=6.69$ Hz, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.46 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.73-1.86 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.84-2.96 (m, 3H), 4.0.6 (m, 1H), 6.77 (d, $J=8.72$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.56 (d, $J=7.96$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=7.71$ Hz, 2H)。

實例 2-6： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.05 (d, $J=6.95$ Hz, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.67-2.77 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 7.27 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.20$

Hz, 2H), 8.18 (d, $J=8.34$ Hz, 1H)。

實例 2-7： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.01 (d, $J=7.20$ Hz, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.38-2.44 (m, 2H), 1.93-2.05 (m, 3H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.18-3.30 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 7.28 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=7.20$ Hz, 3H)。

實例 2-8： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.06 (d, $J=6.95$ Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.25 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=7.07$ Hz, 3H)。

實例 2-9： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.02 (d, $J=7.20$ Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 3.69 (d, $J=5.05$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J=5.05$ Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 7.27 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.59 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J=8.59$ Hz, 1H)。

實例 2-10： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.04 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.66-2.81 (m, 2H), 3.59 (d, $J=5.18$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J=4.93$ Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 7.26 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=8.84$ Hz, 1H)。

實例 2-11： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.06 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.30-2.08 (m, 11H), 2.40 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 7.26 (t, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.53-7.66 (m, 4H)。

實例 2-12： ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 0.88 (t, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.43 (m, 7H), 1.90 (m, 1H), 2.24 (dd, $J=6.69$ Hz, 6.57 Hz, 1H), 2.39 (dd, $J=7.58$ Hz, 7.58 Hz, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 7.30 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.57 (m, 2H)。

實例 2-13： ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 0.85 (t, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.43 (m, 7H), 1.92 (m, 1H), 2.21 (dd, $J=7.71$ Hz, 7.71 Hz, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.59 (m, 2H)。

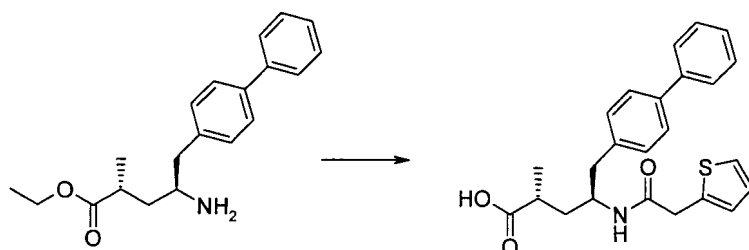
實例 2-14： ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 0.73 (t, $J=7.33$ Hz, 3H), 0.97 (m, 2H), 1.13 (m, 2H), 1.16 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.74 (dd, $J=9.09$ Hz, 8.97 Hz, 1H), 2.88 (dd, $J=5.18$ Hz, 4.67 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.52 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.57 (dd, $J=0.63$ Hz, 1.26 Hz, 2H)。

實例 2-15： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.02 (m, 9H), 1.31 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.45 (m,

1H), 2.68 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 7.23 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=7.20$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=7.83$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.63 (dd, $J=0.76$ Hz, 1.14 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H)。

實例 2-16： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.05 (d, $J=7.06$ Hz, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.28 (d, $J=8.25$ Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.59 (d, $J=8.25$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=7.15$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J=8.25$ Hz, 1H)。

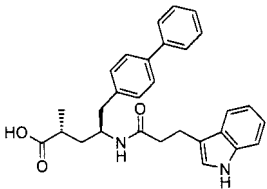
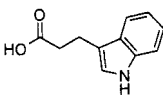
實例 3-1：合成 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2-甲基-4-(2-噻吩-2-基-乙醯基胺基)-戊酸

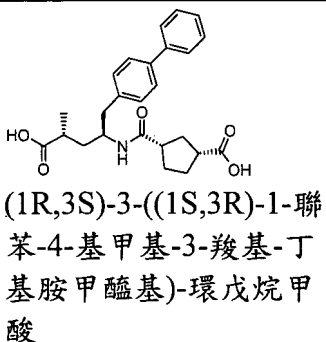
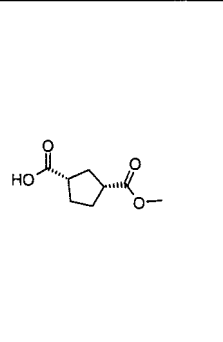
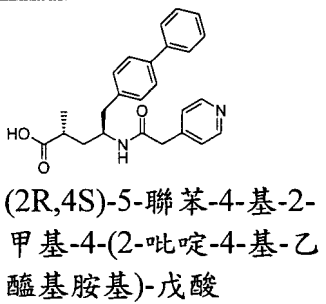
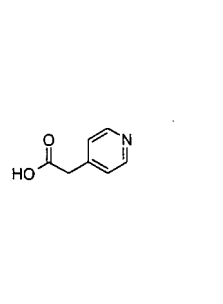
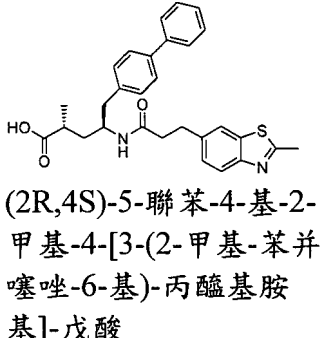
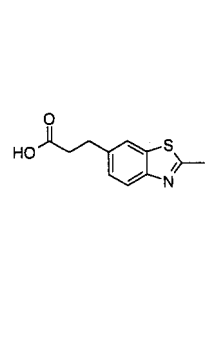
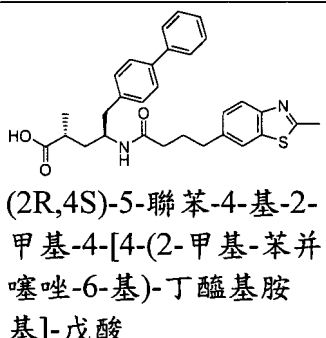
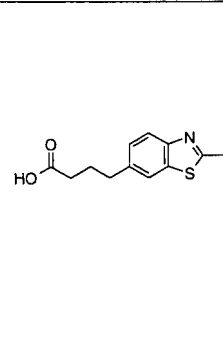
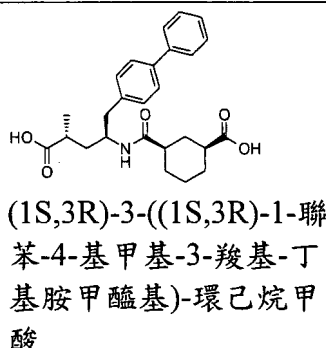
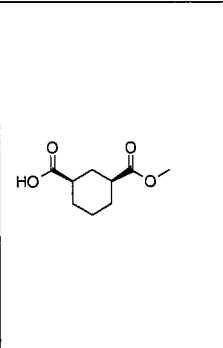
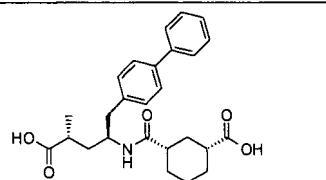
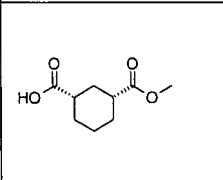


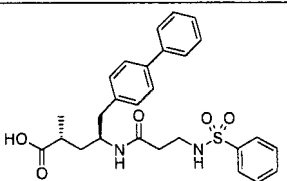
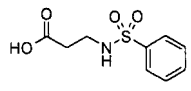
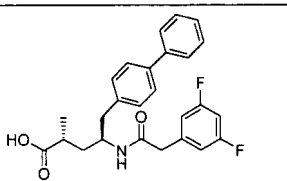
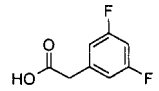
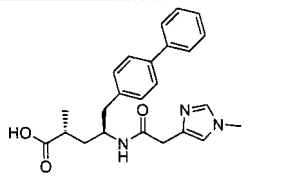
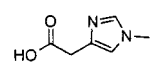
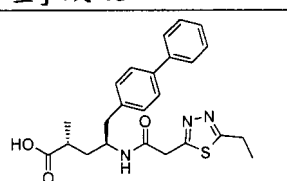
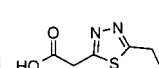
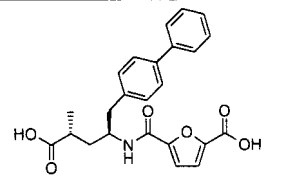
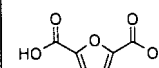
向噻吩-2-基-乙酸 (0.144 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中添加 HATU (0.216 mmol)。在室溫下攪拌混合物 10 分鐘後，添加 (2R,4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸乙酯鹽酸鹽 (0.144 mmol) 及三乙胺 (0.359 mmol)，且在室溫下攪拌混合物 18 小時。將混合物傾入乙酸乙酯中，且用 1 M HCl 水溶液及鹽水洗滌混合物。經硫酸鎂乾燥有機相，且在減壓下移除溶劑，得到 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2-甲基-4-(2-噻吩-2-基-乙醯基胺基)-戊酸乙酯，其直接用於後續水解反應中。

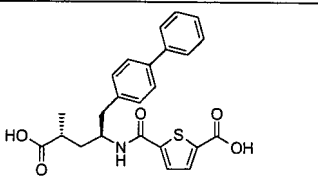
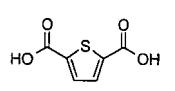
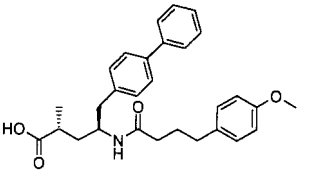
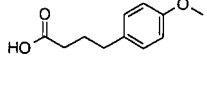
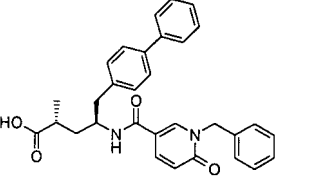
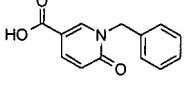
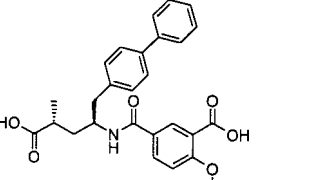
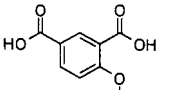
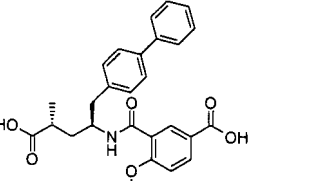
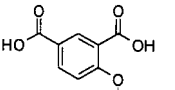
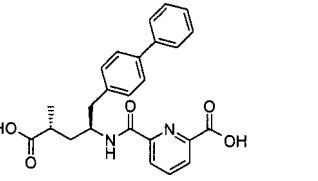
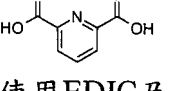
接著，向(2R,4S)-5-聯苯-4-基-2-甲基-4-(2-噻吩-2-基-乙醯基胺基)-戊酸乙酯(0.287 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(2 mL, 6.97 mmol)，且在室溫下攪拌混合物18小時。將混合物傾入乙酸乙酯中並用1 M HCl水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥有機相，且在減壓下移除溶劑。利用製備型HPLC使用MeCN/水(0.1% TFA)之梯度純化殘餘物。凍乾適當溶離份，得到(2R,4S)-5-聯苯-4-基-2-甲基-4-(2-噻吩-2-基-乙醯基胺基)-戊酸。HPLC滯留時間1.23分鐘(條件A)；MS 408.3 (M+1)；¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 1.16 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.72 (dd, J=7.71 Hz, 7.58 Hz, 1H), 2.84 (dd, J=5.81 Hz, 5.66 Hz, 1H), 3.64 (d, J=1.26 Hz, 2H), 4.20 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.95 (d, J=8.59 Hz, 1H)。

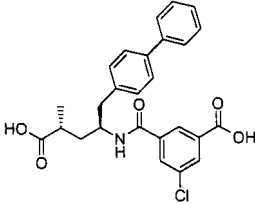
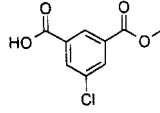
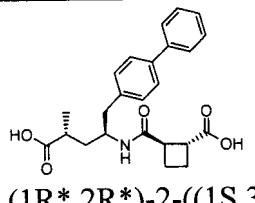
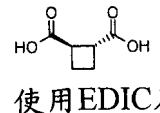
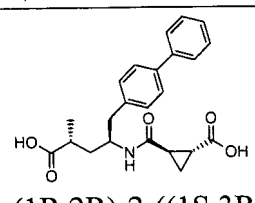
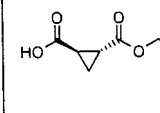
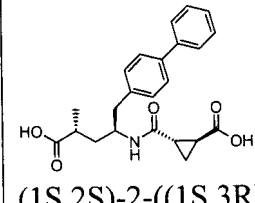
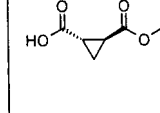
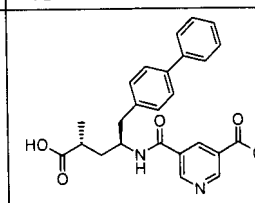
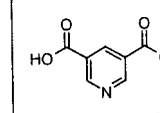
使用類似於實例3-1之程序用適當的試劑及條件製備以下化合物：

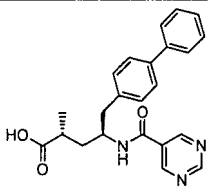
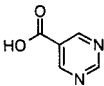
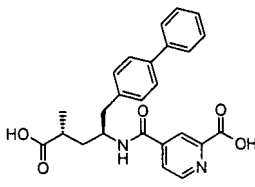
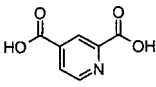
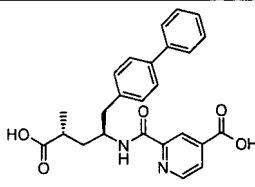
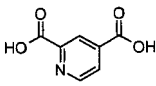
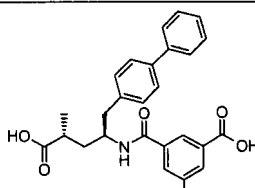
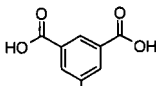
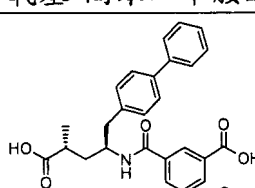
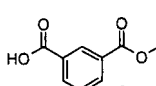
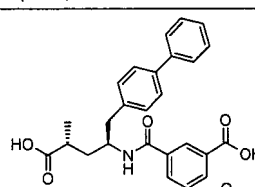
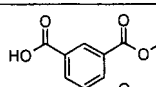
實例編號	產物	試劑	水解條件	HPLC-RT(條件)	MS (M+1)
實例3-2	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-(3-1H-吲哚-3-基-丙醯基胺基)-2-甲基-戊酸		NaOH水溶液， EtOH， RT	1.31 min. (A)	455.4

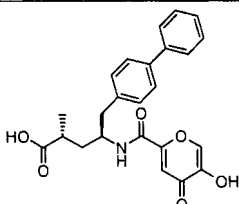
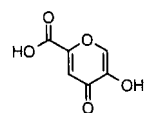
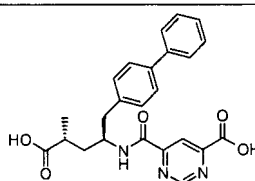
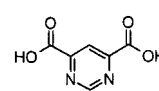
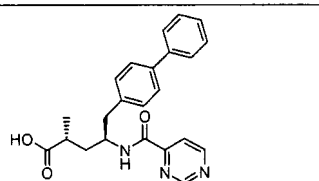
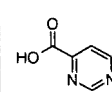
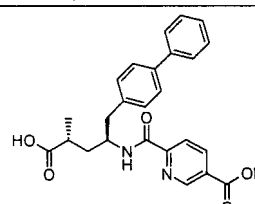
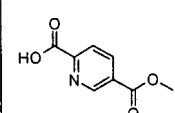
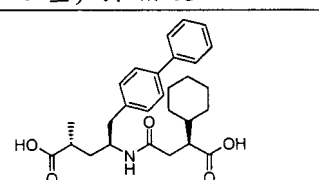
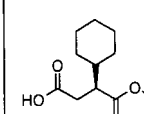
實例3-3	 (1R,3S)-3-((1S,3R)-1-聯 苯-4-基甲基-3-羧基-丁 基胺甲鹽基)-環戊烷甲 酸		NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.09 min. (A)	424.4
實例3-4	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2- 甲基-4-(2-吡啶-4-基-乙 鹽基胺基)-戊酸		NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.08 min. (A)	403.4
實例3-5	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2- 甲基-4-[3-(2-甲基-苯并 噻唑-6-基)-丙鹽基胺 基]-戊酸		NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.25 min. (A)	487.3
實例3-6	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2- 甲基-4-[4-(2-甲基-苯并 噻唑-6-基)-丁鹽基胺 基]-戊酸		NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.26 min. (A)	501.3
實例3-7	 (1S,3R)-3-((1S,3R)-1-聯 苯-4-基甲基-3-羧基-丁 基胺甲鹽基)-環己烷甲 酸		NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.08 min. (A)	438.4
實例3-8			NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.09 min. (A)	438.4

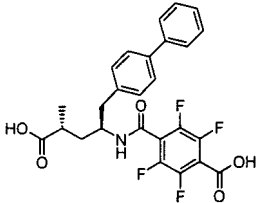
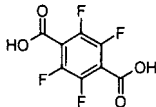
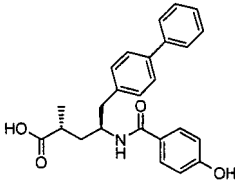
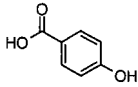
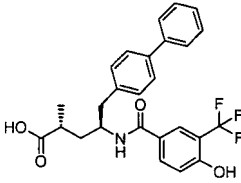
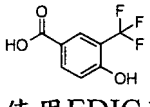
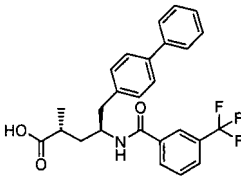
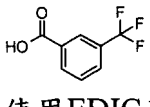
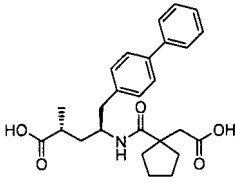
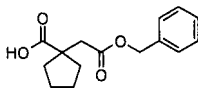
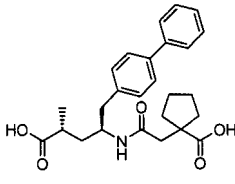
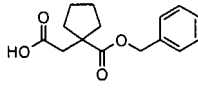
	(1R,3S)-3-((1S,3R)-1-聯 苯-4-基甲基-3-羧基-丁 基胺甲醯基)-環己烷甲 酸				
實例3-9	 (2R,4S)-4-(3-苯磺醯基 胺基-丙醯基胺基)-5-聯 苯-4-基-2-甲基-戊酸		NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.19 min. (A)	495.3
實例3-10	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4- [2-(3,5-二氟-苯基)-乙 醯基胺基]-2-甲基-戊酸		NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.21 min. (A)	438.4
實例3-11	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2- 甲基-4-[2-(1-甲基-1H- 咪唑-4-基)-乙醯基胺 基]-戊酸		NaOH水 溶液， EtOH， RT	0.99 min. (A)	406.4
實例3-12	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4- [2-(5-乙基-[1,3,4]噻二 唑-2-基)-乙醯基胺基]- 2-甲基-戊酸		NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.15 min. (A)	438.3
實例3-13	 5-((1S,3R)-1-聯苯-4-基 甲基-3-羧基-丁基胺甲 醯基)-呋喃-2-甲酸	 使用EDIC及 HOBt替代 HATU	NaOH水 溶液， EtOH， 60°C	1.18 min. (A)	422.3

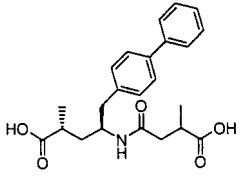
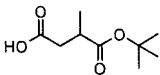
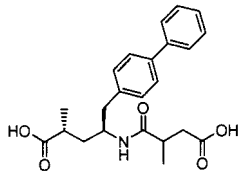
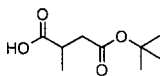
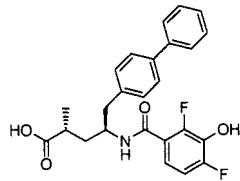
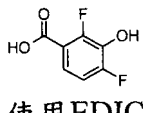
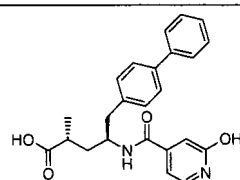
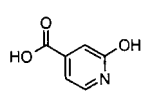
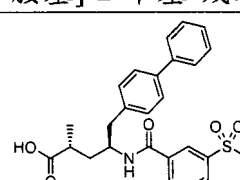
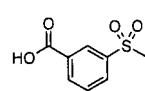
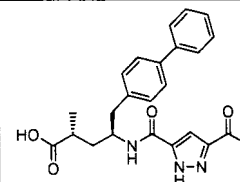
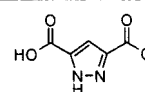
實例3-14	 5-((1S,3R)-1-聯苯-4-基 甲基-3-羧基-丁基胺甲 鹽基)-噻吩-2-甲酸	 使用EDIC及 HOBt替代 HATU	NaOH水 溶液， EtOH， 60°C	1.17 min. (A)	438.3
實例3-15	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4- [4-(4-甲氧基-苯基)-丁 鹽基胺基]-2-甲基-戊酸	 使用EDIC及 HOBt替代 HATU	NaOH水 溶液， EtOH， 60°C	1.44 min. (A)	460.3
實例3-16	 (2R,4S)-4-[(1-苯甲基-6- 側氧基-1,6-二氫-吡啶- 3-羧基)-胺基]-5-聯苯- 4-基-2-甲基-戊酸	 NaOH水 溶液， EtOH， RT	NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.28 min. (A)	495.3
實例3-17	 N-((1S,3R)-1-聯苯-4-基 甲基-3-羧基-丁基)-6-甲 氧基-間苯二甲胺酸	 使用EDIC及 HOBt替代 HATU	NaOH水 溶液， EtOH， 60°C	1.31 min. (A)	462.3
實例3-18	 N-((1S,3R)-1-聯苯-4-基 甲基-3-羧基-丁基)-4-甲 氧基-間苯二甲胺酸	 使用EDIC及 HOBt替代 HATU	NaOH水 溶液， EtOH， 60°C	1.24 min. (A)	462.3
實例3-19	 6-((1S,3R)-1-聯苯-4-基 甲基-3-羧基-丁基胺甲	 使用EDIC及 HOBt替代 HATU	NaOH水 溶液， EtOH， 60°C	0.95 min. (A)	433.3

	鹽基)-吡啶-2-甲酸				
實例3-20	 N-((1S,3R)-1-聯苯-4-基 甲基-3-羧基-丁基)-5- 氯-間苯二甲胺酸	 使用EDIC及 HOBt替代 HATU	NaOH水 溶液， EtOH， 60°C	1.02 min. (A)	466.2
實例3-21	 (1R*,2R*)-2-((1S,3R)-1- 聯苯-4-基甲基-3-羧基- 丁基胺甲鹽基)-環丁烷 甲酸	 使用EDIC及 HOBt替代 HATU	NaOH水 溶液， EtOH， 60°C	0.97 min. (A)	410.3
實例3-22	 (1R,2R)-2-((1S,3R)-1-聯 苯-4-基-甲基-3-羧基-丁 基胺甲鹽基)-環丙烷甲 酸		NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.01 min. (A)	396.3
實例3-23	 (1S,2S)-2-((1S,3R)-1-聯 苯-4-基-甲基-3-羧基-丁 基胺甲鹽基)-環丙烷甲 酸		NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.04 min. (A)	396.3
實例3-24	 5-((1S,3R)-1-聯苯-4-基 甲基-3-羧基-丁基胺甲 鹽基)-菸鹼酸	 使用EDIC及 HOBt替代 HATU	NaOH水 溶液， EtOH， 60°C	1.04 min. (A)	433.2

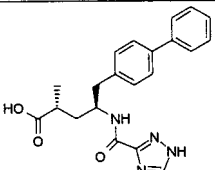
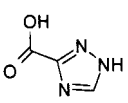
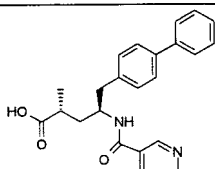
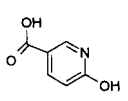
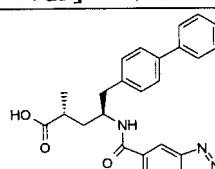
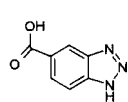
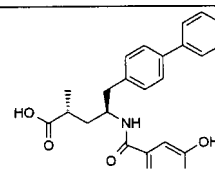
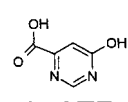
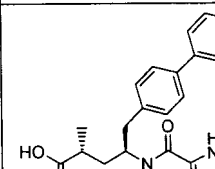
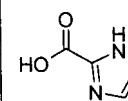
實例3-25	 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-2-甲基-4-(咪唑-5-甲醯基)戊酸		NaOH水溶液， EtOH， RT	1.40 min. (A)	390.3
實例3-26	 4-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基胺甲醯基)-吡啶-2-甲酸	 使用EDIC及HOBt替代HATU	NaOH水溶液， EtOH， 50°C	1.07 min. (A)	433.3
實例3-27	 2-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基胺甲醯基)-異菸酸	 使用EDIC及HOBt替代HATU	NaOH水溶液， EtOH， 50°C	1.14 min. (A)	433.3
實例3-28	 N-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基)-5-甲氧基-間苯二甲酸	 使用EDIC及HOBt替代HATU	NaOH水溶液， EtOH， 50°C	1.00 min. (A)	462.0
實例3-29	 N-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基)-5-胺甲醯基甲氧基-間苯二甲酸	 使用EDIC及HOBt替代HATU	NaOH水溶液， EtOH， 50°C	0.98 min. (A)	505.2
實例3-30		 使用EDIC及HOBt替代	NaOH水溶液， EtOH， 50°C	0.99 min. (A)	506.2

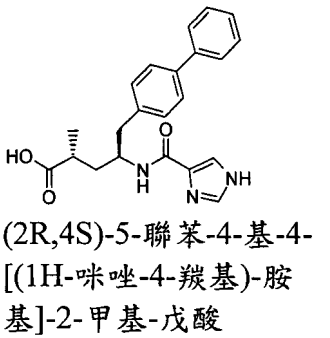
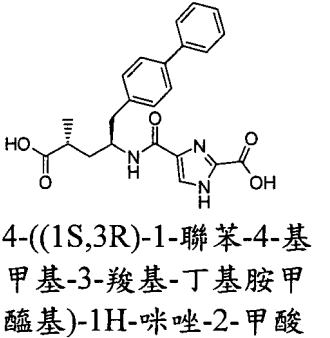
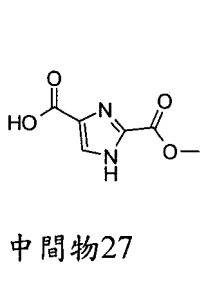
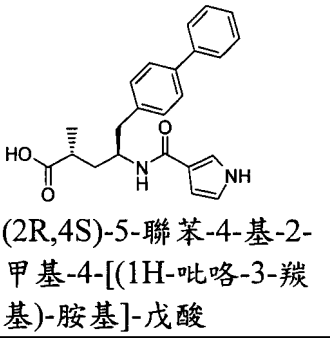
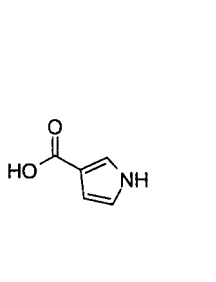
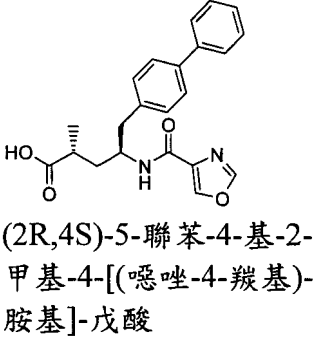
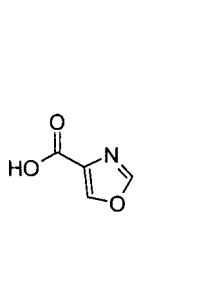
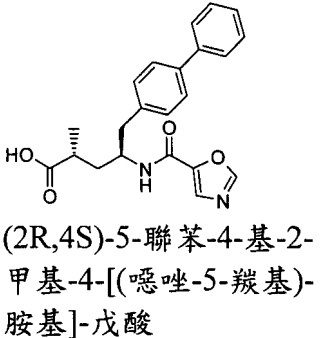
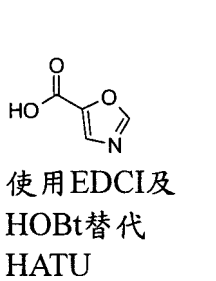
	N-((1S,3R)-1-聯苯-4-基 甲基-3-羧基-丁基)-5-羧 基甲氧基-間苯二甲胺 酸	HATU			
實例3-31	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4- [(5-羥基-4-側氧基-4H- 吡喃-2-羧基)-胺基]-2- 甲基-戊酸	 使用EDIC及 HOBt替代 HATU	NaOH水 溶液， EtOH， 50°C	1.32 min. (A)	422.2
實例3-32	 6-((2S,4R)-1-(聯苯-4- 基)-4-羧基戊-2-基胺甲 醯基)嘧啶-4-甲酸	 使用EDIC及 HOBt替代 HATU	NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.24 min. (A)	434.2
實例3-33	 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)- 2-甲基-4-(嘧啶-4-甲醯 胺基)戊酸	 使用EDIC及 HOBt替代 HATU	NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.41 min. (A)	390.2
實例3-34	 6-((1S,3R)-1-聯苯-4-基 甲基-3-羧基-丁基胺甲 醯基)-菸鹼酸	 使用EDIC及 HOBt替代 HATU	NaOH水 溶液， EtOH， 50°C	1.24 min. (A)	433.2
實例3-35	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4- ((S)-3-羧基-3-環己基- 丙醯基胺基)-2-甲基-戊 酸		NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.17 min. (A)	466.4

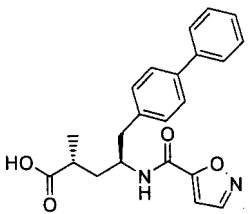
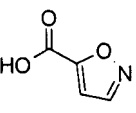
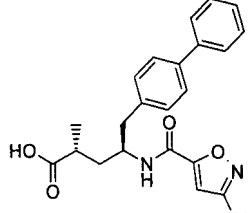
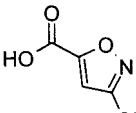
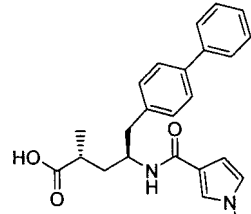
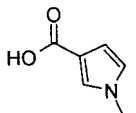
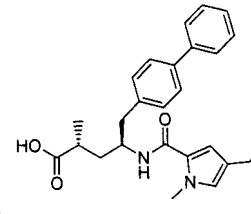
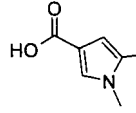
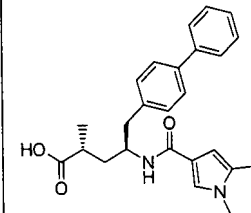
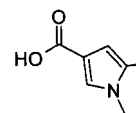
實例3-36	 N-((1S,3R)-1-聯苯-4-基-甲基-3-羧基-丁基)-2,3,5,6-四氟-對苯二甲胺酸	 使用EDIC及HOBt替代HATU	NaOH水溶液， EtOH， 50°C	1.22 min. (A)	504.1
實例3-37	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-(4-羥基-苯甲醯基)-2-甲基-戊酸	 使用EDIC及HOBt替代HATU	NaOH水溶液， EtOH， 50°C	1.26 min. (A)	404.2
實例3-38	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-(4-羥基-3-三氟甲基-苯甲醯基)-2-甲基-戊酸	 使用EDIC及HOBt替代HATU	NaOH水溶液， EtOH， 50°C	1.48 min. (A)	472.1
實例3-39	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2-甲基-4-(3-三氟甲基-苯甲醯基)-戊酸	 使用EDIC及HOBt替代HATU	NaOH水溶液， EtOH， 50°C	1.53 min. (A)	456.2
實例3-40	 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-4-(1-(羧基甲基)環戊烷甲醯基)-2-甲基戊酸		NaOH水溶液， EtOH， RT	1.20 min. (A)	438.3
實例3-41	 1-(2-((2S,4R)-1-(聯苯-4-基)-1-羧基-3-氧丁基)-2-甲基環戊基)-2-甲基戊酸		NaOH水溶液， EtOH， RT	1.25 min. (A)	438.3

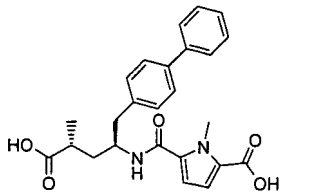
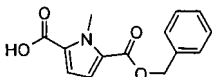
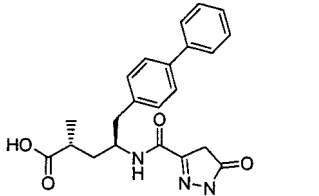
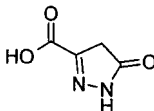
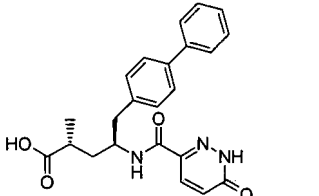
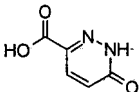
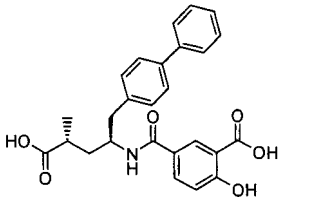
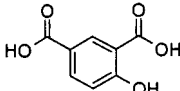
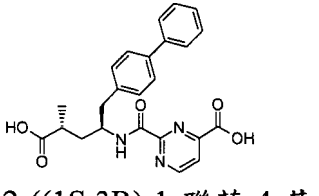
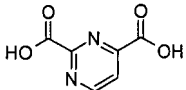
	4-基)-4-羧基戊-2-基胺基)-2-側氧基乙基)環戊烷甲酸				
實例3-42	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-(3-羧基-丁醯基胺基)-2-甲基-戊酸		NaOH水溶液， EtOH， RT	0.98 min. (A)	398.4
實例3-43	 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-4-(3-羧基-2-甲基丙醯胺基)-2-甲基戊酸		NaOH水溶液， EtOH， RT	0.99 min. (A)	398.4
實例3-44	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-(2,4-二氟-3-羥基-苯甲醯基胺基)-2-甲基-戊酸	 使用EDIC及 HOBt替代 HATU	NaOH水溶液， EtOH， RT	1.55 min. (B)	440.0
實例3-45	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(2-羥基-吡啶-4-羧基)-胺基]-2-甲基-戊酸	 使用EDIC及 HOBt替代 HATU	NaOH水溶液， EtOH， RT	1.33 min. (B)	405.0
實例3-46	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-(3-甲烷磺醯基-苯甲醯基胺基)-2-甲基-戊酸		NaOH水溶液， EtOH， RT	1.33 min. (A)	466.2
實例3-47	 5-((1S,3R)-1-聯苯-4-基	 使用EDIC及 HOBt替代 HATU	NaOH水溶液， EtOH， RT	1.32 min. (A)	422.2

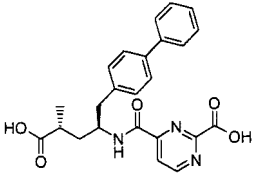
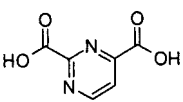
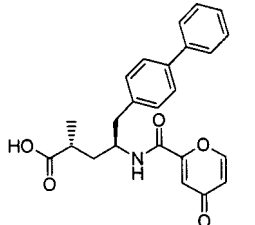
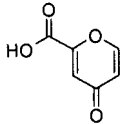
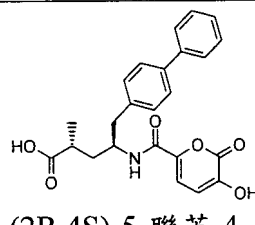
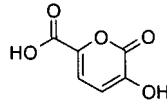
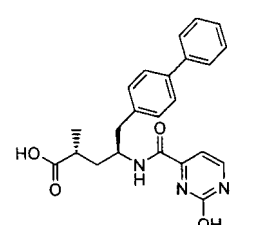
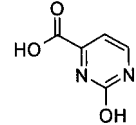
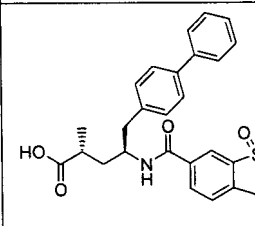
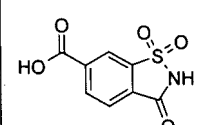
	甲基-3-羧基-丁基胺甲 醯基)-1H-吡唑-3-甲酸				
實例3-48	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2- 甲基-4-[(1H-吡唑-3-羰 基)-氨基]-戊酸	 使用EDIC及 HOBT替代 HATU	NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.13 min. (A)	378.0
實例3-49	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2- 甲基-4-[(5-甲基-[1,3,4] 噁二唑-2-羰基)-氨基]- 戊酸		NaOH水 溶液， EtOH， 50°C	0.95 min. (D)	394.0
實例3-50	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2- 甲基-4-[(1H-吡唑-4-羰 基)-氨基]-戊酸		NaOH水 溶液， EtOH， 50°C	1.26 min. (A)	378.3
實例3-51	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2- 甲基-4-[(1H-吡咯-2-羰 基)-氨基]-戊酸		NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.45 min. (A)	377.3
實例3-52	 5-((1S,3R)-1-聯苯-4-基 甲基-3-羧基-丁基胺甲 醯基)-1H-吡咯-2-甲酸		NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.28 min. (A)	421.2
實例3-53	 5-((1S,3R)-1-聯苯-4-基 甲基-3-羧基-丁基胺甲 醯基)-1H-吡嗪-2-甲酸	 使用EDIC及 HOAt替代	NaOH水 溶液， THF， MeOH，	1.42 min. (C)	406.3

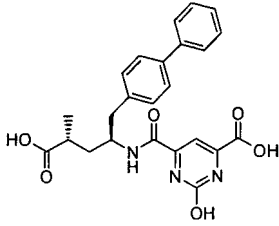
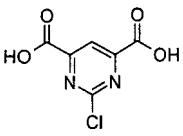
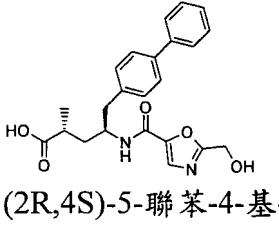
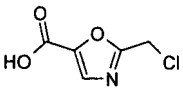
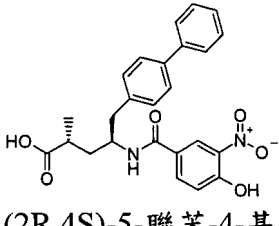
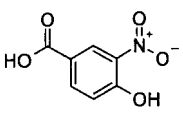
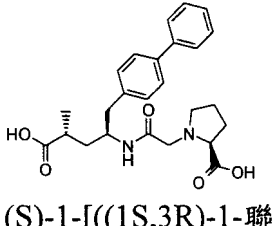
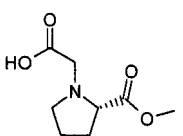
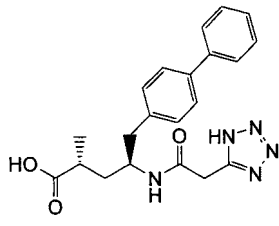
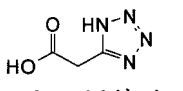
	(2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-4-(2-羥基嘧啶-5-甲酰氨基)-2-甲基戊酸	HATU	50°C		
實例3-54	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2-甲基-4-[(1H-[1,2,4]三唑-3-羧基)-胺基]-戊酸	 使用EDIC及HOBt替代HATU	NaOH水溶液，THF，EtOH，RT	1.12 min. (A)	379.3
實例3-55	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(6-羥基-吡啶-3-羧基)-胺基]-2-甲基-戊酸	 使用EDCI及HOAt替代HATU	NaOH水溶液，MeOH，RT	1.43 min. (B)	405
實例3-56	 (2R,4S)-4-[(1H-苯并三唑-5-羧基)-胺基]-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸	 使用EDCI及HOAt替代HATU	NaOH水溶液，MeOH，RT	1.61 min. (B)	429
實例3-57	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(6-羥基-嘧啶-4-羧基)-胺基]-2-甲基-戊酸	 使用EDCI及HOAt替代HATU	NaOH水溶液，MeOH，RT	1.57 min. (B)	406
實例3-58	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(1H-咪唑-2-羧基)-胺基]-2-甲基-戊酸	 使用EDCI及HOBt替代HATU	NaOH水溶液，EtOH，50°C	1.19 min. (C)	378.3

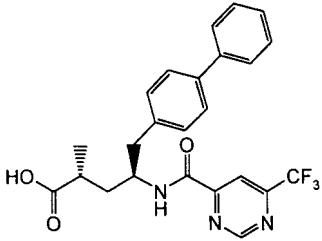
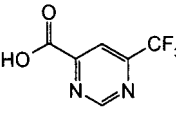
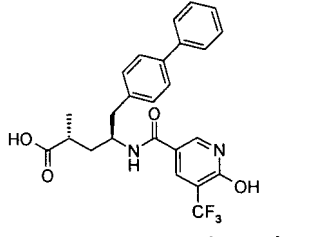
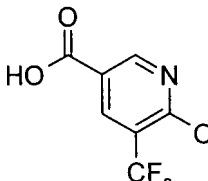
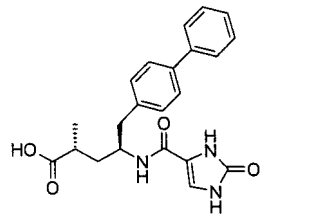
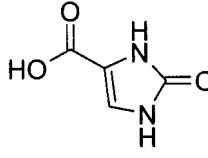
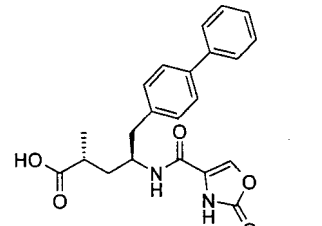
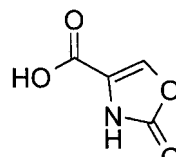
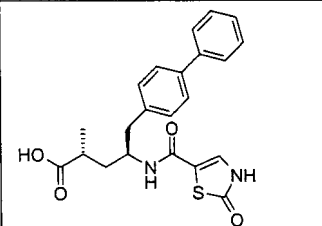
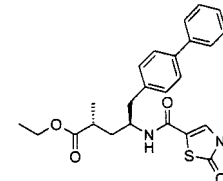
實例3-59	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(1H-咪唑-4-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸	 使用EDCI及HOBt替代HATU	NaOH水溶液， EtOH， 50°C	1.16 min. (C)	378.3
實例3-60	 4-((1S,3R)-1-聯苯-4-基-甲基-3-羰基-丁基胺甲醯基)-1H-咪唑-2-甲酸	 中間物27	NaOH水溶液， EtOH， RT	0.98 min. (C)	422.3
實例3-61	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2-甲基-4-[(1H-吡咯-3-羰基)-胺基]-戊酸		NaOH水溶液， EtOH， RT	1.29 min. (C)	377.1
實例3-62	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2-甲基-4-[(噁唑-4-羰基)-胺基]-戊酸		NaOH水溶液， EtOH， RT	1.14 min. (C)	379.1
實例3-63	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2-甲基-4-[(噁唑-5-羰基)-胺基]-戊酸	 使用EDCI及HOBt替代HATU	NaOH水溶液， EtOH， 50°C	1.10 min. (C)	379.2

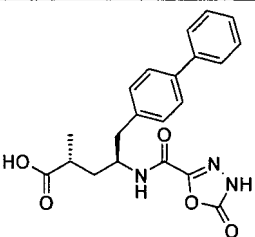
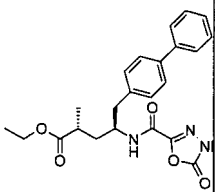
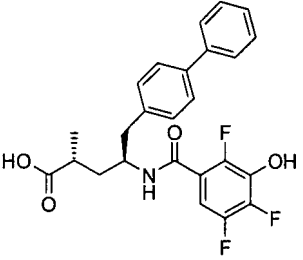
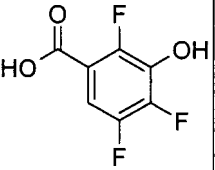
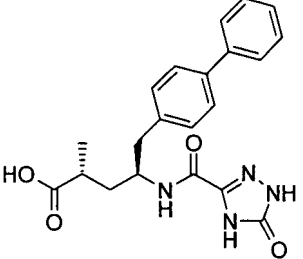
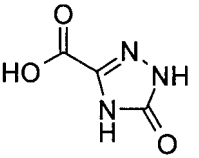
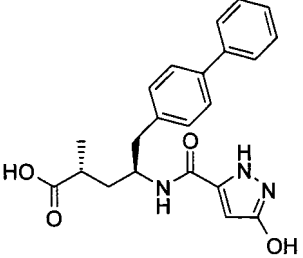
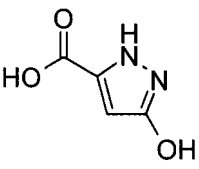
實例3-64	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(異噁唑-5-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸	 加中間物2	BCl ₃ , DCM. RT	1.18 min. (C)	379.3
實例3-65	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸	 使用EDCI及 HOBt替代 HATU	NaOH水 溶液， EtOH， 50°C	1.22 min. (C)	395.2
實例3-66	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2-甲基-4-[(1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-胺基]-戊酸		NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.32 min. (C)	392.1
實例3-67	 5-((1S,3R)-1-聯苯-4-基 甲基-3-羰基-丁基胺甲 醯基)-1-甲基-1H-吡唑- 3-甲酸	 使用EDCI及 HOBt替代 HATU	NaOH水 溶液， EtOH， 50°C	0.93 min. (C)	436.3
實例3-68	 5-((1S,3R)-1-聯苯-4-基 甲基-3-羰基-丁基胺甲 醯基)-2-甲基-2H-吡唑- 3-甲酸	 使用EDCI及 HOBt替代 HATU	NaOH水 溶液， EtOH， 50°C	0.97 min. (C)	436.3

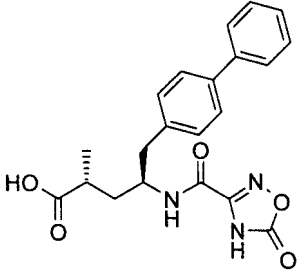
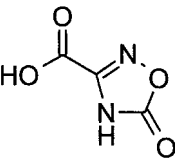
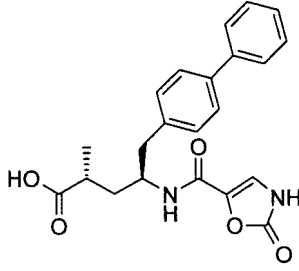
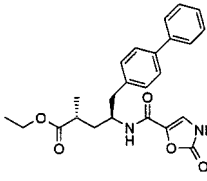
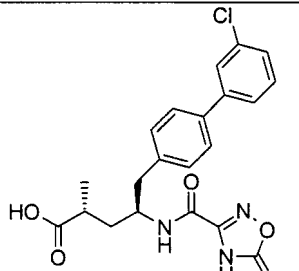
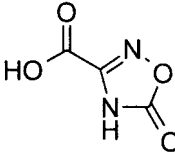
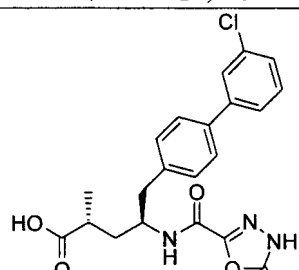
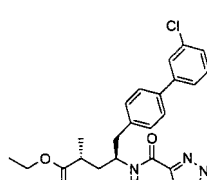
實例3-69	 5-((1S,3R)-1-聯苯-4-基 甲基-3-羧基-丁基胺甲 醯基)-1-甲基-1H-吡咯- 2-甲酸	 NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.05 min. (C)	435.3
實例3-70	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2- 甲基-4-[(5-側氧基-4,5- 二氫-1H-吡唑-3-羧基)- 胺基]-戊酸	 NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.10 min. (C)	394.2
實例3-71	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2- 甲基-4-[(6-側氧基-1,6- 二氫-嘧啶-3-羧基)-胺 基]-戊酸	 NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.10 min. (C)	406.1
實例3-72	 N-((1S,3R)-1-聯苯-4-基 甲基-3-羧基-丁基)-6-羥 基-間苯二甲胺酸	 NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.10 min. (C)	448.3
實例3-73	 2-((1S,3R)-1-聯苯-4-基 甲基-3-羧基-丁基胺甲 醯基)-嘓啶-4-甲酸	 NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.19 min. (C)	434.1

實例3-74	 4-((1S,3R)-1-聯苯-4-基 甲基-3-羰基-丁基胺甲 鹽基)-嘓啶-2-甲酸		NaOH水 溶液， EtOH， RT	0.96 min. (C)	434.3
實例3-75	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2- 甲基-4-[(4-側氧基-4H- 嘓啶-2-羰基)-胺基]-戊 酸	 加中間物2	BCl ₃ ， DCM. RT	1.21 min. (C)	406.1
實例3-76	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4- [(5-羥基-6-側氧基-6H- 嘓啶-2-羰基)-胺基]-2- 甲基-戊酸	 加中間物2	BCl ₃ ， DCM. RT	1.13 min. (C)	422.1
實例3-77	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4- [(2-羥基-嘓啶-4-羰基)- 胺基]-2-甲基-戊酸		NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.20 min. (C)	406.2
實例3-78	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2- 甲基-4-[(1,1,3-三側氧 基-2,3-二氫-1H-1-苯并		NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.10 min. (C)	493.1

	[d]異噻唑-6-羰基)-胺基]-戊酸				
實例3-79	 6-((1S,3R)-1-聯苯-4-基 甲基-3-羰基-丁基胺甲 醯基)-2-羥基-噁唑-4-甲 酸		NaOH水 溶液， EtOH， RT	1.04 min. (C)	450.3
實例3-80	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4- [(2-羥基甲基-噁唑-5-羰 基)-胺基]-2-甲基-戊酸		NaOH水 溶液， THF，RT	1.30 min. (C)	409.4
實例3-81	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4- (4-羥基-3-硝基-苯甲醯 基胺基)-2-甲基-戊酸		NaOH水 溶液， EtOH， 50°C	1.28 min. (C)	449.0
實例3-83	 (S)-1-(((1S,3R)-1-聯苯- 4-基甲基-3-羰基-丁基 胺甲醯基)-甲基]-吡咯 啉-2-甲酸		NaOH水 溶液， THF，RT	1.05 min. (C)	439.2
實例3-84	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2- 甲基-4-(2-1H-四唑-5- 基-乙醯基胺基)-戊酸	 BOP-Cl替代 HATU	NaOH水 溶液， MeOH， RT	0.70 min. (D)	394.0

實例3-85	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2-甲基-4-[(6-三氟甲基-嘔啶-4-羰基)-胺基]-戊酸	 NaOH水溶液， MeOH， RT	1.38 min. (D)	458.1	
實例3-86	 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-4-(6-羥基-5-(三氟甲基)菸鹼醯胺基)-2-甲基戊酸	 NaOH水溶液， MeOH， RT	1.62 min. (B)	473.1	
實例3-87	 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-2-甲基-4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑-4-甲醯胺基)戊酸	 使用EDCI及 HOAt替代 HATU	NaOH水溶液， MeOH， RT	1.50 min. (B)	394.2
實例3-89	 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-2-甲基-4-(2-側氧基-2,3-二氫噁唑-4-甲醯胺基)戊酸	 NaOH水溶液， MeOH， RT	1.62 min. (B)	395.3	
實例3-90	 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-2-甲基-4-(2-側氧基-	 實例56-1之水 解產物	NaOH水溶液， MeOH， RT	1.65 min. (B)	411.2

	2,3-二氫噻唑-5-甲醯胺基)戊酸				
實例3-91	 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-2-甲基-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-甲醯胺基)戊酸	 實例57-1之水解產物	NaOH水溶液， MeOH， RT	1.63 min. (B)	396.2
實例3-92	 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-2-甲基-4-(2,4,5-三氟-3-羥基苯甲醯胺基)戊酸	 使用EDCI及HOAt替代HATU	NaOH水溶液， MeOH， RT	1.60 min. (B)	458.1
實例3-93	 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-2-甲基-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺基)戊酸	 使用EDCI及HOAt替代HATU	NaOH水溶液， MeOH， RT	1.48 min. (B)	395.3
實例3-94	 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-4-(3-羥基-1H-吡唑-5-甲醯胺基)-2-甲基戊酸	 使用EDCI及HOAt替代HATU	NaOH水溶液， MeOH， RT	1.66 min. (B)	394.3

實例3-95	 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-2-甲基-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺基)戊酸	 中間物35	NaOH水溶液， MeOH， RT	1.83 min. (B)	396.2
實例3-96	 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-2-甲基-4-(2-側氧基-2,3-二氫噁二唑-5-甲醯胺基)戊酸	 實例58-1之水解產物	NaOH水溶液， MeOH， RT	1.72 min. (B)	395.2
實例3-97	 (2R,4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-甲基-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺基)戊酸	 中間物35	NaOH水溶液， MeOH， RT	1.64 min. (B)	430.2
實例3-98	 (2R,4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-甲基-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-甲醯胺基)戊酸	 實例59-1之水解產物	NaOH水溶液， MeOH， RT	1.60 min. (B)	430.1

實例 3-2： ^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ ppm 1.28 (d, $J=6.95$ Hz, 3H), 1.54-1.70 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 4.47 (M, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.60 (t, 2H), 7.69 (t, 2H), 7.7 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=7.33$ Hz, 2H)。

實例 3-3： ^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ ppm 1.36 (d, $J=6.95$ Hz, 3H), 1.79 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 5H), 2.26-2.33 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.11 (t, 1H), 4.48 (M, 1H), 7.53-7.57 (m, 3H), 7.67 (t, 2H), 7.80 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J=7.33$ Hz, 2H)。

實例 3-4： ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1.19 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.71 (dd, $J=8.84$ Hz, 8.72 Hz, 1H), 2.91 (dd, $J=5.43$ Hz, 5.32 Hz, 1H), 3.72 (d, $J=5.81$ Hz, 2H), 4.28 (m, 1H), 7.24 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.44 (t, $J=7.83$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=7.96$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=6.32$ Hz, 2H), 8.22 (d, $J=9.09$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J=6.32$ Hz, 2H)。

實例 3-5： ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1.01 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.66 (dd, $J=7.33$ Hz, 7.20 Hz, 1H), 2.73 (dd, $J=5.81$ Hz, 5.61 Hz, 1H), 2.99 (t, $J=7.20$ Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 7.09 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.41 (m, 4H),

7.53 (m, 2H), 7.72 (d, $J=1.26$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.34$ Hz, 1H)。

實例 3-6： ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1.18 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.54 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.87 (dd, $J=5.43$ Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.29 (m, 4H), 7.41 (m, 2H), 7.46 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=1.01$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.34$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=9.22$ Hz, 1H)。

實例 3-9： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.09 (d, $J=6.95$ Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.19-2.33 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.69-2.80 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 6.61 (d, $J=8.97$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.55 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.62 d, $J=7.45$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J=7.58$ Hz, 1H)。

實例 3-10： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.06 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.63-2.77 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 6.88 (d, $J=6.32$ Hz, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.19 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.51 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J=8.46$ Hz, 1H)。

實例 3-11： ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1.15 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.74 (dd, $J=7.83$ Hz, 7.71 Hz, 1H), 2.85 (dd, $J=5.68$ Hz,

5.81 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.23 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=7.33$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=7.83$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J=8.08$ Hz, 3H), 7.59 (d, $J=7.33$ Hz, 2H)。

實例 3-12： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.22 (t, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.65-2.79 (m, 2H), 2.95 (q, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 7.22 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.52 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J=8.59$ Hz, 1H)。

實例 3-13： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.19 (d, $J=3.66$ Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.57 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.08$, 2H), 8.43 (d, $J=8.84$ Hz, 1H)。

實例 3-14： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 7.28 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.57 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J=3.92$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=3.92$ Hz, 1H)。

實例 3-15： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.06 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.39 (m, 3H), 2.69 (m, 2H), 3.69 (s, 3H),

4.01 (m, 1H), 6.78 (d, $J=8.59$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=8.46$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.55 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=7.83$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J=8.59$ Hz, 1H)。

實例 3-16： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.80 (d, $J=6.57$ Hz, 2H), 4.18 (m, 1H), 5.15 (q, 2H), 6.47 (d, $J=9.47$ Hz, 1H), 7.23-7.38 (m, 8H), 7.44 (t, 2H), 7.53 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 7.87 (m, 1H), 8.01 (d, $J=8.46$ Hz, 1H)。

實例 3-17： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 7.18 (d, $J=8.97$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.96$ Hz, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.26 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 12.04 (s, 寬峰, 1H), 12.84 (s, 寬峰, 1H)。

實例 3-18： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.10 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.84 (d, $J=6.57$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 7.20 (d, $J=8.72$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.60 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 7.98-8.07 (m, 3H)。

實例 3-19： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.10

(d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 7.31 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 8.18-8.26 (m, 3H), 9.02 (d, $J=9.22$ Hz, 1H)。

實例 3-20： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.87 (d, $J=6.82$ Hz, 2H), 4.26 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.83$ Hz, 2H), 8.02 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.57 (d, $J=8.46$ Hz, 1H)。

實例 3-21： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.04 (t, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.88-2.01 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.64-2.77 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 7.23 (d, $J=7.71$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.64 (m, 3H)。

實例 3-22： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.06 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.11 (m, 1H), 1.16 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.24 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 8.15 (d, $J=8.34$ Hz, 1H)。

實例 3-23： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.06 (d, $J=7.20$ Hz, 3H), 1.09 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.73-1.83

(m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.71 (d, $J=6.57$ Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 7.24 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J=8.34$ Hz, 1H)。

實例 3-24： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.88 (d, $J=6.57$ Hz, 2H), 4.29 (m, 1H), 7.31 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=7.58$ Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.67 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 9.14 (dd, $J=14.02$ Hz, 2H)。

實例 3-25： ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1.20 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.75 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.40 (t, $J=7.83$ Hz, 2H), 7.54 (dd, $J=8.21$ Hz, 8.34 Hz, 2H), 8.60 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 9.02 (m, 2H), 9.24 (m, 1H)。

實例 3-26： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.86 (d, $J=6.69$ Hz, 2H), 4.27 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), (7.90 m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.74 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J=4.42$ Hz, 1H)。

實例 3-27： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.83-2.99 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.21$ Hz,

2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.55 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 8.00 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.78 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J=4.93$ Hz, 1H)。

實例 3-28： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (m, 4H), 7.64 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.43 (d, $J=8.46$ Hz, 1H)。

實例 3-29： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 7.29 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.56-7.64 (m, 7H), 8.03 (s, 1H), 8.46 (d, $J=8.59$ Hz, 1H)。

實例 3-30： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 7.29 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.57 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.63 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.45 (d, $J=8.46$ Hz, 1H)。

實例 3-31： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.27 (d, $J=7.96$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.20$, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.75 (d,

$J=8.72, 1\text{H})$ 。

實例 3-32： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=7.20$ Hz, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.85 (dd, $J=7.45$ Hz, 6.19 Hz, 1H), 2.96 (dd, $J=7.96$ Hz, 8.08 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 9.03 (d, $J=9.22$ Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.04 (s, 1H), 14.16 (s, 1H)。

實例 3-33： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.06 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.83 (dd, $J=6.06$ Hz, 6.06 Hz, 1H), 2.94 (dd, $J=7.83$ Hz, 7.96 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.43 (t, $J=7.83$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=7.58$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J=1.26$ Hz, 1.26 Hz, 1H), 8.91 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 9.03 (d, $J=5.05$ Hz, 1H), 9.34 (d, $J=1.14$ Hz, 1H), 12.03 (s, 1H)。

實例 3-34： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.81-2.98 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 7.28 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.55 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=7.83$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J=7.45$ Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.83 (d, $J=9.22$ Hz, 1H), 9.10 (m, 1H)。

實例 3-36： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.10 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.76-2.90 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 7.30 (d, $J=8.08$ Hz,

2H), 7.35 (t, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.60 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 8.87 (d, $J=8.49$ Hz, 1H)。

實例3-37： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.76-2.89 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 6.77 (d, $J=8.72$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.83$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J=8.84$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 9.92 (s, 寬峰, 1H)。

實例3-38： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.79-2.88 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.05 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.24 (d, $J=8.46$ Hz, 1H)。

實例3-39： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.10 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.87 (d, $J=6.82$ Hz, 2H), 4.28 (m, 1H), 7.30 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.89 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.52 (d, $J=8.46$ Hz, 1H)。

實例3-40： ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1.14 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.54 (m, 7H), 1.93 (m, 3H), 2.57 (m, 3H), 2.82 (d, $J=7.83$ Hz, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41

(t, $J=7.83$ Hz, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.56 (m, 2H)。

實例 3-41： ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1.16 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.53 (m, 7H), 1.96 (m, 3H), 2.55 (m, 3H), 2.74 (dd, $J=7.83$ Hz, 7.71 Hz, 1H), 2.84 (dd, $J=6.95$ Hz, 6.06 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.42 (t, $J=7.83$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.56 (m, 2H)。

實例 3-42： ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=7.07$, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.16 (dd, $J=8.21$ Hz, 8.21 Hz, 1H), 2.52 (dd, $J=6.19$ Hz, 6.32 Hz, 1H), 2.69 (dd, $J=6.95$ Hz, 7.83 Hz, 1H), 2.81 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.58 (m, 2H)。

實例 3-43： ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1.09 (d, $J=6.95$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.15 (dd, $J=7.96$ Hz, 7.96 Hz, 1H), 2.38 (dd, $J=6.44$ Hz, 6.32 Hz, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.58 (m, 2H)。

實例 3-44： ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.19 (d, $J=6.82$ Hz, 3 H) 1.62 (ddd, $J=14.27$, 11.12, 3.16 Hz, 1 H) 2.05 (ddd, $J=14.27$, 11.12, 3.16 Hz, 1 H) 2.51-2.63 (m, 1 H) 2.96 (dd, $J=14.20$, 5.90 Hz, 2 H) 4.49-4.61 (m, 1 H) 6.63 (dd, $J=8.10$, 4.50 Hz, 1 H) 6.88 (dd, $J=8.20$, 1.80 Hz, 1 H) 7.28 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.43 (t, $J=7.58$ Hz, 2 H) 7.56 (t,

$J=8.10$ Hz, 4 H) 7.75 (dt, $J=8.53$, 2.15 Hz, 1 H)。

實例 3-45： ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.17 (d, $J=6.82$ Hz, 3 H) 1.61-1.79 (m, 1 H) 1.88-2.04 (m, 1 H) 2.46-2.64 (m, 1 H) 2.80-2.96 (m, 2 H) 4.27-4.40 (m, 1 H) 6.53-6.60 (m, 1 H) 6.73 (br. s., 1 H) 7.19-7.38 (m, 6 H) 7.43-7.55 (m, 4 H)。

實例 3-46： ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.87 (d, $J=6.69$ Hz, 2H), 4.28 (m, 1H), 7.30 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.83$ Hz, 2H), 7.75 (t, 1H), 8.07 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.56 (d, $J=8.59$ Hz, 1H)。

實例 3-47： ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.0.8 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.28(d, $J=8.34$, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 8.05-8.45 (m, 寬峰, 1H)。

實例 3-48： ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.01 (d, $J=8.84$ Hz, 1H)。

實例 3-49 : ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.19 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.67-1.77 (m, 1 H), 1.98-2.09 (m, 1 H), 2.51-2.63 (m, 4 H), 2.85-2.99 (m, 2 H), 4.35-4.49 (m, 1 H), 7.26-7.34 (m, 3 H), 7.36-7.43 (m, 2 H), 7.49-7.54 (m, 2 H), 7.54-7.59 (m, 2 H), 8.94 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H)。

實例 3-50 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 7.27 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 8.00 (s, 寬峰, 2H)。

實例 3-51 : ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): δ ppm 1.17-1.19 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.59-1.66 (m, 1H), 1.96-2.03 (m, 1H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 2H), 4.32-4.37 (m, 1H), 6.14-6.16 (m, 1H), 6.79-6.81 (dd, $J=1.26$ Hz, 1.52 Hz, 1H), 6.88-6.89 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 3 H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 2H), 7.55-7.58 (m, 2H)。

實例 3-52 : ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): δ ppm 1.17-1.19 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.61-1.68 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 2.51-2.60 (m, 1H), 2.91-2.93 (d, $J=6.82$ Hz, 2H), 4.32-4.39 (m, 1H), 6.68-6.69 (d, $J=3.79$ Hz, 1H), 6.77-6.78 (d, $J=3.79$ Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 3 H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.51-7.53 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 2H)。

實例 3-53 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07

(d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.41-2.51 (m, 1H), 2.80 (AB 之 A, $J=14.5$ Hz, 1H), 2.81 (AB 之 B, $J=14.5$ Hz, 1 H) 4.14-4.23 (m, 1H), 7.27 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H) 7.42-7.46 (m, 2H), 7.57 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.63-7.65 (m, 2 H) 8.08 (d, $J=8.59$ Hz, 1H) 8.65 (br s, 2 H) 12.04 (br s, 1 H)。

實例 3-54： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.78-2.94 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 7.28 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.07$ Hz, 2H), 8.09 (s, 寬峰, 0.35H), 8.33 (s, 寬峰, 0.5H), 8.61-8.81 (m, 2H), 12.04 (s, 寬峰, 1h), 14.42 (s, 寬峰, 0.45 H), 14.88 (s, 寬峰, 0.35 H)。

實例 3-55： ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.19 (d, $J=6.32$ Hz, 3 H) 1.63-1.76 (m, 1 H) 1.95-2.08 (m, 1 H) 2.50-2.65 (m, 1 H) 2.83-2.97 (m, 2 H) 4.31-4.46 (m, 1 H) 6.51 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 7.27-7.33 (m, 3 H) 7.40 (t, $J=7.71$ Hz, 2 H) 7.52 (d, $J=7.58$ Hz, 2 H) 7.57 (d, $J=7.58$ Hz, 2 H) 7.88-7.96 (m, 2 H)。

實例 3-56： ^1H NMR (400 MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 1.17 (d, $J=6.95$ Hz, 3 H) 1.74 (ddd, $J=14.24, 10.77, 3.66$ Hz, 1 H) 2.13-2.23 (m, 1 H) 2.58-2.69 (m, 1 H) 2.97-3.02 (m, 2 H) 4.40-4.51 (m, 1 H) 7.22 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 7.33-7.48 (m, 5 H) 7.56-7.64 (m, 4 H) 7.85 (br. s., 1 H)。

實例 3-57： ^1H NMR (400 MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3 H) 1.64-1.69 (m, 2 H) 2.43-2.50 (m, 1 H) 2.86-2.93 (m, 2 H) 4.20-4.35 (m, 1 H) 6.88 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 7.25-7.34 (m, 4 H) 7.38-7.44 (m, 2 H) 7.50-7.54 (m, 2 H) 7.56-7.61 (m, 2 H) 8.04 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H)。

實例 3-58： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.79-2.93 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 7.27 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.55 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.33$ Hz, 2H), 8.37 (d, $J=9.35$ Hz, 1H)。

實例 3-59： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.84 (d, $J=6.82$ Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.42 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 8.79 (s, 寬峰, 1H)。

實例 3-60： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.06-1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.58-1.65 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.89-2.94 (m, 1H), 4.21-4.30 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.89-7.91 (d, $J=9.09$ Hz, 1H), 12.01 (s, 1H)。

實例 3-61 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.06-1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.45-1.52 (m, 1H), 1.79-1.86 (m, 1H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.73-2.86 (m, 2H), 4.12-4.21 (m, 1H), 6.45-6.46 (q, $J=2.53$ Hz, 4.29 Hz, 1H), 6.71-6.73 (q, $J=2.27$ Hz, 4.45 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 4H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 3H), 7.62-7.64 (m, 2H), 11.09 (s, 1H), 12.07 (s, 1H)。

實例 3-62 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, 3 H) 1.62 (ddd, $J=13.89, 9.85, 4.55$ Hz, 1 H) 1.86 (ddd, $J=13.77, 9.47, 4.04$ Hz, 1 H) 2.41 (ddd, $J=9.35, 7.07, 4.55$ Hz, 1 H) 2.73-2.96 (m, 2 H) 4.16-4.31 (m, 1 H) 7.27 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.30-7.37 (m, 1 H) 7.44 (t, $J=7.71$ Hz, 2 H) 7.56 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.60-7.69 (m, 2 H) 8.15 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.51 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 8.54 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H)。

實例 3-63 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.76-2.87 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 7.27 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.07$ Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.45 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H)。

實例 3-64 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.05 (d, $J=7.33$ Hz, 3 H) 1.58 (ddd, $J=13.89, 9.73, 4.17$ Hz, 1 H) 1.84 (ddd, $J=13.71, 9.66, 3.92$ Hz, 1 H) 2.29-2.47 (m, 1 H)

2.67 (dt, $J=3.73$, 1.80 Hz, 0 H) 2.77-2.94 (m, 2 H) 4.19 (d, $J=6.06$ Hz, 1 H) 7.02 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.28 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.30-7.37 (m, 1 H) 7.40-7.47 (m, 2 H) 7.57 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.61-7.67 (m, 1 H) 8.71 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H)。

實例 3-65： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.27 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 8.66 (d, $J=8.84$ Hz, 1H), 11.66 (s, 寬峰, 1H)。

實例 3-66： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.06 (d, $J=7.07$ Hz, 3 H) 1.59 (ddd, $J=14.02$, 9.98, 4.55 Hz, 1 H) 1.84 (ddd, $J=13.64$, 9.60, 4.04 Hz, 1 H) 2.30-2.47 (m, 1 H) 2.67-2.82 (m, 1 H) 2.89 (dd, $J=13.64$, 7.58 Hz, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 4.23 (dd, $J=9.60$, 7.07 Hz, 1 H) 6.55 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.21-7.39 (m, 3 H) 7.37-7.48 (m, 2 H) 7.56 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.60-7.68 (m, 2 H) 7.74 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.92 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H)。

實例 3-67： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.81 (d, $J=6.82$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.58 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=7.07$ Hz, 2H), 8.38

(d, $J=8.59$ Hz, 1H)。

實例 3-68： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.75-2.91 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.27 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=7.07$ Hz, 2H), 8.14 (d, $J=9.09$ Hz, 1H)。

實例 3-69： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.08-1.10 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.43-2.47 (m, 1H), 2.80-2.81 (d, $J=7.07$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.16-4.24 (m, 1H), 6.59-6.60 (d, $J=4.04$ Hz, 1H), 6.77-6.78 (d, $J=4.04$ Hz, 1H), 7.28-7.30 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.56-7.58 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.61-7.64 (m, 4H), 8.12-8.14 (d, $J=8.84$ Hz, 1H), 12.05 (s, 1H), 12.52 (s, 1H)。

實例 3-70： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, 3 H) 1.42-1.61 (m, 1 H) 1.86 (ddd, $J=13.64, 9.47, 4.17$ Hz, 1 H) 2.35-2.46 (m, 2 H) 2.75-2.86 (m, 2 H) 4.18 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 5.95 (br. s., 1 H) 7.27 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.30-7.37 (m, 1 H) 7.40-7.48 (m, 2 H) 7.56 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.60-7.67 (m, 2 H) 7.97 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H)。

實例 3-71： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3 H) 1.56-1.70 (m, 1 H) 1.79-1.92 (m, 1 H) 2.36-2.45 (m, 1 H) 2.74-2.96 (m, 2 H) 4.15-4.29 (m, 1 H)

6.90-6.97 (m, 1 H) 7.27 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.30-7.37 (m, 1 H) 7.44 (s, 2 H) 7.56 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.63 (s, 2 H) 7.75 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H) 8.24-8.34 (m, 1 H) 12.03 (br. s., 1 H)。

實例 3-72： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.06-1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.83-1.89 (m, 1H), 2.41-2.46 (m, 1H), 2.78-2.88 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 1H), 6.99-7.01 (d, $J=8.84$ Hz, 1H), 7.27-7.29 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.94-7.97 (dd, $J=2.27$ Hz, 1H), 8.25-8.27 (d, $J=8.34$ Hz, 1H), 8.31-8.32 (d, $J=2.27$ Hz, 1H), 11.66 (s, 1H), 12.02 (s, 1H)。

實例 3-73： ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1.19-1.21 (d, $J=7.33$ Hz, 3H), 1.73-1.81 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.59-2.63 (m, 1H), 2.98-3.00 (d, $J=6.82$ Hz, 2H), 4.49-4.53 (m, 1H), 7.27-7.41 (m, 6 H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 8.18-8.19 (d, $J=4.80$ Hz, 1H), 9.17-9.18 (d, $J=4.80$, 1H)。

實例 3-74： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.07-1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.65-1.72 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 2H), 4.28-4.37 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.41-7.45 (t, $J=7.83$ Hz, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 2H), 8.07-8.08 (d, $J=5.05$ Hz, 1H), 8.94-8.96 (d, $J=9.09$

Hz, 1H), 9.18-9.19 (d, $J=5.05$ Hz, 1H), 12.06 (s, 1H), 13.58 (s, 1H)。

實例 3-75： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, 4 H) 1.51-1.69 (m, 1 H) 1.87 (ddd, $J=13.83, 9.66, 4.04$ Hz, 1 H) 2.43 (ddd, $J=9.54, 7.14, 4.55$ Hz, 2 H) 2.74-2.92 (m, 2 H) 4.12-4.29 (m, 1 H) 6.42 (dd, $J=5.81, 2.53$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H) 7.27 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.30-7.39 (m, 1 H) 7.39-7.49 (m, 2 H) 7.58 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.61-7.70 (m, 2 H) 8.22 (d, $J=5.81$ Hz, 1 H) 8.78 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 12.07 (br. s., 1 H)。

實例 3-76： ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=7.06$ Hz, 3 H) 1.62 (s, 1 H) 1.84 (s, 1 H) 2.74-2.81 (m, 1 H) 2.89 (s, 1 H) 4.20 (br. s., 1 H) 6.71 (d, $J=7.43$ Hz, 1 H) 6.91 (d, $J=7.52$ Hz, 1 H) 7.26 (d, $J=8.16$ Hz, 2 H) 7.30-7.36 (m, 1 H) 7.44 (s, 2 H) 7.57 (d, $J=7.98$ Hz, 2 H) 7.64 (s, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 10.77 (s, 1 H)。

實例 3-77： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.06-1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.88-2.94 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.25-7.27 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.41-7.45 (t, $J=7.83$ Hz, 2H), 7.55-7.57 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.63-8.65 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 12.03 (s, 1H), 12.34 (s, 1H)。

實例 3-78 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3 H) 1.61 (ddd, $J=14.02$, 10.11, 4.42 Hz, 1 H) 1.90 (ddd, $J=13.71$, 9.66, 3.92 Hz, 1 H) 2.86 (d, $J=6.32$ Hz, 2 H) 4.23-4.32 (m, 2 H) 7.30 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.32-7.36 (m, 1 H) 7.40-7.47 (m, 2 H) 7.57 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.60-7.67 (m, 2 H) 7.96 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 8.18 (dd, $J=7.96$, 1.39 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.64 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H)。

實例 3-79 : ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): δ ppm 1.16-1.18 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.71-1.78 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.92-2.94 (m, 2H), 4.36-4.44 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 3 H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 5H), 8.61-8.63 (d, $J=9.53$, 1H)。

實例 3-80 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.05-1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.51-1.59 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.77-2.89 (m, 2H), 4.16-4.22 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.63-7.66 (m, 3H)。

實例 3-81 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.79-2.89 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.17 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.33$ Hz, 2H), 7.98 (dd,

$J=8.59$ 及 2.27 , 1H), 8.34 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=2.27$ Hz, 1H), 11.57 (s, 寬峰, 1H)。

實例 3-83 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H) 1.34 - 1.46 (m, 1H) 1.86 (ddd, $J=13.64$, 9.60 , 4.04 Hz, 2H) 1.91 - 2.06 (m, 2H) 2.26 - 2.36 (m, 1H) 2.43 (td, $J=4.74$, 2.65 Hz, 1H) 2.70 (dd, $J=13.39$, 7.33 Hz, 1H) 2.75 - 2.85 (m, 1H) 3.04 (d, $J=10.36$ Hz, 1H) 3.82 (d, $J=15.41$ Hz, 1H) 3.96 - 4.10 (m, 2H) 4.23 (br. s., 1H) 7.27 (d, $J=8.34$ Hz, 2H) 7.35 (t, $J=7.33$ Hz, 1H) 7.46 (t, $J=7.58$ Hz, 2H) 7.58 (d, $J=8.08$ Hz, 2H) 7.61 - 7.67 (m, 2H) 8.36 (d, $J=8.59$ Hz, 1H)。

實例 3-84 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.33 - 1.44 (m, 1H), 1.78 - 1.87 (m, 1H), 2.39 - 2.47 (m, 1H), 2.73 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.91 - 4.01 (m, 1H), 7.23 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 1H), 7.45 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.64 (dd, $J=8.2$, 1.1 Hz, 2H), 8.24 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 12.02 (br. s., 1H)。

實例 3-85 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.67 - 1.80 (m, 1H), 1.86 - 1.97 (m, 1H), 2.37 - 2.47 (m, 1H), 2.86 (dd, $J=13.6$, 6.1 Hz, 1H), 2.97 (dd, $J=13.6$, 7.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.39 (m, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 3H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 9.11 (d, $J=9.3$ Hz, 1H),

9.60 (s, 1 H), 12.01 (br. s., 1 H)。

實例 3-86： ^1H NMR (400 MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 1.04 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.56 (ddd, $J=14.1, 10.7, 3.7$ Hz, 1 H), 2.38-2.54 (m, 1 H), 2.68-2.87 (m, 3 H), 4.18-4.35 (m, 1 H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.26 (dt, $J=7.4, 1.6$ Hz, 1 H), 7.30-7.39 (m, 2 H), 7.46 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.49-7.55 (m, 2 H), 7.97 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.08 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H)。

實例 3-87： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.44 (ddd, $J=13.9, 9.9, 4.6$ Hz, 1 H), 1.85 (ddd, $J=13.6, 9.4, 4.0$ Hz, 1 H), 2.42 (ddd, $J=9.3, 7.1, 4.6$ Hz, 1 H), 2.78 (d, $J=6.6$ Hz, 2 H), 4.02-4.19 (m, 1 H), 7.00 (t, $J=2.2$ Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.33 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.44 (t, $J=7.7$ Hz, 2 H), 7.50-7.61 (m, 3 H), 7.61-7.71 (m, 2 H), 10.11 (s, 1 H), 10.22 (br. s., 1 H), 12.03 (br. s., 1 H)。

實例 3-89： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.48 (ddd, $J=14.0, 10.0, 4.6$ Hz, 1 H), 1.87 (ddd, $J=13.8, 9.6, 4.2$ Hz, 1 H), 2.43 (ddd, $J=9.4, 7.0, 4.6$ Hz, 1 H), 2.72-2.87 (m, 2 H), 3.98-4.22 (m, 1 H), 7.27 (m, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.34 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.39-7.50 (m, 2 H), 7.58 (m, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.61-7.71 (m, 3 H), 8.06 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 11.12 (s, 1 H), 12.04 (br. s., 1 H)。

實例 3-90： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.17 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.63 (ddd, $J=14.2, 10.3, 4.0$ Hz, 1 H), 1.98

(ddd, $J=13.9, 9.9, 3.8$ Hz, 1H), 2.54 (ddd, $J=9.7, 7.1, 4.2$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.22-4.39 (m, 1H), 7.23-7.34 (m, 3H), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.90 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)。

實例 3-91： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.18 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.68 (ddd, $J=14.2, 10.4, 4.2$ Hz, 1H), 1.99 (ddd, $J=14.0, 10.0, 3.8$ Hz, 1H), 2.46-2.61 (m, 1H), 2.88 (dd, 2H), 4.28-4.42 (m, 1H), 7.24-7.33 (m, 3H), 7.40 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.57 (dd, $J=8.3, 1.3$ Hz, 2H)。

實例 3-92： ^1H NMR (400 MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 1.06 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.55 (ddd, $J=14.2, 10.5, 3.9$ Hz, 1 H) 1.86-1.92 (m, 1 H) 2.57 (m, 1 H) 2.73-2.90 (m, 2 H) 4.21-4.37 (m, 1 H) 6.84 (dd, $J=8.5, 5.4$ Hz, 1 H) 6.91 (ddd, $J=10.7, 8.5, 6.1$ Hz, 1 H) 7.21-7.26 (m, 2 H) 7.31-7.38 (m, 2 H) 7.47 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.52 (d, $J=7.1$ Hz, 2 H)。

實例 3-93： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.12 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.49 (ddd, $J=14.0, 10.0, 4.0$ Hz, 1 H) 1.99 (ddd, $J=13.9, 10.2, 3.7$ Hz, 1 H) 2.43 (ddd, $J=10.6, 6.9, 4.0$ Hz, 1 H) 2.86 (dd, $J=13.6, 5.8$ Hz, 1 H) 2.94 (dd, $J=13.6, 5.8$ Hz, 1 H) 4.24-4.50 (m, 1 H) 7.25-7.34 (m, 3 H) 7.35-7.41 (m, 2 H) 7.47 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.52-7.57 (m, 2 H)。

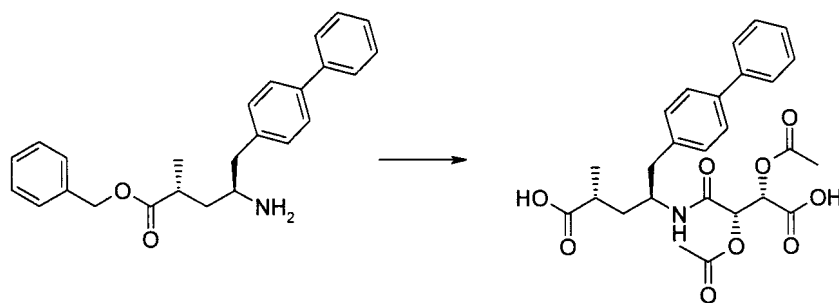
實例 3-94： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.08 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H) 1.53 (ddd, $J=13.9, 9.9, 4.6$ Hz, 1 H) 1.87

(ddd, $J=13.7, 9.3, 4.0$ Hz, 1 H) 2.42 (ddd, $J=9.2, 7.1, 4.7$ Hz, 1 H) 2.75-2.90 (m, 2 H) 4.13-4.23 (m, 1 H) 5.95 (s, 1 H) 7.27 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.29-7.36 (m, 1 H) 7.38-7.47 (m, 2 H) 7.56 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.61-7.69 (m, 2 H) 7.94 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H)。

實例 3-95： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.18 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.64-1.75 (m, 1 H) 2.00 (ddd, $J=14.0, 10.0, 3.8$ Hz, 1 H) 2.48-2.63 (m, 1 H) 2.86-2.91 (m, 2 H) 4.30-4.40 (m, 1 H) 7.25-7.33 (m, 4 H) 7.37-7.43 (m, 3 H) 7.52 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.55-7.60 (m, 2 H)。

實例 3-96： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.07 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.47-1.61 (m, 1 H) 1.75-1.88 (m, 1 H) 2.31-2.45 (m, 1 H) 2.75 (dd, $J=13.4, 7.6$ Hz, 1 H) 2.83 (dd, $J=13.4, 7.6$ Hz, 1 H) 4.06-4.24 (m, 1 H) 7.26 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.30-7.37 (m, 1 H) 7.44 (t, $J=7.7$ Hz, 2 H) 7.51 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H) 7.57 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.61-7.71 (m, 2 H) 8.09 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 11.24 (s, 1 H) 12.03 (br. s., 1 H)。

實例 4-1：合成 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-((2S,3S)-2,3-二乙醯氧基-3-羧基-丙醯基胺基)-2-甲基-戊酸

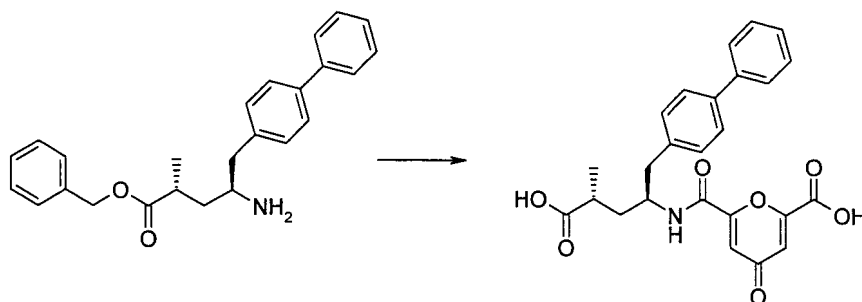


在室溫下攪拌 (2R,4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸

苯甲酯鹽酸鹽 (100 mg, 0.287 mmol) 及 乙酸 (3S,4S)-4-乙醯氧基-2,5-二側氧基-四氫-呋喃-3-基酯 (0.431 mmol) 於 1:1 二氯甲烷/吡啶 (1.4 mL) 中之溶液 24 小時。在減壓下移除溶劑，且所獲得之殘餘物直接用於後續水解反應中。

接著，在 1 atm 下經 10% Pd/C 氫化苯甲酯於乙酸乙酯中之溶液 18 小時。添加甲醇，且經由矽藻土過濾催化劑。在減壓下移除溶劑，且利用製備型 HPLC 使用 10%-100% MeCN/水 (0.1% TFA) 之梯度純化殘餘物。凍乾適當溶離份，得到 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-((2S,3S)-2,3-二乙醯氧基-3-羧基-丙醯基胺基)-2-甲基-戊酸。HPLC 滯留時間 0.95 分鐘 (條件 A)；MS 500.3 (M+1)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.70 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.01 (m, 1H), 5.38 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.53 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.00 (d, J=8.72 Hz, 1H)。

實例 5-1：合成 6-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基胺甲醯基)-4-側氧基-4H-呋喃-2-甲酸



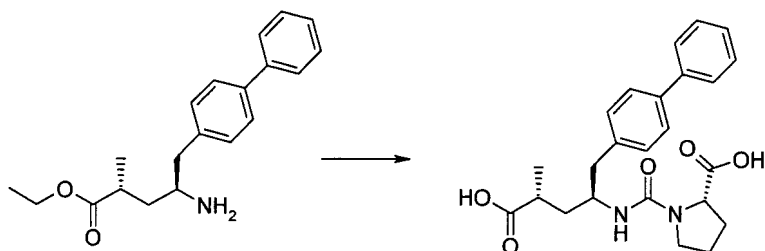
向 4-側氧基-4H-呋喃-2,6-二甲酸 (99 mg, 0.535 mmol) 於

DMF(10 mL)中之溶液中添加HOBt(98 mg, 0.643 mmol)及EDCI(123 mg, 0.643 mmol), 且在室溫下攪拌混合物10分鐘。隨後, 向其中添加(2R,4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸苯甲酯鹽酸鹽(200 mg, 0.535 mmol)及三乙胺(0.224 mL, 1.61 mmol), 且在室溫下攪拌混合物48小時。添加水且用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機相並經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除溶劑, 且利用製備型HPLC使用10-100% MeCN/水(0.1% TFA)之梯度純化殘餘物, 溶離出產物6-((1S,3R)-3-苯甲氧基羧基-1-聯苯-4-基甲基-丁基胺甲鹽基)-4-側氧基-4H-哌喃-2-甲酸。MS 540.2 (M+1)。

接著, 向6-((1S,3R)-3-苯甲氧基羧基-1-聯苯-4-基甲基-丁基胺甲鹽基)-4-側氧基-4H-哌喃-2-甲酸(100 mg, 0.185 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加BCl₃(65.1 mg, 0.556 mmol), 且在室溫下攪拌混合物10分鐘。用1 M HCl水溶液酸化混合物至pH 2-3, 且用乙酸乙酯萃取。有機相用水及鹽水洗滌並經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除溶劑, 且利用製備型HPLC使用10-100% MeCN/水(0.1% TFA)之梯度純化殘餘物, 溶離出產物。凍乾適當溶離份, 得到6-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基胺甲鹽基)-4-側氧基-4H-哌喃-2-甲酸。MS 450.1 (M+1); ¹H-NMR (400 Hz, DMSO-d₆); δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.84 (d, J=6.69 Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.32 (dd, J=8.08 Hz,

6.57 Hz, 3H), 7.45 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.61 (d, J=8.72 Hz, 1H) .

實例 6-1：合成 (S)-1-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基胺甲鹽基)-吡咯啉-2-甲酸



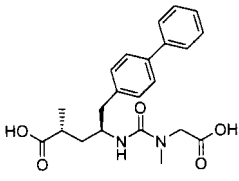
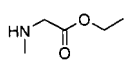
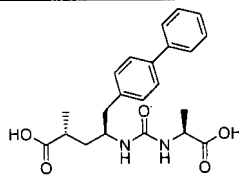
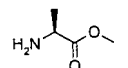
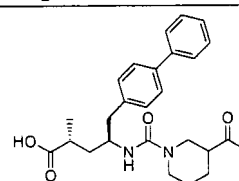
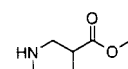
在0℃下，向二氯甲烷/8% NaHCO₃水溶液之1:1劇烈攪拌混合物(30 mL)中添加三光氣(114 mg, 0.384 mmol)。在0℃下攪拌混合物5分鐘後，添加(2R,4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸乙酯鹽酸鹽(400 mg, 1.15 mmol)，且繼續攪拌15分鐘。分離有機相，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑，得到(2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-異氰醯基-2-甲基-戊酸乙酯。

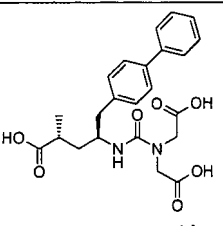
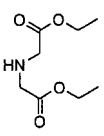
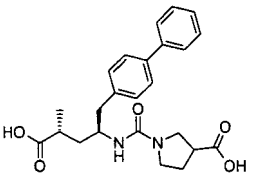
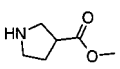
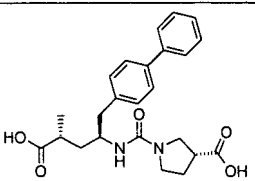
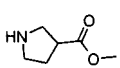
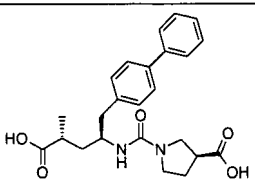
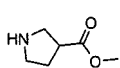
接著，向(2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-異氰醯基-2-甲基-戊酸乙酯(1.15 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加(S)-吡咯啉-2-甲酸甲酯(1.15 mmol)及二異丙基乙胺(2.3 mmol)。在室溫下攪拌混合物18小時。用1 M HCl水溶液洗滌混合物，且經硫酸鈉乾燥有機相，且在減壓下移除溶劑。利用管柱層析使用己烷/二氯甲烷純化殘餘物，溶離出產物。

接著，向所獲得之殘餘物(0.287 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加 1 M NaOH水溶液(2 mL, 6.97 mmol)，且在室溫下攪拌混合物 18 小時。將混合物傾入乙酸乙酯中並用

1 M HCl水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥有機相，且在減壓下移除溶劑。利用製備型HPLC使用MeCN/水(0.1% TFA)之梯度純化殘餘物。凍乾適當溶離份，得到(S)-1-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基胺甲鹽基)-吡咯啉-2-甲酸。HPLC滯留時間0.97分鐘(條件A)；MS 425.3 (M+1)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.03 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.86 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.66-2.83 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 6.00 (d, J=8.21 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H)。

使用類似於實例6-1之程序用適當的試劑及條件製備以下化合物：

實例編號	產物	試劑	水解條件	HPLC-RT(條件)	MS (M+1)
實例6-2	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-(3-羧基甲基-3-甲基-脲基)-2-甲基-戊酸	 三乙胺替代二異丙基乙胺	NaOH水溶液， EtOH， RT	0.94 min. (A)	399.3
實例6-3	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[3-((S)-1-羧基-乙基)-脲基]-2-甲基-戊酸		NaOH水溶液， EtOH， RT	0.98 min. (A)	399.3
實例6-4	 1-((1S,3R)-1-聯苯-4-基		NaOH水溶液， EtOH， RT	1.15 min. (A)	439.3

	甲基-3-羧基-丁基胺甲 鹽基)-吡啶-3-甲酸				
實例6-5	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4- (3,3-雙-羧基甲基-脲 基)-2-甲基-戊酸		NaOH水 溶液， EtOH， RT	0.90 min. (A)	443.3
實例6-6	 1-((1S,3R)-1-聯苯-4-基 甲基-3-羧基-丁基胺甲 鹽基)-吡咯啉-3-甲酸		NaOH水 溶液， EtOH， RT	0.98 min. (A)	425.3
實例6-7	 (R)-1-((1S,3R)-1-聯苯- 4-基甲基-3-羧基-丁基 胺甲鹽基)-吡咯啉-3-甲 酸		NaOH水 溶液， EtOH， 50°C	1.16 min. (A)	425.2
實例6-8	 (S)-1-((1S,3R)-1-聯苯- 4-基甲基-3-羧基-丁基 胺甲鹽基)-吡咯啉-3-甲 酸		NaOH水 溶液， EtOH， 50°C	1.17 min. (A)	425.2

實例 6-2：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 3.81 (m, 3H), 7.26 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20 Hz, 2H)。

實例 6-3：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06 (d,

$J=7.07$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J=7.20$, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 5.99 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.20$, 2H)。

實例 6-4： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.05 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.39-1.58 (m, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.62-2.77 (m, 4H), 3.79 (t, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 6.28 (d, $J=8.34$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=7.83$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=7.20$ Hz, 2H)。

實例 6-5： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.03 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.63-2.78 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.96 (m, 4H), 6.33 (d, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.55 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.20$, 2H)。

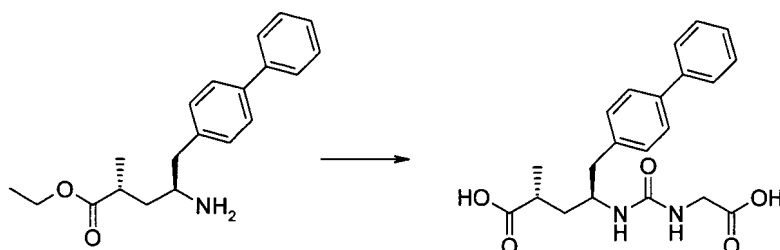
實例 6-6： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.04 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.91-2.08 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.64-2.81 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.26-3.46 (m, 3H), 3.84 (m, 1H), 5.94 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, $J=7.96$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.20$, 2H)。

實例 6-7： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.04 (d, $J=6.95$ Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.91-2.08 (m,

2H), 2.45 (m, 1H), 2.64-2.81 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.26-3.44 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 5.94 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.20$, 2H)。

實例 6-8： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.04 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.91-2.06 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.64-2.81 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.27-3.46 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 5.94 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.20$, 2H)。

實例 7-1：合成 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-(3-羧基甲基-脲基)-2-甲基-戊酸

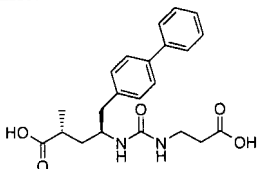
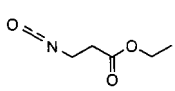


向 (2R,4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸乙酯鹽酸鹽 (50 mg, 0.161 mmol) 及異氰醯基-乙酸乙酯 (0.161 mmol) 於 DMF (8 mL) 中之混合物中添加吡啶 (0.161 mmol)，且在室溫下攪拌混合物 18 小時。添加水，且用乙酸乙酯萃取混合物 3 次。用水及鹽水洗滌合併之有機層，隨後經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除溶劑，得到酯產物。其用於後續水解反應中。

接著，向所獲得之殘餘物 (0.287 mmol) 於乙醇 (10 mL) 中

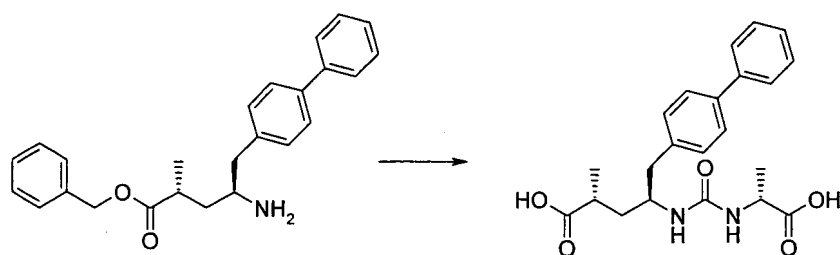
之溶液中添加 1 M NaOH 水溶液 (2 mL, 6.97 mmol), 且在室溫下攪拌混合物 18 小時。將混合物傾入乙酸乙酯中並用 1 M HCl 水溶液洗滌, 經硫酸鎂乾燥有機相, 且在減壓下移除溶劑。利用製備型 HPLC 使用 MeCN/水 (0.1% TFA) 之梯度純化殘餘物。凍乾適當溶離份, 得到 (S)-1-((1S,3R)-1-聯苯-4-基-甲基-3-羧基-丁基胺甲鹽基)-吡咯啉-2-甲酸。HPLC 滯留時間 0.91 分鐘 (條件 A); MS 385.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1.15 (d, $J=7.20$ Hz, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.81 (d, $J=6.32$ Hz, 2H), 3.85 (d, $J=1.89$ Hz, 2H), 4.00 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.59 (m, 2H)。

使用類似於實例 7-1 之程序用適當的試劑及條件製備以下化合物：

實例編號	產物	試劑	水解條件	HPLC-RT(條件)	MS (M+1)
實例 7-2	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[3-(2-羧基-乙基)-脲基]-2-甲基-戊酸		NaOH 水溶液, EtOH, RT	0.98 min. (A)	399.4

實例 7-2: ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1.14 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.39 (t, $J=6.44$ Hz, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.58 (m, 2H)。

實例 8-1：合成 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[3-((R)-1-羧基-乙基)-脲基]-2-甲基-戊酸



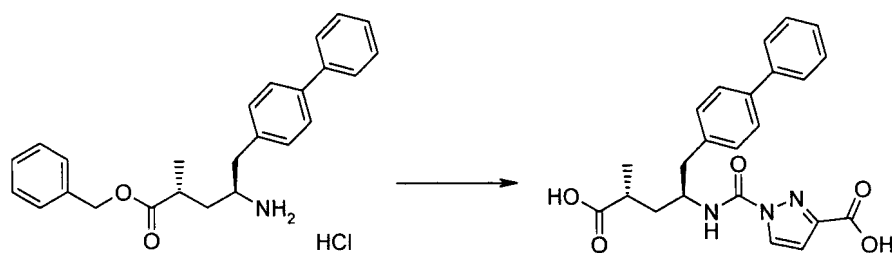
在 0°C 下，向二氯甲烷/8% NaHCO₃ 水溶液之 1:1 劇烈攪拌混合物 (30 mL) 中添加三光氣。在 0°C 下攪拌混合物 5 分鐘後，添加 (2R,4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸乙酯鹽酸鹽 (400 mg, 1.15 mmol)，且繼續攪拌 15 分鐘。分離有機相，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑，得到 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-異氰醯基-2-甲基-戊酸乙酯。

接著，向 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-異氰醯基-2-甲基-戊酸乙酯 (1.15 mmol) 於二氯甲烷 (10 mL) 中之溶液中添加 (R)-2-胺基-丙酸苯甲酯 (1.15 mmol) 及二異丙基乙胺 (2.3 mmol)。在室溫下攪拌混合物 18 小時。用 1 M HCl 水溶液洗滌混合物，且經硫酸鈉乾燥有機相，且在減壓下移除溶劑。利用管柱層析使用己烷/二氯甲烷純化殘餘物，溶離出產物。

接著，在 1 atm 下經 10% Pd/C 氫化苯甲酯於乙酸乙酯中之溶液 18 小時。添加甲醇，且經由矽藻土過濾催化劑。在減壓下移除溶劑，且利用製備型 HPLC 使用 10%-100% MeCN/水 (0.1% TFA) 之梯度純化殘餘物。凍乾適當溶離份，得到 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[3-((R)-1-羧基-乙基)-脲基]-2-甲基-戊酸。HPLC 滯留時間 0.94 分鐘 (條件 A)；MS

399.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.03 (d, $J=7.20$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J=7.20$, 3H), 1.26 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.71 (d, $J=6.19$ Hz, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 5.98 (d, $J=8.34$ Hz, 1H), 6.07 (d, 寬峰, $J=6.44$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.20$, 2H)。

實例 9-1：合成 1-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基胺甲鹽基)-1H-吡唑-3-甲酸



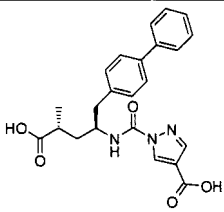
在 0°C 下，向二氯甲烷/8% NaHCO_3 水溶液之 1:1 劇烈攪拌混合物 (6 mL) 中添加三光氣 (18 mg, 0.061 mmol)。在 0°C 下攪拌混合物 5 分鐘後，添加 (2R,4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸苯甲酯鹽酸鹽 (75 mg, 0.183 mmol)，且繼續攪拌 15 分鐘。分離有機相，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑，得到 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-異氰醯基-2-甲基-戊酸苯甲酯。

接著，向 1H-吡唑-3-甲酸 (20.5 mg, 0.183 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之溶液中添加二異丙基乙胺 (0.032 mL, 0.183 mmol)。15 分鐘後，逐滴添加上述 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-異氰醯基-2-甲基-戊酸苯甲酯於 DMF (1 mL) 中之溶液，且

在室溫下攪拌混合物18小時。利用製備型HPLC使用10% MeCN至100% MeCN(0.1% TFA)之梯度純化混合物。凍乾適當溶離份，得到1-((1S,3R)-3-苯甲氧基羰基-1-聯苯-4-基甲基-丁基胺甲鹽基)-1H-吡唑-3-甲酸。

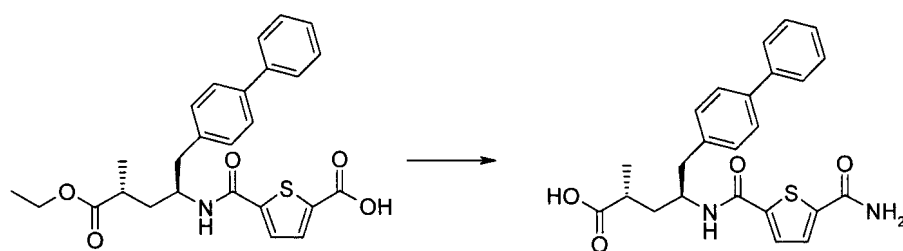
接著，在1 atm下經10% Pd/C(40 mg)氫化1-((1S,3R)-3-苯甲氧基羰基-1-聯苯-4-基甲基-丁基胺甲鹽基)-1H-吡唑-3-甲酸(60 mg, 0.117 mmol)於EtOAc(10 mL)中之溶液5小時。經由矽藻土過濾催化劑，且在減壓下蒸發濾液。利用製備型HPLC使用10% MeCN至100% MeCN(0.1% TFA)之梯度純化殘餘物。凍乾適當溶離份，得到1-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基胺甲鹽基)-1H-吡唑-3-甲酸。HPLC滯留時間0.96分鐘(條件A)；MS 422.0 (M+1)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 6.84 (d, J=2.65 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.29 (d, J=2.78 Hz, 1H), 8.58 (d, J=9.09 Hz, 1H)。

使用類似於實例9-1之程序用適當的試劑及條件製備以下化合物：

實例編號	產物	試劑	水解條件	HPLC-RT(條件)	MS (M+1)
實例9-2	 1-((1S,3R)-1-聯苯-4-基 甲基-3-羰基-丁基胺甲 醯基)-1H-吡唑-4-甲酸	使用1H-吡唑- 4-甲酸替代1H- 吡唑-3-甲酸	10% Pd/C, 1 atm, H ₂ , EtOAc	1.32 min. (A)	422.2

實例 9-2：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.68 (d, J=9.09 Hz, 1H)。

實例 10-1：(2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(5-胺甲醯基-噻吩-2-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸

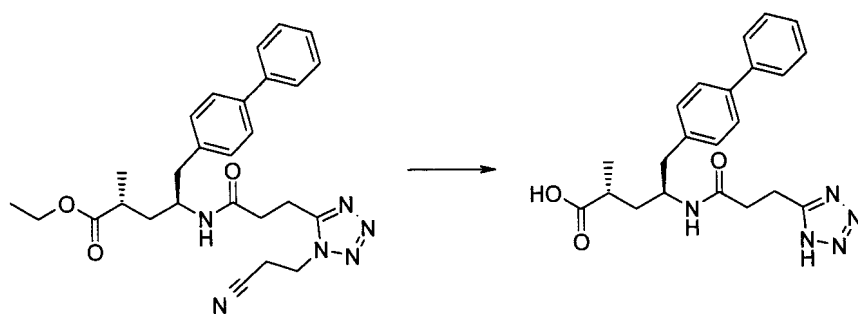


在 0°C 下向 5-((1S,3R)-1-聯苯-4-基 甲基-3-乙氧基羰基-丁基胺甲醯基)-噻吩-2-甲酸 (115 mg, 0.247 mmol) 於 THF (1 mL) 中之溶液中添加二異丙基乙胺 (63.8 mg, 0.494 mmol)，接著逐滴添加氯甲酸異丁酯 (33.7 mg, 0.247 mmol) 於 THF (0.1 mL) 中之溶液。在 0°C 下攪拌混合物 30 分鐘，隨後添加氫氧化銨 (0.3 mL 14.8 M 溶液)。使混合物升

溫至室溫，隨後添加 1 M HCl 水溶液 (3 mL)。在減壓下移除大部分 THF，且用乙酸乙酯萃取混合物。經硫酸鈉乾燥有機相，且在減壓下移除溶劑，得到 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(5-胺甲鹽基-噻吩-2-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸乙酯。MS 465.3 (M+1)。

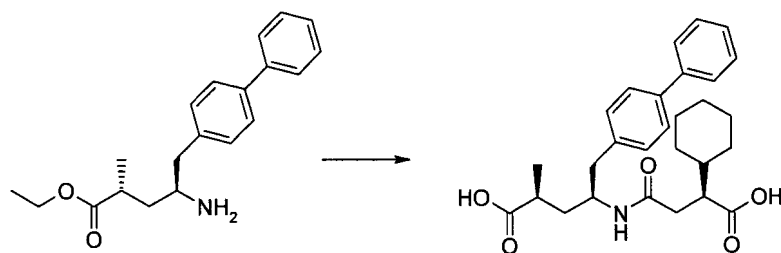
接著，向 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(5-胺甲鹽基-噻吩-2-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸乙酯 (115 mg, 0.248 mmol) 於乙醇 (8 mL) 中之溶液中添加 1 M NaOH 水溶液 (0.866 mL, 0.866 mmol)，且在 50°C 下攪拌混合物 3.5 小時。在減壓下移除乙醇，且向殘餘物中添加水。用 1 M HCl 水溶液酸化所得溶液，且過濾所得沈澱並用水洗滌。利用製備型 HPLC 使用 50% MeCN/水純化固體，溶離出產物。凍乾適當溶離份，得到 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(5-胺甲鹽基-噻吩-2-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸。MS 437.2 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ ppm 1.09 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33, 2H), 7.69 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.59 Hz, 1H), 12.07 (s, 寬峰, 1H)。

實例 11-1：合成 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2-甲基-4-(3-1H-四唑-5-基-丙鹽基胺基)-戊酸



向(2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-{3-[1-(2-氰基-乙基)-1H-四唑-5-基]-丙醯基胺基}-2-甲基-戊酸乙酯(32 mg, 0.065 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中添加DBU(24 mg, 0.164 mmol)。攪拌3小時後，再添加DBU(24 mg, 0.146 mmol)。攪拌2小時後，用二氯甲烷稀釋反應混合物，且用飽和NH₄Cl水溶液洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層且濃縮。將殘餘物溶解於MeOH中並用2 M NaOH水溶液處理。攪拌1小時後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，且用1 M HCl水溶液酸化。用乙酸乙酯萃取混合物，且用鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層且濃縮。利用逆相HPLC(0.1%TFA-H₂O/MeCN)純化殘餘物，得到(2R,4S)-5-聯苯-4-基-2-甲基-4-(3-1H-四唑-5-基-丙醯基胺基)-戊酸(14 mg)。HPLC滯留時間1.17分鐘(條件C)；MS 408.0 (M+1)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.03 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.34 (ddd, J=4.80, 10.11, 14.91Hz, 1H), 1.78 (ddd, J=4.04, 9.60, 13.64Hz, 1H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 2H), 2.68 (d, J=7.07Hz, 2H), 3.03 (dd, J=7.58, 7.58Hz, 2H), 3.90-4.01 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.34 (t, J=9.09Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.83Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.34Hz, 1H), 11.99 (bs, 1H)。

實例 12-1：合成 (2S,4S)-5-聯苯-4-基-4-((S)-3-羧基-3-環己基-丙醯基胺基)-2-甲基-戊酸

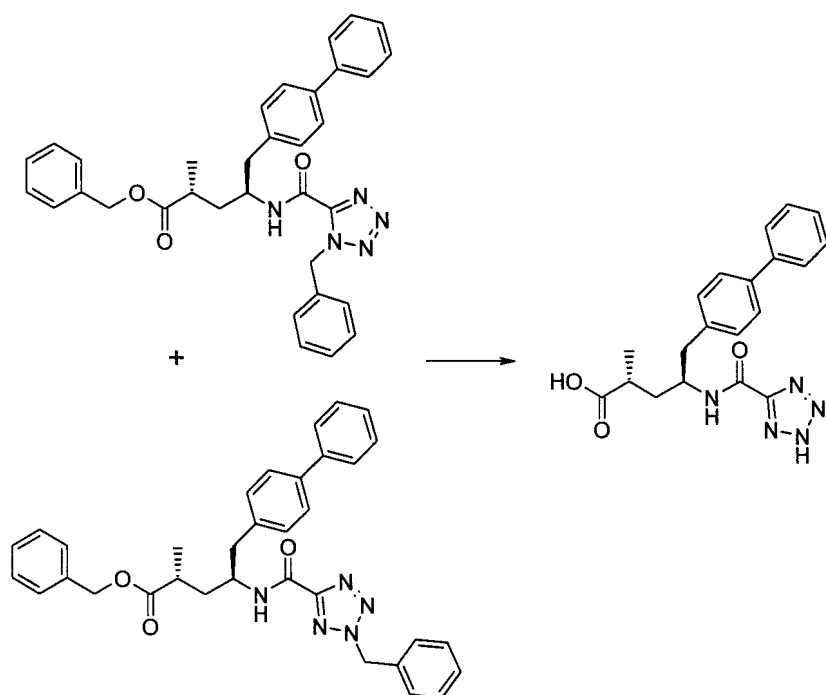


向 (S)-2-環己基-丁二酸 1-甲酯 (0.144 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中添加 HATU (0.216 mmol)。在室溫下攪拌混合物 10 分鐘後，添加 (2R,4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸乙酯鹽酸鹽 (0.144 mmol) 及三乙胺 (0.359 mmol)，且在室溫下攪拌混合物 18 小時。將混合物傾入乙酸乙酯中，且用 1 M HCl 水溶液及鹽水洗滌混合物。經硫酸鎂乾燥有機相，且在減壓下移除溶劑，得到酯產物，其直接用於後續水解反應中。

接著，向所獲得之酯產物 (0.287 mmol) 於乙醇 (10 mL) 中之溶液中添加 1 M NaOH 水溶液 (2 mL, 6.97 mmol)，且在室溫下攪拌混合物 18 小時。將混合物傾入乙酸乙酯中並用 1 M HCl 水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥有機相，且在減壓下移除溶劑。利用製備型 HPLC 使用 MeCN/水 (0.1% TFA) 之梯度純化殘餘物及分離非對映異構體。凍乾適當溶離份，得到 (2S,4S)-5-聯苯-4-基-4-((S)-3-羧基-3-環己基-丙醯基胺基)-2-甲基-戊酸。HPLC 滯留時間 1.21 分鐘 (條件 A)；MS 466.4 (M+1)。

實例 13-1：合成 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2-甲基-4-[(1H-四唑-

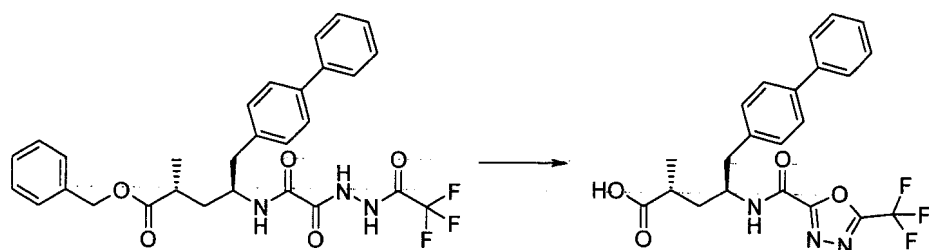
5-羰基)-胺基]-戊酸



用 10% Pd/C 氫化 (2R,4S)-4-[(1-苯甲基-1H-四唑-5-羰基)-胺基]-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸苯甲酯與 (2R,4S)-4-[(2-苯甲基-2H-四唑-5-羰基)-胺基]-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸苯甲酯 (126 mg, 0.225 mmol) 於 MeOH 中之混合物 6 小時。濃縮反應混合物，且利用逆相 HPLC 純化，得到 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2-甲基-4-[(1H-四唑-5-羰基)-胺基]-戊酸。HPLC 滯留時間 1.16 分鐘 (條件 D)；MS 380.0 (M+1)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.86-1.95 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 2H), 4.22-4.34 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.43 (dd, J=7.83, 7.83 Hz, 2H), 7.55 (d, J=10.23 Hz, 2H), 7.61-7.64 (2H, m), 9.16 (d, J=9.09 Hz, 1H), 12.03, (s, 1H)。

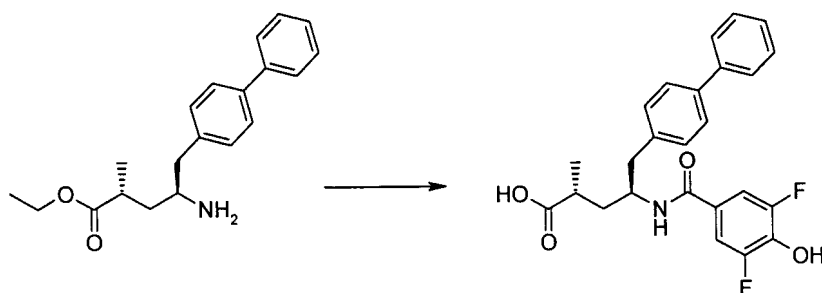
實例 14-1：合成 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2-甲基-4-[(5-三氟甲

基-[1,3,4]噁二唑-2-羰基)-胺基]-戊酸



在室溫下向 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2-甲基-4-{2-側氧基-2-[N'-(2,2,2-三氟-乙醯基)-肼基]-乙醯基胺基}-戊酸苯甲酯 (177 mg, 0.319 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液中添加柏傑士試劑 (Burgess reagent) (304 mg, 1.274 mmol)。反應在微波中在 130°C 下進行 30 分鐘。用鹽水淬滅反應，且用乙酸乙酯萃取。濃縮合併之有機層且利用逆相 HPLC [70% 至 85% 乙腈-H₂O (含 0.1% TFA)] 純化，得到標題化合物之苯甲酯。將所獲得之苯甲酯中間物溶解於 MeOH (4 mL) 中，且在室溫下用 10% Pd/C 氫化 20 分鐘。利用逆相 HPLC [45% 至 70% 乙腈-H₂O (含 0.1% TFA)] 純化反應混合物，得到 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2-甲基-4-[(5-三氟甲基-[1,3,4]噁二唑-2-羰基)-胺基]-戊酸。HPLC 滯留時間 1.38 分鐘 (條件 D)；MS 448 (M+1)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.09 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 1.60-1.71 (m, 1 H), 1.84-1.95 (m, 1 H), 2.41-2.49 (m, 1 H), 2.80-2.88 (m, *J*=13.9, 6.1 Hz, 1 H), 2.92 (dd, *J*=13.6, 7.8 Hz, 1 H), 4.21-4.34 (m, 1 H), 7.27-7.37 (m, 3 H), 7.44 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H), 7.58 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.61-7.66 (m, 2 H), 9.50 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 12.05 (br. s., 1 H)。

實例 15-1：合成 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-(3,5-二氟-4-羥基-苯甲醯基胺基)-2-甲基-戊酸



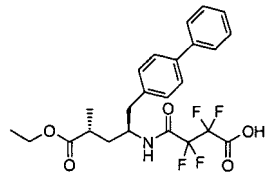
在室溫下向 (2R,4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸乙酯鹽酸鹽 (200 mg, 0.58 mmol) 於 CH_2Cl_2 (2 mL) 及 DMF (2 mL) 中之溶液中添加 3,5-二氟-4-甲氧基苯甲酸 (108 mg, 0.58 mmol)，接著添加 TEA (0.32 mL, 2.3 mmol) 及 HATU (262 mg, 0.69 mmol)。在室溫下攪拌混合物 4 小時，且用飽和 NaHCO_3 淬滅，且用乙酸乙酯稀釋。用水、鹽水洗滌有機層，經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。利用製備型矽膠薄層層析板 (溶離劑：EtOAc/庚烷=3/2) 純化所獲得之物質，得到 265 mg (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-(3,5-二氟-4-甲氧基-苯甲醯基胺基)-2-甲基-戊酸乙酯。

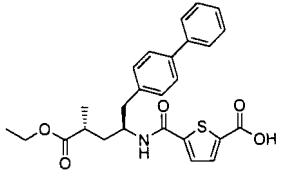
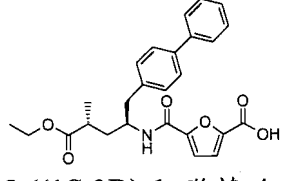
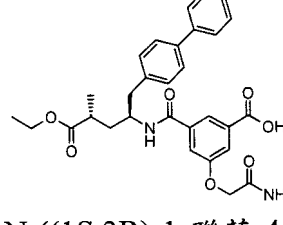
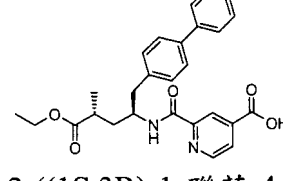
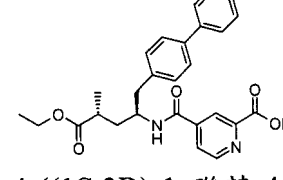
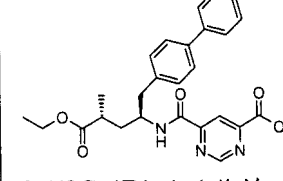
接著，在氮氣下向 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-(3,5-二氟-4-甲氧基-苯甲醯基胺基)-2-甲基-戊酸乙酯 (125 mg, 0.260 mmol) 於 DCM (2.6 mL) 中之溶液中緩慢添加 BBr_3 (2.60 mL, 2.60 mmol)。在室溫下攪拌反應 18 小時。用 MeOH 淬滅反應，用 EtOAc 稀釋，用 H_2O 及鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，且在減壓下濃縮。利用製備型矽膠薄層層析 (含 7% MeOH 之 DCM) 純化所獲得之物質，得到 100 mg (2R,4S)-5-聯苯-

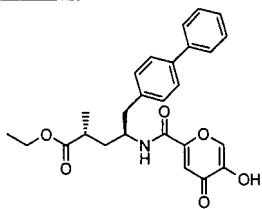
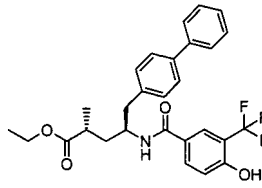
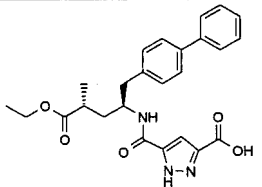
4-基-4-(3,5-二氟-4-羥基-苯甲醯基胺基)-2-甲基-戊酸乙酯。

接著，在室溫下向(2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-(3,5-二氟-4-羥基-苯甲醯基胺基)-2-甲基-戊酸乙酯(30 mg, 0.064 mmol)於MeOH(2 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(4 mL, 4.0 mmol)。攪拌1小時後，用1 M HCl水溶液(4 mL, 4.0 mmol)淬滅反應。在減壓下濃縮混合物且過濾以移除氯化鈉鹽。利用製備型矽膠薄層層析(含7% MeOH之DCM)純化所獲得之殘餘物，得到17.1 mg (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-(3,5-二氟-4-羥基-苯甲醯基胺基)-2-甲基-戊酸。HPLC滯留時間1.56分鐘(條件B)；MS 440 (M+1)；¹H NMR (400 MHz, 乙腈-d₃) δ ppm 1.19 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.55 (ddd, J=14.27, 10.74, 3.79 Hz, 1 H) 1.90-1.96 (m, 1 H) 2.54-2.71 (m, 1 H) 2.91 (dd, J=6.69, 3.16 Hz, 2 H) 4.25-4.43 (m, 1 H) 6.49 (d, J=9.60 Hz, 2 H) 6.93 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.33-7.42 (m, 3 H) 7.49 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 7.61 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.67 (dd, J=8.34, 1.26 Hz, 2 H)。

在上述實例中所述之偶合反應之後與水解反應之前製備以下混合物並分離：

實例編號	產物	偶合反應描述於以下實例中	HPLC-RT (條件)	MS (M+1)
實例16-1	 4-((2S,4R)-1-(聯苯-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-側氧基戊-2-基	實例2-3	1.17 min. (A)	484.3

	胺基)-2,2,3,3-四氟-4-側氧基丁酸			
實例17-1	 5-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-丁基胺甲鹽基)-噻吩-2-甲酸	實例3-14	1.23 min. (A)	466.3
實例18-1	 5-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-丁基胺甲鹽基)-呋喃-2-甲酸	實例3-13	1.11 min. (A)	450.3
實例19-1	 N-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-丁基)-5-胺甲鹽基甲氧基-間苯二甲胺酸	實例3-29	1.25 min. (A)	533.3
實例20-1	 2-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-丁基胺甲鹽基)-異菸鹼酸	實例3-27	1.56 min. (A)	461.2
實例21-1	 4-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-丁基胺甲鹽基)-吡啶-2-甲酸	實例3-26	1.47 min. (A)	461.2
實例22-1	 6-((2S,4R)-1-(聯苯-4-基)-5-乙	實例3-32	1.36 min. (A)	462.2

	氧基-4-甲基-5-側氧基戊-2-基 胺甲鹽基)嘧啶-4-甲酸			
實例23-1	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(5-羥 基-4-側氧基-4H-嘓喃-2-羰 基)-胺基]-2-甲基-戊酸乙酯	實例3-31	1.55 min. (A)	450.2
實例24-1	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-(4-羥 基-3-三氟甲基-苯甲鹽基胺 基)-2-甲基-戊酸乙酯	實例3-38	1.66 min. (A)	500.3
實例25-1	 5-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3- 乙氧基羰基-丁基胺甲鹽基)- 1H-吡啶-3-甲酸	實例3-47	1.53 min. (A)	450.0

實例 16-1 : ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1.12 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.78 (dd, $J=7.20$ Hz, 7.20 Hz, 1H), 2.90 (dd, $J=6.57$ Hz, 6.69 Hz, 1H), 4.06 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (t, $J=6.69$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J=1.01$ Hz, 1.26 Hz, 2H), 8.93 (d, $J=8.72$ Hz, 1H)。

實例 18-1 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (m, 6H), 1.66 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.77-2.90 (m, 2H), 3.98 (q, 2H), 4.19 (m, 1H), 7.19 (d, $J=3.54$ Hz, 1H), 7.28

(m, 3H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.58 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.07, 2H), 8.43 (d, J=8.84 Hz, 1H)。

實例 19-1：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (m, 6H), 1.65 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.78-2.91 (m, 2H), 3.99 (q, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.57-7.65 (m, 7H), 8.03 (s, 1H), 8.47 (d, J=8.46 Hz, 1H)。

實例 20-1：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (m, 6H), 1.78 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.80-2.98 (m, 2H), 3.97 (q, 2H), 4.30 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.00 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.77 (d, J=9.35 Hz, 1H), 8.85 (d, J=4.29 Hz, 1H)。

實例 21-1：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.110 (t, 6H), 1.66 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.80-2.91 (m, 2H), 3.99 (q, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.76 (d, J=8.46 Hz, 1H), 8.84 (d, J=4.93 Hz, 1H)。

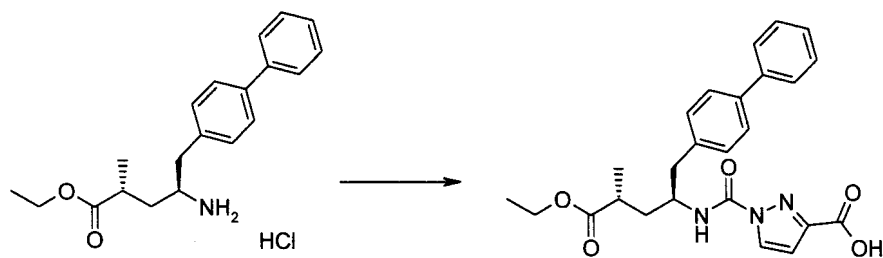
實例 22-1：¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 1.18 (m, 6H), 1.79 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 4.07 (q, J=7.07 Hz, 2H), 4.44 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.98 (d, J=9.47 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H)。

實例 23-1 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.75-2.89 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.27 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.58 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.77 (d, $J=8.84$, 1H)。

實例 24-1 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.0.8 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.76-2.89 (m, 2H), 3.97 (q, 2H), 4.20 (m, 1H), 7.05 (d, $J=8.59$, 1H), 7.29 (d, $J=8.21$, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.33$ Hz, 2H), 7.93 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.25 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 11.16 (s, 1H)。

實例 25-1 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.0.8 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.75-2.90 (m, 2H), 3.98 (q, 2H), 4.19 (m, 1H), 7.18 (s, 寬峰, 1H), 7.28 (d, $J=8.34$, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.33$ Hz, 2H), 8.25 (d, 寬峰, $J=8.34$ Hz, 1H)。

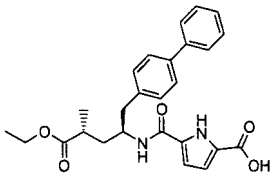
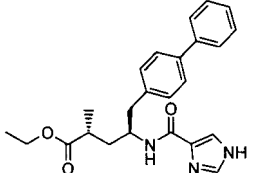
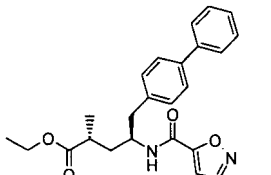
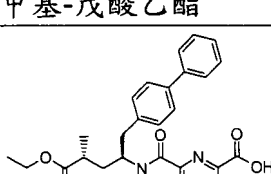
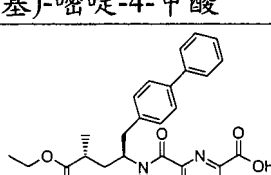
實例 26-1 : 合成 1-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-丁基胺甲鹽基)-1H-吡唑-3-甲酸

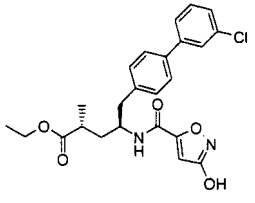
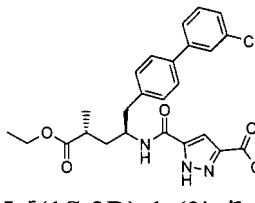
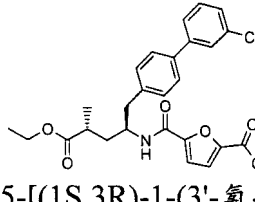
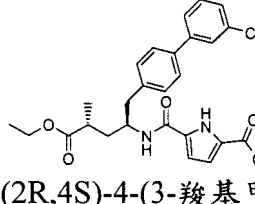
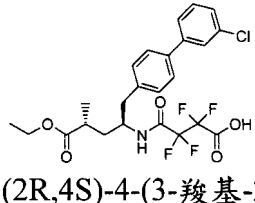


在0℃下，向二氯甲烷/8% NaHCO₃水溶液之1:1劇烈攪拌混合物(8 mL)中添加三光氣(28.4 mg, 0.096 mmol)。在0℃下攪拌混合物5分鐘後，添加(2R,4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸乙酯鹽酸鹽(100 mg, 0.287 mmol)，且繼續攪拌15分鐘。分離有機相，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑，得到(2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-異氰醯基-2-甲基-戊酸乙酯。

接著，向1H-吡唑-3-甲酸(32.2 mg, 0.287 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(0.05 mL, 0.287 mmol)。15分鐘後，逐滴添加上述(2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-異氰醯基-2-甲基-戊酸乙酯於DMF(1 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌混合物18小時。利用製備型HPLC使用10% MeCN至100% MeCN(0.1% TFA)之梯度純化混合物。凍乾適當溶離份，得到標題化合物。HPLC滯留時間1.5分鐘(條件A)；MS 450.3 (M+1)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.86 (t, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.98 (q, 2H), 4.11 (m, 1H), 6.85 (d, J=2.65 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.29 (d, J=2.65 Hz, 1H), 8.58 (d, J=9.22 Hz, 1H), 13.33 (s, 寬峰, 1H)。

在實例15-1中所述之偶合反應之後與水解反應之前製備
以下化合物並分離：

實例編號	產物	偶合反應描述於 以下實例中	HPLC-RT (條件)	MS (M+1)
實例27-1	 5-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-丁基胺甲鹽基)-1H-吡咯-2-甲酸	實例3-52	1.18 min. (C)	449.4
實例28-1	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(1H-咪唑-4-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸乙酯	實例3-59	1.33 min. (C)	406.4
實例29-1	 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸乙酯	實例3-65	1.24 min. (C)	423.3
實例30-1	 2-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-丁基胺甲鹽基)-嘓啖-4-甲酸	實例3-73	1.22 min. (C)	462.4
實例31-1	 4-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-丁基胺甲鹽基)-嘓啖-2-甲酸	實例3-74	1.18 min. (C)	462.4

實例32-1	 (2R,4S)-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-4-[(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸乙酯	實例49-1	1.33 min. (C)	457.3
實例33-1	 5-[(1S,3R)-1-(3'-氯-聯苯-4-基甲基)-3-乙氧基羰基-丁基胺甲鹽基]-1H-吡唑-3-甲酸	實例49-2	1.29 min. (C)	484.3
實例34-1	 5-[(1S,3R)-1-(3'-氯-聯苯-4-基甲基)-3-乙氧基羰基-丁基胺甲鹽基]-吡喃-2-甲酸	實例49-3	1.23 min. (C)	484.1
實例35-1	 (2R,4S)-4-(3-羧基甲基-脲基)-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯	實例49-4	1.71 min. (C)	483.0
實例36-1	 (2R,4S)-4-(3-羧基-2,2,3,3-四氟-丙鹽基胺基)-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯	實例49-6	1.60 min. (C)	518.2

實例 27-1 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.05-1.10 (m, 6H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 2H), 3.91-3.99 (q, $J=7.07$ Hz, 2H), 4.11-4.20 (m, 1H), 6.73-6.74 (d, $J=2.27$ Hz, 2H), 7.27-

7.29 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.31-7.35 ($J=7.33$ Hz, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.57-7.59 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 8.08-8.10 (d, $J=8.34$ Hz, 1H), 11.90 (s, 1H), 12.75 (s, 1H)。

實例 28-1： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08-1.12 (m, 6H), 1.60 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.79-2.88 (m, 2H), 3.95-4.03 (m, 3H), 4.20 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.07$ Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.39 (d, 寬峰, $J=8.34$ Hz, 1H), 8.73 (s, 寬峰, 1H)。

實例 29-1： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.11 (t, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.75-2.87 (m, 2H), 3.98 (q, 2H), 4.14 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.27 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.58 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=7.07$ Hz, 2H), 8.67 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 11.67 (s, 1H)。

實例 30-1： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.07-1.12 (m, 6H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 3.96-4.01 (q, $J=7.33$ Hz, 2H), 4.23-4.31 (m, 1H), 7.26 (s, br, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.94-7.95 (d, $J=4.80$ Hz, 1H), 8.85-8.88 (d, $J=9.09$ Hz, 1H), 9.02-9.03 (d, $J=4.80$ Hz, 1H)。

實例 31-1 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.06-1.11 (m, 6H), 1.73-1.81 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 2.43-2.54 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.92-2.97 (m, 1H), 3.95-4.00 (q, $J=7.07$ Hz, 2H), 4.24-4.32 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.42-7.45 (t, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.56-7.58 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.84-7.88 (s, 1H), 8.77-8.79 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 9.00(s, 1H)。

實例 32-1: ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.07 (d, $J=7.06$ Hz, 3 H) 1.11 (t, $J=7.11$ Hz, 3 H) 1.59-1.70 (m, 1 H) 1.79-1.90 (m, 1 H) 2.73-2.90 (m, 2 H) 3.98 (d, $J=6.79$ Hz, 2 H) 4.06-4.19 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.28 (d, $J=8.07$ Hz, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.62 (d, $J=8.07$ Hz, 3 H) 7.70 (s, 1 H) 8.68 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H) 11.63-11.73 (m, 1 H)。

實例 33-1 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 (q, 6 H) 1.65 (br. s., 1 H) 1.83 (d, $J=9.60$ Hz, 1 H) 2.71-2.95 (m, 2 H) 3.98 (q, $J=7.07$ Hz, 2 H) 4.19 (dd, $J=8.97$, 6.19 Hz, 1 H) 7.29 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.36-7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, $J=7.96$ Hz, 1 H) 7.55-7.65 (m, 3 H) 7.69 (t, $J=1.89$ Hz, 1 H) 7.97-8.27 (m, 1 H)。

實例 34-1 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.03-1.14 (m, 6 H) 1.60-1.72 (m, 1 H) 1.85 (ddd, $J=13.77$, 9.85, 3.92 Hz, 1 H) 2.75-2.94 (m, 2 H) 3.98 (q, $J=7.07$ Hz, 2 H) 4.12-4.26 (m, 1 H) 7.10-7.21 (m, 2 H) 7.29 (d, $J=8.08$ Hz, 2

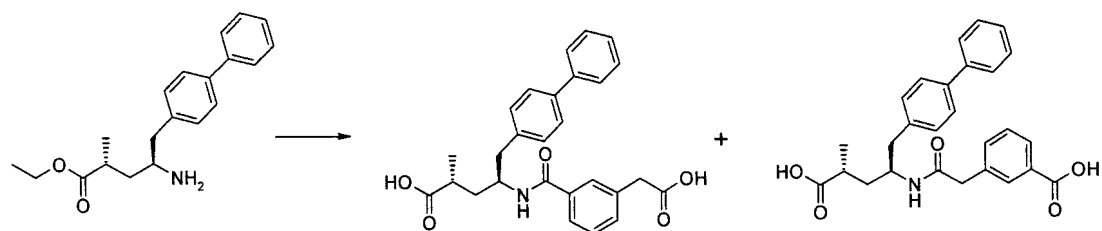
H) 7.37-7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.62 (d, $J=8.08$ Hz, 3 H) 7.69 (t, $J=1.89$ Hz, 1 H) 8.37 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H)。

實例 35-1： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.07-1.10 (m, 6H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 2H), 3.94-3.99 (q, $J=7.07$ Hz, 14.05 Hz, 2H), 4.11--4.20 (m, 1H), 6.72-6.73 (d, $J=2.27$ Hz, 2H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.44-7.48 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, $J=1.77$ Hz, 1H), 8.07-8.10 (d, $J=8.34$ Hz, 1H), 11.89 (s, 1H), 12.74 (s, 1H)。

實例 36-1： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.05-1.13 (m, 6H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 1H), 2.43-2.50 (m, 1H), 2.71-2.83 (m, 2H), 3.96-4.00 (m, 3H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.46-7.50 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 3H), 7.70-7.71 (t, $J=1.77$ Hz, 1H), 9.60 (s, 1H)。

實例 37-1：合成 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-(3-羧基甲基-苯甲醯基胺基)-2-甲基-戊酸，及

實例 38-1：合成 3-(((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基胺甲醯基)-甲基]-苯甲酸



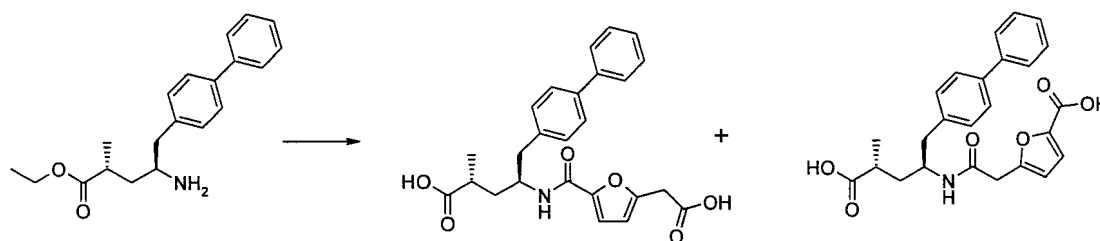
向中間物 1(100 mg, 0.287 mmol)、中間物 21(57 mg, 0.316 mmol)、EDCI(71.6 mg, 0.374 mmol)及 HOBt(50.5 mg, 0.374 mmol)於 DMF(3 mL)中之溶液中添加三乙胺(116 mg, 0.159 mL), 且在室溫下攪拌混合物 18 小時。藉由過濾移除任何不可溶物質, 且在減壓下移除溶劑。

接著, 將上述殘餘物溶解於 EtOH(8 mL)中, 且添加 1 N NaOH(1.27 mL, 1.27 mmol)。在 50°C 下攪拌混合物 5 小時, 隨後在減壓下移除溶劑。添加水(5 mL), 且用 1 N HCl 酸化混合物。用 EtOAc 萃取混合物, 且經硫酸鈉乾燥有機相。在減壓下移除溶劑, 且利用製備型 HPLC 使用 10% MeCN/水至 100% MeCN(0.1% TFA)之梯度純化殘餘物, 分離出產物 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-(3-羧基甲基-苯甲醯基胺基)-2-甲基-戊酸, HPLC 滯留時間 1.02 分鐘(條件 C); MS 446.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.79-2.90 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.33 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.68 (m, 2H), 8.22 (d, J=8.34 Hz, 1H); 及 3-(((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基胺甲醯基)-甲基)-苯甲酸, HPLC 滯留時間 1.03 分鐘(條件 C); MS 446.3 (M+1); ¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.05 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.63-2.75 (m, 2H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 7.15 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.32-7.50 (m, 7H), 7.61 (d, $J=7.33$ Hz, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.59$ Hz, 1H)。

實例 37-2：合成 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(5-羧基甲基-呋喃-2-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸，及

實例 38-2：合成 5-[((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基胺甲鹽基)-甲基]-呋喃-2-甲酸



類似於實例 37-1 及實例 38-1 使用中間物 1 及 22 製備標題化合物。

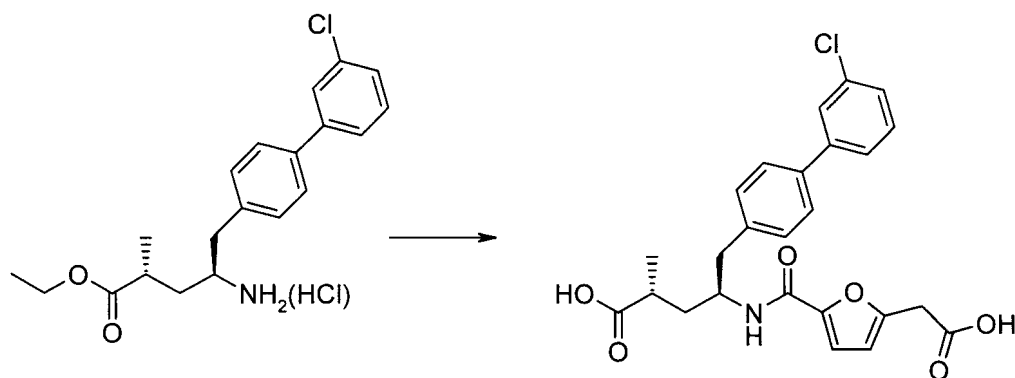
(2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(5-羧基甲基-呋喃-2-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸，HPLC 滯留時間 1.13 分鐘 (條件 C)；MS 436.3 (M+1)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.75-2.88 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.39 (d, $J=3.28$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=3.28$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=7.33$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J=8.59$ Hz, 1H)。

5-[((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基胺甲鹽基)-甲

基]-呋喃-2-甲酸，HPLC滯留時間1.03分鐘(條件C)；MS 436.3 (M+1)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.67-2.78 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 6.30 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.12 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.34 Hz, 1H)。

實例 38-3：(2R,4S)-4-[(5-羧基甲基-呋喃-2-羰基)-胺基]-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-2-甲基-戊酸

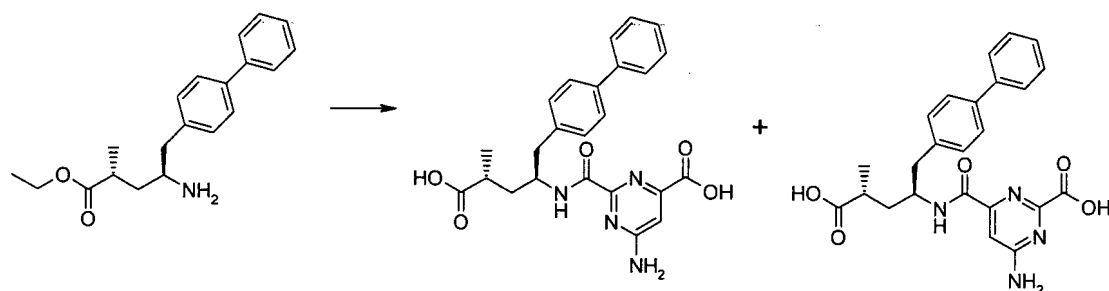
類似於實例 37-1 及實例 38-1 使用中間物 22 及 31 製備標題化合物。



HPLC滯留時間1.37分鐘(條件C)；MS (m+1)=470.0；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.39 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.01 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.59-7.63 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 8.09 (d, J=8.84 Hz, 1H)。

實例 39-1：合成 6-胺基-2-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基胺甲鹽基)-嘓啶-4-甲酸，及

實例 40-1：合成 4-胺基-6-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基胺甲鹽基)-嘓啶-2-甲酸



向 1,3,5-三嗪-2,4,6-三甲酸三乙酯 (J. Org. Chem. **59**, 4950, 1994) (2.02 g, 6.80 mmol) 於 DMF (15 mL) 中之攪拌溶液中添加氯化 1-胺基乙亞銨 (1.29 g, 13.60 mmol)。添加後，在 100°C 下加熱混合物 18 小時，隨後用乙酸乙酯萃取混合物 3 次。用水及鹽水洗滌合併之有機層，隨後經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除溶劑，且利用急驟層析 (庚烷/乙酸乙酯 = 3:1) 純化殘餘物，得到 6-胺基嘓啶-2,4-二甲酸二乙酯；HPLC 滯留時間 0.89 分鐘 (條件 C)；MS 240.3 (M+1)。

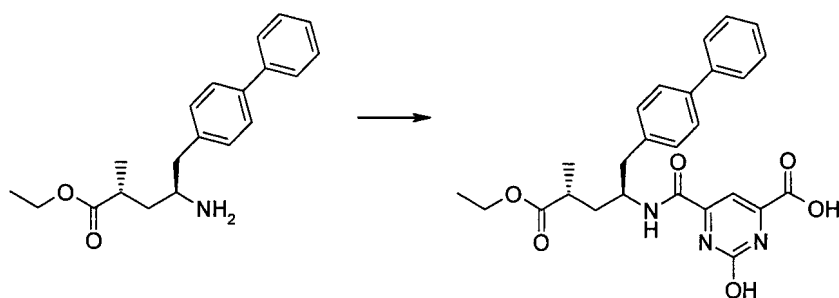
接著，向 6-胺基嘓啶-2,4-二甲酸二乙酯 (120 mg, 0.50 mmol) 於 EtOH (3 mL) 中之攪拌溶液中添加 1 N NaOH (0.5 mL)，且在室溫下攪拌混合物 18 小時。用 1 N HCl 小心酸化溶液，且在減壓下移除溶劑，得到 4-胺基-6-(乙氧基羰基)嘓啶-2-甲酸與 6-胺基-嘓啶-2,4-二甲酸 2-乙酯之混合物。

接著，向中間物 1 (100 mg, 0.321 mmol) 及上述單酯混合物於 DMF (8 mL) 中之溶液中添加 HATU (122 mg, 0.321 mmol) 及三乙胺 (0.134 mL, 0.963 mmol)，且在室溫下攪拌

混合物2小時。在減壓下移除溶劑，且殘餘物直接用於下一反應中。

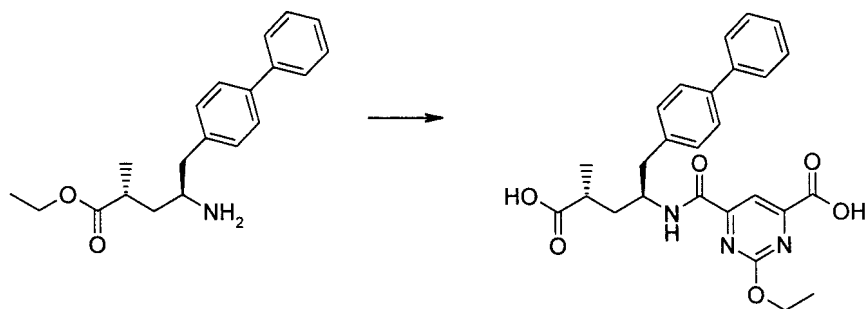
接著，向上述殘餘物於EtOH(5 mL)中之溶液中添加1 N NaOH(3 mL)，且在室溫下攪拌混合物2小時。用1 N HCl酸化混合物，且在減壓下移除溶劑。利用製備型HPLC使用10% MeCN/水至100% MeCN(0.1% TF)之梯度純化殘餘物，溶離出產物6-胺基-2-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基胺甲醯基)-嘧啶-4-甲酸；HPLC滯留時間1.03分鐘(條件C)；MS 449.3 (M+1)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.97-0.99 (d, J=6.82 Hz, 3H), 1.75-1.79 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.92-2.97 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.29-7.35 (m, 3 H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 8.85-8.88 (d, J=8.84 Hz, 1H)；及4-胺基-6-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基胺甲醯基)-嘧啶-2-甲酸，HPLC滯留時間1.13分鐘(條件C)；MS 449.3 (M+1)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07-1.09 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.86-2.89 (m, 2H), 4.21-4.30 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.27-7.35 (m, 3 H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 8.78-8.80 (d, J=9.35 Hz, 1H), 12.05 (s, 1H), 12.89 (s, 1H)。

實例 41-1：合成 6-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧基羧基-丁基胺甲醯基)-2-羥基-嘧啶-4-甲酸



向2-羥基嘧啶-4,6-二甲酸(71 mg, 0.39 mmol)於DMF(10 mL)中之攪拌溶液中添加HOBT(59 mg, 0.39 mmol)及EDCI 74 mg, 0.39 mmol), 且在室溫下攪拌混合物10分鐘, 隨後添加(2R,4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸乙酯鹽酸鹽(中間物1)(120 mg, 0.35 mmol)及三乙胺(0.15 ml, 1.16 mmol)。在室溫下攪拌混合物5小時後, 添加水, 且用乙酸乙酯萃取混合物3次。用水及鹽水洗滌合併之有機層, 隨後經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除溶劑, 且利用製備型HPLC使用10% MeCN/水至100% MeCN(0.1% TFA)之梯度純化殘餘物, 溶離出標題化合物。HPLC滯留時間1.32分鐘(條件C); MS 478.3 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.05-1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.09-1.12 (t, J=7.07 Hz, 3H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.89-2.95 (m, 1H), 3.95-4.01 (q, J=7.07 Hz, 2H), 4.16-4.26 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 8.73-8.76 (d, J=9.35 Hz, 1H)。

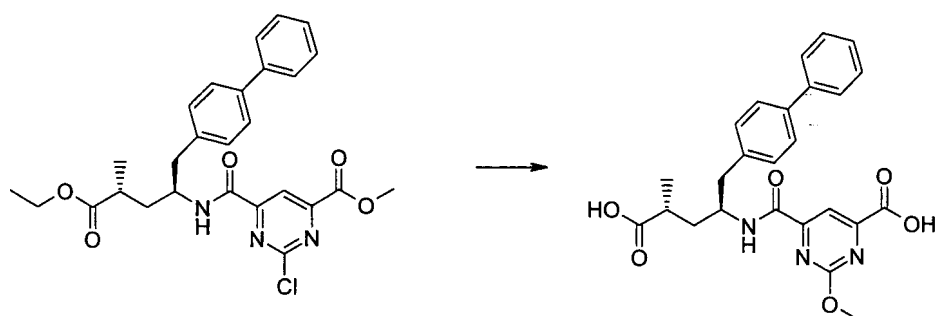
實例 42-1: 合成 6-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基胺甲鹽基)-2-乙氧基-嘧啶-4-甲酸



向中間物1(311 mg, 1 mmol)及中間物24(260 mg, 1.2 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加HATU(380 mg, 1 mmol)及三乙胺(0.418 mL, 3 mmol), 且在室溫下攪拌混合物1小時。添加水且用EtOAc萃取混合物。用鹽水洗滌有機相且經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除溶劑, 得到6-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-丁基胺甲鹽基)-2-氯-嘓啶-4-甲酸甲酯, 其直接用於下一反應中。

接著, 向上述產物於EtOH(7 mL)中之溶液中添加1 N NaOH(10 mL), 且在室溫下攪拌混合物18小時。用1 N HCl酸化混合物, 且用EtOAc萃取。用鹽水洗滌有機相且經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除溶劑, 且利用製備型HPLC使用10% MeCN/水至100% MeCN之梯度純化殘餘物, 溶離出標題化合物; HPLC滯留時間1.15分鐘(條件C); MS 478.3 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): δ ppm 1.18-1.20 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.43-1.46 (t, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.76-1.83 (m, 1H), 2.02-2.09 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.96-2.98 (d, $J=6.82$ Hz, 2H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.55-4.61 (q, $J=7.07$ Hz, 2H), 7.27-7.33 (m, 3 H), 7.37-7.41 (t, $J=7.83$ Hz, 2H), 7.50-7.52 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.55-7.57 (d, $J=7.33$ Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.58-8.61 (d, $J=9.35$, 1H)。

實例 43-1：合成 6-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-羧基-丁基
胺甲鹽基)-2-甲氧基-嘓啶-4-甲酸

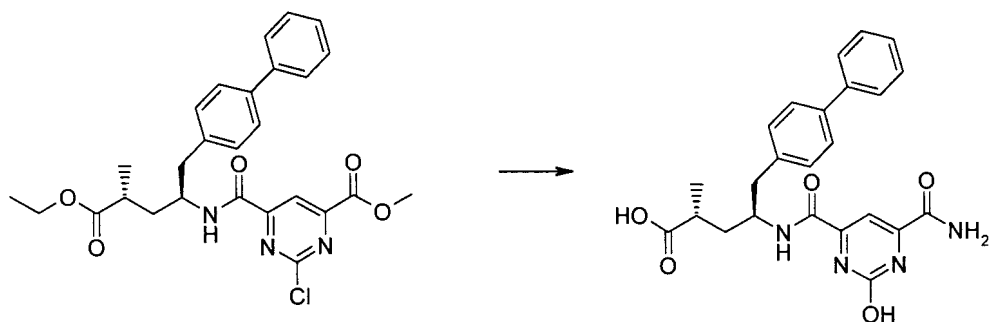


向 6-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧基羧基-丁基胺甲
鹽基)-2-氯-嘓啶-4-甲酸甲酯 (74 mg, 0.145 mmol, 來自實
例 42-1) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加甲醇鈉 (47 mg, 0.218
mmol), 且在室溫下攪拌混合物 18 小時。添加水且用
EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌有機相且經硫酸鎂乾燥。
在減壓下移除溶劑, 得到 6-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙
氧基羧基-丁基胺甲鹽基)-2-甲氧基-嘓啶-4-甲酸甲酯。

接著, 向上述二酯於 EtOH (3 mL) 中之溶液中添加 1 N
NaOH (3 mL), 且在室溫下攪拌混合物 18 小時。酸化混合
物至 pH 3, 且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌有機相且經硫酸
鎂乾燥。在減壓下移除溶劑, 得到標題化合物; HPLC 滯
留時間 1.31 分鐘 (條件 C); MS 464.3 (M+H); ¹H NMR (400
MHz, MeOD-d₄): δ ppm 1.18-1.20 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.77-
1.84 (m, 1H), 2.02-2.09 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.96-
2.98 (d, J=7.07 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.43-4.49 (m, 1H),
7.27-7.34 (m, 3 H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 2H),
7.55-7.57 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.63-8.66 (d, J=9.35,

1H)。

實例 44-1：合成 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(6-胺甲醯基-2-羥基-嘓啶-4-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸

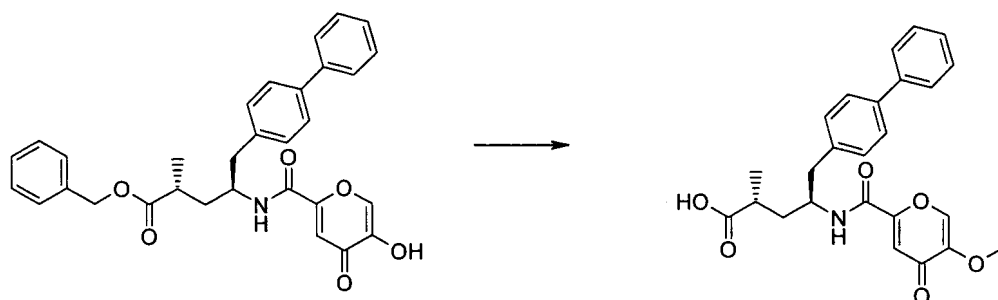


向 7 N 氨之甲醇溶液 (5 mL) 中添加 6-((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-3-乙氧基羰基-丁基胺甲醯基)-2-氯-嘓啶-4-甲酸甲酯 (120 mg, 0.235 mmol, 來自實例 42-1), 且在室溫下攪拌混合物 20 分鐘。在減壓下移除溶劑, 得到 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(6-胺甲醯基-2-氯-嘓啶-4-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸乙酯; HPLC 滯留時間 1.50 分鐘 (條件 C); MS 495.3 (M+H)。

接著, 向上述化合物於 EtOH (5 mL) 中之溶液中添加 1 N NaOH (5 mL), 且在室溫下攪拌混合物 18 小時。酸化混合物至 pH 3, 且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌有機相且經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除溶劑, 得到標題化合物; HPLC 滯留時間 1.08 分鐘 (條件 C); MS 449.3 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.06-1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57-1.64 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 2.39-2.45 (m, 1H), 2.81-2.92 (m, 2H), 4.21-4.30 (m, 1H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.42-7.45

(m, 3H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 8.29-8.31 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 12.09 (s, 1H), 13.60 (s, 1H)。

實例 45-1：合成 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(5-甲氧基-4-側氧基-4H-哌喃-2-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸



類似於實例 41-1，由中間物 2 及 5-羥基-4-側氧基-4H-哌喃-2-甲酸製備 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(5-羥基-4-側氧基-4H-哌喃-2-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸苯甲酯，HPLC 滯留時間 1.32 分鐘 (條件 C)；MS 510.3 (M-1)。

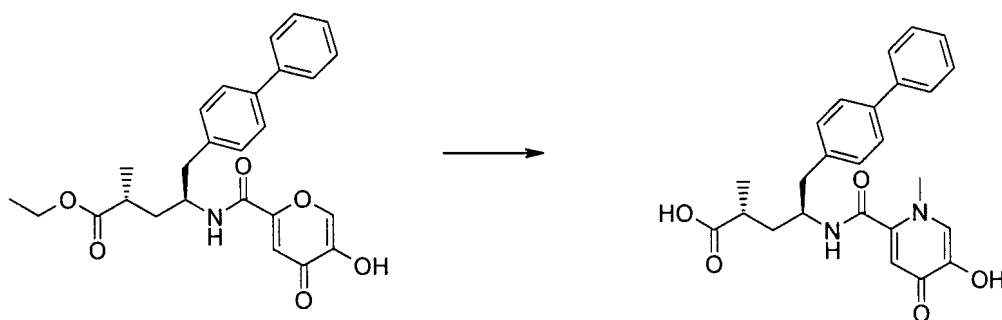
接著，向 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(5-羥基-4-側氧基-4H-哌喃-2-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸苯甲酯 (54 mg, 0.106 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之溶液中添加 K_2CO_3 (29.2 mg, 0.211 mmol) 及 MeI (16.5 mg, 0.116 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。隨後添加冰/水且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌合併之有機相，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且濃縮，得到 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(5-甲氧基-4-側氧基-4H-哌喃-2-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸苯甲酯，其不經進一步純化即使用。HPLC 滯留時間 1.55 分鐘 (條件 C)；MS 526.3 (M+1)。

接著，向 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(5-甲氧基-4-側氧基-4H-哌喃-2-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸苯甲酯於二氯甲烷 (1

mL)中之溶液中添加 BCl_3 (0.12 mL 1 M二氯甲烷溶液)，且在室溫下攪拌混合物18小時。再添加0.12 mL BCl_3 溶液，且繼續攪拌5小時。再添加0.12 mL BCl_3 溶液，且繼續攪拌18小時。用水(2滴)淬滅混合物，且添加DMF(1 mL)。利用製備型HPLC使用10% MeCN/水至100% MeCN(0.1% TFA)之梯度純化溶液，溶離出標題化合物；HPLC滯留時間1.28分鐘(條件C)；MS 436.1 ($\text{M}+1$)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.87-1.30 (m, 3 H) 1.43-1.74 (m, 1 H) 1.74-1.99 (m, 1 H) 2.71-3.01 (m, 2 H) 3.17 (s, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.97-4.42 (m, 1 H) 6.52-6.94 (m, 1 H) 7.15-7.37 (m, 2 H) 7.44 (t, $J=7.71$ Hz, 2 H) 7.59-7.71 (m, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 8.77 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H)。

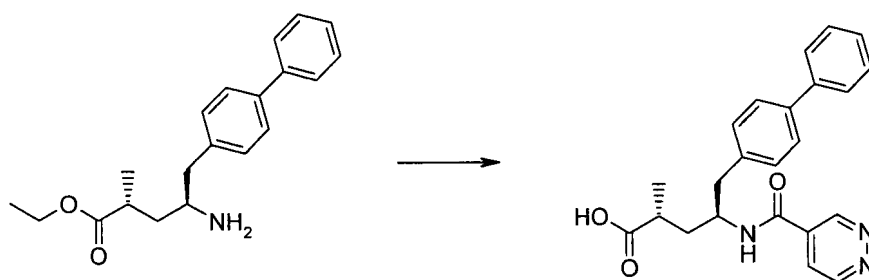
實例 46-1：合成(2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(5-羥基-1-甲基-4-側氧基-1,4-二氫-吡啶-2-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸



向(2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[(5-羥基-4-側氧基-4H-吡喃-2-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸乙酯(實例 23-1)(50 mg)於水(1 mL)中之懸浮液中添加甲胺(1 mL 40%水溶液)，且加熱所得混合物至回流維持6小時。使混合物處於減壓下，且利用製備型HPLC使用10% MeCN/水至100% MeCN(0.1%

TFA)之梯度純化，溶離出標題化合物；HPLC滯留時間1.21分鐘(條件C)；MS 435.1 (M+1)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.12 (d, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.45-1.65 (m, 1 H) 1.82-1.98 (m, 1 H) 2.25-2.38 (m, 1 H) 2.63-2.78 (m, 1 H) 2.79-2.97 (m, 1 H) 4.14-4.32 (m, 1 H) 6.45 (br. s., 1 H) 7.26-7.39 (m, 2 H) 7.45 (t, *J*=7.58 Hz, 2 H) 7.55-7.68 (m, 4 H) 8.79 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H)。

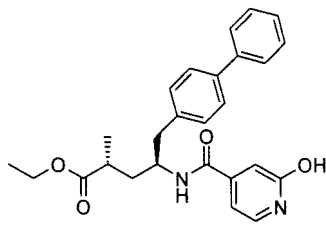
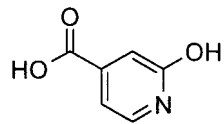
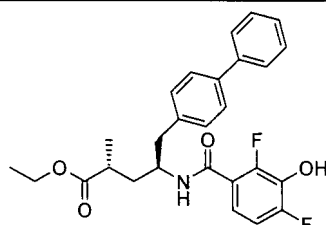
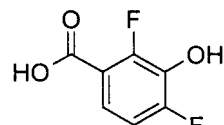
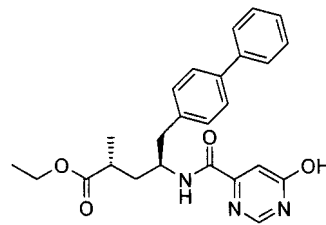
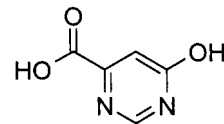
實例 47-1：合成(2R,4S)-5-聯苯-4-基-2-甲基-4-[(噻嗪-4-羰基)-胺基]-戊酸

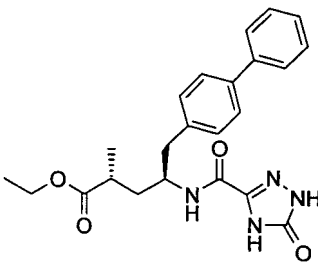
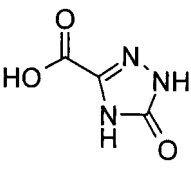
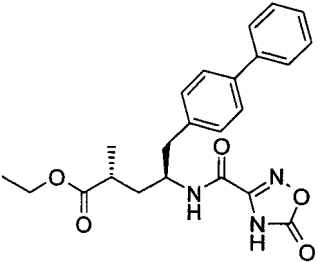
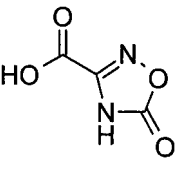
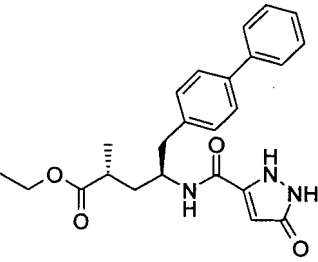
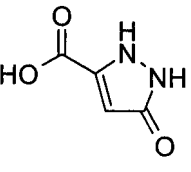
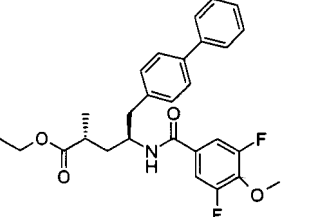
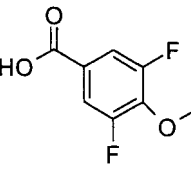
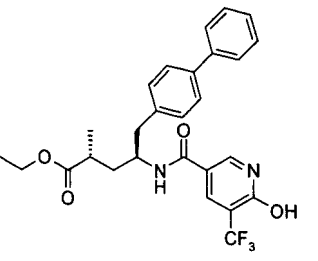
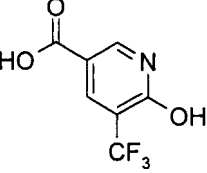


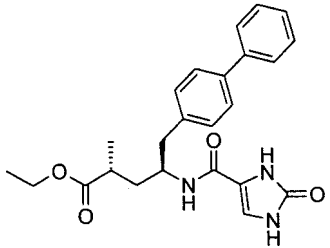
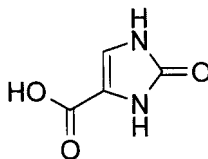
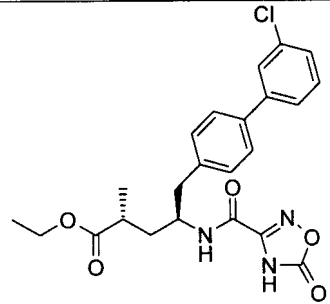
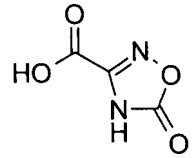
向噻嗪-4-甲酸(21 mg, 0.17 mmol)於DMF(6 mL)中之攪拌溶液中添加HOBt(26 mg, 0.17 mmol)及HBTU(65 mg, 0.17 mmol)，且在室溫下攪拌混合物10分鐘。添加(2R,4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸乙酯鹽酸鹽(50 mg, 0.14 mmol)及DIEA(42 mg, 0.56 mmol)。在室溫下攪拌混合物18小時後，添加水，且用乙酸乙酯萃取混合物3次。用水及鹽水洗滌合併之有機層，隨後經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除溶劑，得到標題化合物；HPLC滯留時間1.19分鐘(條件C)；MS 390.3 (M+H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 1.08-1.10 (d, *J*=7.07 Hz, 3H), 1.59-1.66

(m, 1H), 1.88-1.95 (m, 1H), 2.46-2.53 (m, 1H), 2.85-2.87 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.22-4.30 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.91-7.93 (q, J=2.27 Hz, 1H), 8.76-8.78 (d, J=8.59 Hz, 1H), 9.41-9.43 (m, 1H), 9.45-9.46 (m, 1H), 12.09 (s, 1H)。

在上述實例中所述之偶合反應之後與水解反應之前製備以下混合物並分離：

實例編號	產物	試劑	LCMS-RT (條件)	MS (M+1)
實例47-2	 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-4-(2-羥基異菸鹼醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯	 使用EDCI及HOAt替代HATU	1.63 min. (A)	433.1
實例47-3	 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-4-(2,4-二氟-3-羥基苯甲醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯	 使用EDCI及HOAt替代HATU	1.79 min. (A)	468.2
實例47-4	 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-4-(6-羥基嘧啶-4-甲醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯	 使用EDCI及HOAt替代HATU	1.70 min. (A)	434.2

實例47-5	 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-2-甲基-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺基)戊酸乙酯	 使用EDCI及HOAt替代HATU	1.85 min. (B)	423.2
實例47-6	 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-2-甲基-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺基)戊酸乙酯	 中間物35	1.76 min. (B)	424.3
實例47-7	 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-2-甲基-4-(5-側氧基-2,5-二氫-1H-吡唑-3-甲醯胺基)戊酸乙酯	 使用EDCI及HOAt替代HATU	1.61 min. (B)	422.3
實例47-8	 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-4-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-2-甲基戊酸乙酯		1.78 min. (B)	482.4
實例47-9	 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-4-(6-羥	 中間物37	1.75 min. (B)	501.2

	基-5-(三氟甲基)菸鹼鹽胺基)- 2-甲基戊酸乙酯			
實例47-10	 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-2-甲基- 4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪 唑-4-甲鹽胺基)戊酸乙酯	 使用EDCI及 HOAt替代HATU	1.66 min. (B)	422.3
實例47-11	 (2R,4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2- 甲基-4-(5-側氧基-4,5-二氫- 1,2,4-噁二唑-3-甲鹽胺基)戊酸 乙酯	 中間物35	1.52 min. (A)	458.3

實例 47-2： ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.11 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H) 1.14 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H) 1.64 (ddd, $J=14.2$, 9.9, 4.2 Hz, 1 H) 1.93 (ddd, $J=14.0$, 9.5, 4.0 Hz, 1 H) 2.57 (m, 1 H) 2.83 (dd, $J=13.7$, 6.3 Hz, 1 H) 2.92 (dd, $J=13.7$, 6.3 Hz, 1 H) 4.04 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H) 4.22-4.42 (m, 1 H) 6.45 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H) 6.68 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 7.19 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.21-7.28 (m, 2 H) 7.33 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H) 7.46 (dd, $J=14.5$, 7.7 Hz, 4 H) 12.79 (br. s., 1 H)。

實例 47-3： ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.14-1.30 (m, 6 H) 1.55-1.76 (m, 1 H) 1.99-2.17 (m, 1 H) 2.55-2.75 (m, 1 H) 2.88-3.07 (m, 2 H) 4.02-4.22 (m, 2 H) 4.45-4.66

(m, 1 H) 6.49-6.69 (m, 1 H) 6.77-6.94 (m, 1 H) 7.24-7.36 (m, 3 H) 7.36-7.47 (m, 2 H) 7.48-7.65 (m, 5 H) 8.88 (br. s., 1 H)。

實例 47-4： ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.07-1.22 (m, 6 H) 1.80-2.16 (m, 2 H) 2.33-2.55 (m, 1 H) 2.70 (dd, $J=13.4$, 7.4 Hz, 1 H) 2.80 (dd, $J=13.4$, 7.4 Hz, 1 H) 3.69-3.87 (m, 1 H) 3.87-4.53 (m, 2 H) 5.46-5.70 (m, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.25-7.31 (m, 2 H) 7.34-7.40 (m, 3 H) 7.42-7.48 (m, 2 H) 7.48-7.53 (m, 3 H)。

實例 47-5： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.15 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.19 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.62-1.75 (m, 1 H) 1.89-2.03 (m, 1 H) 2.50-2.64 (m, 1 H) 2.75-2.95 (m, 2 H) 3.98-4.14 (m, 2 H) 4.20-4.36 (m, 1 H) 7.29 (d, $J=8.1$ Hz, 3 H) 7.36-7.44 (m, 2 H) 7.52 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.54-7.59 (m, 2 H)。

實例 47-6： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.08 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.67 (ddd, $J=14.1$, 10.2, 4.3 Hz, 1 H) 1.86 (ddd, $J=13.8$, 9.9, 3.8 Hz, 1 H) 2.78 (dd, $J=13.4$, 7.5 Hz, 1 H) 2.85 (dd, $J=13.4$, 7.5 Hz, 1 H) 3.23-3.46 (m, 1 H) 3.92-4.08 (m, 2 H) 4.08-4.22 (m, 1 H) 7.27 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.31-7.38 (m, 1 H) 7.45 (t, $J=7.7$ Hz, 2 H) 7.58 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.64 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H) 9.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 13.10 (br. s., 1 H)。

實例 47-7： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.97 (d,

$J=7.1$ Hz, 3 H) 1.11 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.85 (ddd, $J=13.7$, 9.7, 3.9 Hz, 1 H) 1.99 (ddd, $J=12.4$, 8.8, 3.0 Hz, 1 H) 2.09-2.25 (m, 1 H) 2.74-2.86 (m, 2 H) 3.91-4.05 (m, 2 H) 4.08-4.24 (m, 1 H) 5.95 (br s, 1 H) 7.27 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.33 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H) 7.45 (q, $J=7.4$ Hz, 2 H) 7.55-7.67 (m, 3 H) 7.74 (s, 1 H) 7.95 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H)。

實例 47-8 : ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.12 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.16 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.54 (ddd, $J=14.3$, 10.0, 4.3 Hz, 1 H), 1.93 (ddd, $J=14.1$, 9.6, 4.0 Hz, 1 H), 2.47-2.64 (m, 1 H), 2.76-2.99 (m, 2 H), 3.65-3.76 (m, 3 H), 4.04 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H), 4.24-4.44 (m, 1 H), 5.81 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.30-6.43 (m, 2 H), 7.20-7.28 (m, 3 H), 7.34 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 7.45 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.47-7.54 (m, 2 H)。

實例 47-9 : ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.23 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 1.68-1.86 (m, 1 H), 1.91-2.04 (m, 1 H), 2.73 (ddd, $J=9.1$, 7.2, 3.4 Hz, 1 H), 2.90 (dd, $J=13.6$, 7.3 Hz, 1 H), 3.11 (dd, $J=13.6$, 5.6 Hz, 1 H), 4.18 (q, 2 H), 4.35-4.51 (m, 1 H), 6.77 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.33-7.40 (m, 1 H), 7.42-7.50 (m, 2 H), 7.53-7.65 (m, 4 H), 8.20 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H)。

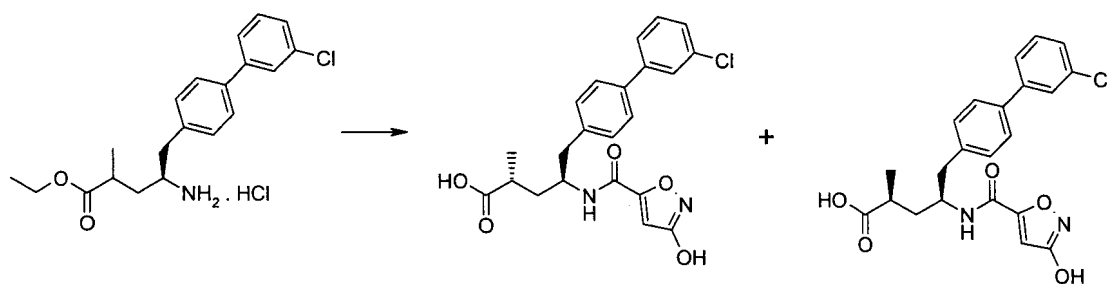
實例 47-10 : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.15 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.18 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 1.58 (ddd, $J=14.2$,

10.6, 4.0 Hz, 1 H), 1.97 (ddd, $J=13.9, 10.2, 3.7$ Hz, 1 H), 2.56 (ddd, $J=10.5, 7.0, 4.0$ Hz, 1 H), 2.84 (dd, $J=6.7, 4.2$ Hz, 2 H), 3.96-4.15 (m, 2 H), 4.19-4.37 (m, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.20-7.34 (m, 3 H), 7.40 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 7.52 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.57 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H), 7.72 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H)。

實例 47-11： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.07 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.12 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.66 (ddd, $J=14.1, 10.3, 4.4$ Hz, 1 H) 1.83 (ddd, $J=13.7, 9.9, 3.7$ Hz, 1 H) 2.43-2.49 (m, 1 H) 2.77 (dd, $J=13.7, 7.9$ Hz, 1 H) 2.85 (dd, $J=13.7, 7.9$ Hz, 1 H) 3.94-4.05 (m, 2 H) 4.07-4.20 (m, 1 H) 7.28 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.37-7.43 (m, 1 H) 7.47 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.59-7.66 (m, 3 H) 7.70 (t, $J=1.9$ Hz, 1 H) 8.83 (br. s., 1 H) 13.12 (br. s., 1 H)。

實例 49-1：合成 (2R,4S)-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-4-[(3-羥基-異噁唑-5-羧基)-胺基]-2-甲基-戊酸，及

實例 50-1：合成 (2S,4S)-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-4-[(3-羥基-異噁唑-5-羧基)-胺基]-2-甲基-戊酸



向 3-羥基-異噁唑-5-甲酸 (中間物 20) (74.6 mg, 0.578 mmol)、HATU (264 mg, 0.694 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之溶

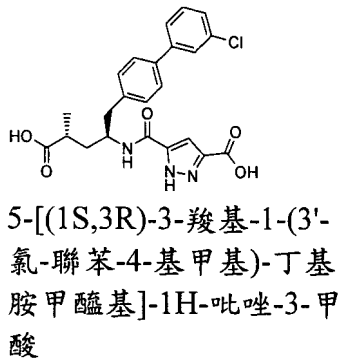
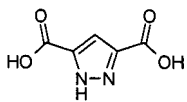
液中添加吡啶(0.14 mL, 1.735 mmol), 且在室溫下攪拌所得混合物15分鐘。隨後, 添加(S)-4-胺基-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯鹽酸鹽(中間物31)(200 mg, 0.578 mmol), 且在室溫下攪拌混合物2小時。過濾任何不可溶物質, 且利用製備型HPLC使用10% MeCN/水至100% MeCN(0.1% TFA)之梯度純化濾液。藉由用Chirapak IA管柱進行對掌性HPLC使用庚烷/乙醇(80:20)(0.1% TFA)進一步純化非對映異構混合物, 溶離出各非對映異構體, (2R,4S)-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-4-[(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸乙酯及(2S,4S)-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-4-[(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸乙酯。

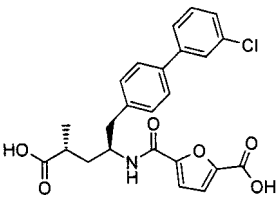
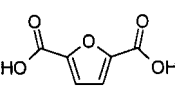
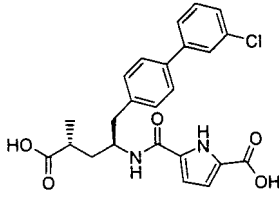
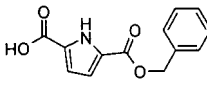
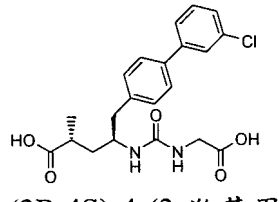
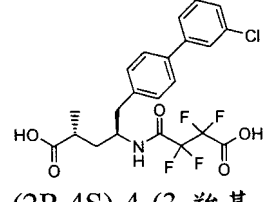
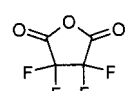
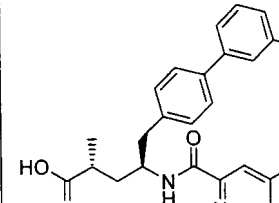
接著, 向(2R,4S)-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-4-[(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸乙酯(73 mg, 0.16 mmol)於乙醇(4 mL)中之溶液中添加1 N NaOH(2 mL), 且在室溫下攪拌所得混合物2小時。用1 N HCl酸化混合物, 且在減壓下移除溶劑。利用製備型HPLC使用10% MeCN/水至100% MeCN(0.1% TFA)之梯度純化所得殘餘物, 得到(2R,4S)-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-4-[(3-羥基-異噁唑-5-羰基)-胺基]-2-甲基-戊酸; HPLC滯留時間1.05分鐘(條件C); MS 429.1 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 (d, 3 H) 1.58 (ddd, *J*=13.89, 9.98, 4.42 Hz, 1 H) 1.87 (ddd, *J*=13.71, 9.66, 3.92 Hz, 1 H) 2.41 (ddd, *J*=9.54, 7.14, 4.55 Hz, 1 H) 2.82 (dd, *J*=6.69, 3.41 Hz, 2 H) 4.10-4.24 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.36-7.42 (m, 1 H) 7.47 (t,

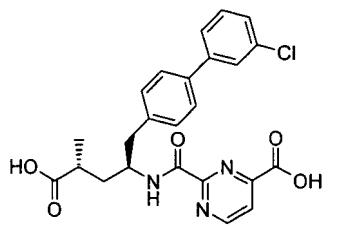
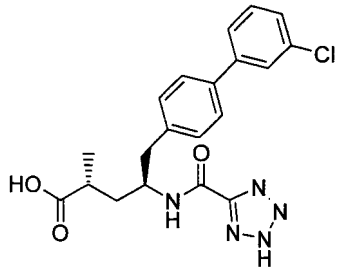
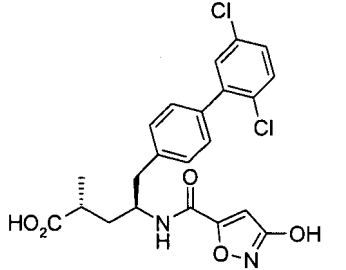
$J=7.83$ Hz, 1 H) 7.58-7.65 (m, 3 H) 7.70 (t, $J=1.89$ Hz, 1 H) 8.66 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H)。

類似於上述實例，藉由水解(2R,4S)-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-4-[(3-羥基-異噁唑-5-羧基)-胺基]-2-甲基-戊酸乙酯製備第二非對映異構體(2S,4S)-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-4-[(3-羥基-異噁唑-5-羧基)-胺基]-2-甲基-戊酸；HPLC滯留時間1.17分鐘(條件C)；MS 429.3 (M+1)； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.06 (d, $J=7.07$ Hz, 3 H) 1.55 (ddd, $J=13.64, 9.47, 3.92$ Hz, 1 H) 1.96 (ddd, $J=13.83, 10.67, 4.80$ Hz, 1 H) 2.32 (ddd, $J=9.09, 7.07, 5.05$ Hz, 1 H) 2.86 (d, $J=7.07$ Hz, 2 H) 4.17-4.31 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.30 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.36-7.43 (m, 1 H) 7.46 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.56-7.65 (m, 3 H) 7.70 (t, $J=1.89$ Hz, 1 H) 8.68 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 11.67 (s, 1 H)。

使用類似於實例49-1之程序用適當的試劑及條件製備以下化合物：

實例編號	產物	試劑	水解條件	HPLC-RT(條件)	MS (M+1)
實例49-2	 5-[(1S,3R)-3-羧基-1-(3'-氯-聯苯-4-基甲基)-丁基胺甲酯基]-1H-吡唑-3-甲酸		NaOH水溶液， EtOH， RT	1.13 min. (C)	456.3

實例49-3	 5-[(1S,3R)-3-羧基-1-(3'-氯-聯苯-4-基甲基)-丁基胺甲醯基]-呋喃-2-甲酸		NaOH水溶液， EtOH， RT	1.00 min. (C)	456.1
實例49-4	 5-[(1S,3R)-3-羧基-1-(3'-氯-聯苯-4-基甲基)-丁基胺甲醯基]-1H-吡咯-2-甲酸		NaOH水溶液， EtOH， RT	1.19 min. (C)	455.3
實例49-5	 (2R,4S)-4-(3-羧基甲基-脲基)-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-2-甲基-戊酸	自實例51-1	NaOH水溶液， EtOH， RT	1.18 min. (C)	419.3
實例49-6	 (2R,4S)-4-(3-羧基-2,2,3,3-四氟-丙醯基胺基)-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-2-甲基-戊酸	 吡啶/DCM, RT	NaOH水溶液， EtOH， RT	1.27 min. (C)	490.1
實例49-7	 2-((2S,4R)-4-羧基-1-(3'-氯-聯苯-4-基)戊-2-基胺甲醯基)異菸鹼酸	自實例77-1	NaOH水溶液， EtOH， RT	1.45 min. (C)	467.2

實例49-8	 2-((2S,4R)-4-羧基-1-(3'-氯聯苯-4-基)戊-2-基胺甲醯基)嘧啶-4-甲酸	自實例76-1	NaOH水溶液， EtOH， RT	1.24 min. (C)	468.2
實例49-9	 (2R,4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-甲基-4-(2H-四唑-5-甲醯胺基)戊酸	自實例52-1	NaOH水溶液， EtOH， RT	1.26 min. (C)	414.3
實例49-10	 (2R,4S)-5-(2',5'-二氯聯苯-4-基)-4-(3-羥基異噁唑-5-甲醯胺基)-2-甲基戊酸	實例77-1	NaOH水溶液， EtOH， RT	1.49 min (C)	463.2

實例 49-2：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.50-1.66 (m, 1 H) 1.78-1.94 (m, 1 H) 2.70-2.93 (m, 2 H) 4.22 (br. s., 1 H) 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.35-7.41 (m, 1 H) 7.46 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.53-7.64 (m, 3 H) 7.69 (t, J=1.89 Hz, 1 H) 8.25 (br. s., 1 H)。

實例 49-3：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H, 1.54-1.65 (m, 1 H) 1.81-1.93 (m, 1 H) 2.37-2.46 (m, 2 H) 2.85 (dd, J=10.23, 6.95 Hz, 2 H) 4.23

(br. s., 1 H) 7.16 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H) 7.22 (br. s., 1 H) 7.29 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.34-7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.57-7.65 (m, 3 H) 7.69 (t, $J=1.89$ Hz, 1 H) 8.40 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H)。

實例 49-4： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.83 (d, $J=6.57$ Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.72 (d, $J=2.53$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.62 (d, $J=8.08$ Hz, 3H), 7.70 (m, 1H), 8.09 (d, $J=8.34$, 1H), 11.89 (s, 寬峰, 1H)。

實例 49-5： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.03-1.05 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.21-1.35 (m, 2H), 1.69-1.77 (m, 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.70-2.71 (m, 2H), 3.67-3.68 (d, $J=5.81$ Hz, 2H), 3.73-3.80 (m, 1H), 5.97-6.01 (t, $J=8.08$ Hz, 1H), 6.12-6.14 (d, $J=8.34$ Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.59-7.64 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, $J=2.02$ Hz, 1H), 12.09 (s, 1H), 12.43 (s, 1H)。

實例 49-6： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.07-1.10 (m, 6H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 2H), 3.94-3.99 (q, $J=7.07$ Hz, 14.05 Hz, 2H), 4.11--4.20 (m, 1H), 6.72-6.73 (d, $J=2.27$ Hz, 2H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.44-7.48 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, $J=1.77$ Hz,

1H), 8.07-8.10 (d, $J=8.34$ Hz, 1H), 11.89 (s, 1H), 12.74 (s, 1H)。

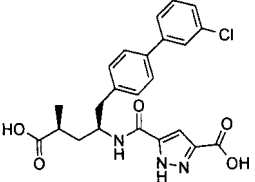
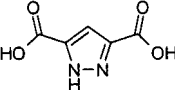
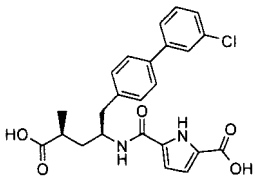
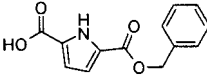
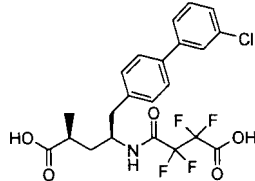
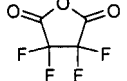
實例 49-7： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.07 (d, 3 H) 1.64-1.74 (m, 1 H) 1.84-1.94 (m, 1 H) 2.41 (ddd, $J=9.35, 7.07, 4.55$ Hz, 1 H) 2.80-2.89 (m, 1 H) 2.92-3.01 (m, 1 H) 4.26-4.40 (m, 1 H) 7.30 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.35-7.40 (m, 1 H) 7.45 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.52-7.63 (m, 3 H) 7.68 (t, $J=1.77$ Hz, 1 H) 8.00 (dd, $J=4.93, 1.64$ Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.78 (d, $J=9.35$ Hz, 1 H) 8.85 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H)。

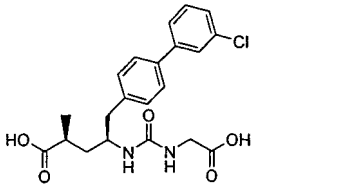
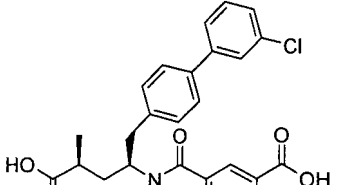
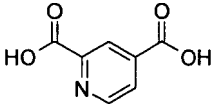
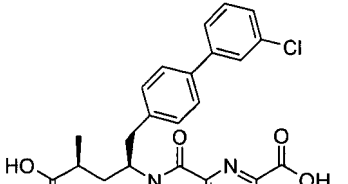
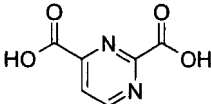
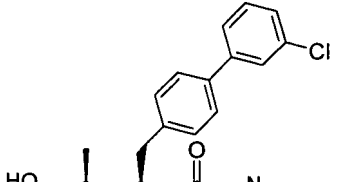
實例 49-8： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 1.08-1.10 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.62-1.69 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.85-2.98 (m, 2H), 4.26-36 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, $J=2.02$ Hz, 1H), 8.12-8.13 (d, $J=5.05$ Hz, 1H), 8.87-8.89 (d, $J=9.09$ Hz, 1H), 9.19-9.21 (d, $J=5.05$ Hz, 1H), 12.06 (s, 1H), 13.99 (s, 1H)。

實例 49-9： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3 H) 1.68 (ddd, $J=13.96, 10.04, 4.29$ Hz, 1 H) 1.90 (ddd, $J=13.71, 9.79, 4.04$ Hz, 1 H) 2.79-2.96 (m, 2 H) 4.27 (br. s., 1 H) 7.30 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.37-7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.56-7.64 (m, 3 H) 7.68 (t, $J=1.77$ Hz, 1 H) 9.24 (br. s., 1 H) 11.59-12.34 (m, 1 H)。

實例 49-10 : ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.02-1.13 (m, 3 H) 1.59 (ddd, $J=13.89, 9.85, 4.55$ Hz, 1 H) 1.88 (ddd, $J=13.71, 9.54, 4.04$ Hz, 1 H) 2.42 (ddd, $J=9.35, 7.07, 4.55$ Hz, 1 H) 2.78-2.92 (m, 2 H) 4.13-4.29 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.24-7.32 (m, 2 H) 7.33-7.39 (m, 2 H) 7.41-7.49 (m, 2 H) 7.55-7.62 (m, 1 H) 8.68 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 11.66 (br. s., 1 H)。

使用類似於實例 50-1 之程序用適當的試劑及條件製備以下 (2S,4S) 化合物：

實例編號	產物	試劑	水解條件	HPLC-RT(條件)	MS (M+1)
實例 50-2	 5-[(1S,3S)-3-羧基-1-(3'-氯-聯苯-4-基甲基)-丁基胺甲酯基]-1H-吡唑-3-甲酸		NaOH 水溶液， EtOH， RT	1.14 min. (C)	456.3
實例 50-3	 5-[(1S,3S)-3-羧基-1-(3'-氯-聯苯-4-基甲基)-丁基胺甲酯基]-1H-吡咯-2-甲酸		NaOH 水溶液， EtOH， RT	1.15 min. (C)	455.3
實例 50-4	 (2S,4S)-4-(3-羧基-2,2,3,3-四氟-丙酯基胺基)-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-2-甲基-戊酸	 吡啶/DCM，RT	NaOH 水溶液， EtOH， RT	1.25 min. (C)	490.2

實例50-5	 (2S,4S)-4-(3-羧基甲基-脲基)-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-2-甲基-戊酸	自實例51-1	NaOH水溶液， EtOH， RT	1.15 min. (C)	419.3
實例50-6	 2-((2S,4S)-4-羧基-1-(3'-氯聯苯-4-基)戊-2-基胺甲醯基)異菸酸		NaOH水溶液， EtOH， RT	1.31 min. (C)	467.2
實例50-7	 4-((2S,4S)-4-羧基-1-(3'-氯聯苯-4-基)戊-2-基胺甲醯基)嘧啶-2-甲酸		NaOH水溶液， EtOH， RT	1.25 min. (C)	468.3
實例50-8	 (2S,4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-甲基-4-(2H-四唑-5-甲醯胺基)戊酸	自中間物32	NaOH水溶液， EtOH， RT	1.30 min. (C)	414.3

實例 50-2 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.99-1.13 (m, $J=7.07$, Hz 3 H) 1.42-1.65 (m, 1 H) 1.86-2.10 (m, 1 H) 2.73-2.96 (m, 2 H) 4.17-4.37 (m, 1 H) 7.28-7.34 (m, 2 H) 7.35-7.42 (m, 1 H) 7.45 (t, $J=7.96$ Hz, 1 H) 7.55-7.64 (m, 3 H) 7.66-7.72 (m, 1 H) 8.10-8.49 (m, 1 H) 12.12 (br.

s., 1 H) 13.98-14.30 (m, 1 H)。

實例 50-3 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.04-1.05 (d, $J=6.82$ Hz, 3H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.32-2.39 (m, 1H), 2.80-2.89 (m, 2H), 4.22-4.31 (m, 1H), 6.72 (d, $J=1.77$ Hz, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.44-7.48 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.61-7.63 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 8.10-8.12 (d, $J=8.84$ Hz, 1H), 11.91(s, 1H)。

實例 50-4 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.10-1.12 (d, $J=6.82$ Hz, 3H), 1.48-1.55 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.32-2.39 (m, 1H), 2.82-2.89 (m, 2H), 4.06-4.13 (m, 1H), 7.27-7.29 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.46-7.50 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 3H), 7.70-7.71 (t, $J=1.77$ Hz, 1H), 9.25-9.28 (d, $J=9.09$ Hz, 1H)。

實例 50-5 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0.99-1.01(d, $J=6.82$ Hz, 3H), 1.35-1.42 (m, 1H), 1.62-1.69 (m, 1H), 2.35-2.41 (m, 1H), 2.71-2.74 (m, 2H), 3.68-3.69 (d, $J=7.33$ Hz, 2H), 3.84-3.91 (m, 1H), 5.98-6.01 (m, 1H), 6.07-6.13 (m, 1H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, $J=7.71$ Hz, 1H), 7.60-7.65 (m, 3H), 7.69-7.71 (m, 1H)。

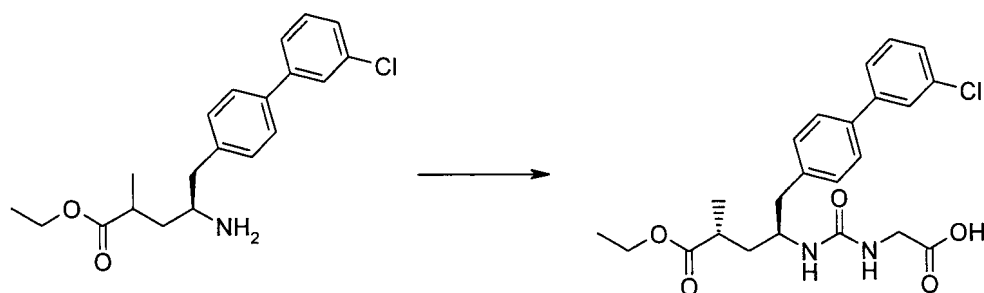
實例 50-6 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, 3 H) 1.51-1.62 (m, 1 H) 2.01-2.11 (m, 1 H) 2.28-2.36 (m, 1 H) 2.86-2.95 (m, 1 H) 2.95-3.04 (m, 1 H) 4.38 (br. s., 1 H) 7.31 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.35-7.41 (m, 1 H) 7.45 (t, $J=7.96$

Hz, 1 H) 7.55-7.62 (m, 3 H) 7.68 (t, $J=1.77$ Hz, 1 H) 8.00 (dd, $J=4.93, 1.64$ Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.78 (d, $J=9.60$ Hz, 1 H) 8.85 (d, $J=5.05$ Hz, 1 H)。

實例 50-7： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.06-1.08 (d, $J=6.82$ Hz, 3H), 1.54-1.61 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 1H), 2.31-2.37 (m, 1H), 2.91-2.99 (m, 2H), 4.31-4.40 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.42-7.46 (t, $J=7.58$ Hz, 1H), 7.58-7.61 (m, 3H), 7.67-7.68 (t, $J=1.77$ Hz, 1H), 8.10-8.11 (d, $J=4.80$ Hz, 1H), 8.88-8.90 (d, $J=9.85$ Hz, 1H), 9.17-9.18 (d, $J=5.05$ Hz, 1H), 12.11 (s, 1H)。

實例 50-8： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (d, 3 H) 1.59 (ddd, $J=13.64, 9.60, 3.79$ Hz, 1 H) 1.93-2.15 (m, 1 H) 2.28-2.44 (m, 1 H) 2.77-3.00 (m, 2 H) 4.32 (br. s., 1 H) 7.32 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.36-7.41 (m, 1 H) 7.46 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.55-7.63 (m, 3 H) 7.68 (t, $J=1.77$ Hz, 1 H) 9.19 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 12.13 (br. s., 1 H)。

實例 51-1：合成 (2R,4S)-4-(3-羧基甲基-脲基)-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯



類似於關於實例 6-1 所述之程序由 (S)-4-胺基-5-(3'-氯-聯

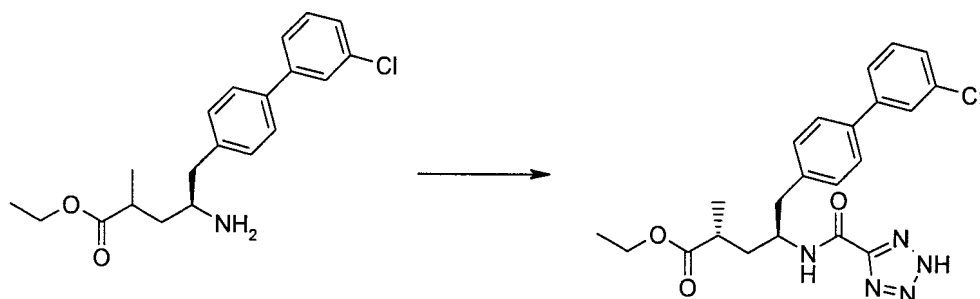
苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯鹽酸鹽(中間物31)及三光氣製備(S)-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-4-異氰醯基-2-甲基-戊酸乙酯。

接著，向2-胺基乙酸第三丁酯(140 mg, 1.065 mmol)於DMF(5 mL)中之溶液中添加DIEA(344 mg, 2.66 mmol)。在室溫下攪拌溶液5分鐘，隨後添加(S)-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-4-異氰醯基-2-甲基-戊酸乙酯(330 mg, 0.887 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，隨後在減壓下移除溶劑，得到(S)-4-(3-第三丁氧基羰基甲基-脲基)-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯，其直接用於下一反應中。

接著，在室溫下攪拌(S)-4-(3-第三丁氧基羰基甲基-脲基)-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯(261 mg, 59.1 mmol)於8 mL二氯甲烷/TFA(1:1)中之溶液1小時。在減壓下移除溶劑，且利用製備型HPLC使用10% MeCN/水至100% MeCN(0.1% TFA)之梯度純化殘餘物，且藉由用Chirapak OD-H管柱進行對掌性HPLC使用庚烷/乙醇(90:10)(0.1% TFA)進一步純化產物，溶離出標題化合物；HPLC滯留時間1.48分鐘(條件C)；MS 447.3 (M+1)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.03-1.05 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.08-1.12 (t, J=7.33 Hz, 3H), 1.27-1.34 (m, 1H), 1.70-1.76 (m, 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.71-2.76 (m, 2H), 3.66-3.68 (d, J=5.81 Hz, 2H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.95-4.00 (q, J=7.07 Hz, 14.40 Hz, 2H), 5.94-5.97 (t, J=5.56 Hz, 1H), 6.07-6.09 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 3H),

7.69-7.70 (t, $J=1.77$ Hz, 1H), 12.42 (s, 1H)。

實例 52-1：合成 (2R,4S)-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-2-甲基-4-[(2H-四唑-5-羰基)-胺基]-戊酸乙酯

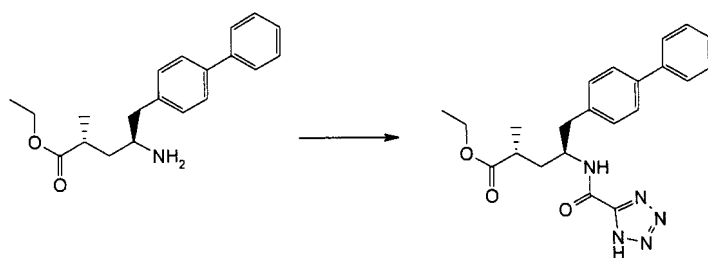


向 2-(4-甲氧基-苯甲基)-2H-四唑-5-甲酸(中間物 32)(149 mg, 0.636 mmol)於 DMF(2 mL)中之溶液中添加 HATU。在室溫下攪拌混合物 15 分鐘，隨後添加 (S)-4-胺基-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯鹽酸鹽(中間物 31)(200 mg, 0.578 mmol)，且在室溫下攪拌混合物 2 小時。過濾任何不可溶物質，且利用製備型 HPLC 使用 10% MeCN/水至 100% MeCN(0.1% TFA)之梯度純化濾液，得到 (S)-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-4-{[2-(4-甲氧基-苯甲基)-2H-四唑-5-羰基]-胺基}-2-甲基-戊酸乙酯；HPLC 滯留時間 1.79 分鐘(條件 C)；MS 562.4 ($M+1$)。

接著，在室溫下攪拌 (S)-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-4-{[2-(4-甲氧基-苯甲基)-2H-四唑-5-羰基]-胺基}-2-甲基-戊酸乙酯(212 mg, 0.377 mmol)於 TFA(5 mL)中之溶液 18 小時。在減壓下移除溶劑，且藉由用 Chirapak IA 管柱進行對掌性 HPLC 使用庚烷/乙醇(80:20)(0.1% TFA)純化殘餘物，溶離出標題化合物；HPLC 滯留時間 1.59 分鐘(條件 C)；MS

442.2 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.05-1.10 (m, 3 H) 1.10-1.16 (m, 3 H) 1.69-1.79 (m, 1 H) 1.88 (ddd, $J=13.89, 9.98, 3.92$ Hz, 1 H) 2.77-2.87 (m, 1 H) 2.87-2.96 (m, 1 H) 3.91-4.05 (m, $J=10.72, 7.14, 7.14, 3.66, 3.66$ Hz, 2 H) 4.24 (br. s., 1 H) 6.85-6.85 (m, 0 H) 7.30 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.37-7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.56-7.64 (m, 3 H) 7.68 (t, $J=1.77$ Hz, 1 H) 9.18 (br. s., 1 H)。

實例 53-1：合成 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2-甲基-4-(1H-四唑-5-基胺甲醯基)-戊酸乙酯

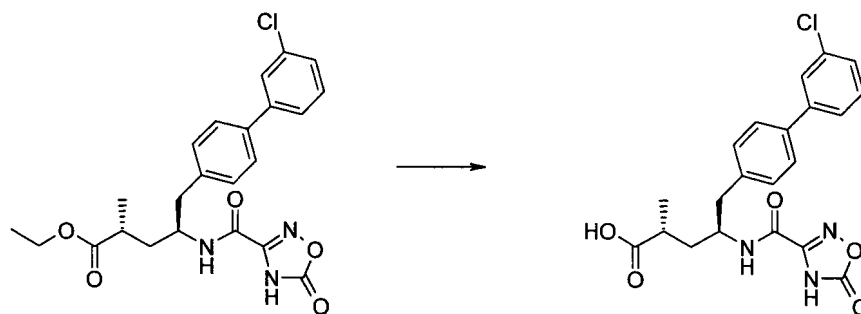


使用類似於實例 52-1 中所述之程序用適當的中間物及條件製備。使用中間物 1 及苯甲基-H-四唑-5-甲醯氯(根據 *J.Med.Chem.* **1986**, 29, 538-549 製備)替代中間物 31 及 32。偶合反應時，使用 Et_3N 及 DCM 替代 HATU 及 DMF。脫除保護基時，使用鈹/碳氫化替代 TFA。

HPLC 滯留時間 1.36 分鐘 (條件 C); MS 408 (M+1); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.08 (d, 3H, $J=7.1$ Hz), 1.10 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.75 (ddd, 1H, $J=4.2, 10.4, 13.9$ Hz), 1.89 (ddd, 1H, $J=4.1, 9.9, 13.9$ Hz), 2.50-2.56 (m, 2H), 2.82 (dd, 1H, $J=6.1, 13.6$ Hz), 2.91 (dd, 1H, $J=8.1, 13.6$ Hz),

3.93-4.03 (m, 2H), 4.19-4.31 (m, 1H), 7.28 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.43 (dd, 2H, $J=7.8, 7.8$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J=7.1$ Hz)。

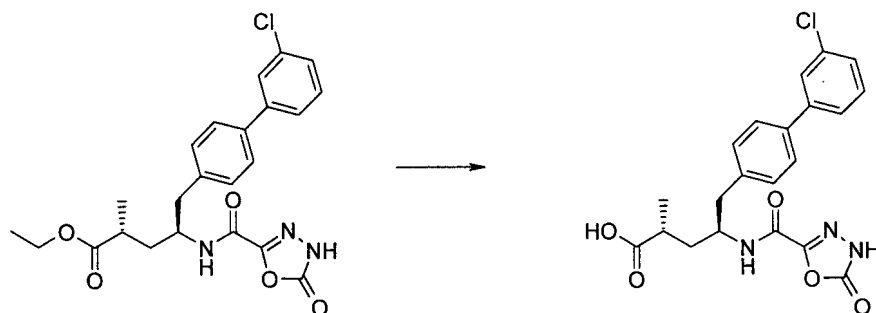
實例 54-1：合成 (2R,4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-甲基-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺基)戊酸



向 (2R,4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-甲基-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺基)戊酸乙酯 (25 mg, 0.055 mmol) 於 MeOH (2 mL) 中之溶液中添加 1 N NaOH 水溶液 (4 mL)。在室溫下攪拌 2 小時後，用 1 N HCl 淬滅粗產物且在減壓下濃縮以移除 MeOH。用 EtOAc 稀釋粗產物。用鹽水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。利用 RP-HPLC (SunFire C18, H_2O (0.1% TFA)/ CH_3CN) 純化所獲得之殘餘物，並隨後凍乾，得到 (2R,4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-甲基-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲醯胺基)戊酸 (22 mg)。HPLC 滯留時間 = 1.64 分鐘 (條件 B)；MS ($m+1$) = 430.2； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.18 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.68 (ddd, $J=14.3, 10.5, 4.0$ Hz, 1 H) 1.99-2.05 (m, 1 H) 2.55 (ddd, $J=10.2, 6.8, 3.9$ Hz, 1 H) 2.80-2.97 (m, 2 H) 4.27-4.44 (m, 1 H) 7.28-7.35 (m, 3 H) 7.39 (t,

$J=7.8$ Hz, 1 H) 7.49-7.55 (m, 3 H) 7.58 (t, $J=1.9$ Hz, 1 H)。

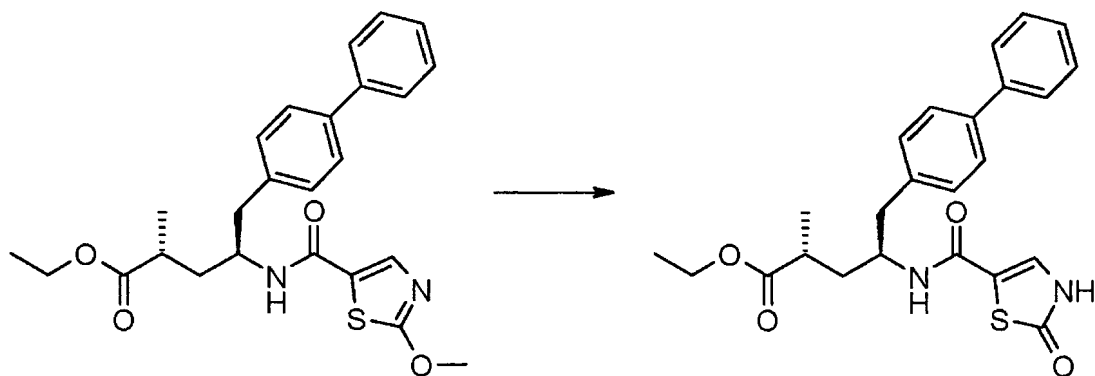
實例 55-1：合成 (2R,4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-甲基-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-甲醯胺基)戊酸



向 (2R,4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-甲基-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-甲醯胺基)戊酸乙酯 (91 mg, 0.198 mmol) 於 MeOH (2 mL) 中之溶液中添加 1 N NaOH (4 mL, 4 mmol)。在室溫下攪拌 2 小時後，用 1 N HCl 淬滅粗產物且在減壓下濃縮以移除 MeOH，且用 EtOAc 稀釋，用鹽水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。利用 RP-HPLC (SunFire C18, H_2O (0.1% TFA) / CH_3CN) 純化所獲得之殘餘物，並隨後凍乾，得到 (2R,4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-甲基-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-甲醯胺基)戊酸 (62 mg)。HPLC 滯留時間 = 1.60 分鐘 (條件 B)；MS ($m+1$) = 430.1； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.01-1.12 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.60 (ddd, $J=13.8, 9.9, 4.3$ Hz, 1 H) 1.85 (ddd, $J=13.6, 9.6, 4.0$ Hz, 1 H) 2.35-2.47 (m, 1 H) 2.79 (dd, $J=13.7, 7.8$ Hz, 1 H) 2.86 (dd, $J=13.7, 7.8$ Hz, 1 H) 4.11-4.28 (m, 1 H) 7.28 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.35-7.43 (m, 1 H) 7.47 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.57-7.65 (m, 3 H) 7.70 (t, $J=1.8$

Hz, 1 H) 8.84 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 12.05 (br. s., 1 H) 12.92 (s, 1 H)。

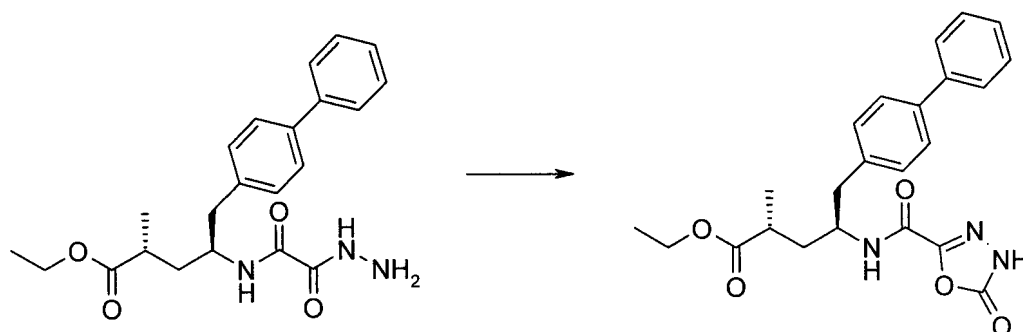
實例 56-1：合成 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-2-甲基-4-(2-側氧基-2,3-二氫噻唑-5-甲醯胺基)戊酸乙酯



向 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-4-(2-甲氧基噻唑-5-甲醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯、中間物 19 (171 mg, 0.38 mmol) 於二噁烷 (6 mL) 中之溶液中添加 4 M HCl 之二噁烷溶液 (0.25 mL, 1.00 mmol)。在室溫下攪拌粗產物 5 小時。利用製備型 HPLC 使用 MeCN/水 (0.1% TFA) 之梯度純化殘餘物。凍乾適當溶離份，得到 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-2-甲基-4-(2-側氧基-2,3-二氫噻唑-5-甲醯胺基)戊酸乙酯 (57 mg)。HPLC 滯留時間 = 1.80 分鐘 (條件 A)，MS 439.3 ($M+1$)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.17 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 1.67 (ddd, $J=14.0, 10.0, 3.5$ Hz, 1 H), 1.85-2.03 (m, 1 H), 2.51-2.69 (m, 1 H), 2.77-2.91 (m, 1 H), 2.93-3.05 (m, 1 H), 4.13 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H), 4.26-4.42 (m, 1 H), 5.97 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.17-7.29 (m, 2 H) 7.29-7.37 (m, 1 H) 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H) 7.53 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H) 7.57 (d,

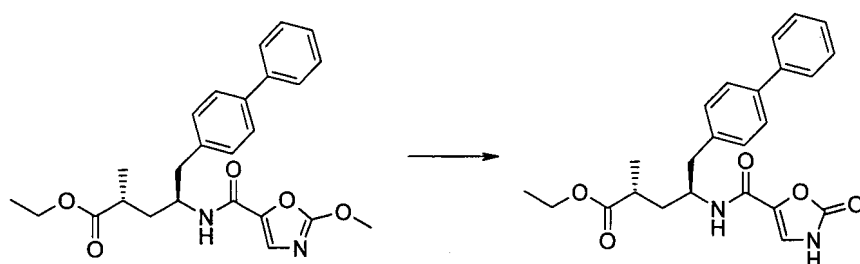
$J=8.1$ Hz, 2 H) 9.46 (br. s., 1 H)。

實例 57-1：(2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-2-甲基-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-甲醯胺基)戊酸乙酯



向(2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-4-(2-肼基-2-側氧基乙醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯、中間物 24(200 mg, 0.50 mmol)於 THF(10 mL)中之溶液中添加 CDI(86 mg, 0.53 mmol)。在室溫下攪拌粗產物 4 小時。加熱粗產物至 60°C 維持 30 分鐘。用水淬滅此反應，且用 EtOAc 稀釋。用鹽水洗滌有機層，經 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮。經由 HPLC MeCN/水(0.1% TFA)純化粗殘餘物，得到(2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-2-甲基-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-甲醯胺基)戊酸乙酯(69 mg)。HPLC 滯留時間=1.79 分鐘(條件 A)，MS 424.2 (M+1)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.17 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.66 (ddd, $J=14.3, 10.2, 3.8$ Hz, 1H), 2.02 (ddd, $J=14.2, 10.0, 3.8$ Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.89 (dd, 1H), 2.96 (dd, 1H), 4.03-4.19 (q, 2H), 4.37-4.47 (m, 1H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.40 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.49-7.60 (m, 4H), 10.51 (br. s., 1H)。

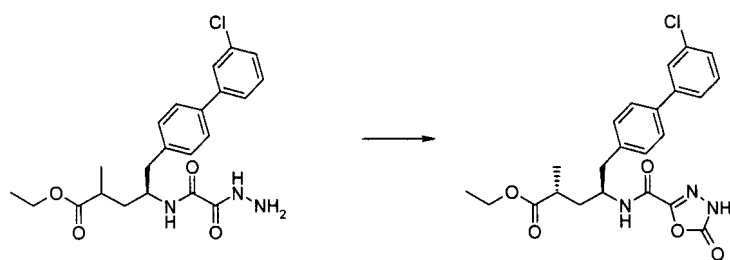
實例 58-1: 合成 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-2-甲基-4-(2-側氧基-2,3-二氫噁唑-5-甲醯胺基)戊酸乙酯



在室溫下，向 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-4-(2-甲氧基噁唑-5-甲醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯、中間物 20 (175 mg, 0.40 mmol) 於二噁烷 (5 mL) 中之溶液中添加 4 M HCl 之二噁烷溶液 (501 μ L, 2.01 mmol)。在室溫下攪拌 1 小時後，在減壓下濃縮反應混合物。利用 RP-HPLC (SunFire C18, H_2O (0.1% TFA)/ CH_3CN) 純化所獲得之殘餘物，並隨後凍乾，得到 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-2-甲基-4-(2-側氧基-2,3-二氫噁唑-5-甲醯胺基)戊酸乙酯 (154 mg)。HPLC 滯留時間 = 1.89 分鐘 (條件 B)；MS 423.3 ($\text{M}+1$)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.07 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.11 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.61 (ddd, $J=14.0, 10.2, 4.3$ Hz, 1 H) 1.81 (ddd, $J=13.8, 9.9, 3.9$ Hz, 1 H) 2.41-2.50 (m, 1 H) 2.73 (dd, $J=13.3, 7.3$ Hz, 1 H) 2.83 (dd, $J=13.3, 7.3$ Hz, 1 H) 3.99 (q, $J=7.1$, 2 H) 4.05-4.22 (m, 1 H) 7.26 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.30-7.39 (m, 1 H) 7.44 (t, $J=7.7$ Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.58 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.64 (d, $J=7.1$ Hz, 2 H) 8.10 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 11.25 (s, 1 H)。

實例 59-1：合成 (2R,4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-甲基-4-(5-側

氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-甲醯胺基)戊酸乙酯

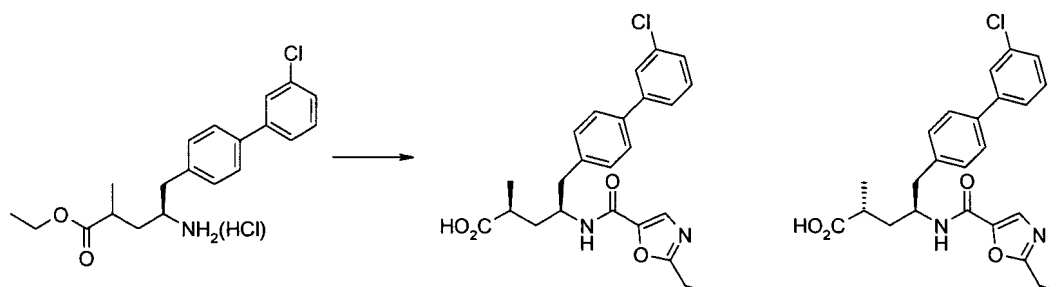


在室溫下，向(4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-4-(2-肼基-2-側氧基乙醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯、中間物26(542 mg, 1.25 mmol)於THF(16 mL)中之溶液中添加CDI(244 mg, 1.50 mmol)。在室溫下攪拌18小時後，用H₂O及1 M HCl淬滅反應，且用EtOAc稀釋。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。利用RP-HPLC(SunFire C18, H₂O(0.1% TFA)/CH₃CN)及對掌性-HPLC(OJ-H, 21×250 mm, EtOH(0.1% TFA)/庚烷=30/70)純化所獲得之殘餘物，得到(2R,4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-甲基-4-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-甲醯胺基)戊酸乙酯(333 mg)。HPLC滯留時間=1.74分鐘(條件A)；MS 458.2 (M+1)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.12 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.58-1.74 (m, 1 H) 1.76-1.91 (m, 1 H) 2.45-2.50 (m, 1 H) 2.77 (dd, *J*=13.7, 7.9 Hz, 1 H) 2.86 (dd, *J*=13.7, 7.9 Hz, 1 H) 4.00 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H) 4.06-4.22 (m, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.37-7.42 (m, 1 H) 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.58-7.66 (m, 3 H) 7.67-7.73 (m, 1 H) 8.86 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 12.95 (s, 1 H)。

實例 60-1：合成(2S,4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-4-(2-乙基噁唑-

5-甲醯胺基)-2-甲基戊酸

實例 61-1：(2R,4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-4-(2-乙基噁唑-5-甲醯胺基)-2-甲基戊酸



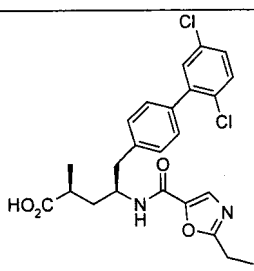
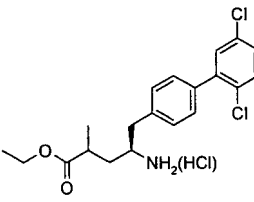
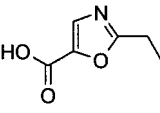
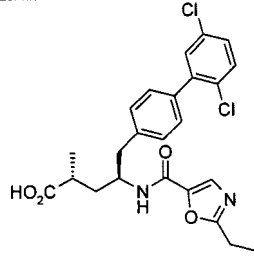
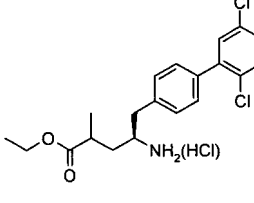
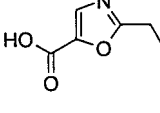
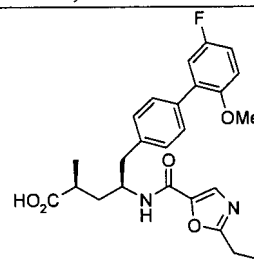
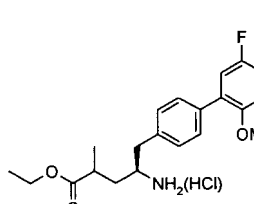
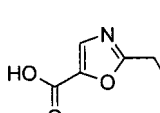
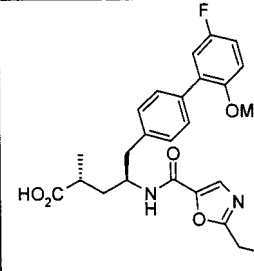
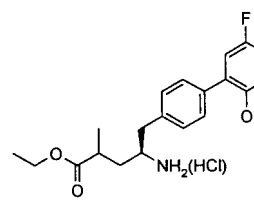
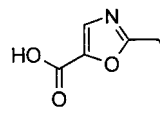
向2-乙基噁唑-5-甲酸(95 mg, 0.68 mmol)於DMF(2 mL)及DCM(2 mL)中之溶液中添加(4S)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-甲基戊酸乙酯鹽酸鹽(215 mg, 0.56 mmol)、HATU(321 mg, 0.84 mmol)及TEA(392 μ L, 2.81 mmol)。攪拌2小時後，用H₂O淬滅反應，且用EtOAc稀釋粗產物，用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。利用RP-HPLC(SunFire C18, H₂O(0.1% TFA)/CH₃CN)純化所獲得之殘餘物，得到(4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-4-(2-乙基噁唑-5-甲醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯(264 mg)，HPLC滯留時間=0.71分鐘(條件B)；MS (m+1)=469.3。

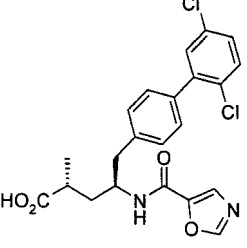
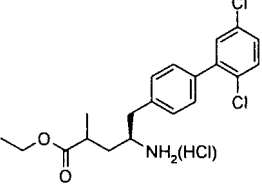
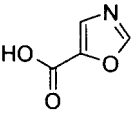
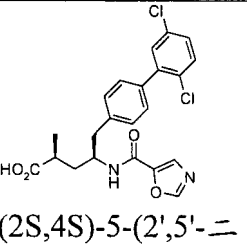
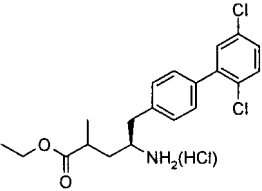
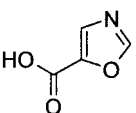
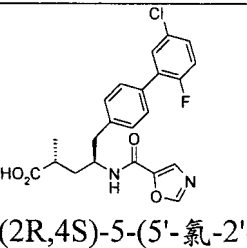
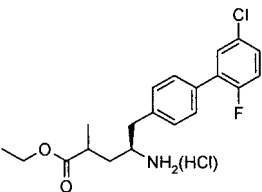
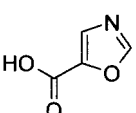
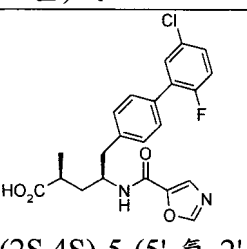
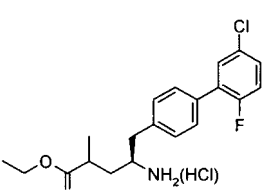
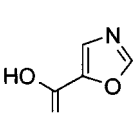
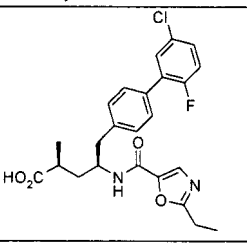
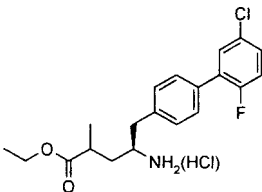
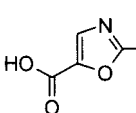
接著，向(4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-4-(2-乙基噁唑-5-甲醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯(264 mg, 0.56 mmol)於MeOH(2 mL)中之溶液中添加1 N NaOH水溶液(4 mL)。在室溫下攪拌2小時後，在減壓下濃縮粗產物以移除MeOH且用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。

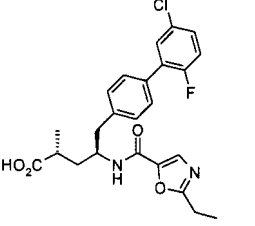
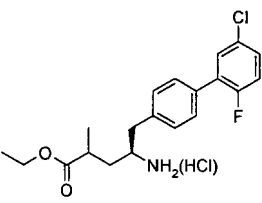
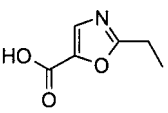
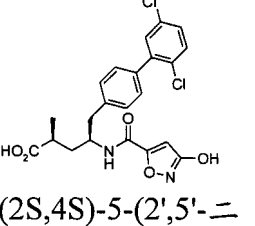
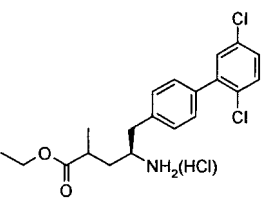
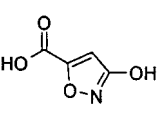
利用RP-HPLC(SunFire C18, H₂O(0.1% TFA)/CH₃CN)純

化所獲得之殘餘物，並隨後利用對掌性HPLC(OJ-H，15% EtOH(0.1% TFA)/庚烷)純化，且隨後凍乾，得到(2S,4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-4-(2-乙基噁唑-5-甲醯胺基)-2-甲基戊酸(43 mg)，HPLC滯留時間=1.63分鐘(條件B)；MS (m+1)=441.2；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ, ppm ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.17 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.35 (t, *J*=7.7 Hz, 3 H) 1.69 (ddd, *J*=14.0, 8.3, 3.9 Hz, 1 H) 2.06 (ddd, *J*=14.1, 10.8, 5.9 Hz, 1 H) 2.39-2.55 (m, 1 H) 2.85 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H) 2.90 (dd, *J*=13.4, 7.6 Hz, 1 H) 2.95 (dd, *J*=13.1, 5.8 Hz, 1 H) 4.31-4.52 (m, 1 H) 7.26-7.35 (m, 3 H) 7.38 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.46-7.55 (m, 4 H) 7.57 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H)；及(2R,4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-4-(2-乙基噁唑-5-甲醯胺基)-2-甲基戊酸(60 mg)，HPLC滯留時間=1.62分鐘(條件B)；MS (m+1)=441.2；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.18 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.35 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H) 1.69 (ddd, *J*=14.1, 10.4, 4.3 Hz, 1 H) 2.01 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1 H) 2.46-2.63 (m, 1 H) 2.85 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H) 2.91 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H) 4.30-4.49 (m, 1 H) 7.26-7.34 (m, 3 H) 7.38 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.46-7.52 (m, 3 H) 7.52 (s, 1 H) 7.56 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H) 8.31 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H)。

使用類似於實例60-1及實例61-1所述之程序經由各種胺鹽酸鹽中間物與各種羧酸在HATU下之醯胺鍵偶合反應製備以下實例。在室溫下在甲醇中在NaOH水溶液條件下繼續進行乙酯水解。

實例編號	產物	胺鹽酸鹽	羧酸	HPLC-RT (條件)	MS (M+1)
實例62-1	 (2S,4S)-5-(2',5'-二氯聯苯-4-基)-4-(2-乙基噁唑-5-甲醯胺基)-2-甲基戊酸	 $\text{NH}_2(\text{HCl})$	 $\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}_2\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_4-\text{S}-\text{CH}_3$	1.71 min (B)	476.2
實例63-1	 (2R,4S)-5-(2',5'-二氯聯苯-4-基)-4-(2-乙基噁唑-5-甲醯胺基)-2-甲基戊酸	 $\text{NH}_2(\text{HCl})$	 $\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}_2\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_4-\text{S}-\text{CH}_3$	1.69 min (B)	476.2
實例64-1	 (2S,4S)-4-(2-乙基噁唑-5-甲醯胺基)-5-(5'-氟-2'-甲氧基聯苯-4-基)-2-甲基戊酸	 $\text{NH}_2(\text{HCl})$	 $\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}_2\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_4-\text{S}-\text{CH}_3$	1.66 min (B)	455.2
實例65-1	 (2R,4S)-4-(2-乙基噁唑-5-甲醯胺基)-5-(5'-氟-2'-甲氧基聯苯-4-基)-2-甲基戊酸	 $\text{NH}_2(\text{HCl})$	 $\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}_2\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_4-\text{S}-\text{CH}_3$	1.66 min (B)	455.2

	5-(5'-氯-2'-甲氧基 聯苯-4-基)-2-甲基 戊酸				
實例66-1	 (2R,4S)-5-(2',5'-二 氯聯苯-4-基)-2-甲 基-4-(噁唑-5-甲 基)戊酸			1.77 min (B)	448.0
實例67-1	 (2S,4S)-5-(2',5'-二 氯聯苯-4-基)-2-甲 基-4-(噁唑-5-甲 基)戊酸			1.76 min (B)	448.0
實例68-1	 (2R,4S)-5-(5'-氯-2'- 氟聯苯-4-基)-2-甲 基-4-(噁唑-5-甲 基)戊酸			1.71 min (B)	431.1
實例69-1	 (2S,4S)-5-(5'-氯-2'- 氟聯苯-4-基)-2-甲 基-4-(噁唑-5-甲 基)戊酸			1.73 min (B)	431.1
實例70-1	 (2S,4S)-5-(5'-氯-2'- 氟聯苯-4-基)-2-甲 基-4-(噁唑-5-甲 基)戊酸			1.81 min (B)	459.1

	(2S,4S)-5-(5'-氯-2'- 氟聯苯-4-基)-4-(2- 乙基噁唑-5-甲醯 胺基)-2-甲基戊酸				
實例71-1	 (2R,4S)-5-(5'-氯-2'- 氟聯苯-4-基)-4-(2- 乙基噁唑-5-甲醯 胺基)-2-甲基戊酸			1.80 min (B)	459.1
實例72-1	 (2S,4S)-5-(2',5'-二 氯聯苯-4-基)-4-(3- 羥基異噁唑-5-甲 醯胺基)-2-甲基戊 酸			1.45 min (C)	463.2

實例 62-1 : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.18 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.34 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.71 (ddd, $J=14.0$, 8.4, 3.9 Hz, 1 H) 2.07 (ddd, $J=14.0$, 10.7, 5.8 Hz, 1 H) 2.41-2.56 (m, 1 H) 2.85 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.92 (dd, $J=13.6$, 8.3 Hz, 1 H) 2.97 (dd, $J=13.6$, 6.3 Hz, 1 H) 4.37-4.52 (m, 1 H) 7.26-7.35 (m, 6 H) 7.44 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 8.30 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H)。

實例 63-1 : ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.08 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.26 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.57 (ddd, $J=13.9$, 9.7, 4.2 Hz, 1 H) 1.89 (ddd, $J=13.9$, 9.5, 4.2 Hz, 1 H) 2.35-2.47 (m, 1 H) 2.80 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.84 (d, $J=4.0$ Hz, 1

H) 2.87 (dd, $J=13.9, 7.8$ Hz, 1 H) 4.15-4.30 (m, 1 H) 7.29 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.36 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.42-7.48 (m, 2 H) 7.55-7.61 (m, 2 H) 8.30 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 12.00 (br. s., 1 H)。

實例 64-1 : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.17 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.35 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.70 (ddd, $J=14.1, 8.4, 4.0$ Hz, 1 H) 2.05 (ddd, $J=14.1, 10.8, 5.7$ Hz, 1 H) 2.41-2.52 (m, 1 H) 2.86 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.90 (dd, $J=5.8, 2.8$ Hz, 1 H) 2.93 (dd, $J=13.9, 6.6$ Hz, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 4.33-4.49 (m, 1 H) 6.94-7.06 (m, 3 H) 7.26 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.39 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 8.29 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H)。

實例 65-1 : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.19 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.35 (t, $J=7.7$ Hz, 3 H) 1.69 (ddd, $J=14.2, 10.3, 4.0$ Hz, 1 H) 2.02 (ddd, $J=14.0, 10.0, 3.8$ Hz, 1 H) 2.49-2.61 (m, 1 H) 2.86 (q, $J=7.7$ Hz, 2 H) 2.90 (d, $J=7.1$ Hz, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 4.34-4.46 (m, 1 H) 6.95-7.04 (m, 3 H) 7.25 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.38 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 8.29 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H)。

實例 66-1 : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.19 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.70 (ddd, $J=14.2, 10.3, 4.0$ Hz, 1 H) 2.04 (ddd, $J=13.9, 9.9, 3.8$ Hz, 1 H) 2.47-2.64 (m, 1 H) 2.87-2.93 (m, $J=13.6, 7.8$ Hz, 1 H) 2.97 (dd, $J=13.6, 6.3$ Hz, 1 H) 4.29-4.56 (m, 1 H) 7.28-7.34 (m, 6 H) 7.44 (d, $J=8.6$ Hz,

1 H) 7.64 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H)。

實例 67-1 : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.18 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.68-1.74 (m, 1 H) 2.07 (ddd, $J=14.0$, 10.7, 5.9 Hz, 1 H) 2.42-2.55 (m, 1 H) 2.91 (dd, $J=13.6$, 8.1 Hz, 1 H) 2.98 (dd, $J=13.6$, 6.1 Hz, 1 H) 4.37-4.51 (m, 1 H) 7.29-7.35 (m, 6 H) 7.45 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H)。

實例 68-1 : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.19 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H) 1.70 (ddd, $J=14.1$, 10.4, 4.0 Hz, 1 H) 2.03 (ddd, $J=14.0$, 10.0, 3.8 Hz, 1 H) 2.47-2.66 (m, 1 H) 2.89 (dd, $J=13.6$, 7.6 Hz, 1 H) 2.95 (dd, $J=13.9$, 6.6 Hz, 1 H) 4.33-4.51 (m, 1 H) 7.10-7.20 (m, 1 H) 7.27-7.36 (m, 3 H) 7.38-7.47 (m, 3 H) 7.65 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H)。

實例 69-1 : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.18 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.71 (ddd, $J=14.0$, 8.2, 4.0 Hz, 1 H) 2.07 (ddd, $J=14.0$, 10.7, 6.1 Hz, 1 H) 2.40-2.59 (m, 1 H) 2.91 (dd, $J=13.4$, 8.1 Hz, 1 H) 2.97 (dd, $J=13.6$, 6.3 Hz, 1 H) 4.36-4.53 (m, 1 H) 7.09-7.20 (m, 1 H) 7.27-7.36 (m, 3 H) 7.39-7.47 (m, 3 H) 7.65 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H)。

實例 70-1 : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.17 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.35 (t, $J=7.7$ Hz, 3 H) 1.70 (ddd, $J=14.1$, 8.3, 3.9 Hz, 1 H) 2.06 (ddd, $J=14.0$, 10.7, 5.8 Hz, 1 H) 2.40-2.55 (m, 1 H) 2.85 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.91 (dd, $J=13.9$, 8.1 Hz, 1 H) 2.96 (dd, $J=13.6$, 6.3 Hz, 1 H) 4.35-

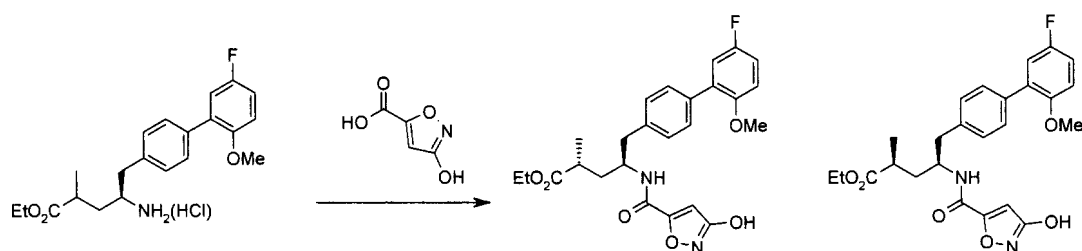
4.55 (m, 1 H) 7.16 (dd, $J=10.1, 8.8$ Hz, 1 H) 7.27-7.37 (m, 3 H) 7.39-7.47 (m, 3 H) 7.53 (s, 1 H)。

實例 71-1： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.19 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H) 1.34 (t, $J=7.7$ Hz, 3 H) 1.70 (ddd, $J=14.1, 10.4, 4.0$ Hz, 1 H) 2.02 (ddd, $J=14.0, 10.0, 3.8$ Hz, 1 H) 2.46-2.65 (m, 1 H) 2.85 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.90 (dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1 H) 2.95 (dd, $J=14.1, 6.6$ Hz, 1 H) 4.27-4.52 (m, 1 H) 7.15 (dd, $J=10.1, 8.8$ Hz, 1 H) 7.26-7.37 (m, 3 H) 7.42 (d, $J=9.3$ Hz, 3 H) 7.53 (s, 1 H)。

實例 72-1： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.06 (d, 3 H) 1.56 (ddd, $J=13.64, 9.47, 3.92$ Hz, 1 H) 1.88-2.03 (m, 1 H) 2.33 (ddd, $J=9.16, 6.76, 5.05$ Hz, 1 H) 2.88 (d, $J=6.82$ Hz, 2 H) 4.25 (dd, $J=9.09, 6.57$ Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.26-7.33 (m, 2 H) 7.33-7.39 (m, 2 H) 7.42-7.49 (m, 2 H) 7.52-7.63 (m, 1 H) 8.62-8.77 (m, 1 H) 11.66 (br. s., 1 H) 11.97-12.31 (m, 1 H)。

實例 73-1：合成 (2R,4S)-5-(5'-氟-2'-甲氧基聯苯-4-基)-4-(3-羥基異噁唑-5-甲醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯

實例 74-1：合成 (2S,4S)-5-(5'-氟-2'-甲氧基聯苯-4-基)-4-(3-羥基異噁唑-5-甲醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯

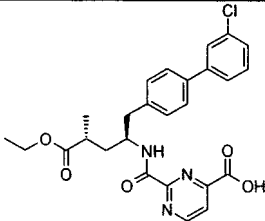
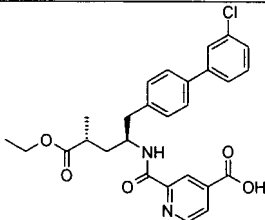
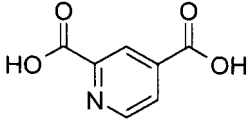
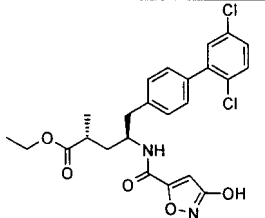


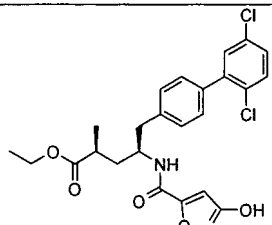
向3-羥基異噁唑-5-甲酸(137 mg, 1.06 mmol)於DMF(3 mL)及DCM(3 mL)中之溶液中添加(4S)-4-胺基-5-(5'-氟-2'-甲氧基聯苯-4-基)-2-甲基戊酸乙酯鹽酸鹽(350 mg, 0.88 mmol)、HATU(504 mg, 1.33 mmol)及TEA(616 μ L, 4.42 mmol)。攪拌2小時後，用H₂O淬滅反應，且用EtOAc稀釋粗產物，用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。

利用RP-HPLC(SunFire C18, H₂O(0.1% TFA)/CH₃CN)純化所獲得之殘餘物，並隨後利用對掌性HPLC(OJ-H, 15% EtOH(0.1% TFA)/庚烷)純化，且隨後凍乾，得到(2R,4S)-5-(5'-氟-2'-甲氧基聯苯-4-基)-4-(3-羥基異噁唑-5-甲醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯(110 mg)，HPLC滯留時間=1.46分鐘(條件A)；MS (m+1)=471.2；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.19 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.70 (ddd, *J*=14.2, 10.7, 3.9 Hz, 1 H) 1.98 (ddd, *J*=14.0, 10.4, 3.7 Hz, 1 H) 2.49-2.63 (m, 1 H) 2.85 (dd, *J*=13.6, 6.8 Hz, 1 H) 2.89 (dd, *J*=13.6, 7.3 Hz, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 4.02-4.12 (m, 2 H) 4.23-4.42 (m, 1 H) 6.42 (s, 1 H) 7.00 (d, *J*=7.8 Hz, 3 H) 7.24 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.39 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 8.58 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H)，及(2S,4S)-5-(5'-氟-2'-甲氧基聯苯-4-基)-4-(3-羥基異噁唑-5-甲醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯(66 mg)。HPLC滯留時間=1.60分鐘(條件A)；MS (m+1)=471.2；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.15 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.19 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.70 (ddd, *J*=14.1, 7.5, 3.9 Hz, 1 H)

2.05 (ddd, $J=14.0, 10.6, 6.7$ Hz, 1 H) 2.43-2.55 (m, 1 H)
2.86 (dd, $J=13.6, 7.8$ Hz, 1 H) 2.92 (dd, $J=13.6, 6.6$ Hz, 1
H) 3.72 (s, 3 H) 3.97-4.10 (m, 2 H) 4.32-4.43 (m, 1 H) 6.41
(s, 1 H) 6.97-7.04 (m, 3 H) 7.25 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.39 (d,
 $J=8.1$ Hz, 2 H) .

類似於實例 73-1 及實例 74-1 使用中間物 31 或 31-3 製備標題化合物。

實例編號	產物	試劑/條件	HPLC-RT (條件)	MS (M+1)
實例75-1	 2-((2S,4R)-1-(3'-氯聯苯-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-側氧基戊-2-基胺甲鹽基)嘧啶-4-甲酸	中間物26 HATU	1.51 min. (C)	496.3
實例76-1	 2-((2S,4R)-1-(3'-氯聯苯-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-側氧基戊-2-基胺甲鹽基)異菸酸	 使用EDCI及HOBt替代HATU	1.65 min. (C)	495.3
實例77-1	 (2R,4S)-5-(2',5'-二氯聯苯-4-基)-4-(3-羥基異噁唑-5-甲鹽胺基)-2-甲基戊酸乙酯	中間物20 HATU	1.63 min. (C)	491.2

實例78-1	 (2S,4S)-5-(2',5'-二氯聯苯-4-基)-4-(3-羥基異噁唑-5-甲醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯	中間物20 HATU	1.66 min. (C)	491.2
--------	---	---------------	------------------	-------

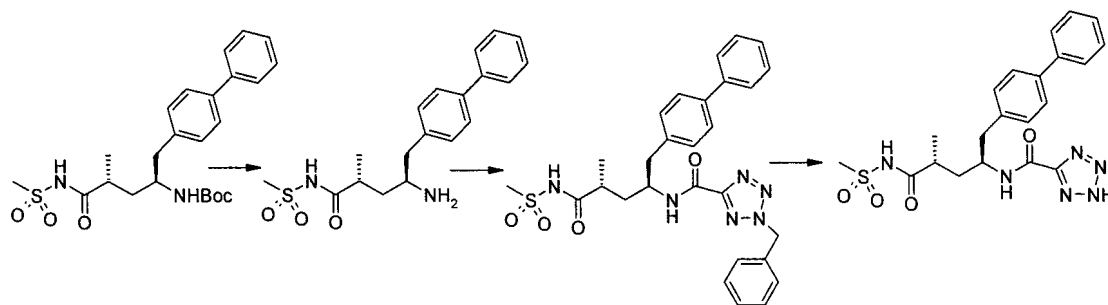
實例 75-1 : ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.08-1.15 (m, 6H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.87-1.95 (m, 1H), 2.83-2.88 (m, 1H), 2.94-2.99 (m, 2H), 3.97-4.02 (q, $J=6.95$ Hz, 14.02 Hz, 2H), 4.24-4.33 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.61-7.63 (m, 3H), 7.68-7.69 (t, $J=1.77$ Hz, 1H), 8.08-8.10 (d, $J=5.18$ Hz, 1H), 8.83-8.85 (d, $J=7.33$ Hz, 1H), 9.17-9.18 (d, $J=4.80$ Hz, 1H)。

實例 76-1 : ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.03-1.20 (m, 6 H) 1.70-1.82 (m, 1 H) 1.82-1.91 (m, 1 H) 2.79-2.87 (m, 1 H) 2.90-2.98 (m, 1 H) 3.92-4.01 (m, 2 H) 4.19-4.33 (m, 1 H) 7.30 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.36-7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.56-7.63 (m, 3 H) 7.68 (t, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.96 (dd, $J=4.80, 1.52$ Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.73 (d, $J=9.35$ Hz, 1 H) 8.78 (d, $J=5.05$ Hz, 1 H)。

實例 77-1 : ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.03-1.16 (m, 6 H) 1.65 (ddd, $J=14.02, 10.11, 4.42$ Hz, 1 H) 1.86 (ddd, $J=13.77, 9.85, 3.92$ Hz, 1 H) 2.75-2.93 (m, 2 H) 3.93-4.03 (m, 2 H) 4.09-4.23 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.25-7.32

(m, 2 H) 7.33-7.40 (m, 2 H) 7.41-7.49 (m, 2 H) 7.54-7.63 (m, 1 H) 8.69 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 11.71 (br. s., 1 H)。

實例 79-1：合成 2H-四唑-5-甲酸((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-4-甲烷磺醯基胺基-3-甲基-4-側氧基-丁基)-醯胺

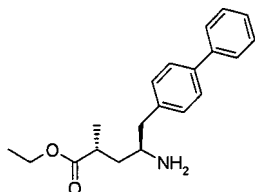


在室溫下，向((1S, 3R)-1-聯苯-4-基甲基-4-甲烷磺醯基胺基-3-甲基-4-側氧基-丁基)-胺基甲酸第三丁酯(90 mg, 0.195 mmol)於DCM(3 ml)中之溶液中添加TFA(1 ml, 12.98 mmol)。在室溫下攪拌反應。濃縮混合物，得到N-((2R,4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊醯基)-甲烷磺醯胺。接著，在0℃下向此粗產物中添加一半2-苯甲基-2H-四唑-5-甲醯氯(131 mg, 0.588 mmol)於DCM中之溶液，且接著添加一半TEA(0.109 mL, 0.782 mmol)。隨後，在半小時後，向反應中添加另一半試劑。使反應緩慢升溫至室溫。用鹽水淬滅反應，且用DCM萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，且經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。逆相HPLC [10 min內15至50% ACN-H₂O(0.1% NH₄OH)，X-bridge苯基管柱]得到2-苯甲基-2H-四唑-5-甲酸((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-4-甲烷磺醯基胺基-3-甲基-4-側氧基-丁基)-醯胺。HPLC滯留時間=1.50分鐘(條件C)，MS (M-1)=545.3。

接著，在H₂氣球下利用催化劑濕10% Pd/C氫化2-苯甲基-2H-四唑-5-甲酸((1S,3R)-1-聯苯-4-基-甲基-4-甲烷磺醯基胺基-3-甲基-4-側氧基-丁基)-醯胺於MeOH/EtOAc中之溶液2小時。自反應中濾出催化劑且濃縮。逆相HPLC[10 min 內35至80% ACN-H₂O(0.1% TFA)，Sunfire C18管柱]得到2H-四唑-5-甲酸((1S,3R)-1-聯苯-4-基-甲基-4-甲烷磺醯基胺基-3-甲基-4-側氧基-丁基)-醯胺。1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.06 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H), 1.66 (ddd, *J*=13.8, 10.9, 3.5 Hz, 1 H), 1.91 (ddd, *J*=13.7, 10.7, 3.4 Hz, 1 H), 2.54-2.63 (m, 1 H), 2.79-2.86 (m, 1 H), 2.86-2.93 (m, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 4.15-4.28 (m, 1 H), 7.27 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.30-7.36 (m, 1 H), 7.43 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.55 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.59-7.65 (m, 2 H), 9.19 (br. s., 1 H), 11.54 (br. s., 1 H)。HPLC滯留時間=1.24 min(方法C)；MS (*m*+1)=457.1。

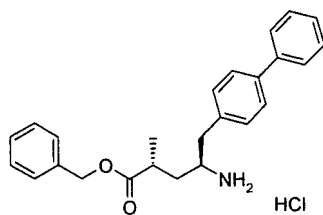
以如下方式製備起始物質或中間物：

中間物1：(2R,4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸乙酯



使用 WO 2008083967 或 US 005217996 中所述之相同程序。

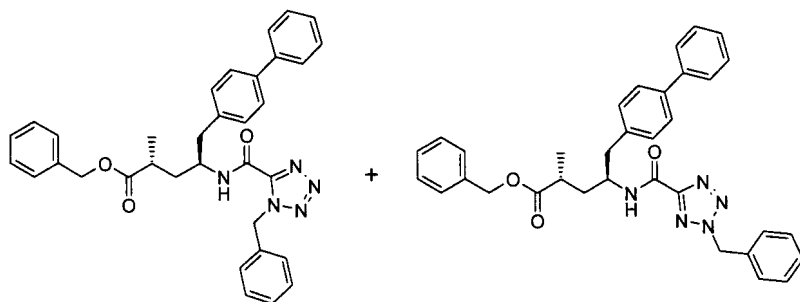
中間物2：(2R,4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸苯甲酯鹽酸鹽



向 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-第三丁氧基羰基胺基-2-甲基-戊酸(使用 WO 2008083967 中所述之程序製備)(1.0 g, 2.61 mmol)及苯甲基溴(468 mg, 2.74 mmol)於 DMF(15 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(541 mg, 3.91 mmol), 且在室溫下攪拌混合物 2 小時。添加水且用乙酸乙酯萃取混合物。用水洗滌合併之有機層, 且經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除溶劑, 且利用管柱層析使用庚烷/EtOAc(4:1)純化殘餘油狀物, 得到 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-第三丁氧基羰基胺基-2-甲基-戊酸苯甲酯。

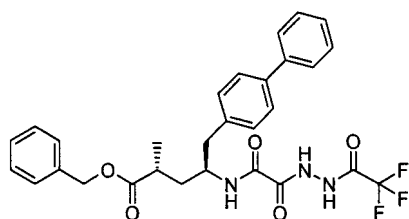
接著, 向 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-第三丁氧基羰基胺基-2-甲基-戊酸苯甲酯於 THF(5 mL)中之溶液中添加 4 M HCl 之二噁烷溶液(3 mL), 且在室溫下攪拌溶液 1 小時。在減壓下移除溶劑, 得到標題化合物。MS 374.4 (M+1)。

中間物 3: (2R,4S)-4-[(1-苯甲基-1H-四唑-5-羰基)-胺基]-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸苯甲酯及 (2R,4S)-4-[(2-苯甲基-2H-四唑-5-羰基)-胺基]-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸苯甲酯



向 (2R,4S)-4-胺基-5-(聯苯-4-基)-2-甲基戊酸苯甲酯 (92 mg, 0.224 mmol) 及 Et_3N (0.078 mL, 0.561 mmol) 於 DCM (2 mL) 中之溶液中添加苯甲基-H-四唑-5-甲醯氯 (1-及 2-苯甲基異構體之混合物, 60 mg, 0.269 mmol, 根據 *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 538-549 製備)。攪拌 0.5 小時後, 添加 Et_3N (0.078 mL, 0.561 mmol) 及酸氯化物 (60 mg, 0.269 mmol)。攪拌 0.5 小時後, 用乙酸乙酯稀釋反應混合物, 用 H_2O 及鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。利用矽膠管柱層析純化殘餘物, 得到 (2R,4S)-4-[(1-苯甲基-1H-四唑-5-羰基)-胺基]-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸苯甲酯及 (2R,4S)-4-[(2-苯甲基-2H-四唑-5-羰基)-胺基]-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸苯甲酯之混合物。HPLC 滯留時間 1.71 分鐘 (條件 D); MS 560.0 ($\text{M}+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.19 (d, $J=7.07\text{Hz}$, 3H), 1.62-1.71 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 2.89-3.00 (m, 2H), 4.45-4.56 (m, 1H), 5.05 (d, $J=12.38\text{Hz}$, 1H), 5.13 (d, $J=12.38\text{Hz}$, 1H), 5.79 (s, 2H), 6.97 (d, $J=9.09\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 2H), 7.27-7.50 (m, 15H), 7.55 (d, $J=7.07\text{Hz}$, 2H)。

中間物 4: (2R,4S)-5-聯苯-4-基-2-甲基-4-{2-側氧基-2-[N'-(2,2,2-三氟-乙醯基)-胍基]-乙醯基胺基}-戊酸苯甲酯



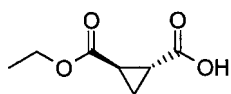
在冰浴下向 (2R,4S)-4-胺基-5-聯苯-4-基-2-甲基-戊酸苯甲酯鹽酸鹽 (800 mg, 2.142 mmol) 於二氯甲烷 (30 mL) 中之懸浮液中依次添加乙基乙二醯氯 (0.288 mL, 2.57 mmol) 及三乙胺 (0.657 mL, 4.71 mmol)。在冰浴下攪拌混合物 5 分鐘，且由鹽水淬滅反應且添加二氯甲烷。用鹽水洗滌合併之有機層，且經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。利用急驟層析 (矽膠，20% 至 40% 乙酸乙酯/庚烷) 純化所獲得之殘餘物，得到 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-(乙氧基乙二醯基-胺基)-2-甲基-戊酸苯甲酯 (830 mg, 產率 82%)。HPLC 滯留時間 1.61 分鐘 (條件 D)；MS 474.0 (M+1)。

接著，在 -20℃ 下向 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-(乙氧基乙二醯基-胺基)-2-甲基-戊酸苯甲酯 (645 mg, 1.362 mmol) 於 EtOH (25 mL) 中之溶液中添加水合肼 (0.066 mL, 1.362 mmol) 於 EtOH (10 mL) 中之溶液，且在 -20℃ 至 -5℃ 下攪拌混合物。3 小時後，再添加水合肼，且在 -20℃ 至 -5℃ 下繼續攪拌反應。過濾懸浮液混合物，收集 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-(肼基乙二醯基-胺基)-2-甲基-戊酸苯甲酯 (555 mg, 產率 89%)。HPLC 滯留時間 1.44 分鐘 (條件 D)；MS 460.0 (M+1)。

接著，向 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-(肼基乙二醯基-胺基)-2-甲基-戊酸苯甲酯 (200 mg, 0.435 mmol) 於 THF (6 mL) 中之於冰浴中冷卻之溶液中依次添加 DIPEA (0.099 mL, 0.566 mmol) 及三氟乙酸酐 (0.080 mL, 0.566 mmol)。在室溫下攪拌反應。用鹽水淬滅反應，且用乙酸乙酯萃取。用

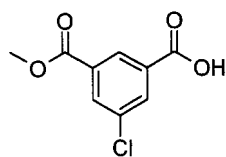
鹽水洗滌合併之有機層，且經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。利用急驟層析(矽膠，1%至5% MeOH/DCM)純化所獲得之殘餘物，得到(2R,4S)-5-聯苯-4-基-2-甲基-4-{2-側氧基-2-[N'-(2,2,2-三氟-乙醯基)-胍基]-乙醯基胺基}-戊酸苯甲酯(177 mg)。HPLC滯留時間1.01分鐘(條件E)；MS 554.0 (M-1)。

中間物5：反-1,2-環丙烷二甲酸單乙酯



向反-1,2-環丙烷二甲酸二乙酯(110 mg, 0.59 mmol)於乙醇(3 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(0.65 mL, 0.65 mmol)，且在室溫下攪拌混合物48小時。向該混合物中添加0.65 mL 1 M HCl水溶液，且在減壓下移除溶劑，得到標題化合物。

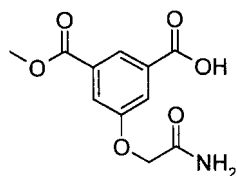
中間物6：5-氯間苯二甲酸單甲酯



向5-氯間苯二甲酸二甲酯(457 mg, 2 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(1.0 mL, 0.65 mmol)，且在室溫下攪拌混合物18小時。在減壓下移除溶劑，且向殘餘物中添加水。用乙酸乙酯洗滌溶液，且用1 M HCl水溶液酸化水相。用乙酸乙酯萃取混合物，且用鹽水洗滌有機相，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑，得

到標題化合物。MS 213.2 (M-1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6); δ ppm 3.91 (s, 3H), 8.15 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 13.71 (s, 1H)。

中間物 7：5-胺甲醯基甲氧基間苯二甲酸單甲酯

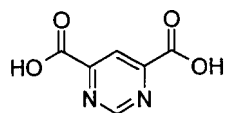


向 5-羥基間苯二甲酸二甲酯 (500 mg, 2.38 mmol) 及氯乙醯胺 (245 mg, 2.62 mmol) 於 DMF (7 mL) 中之混合物中添加碳酸鉀 (986 mg, 7.14 mmol)，且在室溫下攪拌混合物 2 天。向混合物中添加水，隨後用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌有機相且經硫酸鈉乾燥。濃縮有機溶液至四分之一體積，得到沈澱。過濾固體，用乙酸乙酯洗滌，且在減壓下乾燥，得到 5-胺甲醯基甲氧基間苯二甲酸二甲酯。MS 268.2 (M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 3.96 (s, 6H), 4.59 (s, 2H), 5.87 (s, 寬峰, 1H), 6.55 (s, 寬峰, 1H), 7.79 (s, 2H), 8.37 (s, 1H)。

接著，向 5-胺甲醯基甲氧基間苯二甲酸二甲酯 (371 mg, 1.39 mmol) 於 MeOH (10 mL) 中之溶液中添加 1 M NaOH 水溶液 (1.39 mL, 1.39 mmol)，且在 50°C 下攪拌混合物 18 小時。在減壓下移除溶劑，且向殘餘物中添加水。用 1 M HCl 水溶液酸化水溶液，且過濾所得沈澱，用水洗滌，且在減壓下乾燥，得到 5-胺甲醯基甲氧基間苯二甲酸單甲酯。MS 254.3 (M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6):

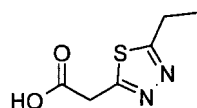
δ ppm 3.89 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.70 (m 3H), 8.10 (s, 1), 13.38 (s, 1H)。

中間物 8：嘧啶-4,6-二甲酸



根據 *J. Chem. Soc.* 525 (1959) 中所述之程序利用 KMnO_4 氧化 2,6-二甲基嘧啶製備。

中間物 9：(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-乙酸



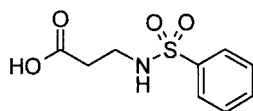
向肼基羰基乙酸乙酯 (1.0 g, 6.84 mmol) 及二異丙基乙胺 (1.77 g, 13.69 mmol) 於 THF (7 mL) 中之混合物中逐滴添加丙膾氯 (633 mg, 6.84 mmol) 於 THF (2 mL) 中之溶液，且在室溫下攪拌混合物 18 小時。將混合物傾入乙酸乙酯中，且用 1 M HCl 水溶液及鹽水洗滌。經硫酸鎂乾燥有機相，且在減壓下移除溶劑，得到 3-側氧基-3-(N'-丙膾基肼基)-丙酸乙酯。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.21 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.31 (q, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 8.27 (s, 1H), 9.63 (s, 1H)。

接著，在 50°C 下攪拌 3-側氧基-3-(N'-丙膾基肼基)-丙酸乙酯 (600 mg, 2.97 mmol) 及勞森試劑 (Lawesson's reagent) (3.6 g, 8.90 mmol) 於 THF (30 mL) 中之混合物 18 小時。在減壓下移除溶劑，且利用管柱層析使用 20-50% 庚烷/EtOAc 之梯度純化殘餘物，溶離出產物 (5-乙基-[1,3,4]噻

二唑-2-基)-乙酸乙酯。MS 201.2 (M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.31 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 3.14 (q, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.24 (q, 2H)。

接著，向(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-乙酸乙酯(230 mg, 1.15 mmol)於乙醇(5 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(2 mL, 2.0 mmol)，且在室溫下攪拌混合物18小時。用1 M HCl水溶液酸化混合物，且在減壓下移除乙醇。凍乾剩餘水溶液，得到(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-乙酸。

中間物10：3-苯磺醯基氨基丙酸

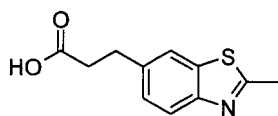


向苯磺醯氯(500 mg, 2.83 mmol)於吡啶(10 mL)中之溶液中添加3-氨基-丙酸乙酯(672 mg, 8.49 mmol)，且在室溫下攪拌混合物18小時。將混合物傾入乙酸乙酯中，且用1 M HCl水溶液及鹽水洗滌。經硫酸鎂乾燥有機相，且在減壓下移除溶劑。利用管柱層析使用10-50%庚烷/EtOAc之梯度純化殘餘物，得到3-苯磺醯基氨基丙酸乙酯。MS 258.3 (M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.24 (t, 3H), 2.53 (t, 2H), 3.21 (q, 2H), 5.22 (m, 1H), 7.51-7.61 (m, 3H), 7.87 (d, $J=7.20$ Hz, 2H)。

接著，向3-苯磺醯基氨基丙酸乙酯(340 mg, 1.32 mmol)於乙醇(15 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(4 mL, 4.0 mmol)，且在室溫下攪拌混合物4小時。將混合物傾入水中，且用乙醚萃取。用1 M HCl水溶液酸化水相，且凍

乾溶液，得到3-苯磺醯基胺基丙酸。

中間物 11：3-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)-丙酸

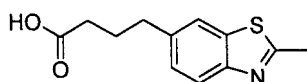


在微波設備中在100℃下加熱6-碘-2-甲基苯并[d]噻唑(275 mg, 1 mmol)、丙烯酸甲酯(103 mg, 1.2 mmol)、二乙醯氧基鈣(22 mg, 0.1 mmol)及三乙胺(304 mg, 3 mmol)於MeCN(8 mL)中之混合物10分鐘。在減壓下移除溶劑，且利用急驟層析(庚烷：EtOAc, 2:1)純化殘餘物，得到(E)-3-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)-丙烯酸甲酯。MS 234.3 (M+1)。

接著，在1 atm下經10% Pd/C(22 mg, 10%w)氫化(E)-3-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)-丙烯酸甲酯於乙酸乙酯(10 mL)中之溶液18小時。經由矽藻土過濾催化劑，且在減壓下移除溶劑。利用急驟層析(庚烷：EtOAc, 2:1)純化殘餘物，得到3-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)-丙酸甲酯。MS 236.3 (M+1)。

接著，向3-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)-丙酸甲酯(150 mg, 1.67 mmol)於EtOH(5 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(5 mL)，且在室溫下攪拌混合物2小時。用1 M HCl水溶液酸化溶液至pH 3，且用乙酸乙酯萃取。用水、鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥且過濾。在減壓下移除溶劑，且利用製備型HPLC使用10-100% MeCN/水(0.1% TFA)之梯度純化殘餘物，得到3-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)-丙酸。

中間物 12：4-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)-丁酸

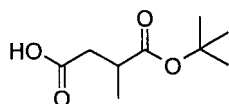


在微波設備中在 130°C 下加熱 6-碘-2-甲基苯并[d]噻唑 (275 mg, 1 mmol)、丁-3-烯酸甲酯 (100 mg, 1.2 mmol)、二乙醯氧基鈣 (22 mg, 0.1 mmol) 及三乙胺 (304 mg, 3 mmol) 於 MeCN (8 mL) 中之混合物 30 分鐘。在減壓下移除溶劑，且利用急驟層析 (庚烷：EtOAc, 2:1) 純化殘餘物，得到 (E)-4-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)-丁-3-烯酸甲酯。MS 248.3 (M+1)。

接著，在 1 atm 下經 10% Pd/C (22 mg, 10%，濕) 氫化 (E)-4-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)-丁-3-烯酸甲酯於 THF (10 mL) 中之溶液 48 小時。經由矽藻土過濾催化劑，且在減壓下移除溶劑。利用急驟層析 (庚烷：EtOAc, 2:1) 純化殘餘物，得到 4-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)-丁酸甲酯。MS 250.4 (M+1)。

接著，向 4-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)-丁酸甲酯於 EtOH (4 mL) 中之溶液中添加 1 M NaOH 水溶液 (4 mL)，且在室溫下攪拌混合物 2 小時。用 1 M HCl 水溶液酸化溶液至 pH 2，且用乙酸乙酯萃取。用水、鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥且過濾。在減壓下移除溶劑，得到 4-(2-甲基-苯并噻唑-6-基)-丁酸。MS 236.3 (M+1)。

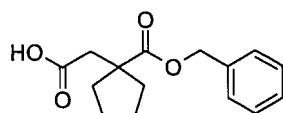
中間物 13：2-甲基-丁二酸 1-第三丁酯



根據 J. Org. Chem. 59, 4862 (1994) 中所述之程序製備丁二酸單第三丁酯。

在 -78°C 下向 LDA (6.3 mmol, 2 M 己烷溶液) 於 THF (5 mL) 中之攪拌溶液中逐滴添加丁二酸單第三丁酯 (523 mg, 3 mmol) 於 THF (2 mL) 中之溶液。添加後，使混合物緩慢升溫至 -20°C 且在 -20°C 下攪拌 30 分鐘。再冷卻溶液至 -78°C ，且逐滴添加 MeI (511 mg, 3.6 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 18 小時。用水淬滅混合物，且用乙酸乙酯萃取。用水、鹽水洗滌有機層，經 MgSO_4 乾燥且過濾。在減壓下移除溶劑，得到 2-甲基-丁二酸 1-第三丁酯。

中間物 14：1-羧基甲基-環戊烷甲酸苯甲酯



向環戊烷甲酸 (1.14 g, 10 mmol) 於 DMF (15 mL) 中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (2.07 g, 15 mmol) 及苯甲基溴 (1.71 g, 10 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液 18 小時。用水淬滅混合物，且用乙酸乙酯萃取。用水、鹽水洗滌有機層，經 MgSO_4 乾燥且過濾。在減壓下移除溶劑，且利用急驟層析 (庚烷：EtOAc, 10:1) 純化殘餘物，得到環戊烷甲酸苯甲酯。

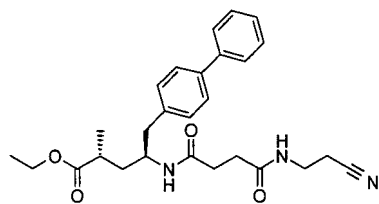
接著，在 -78°C 下向 LDA (4 mmol, 2 M 己烷溶液) 於 THF (8 mL) 中之攪拌溶液中逐滴添加環戊烷甲酸苯甲酯

(817 mg, 4 mmol)於THF(3 mL)中之溶液。添加後，在 -78°C 下攪拌混合物5小時，隨後逐滴添加烯丙基溴(726 mg, 6 mmol)。4小時內使混合物升溫至室溫，隨後用飽和 NaHCO_3 淬滅反應混合物。添加硫酸鎂(2 g)，且攪拌直至所有 MgSO_4 溶解。用乙酸乙酯萃取混合物，且用水、鹽水洗滌有機層，經 MgSO_4 乾燥且過濾。在減壓下移除溶劑，且利用急驟層析(庚烷： EtOAc ，10:1)純化殘餘物，得到1-烯丙基-環戊烷甲酸苯甲酯。

接著，用臭氧鼓泡穿過1-烯丙基-環戊烷甲酸苯甲酯於二氯甲烷(15 mL)中之溶液30分鐘，隨後添加PS-三苯酚膦(300 mg)，且在室溫下攪拌混合物5小時。過濾樹脂，且在減壓下移除溶劑。利用急驟層析(庚烷： EtOAc ，10:1)純化殘餘物，得到1-(2-側氧基-乙基)-環戊烷甲酸苯甲酯。MS 247.3 ($\text{M}+1$)。

接著，向1-(2-側氧基-乙基)-環戊烷甲酸苯甲酯(200 mg, 0.81 mmol)於THF(5 mL)中之溶液中添加氧化銀(II)(201 mg, 1.62 mmol)及1 M NaOH 水溶液(1.0 N, 0.81 mL, 0.81 mmol)，且在室溫下攪拌懸浮液18小時。用1 M HCl 水溶液酸化混合物至pH 3，且用乙酸乙酯萃取。用水、鹽水洗滌有機層，經 MgSO_4 乾燥且過濾。在減壓下移除溶劑，得到1-羧基甲基-環戊烷甲酸苯甲酯。MS 263.3 ($\text{M}+1$)。

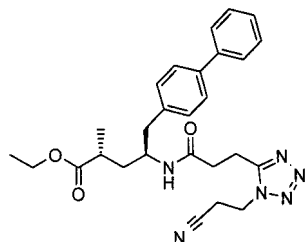
中間物 15：(2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[3-(2-氟基-乙基胺甲醯基)-丙醯基胺基]-2-甲基戊酸乙酯



在室溫下，向(2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-(3-羧基-丙醯基胺基)-2-甲基-戊酸乙酯(使用US 005217996中描述之程序製備)(200 mg, 0.486 mmol)於DMF(3 mL)中之溶液中添加EDC-HCl(112 mg, 0.583 mmol)及HOAt(79 mg, 0.583 mmol)。攪拌10分鐘後，添加3-胺基丙腈(41 mg, 0.583 mmol)及三乙胺(0.081 mL, 0.583 mmol)，且攪拌隔夜。再添加EDC-HCl(66 mg, 0.292 mmol)、HOAt(40 mg, 0.292 mmol)、胺基丙腈(21 mg, 0.292 mmol)及三乙胺(0.081 mL, 0.583 mmol)。攪拌1小時後，加熱反應混合物至50℃，且攪拌5小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物且用H₂O及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層且濃縮。利用矽膠管柱層析純化殘餘物，得到(2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[3-(2-氰基-乙基胺甲醯基)-丙醯基胺基]-2-甲基戊酸乙酯。HPLC滯留時間1.37分鐘(條件B)；MS 464 (M+1)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, J=7.33Hz, 3H), 1.25 (t, J=7.07Hz, 3H), 1.51 (ddd, J=4.29, 0.85, 14.14Hz, 1H), 1.95 (ddd, J=4.29, 9.60, 13.89Hz, 1H), 2.41-2.59 (m, 5H), 2.58 (t, J=6.57Hz, 2H), 2.83 (d, J=6.57Hz, 2H), 3.45 (ddd, J=2.53, 8.00, 12.0Hz, 2H), 4.14 (ddd, J=2.53, 8.00, 14.01Hz, 2H), 4.21-4.31 (m, 1H), 5.64 (d, J=9.09Hz, 1H), 6.60-6.67 (m, 1H), 7.24 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.34 (t,

$J=7.33\text{Hz}$, 1H), 7.43 (t, $J=7.83\text{Hz}$, 2H), 7.53 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J=7.07\text{Hz}$, 2H)。

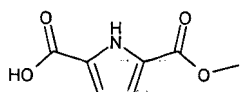
中間物 16：(2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-{3-[1-(2-氰基-乙基)-1H-四唑-5-基]-丙醯基胺基}-2-甲基-戊酸乙酯



向(2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-[3-(2-氰基-乙基胺甲醯基)-丙醯基胺基]-2-甲基戊酸乙酯(150 mg, 0.324 mmol)於THF(2 mL)中之溶液中添加三苯基膦(85 mg, 0.324 mmol)。攪拌10分鐘後，添加偶氮二甲酸二異丙酯(0.063 mL, 0.324 mmol)及三甲基矽烷基疊氮化物(0.043 mL, 0.324 mmol)。攪拌混合物8小時，且再添加三苯基膦、偶氮二甲酸二異丙酯及三甲基矽烷基疊氮化物(各0.324 mmol)。攪拌隔夜後，濃縮混合物，且利用矽膠管柱層析純化，得到(2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-{3-[1-(2-氰基-乙基)-1H-四唑-5-基]-丙醯基胺基}-2-甲基-戊酸乙酯。HPLC滯留時間1.42分鐘(條件B)；MS 489 ($M+1$)； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.11 (d, $J=7.07\text{Hz}$, 3H), 1.23 (t, $J=7.07\text{Hz}$, 3H), 1.47 (ddd, $J=4.29, 10.10, 14.39\text{Hz}$, 1H), 1.91 (ddd, $J=4.04, 9.60, 13.64\text{Hz}$, 1H), 2.31-2.41 (m, 1H), 2.67-2.81 (m, 4H), 3.00 (t, $J=6.82\text{Hz}$, 2H), 3.05-3.17 (m, 2H), 4.03-4.22 (m, 3H), 4.50-4.68 (m, 2H), 5.69 (d, $J=9.09\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d,

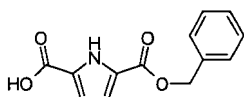
$J=8.08\text{Hz}$, 2H), 7.34 (t, $J=7.33\text{Hz}$, 1H), 7.44 (t, $J=7.83\text{Hz}$, 2H), 7.50 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.59 (d, $J=7.07\text{Hz}$, 2H)。

中間物 17：1H-吡咯-2,5-二甲酸單甲酯



根據 *Eur. J. Org. Chem.* 2397 (1999) 中所述之程序由 2-吡咯甲酸甲酯製備。

中間物 18：1H-吡咯-2,5-二甲酸單苯甲酯



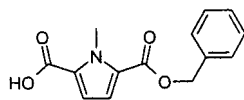
向 1H-吡咯-2-甲酸 (1.11 g, 10 mmol) 於 DMF (15 mL) 中之攪拌溶液中添加碳酸鉀 (2.07 g, 15 mmol) 及 (溴甲基) 苯 (1.80 g, 10.50 mmol)。在室溫下攪拌混合物 18 小時後，添加水，且用乙酸乙酯萃取混合物 3 次。用水及鹽水洗滌合併之有機層，隨後經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除溶劑，且利用急驟層析 (庚烷/乙酸乙酯=5:1) 純化殘餘物，得到 1H-吡咯-2-甲酸苯甲酯。

接著，在 5°C 下向 1H-吡咯-2-甲酸苯甲酯 (2.0 g, 9.94 mmol) 於 1,2-二氯乙烷 (15 mL) 中之攪拌溶液中依次添加 DMF (1.12 g, 15.31 mmol) 及三氯氧磷 (2.35 g, 15.31 mmol)。添加後，加熱混合物至 50°C 且攪拌 1 小時。添加水，且用乙酸乙酯萃取混合物 3 次。用水及鹽水洗滌合併之有機層，隨後經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除溶劑，且利用急驟層析 (庚烷/乙酸乙酯=3:1) 純化殘餘物，得到 5-甲醯

基-1H-吡咯-2-甲酸苯甲酯；HPLC滯留時間1.64分鐘(條件C)；MS 230.3 (M+1)。

接著，向5-甲醯基-1H-吡咯-2-甲酸苯甲酯(1.10 g，4.80 mmol)於丙酮(100 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加高錳酸鉀(1.52 g，9.60 mmol)於150 mL丙酮/水(1:1)中之溶液，且攪拌混合物3小時。將混合物傾入200 mL 10% NaHSO₃於1 N HCl中之溶液中，且用乙酸乙酯萃取混合物3次。用水及鹽水洗滌合併之有機層，隨後經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除溶劑，得到標題化合物；HPLC滯留時間0.88分鐘(條件C)；MS 244.3 (M-1)。

中間物19：1-甲基-1H-吡咯-2,5-二甲酸單苯甲酯

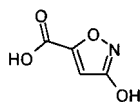


向5-甲醯基-1H-吡咯-2-甲酸苯甲酯(來自中間物18之製備)(400 mg，1.75 mmol)於DMF(10 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(853 mg，2.62 mmol)及MeI(297 mg，2.09 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，隨後添加水，且用乙酸乙酯萃取混合物3次。用水及鹽水洗滌合併之有機層，隨後經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除溶劑，得到5-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸苯甲酯；HPLC滯留時間1.26分鐘(條件C)；MS 244.3 (M+1)。

接著，向5-甲醯基-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸苯甲酯(400 mg，1.64 mmol)於丙酮(25 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加高錳酸鉀(520 mg，3.29 mmol)於40 mL丙酮/水(1:1)中之溶

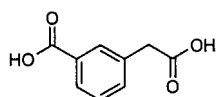
液，且攪拌混合物3小時。將混合物傾入60 mL 10% NaHSO₃於1 N HCl中之溶液中，且用乙酸乙酯萃取混合物3次。用水及鹽水洗滌合併之有機層，隨後經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除溶劑，得到標題化合物。HPLC滯留時間1.10分鐘(條件C)；MS 260.3 (M+H)。

中間物20：3-羥基-異噁唑-5-甲酸



向3-羥基-異噁唑-5-甲酸甲酯(286 mg, 2.0 mmol)於甲醇(7 mL)中之溶液中添加1 N NaOH(4.0 mL, 4.0 mmol)，且在室溫下攪拌混合物18小時。在減壓下移除溶劑，且向殘餘物中添加4.0 mL 1 N HCl。凍乾所得溶液，得到產物，其按原樣用於後續反應中。

中間物21：3-羧基甲基苯甲酸

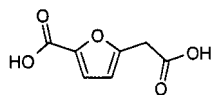


向3-溴甲基苯甲酸(2.29 g, 10 mmol)於甲醇(30 mL)中之溶液中添加氰化鈉(0.49 g, 10 mmol)，且在70℃下攪拌混合物2小時。在減壓下移除溶劑，且向殘餘物中添加水。用乙醚萃取混合物，且經硫酸鈉乾燥有機相。在減壓下移除溶劑，且利用管柱層析使用CH₂Cl₂作為溶離劑純化殘餘物，得到3-氰基甲基苯甲酸。

接著，在115℃下加熱3-氰基甲基苯甲酸(950 mg, 5.42 mmol)於水(2.5 mL)及硫酸(2.5 mL, d 1.84)中之混合物18

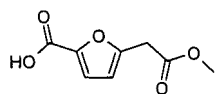
小時。冷卻混合物至室溫，且過濾所得沈澱，用水洗滌，且在減壓下乾燥，得到3-羧基甲基苯甲酸。

中間物 22：5-羧基羰基甲基-呋喃-2-甲酸



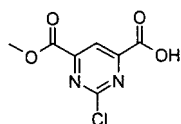
向5-甲氧基羰基甲基-呋喃-2-甲酸甲酯(250 mg, 1.26 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加1 N NaOH(2.78 mL, 2.78 mmol)，且在室溫下攪拌混合物18小時。在減壓下移除溶劑，且向殘餘物中添加2.78 mL 1 N HCl。凍乾所得溶液，得到產物，其按原樣用於後續反應中。

中間物 23：5-甲氧基羰基甲基-呋喃-2-甲酸



向中間物 22(220 mg, 1.29 mmol)於甲醇(8 mL)中之溶液中添加Amberlyst-15樹脂(50 mg)，且在室溫下攪拌混合物18小時。過濾樹脂，且在減壓下移除溶劑，得到產物，其按原樣用於後續反應中。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 3.75 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 6.45 (d, *J*=3.54 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=3.54 Hz, 1H), 10.17 (s, 寬峰, 1H)。

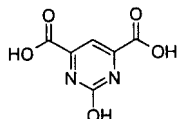
中間物 24：2-氯-嘓啶-4,6-二甲酸單甲酯



向2-氯-6-甲基嘓啶-4-甲酸甲酯(3.73 g, 20 mmol)於二噁烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加二氧化硒(3.55 g, 32

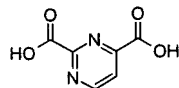
mmol)，且在105℃下加熱混合物12小時。經由矽藻土過濾懸浮液，且用二噁烷充分洗滌。在減壓下移除溶劑，得到2-氯-嘓啶-4,6-二甲酸單甲酯；HPLC滯留時間0.65分鐘(條件C)；MS 217.2 (M+1)。

中間物 25：2-羥基-嘓啶-4,6-二甲酸



接著，向2-氯-嘓啶-4,6-二甲酸單甲酯(120 mg，0.55 mmol)於THF(3 mL)中之攪拌溶液中添加1 N NaOH(1.10 mL)，且在室溫下攪拌混合物18小時。用1 N HCl小心酸化溶液，且在減壓下移除溶劑，得到2-羥基嘓啶-4,6-二甲酸。其按原樣用於後續反應中。

中間物 26：嘓啶-2,4-二甲酸



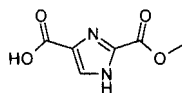
向1,3,5-三嗪-2,4,6-三甲酸三乙酯(J. Org. Chem. **59**, 4950, 1994)(2.02 g，6.80 mmol)於DMF(15 mL)中之攪拌溶液中添加氯化1-胺基乙亞銨(1.29 g，13.60 mmol)。添加後，在100℃下加熱混合物18小時，隨後用乙酸乙酯萃取混合物3次。用水及鹽水洗滌合併之有機層，隨後經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除溶劑，且利用急驟層析(庚烷/乙酸乙酯=3:1)純化殘餘物，得到6-胺基嘓啶-2,4-二甲酸二乙酯；HPLC滯留時間0.89分鐘(條件C)；MS 240.3 (M+1)。

接著，在60℃下向亞硝酸第三丁酯(268 mg，2.34 mmol)

於DMF(5 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加6-氨基嘧啶-2,4-二甲酸二乙酯(280 mg, 1.17 mmol)於DMF(0.5 mL)中之溶液, 且在60°C下加熱混合物18小時。冷卻混合物至室溫, 且傾入1 N HCl(10 mL)中。用乙酸乙酯萃取混合物3次, 且用水及鹽水洗滌合併之有機層, 隨後經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除溶劑, 且利用急驟層析(庚烷/乙酸乙酯=4:1)純化殘餘物, 得到嘧啶-2,4-二甲酸二乙酯。

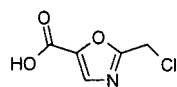
接著, 向嘧啶-2,4-二甲酸二乙酯(130 mg, 0.58 mmol)於MeOH(3 mL)中之攪拌溶液中添加1 N NaOH(2 mL), 且在室溫下攪拌混合物3小時。用1 N HCl小心酸化溶液, 且在減壓下移除溶劑, 得到嘧啶-2,4-二甲酸。其按原樣用於後續反應中。

中間物 27: 1H-咪唑-2,4-二甲酸 2-甲酯



根據專利申請案 WO 2005/040345 中所述之程序製備此中間物。

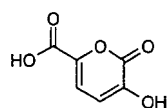
中間物 28: 2-氯甲基-噁唑-5-甲酸



在室溫下攪拌 2-氯甲基-噁唑-5-甲酸乙酯 (J. Chromatography B, 674, 167, 1995)(190 mg, 1 mmol)及 1 N NaOH(2 mL, 2 mmol)之混合物3小時, 隨後添加 1 N HCl(2 mL, 2 mmol), 且在減壓下移除溶劑, 得到標題化合物,

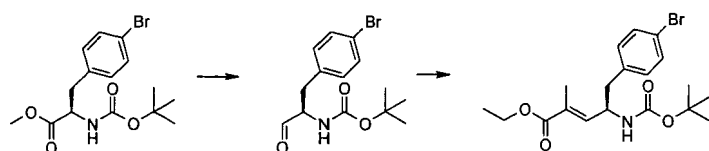
其按原樣用於後續反應中。

中間物 29：5-羥基-6-側氧基-6H-嘓喃-2-甲酸



根據 Nippon Kagaku Zasshi, **82**, 932 (1961) 中所述之程序製備此中間物。

中間物 30：(E)-(R)-5-(4-溴-苯基)-4-第三丁氧基羰基胺基-2-甲基-戊-2-烯酸乙酯



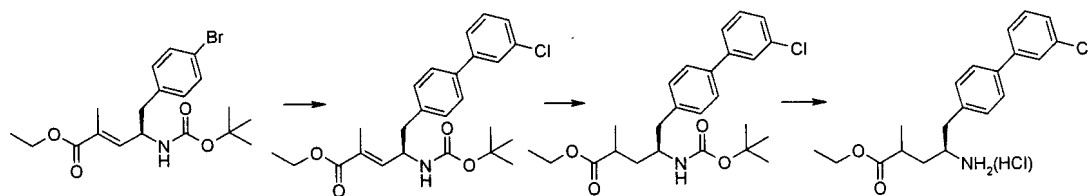
向 (R)-3-(4-溴-苯基)-2-第三丁氧基羰基胺基-丙酸 (1.0 g, 2.91 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (1.041 g, 3.2 mmol)，且在室溫下攪拌混合物 30 分鐘。隨後，添加碘甲烷 (1.031 g, 7.26 mmol)，且在室溫下攪拌混合物約 72 小時。藉由添加 1 N HCl 調節 pH 值至 5~6，隨後用 EtOAc 萃取混合物。用水及鹽水洗滌合併之有機層，經 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到 (R)-3-(4-溴-苯基)-2-第三丁氧基羰基胺基-丙酸甲酯。HPLC 滯留時間 1.49 分鐘 (條件 C)；MS 358.3 (M-1)。

接著，在 -78°C 下藉由使用注射泵向 (R)-3-(4-溴-苯基)-2-第三丁氧基羰基胺基-丙酸甲酯 (1.0 g, 2.79 mmol) 於 DCM (20 mL) 中之溶液中緩慢添加 DIBAL-H (4.85 mL, 1.0 M DCM 溶液)。添加完成後，藉由添加 EtOAc 淬滅反應，

且使混合物升溫至室溫。隨後，添加飽和酒石酸鈉鉀，且在室溫下攪拌混合物1小時。分離有機相，且用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，得到[(R)-1-(4-溴-苯甲基)-2-側氧基-乙基]-胺基甲酸第三丁酯，其直接用於下一反應中。

接著，向[(R)-1-(4-溴-苯甲基)-2-側氧基-乙基]-胺基甲酸第三丁酯(800 mg, 2.438 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液中添加(亞乙氧羰基)三苯基磷烷(1.767 g, 4.88 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下移除溶劑，且利用管柱層析純化殘餘物，得到標題化合物。

中間物 31：(S)-4-胺基-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯鹽酸鹽

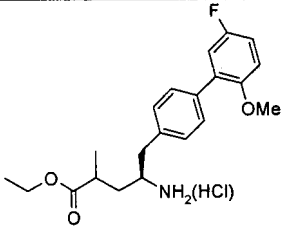
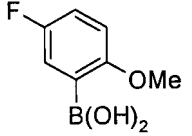
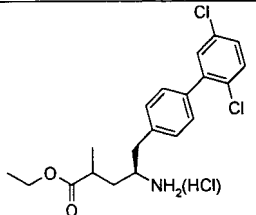
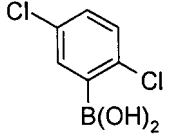


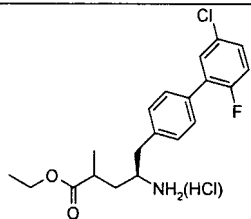
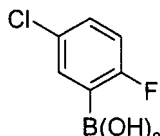
向(R)-5-(4-溴-苯基)-4-第三丁氧基羰基胺基-2-甲基-戊-2-烯酸乙酯(中間物 30)(2.6 g, 6.31 mmol)、3-氯苯基酮酸(1.085 g, 6.94 mmol)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(0.257 g, 0.315 mmol)於DMF(30 mL)中之混合物中用氮氣鼓泡10分鐘，隨後添加Na₂CO₃(6.3 mL 2 N水溶液)。加熱所得混合物至100°C維持2小時，隨後冷卻至室溫。添加冰與水之混合物，且用EtOAc萃取混合物。用水及鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，得到(E)-(R)-4-第三丁氧基羰基胺基-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-2-甲基-戊-2-烯酸乙酯。

接著，向(E)-(R)-4-第三丁氧基羰基胺基-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-2-甲基-戊-2-烯酸乙酯(2.5 g, 5.63 mmol)於乙醇(20 mL)中之溶液中添加Pt/C(250 mg)，且在氫氣氛圍(H₂氣球)下攪拌混合物隔夜。經由矽藻土墊過濾催化劑且濃縮濾液，得到(S)-4-第三丁氧基羰基胺基-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯。

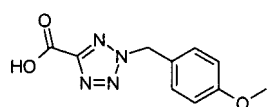
接著，向(S)-4-第三丁氧基羰基胺基-5-(3'-氯-聯苯-4-基)-2-甲基-戊酸乙酯(2.47 g, 5.54 mmol)於DCM(15 mL)中之溶液中添加5 mL HCl(4 N二噁烷溶液)，且在室溫下攪拌混合物2小時。在減壓下移除溶劑，得到標題化合物；HPLC滯留時間1.48分鐘(條件C)；MS 346.2 (M+1)。

根據上述程序使用(E)-(R)-5-(4-溴-苯基)-4-第三丁氧基羰基胺基-2-甲基-戊-2-烯酸乙酯與相關硼酸之鈴木反應、氫化反應及HCl介導之脫除Boc保護基以得到相應的胺鹽酸鹽來合成以下中間物。

中間物編號	產物	硼酸	LCMS-RT (條件)	MS (M+1)
中間物31-2	 (4S)-4-胺基-5-(5'-氯-2'-甲氧基聯苯-4-基)-2-甲基戊酸乙酯鹽酸鹽		1.50 min. (A)	360.3
中間物31-3	 (4S)-4-胺基-5-(5',3'-二氯-2'-甲氧基聯苯-4-基)-2-甲基戊酸乙酯鹽酸鹽		1.62 min. (A)	380.2

	(4S)-4-胺基-5-(5'-氯-2'-甲氧基聯苯-4-基)-2-甲基戊酸乙酯鹽酸鹽			
中間物31-4	 (4S)-4-胺基-5-(2',5'-二氯聯苯-4-基)-2-甲基戊酸乙酯鹽酸鹽		0.91 min (B)	364.2

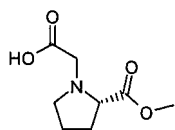
中間物 32：2-(4-甲氧基-苯甲基)-2H-四唑-5-甲酸



向四唑-5-甲酸乙酯鈉(2 g, 12.19 mmol)於DMF(8 mL)中之溶液中添加4-甲氧基苯甲基溴(3.68 g, 18.28 mmol)，接著添加三乙胺(5.10 mL)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜，隨後添加冰/水。用EtOAc萃取混合物，且用水及鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。利用管柱層析純化殘餘物，得到2-(4-甲氧基-苯甲基)-2H-四唑-5-甲酸乙酯；HPLC滯留時間1.37分鐘(條件C)；MS 263.2 (M+1)。

接著，向2-(4-甲氧基-苯甲基)-2H-四唑-5-甲酸乙酯(1.5 g, 5.72 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加1 N NaOH(10 mL, 10 mmol)，且在室溫下攪拌混合物2小時。在減壓下移除溶劑，且用1 N HCl酸化混合物。用EtOAc萃取混合物，且用鹽水洗滌有機相，且經MgSO₄乾燥。在減壓下移除溶劑，得到標題化合物；HPLC滯留時間0.73分鐘(條件C)；MS 233.2 (M -1)。

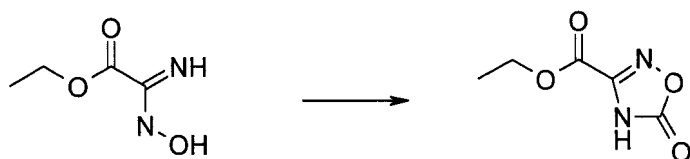
中間物 33：(S)-1-羧基甲基-吡咯啉-2-甲酸甲酯



向氯乙酸苯甲酯(1.8 g, 9.75 mmol)於DCM(50 mL)中之溶液中添加(S)-吡咯啉-2-甲酸甲酯鹽酸鹽(1.51 g, 11.70 mmol)、二異丙基乙胺(4.09 mL, 23.40 mmol)及碘化四丁銨(3.60 g, 9.75 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。在減壓下移除溶劑，且利用管柱層析使用2-45% EtOAc/庚烷之梯度純化殘餘物，得到(S)-1-苯甲氧基羧基甲基-吡咯啉-2-甲酸甲酯；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.81-2.05 (m, 3H), 2.13-2.24 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 3.15-3.20 (m, 1H), 3.57-3.69 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.36 (m, 5H)。

接著，向(S)-1-苯甲氧基羧基甲基-吡咯啉-2-甲酸甲酯(2.50 g, 9.01 mmol)於甲醇(30 mL)/乙酸乙酯(30 mL)中之溶液中添加Pd/C(300 mg)，且在氫氣氛圍(H₂氣球)下攪拌混合物18小時。經由矽藻土墊過濾催化劑，且在減壓下蒸發濾液，得到標題化合物；HPLC滯留時間0.94分鐘(條件C)；MS 188.4 (M+1)。

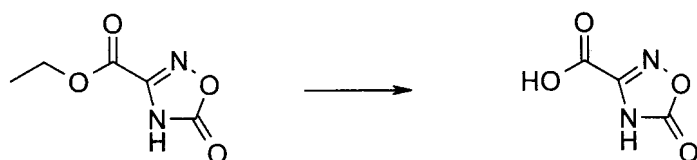
中間物 34：5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲酸乙酯



在室溫下，向2-(羥基胺基)-2-亞胺基乙酸乙酯(2 g，

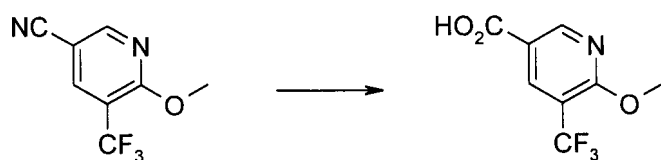
15.14 mmol)於二噁烷(15.00 mL)中之溶液中添加CDI(2.7 g, 16.65 mmol)及DBU(2.5 ml, 16.65 mmol)。在80℃下攪拌1小時後，用1 N HCl淬滅反應，且用EtOAc稀釋粗產物。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲酸乙酯(2.4 g)。HPLC滯留時間=0.72分鐘(條件B)；MS 159.1 (M+1)。

中間物 35：5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲酸



在室溫下向粗產物5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲酸乙酯(2.4 g, 15.14 mmol)於MeOH(2 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(4 mL, 4 mmol)。在室溫下攪拌5小時後，用1 N HCl(5 mL, 5 mmol)淬滅反應，在減壓下濃縮粗產物以移除MeOH。用EtOAc稀釋粗產物，用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-甲酸(1.9 g)。

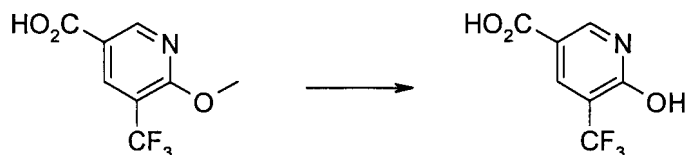
中間物 36：6-甲氧基-5-(三氟甲基)菸鹼酸



在室溫下向6-甲氧基-5-(三氟甲基)菸鹼腈(2 g, 9.89 mmol)於EtOH(12 mL)中之溶液中添加5 M NaOH(11.9 mL, 59.4 mmol)。回流粗產物1.5小時。濃縮粗產物以移

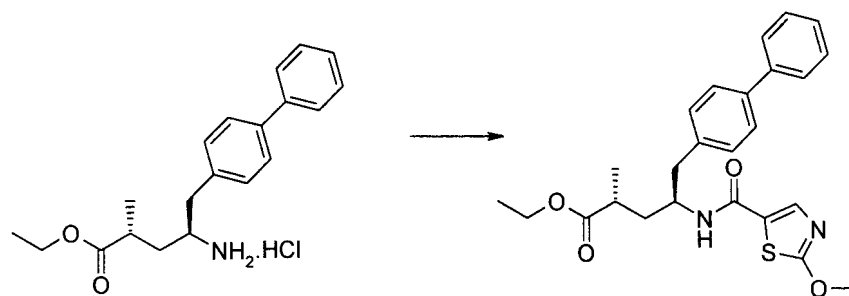
除 EtOH。用乙醚及水稀釋粗產物。用乙醚萃取水層。用 1 N HCl 酸化水層，此時形成白色沈澱。將此粗產物再溶解於乙醚中。用鹽水洗滌乙醚層，經 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到 6-甲氧基-5-(三氟甲基)菸鹼酸 (1.7 g)。

中間物 37：合成 6-羥基-5-(三氟甲基)菸鹼酸



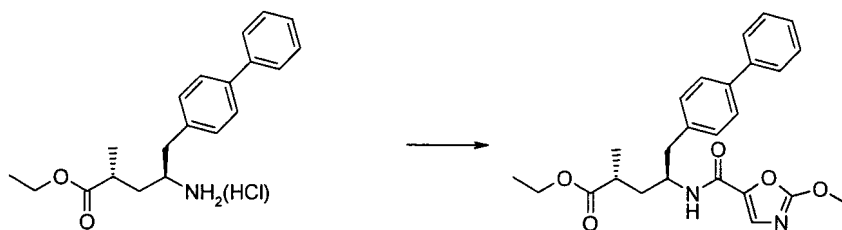
向 TMSCl (0.75 mL, 5.88 mmol) 於無水 MeCN 中之溶液中添加碘化鉀 (0.98 g, 5.88 mmol)。在室溫下攪拌粗產物 10 分鐘。向此粗產物中添加 6-甲氧基-5-(三氟甲基)菸鹼酸 (1.3 g, 5.88 mmol) 於 MeCN (2 mL) 中之溶液。在 80°C 下攪拌粗產物 4 小時，且在室溫下攪拌隔夜。濃縮粗產物，且用乙醚及 1 N HCl 稀釋。用水、鹽水洗滌有機層，經 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮。經由 RP-HPLC (SunFire C18, H_2O (0.1% TFA)/ CH_3CN) 純化粗產物，得到 6-羥基-5-(三氟甲基)菸鹼酸 (377 mg)。HPLC 滯留時間 = 0.85 分鐘 (條件 B)；MS 208.0 ($\text{M}+1$)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.34 (s, 2 H)。

中間物 38：(2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-4-(2-甲氧基噻唑-5-甲醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯



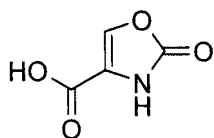
向 2-甲氧基噻唑-5-甲酸(101 mg, 0.64 mmol)於 DMF(6 mL)中之溶液中添加 HOAt(107 mg, 0.58 mmol)、EDCI(133 mg, 0.69 mmol)及 TEA(0.48 mL, 3.47 mmol)。在室溫下攪拌粗產物 15 分鐘。向此粗產物中添加 (2R,4S)-4-胺基-5-(聯苯-4-基)-2-甲基戊酸乙酯鹽酸鹽。在室溫下攪拌粗產物隔夜。用 1 N HCl 及水淬滅粗產物，用 EtOAc 稀釋。用鹽水洗滌有機層，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮。利用急驟管柱層析使用 30% EtOAc/庚烷至 70% EtOAc/庚烷純化殘餘物，得到 (2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-4-(2-甲氧基噻唑-5-甲醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯(170 mg)。HPLC 滯留時間 1.94 分鐘(條件 A)；MS 453.3 (M+1)；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.18 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.23 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.71 (ddd, *J*=14.0, 9.9, 3.9 Hz, 1 H), 1.88-2.04 (m, 1 H), 2.56-2.73 (m, 1 H), 2.78-2.96 (m, 1 H), 2.96-3.09 (m, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 4.09-4.18 (m, 2 H), 4.30-4.47 (m, 1 H), 6.15 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J*=6.8 Hz, 2 H), 7.29-7.36 (m, 1 H), 7.42 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.53 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.57 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H)。

中間物 39：(2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-4-(2-甲氧基噻唑-5-甲醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯



向2-甲氧基噁唑-5-甲酸、中間物22(68 mg, 0.47 mmol)於DMF(2 mL)及DCM(2 mL)中之溶液中添加(2R,4S)-4-胺基-5-(聯苯-4-基)-2-甲基戊酸乙酯鹽酸鹽(150 mg, 0.43 mmol)、HATU(246 mg, 0.65 mmol)及三乙胺(180 μ L, 1.29 mmol)。在室溫下攪拌反應2小時後，用H₂O淬滅反應，且用EtOAc稀釋粗產物。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。利用RP-HPLC(SunFire C18, H₂O(0.1% TFA)/CH₃CN)純化所獲得之殘餘物，並隨後凍乾，得到(2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-4-(2-甲氧基噁唑-5-甲醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯(175 mg)。HPLC滯留時間=1.71分鐘(條件A)；MS 437.5 (M+1)；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.20 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.25 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.65 (ddd, *J*=14.3, 10.0, 4.3 Hz, 1 H) 1.96-2.10 (m, 1 H) 2.63 (ddd, *J*=9.4, 7.1, 4.2 Hz, 1 H) 2.92 (dd, *J*=13.9, 6.3 Hz, 1 H) 2.99 (dd, *J*=13.9, 6.3 Hz, 1 H) 4.11 (s, 3 H) 4.12-4.18 (m, 2 H) 4.34-4.54 (m, 1 H) 6.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.31-7.37 (m, 1 H) 7.40-7.47 (m, 3 H) 7.54 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.59 (dd, *J*=8.3, 1.26 Hz, 2 H)。

中間物40：2-側氧基-2,3-二氫噁唑-4-甲酸



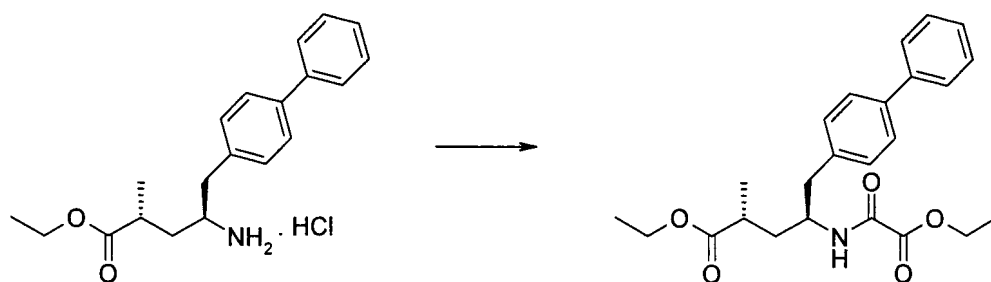
根據 Okonya, J. F.; Hoffman, R. V.; Johnson, M. C.; *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1102-1108 製備此中間物。

中間物 41：2-甲氧基噁唑-5-甲酸



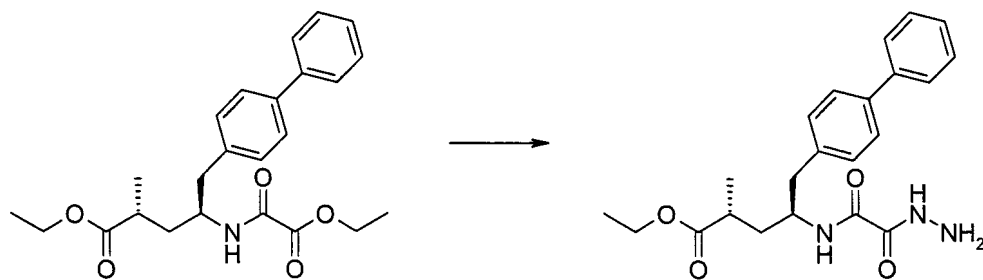
向 2-氯噁唑-5-甲酸乙酯 (510 mg, 2.90 mmol) 於無水 MeCN (10 mL) 及無水 MeOH (10 mL) 中之溶液中添加 NaOMe (628 mg, 11.62 mmol)。在回流下攪拌粗產物 2 小時。向此粗產物中再添加 MeOH。再回流粗產物 4 小時。冷卻粗產物，隨後濃縮且再溶解於 MeOH (10 mL) 中。向此粗產物中添加 1 N NaOH (10 mL, 10 mmol)。在室溫下攪拌粗產物 3 小時。用濃鹽酸淬滅粗產物，調節 PH 值至由 pH 試紙顯示為 7。濃縮粗產物以移除 MeOH。用水稀釋粗產物。用濃鹽酸酸化水層，且用 EtOAc 稀釋。用水、鹽水洗滌有機層，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮，得到 2-甲氧基噁唑-5-甲酸 (290 mg)。此酸不經進一步純化即使用。HPLC 滯留時間 = 0.58 分鐘 (條件 B)；MS 144.0 (M+1)。

中間物 42：(2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯



向(2R,4S)-4-胺基-5-(聯苯-4-基)-2-甲基戊酸乙酯鹽酸鹽(1 g, 2.87 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中依次添加TEA(0.42 mL, 3.02 mmol)及2-氯-2-側氧基乙酸乙酯(392 mg, 2.87 mmol)。在室溫下攪拌粗產物1小時。向粗產物中再添加0.2 ml 2-氯-2-側氧基乙酸乙酯，接著添加三乙胺(1.26 mL, 9.06 mmol)。用水淬滅粗產物，且用EtOAc稀釋。用鹽水洗滌有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。利用急驟層析使用30% EtOAc/庚烷至50% EtOAc/庚烷純化粗產物，得到(2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯(970 mg)。

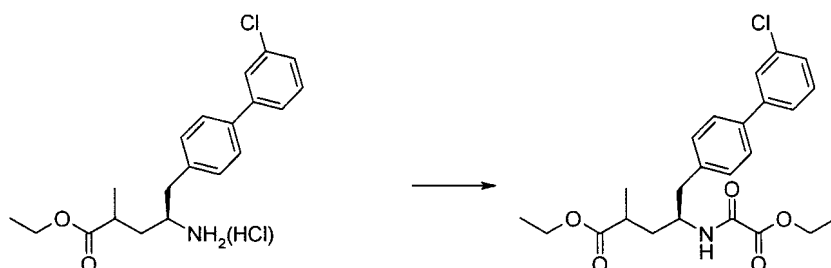
中間物43：(2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-4-(2-肼基-2-側氧基乙醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯



向(2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯(970 mg, 2.34 mmol)於無水MeOH(20 mL)中之冷卻至-20℃之攪拌溶液中逐滴添加50 wt%水合肼(0.15 mL, 2.36 mmol)於MeOH(10 mL)中之溶液。2小時內

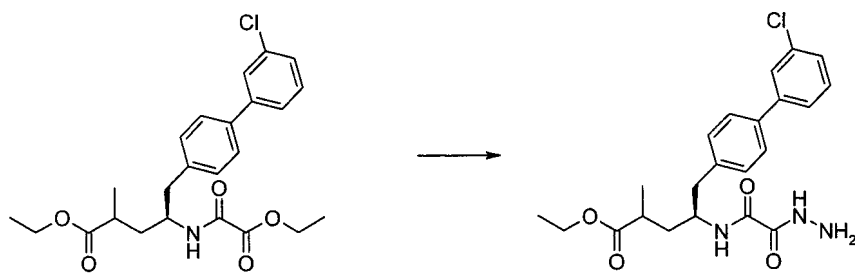
使粗產物升溫至室溫，且攪拌隔夜。過濾粗白色沈澱，得到(2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-4-(2-胍基-2-側氧基乙醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯(870 mg)。HPLC滯留時間=1.70分鐘(條件A)；MS 398.2 (M+1)。

中間物 44：(4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯



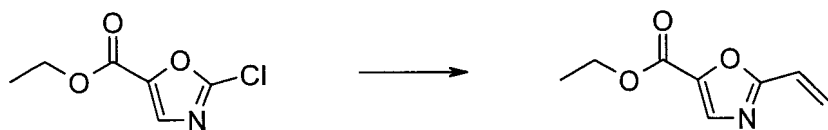
在室溫下，向(4S)-4-胺基-5-(3'-氯聯苯-4-基)-2-甲基戊酸乙酯鹽酸鹽(600 mg，1.74 mmol)於DMF(13.1 mL)中之溶液中添加TEA(0.25 mL，1.82 mmol)及2-氯-2-側氧基乙酸乙酯(0.19 mL，1.74 mmol)。在室溫下攪拌此反應1小時後，用H₂O淬滅反應，且用EtOAc稀釋。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。利用急驟管柱層析(溶離劑：庚烷/EtOAc=70:30至50:50)純化所獲得之殘餘物，得到(4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯(637 mg)。HPLC滯留時間=1.66分鐘(條件A)；MS 446.5 (M+1)。

中間物 45：(4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-4-(2-胍基-2-側氧基乙醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯



在 -20°C 下，向 (4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯 (637 mg, 1.43 mmol) 於 MeOH (40 mL) 中之溶液中添加 50 wt% 肼 (0.09 mL, 1.43 mmol) 於 MeOH (10 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌 18 小時後，在減壓下濃縮反應混合物，得到 (4S)-5-(3'-氯聯苯-4-基)-4-(2-肼基-2-側氧基乙醯胺基)-2-甲基戊酸乙酯 (542 mg)。HPLC 滯留時間 = 1.54 分鐘 (條件 A)；MS 432.3 (M+1)。

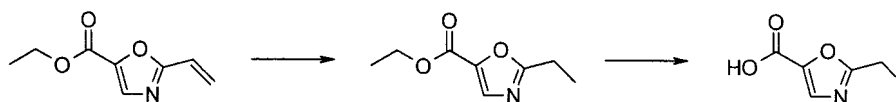
中間物 46：2-乙烯基噁唑-5-甲酸乙酯



在室溫下，向三丁基(乙烯基)錫烷 (1.1 mL, 3.83 mmol) 及 2-氯噁唑-5-甲酸乙酯 (546 mg, 3.11 mmol) 於二噁烷 (37 mL) 中之溶液中添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (222 mg, 0.32 mmol)。在氮氣下在 100°C 下攪拌 4 小時後，冷卻溶液至周圍溫度，且隨後用 H_2O 淬滅。用 EtOAc 稀釋粗產物，用鹽水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。利用急驟管柱層析 (溶離劑：庚烷/EtOAc = 90:10 至 80:20) 純化所獲得之殘餘物，得到 2-乙烯基噁唑-5-甲酸乙酯 (470 mg)。HPLC 滯留時間 = 0.39 分鐘 (條件 B)；MS (m+1) = 168.2； ^1H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.38 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 4.38 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H) 5.88 (d, $J=11.4$ Hz, 1 H) 6.39 (d, $J=17.7$ Hz, 1 H) 6.69 (dd, $J=17.6, 11.2$ Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H)。

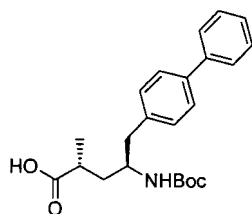
中間物 47：2-乙基噁唑-5-甲酸



在室溫下，向2-乙基噁唑-5-甲酸乙酯(470 mg, 2.81 mmol)於MeOH(7 mL)中之溶液中添加10 wt.% Pd/C(100 mg, 0.094 mmol)。在室溫下在氫氣球下攪拌1小時後，過濾粗產物以移除Pd/C。收集濾液且濃縮，得到2-乙基噁唑-5-甲酸乙酯(470 mg)。HPLC滯留時間=1.09分鐘(條件A)；MS ($m+1$)=170.3；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.35 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.36 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H) 2.87 (q, $J=7.7$ Hz, 2 H) 4.35 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H) 7.71 (s, 1 H)。

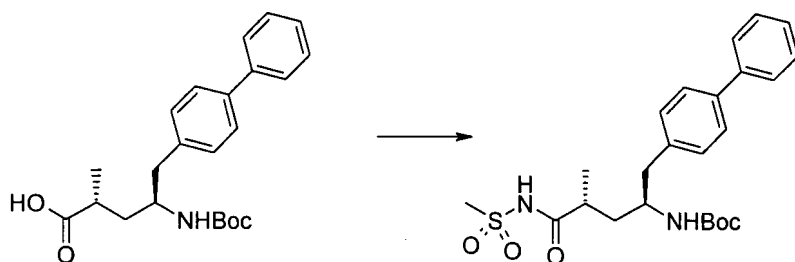
接著，向2-乙基噁唑-5-甲酸酯(470 mg, 2.81 mmol)於MeOH(10 mL)中之溶液中添加1 N NaOH(6 mL, 6 mmol)。在室溫下攪拌18小時後，在減壓下濃縮粗產物以移除MeOH，且用EtOAc稀釋。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到2-乙基噁唑-5-甲酸(244 mg)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.36 (t, $J=7.7$ Hz, 3 H) 2.89 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 5.15 (br. s., 1 H) 7.69 (s, 1 H)。

中間物 48：((2R,4S)-5-(聯苯-4-基)-4-(第三丁氧基羰基胺基)-2-甲基戊酸



使用 WO 2008083967 中所述之相同程序。

中間物 49：((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-4-甲烷磺醯基胺基-3-甲基-4-側氧基-丁基)-胺基甲酸第三丁酯



在室溫下向 (2R,4S)-5-聯苯-4-基-4-第三丁氧基羰基胺基-2-甲基-戊酸 (500 mg, 1.304 mmol) 於 DMF (10 ml) 中之溶液中添加甲基磺醯胺 (223 mg, 2.347 mmol)、EDC·HCl (450 mg, 2.347 mmol)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑 (284 mg, 2.086 mmol) 及 DIPEA (0.501 ml, 2.87 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用鹽水淬滅反應，且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，且經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。逆相 HPLC [15 至 60% ACN-H₂O (0.1% NH₄OH), 10 min, X-bridge 苯基管柱] 得到 ((1S,3R)-1-聯苯-4-基甲基-4-甲烷磺醯基胺基-3-甲基-4-側氧基-丁基)-胺基甲酸第三丁酯 (333 mg, 55%)。HPLC 滯留時間 = 1.03 分鐘 (條件 D)，MS (m-1) = 495.5，MS (m-55) = 405.3，MS (m-99) = 361.3。

可見，本發明化合物適用作中性肽鏈內切酶 (EC

3.4.24.11)活性之抑制劑，且因此適用於治療與中性肽鏈內切酶(EC 3.4.24.11)活性相關之疾病及病狀，諸如本文中所揭示之疾病。

應瞭解，本發明僅以舉例的方式描述，且在保持在本發明之範疇及精神內之情況下，可進行修改。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※註)

※申請案號： 99117068

※申請日： 99.5.27

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

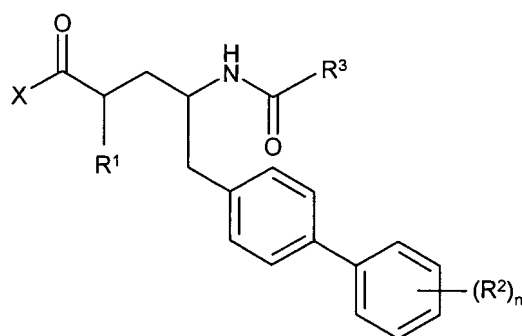
作為奈溶酶抑制劑之經取代之胺基丁酸衍生物

SUBSTITUTED AMINOBUTYRIC DERIVATIVES AS NEPRILYSIN INHIBITORS

C07D	261/12	2006.01
C07D	239/24	2006.01
C07D	263/30	2006.01
C07D	257/04	2006.01
A61K	31/42	2006.01
A61K	31/505	2006.01
A61K	31/41	2006.01
A61K	31/435	2006.01
A61K	31/415	2006.01
A61K	31/4166	2006.01

二、中文發明摘要：

本發明提供一種式 I' 化合物，

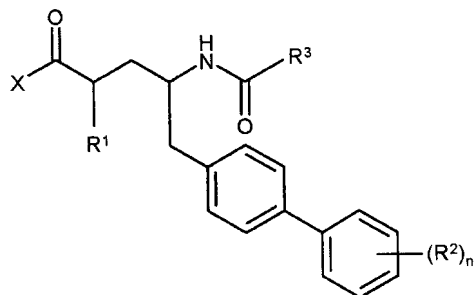


式 I'

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R¹、R²、R³、X 及 n 係如本文中所定義。本發明亦係關於一種製造本發明化合物之方法及本發明化合物之治療用途。本發明進一步提供一種藥理學活性劑之組合及一種醫藥組合物。

三、英文發明摘要：

The present invention provides a compound of formula I';

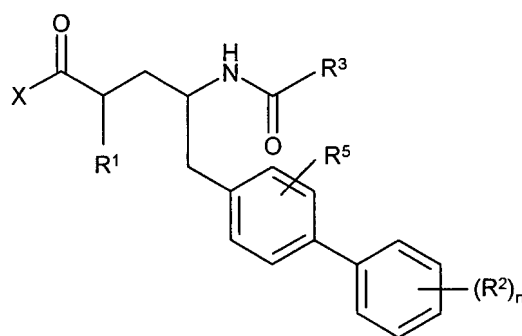


Formula I'

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 , X and n are defined herein. The invention also relates to a method for manufacturing the compounds of the invention, and its therapeutic uses. The present invention further provides a combination of pharmacologically active agents and a pharmaceutical composition.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I')化合物，



式 I'

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R¹為C₁₋₇烷基；

R²在每次出現時獨立地為C₁₋₇烷基、NO₂、CN、鹵基、C₃₋₇環烷基、羥基、C₁₋₇烷氧基、鹵基-C₁₋₇烷基、NR^bR^c、C₆₋₁₀芳基、雜芳基或雜環基；其中R^b及R^c在每次出現時獨立地為H或C₁₋₇烷基；

R³為A¹C(O)X¹或A²-R⁴；

R⁴為C₆₋₁₀芳基或雜芳基，其可為單環或雙環，且其可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：羥基、羥基-C₁₋₇烷基、NR^bR^c、硝基、C₁₋₇烷氧基、鹵基、C₁₋₇烷基、鹵基-C₁₋₇烷基、C₂₋₇烯基、C₆₋₁₀芳基、雜芳基、-C(O)C₁₋₇烷基、-NHS(O)₂.C₁₋₇烷基、-SO₂C₁₋₇烷基及苯甲基；

R⁵為H、鹵基、羥基、C₁₋₇烷氧基、鹵基、C₁₋₇烷基或鹵基-C₁₋₇烷基；且

X及X¹獨立地為OH、-O-C₁₋₇烷基、-NR^bR^c、-NHS(O)₂-

C_{1-7} 烷基、 $-NHS(O)_2$ -苯甲基或 $-O-C_{6-10}$ 芳基；其中烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：芳基、雜芳基、雜環基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-C_{1-6}$ 烷基及 $-C(O)N(C_{1-6}烷基)_2$ ；

A^1 為一鍵或為直鏈 C_{1-4} 伸烷基，其經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、O-乙酸根、 C_{1-7} 烷基及 C_{3-7} 環烷基；其中兩個偕位烷基可視情況組合形成 C_{3-7} 環烷基；或

A^1 為直鏈或分支鏈 C_{2-6} 伸烯基；或

A^1 為直鏈 C_{1-4} 伸烷基，其中一或多個碳原子經選自O、 NR^a 之雜原子置換；且 A^1 視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及 C_{1-7} 烷基組成之群的取代基取代；其中 R^a 在每次出現時獨立地為H、 C_{1-7} 烷基或 $CH_2C(O)OH$ ；或

A^1 為 C_{3-7} 環烷基、雜環基、苯基或雜芳基，其中苯基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、鹵基- C_{1-7} 烷基、羥基、 C_{1-7} 烷氧基、鹵基、 NR^bR^c 、 OCH_2CO_2H 及 $OCH_2C(O)NH_2$ ；或

A^1 為 $-C_{1-4}$ 伸烷基- C_{6-10} 芳基-、 $-C_{1-4}$ 伸烷基-雜芳基-或 $-C_{1-4}$ 伸烷基-雜環基-，其中 A^1 可在任一方向上；且

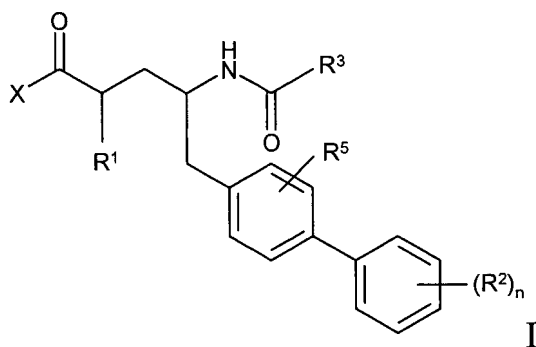
A^2 為一鍵或為直鏈或分支鏈 C_{1-7} 伸烷基，其視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、 C_{1-7} 烷氧基、羥基、O-乙酸根及 C_{3-7} 環烷基；

n 為0、1、2、3、4或5；

其中各雜芳基為包含5至10個選自碳原子及1至5個雜原子之環原子的單環或雙環芳族環，且

各雜環基為包含4至7個選自碳原子及1至5個雜原子之環原子的單環飽和或部分飽和但為非芳族部分基團，其中雜芳基或雜環基之各雜原子獨立地選自O、N及S。

2. 如請求項1之化合物，其具有式(I)：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 C_{1-7} 烷基；

R^2 在每次出現時獨立地為 C_{1-7} 烷基、 NO_2 、CN、鹵基、 C_{3-7} 環烷基、羥基、 C_{1-7} 烷氧基、鹵基- C_{1-7} 烷基、 NR^bR^c 、 C_{6-10} 芳基、雜芳基或雜環基；其中 R^b 及 R^c 在每次出現時獨立地為 H 或 C_{1-7} 烷基；

R^3 為 $A^1C(O)X^1$ 或 A^2-R^4 ；

R^4 為 C_{6-10} 芳基或雜芳基，其可為單環或雙環，且其可視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：羥基、羥基- C_{1-7} 烷基、硝基 C_{1-7} 烷氧基、鹵基、 C_{1-7} 烷基、鹵基- C_{1-7} 烷基、 C_{6-10} 芳基、雜芳基、 $-NHS(O)_2-$ C_{1-7} 烷基、 $-SO_2$ C_{1-7} 烷基及苯甲基；

R^5 為 H、鹵基、羥基、 C_{1-7} 烷氧基、鹵基、 C_{1-7} 烷基或鹵

基- C_{1-7} 烷基；且

X 及 X^1 獨立地為 OH 、 $-O-C_{1-7}$ 烷基或 NR^bR^c 、 $-O-C_{6-10}$ 芳基；其中烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：芳基、雜芳基、雜環基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH-C_{1-6}$ 烷基及 $C(O)N(C_{1-6}烷基)_2$ ；

A^1 為一鍵或為直鏈 C_{1-4} 伸烷基，其經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、 O -乙酸根、 C_{1-7} 烷基及 C_{3-7} 環烷基；其中兩個偕位烷基可視情況組合形成 C_{3-7} 環烷基；或

A^1 為直鏈 C_{1-4} 伸烷基，其中一或多個碳原子經選自 O 、 NR^a 之雜原子置換；其中 A^1 視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及 C_{1-7} 烷基組成之群的取代基取代；其中 R^a 在每次出現時獨立地為 H 、 C_{1-7} 烷基或 $CH_2C(O)OH$ ；或

A^1 為 C_{3-7} 環烷基、雜環基、苯基或雜芳基，其中苯基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、鹵基- C_{1-7} 烷基、羥基、 C_{1-7} 烷氧基、鹵基、 NR^bR^c 、 OCH_2CO_2H 及 $OCH_2C(O)NH_2$ ；或

A^1 為 $-C_{1-4}$ 伸烷基- C_{6-10} 芳基-、 $-C_{1-4}$ 伸烷基-雜芳基-或 $-C_{1-4}$ 伸烷基-雜環基-，其中 A^1 可在任一方向上；且

A^2 為一鍵或為直鏈或分支鏈 C_{1-7} 伸烷基；其視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、 C_{1-7} 烷氧基、羥基、 O -乙酸根及 C_{3-7} 環烷基；

n 為 0 、 1 、 2 、 3 、 4 或 5 ；

其中各雜芳基為包含5至10個選自碳原子及1至5個雜原子之環原子的單環或雙環芳族環，且

各雜環基為包含4至7個選自碳原子及1至5個雜原子之環原子的單環飽和或部分飽和但為非芳族部分基團，其中雜芳基或雜環基之各雜原子獨立地選自O、N及S。

3. 如請求項1或2之化合物，其中：

R^1 為 C_{1-7} 烷基；

R^2 在每次出現時獨立地為 C_{1-7} 烷基、鹵基、 C_{3-7} 環烷基、羥基、 C_{1-7} 烷氧基、鹵基- C_{1-7} 烷基、 NR^bR^c 、 C_{6-10} 芳基、雜芳基或雜環基；其中 R^b 及 R^c 在每次出現時獨立地為H或 C_{1-7} 烷基；

R^3 為 $A^1C(O)X^1$ 或 A^2-R^4 ；

R^4 為芳基或雜芳基，其可為單環或雙環，且其可視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：羥基、 C_{1-7} 烷氧基、鹵基、 C_{1-7} 烷基、鹵基- C_{1-7} 烷基、 C_{6-10} 芳基、雜芳基、 $-NHS(O)_2$ - C_{1-7} 烷基、 $-SO_2$ C_{1-7} 烷基及苯甲基；

R^5 為H；且

X及 X^1 獨立地為OH、 $-O-C_{1-7}$ 烷基或 NR^bR^c ；

A^1 為直鏈 C_{1-4} 伸烷基，其經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、O-乙酸根、 C_{1-7} 烷基及 C_{3-7} 環烷基；其中兩個偕位烷基可視情況組合形成 C_{3-7} 環烷基；或

A^1 為直鏈 C_{1-4} 伸烷基，其中一或多個碳原子經選自O、

NR^a 之雜原子置換；其中 A^1 視情況經一或多個獨立地選自由鹵基及 C_{1-7} 烷基組成之群的取代基取代；其中 R^a 在每次出現時獨立地為 H 、 C_{1-7} 烷基或 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ；或

A^1 為 C_{3-7} 環烷基、雜環基、苯基或雜芳基，其中苯基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代： C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、鹵基- C_{1-7} 烷基、羥基、 C_{1-7} 烷氧基、鹵基、 NR^bR^c 、 $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 及 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ；且

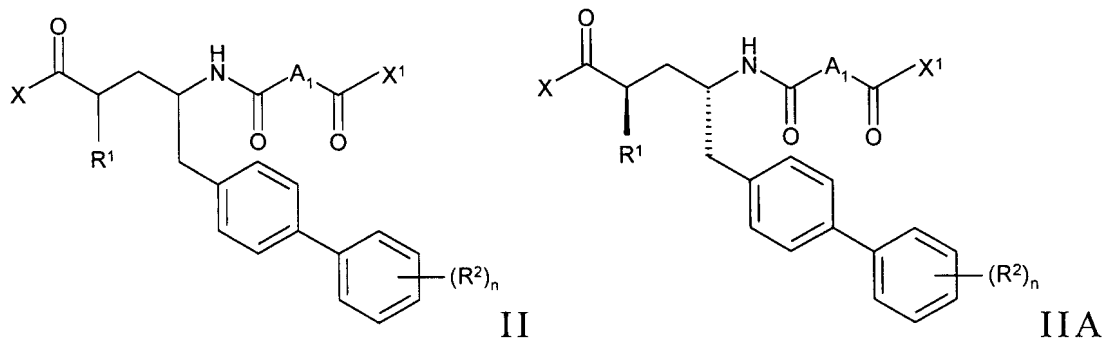
A^2 為一鍵或為直鏈或分支鏈 C_{1-7} 伸烷基；其視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、 C_{1-7} 烷氧基、羥基、 O -乙酸根及 C_{3-7} 環烷基；

n 為0、1、2、3、4或5；

其中各雜芳基為包含5至10個選自碳原子及1至5個雜原子之環原子的單環或雙環芳族環，且

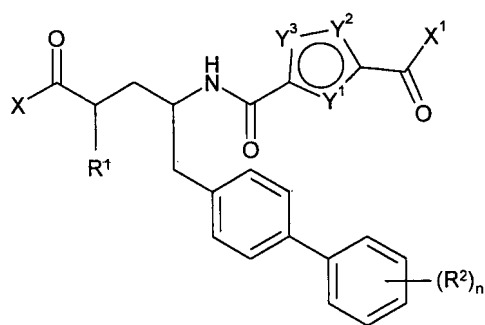
各雜環基為包含4至7個選自碳原子及1至5個雜原子之環原子的單環飽和或部分飽和但為非芳族部分基團，其中雜芳基或雜環基之各雜原子獨立地選自 O 、 N 及 S ，或其醫藥學上可接受之鹽。

4. 如請求項1或2之化合物，其具有式II或式IIA：

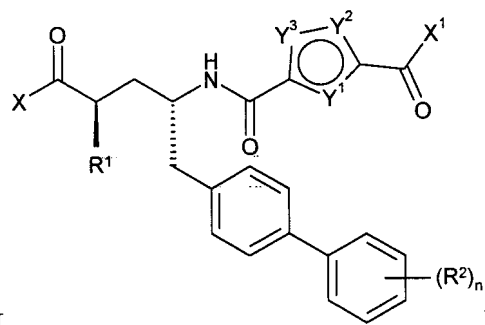


或其醫藥學上可接受之鹽。

5. 如請求項1或2之化合物，其具有式III或式IIIA：



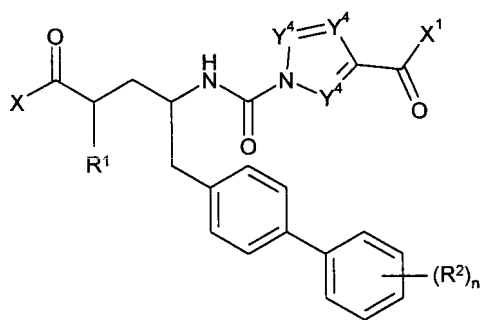
III



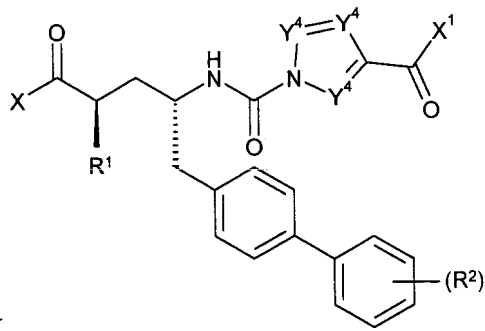
IIIA

其中 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 獨立地為 N、NH、S、O 或 CH；或其醫藥學上可接受之鹽。

6. 如請求項1或2之化合物，其具有式IV或式IVA：



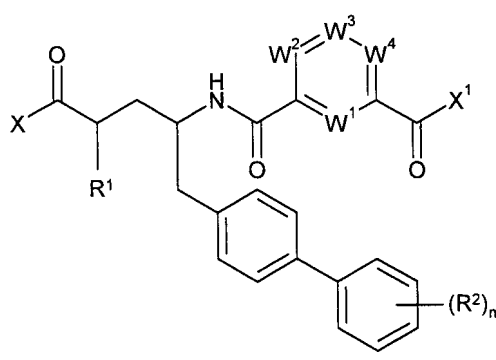
IV



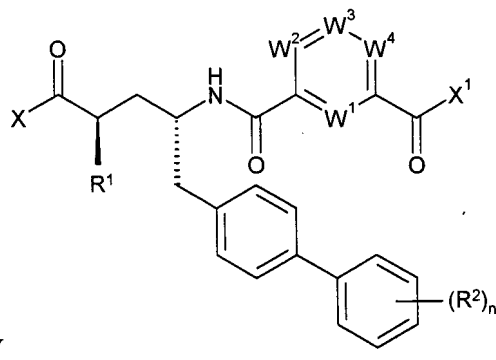
IVA

其中各 Y^4 獨立地為 N、S、O 或 CH；或其醫藥學上可接受之鹽。

7. 如請求項1或2之化合物，其具有式V或式VA：



V

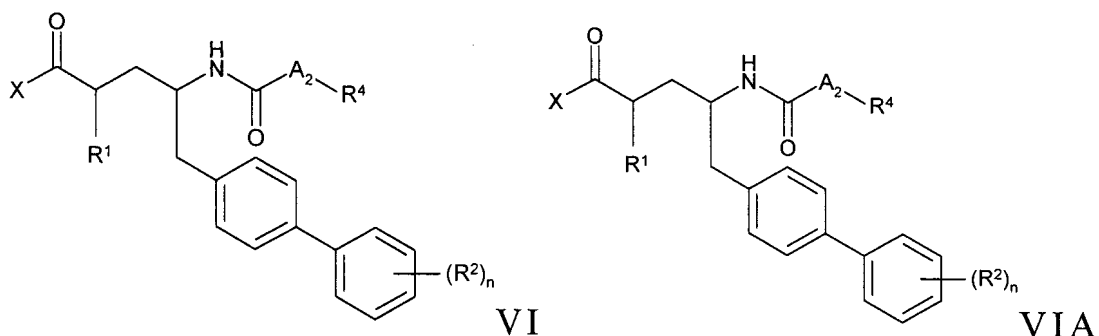


VA

其中 W^1 、 W^2 、 W^3 及 W^4 獨立地為 N 或 CR^e ，其中各 R^e 獨立

地選自 H、C₁₋₇ 烷基、C₃₋₇ 環烷基、鹵基-C₁₋₇ 烷基、羥基、C₁₋₇ 烷氧基、鹵基、NR^bR^c、OCH₂CO₂H 及 OCH₂C(O)NH₂；或其醫藥學上可接受之鹽。

8. 如請求項 1 或 2 之化合物，其具有式 VI 或式 VIA：



其中 A² 為 (CH₂)_p 且 p 為 0、1、2 或 3，或其醫藥學上可接受之鹽。

9. 如請求項 8 之化合物，其中 A² 為一鍵，R⁴ 為選自由以下組成之群的 5 員環雜芳基：噁唑、吡咯、吡唑、異噁唑、三唑、四唑、噁二唑、噁二唑酮、噻唑、異噻唑、噻吩、咪唑及噻二唑，其中該雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：羥基、C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷氧基、鹵基、鹵基-C₁₋₇ 烷基及苯甲基；或其醫藥學上可接受之鹽。

10. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中 R¹ 為甲基，R² 獨立地為鹵基、C₁₋₇ 烷基、鹵基-C₁₋₇ 烷基、羥基及 C₁₋₇ 烷氧基，n 為 0、1 或 2，且 X 及 X¹ 獨立地為 OH 或 -O-C₁₋₇ 烷基；或其醫藥學上可接受之鹽。

11. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中 n 為 1 或 2；R² 為間位氯，且另一可選 R² 基團為鹵基、C₁₋₇ 烷基、鹵基-C₁₋₇ 烷基、

羥基及C₁₋₇烷氧基；或其醫藥學上可接受之鹽。

12. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及一或多種醫藥學上可接受之載劑。
13. 一種組合，其包含：如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及一或多種選自以下之治療活性劑：HMG-Co-A還原酶抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、鈣通道阻斷劑、內皮素拮抗劑、腎素抑制劑、利尿劑、ApoA-I模擬劑、抗糖尿病劑、減肥劑、醛固酮受體阻斷劑、內皮素受體阻斷劑、醛固酮合成酶抑制劑、CETP抑制劑及第5型磷酸二酯酶(PDE5)抑制劑。
14. 如請求項1至11中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作藥物。
15. 一種如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於為需要該治療之個體治療與中性肽鏈內切酶EC 3.4.24.11活性相關之病症或疾病。
16. 如請求項15之用途，其中該病症或疾病係選自高血壓、肺循環血壓過高、獨立性收縮性高血壓、頑固性高血壓、周邊血管疾病、心臟衰竭、充血性心臟衰竭、左心室肥大、絞痛、腎功能不全、腎衰竭、糖尿病性腎病變、非糖尿病性腎病變、腎病症候群、絲球體腎炎、硬皮病、腎絲球硬化症、原發性腎病蛋白尿、腎血管高血壓、糖尿病性視網膜病變及末期腎病(ESRD)、內皮功能

異常、舒張功能異常、肥厚型心肌病、糖尿病性心肌病、室上及室性心律不整、心房纖維顫動(AF)、心臟纖維化、心房撲動、有害血管重塑、斑塊穩定、心肌梗塞(MI)、腎纖維化、多囊性腎病(PKD)、肺動脈高血壓、腎衰竭、週期性水腫、梅尼爾氏病(Menières disease)、高醛固酮症、高鈣尿症、腹水、青光眼、月經異常、早產、子癰前症、子宮內膜異位、生殖病症、哮喘、阻塞性睡眠呼吸暫停、炎症、白血病、疼痛、癲癇症、情感障礙、抑鬱症及精神病狀、癡呆、老年精神錯亂、肥胖症及胃腸病症、創傷癒合、敗血性休克、胃酸分泌功能異常、高腎素血症、囊性纖維化、再狹窄、第2型糖尿病、代謝症候群、糖尿病併發症、動脈粥樣硬化、男性及女性性功能障礙。

17. 如請求項4之化合物，其中 R^1 為甲基， R^2 獨立地為鹵基、 C_{1-7} 烷基、鹵基- C_{1-7} 烷基、羥基及 C_{1-7} 烷氧基， n 為0、1或2，且 X 及 X^1 獨立地為OH或-O- C_{1-7} 烷基；或其醫藥學上可接受之鹽。
18. 如請求項8之化合物，其中 R^1 為甲基， R^2 獨立地為鹵基、 C_{1-7} 烷基、鹵基- C_{1-7} 烷基、羥基及 C_{1-7} 烷氧基， n 為0、1或2，且 X 及 X^1 獨立地為OH或-O- C_{1-7} 烷基；或其醫藥學上可接受之鹽。
19. 如請求項4之化合物，其中 n 為1或2； R^2 為間位氯，且另一可選 R^2 基團為鹵基、 C_{1-7} 烷基、鹵基- C_{1-7} 烷基、羥基及 C_{1-7} 烷氧基；或其醫藥學上可接受之鹽。

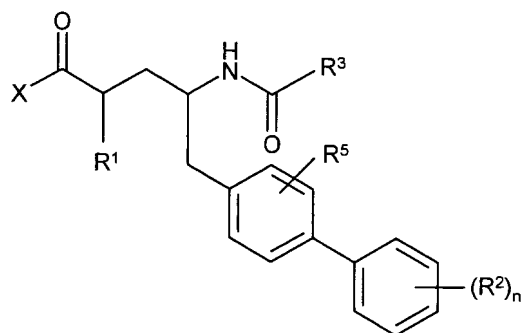
20. 如請求項5之化合物，其中n為1或2； R^2 為間位氯，且另一可選 R^2 基團為鹵基、 C_{1-7} 烷基、鹵基- C_{1-7} 烷基、羥基及 C_{1-7} 烷氧基；或其醫藥學上可接受之鹽。
21. 如請求項6之化合物，其中n為1或2； R^2 為間位氯，且另一可選 R^2 基團為鹵基、 C_{1-7} 烷基、鹵基- C_{1-7} 烷基、羥基及 C_{1-7} 烷氧基；或其醫藥學上可接受之鹽。
22. 如請求項7之化合物，其中n為1或2； R^2 為間位氯，且另一可選 R^2 基團為鹵基、 C_{1-7} 烷基、鹵基- C_{1-7} 烷基、羥基及 C_{1-7} 烷氧基；或其醫藥學上可接受之鹽。
23. 如請求項8之化合物，其中n為1或2； R^2 為間位氯，且另一可選 R^2 基團為鹵基、 C_{1-7} 烷基、鹵基- C_{1-7} 烷基、羥基及 C_{1-7} 烷氧基；或其醫藥學上可接受之鹽。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 I'