



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I496575 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 08 月 21 日

(21)申請案號：099118597

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 08 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/452 (2006.01)**A61K31/255 (2006.01)**A61K31/16 (2006.01)**C07D211/06 (2006.01)**A61P3/10 (2006.01)**A61P9/10 (2006.01)*

(30)優先權：2009/06/11

歐洲專利局

09162510.3

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：山查茲 魯本 阿凡瑞茲 SANCHEZ, RUBEN ALVAREZ (ES)；班納 大衛

BANNER, DAVID (GB)；希卡雷利 西蒙納 M CECCARELLI, SIMONA M. (IT)；

葛瑞瑟 烏威 GREYER, UWE (DE)；哈普 沃夫剛 HAAP, WOLFGANG (DE)；

希伯特 漢斯 HILPERT, HANS (CH)；庫奈 賀爾格 KUEHNE, HOLGER (DE)；

毛瑟 哈洛德 MAUSER, HARALD (DE)；帕蘭卻爾 珍 馬可 PLANCHER, JEAN-

MARC (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2004/000825A1

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 299 頁

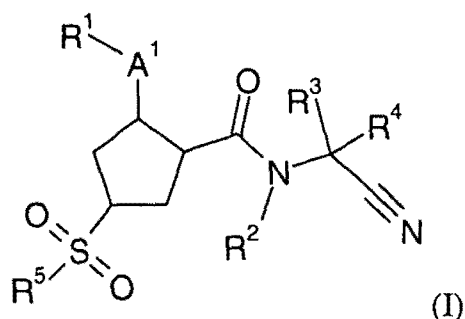
(54)名稱

新穎環戊烷衍生物

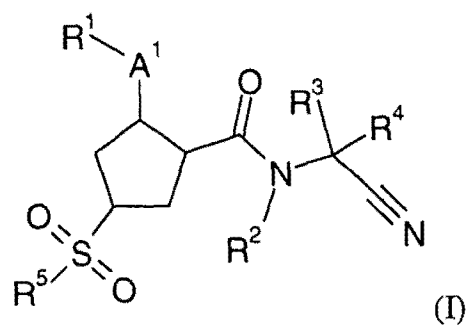
NOVEL CYCLOPENTANE DERIVATIVES

(57)摘要

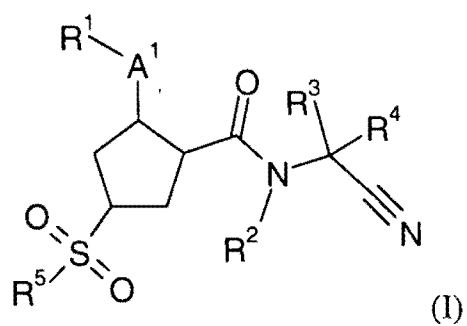
本發明係關於式(I)化合物

其中 A<sup>1</sup> 與 R<sup>1</sup> 至 R<sup>5</sup> 均如說明文與請求項中所定義。式(I)化合物可作為藥劑使用。

The invention relates to a compound of formula (I)



wherein  $A^1$  and  $R^1$  to  $R^5$  are defined as in the description and in the claims. The compound of formula (I) can be used as a medicament.



# 發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：99118597

※ 申請日：99.6.8

※IPC 分類：

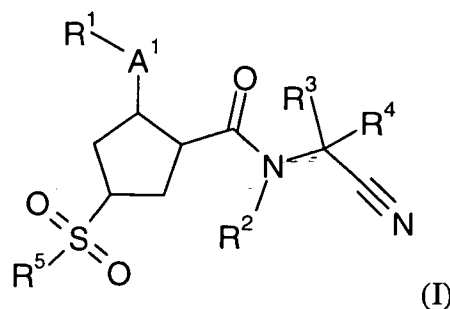
一、發明名稱：(中文/英文)

新穎環戊烷衍生物

NOVEL CYCLOPENTANE DERIVATIVES

二、中文發明摘要：

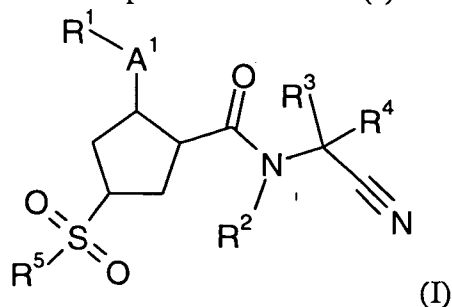
本發明係關於式(I)化合物



其中 A<sup>1</sup> 與 R<sup>1</sup> 至 R<sup>5</sup> 均如說明文與請求項中所定義。式(I)化合物可作為藥劑使用。

三、英文發明摘要：

The invention relates to a compound of formula (I)



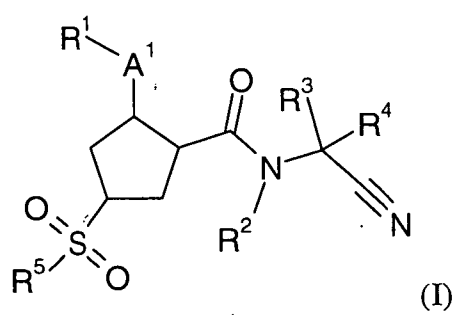
wherein A<sup>1</sup> and R<sup>1</sup> to R<sup>5</sup> are defined as in the description and in the claims. The compound of formula (I) can be used as a medicament.

## 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：



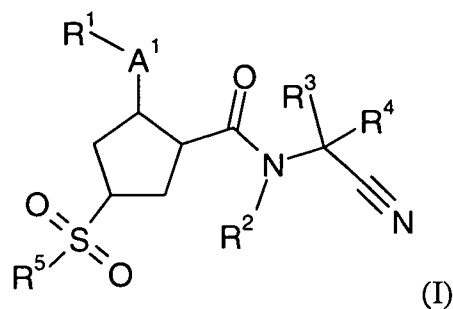


## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於化合物，其係為半胱胺酸蛋白酶組織蛋白酶之較佳抑制劑，特別是半胱胺酸蛋白酶組織蛋白酶S或L。

本發明係特別關於式(I)化合物



其中

$A^1$  為氧、羰基、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CONR}^{11}-$  或不存在；

$R^1$  為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、苯基、鹵苯基、烷氧基苄基、羰基、嗎福啉基、烷基嗎福啉基、二酮基硫代嗎福啉基、2-酮基-6-氮-螺[3.3]庚烷基、六氫吡啶基、烷基六氫吡啶基、羥基六氫吡啶基、鹵苯基六氫吡啶基、六氫吡啶基、烷基六氫吡啶基、一氮四環基、鹵基一氮四環基、羥基一氮四環基、烷氧基一氮四環基、8-酮基-3-氮-雙環并[3.2.1]辛烷基、羥基嗒吡基、鹵基四氫吡咯基、甲醯基、吡啶基、鹵基吡啶基、四氫哌喃基或硫代哌喃基；

$R^2$  為氫；

$R^3$  與  $R^4$  係獨立選自氫、烷基或苯基；

或  $R^3$  與  $R^4$  和彼等所連接之碳原子一起形成環烷基、烷基六氫吡啶基或烷氧羰基六氫吡啶基；

或  $R^2$  與  $R^3$  和彼等所連接之氮原子與碳原子一起形成四氫吡咯基；

$R^5$  為烷基、環烷基、環烷基烷基、苯基、經取代之苯基、苄基、萘基、烷基嗒吡基、吡啶基、鹵基吡啶基，其中經取代之苯基為被一或兩個取代基取代之苯基，取代基獨立選自烷基、烷氧基、烷氧基烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、苯基、鹵苯基、鹵苯基氧基、烷基磺醯基苯基、胺基磺醯基苯基、吡啶基、烷基吡啶基、鹵基吡啶基、烷氧基吡啶基、鹵烷基吡啶基、烷基磺醯基吡啶基、烷基噻唑基、六氫吡啶基、鹵基六氫吡啶基、羥基六氫吡啶基、1H-吡唑基、烷基-1H-吡唑基、烷基-2H-吡唑基、羥烷基-1H-吡唑基、烷氧烷基-1H-吡唑基、烷氧羰基吡唑基、羧基烷基吡唑基、胺基羰基烷基-1H-吡唑基、烷胺基羰基烷基吡唑基、環氧丙烷基烷基-1H-吡唑基、嘧啶基、烷基硫苯基、嗒吡基、烷基-6-酮基-6H-嗒吡基、烷基異噁唑基、環烷基六氫吡吡基、吡吡基、鹵基吡吡基、鹵基一氮四環基、2-酮基-6-氮-螺[3.3]庚烷基、鹵基四氫吡咯基、烷基六氫吡吡基、環烷基六氫吡吡基、鹵烷基六氫吡吡基、羰基六氫吡吡基、烷羰基六氫吡吡基、環氧丙烷基氧基及嗎福啉基；

$R^{11}$  為氫或烷基；

或其藥學上可接受之鹽。

【先前技術】

本發明化合物為半胱胺酸蛋白酶組織蛋白酶(Cat)之較佳抑制劑，特別是組織蛋白酶S或組織蛋白酶L，且因此可用以治療代謝疾病，例如糖尿病、動脈粥瘤硬化、腹主動脈之動脈瘤、末梢動脈疾病、癌症、在慢性腎臟病中之心血管事件之降低及糖尿病患者之腎病。此外，免疫所媒介之疾病，例如風濕性關節炎、多發性硬化、sjorgen徵候簇、紅斑性狼瘡、神經病原性疼痛、第I型糖尿病、氣喘與過敏反應及皮膚相關之免疫疾病，係為欲以組織蛋白酶S抑制劑治療之適當疾病。

本發明之目的為式(I)化合物及其前文所提及之鹽本身，以及其作為治療活性物質之用途，一種關於製造該化合物、中間物、醫藥組合物、含有該化合物之藥劑、其藥學上可接受鹽之方法，該化合物與鹽關於預防及/或治療病症之用途，尤其是在治療或預防糖尿病、動脈粥瘤硬化、腹主動脈之動脈瘤、末梢動脈疾病、癌症、在慢性腎臟病中之心血管事件之降低及糖尿病患者之腎病上，及該化合物與鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療或預防糖尿病、動脈粥瘤硬化、腹主動脈之動脈瘤、末梢動脈疾病、癌症、在慢性腎臟病中之心血管事件之降低及糖尿病患者之腎病。

哺乳動物組織蛋白酶為涉及生物學與病理學事件之關鍵步驟之半胱胺酸-型蛋白酶。組織蛋白酶係被認為是易處理藥物標的，因其可適用於以小分子抑制酵素活性，且因此為醫藥工業所感興趣(Bromme 2001；Roberts 2005)。

組織蛋白酶S係顯著地被表現於抗原呈現細胞中，例如巨噬細胞與樹突細胞及平滑肌細胞(Hsing與Rudensky 2005；Rudensky與Beers 2006)。雖然組織蛋白酶S僅微弱地被表現於正常動脈組織中，但強烈向上調節係在動脈粥瘤硬化性動脈中見及(Liu等人2006；Sukhova等人1998)。

臨床前數據指出組織蛋白酶S之功能對於動脈粥瘤硬化係為重要的，因組織蛋白酶S缺乏之老鼠當在適當老鼠模式中測試時具有經降低之動脈粥瘤硬化表現型。在LDL-Rec缺乏之老鼠中，經降低之脂質蓄積、彈性蛋白-纖維分解及慢性動脈發炎係經報告。於APO E缺乏之老鼠中，急性斑點破裂事件之顯著降低係經報告。當慢性腎病係被引進CatS/In APO-E缺乏之老鼠中時，加速鈣化作用之強烈降低係在動脈與心臟瓣膜中之抗動脈粥瘤硬化藥活性之上見及(Aikawa等人2009；de Nooijer等人2009；Rodgers等人2006；Sukhova等人2003)。這指出組織蛋白酶S之有效抑制劑係使動脈粥瘤硬化斑安定化，其方式是降低胞外間質降解，藉由降低預發炎狀態，及藉由降低加速鈣化作用及接著為其臨床表象。

在動脈粥瘤硬化模式中所述之此等表現型係與組織蛋白酶S之已知細胞功能一致。首先；組織蛋白酶S係涉及會使斑點安定化之胞外間質之降解。特定言之，組織蛋白酶S具有有效彈性質溶解活性，且可將其在中性pH下施加，一種區別組織蛋白酶S與所有其他組織蛋白酶之特徵。其次，組織蛋白酶S為涉及抗原處理之主要蛋白酶，特別是在抗原呈現細胞中不可變鏈之分裂，而造成T細胞對動脈粥瘤

硬化性組織之慢性發炎之經降低貢獻。經提高之發炎會造成進一步氧化與蛋白分解組織傷害，且接著為斑點去安定化作用 (Cheng 等人 2004；Driessen 等人 1999；Rudensky 與 Beers 2006)。

Cat S 抑制劑之消炎與抗-彈性質溶解性質使其亦成為慢性阻塞肺病之顯著標的 (Williams 等人 2009)。再者，由於其在間質降解中之胞外功能，故組織蛋白酶 S 之抑制將衝擊新血管內膜形成與血管生成 (Burns-Kurtis 等人 2004；Cheng 等人 2004；Shi 等人 2003；Wang 等人 2006)。組織蛋白酶 S 之抑制劑可能因此可用於數種不同疾病環境。

組織蛋白酶 S 在腫瘤生長與腫瘤細胞侵入之降低上亦扮演一項角色，如由 Roberta E. Burden 在 Clin Cancer Res 2009；15(19) 中所述。此外，當與經腎切除野生型老鼠比較時，經腎切除組織蛋白酶 S 被剔除之老鼠係顯示動脈鈣化作用之顯著降低。這表示組織蛋白酶 S 之抑制對於在慢性腎臟病患者中心血管事件之降低，可具有有利作用 (Elena Aikawa, Circulation, 2009, 1785-1794)。

組織蛋白酶 L 顯示比組織蛋白酶 S 較寬廣之表現形態，且亦有數據指出組織蛋白酶 L 在動脈粥瘤硬化中之角色，例如 LDLrec & Cat L 缺乏之老鼠顯示經降低之動脈粥瘤硬化性表現型 (Kitamoto 等人 2007)。此外，Cat L 係被指出涉及代謝徵候簇，因其會控制脂肪生成與周圍葡萄糖容許度。在腎病中，組織蛋白酶 L 係經描述會藉由以蛋白分解方式處理活力素及於是為蛋白尿，而調節足細胞功能 (Sever 等人 2007)。

在胸腺上皮細胞中之組織改造、胞外間質降解、活性神經肽之產生及在抗原呈現上之角色，係為關於組織蛋白酶L所述之細胞活性(Funkelstein 等人 2008; Rudensky 與 Beers 2006)。

### 【發明內容】

於本說明文中，"烷基"一詞，單獨或併用，係表示具有1至8個碳原子之直鏈或分枝鏈烷基，較佳為具有1至6個碳原子之直鏈或分枝鏈烷基，且特佳為具有1至4個碳原子之直鏈或分枝鏈烷基。直鏈與分枝狀C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基之實例為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、異構戊基類、異構己基類、異構庚基類及異構辛基類，較佳為甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基及第三-丁基。

"環烷基"一詞，單獨或併用，係表示具有3至8個碳原子之環烷基環，且較佳為具有3至6個碳原子之環烷基環。C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基之實例為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。較佳環烷基為環丙基、環丁基、環戊基及環己基。環丙基與環丁基為特佳。環丙基係進一步較佳。

"烷氧基"一詞，單獨或併用，係表示式烷基-O-之基團，其中"烷基"一詞具有先前所予之意義，譬如甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異丙氧基、正-丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基，較佳為甲氧基、乙氧基、丙氧基及異丙氧基。

"環烷基氧基"一詞，單獨或併用，係表示式環烷基-O-之基團，其中"環烷基"一詞具有先前所予之意義，譬如環丁基氧基、環戊氧基或環己基氧基。

"苯基氧基"一詞，單獨或併用，係表示苯基-O-基團。

"氧基"一詞，單獨或併用，係表示-O-基團。

"鹵素"或"鹵基"術語，單獨或併用，係表示氟、氯、溴或碘，而較佳為氟、氯或溴，更佳為氟與氯。

"鹵烷基"、"鹵環烷基"及"鹵烷氧基"術語，單獨或併用，係表示烷基、環烷基及烷氧基，被至少一個鹵素取代，較佳為被一至五個鹵素取代。氟烷基為被至少一個氟原子取代之烷基，較佳為被一至五個氟原子取代。較佳鹵烷基為三氟甲基、三氟乙基及三氟丙基。

"羰基"一詞，單獨或併用，係表示-C(O)-基團。

"羧基"一詞，單獨或併用，係表示-COOH基團。

"藥學上可接受之鹽"一詞，係指保持自由態鹼或自由態酸之生物有效性與性質之鹽，其不會在生物學上或在其他方面是不期望的。此等鹽係與無機酸類及有機酸類形成，該無機酸類譬如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，較佳為鹽酸，該有機酸類譬如醋酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、順丁烯二酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、桂皮酸、苯乙醇酸、甲磺酸、乙磺酸、對-甲苯磺酸、柳酸、N-乙醯基半胱氨酸等。此外，此等鹽可自添加無機鹼或有機鹼至自由態酸中而製成。衍生自無機鹼之鹽，包括但不限於鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂鹽等。衍生自有機鹼之鹽，包括但不限於以下之鹽，一級、二級及三級胺類，經取代之胺類，包括天然生成之經取代胺類、環狀胺類及鹼性離子交換樹脂，譬如異丙胺、三甲

胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、離胺酸、精胺酸、N-乙基六氫吡啶、六氫吡啶、聚胺樹脂等。式(I)化合物亦可以兩性離子形式存在。式(I)化合物之特佳藥學上可接受之鹽為鹽酸鹽、甲酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽及甲烷磺酸鹽，特別是鹽酸鹽與甲酸鹽。

式(I)化合物可含有數個不對稱中心，且可以光學上純對掌異構物、對掌異構物之混合物例如外消旋物、非對映異構物之混合物、非對映異構外消旋物或非對映異構外消旋物之混合物形式存在。

"不對稱碳原子"一詞係意謂具有四個不同取代基之碳原子。根據Cahn-Ingold-Prelog慣用法，不對稱碳原子可具有"R"或"S"組態。

較佳為式(I)化合物，其中

$A^1$  為氧、羰基、 $-CH_2O-$ 、 $-CONR^{11}-$  或不存在；

$R^1$  為氫、烷基、苯基、鹵苯基、羧基、嗎福啉基、烷基嗎福啉基、二酮基硫代嗎福啉基、2-酮基-6-氮-螺[3.3]庚烷基、六氫吡啶基、烷基六氫吡啶基、羥基六氫吡啶基、六氫吡啶基、烷基六氫吡啶基、一氮四環基、鹵基一氮四環基、羥基一氮四環基、烷氧基一氮四環基、8-酮基-3-氮-雙環并[3.2.1]辛烷基、羥基嗒吡基或鹵基四氫吡咯基；

$R^2$  為氫；

$R^3$  與  $R^4$  係獨立選自氫、烷基或苯基；

或  $R^3$  與  $R^4$  和彼等所連接之碳原子一起形成環烷基或烷基



六氫吡啶基；

或  $R^2$  與  $R^3$  和彼等所連接之氮原子與碳原子一起形成四氫吡咯基；

$R^5$  為烷基、環烷基、環烷基烷基、苯基、經取代之苯基、苄基或萘基，其中經取代之苯基為被一或兩個取代基取代之苯基，取代基獨立選自烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵苯基、鹵苯基氧基、烷基磺醯基苯基、胺基磺醯基苯基、吡啶基、烷基吡啶基、鹵基吡啶基、烷氧基吡啶基、鹵烷基吡啶基、烷基磺醯基吡啶基、烷基噻唑基、六氫吡啶基、1H-吡唑基、烷基-1H-吡唑基、烷基-2H-吡唑基、嘧啶基、烷基硫苯基、嗒吡基、烷基-6-酮基-6H-嗒吡基、烷基異噁唑基、環烷基六氫吡嗪基、吡嗪基、鹵基吡嗪基、鹵基一氮四圓基、2-酮基-6-氮-螺[3.3]庚烷基、鹵基四氫吡咯基、烷基六氫吡嗪基、環烷基六氫吡嗪基、羧基六氫吡嗪基及環氧丙烷基氧基；

$R^{11}$  為氫或烷基；

或其藥學上可接受之鹽。

其中  $A^1$  為氧、羧基或  $-CH_2O-$  之式(I)化合物為較佳。

其中  $A^1$  為氧之式(I)化合物為特佳。

進一步較佳者為其中  $R^1$  為烷基、鹵苯基、嗎福啉基或鹵基一氮四圓基之式(I)化合物。

特佳者為其中  $R^1$  為甲基、乙基、氯苯基或二氟一氮四圓基之式(I)化合物。

在  $R^1$  之定義中，基團嗎福啉基、烷基嗎福啉基、二酮基硫代嗎福啉基、2-酮基-6-氮-螺[3.3]庚烷基、六氫吡啶基、烷基六氫吡啶基、羥基六氫吡啶基、六氫吡嗪基、烷基六氫吡嗪基、一氮四園基、鹵基一氮四園基、羥基一氮四園基、烷氧基一氮四園基、8-酮基-3-氮-雙環并[3.2.1]辛烷基、羥基嗒吡基及鹵基四氫吡咯基較佳係藉由其氮原子連結至  $A^1$ 。

再者，較佳為其中  $R^2$  為氫之式(I)化合物。

又再者，較佳為式(I)化合物，其中  $R^3$  與  $R^4$  和彼等所連接之碳原子一起形成環丙基或甲基六氫吡啶基。

其中  $R^3$  與  $R^4$  和彼等所連接之碳原子一起形成環丙基之式(I)化合物係為特佳。

再者，較佳為式(I)化合物，其中  $R^5$  為被一或兩個取代基取代之苯基，取代基獨立選自烷基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、烷基吡啶基、鹵烷基吡啶基、烷基-1H-吡唑基及嗒吡基。

亦較佳者為式(I)化合物，其中  $R^5$  為被一或兩個取代基取代之苯基，取代基獨立選自甲基、氯基、三氟甲基、三氟乙氧基、甲基吡啶基、三氟甲基吡啶基、甲基-1H-吡唑基及嗒吡基。

其中  $R^{11}$  為甲基、乙基或第三-丁基之式(I)化合物係進一步較佳。

下列式(I)化合物為特佳：

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸氫基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸  
氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(嗎福啉-4-羰基)-4-(甲苯-4-磺醯基)-環戊烷羧酸  
氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(嗎福啉-4-羰基)-4-(甲苯-3-磺醯基)-環戊烷羧酸  
氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2,4-二氟-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷  
羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(3-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊  
烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環  
戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸  
(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-環戊烷  
羧酸；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(2-氧-6-氮-螺[3.3]庚烷-6-羰基)-環戊  
烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(六氫吡啶-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-  
氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(4-羥基-六氫吡啶-1-羰基)-環戊烷  
羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(六氫吡咩-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(3-羥基-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-((2S,6R)-2,6-二甲基-嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-((1R,5S)-8-氧-3-氮-雙環并[3.2.1]辛烷-3-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-((1R,5S)-3-氧-8-氮-雙環并[3.2.1]辛烷-8-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(4-甲基-六氫吡啶-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(1,1-二酮基-1-硫代嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(3-乙氧基-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(3-甲氧基-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(一氮四環-1-羰基)-4-苯磺醯基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-環戊烷-1,2-二羧酸 1-[(1-氰基-環丙基)-醯胺]2-二乙基醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(4-甲基-六氫吡咩-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-環戊烷-1,2-二羧酸1-[(1-氰基-環丙基)-醯胺]2-二甲基醯胺；

(1R,2R,4S)-4-苯磺醯基-環戊烷-1,2-二羧酸1-第三-丁基醯胺2-[(1-氰基-環丙基)-醯胺]；

(1R,2R,4S)-4-苯磺醯基-環戊烷-1,2-二羧酸1-[(1-氰基-環丙基)-醯胺]2-甲基醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(5-氟-吡咩-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(5-氟-吡咩-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸(氰基-苯基-甲基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-((2S,6R)-2,6-二甲基-嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-(4-甲基-六氫吡咩-1-羰基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸(氰基-二甲基-甲基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丁基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(嗎福啉-4-羰基)-4-(萘-1-磺醯基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(嗎福啉-4-羰基)-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(嗎福啉-4-羰基)-4-苯基甲烷磺醯基-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-甲基-丙烷-1-磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-環丙基甲烷磺醯基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-(4-吡啶-2-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(4-吡啶-2-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-苯磺醯基-環戊烷-1,2-二羧酸1-[(1-氰基-環丙基)-醯胺]2-[(4-氟苯基)-醯胺]；

3-(2-氯-苯磺醯基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(S)-1-[(1R,2R,4S)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊羰基]-四氫吡咯-2-甲脞；

(1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸(4-氰基-1-甲基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸

氰基甲基-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2,4-二氯-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2,4-二氯-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2,4-二氯-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2,4-二氯-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1S,2S,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸氰基甲基-

醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸氰基甲基-

醯胺；

(1R,2R,4R)-2-丙氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸

(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-丙氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-

氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-丙氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸

氰基甲基-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-丙氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸氰

基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸

(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-

氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(4-氟-苯氧基)-苯磺醯基]-2-甲氧基-環

戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[2-氯基-4-(4-氟-苯氧基)-苯磺醯基]-2-甲氧基-環

戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊

烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷

羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-吡啶-1-基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊



烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯基-4-吡啶-1-基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-((R/S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[2-氯基-4-((R/S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基-噻唑-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基-噻唑-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2',4'-二氟-3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2',4'-二氟-3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4'-氟基-3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(4'-氟基-3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-六氫吡啶-1-基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯基-4-六氫吡啶-1-基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺醯基]-2-甲氧基

基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[2-氯基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺醯基]-2-甲氧基

基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-

苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-

苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯

基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯

基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧

酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧

酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧

酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧

酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-三氟甲基-

苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-三氟甲基-

苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(1H-吡唑-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯

基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1H-吡唑-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(3',4'-二氟-3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(3',4'-二氟-3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4'-甲烷磺醯基-3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(4'-甲烷磺醯基-3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-(4'-胺磺醯基-3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(4'-胺磺醯基-3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,3R)-3-(2-氰基-4-氟-苯磺醯基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯

胺；

(1S,3S)-3-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-環戊烷羧酸氟基甲基-醯

胺；

(1R,3R)-3-[2-氯基-4-((R/S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸氟基甲基-醯胺；

(1S,3S)-3-[2-氯基-4-((R/S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸氟基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(6-甲基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(6-甲基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-(4-嘧啶-5-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(4-嘧啶-5-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(5-甲烷磺醯基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(5-甲烷磺醯基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(5-氟-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(5-氟-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(5-甲基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯

磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(5-甲基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(3-甲基-6-酮基-6H-噻吡-1-基)-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[2-氯基-4-(3-甲基-6-酮基-6H-噻吡-1-基)-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-甲氧基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯基-4-甲氧基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(5-氯-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(5-氯-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯

基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(3,5-二甲基-異呔唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,3R)-3-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,3S)-3-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,3R)-3-[2-氯基-4-((R/S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,3S)-3-[2-氯基-4-((R/S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,3R)-3-(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,3S)-3-(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,3R)-3-[2-氯基-4-(2-氧-6-氮-螺[3.3]庚-6-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,3S)-3-[2-氯基-4-(2-氧-6-氮-螺[3.3]庚-6-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,3R)-3-[2-氯基-4-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,3S)-3-[2-氯基-4-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,3R)-3-[2-氯基-4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯磺醯基]-環戊

烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,3S)-3-[2-氯基-4-(4-乙基-六氫吡咩-1-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,3R)-3-[2-氯基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,3S)-3-[2-氯基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,3S)-3-[2-氯基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,3R)-3-[2-氯基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,3R)-3-(2-氯基-4-吡啶-1-基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,3S)-3-(2-氯基-4-吡啶-1-基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,3S)-3-(2-氯基-4-吡啶-1-基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,3R)-3-(2-氯基-4-吡啶-1-基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,3R)-3-[2-氯基-4-(4-環丙基-六氫吡咩-1-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,3S)-3-[2-氯基-4-(4-環丙基-六氫吡咩-1-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸

基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸氯

基甲基-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸(1-

氯基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸(1-

氯基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(6-羥基-嗒吡-3-基氧基甲基)-

環戊烷羧酸氯基甲基醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(6-羥基-嗒吡-3-基氧基甲基)-

環戊烷羧酸氯基甲基醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(6-羥基-嗒吡-3-基氧基甲基)-

環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(6-羥基-嗒吡-3-基氧基甲基)-

環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-吡啶-4-

基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-

苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-(4-嗒吡-4-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-

環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(4-嗒吡-4-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環

戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-(4-吡啶-2-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-



環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(4-吡啶-2-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-異丙氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-異丙氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-乙氧基環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-乙氧基環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-乙氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-乙氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-乙氧基環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-乙氧基環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-乙氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-乙氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-一氣

四圓-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-1-氮四圓-1-羰基)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氟基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-1-氮四圓-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-1-氮四圓-1-羰基)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-1-氮四圓-1-羰基)-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(2-氟-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-1-氮四圓-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(6-氟-吡啶-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-1-氮四圓-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-1-氮四圓-1-羰基)-4-[4-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-環丙基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-1-氮四圓-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(5'-氟-[2,2']雙吡啶基-6-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-1-氮四圓-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

2-(3,3-二氟-1-氮四圓-1-羰基)-4-[4-(環氧丙烷-3-基氧基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-(4-吡唑-1-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(4-環丙基-六氫吡咩-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(4-第三-丁基-六氫吡咩-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

4-[4-(4-乙醯基-六氫吡咩-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-[4-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-[4-(2-氧-6-氮-螺[3.3]庚-6-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氟基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氟基-4-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氟基-4-(3,3-二氟-一氮四環-1-基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊

烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-異丙氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-異丙氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-異丙氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-異丙氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-異丙氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；及

(1S,2S,4S)-2-異丙氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

或其鹽。

下列式(I)化合物亦為特佳：

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸(4-氯基-1-甲基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-

苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-(4-噻吩-4-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(4-噻吩-4-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-乙氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-乙氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氟基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；及

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

或其鹽。

下列式(I)化合物係進一步特佳：

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-(4-噻吡-4-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(4-噻吩-4-基-2-三氟甲基-苯磺酰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-乙氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺酰基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；及

(1S,2S,4S)-2-乙氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺酰基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

或其鹽。

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺酰基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺或其鹽為特佳式(I)化合物。

亦較佳為選自以下之式(I)化合物

(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺酰基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺酰基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺酰基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺酰基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-[2-氯基-4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯磺酰基]-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺酰基)-2-[4-(4-氟苯基)-六氫吡啶-1-基甲基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(4-甲基-吡唑-1-基)-苯磺酰基]-2-甲氧

基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[2-氯基-4-(4-甲基-吡唑-1-基)-苯磺醯基]-2-甲氧

基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氰基環丙基)-2-(4-甲苄基

氧基)環戊烷羧醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氰基環丙基)-2-(4-甲苄基

氧基)環戊烷羧醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(4-氯基-2-(三氟甲基)苄氧基)-4-(2-氯苯基磺醯

基)-N-(1-氰基環丙基)環戊烷羧醯胺；

(1S,2S,4S)-2-(4-氯基-2-(三氟甲基)苄氧基)-4-(2-氯苯基磺醯

基)-N-(1-氰基環丙基)環戊烷羧醯胺；

甲酸(1R,2R,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-環戊基甲酯；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-甲氧基-苄氧基甲

基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(4-溴-苄氧基)-4-(2-氯-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-

氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-(4-溴-苄氧基)-4-(2-氯-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-

氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-羥甲基-環戊烷羧酸

(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-異丙氧基甲基-環戊

烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-氟基甲基-環戊烷羧



酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(4-環丙基-六氫吡咩-1-基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(4-第三-丁基-六氫吡咩-1-基)-2-氯-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(6-氯-吡啶-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(吡啶-4-基氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-苯氧基甲基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(4-乙醯基-六氫吡咩-1-基)-2-氯-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯

胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-吡唑-1-基-苯磺醯基)-2-(3,3-二氯-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氯-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氯甲基-苯磺醯基)-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氯甲基-苯磺醯基)-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-{4-[1-(2-羥基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-2-三氯甲基-苯磺醯基}-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-{4-[1-(2-羥基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-2-三氯甲基-苯磺醯基}-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-(3-三氯甲基-聯苯基-4-磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(3-三氯甲基-聯苯基-4-磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-{4-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-2-三氯甲基-苯磺醯基}-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-{4-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-2-三氯甲基-苯磺醯基}-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氯甲基-苯磺醯基]-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氯甲基-苯磺醯基]-

2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-(4-嗎福啉-4-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(4-嗎福啉-4-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(4-{4-[(1R,3R,4R)-3-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-4-甲氧基-環戊烷磺醯基]-3-三氟甲基-苯基}-吡啶-1-基)-醋酸甲酯；

(4-{4-[(1S,3S,4S)-3-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-4-甲氧基-環戊

烷磺醯基]-3-三氟甲基-苯基}-吡唑-1-基)-醋酸甲酯；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氰基環丙基)-2-(2,4-二氯-5-氟苄基氧基)環戊烷羧醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氰基環丙基)-2-(2,4-二氯-5-氟苄基氧基)環戊烷羧醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2[(四氫-1,1-二酮基-2H-硫代哌喃-4-基)氧基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2[(四氫-1,1-二酮基-2H-硫代哌喃-4-基)氧基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-環丁氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-環丁氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-[(四氫-1,1-二酮基-2H-硫代哌喃-4-基)氧基]-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-[(四氫-1,1-二酮基-2H-硫代哌喃-4-基)氧基]-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-[(四氫-1,1-二酮基-2H-硫代哌喃-4-基)氧基]-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-[(四氫-1,1-二酮基-2H-硫代哌喃-4-基)氧基]-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(4-{4-[(1R,3R,4R)-3-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-4-甲氧基-環戊烷磺醯基]-3-三氟甲基-苯基}-吡唑-1-基)-醋酸；

(4-{4-[(1S,3S,4S)-3-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-4-甲氧基-環戊烷磺醯基]-3-三氟甲基-苯基}-吡唑-1-基)-醋酸；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氯-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-氯-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(3-溴-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(4-第三-丁基-六氫吡啶-1-基)-2-氯-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-{4-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-六氢吡啶-1-基]-2-三氟甲基-苯磺酰基}-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-{4-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-六氢吡啶-1-基]-2-三氟甲基-苯磺酰基}-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(1-胺甲磺基甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺酰基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(1-胺甲磺基甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺酰基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺酰基)-2-環戊氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺酰基)-2-環戊氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯磺酰基]-2-(3,3-二氟-四氢吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯磺酰基]-2-(3,3-二氟-四氢吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯磺酰基]-2-(3,3-二氟-四氢吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(2-氯-吡啶-4-基)-苯磺酰基]-2-(3,3-二氟-四氢吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-甲基-苯磺酰基)-2-(3,3-二氟-四氢吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氢吡咯-1-羰基)-4-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯磺酰基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[3-(2-氟-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(甲苯-3-磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(3,3-二氟-一氮四環-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(3,3-二氟-一氮四環-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(4-羥基-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(4-羥基-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(4-乙醯基-六氫吡啶-1-基)-2-氟-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-[4-(4-乙醯基-六氫吡啶-1-基)-2-氟-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-環丁氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-環丁氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-環丁氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-環丁氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-環戊氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-環戊氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-環戊氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-環戊氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-{4-[1-(3-甲基-環氧丙烷-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-三氟甲基-苯磺醯基}-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-{4-[1-(3-甲基-環氧丙烷-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-三氟甲基-苯磺醯基}-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基胺甲醯基甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環



丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(4-乙醯基-六氫吡咩-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(4-乙醯基-六氫吡咩-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(1-二甲基胺甲醯基甲基-1H-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(1-二甲基胺甲醯基甲基-1H-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-[(四氫-1,1-二酮基-2H-硫代哌喃-4-基)氧基]-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-[(四氫-1,1-二酮基-2H-硫代哌喃-4-基)氧基]-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-環丁氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-環丁氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-環戊氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-環戊氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(1-乙基胺甲磺基甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(1-乙基胺甲磺基甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(6-甲基-嗒吡-3-磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(5-氯-吡啶-2-磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(5-氯-吡啶-2-磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(吡啶-2-磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(吡啶-2-磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-環戊氧基-4-[4-(4-異丙基-六氫吡吡-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-環戊氧基-4-[4-(4-異丙基-六氫吡吡-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-環戊氧基-4-{4-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-六氫吡吡-1-基]-2-三氟甲基-苯磺醯基}-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-環戊氧基-4-{4-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-六氫吡吡-1-

基]-2-三氟甲基-苯磺酰基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-苯氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺酰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-苯氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺酰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺酰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺酰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2,4-二氯-苯磺酰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2,4-二氯-苯磺酰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2,4-二氯-苯磺酰基)-環戊烷羧酸(4-氰基-1-甲基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2,4-二氯-苯磺酰基)-環戊烷羧酸(4-氰基-1-甲基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺酰基)-環戊烷羧酸(4-氰基-1-甲基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺酰基)-環戊烷羧酸(4-氰基-1-甲基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺酰基]-環戊烷羧酸(4-氰基-1-甲基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺酰基]-環戊烷羧酸(4-氟基-1-甲基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

4-氟基-4-([(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺酰基]-環戊羰基]-胺基)-六氫吡啶-1-羧酸乙酯；

4-氟基-4-([(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺酰基]-環戊羰基]-胺基)-六氫吡啶-1-羧酸乙酯；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺酰基]-環戊烷羧酸(4-氟基-1-乙基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺酰基]-環戊烷羧酸(4-氟基-1-乙基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺酰基)-環戊烷羧酸(4-氟基-1-乙基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺酰基)-環戊烷羧酸(4-氟基-1-乙基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2,4-二氯-苯磺酰基)-環戊烷羧酸(4-氟基-1-乙基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2,4-二氯-苯磺酰基)-環戊烷羧酸(4-氟基-1-乙基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

4-([(1R,2R,4R)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺酰基)-環戊羰基]-胺基)-4-氟基-六氫吡啶-1-羧酸乙酯；

4-([(1S,2S,4S)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺酰基)-環戊羰基]-胺基)-4-氟基-六氫吡啶-1-羧酸乙酯；

4-([(1R,2R,4R)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2,4-二氯-苯磺酰基)-環戊羰基]-胺基)-4-氟基-六氫吡啶-1-羧酸乙酯；

4-([(1S,2S,4S)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2,4-二氯-苯磺醯基)-環戊羧基]-胺基)-4-氰基-六氫吡啶-1-羧酸乙酯；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基氧基)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氰基環丙基)環戊烷羧醯胺；

(1S,2S,4S)-2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基氧基)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氰基環丙基)環戊烷羧醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氰基環丙基)-2-(2-對-甲苯基丙-2-基氧基)環戊烷羧醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氰基環丙基)-2-(2-對-甲苯基丙-2-基氧基)環戊烷羧醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(4-甲氧基甲基-[1,2,3]三唑-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(4-甲氧基甲基-[1,2,3]三唑-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氰基環丙基)-2-(4-(三氟甲基)苄氧基)環戊烷羧醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氰基環丙基)-2-(4-(三氟甲基)苄氧基)環戊烷羧醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯基-2-甲磺醯基-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯基-2-甲烷磺醯基-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯基-3-氟-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯基-3-氟-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(3,4-二氯-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(3,4-二氯-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯基-2,6-二氟-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯基-2,6-二氟-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯基-2-氟-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯基-2-氟-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-{4-[4-(2-羥基-乙基)-[1,2,3]三唑-1-基]-2-三氟甲基-苯磺醯基}-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；及

(1R,2R,4R)-4-{4-[4-(2-羥基-乙基)-[1,2,3]三唑-1-基]-2-三氟甲基-苯磺醯基}-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺。

式(I)化合物可藉由下文所予之方法，藉由實例中所予之方法，或藉由類似方法製造。關於個別反應步驟之適當反

應條件係為熟諳此藝者所已知。起始物質係為市購可得，或可藉由類似下文或實例中所予方法之方法或藉此項技藝中已知之方法而製成。除非另有指明，否則  $A^1$  及  $R^1$ - $R^5$  均具有如上文所定義之相同意義。

下列縮寫係被使用於本發明原文中：

BOP = 六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲胺基)磷

BOP-Cl = 雙(2-酮基-3-四氫呋唑基)氯化次磷醯

DCC = N,N'-二環己基碳化二亞胺

DCM = 二氯甲烷

DIC = N,N'-二異丙基碳化二亞胺

DIPEA = 二異丙基乙胺

DMAP = N,N-二甲基吡啶

DMF = N,N-二甲基甲醯胺

DMS = 硫化二甲烷

EDCI = 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽

EDTA = 乙二胺四醋酸

EtOAc = 醋酸乙酯

HATU = 六氟磷酸 O-(7-氯苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基錄

HOBT = 1-羥基苯并三唑

LiHMDS = 鋰雙(三甲基矽烷基)胺

mCPBA = 間-氯過苯甲酸

MeOH = 甲醇

MsCl = 氯化甲烷磺醯

NosCl = 氯化 3-硝基苯磺醯

pTsOH = 對-甲 苯 磺 酸

PyBop = 六 氟 磷 酸 ( 苯 并 三 唑 -1-基 氧 基 ) 參 四 氫 吡 咯 基 鎂

RT = 室 溫

TBAF = 氟 化 四 丁 基 銨

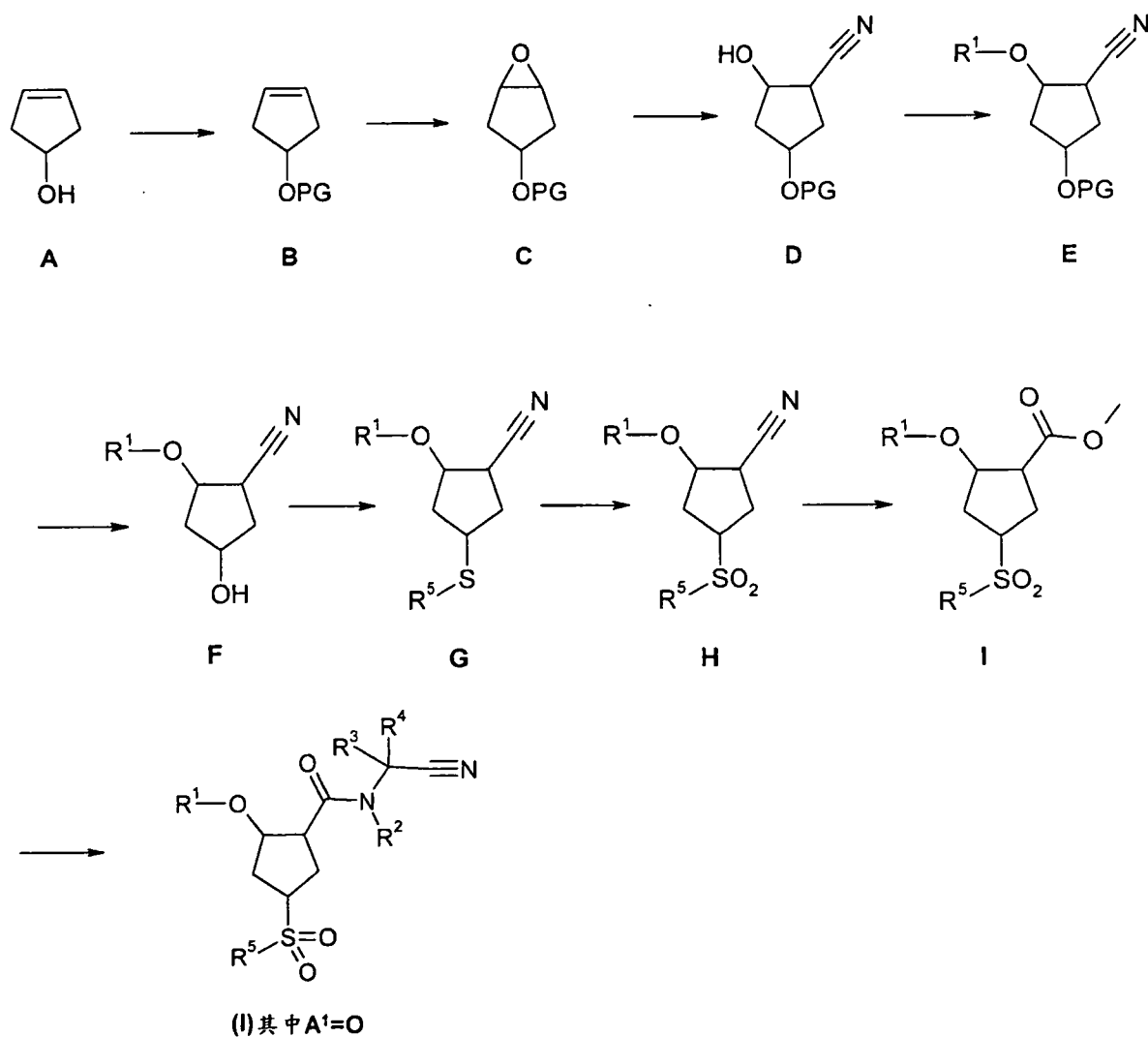
TBTU = 四 氟 硼 酸 2-(1H-苯 并 三 唑 -1-基 )-1,1,3,3-四 甲 基 鎂

TEA = 三 乙 胺

THF = 四 氫 呋 喃

TsCl = 氯 化 對-甲 苯 磺 醯 。

圖 式 1

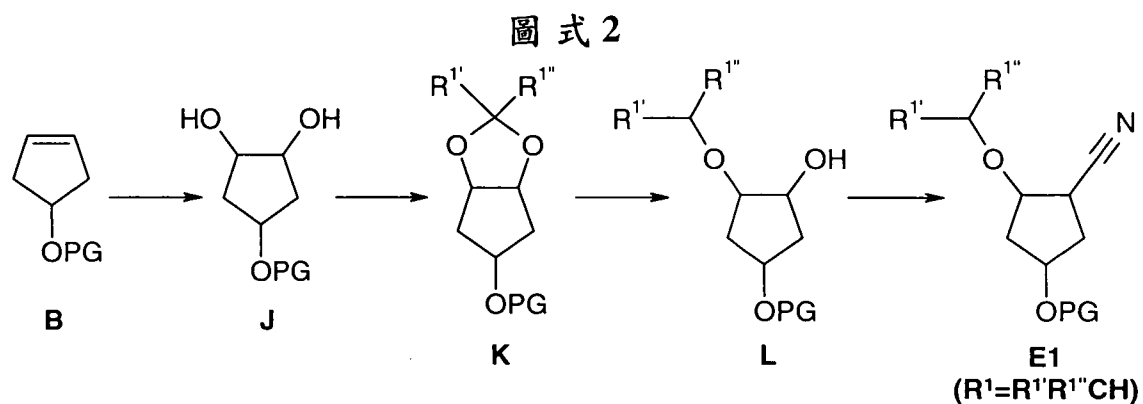


更 詳 言 之 ， 其 中 A<sup>1</sup>=O 之 式 (I) 化 合 物 可 如 圖 式 1 中 所 概 述

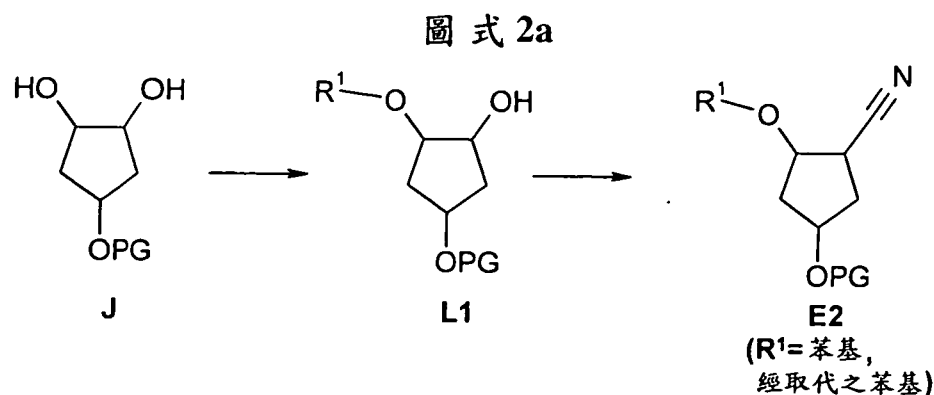


製成。環戊-3-烯醇A之羥官能基可以適當保護基，使用標準方法保護，以獲得化合物B。例如，此種保護可藉由O-矽烷基化作用，使用試劑，譬如氯化第三-丁基二甲基矽烷或氯化第三-丁基二苯，於鹼譬如咪唑存在下達成。化合物B之環氧化作用較佳可以mCPBA，在非極性溶劑譬如環己烷中進行，且所形成之非對映異構環氧化物C可使用層析方法分離。類型D化合物係藉由以氰化物-親核劑，使用適當試劑譬如氰化二乙基鋁之環氧化物-開環作用，得自C。D與一級烷基鹵化物(較佳為一級烷基碘化物)，於氧化銀存在下之反應，會造成形成類型E化合物，其可隨後使用標準方法而被去除保護。若O-矽烷基化作用已在之前被使用作為保護策略，則氰化物試劑，譬如HF-吡啶或TBAF/HOAc可被使用於去除保護步驟中。關於所形成之醇類F轉化成硫醚化合物G，係首先使化合物F之羥官能基轉化成脫離基，然後，使此中間物與適當硫醇反應。羥官能基之轉化成脫離基可例如以下述方式達成，與適當氯化磺醯或磺酸酐，譬如MsCl、NosCl、TsCl或三氟甲烷磺酐，於鹼存在下之反應，而與適當硫醇之後續反應可於鹼存在下進行，譬如NaH、LiHMDS、TEA或DIPEA。所獲得硫醚之氧化作用可以適當氧化劑譬如H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、生氧劑(Oxone)或mCPBA達成，而產生化合物H。Pinner反應可用以使腈化合物H轉化成其相應之酯衍生物I。該酯之分裂，使用鹼，譬如LiOH、NaOH或KOH，接著為與適當 $\alpha$ -胺基腈衍生物之醯胺偶合，係釋出所要之化合物(I)。醯胺偶合步驟可使用標準方法，採用

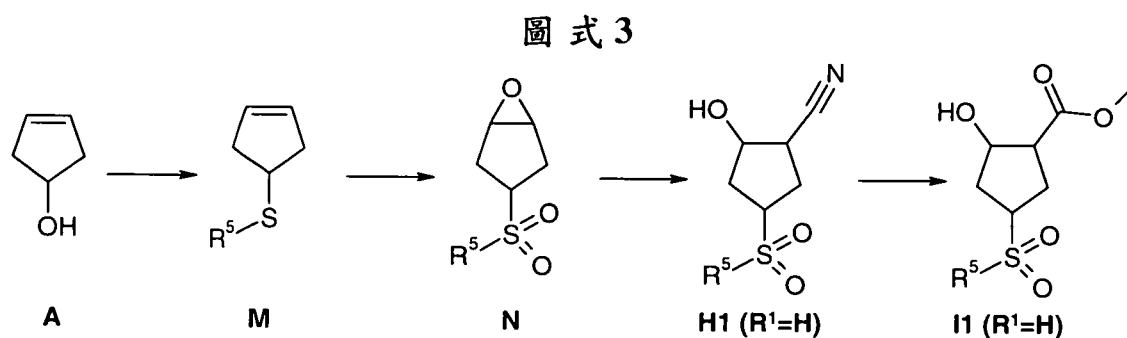
偶合試劑，譬如 BOP-Cl、TBTU、BOP、PyBop、HATU、EDCI/HOBT、DIC/HOBT 或 DCC/HOBT，或採用氯甲酸烷酯譬如氯甲酸乙酯或氯甲酸異丁酯而進行，以在與胺衍生物反應之前形成混合酐。



達成其中  $\text{A}^1=\text{O}$  之式 (I) 化合物之替代途徑係概述於圖式 2 中。可使化合物 **B** 二-羥基化，以獲得化合物 **J**，其係經由與適當羰基化合物或其二烷基縮醛，於催化量之酸譬如 pTsOH 存在下反應，而被轉化成類型 **K** 化合物。二-羥化作用步驟較佳可使用氧化劑，譬如三甲胺氧化物，於催化量之四氧化鐵存在下進行。還原性縮酮-開環，使用試劑，譬如  $\text{Et}_3\text{SiH/TiCl}_4$  或  $\text{BH}_3\text{-DMS/BF}_3\text{-OEt}_2$ ，係提供類型 **L** 化合物。化合物 **L** 之羥官能基轉化成脫離基，使用磺酸衍生物，譬如三氟甲烷磺酐，接著為與氰化物試劑譬如氰化四丁基銨之反應，係釋出類型 **E1** 化合物，其可根據圖式 1 被轉化成式 (I) 化合物。

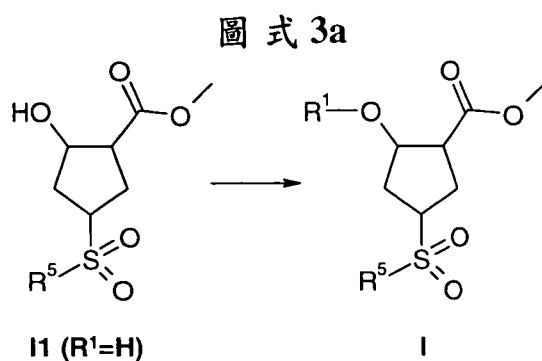


其中  $A^1=O$  且  $R^1$  為苯基或經取代苯基之式 (I) 化合物，可如圖式 2a 中所概述合成。芳氧基化合物 L1 可藉由二羥基化合物 J，與三芳基鉍二醋酸鹽或三芳基鉍雙(三氟醋酸鹽)，於銅觸媒存在下之反應而獲得。化合物 L1 之轉化成類型 E2 化合物，及進一步處理成式 (I) 化合物，可根據圖式 2 與 1 達成。

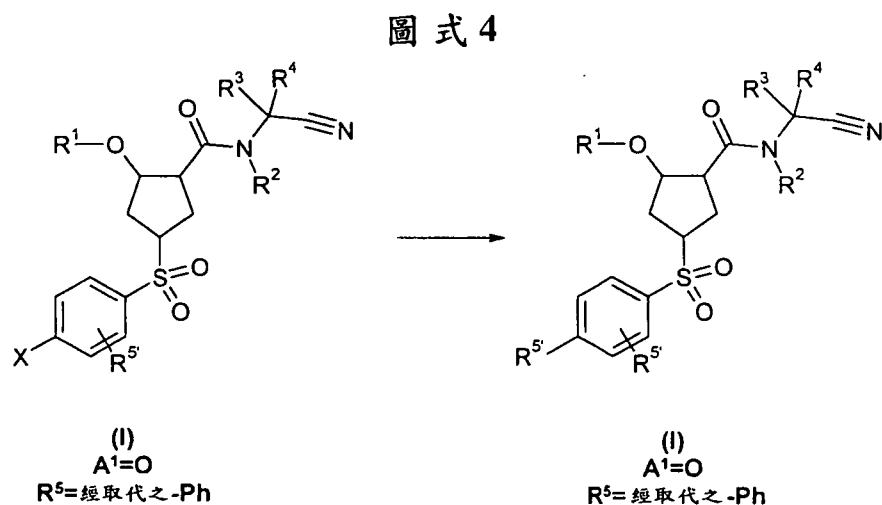


關於製備其中  $A^1=O$  且  $R^1=H$  之式 (I) 化合物，一種可能之合成係概述於圖式 3 中。環戊-3-烯醇 A 之羥官能基轉化成脫離基，使用氯化磺鹽或磺酸酐，譬如  $MsCl$ 、 $NosCl$ 、 $TsCl$  或三氟甲烷磺酐，於鹼存在下，譬如吡啶，及此中間物與適當硫醇，於鹼譬如  $NaH$  存在下之後續反應，係釋出類型 M 化合物。類型 M 化合物，以適當氧化劑譬如  $mCPBA$  之氧化作用，產生環氧基-磺類 N。非對映異構環氧基-磺類 N 可在該階段下，使用標準層析方法分離。N 與氰化物-親核劑之反應，係提供化合物 H1，其可根據圖式 1，經由衍生物 I1，

而被轉化成式(I)化合物。



根據圖式 3a，亦可使用羥基酯類 II，以製備其中  $A^1=O$  且  $R^1$  不為氫之式(I)化合物。 $R^1$  取代基可經由 II 與一級烷基鹵化物，於氧化銀存在下之反應，或經由 II 與三氯乙醯亞胺酸酯衍生物，於催化量之酸譬如三氯-甲烷磺酸存在下之反應而被引進。

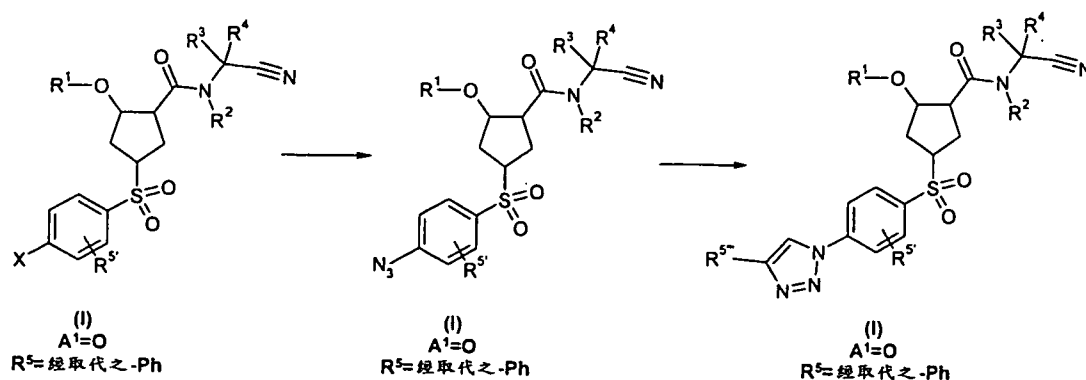


其中  $A^1=O$  且  $R^5=$  經取代苯基之式(I)化合物可進一步如圖式 4 中所概述經改質，若該苯基取代基 X 為鹵原子時。 $R^5$  為烷氧基、鹵烷氧基、鹵苯基、鹵苯基氧基、烷基磺醯基苯基、胺基磺醯基苯基、吡啶基、烷基吡啶基、鹵基吡啶基、烷氧基吡啶基、鹵烷基吡啶基、三唑基、烷基磺醯基吡啶基、烷基噻唑基、六氫吡啶基、1H-吡唑基、烷基-1H-

吡唑基、烷基-2H-吡唑基、嘧啶基、烷基硫苯基、噻吩基、  
 烷基-6-酮基-6H-噻吩基、烷基異噁唑基、環烷基六氫吡  
 基、吡基、鹵基吡基、鹵基一氮四環基、2-酮基-6-氮-  
 螺[3.3]庚烷基、鹵基四氫吡咯基、烷基六氫吡基、環烷基  
 六氫吡基、羰基六氫吡基或環氧丙烷基氧基。R<sup>5'</sup>為鹵  
 素、烷基、鹵烷基、烷氧基。殘基R<sup>5''</sup>之引進可例如使用鈀  
 催化之偶合反應而達成。

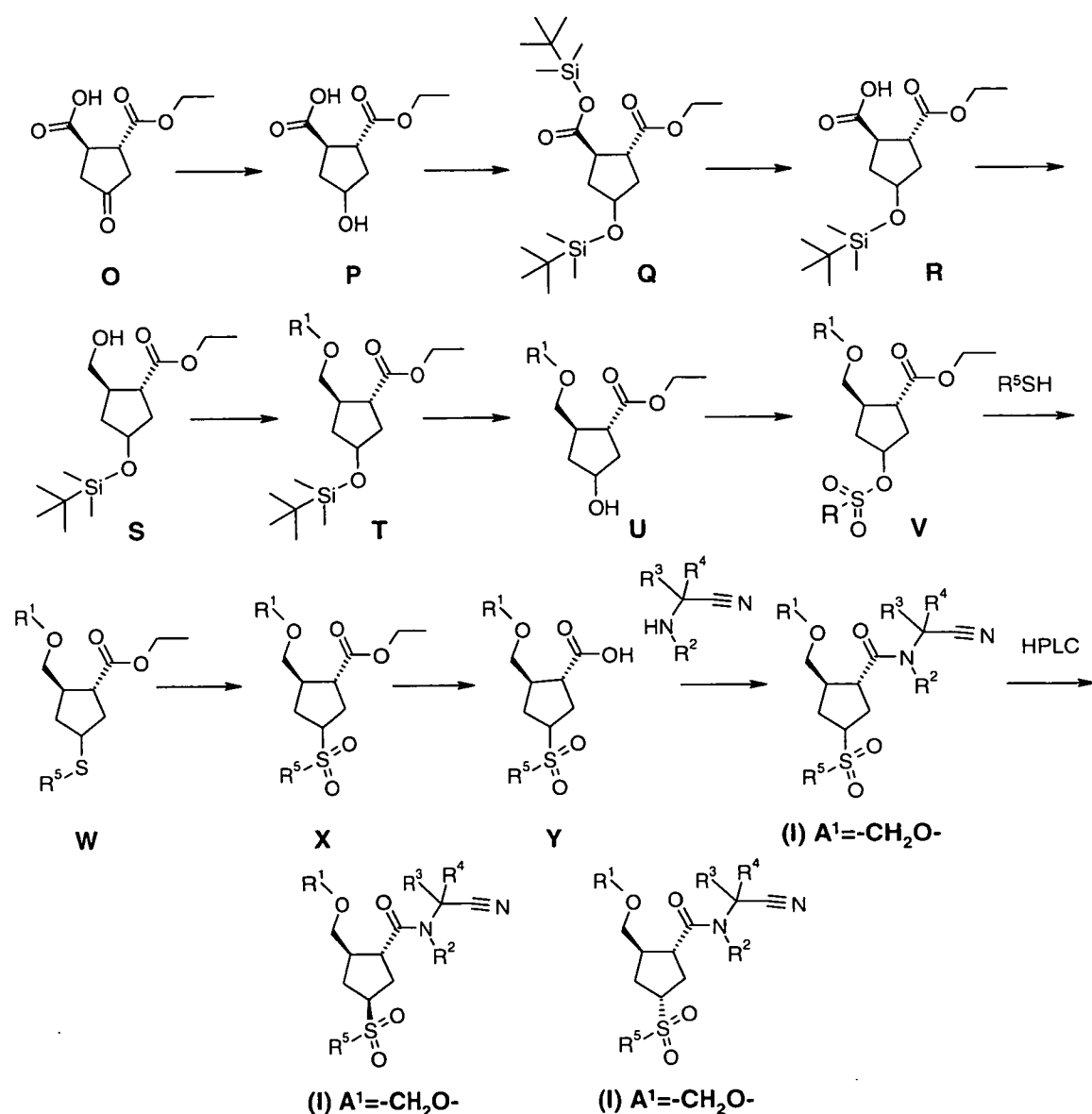
關於此等偶合反應之試劑係包括二羥基硼烷衍生物，於  
 鹼存在下，譬如KOAc或Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>，及錫有機化合物，且併用  
 觸媒，譬如與二氯甲烷或肆(三苯膦)鈀(0)之氯化[1,1'-雙(二  
 苯基膦基)二環戊二烯鐵]鈀(II) 1:1複合物。殘基R<sup>5''</sup>之引進亦  
 可例如藉由親核性取代反應，採用氧-或氮-親核劑，譬如  
 酚類、醇類、胺類或雜環族胺類，視情況於鹼存在下達成。

圖式 4a



為引進三唑作為R<sup>5''</sup>殘基，可如圖式4a中所概述，應用兩  
 步驟程序。疊氮化物陰離子係被使用於親核性取代步驟  
 中，且所形成之疊氮基化合物可經由與炔屬烴衍生物，於  
 銅觸媒存在下之反應，而被轉化成三唑并衍生物。

圖式 5

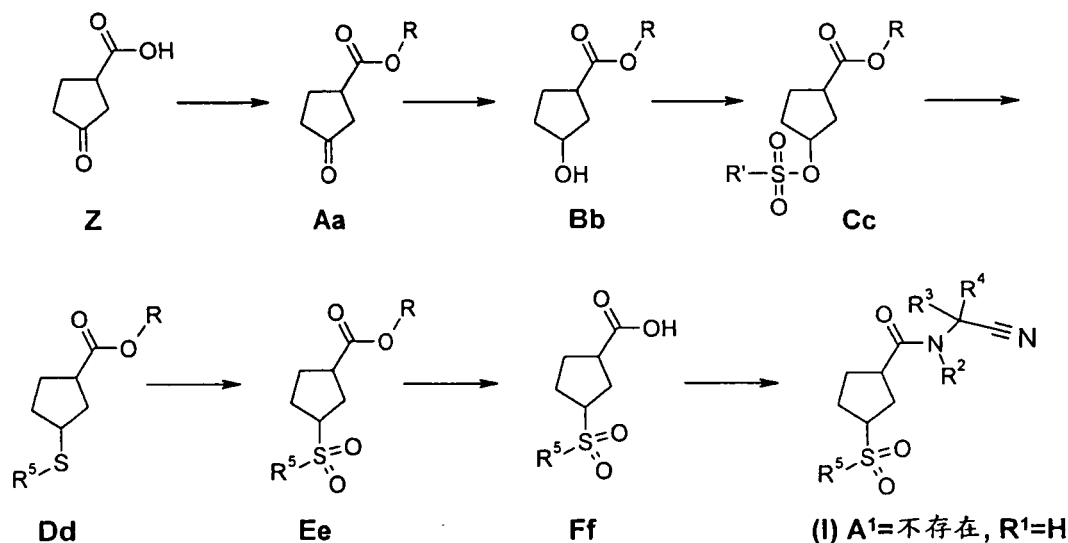


**R** = 甲基、乙基或第三-丁基。**R'** = 甲基、CF<sub>3</sub>、對-甲基-苯基或對-硝基-苯基。

其中 A<sup>1</sup>=-CH<sub>2</sub>O- 之式 (I) 化合物可如圖式 5 中所概述，自 (1R,2R)-4-酮基-環戊烷-1,2-二羧酸單乙酯 **O** 開始製成。可使化合物 **O** 接受適當還原劑，譬如硼氫化鈉，以獲得醇 **P**，其可以兩步驟程序被轉化成矽烷基醚 **R**。此兩步驟方法係同時採用矽烷基醚與矽烷基酯形成，使用氯化第三-丁基二甲基矽烷，於咪唑存在下，以獲得化合物 **Q**，伴隨著該矽烷基

酯，使用鹼譬如  $K_2CO_3$  之後續水解作用。酸 **R** 之轉化成醇 **S** 可使用還原劑，譬如  $BH_3$ -THF，較佳在低溫下達成。**S** 與一級烷基鹵化物(較佳為一級烷基碘化物)，於氧化銀存在下之反應，會造成形成類型 **T** 化合物。或者，可使化合物 **S** 與酚衍生物(或其相應之雜芳族化合物)，於 Mitsunobu 條件下反應，以獲得類型 **T** 化合物。矽烷基醚分裂以獲得醇類 **U** 可使用氟化物試劑譬如 HF-吡啶達成。關於所形成醇類 **U** 之轉化成硫醚化合物 **W**，係首先使化合物 **U** 之羥官能基轉化成甲烷磺酸鹽，其方式是與氯化甲烷磺醯，於 TEA 存在下反應，然後，使此中間物 **V** 與適當硫醇，於鹼譬如 NaH、LiHMDS、TEA 或 DIPEA 存在下反應。所獲得硫醚之氧化作用可以適當氧化劑譬如  $H_2O_2$ 、生氧劑(Oxone)或 mCPBA 達成，而產生化合物 **X**。化合物 **X** 之酯官能基，使用鹼譬如 LiOH、NaOH 或 KOH 之皂化作用，接著為酸類 **Y** 與適當  $\alpha$ -胺基腈衍生物之醯胺偶合，係釋出所要之式 (I) 化合物。醯胺偶合步驟可使用標準方法，採用偶合試劑，譬如 BOP-Cl、TBTU、BOP、PyBop、HATU、EDCI/HOBT、DIC/HOBT 或 DCC/HOBT，或採用氯甲酸烷酯譬如氯甲酸乙酯或氯甲酸異丁酯而進行，以在與胺衍生物反應之前形成混合酐。其中  $A^1 = -CH_2O-$  之差向立體異構化合物 (I) 可藉由標準層析方法譬如 HPLC 分離。若  $R^5 =$  經取代之苯基，則進一步改質係可類似關於圖式 4 所述之方法。

圖式 6

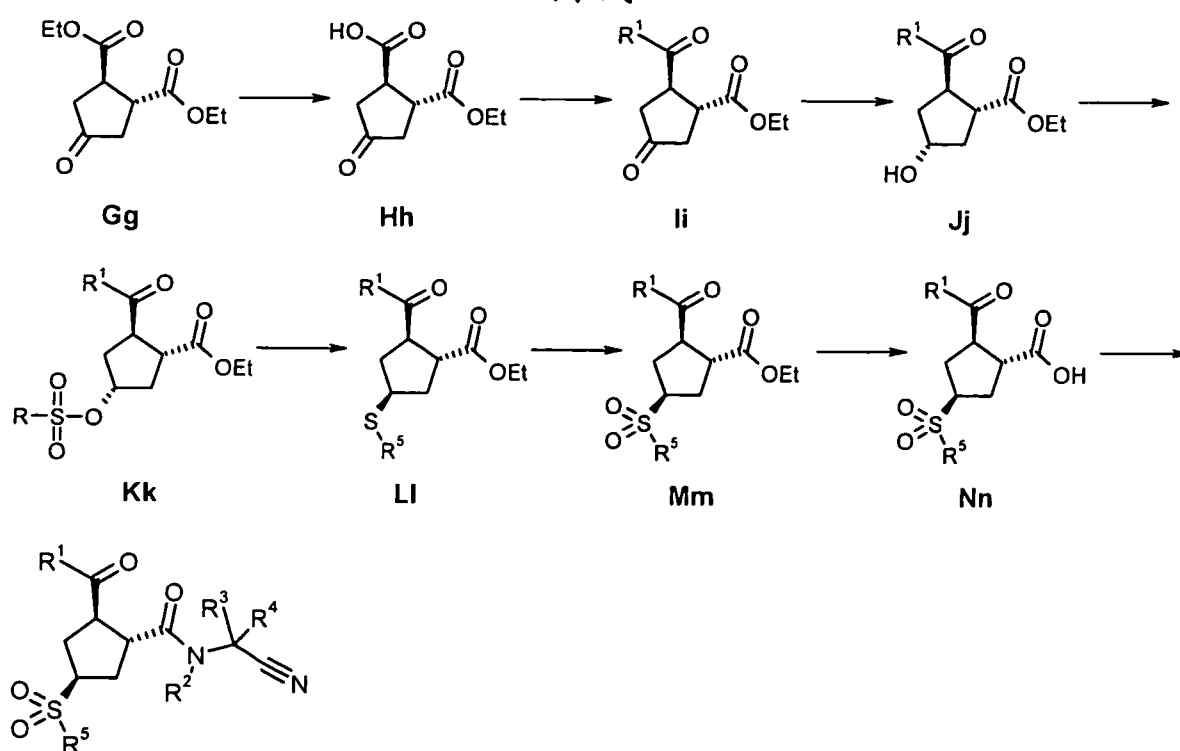


**R** = 如上文定義之 **R'**。

其中  $R^1=H$  且其中  $A^1$  係不存在之式 (I) 化合物之一種可能製備，係概述於圖式 6 中。3-酮基-環戊烷羧酸 **Z** 可藉由標準方法被轉化成其相應之羧酸酯類 **Aa**。例如，為獲得第三-丁酯 **Aa**，適當條件係為與第三-丁醇，於適當偶合試劑譬如 DCC/DMAP 存在下之反應。**Aa** 與還原劑，譬如硼氫化鈉，較佳在低溫下之反應，會造成形成羥基化合物 **Bb**。化合物 **Bb** 之轉化成類型 **Ee** 化合物可類似化合物 **F** 之所述轉化成 **H** (圖式 1) 達成。該酯之分裂以獲得類型 **Ff** 化合物可以試劑，譬如 LiOH、NaOH 或 KOH，或在第三-丁酯之情況下，於酸性條件下，以試劑譬如三氟醋酸而達成。類型 **Ff** 酸類可於最後醯胺偶合步驟中，以適當  $\alpha$ -胺基腈，類似關於圖式 1 或 5 所述之方法，被轉化成其相應之式 (I) 化合物。



圖式 7

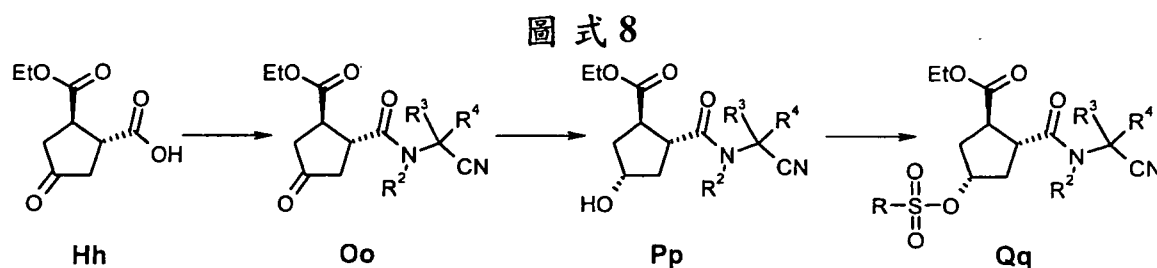


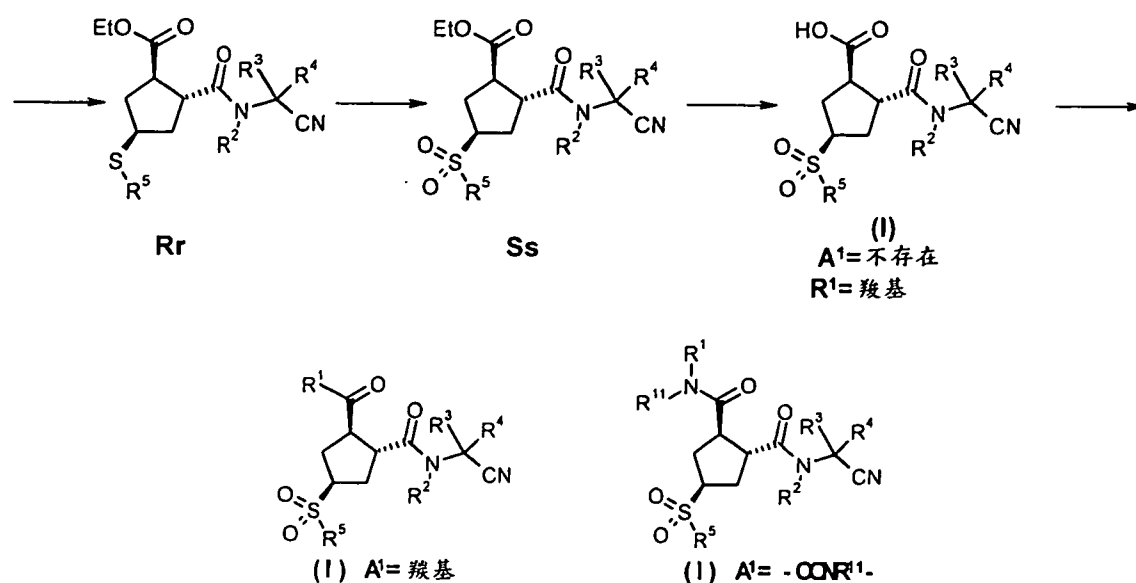
(I)  $A^1$  = 羰基

$R$  = 如上文定義之  $R'$ 。

製備其中  $A^1$  = 羰基之式 (I) 化合物之一般方法係概述於圖式 7 中。(1*R*,2*R*)-4-酮基-環戊烷-1,2-二羧酸單乙酯 **Hh** 可自外消旋二乙基酯 **Gg** (根據 Synthesis 2003, 1, 136 中所述之程序合成) 開始, 藉由酵素對掌選擇性單酯水解作用製成。關於二酯 **Gg** 之對掌選擇性單水解作用之適當酵素, 係為水解酶, 譬如脂肪酶、酯酶、膽固醇脂酶、蛋白酶、醯基轉移酶等。適當酵素係轉變為來自南極假絲酵母之脂肪酶(形式 B), 其市售製劑為 CALB L (一種液體酵素配方, 得自 Novozymes, Bagsvaerd, Denmark)。對掌選擇性水解作用係以下述方式進行, 使適當酵素與經乳化在緩衝水溶液中之二酯受質 **Gg** 接觸, 藉由激烈攪拌, 歷經一段時期, 於此段期間內對掌異

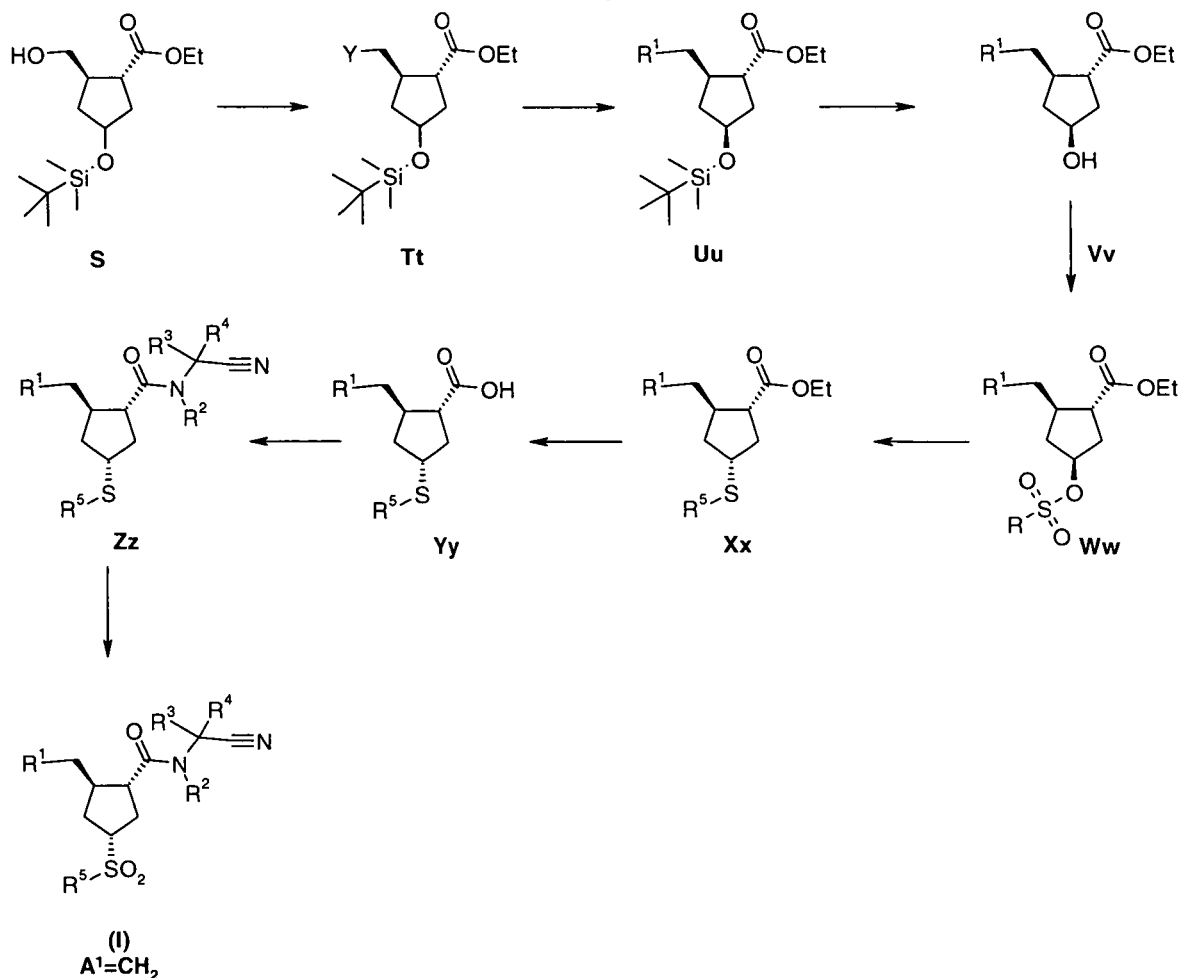
構物過量之所形成酸 **Hh** 係保持高於 95% (<50% 轉化率)。適當緩衝劑為常用於生物化學中之習用緩衝劑，在 pH 5-9 較佳為 6-8 之範圍內。於反應過程中，反應混合物之 pH 值係藉由添加鹼，較佳為 NaOH 或 KOH-溶液，而被保持固定在所選定之數值下。添加劑，譬如鹽、溶劑(水可溶混或不可溶混)、多羥醇類或 PEG，可提昇活性及/或對掌選擇性。在南極假絲酵母脂肪酶 B 之情況中，使用醋酸鎂(例如 50 mM)及比較上低之 pH 值為 pH 6.2，係對於對掌選擇性為有利。該酵素可在較低溫度(0-25°C)下施用，以提昇對掌選擇性。作為一種替代方式，該酵素可以固定化形式使用。酸 **Hh** 與適當二級或一級胺類，使用標準偶合條件，採用偶合試劑譬如 BOP-Cl、TBTU、BOP、PyBop、HATU、EDCI/HOBT、DIC/HOBT 或 DCC/HOBT 之反應，會造成形成類型 **Ii** 化合物。酮衍生物 **Ii** 之轉化成醇類 **Jj** 可藉由酵素還原作用，使用酵素，譬如得自 Codexis (Jülich 對掌性溶液 GMBH, Codexis 公司, Prof. Rehm Str. 1, 52428 Jülich, Germany) 之酮還原酶 KRED-NADP-131 而達成。**Jj** 化合物之轉化成其相應之式 (I) 化合物可類似關於圖式 1 或 5 所述之方法達成。





達成其中  $\text{A}^1 = \text{羧基}$  之式 (I) 化合物或其中  $\text{A}^1 = -\text{CONR}^{11}-$  之式 (I) 化合物之替代途徑，係概述於圖式 8 中。可使 (1*R*,2*R*)-4-酮基-環戊烷-1,2-二羧酸單乙酯 **Hh** 與適當  $\alpha$ -胺基脒衍生物，使用標準醯胺偶合條件反應，以獲得類型 **Oo** 化合物。酮類 **Oo** 與還原劑，譬如硼氫化鈉，較佳在低溫下之反應，係釋出醇類 **Pp**。轉化成衍生物 **Ss** 係需要 **Pp** 之羥官能基轉變成脫離基，與適當硫醇之反應，及硫醚 **Rr** 之後續氧化成其相應之砜類 **Ss**。此反應順序可類似關於圖式 1 或 5 所述之同樣方法進行。可使衍生物 **Ss** 與試劑譬如 LiOH、NaOH 或 KOH 反應，以獲得其中  $\text{R}^1 = \text{羧基}$  且  $\text{A}^1$  係不存在之式 (I) 化合物。此等酸類可進一步經由與適當二級或一級胺反應，使用標準偶合條件，採用偶合試劑譬如 BOP-Cl、TBTU、BOP、PyBop、HATU、EDCI/HOBT、DIC/HOBT 或 DCC/HOBT 而被改質，以獲得其中  $\text{A}^1 = \text{羧基}$  或  $\text{A}^1 = -\text{CONR}^{11}-$  之式 (I) 化合物。若  $\text{R}^5 = \text{經取代之苯基}$ ，則進一步改質係可類似關於圖式 4 所述之方法。

圖式 9

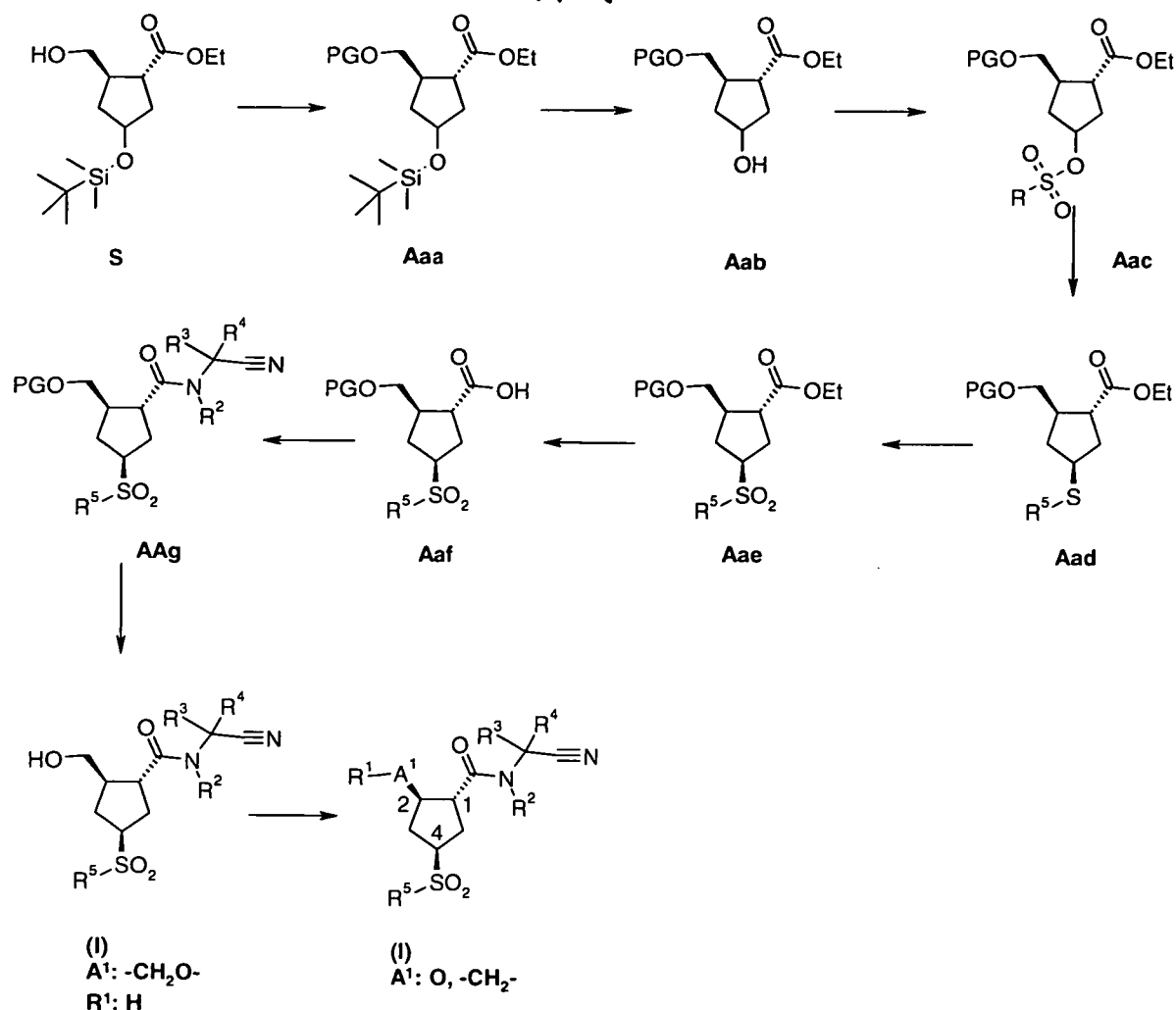


R = 如上文定義之 R'。

達成其中 A<sup>1</sup>=-CH<sub>2</sub>- 之式 (I) 化合物之替代途徑係概述於圖式 9 中。在一級醇類 S 使用標準條件轉化成鹵素或擬鹵素 (指出 Y 在上文圖式中) 例如甲烷磺酸鹽之後，此擬鹵素可被親核劑譬如醇之胺置換。視情況，此非對映異構物之原始混合物可使用標準急驟式層析或 HPLC，使用對掌固定相分離。然後，化合物 Uu 係使用圖式 5 中所概述之順序被轉化成式 (I) 化合物。

若 R<sup>5</sup>=經取代之苯基，則進一步改質係可類似關於圖式 4 所述之方法。

圖式 10



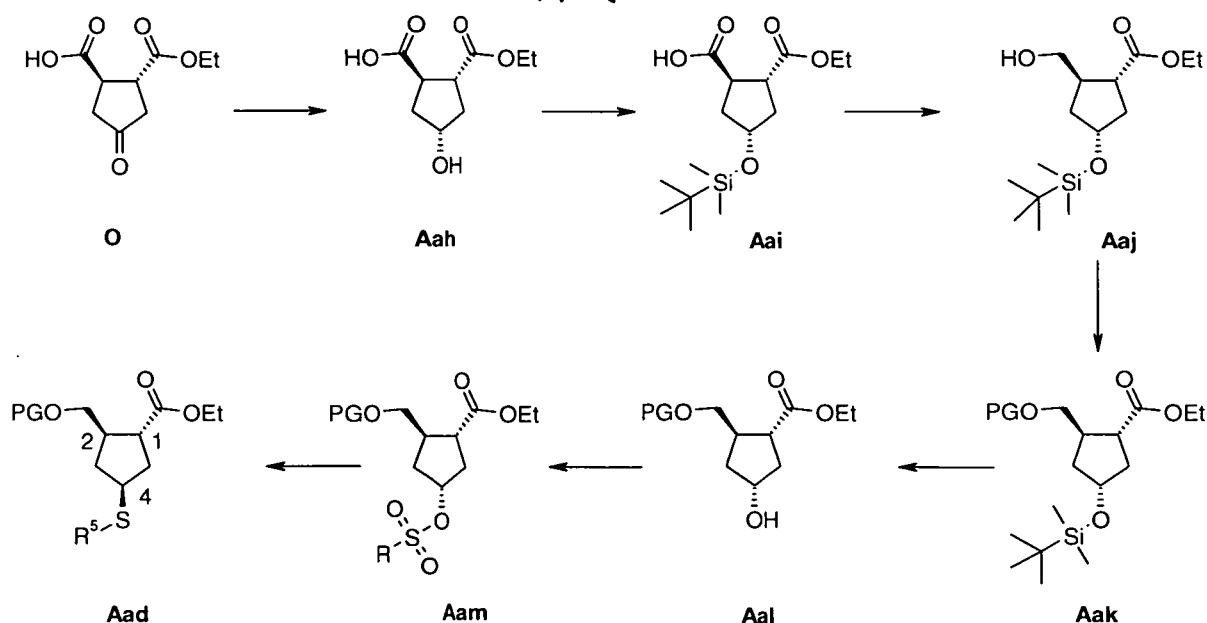
R = 如上文定義之 R'。

達成其中 A<sup>1</sup>=O 或 -CH<sub>2</sub>- 之式 (I) 化合物之替代途徑係概述於圖式 10 中。此途徑係允許 R<sup>1</sup>-A<sup>1</sup> 之晚期衍化作用，有利於發掘此區域之結構-活性關係。一級醇類 S 係被適當保護基保護，舉例但並不限於利用三苯甲基，使用標準條件 (參閱有機合成之保護基，第 3 版；T. W. Greene & P. G. M. Wuts；Wiley Interscience 版)。然後，在位置 1 與 4 上之取代基係根據圖式 5 中所概述之描述進一步經處理，以獲得化合物 AAg。此非對映異構混合物可在合成過程中，利用急驟式層析或 HPLC，以對掌固定相分離。保護基之分裂係釋出一級醇。此醇可

被轉化成鹵素，使用由熟諳此藝者已知之方法，例如與氟化全氟-1-丁烷磺醯及三乙胺.參氫氟化物鹽之混合物反應，係導致氟基衍生物。或者，還原性醚化作用，使用舉例但並不限於利用氟化無水鐵(III)與三乙基矽烷，以適當酮，可用以產生其中  $A^1$ :  $-\text{CH}_2\text{O}-$  且  $R^1$ =脂族殘基之化合物。此外，當  $A^1$ :  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ，且  $R^1$ =芳族或雜芳族殘基時，Mitsunobu 反應係為所選擇之方法。

若  $R^5$ =經取代之苯基，則進一步改質係可類似關於圖式 4 所述之方法。

圖式 11



$R$  = 如上文定義之  $R'$ 。

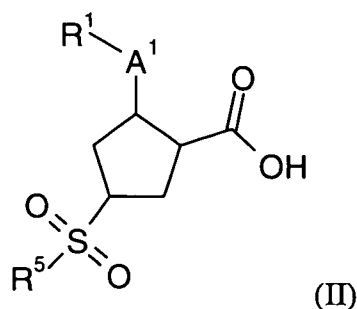
允許化合物 **Aad** 之非對映異構-與對掌-選擇性合成之替代途徑係概述於圖式 11 中。酮 **O** 可以非對映異構選擇性方式，利用酵素還原。關於酮 **O** 之非對映異構選擇性還原作用之適當酵素，係為還原酶。適當酵素係轉變為市售製劑 KRED (得自 Codexis)。非對映異構選擇性還原作用係以下述方式進

行，使適當酵素與經乳化在緩衝水溶液中之酮受質 **O** 接觸，藉由激烈攪拌，歷經一段時期，於此段期間內所形成醇 **Aah** 之非對映異構百分比係保持高於 90%。適當緩衝劑為常用於生物化學中之習用緩衝劑，在 pH 5-9 較佳為 6-8 之範圍內。作為一種替代方式，該酵素可以固定化形式使用。

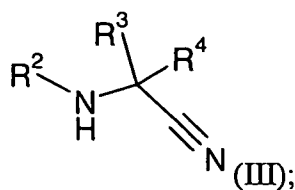
在引進矽烷基保護基於醇與酸兩者上，接著於鹼性條件中之化學選擇性分裂成羧酸酯保護基之後，自由態酸係被還原成一級醇 **Aaj**。然後，此一級醇係以適當保護基保護，舉例但並不限於利用對-甲氧基-苄基，使用標準條件(參閱有機合成之保護基，第 3 版；T. W. Greene & P. G. M. Wuts；Wiley Interscience 版)。化合物 **Aak** 可相繼地被轉變成 **Aad**，使用已在圖式 5 中所述之順序。

本發明亦關於一種製備式 (I) 化合物之方法，其包括下列步驟之一：

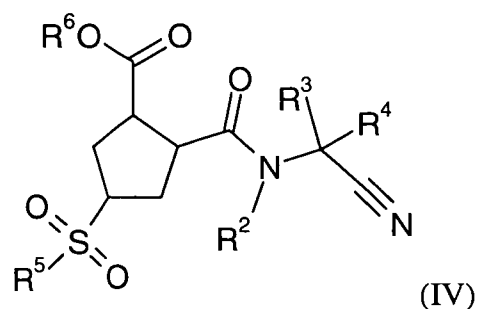
(a) 式 (II) 化合物



於式 (III) 化合物存在下之反應

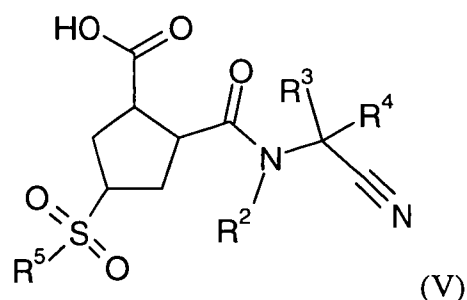


(b) 式 (IV) 化合物



於鹼存在下之反應；或

(c) 式 (V) 化合物



於  $R^1NH_2$  或  $R^1R^{11}NH$  及偶合劑或活化劑存在下之反應；其中  $R^{11}$ ,  $R^1$  至  $R^5$  及  $A^1$  均如上文定義，且其中  $R^6$  為烷基。

步驟 (a) 可藉由於式 (III) 化合物存在下，與作用劑譬如 BOP-Cl、TBTU、BOP、PyBop、HATU、EDCI/HOBT、DIC/HOBT 或 DCC/HOBT 之反應，或採用氯甲酸烷酯譬如氯甲酸乙酯或氯甲酸異丁酯作為活化劑之前，使式 (II) 化合物活化而達成。此反應較佳係在惰性溶劑中，譬如乙腈或 DMF，於鹼存在下，譬如 TEA 或 DIPEA，在  $-20^\circ\text{C}$  與  $50^\circ\text{C}$  間之溫度下進行。較佳情況是，反應係使用作為活化劑之 EDCI/HOBT 或 HATU，於 DIPEA 存在下，在作為溶劑之 DMF 中，於室溫下進行。

於步驟 (b) 中， $R^6$  較佳為甲基或乙基，更佳為乙基。鹼為例如 LiOH、NaOH 或 KOH。反應可在作為溶劑之水中，或在含有水與溶劑譬如甲醇、THF 或二氧陸圓之溶劑混合物中



進行。溫度較佳係在 0°C 與 100°C 之間。LiOH 較佳係於室溫下被使用於甲醇、THF 及水之溶劑混合物中。

於步驟(c)中，偶合試劑可為 BOP-Cl、TBTU、BOP、PyBop、HATU、EDCI/HOBT、DIC/HOBT 或 DCC/HOBT。氯甲酸烷酯，譬如氯甲酸乙酯或氯甲酸異丁酯，係為較佳活化劑。此反應較佳係在惰性溶劑中，譬如乙腈或 DMF，於鹼譬如 TEA 或 DIPEA 存在下進行。溫度較佳係在 -20°C 與 50°C 之間。反應較佳係使用作為活化劑之 EDCI/HOBT 或 HATU，於 DIPEA 存在下，在作為溶劑之 DMF 中，於室溫下進行。

作為治療活性物質使用之式(I)化合物亦為本發明之一項目的。

本發明之進一步目的係為包含式(I)化合物與治療上惰性載劑之醫藥組合物。

本發明亦關於式(I)化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療或預防糖尿病、動脈粥瘤硬化、腹主動脈之動脈瘤、末梢動脈疾病或糖尿病患者之腎病。

式(I)化合物，當根據本發明之方法製造時，亦為本發明之一項目的。

本發明係進一步關於一種治療或預防糖尿病、動脈粥瘤硬化、腹主動脈之動脈瘤、末梢動脈疾病或糖尿病患者之腎病之方法，此方法包括投予有效量之式(I)化合物。

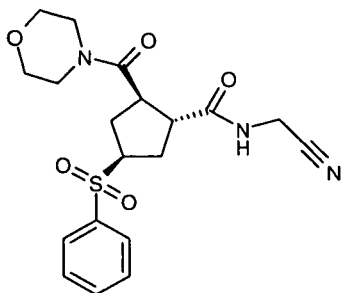
本發明現在係藉由未具有限制特性之下述實例說明。

## 【實施方式】

### 實例

## 實例 1

## (1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺



## 步驟 1：(1R,2R)-4-酮基-環戊烷-1,2-二羧酸單乙酯

使 60.44 克外消旋-反式-4-酮基-環戊烷-1,2-二羧酸二乙基酯 (根據 E. Lee-Ruff 等人, J. Org. Chem. 59, 2114, 1994 或 J. Mittendorf 等人, Synthesis, 136, 2003 製成) 在激烈攪拌下, 於 1.16 升 5 mM 2-嗎福啉基乙烷磺酸、50 mM 醋酸鎂緩衝劑 pH 6.2 中乳化。添加 1.94 毫升 CALBL (得自 Novozymes, Denmark 之液體酶配方), 並在激烈攪拌下, 藉由自動化添加 (pH-控制) 1.0M NaOH-溶液, pH 係被恒定保持在 6.2 下。於達到 45% 轉化率 (約 42 小時反應時間; 根據於方法控制中之 GC, 所形成酸之對掌異構物過量仍然 >95%) 後, 添加 1.0 升二氯甲烷。將水相以 3 x 1.5 升二氯甲烷洗滌, 使用 85% 磷酸設定至 pH 3.0, 且以 4 x 1.0 升醋酸乙酯萃取。使合併之醋酸乙酯相以硫酸鈉脫水乾燥, 蒸發, 及在高真空下乾燥過夜, 獲得 24.40 克標題化合物, 為白色結晶: MS: 199.1 (M-H); >99% GC;  $[\alpha]_{589}^{20^\circ\text{C}} = -101.2^\circ$  (c 1.0; EtOH); 對掌性 GC: 95% ee [BGB-176, 30m x 0.25 毫米; H2; 100 °C 至 200 °C, 伴隨著 2 °C / 分鐘]。

## 步驟 2：(1R,2R)-2-(嗎福啉-4-羰基)-4-酮基-環戊烷羧酸乙酯

於 (1R,2R)-4-酮基-環戊烷-1,2-二羧酸單乙酯 (10.0 毫莫耳) 在四氫呋喃 (25 毫升) 中之混合物內，隨後添加嗎福啉 (11 毫莫耳)、三乙胺 (70 毫莫耳)、1-羥基苯并三唑水合物 (20 毫莫耳) 及 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDC, 20 毫莫耳)，並在 22°C 下持續攪拌 4 小時。使混合物於醋酸乙酯與 1N HCl 水溶液之間作分液處理，將有機層以飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液洗滌，脫水乾燥，及蒸發，而得標題化合物，為淡褐色油。MS: 270.3 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 3: (1R,2R,4R)-4-羥基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸乙酯

將 7.77 克 (1R,2R)-2-(嗎福啉-4-羰基)-4-酮基-環戊烷羧酸乙酯在 148 毫升緩衝水溶液 (10 mM 2-(N-嗎福啉基)乙烷磺酸; 0.5M D-葡萄糖 [2.7 當量]; 2 mM 氯化鎂) 中之混合物調整至 pH 6.5。於攪拌下，還原作用係藉由添加輔因子 NADP (779 毫克 [0.03 當量])、輔因子再生作用酶-葡萄糖脫氫酶 (77 毫克 GDH 102 [Codexis]) 及還原酶 (387 毫克 KRED-NADP-131 [Codexis]) 開始。在 21 小時反應時間期間，藉由添加 31.9 毫升 1M NaOH，pH 係被保持在 pH 6.5 下。在此時間點下，將反應混合物與先前進行之使用試驗物質摻合，其中使 1.5 克 (1R,2R)-2-(嗎福啉-4-羰基)-4-酮基-環戊烷羧酸乙酯於正確所述之條件下還原。在攪拌下，將混合物調整至 pH 2.8，以 43.6 克氯化鈉飽和，並於添加 17 克助濾劑-代卡利特矽藻土-與 300 毫升醋酸乙酯後，攪拌至少 10 分鐘。接著移除助濾劑，且將濾液調整至 pH 7.0，然後萃取。將水相以 300 毫升醋酸乙酯萃取兩次。合併之有機相以硫酸鈉之處理，蒸發，及在高真空下乾燥過夜，產

生 8.73 克 (1R,2R,4R)-4-羥基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸乙酯，為淡黃色油。MS：272.1 (M+H)<sup>+</sup>；對掌性 GC：ee 95.2% [BGB-176，30m；H<sub>2</sub>；2°C / 分鐘，150°C 至 220°C]。

步驟 4：(1R,2R,4R)-4-甲烷磺醯氧基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸乙酯

於 (1R,2R,4R)-4-羥基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸乙酯 (1.0 毫莫耳) 在二氯甲烷 (5 毫升) 中之溶液內，在 5°C 下添加三乙胺 (2.2 毫莫耳) 與氯化甲烷磺醯 (2.2 毫莫耳)，並持續攪拌 1 小時。使混合物於 1N HCl 水溶液與醋酸乙酯之間作分液處理，使有機層脫水乾燥，蒸發，及在矽膠上使用醋酸乙酯層析，獲得 (1R,2R,4R)-4-甲烷磺醯氧基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸乙酯，為無色油。MS：350.4 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 5：(1R,2R,4S)-2-(嗎福啉-4-羰基)-4-苯基硫基-環戊烷羧酸乙酯

在 22°C 下，於硫酚 (0.41 毫莫耳) 在 THF (4 毫升) 中之溶液內，添加 NaH (55%，於油中，0.41 毫莫耳)，並持續攪拌，直到氣體釋出停止。於混合物中，添加 (1R,2R,4R)-4-甲烷磺醯氧基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸乙酯 (0.28 毫莫耳) 在 THF (4 毫升) 中之溶液，且在 50°C 下持續攪拌，直到反應完成為止。使混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理，使有機層脫水乾燥，蒸發，及將殘留物於矽膠上使用環己烷與醋酸乙酯之混合物層析，而得標題化合物，為淡黃色油。MS：364.5 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 6：(1R,2R,4S)-4-苯磺醯基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸

## 乙酯

於 (1R,2R,4S)-2-(嗎福啉-4-羰基)-4-苯基硫基-環戊烷羧酸乙酯 (0.1 毫莫耳) 在二氯甲烷 (1 毫升) 中之溶液內，添加間-氯過苯甲酸 (70%，0.4 毫莫耳) 在二氯甲烷 (2 毫升) 中之溶液，並在 22°C 下持續攪拌，直到反應完成為止。使混合物與 NaHSO<sub>3</sub> 水溶液一起激烈振盪，將有機層以 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液與水洗滌，使有機層脫水乾燥，蒸發，及將殘留物於矽膠上使用環己烷與醋酸乙酯之混合物層析，而得標題化合物，為無色油。MS：396.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 7：(1R,2R,4S)-4-苯磺醯基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸

於 (1R,2R,4S)-4-苯磺醯基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸乙酯 (1.35 毫莫耳) 在 THF (10 毫升) 中之溶液內，添加 LiOH (3.0 毫莫耳) 在水 (3 毫升) 與甲醇 (3 毫升) 中之溶液，並在 22°C 下持續攪拌，直到反應完成為止。使混合物蒸發，並使殘留物於醋酸乙酯與鹽酸 (0.1N) 之間作分液處理，使有機層脫水乾燥，及蒸發，而得標題化合物，為無色泡沫物。MS：368.1 (M+H)<sup>+</sup>。

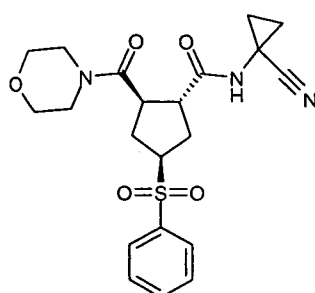
步驟 8：(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸  
氰基甲基-醯胺

將 (1R,2R,4S)-4-苯磺醯基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸 (0.1 毫莫耳) 與胺基-乙腈鹽酸鹽 (0.12 毫莫耳) 在二甲基甲醯胺 (0.5 毫升) 中之混合物，隨後以二異丙基乙胺 (0.5 毫莫耳)、1-羥基苯并三唑水合物 (0.2 毫莫耳) 及 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDC，0.2 毫莫耳) 處理，並在 22°C 下

持續攪拌過夜。將混合物於RP-18管柱上藉製備型HPLC，使用乙腈與水之混合物之梯度液純化，獲得(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺，為白色固體。MS：406.5 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例 2

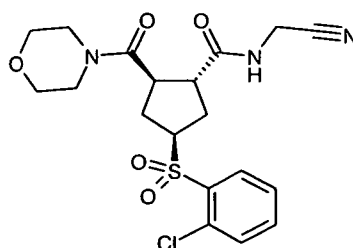
(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 1，於步驟 8 中，使用 1-胺基-1-環丙烷甲腈鹽酸鹽代替胺基乙腈鹽酸鹽而製成。無色固體。MS：432.4 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例 3

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺

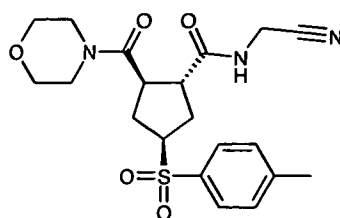


標題化合物係類似實例 1，於步驟 5 中，使用 2-氯基硫酚代替硫酚而製成。無色固體。MS：440.1 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例 4

(1R,2R,4R)-2-(嗎福啉-4-羰基)-4-(甲苯-4-磺醯基)-環戊烷羧酸

基 甲 基 - 醯 胺

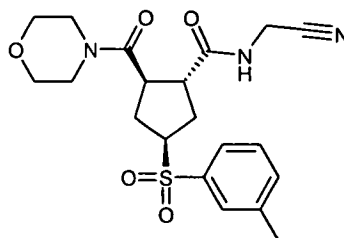


標題化合物係類似實例 1，於步驟 5 中，使用 4-甲苯硫醇代替硫酚而製成。無色油。MS：420.3 (M+H)<sup>+</sup>。

實 例 5

(1R,2R,4R)-2-(嗎福啉-4-羰基)-4-(甲苯-3-磺醯基)-環戊烷羧酸氰

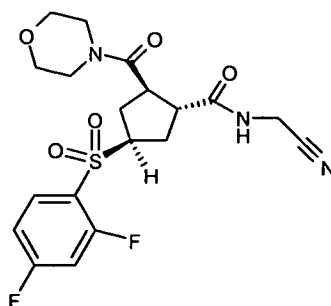
基 甲 基 - 醯 胺



標題化合物係類似實例 1，於步驟 5 中，使用 3-甲苯硫醇代替硫酚而製成。無色油。MS：420.3 (M+H)<sup>+</sup>。

實 例 6

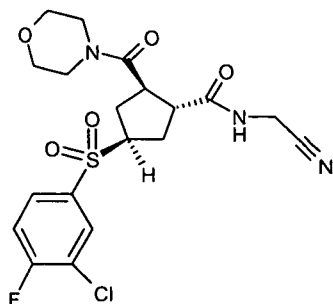
(1R,2R,4R)-4-(2,4-二氟-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸  
酸 氰 基 甲 基 - 醯 胺



標題化合物係類似實例 1，於步驟 5 中，使用 2,4-二氟硫酚代替硫酚而製成。無色油。MS：442.4 (M+H)<sup>+</sup>。

實 例 7

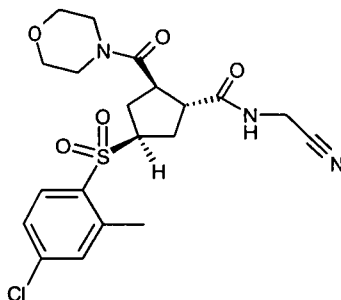
(1R,2R,4R)-4-(3-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷  
羧酸氰基甲基-醯胺



標題化合物係類似實例 1，於步驟 5 中，使用 3-氯基-4-氟基磺醯代替磺醯而製成。無色油。MS：458.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 8

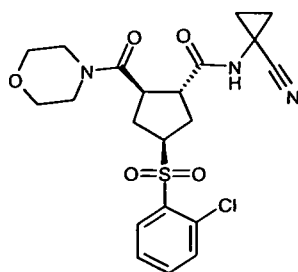
(1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷  
羧酸氰基甲基-醯胺



標題化合物係類似實例 1，於步驟 5 中，使用 4-氯基-2-甲基磺醯代替磺醯而製成。無色固體。MS：454.0 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 9

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸(1-  
氯基-環丙基)-醯胺

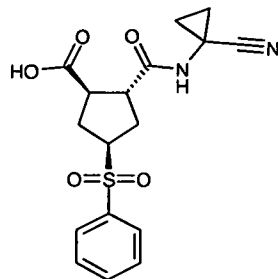




標題化合物係類似實例3，於步驟8中，使用1-胺基-1-環丙烷甲腈鹽酸鹽代替胺基乙腈鹽酸鹽而製成。無色固體。  
MS: 466.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 10

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-環戊烷羧酸



步驟1: (1R,2R)-2-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-4-酮基-環戊烷羧酸乙酯

(1R,2R)-4-酮基-環戊烷-1,2-二羧酸單乙酯與1-胺基-環丙烷甲腈鹽酸鹽之反應係類似實例1步驟8進行，產生標題化合物，為無色固體。MS: 265.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟2: (1R,2R,4R) 與 (1R,2R,4S)-2-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-4-羥基-環戊烷羧酸乙酯

於(1R,2R)-2-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-4-酮基-環戊烷羧酸乙酯(0.38毫莫耳)在THF(2.0毫升)中之溶液內，在-15℃下添加硼氫化鈉(0.38毫莫耳)，並持續攪拌4小時。使混合物於1N HCl水溶液與醋酸乙酯之間作分液處理，使有機層脫水乾燥，蒸發，及將殘留物於矽膠上使用醋酸乙酯層析，獲得(1R,2R)-2-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-4-羥基-環戊烷羧酸乙酯，為差向立體異構物之2:1混合物，為無色固體。MS: 267.0 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟3：(1R,2R,4R) 與 (1R,2R,4S)-2-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-4-甲烷磺醯氧基-環戊烷羧酸乙酯

根據得自實例1步驟4之程序，使得自步驟2之(1R,2R,4R) 與 (1R,2R,4S)-2-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-4-羥基-環戊烷羧酸乙酯之混合物轉化成其相應之甲烷磺酸鹽，獲得(1R,2R)-2-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-4-甲烷磺醯氧基-環戊烷羧酸乙酯，為差向立體異構物之2:1混合物，為無色固體。MS：345.0 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟4：(1R,2R,4R)-2-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-4-苯基硫基-環戊烷羧酸乙酯

得自步驟3之(1R,2R,4R)和(1R,2R,4S)-2-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-4-甲烷磺醯氧基-環戊烷羧酸乙酯之混合物與硫酚之反應係類似實例1步驟5進行，產生粗製物質，將其在矽膠上使用正-庚烷/EtOAc (3:2)純化，以第一種溶離份獲得所要之(1R,2R,4R)-2-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-4-苯基硫基-環戊烷羧酸乙酯，為無色油。MS：359.2 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟5：(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-環戊烷羧酸乙酯

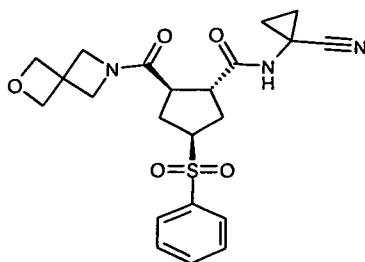
(1R,2R,4R)-2-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-4-苯基硫基-環戊烷羧酸乙酯之氧化作用係類似實例1步驟6進行，且產生(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-環戊烷羧酸乙酯，為白色固體。MS：391.2 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟6：(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-環戊烷羧酸

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-環戊烷羧酸乙酯之酯之水解作用係類似實例1步驟7達成，而產生標題酸，為白色結晶。MS：361.1 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 11

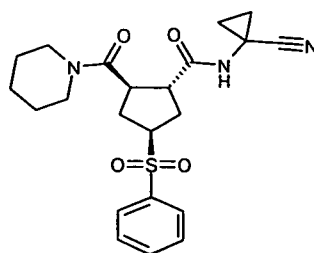
(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(2-氧-6-氮-螺[3.3]庚烷-6-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係使用如實例1步驟8中所述之程序，經由(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-環戊烷羧酸(實例10)與2-氧-6-氮-螺[3.3]庚烷(根據G. Wuitschik等人, Angew. Chem., Int. Ed., 47, 4512, 2008製成)之反應而製成。無色泡沫物。MS：444.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 12

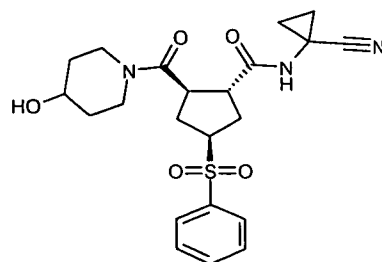
(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(六氫吡啶-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例11，使用六氫吡啶代替2-氧-6-氮-螺[3.3]庚而製成。無色固體。MS：430.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 13

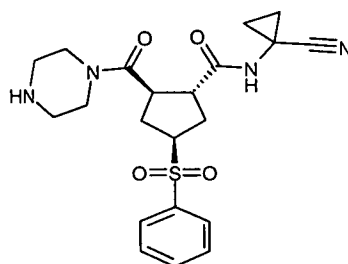
(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(4-羥基-六氫吡啶-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 11，使用 4-羥基-六氫吡啶代替 2-氧-6-氮-螺[3.3]庚而製成。無色固體。MS：446.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 14

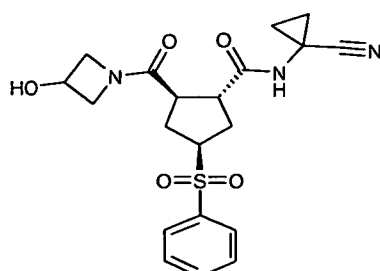
(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(六氫吡啶-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 11，使用六氫吡啶代替 2-氧-6-氮-螺[3.3]庚而製成。無色固體。MS：431.3 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 15

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(3-羥基-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

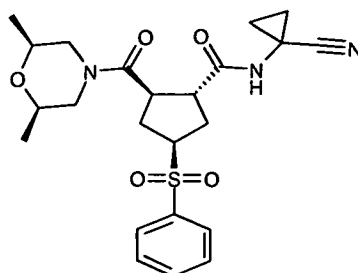


標題化合物係類似實例 11，使用一氮四環-3-醇代替 2-氧-6-

氮-螺[3.3]庚而製成。無色固體。MS：418.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 16

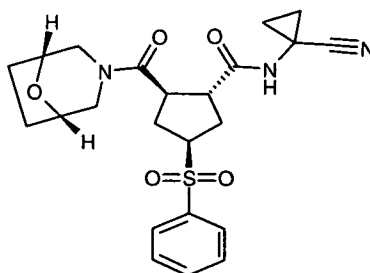
(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-((2S,6R)-2,6-二甲基-嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 11，使用順式-2,6-二甲基嗎福啉代替 2-氧-6-氮-螺[3.3]庚而製成。無色固體。MS：460.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 17

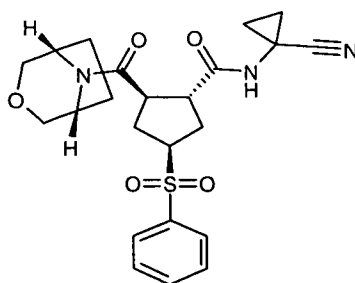
(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-((1R,5S)-8-氧-3-氮-雙環并[3.2.1]辛烷-3-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 11，使用 8-氧-3-氮雙環并[3.2.1]辛烷代替 2-氧-6-氮-螺[3.3]庚而製成。無色固體。MS：458.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 18

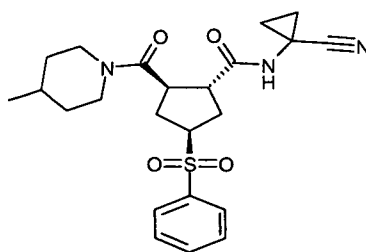
(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-((1R,5S)-3-氧-8-氮-雙環并[3.2.1]辛烷-8-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 11，使用 (1R,5S)-3-氧-8-氮-雙環并 [3.2.1]辛烷 (根據 S. Jolidon 等人，中間物專利申請案 WO2006082001 製成) 代替 2-氧-6-氮-螺 [3.3]庚而製成。無色固體。MS：458.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 19

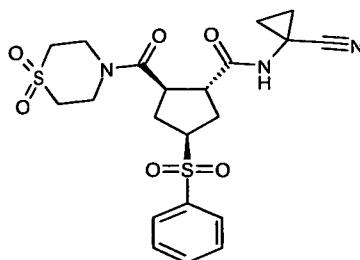
(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(4-甲基-六氫吡啶-1-羰基)-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 11，使用 4-甲基六氫吡啶代替 2-氧-6-氮-螺 [3.3]庚而製成。無色固體。MS：444.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 20

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(1,1-二酮基-1-硫代嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺

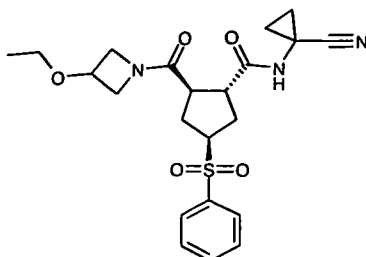


標題化合物係類似實例 11，使用硫代嗎福啉-1,1-二氧化物

代替 2-氧-6-氮-螺[3.3]庚而製成。無色固體。MS: 480.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 21

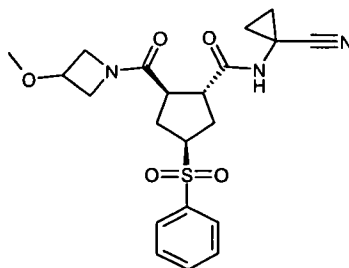
(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(3-乙氧基-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 11，使用 3-乙氧基-1-氮四環代替 2-氧-6-氮-螺[3.3]庚而製成。無色固體。MS: 446.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 22

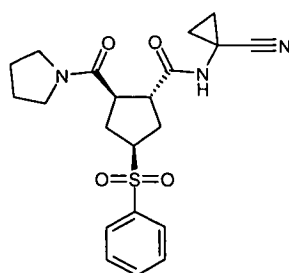
(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(3-甲氧基-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 11，使用 3-甲氧基-1-氮四環代替 2-氧-6-氮-螺[3.3]庚而製成。淡黃色固體。MS: 432.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 23

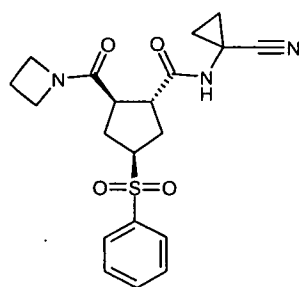
(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 11，使用四氫吡咯代替 2-氧-6-氮-螺 [3.3]庚而製成。無色固體。MS：416.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 24

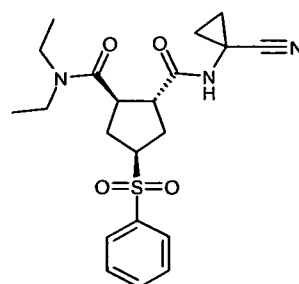
(1R,2R,4R)-2-(一氮四環-1-羰基)-4-苯磺醯基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 11，使用一氮四環代替 2-氧-6-氮-螺 [3.3]庚而製成。無色固體。MS：402.3 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 25

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-環戊烷-1,2-二羧酸 1-[(1-氰基-環丙基)-醯胺]2-二乙基醯胺

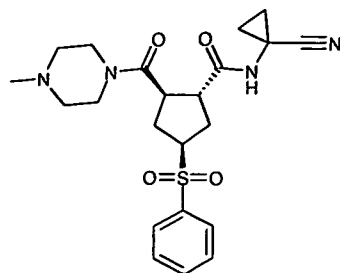


標題化合物係類似實例 11，使用二乙胺代替 2-氧-6-氮-螺 [3.3]庚而製成。無色固體。MS：418.3 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 26



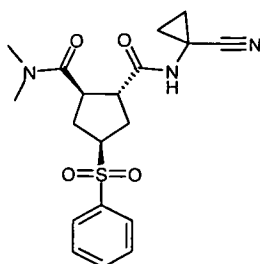
(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(4-甲基-六氫吡啶-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 11，使用 1-甲基六氫吡啶代替 2-氧-6-氮-螺[3.3]庚而製成。淡黃色固體。MS：445.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 27

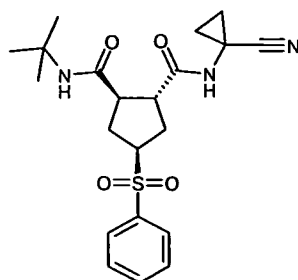
(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-環戊烷-1,2-二羧酸 1-[(1-氰基-環丙基)-醯胺]2-二甲基醯胺



標題化合物係類似實例 11，使用二甲胺代替 2-氧-6-氮-螺[3.3]庚而製成。無色固體。MS：390.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 28

(1R,2R,4S)-4-苯磺醯基-環戊烷-1,2-二羧酸 1-第三-丁基醯胺 2-[(1-氰基-環丙基)-醯胺]

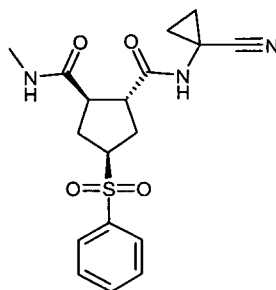


標題化合物係類似實例 11，使用第三-丁基胺代替 2-氧-6-

氮-螺[3.3]庚而製成。白色結晶。MS：418.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 29

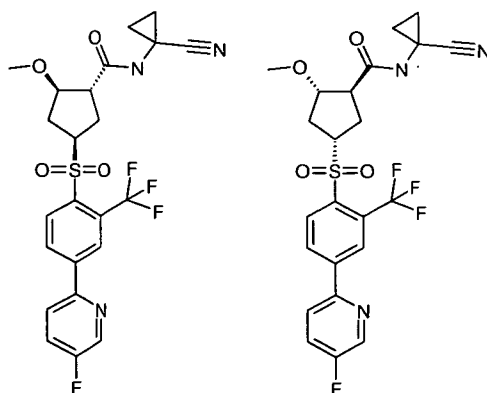
(1R,2R,4S)-4-苯磺醯基-環戊烷-1,2-二羧酸 1-[(1-氰基-環丙基)-醯胺]2-甲基醯胺



標題化合物係類似實例 11，使用甲胺代替 2-氧-6-氮-螺[3.3]庚而製成。白色結晶。MS：376.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 30

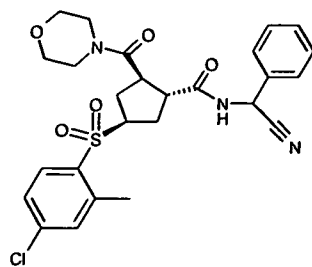
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[4-(5-氟-吡啶-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 109，使用 2-溴基-5-氟基吡啶代替 2-溴基-2-三氟甲基吡啶而製成。淡褐色固體。MS (EI)：512.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 31

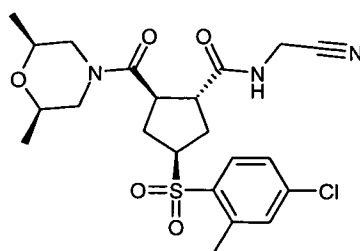
(1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羧基)-環戊烷羧酸(氰基-苯基-甲基)-醯胺



標題化合物係類似實例8，於步驟8中，使用外消旋-胺基-苯基-乙腈代替胺基乙腈鹽酸鹽而製成。淡黃色油。MS: 530.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 32

(1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-((2S,6R)-2,6-二甲基-嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺



步驟 1: (1R,2R)-2-(氰基甲基-胺甲醯基)-4-酮基-環戊烷羧酸乙酯

(1R,2R)-4-酮基-環戊烷-1,2-二羧酸單乙酯與胺基乙腈鹽酸鹽之反應係類似實例1步驟8進行，產生標題化合物，為淡褐色固體。MS: 237.3 (M-H)<sup>-</sup>。

步驟 2: (1R,2R,4R) 與 (1R,2R,4S)-2-(氰基甲基-胺甲醯基)-4-羥基-環戊烷羧酸乙酯

於(1R,2R)-2-(氰基甲基-胺甲醯基)-4-酮基-環戊烷羧酸乙酯(2.7毫莫耳)在THF(12毫升)中之懸浮液內，添加DMF(1毫升)，使溶液冷卻至0℃，添加硼氫化鈉(3.3毫莫耳)，並持續攪拌2小時。使混合物於1N HCl水溶液與醋酸乙酯之間作分液處理，使有機層脫水乾燥，蒸發，及將殘留物於矽膠

上使用二氯甲烷/MeOH (97:3) 層析，以第一種溶離份獲得 (1R,2R,4R)-2-(氰基甲基-胺甲醯基)-4-羥基-環戊烷羧酸乙酯，為白色固體。MS：241.4 (M+H)<sup>+</sup>。第二種溶離份含有所要之異構物 (1R,2R,4S)-2-(氰基甲基-胺甲醯基)-4-羥基-環戊烷羧酸乙酯，為白色固體。MS：241.4 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟3：(1R,2R,4S)-2-(氰基甲基-胺甲醯基)-4-甲烷磺醯氧基-環戊烷羧酸乙酯

根據得自實例1步驟4之程序，使 (1R,2R,4S)-2-(氰基甲基-胺甲醯基)-4-羥基-環戊烷羧酸乙酯 (得自步驟2之第二種溶離份) 轉化成其相應之甲烷磺酸鹽，獲得 (1R,2R,4S)-2-(氰基甲基-胺甲醯基)-4-甲烷磺醯氧基-環戊烷羧酸乙酯，為無色固體。MS：319.3 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟4：(1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯基硫基)-2-(氰基甲基-胺甲醯基)-環戊烷羧酸乙酯

(1R,2R,4S)-2-(氰基甲基-胺甲醯基)-4-甲烷磺醯氧基-環戊烷羧酸乙酯與4-氯基-2-甲基-苯硫醇之反應係類似實例1步驟5進行，產生標題化合物，為無色固體。MS：381.4 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟5：(1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-(氰基甲基-胺甲醯基)-環戊烷羧酸乙酯

(1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯基硫基)-2-(氰基甲基-胺甲醯基)-環戊烷羧酸乙酯之氧化作用係類似實例1步驟6進行，且產生 (1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-(氰基甲基-胺甲醯基)-環戊烷羧酸乙酯，為白色固體。MS：413.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟6：(1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-(氰基甲基-胺

甲醯基)-環戊烷羧酸

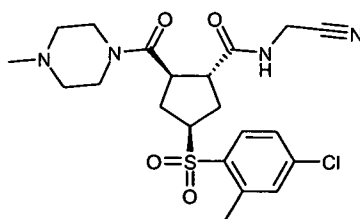
(1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-(氰基甲基-胺甲醯基)-環戊烷羧酸乙酯之水解作用係類似實例1步驟7達成，而產生標題酸，為無色泡沫物。MS：383.0 (M-H)<sup>-</sup>。

步驟7：(1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-((2S,6R)-2,6-二甲基-嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺

標題化合物係類似實例11，使用順式-2,6-二甲基嗎福啉代替2-氧-6-氮-螺[3.3]庚，且使用(1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-(氰基甲基-胺甲醯基)-環戊烷羧酸代替(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-環戊烷羧酸而製成。無色油。MS：480.0 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 33

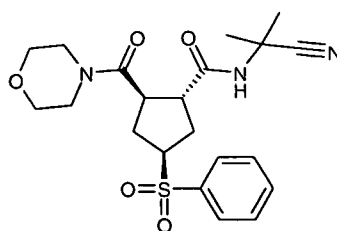
(1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-(4-甲基-六氫吡啶-1-羰基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺



標題化合物係類似實例32，於步驟7中，使用1-甲基六氫吡啶代替順式-2,6-二甲基嗎福啉而製成。無色油。MS：467.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 34

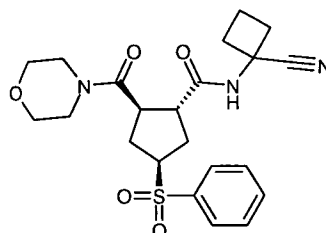
(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸(氰基-二甲基-甲基)-醯胺



標題化合物係類似實例 1，於步驟 8 中，使用 2-胺基-2-甲基-丙腈鹽酸鹽代替胺基乙腈鹽酸鹽而製成。無色固體。  
MS：434.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 35

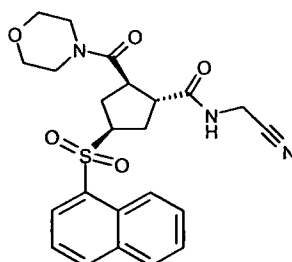
(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丁基)-醯胺



標題化合物係類似實例 1，於步驟 8 中，使用 1-胺基環丁烷-1-甲腈代替胺基乙腈鹽酸鹽而製成。無色油。MS：446.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 36

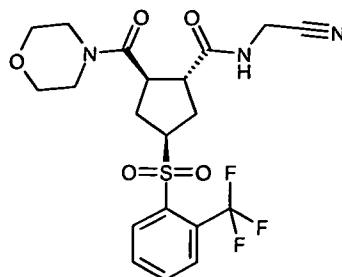
(1R,2R,4R)-2-(嗎福啉-4-羰基)-4-(萘-1-磺醯基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺



標題化合物係類似實例 1，於步驟 5 中，使用 1-萘硫醇代替硫酚而製成。白色固體。MS：456.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 37

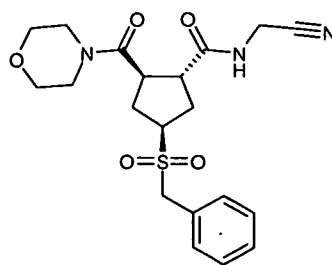
(1R,2R,4R)-2-(嗎福啉-4-羰基)-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷  
羧酸氰基甲基-醯胺



標題化合物係類似實例 1，於步驟 5 中，使用 2-(三氟甲基)磺醯代替磺醯而製成。無色泡沫物。MS：474.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 38

(1R,2R,4R)-2-(嗎福啉-4-羰基)-4-苄基甲烷磺醯基-環戊烷羧酸  
氰基甲基-醯胺



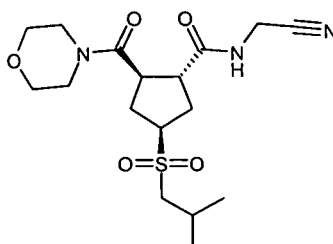
標題化合物係類似實例 1，以經修正之程序，於步驟 5 中，使用苄基硫醇代替磺醯而製成：於 (1R,2R,4R)-4-甲烷磺醯氧基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸乙酯 (0.14 毫莫耳) 在乙基甲基酮 (0.8 毫升) 中之懸浮液內，添加苄基硫醇 (0.19 毫莫耳) 與粉末狀 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45 毫克)，並將混合物加熱至回流溫度，歷經 20 小時。過濾此懸浮液，且將濾液於矽膠上使用正-庚烷 / 醋酸乙酯層析，獲得 (1R,2R,4S)-4-苄基硫基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸乙酯，為無色油。MS：378.5 (M+H)<sup>+</sup>。

標題化合物係根據實例 1，得自此中間物，為無色油。

MS : 420.1 (M+H)<sup>+</sup> 。

### 實例 39

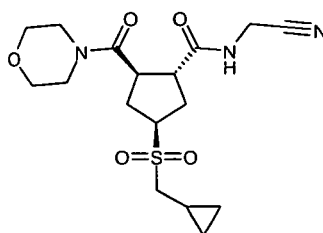
(1R,2R,4R)-4-(2-甲基-丙烷-1-磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷  
羧酸氰基甲基-醯胺



標題化合物係類似實例 38，於步驟 5 中，使用 2-甲基-1-丙烷硫醇代替苄基硫醇而製成。無色油。MS : 386.4 (M+H)<sup>+</sup> 。

### 實例 40

(1R,2R,4R)-4-環丙基甲烷磺醯基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧  
酸氰基甲基-醯胺

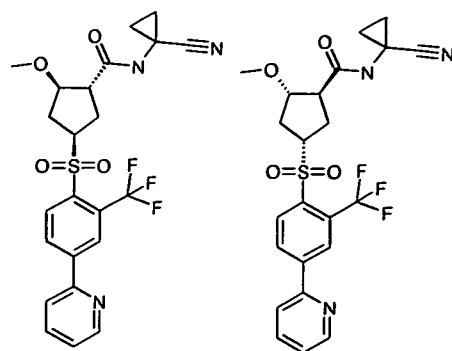


標題化合物係類似實例 38，於步驟 5 中，使用環丙基甲基硫醇(根據 I. Kretzschmar 等人, J. Phys. Chem. B, 106, 663, 2002 製成)代替苄基硫醇而製成。無色油。MS : 384.1 (M+H)<sup>+</sup> 。

### 實例 41

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(4-吡啶-2-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

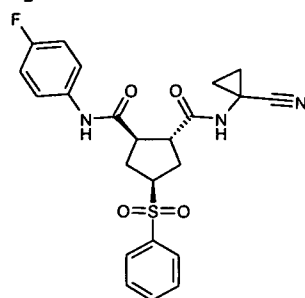




標題化合物係類似實例 109，使用 2-溴基吡啶代替 2-溴基-2-三氟甲基吡啶而製成。白色固體。MS (EI)：494.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 42

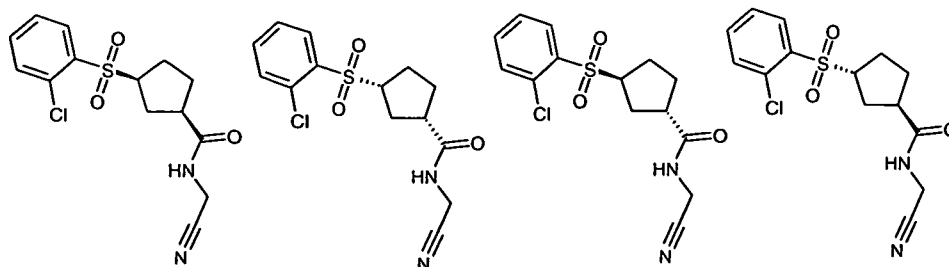
(1R,2R,4S)-4-苯磺醯基-環戊烷-1,2-二羧酸 1-[(1-氟基-環丙基)-醯胺]2-[(4-氟苯基)-醯胺]



標題化合物係類似實例 11，使用 4-氟苯胺代替 2-氧-6-氮-螺[3.3]庚而製成。無色固體。MS：456.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 43

3-(2-氯-苯磺醯基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺



步驟 1：3-羥基-環戊烷羧酸甲酯

使 3-酮基-環戊烷羧酸甲酯 (2.0 克，1.0 當量) 之溶液溶於甲醇 (15 毫升) 中，並冷卻至 0°C。添加 NaBH<sub>4</sub> (0.53 克)，且將混

合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘。以醋酸 (0.5 毫升) 使混合物淬滅，並蒸發甲醇。使殘留物溶於醋酸乙酯中，以水洗滌，脫水乾燥，及蒸發。於矽膠上藉急驟式層析，以二氯甲烷/醋酸乙酯梯度液純化，產生標題化合物，為順式與反式異構物之混合物。無色液體，1.6 克，78%。

步驟 2：3-甲烷磺醯氧基-環戊烷羧酸甲酯

使 3-羥基-環戊烷羧酸甲酯 (1.6 克，1.0 當量，得自步驟 1 之順/反-混合物) 在二氯甲烷 (25 毫升) 中之溶液冷卻至 -20°C，並以三乙胺 (1.4 克，1.3 當量) 與氯化甲烷磺醯 (1.5 克，1.2 當量) 處理。將混合物在 -20°C 下攪拌 20 分鐘，然後於水與二氯甲烷之間作分液處理。將有機相以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。獲得標題化合物，為黃色液體 (2.4 克，97%)，並以粗製使用於下一步驟中。

步驟 3：3-(2-氯苯基硫基)-環戊烷羧酸甲酯

將 2-氯基硫酚 (0.19 克，1.5 當量) 在 THF (6.0 毫升) 中之溶液以 NaH (在礦油中之 60% 分散液，0.05 克，1.5 當量) 處理。將所形成之溶液在室溫下攪拌 30 分鐘。然後逐滴添加 3-甲烷磺醯氧基-環戊烷羧酸甲酯 (0.20 克，1.0 當量) 在 THF (2.0 毫升) 中之溶液。使混合物在 50°C 下溫熱，並攪拌 3 小時。使混合物於 1N 碳酸氫鈉與醋酸乙酯之間作分液處理。使合併之有機相以硫酸鈉脫水乾燥，且蒸發。獲得標題化合物，為無色油 (0.24 克，98%)，及使用於下一步驟，無需進一步純化。MS (ESI)：  $m/z = 271.2 [M+H]^+$ 。

步驟 4：3-(2-氯-苯磺醯基)-環戊烷羧酸甲酯

將 3-(2-氯苯基硫基)-環戊烷羧酸甲酯 (0.24 克, 1.0 當量) 在二氯甲烷 (10 毫升) 中之溶液, 在 0°C 下, 以 MCPBA (1.1 克, 5.0 當量) 在二氯甲烷 (7 毫升) 中之溶液處理, 其係逐滴添加。將混合物在 0°C 下攪拌 3 小時, 接著以 20% 二硫酸鈉處理, 並於室溫下攪拌 15 分鐘。將混合物過濾, 以氯仿洗滌。將有機相以飽和碳酸氫鈉洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及蒸發。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析, 以庚烷/醋酸乙酯梯度液純化, 產生標題化合物, 為無色油 (0.25 克, 90%)。MS (ESI):  $m/z = 303.2 [M+H]^+$ 。

步驟 5: 3-(2-氯-苯磺醯基)-環戊烷羧酸

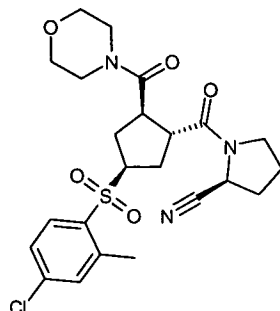
將 3-(2-氯-苯磺醯基)-環戊烷羧酸甲酯 (0.25 克, 1.0 當量) 在甲醇 (8.0 毫升) 中之溶液以 1N LiOH (1.6 毫升, 2.0 當量) 處理。將混合物在室溫下攪拌 3 小時, 然後以 HCl 1N 酸化至 pH 4。使甲醇蒸發, 並將殘留物以醋酸乙酯萃取。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥, 且蒸發。獲得標題化合物, 為無色油 (0.25 克, 100%), 及以粗製使用。MS (ESI):  $m/z = 287.3 [M-H]^-$ 。

步驟 6: 3-(2-氯-苯磺醯基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺

將 3-(2-氯-苯磺醯基)-環戊烷羧酸 (0.25 克, 1.0 當量) 在 DMF (4.0 毫升) 中之溶液, 以 DIPEA (0.22 毫升, 1.5 當量) 與 HATU (0.39 克, 1.2 當量) 處理。將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘, 然後, 添加胺基乙腈鹽酸鹽 (0.12 克, 1.5 當量) 與 DIPEA (0.22 毫升, 1.5 當量) 在 DMF (1 毫升) 中之溶液。將所形成之溶液在室溫下攪拌過夜, 接著藉製備型 HPLC 純化。獲得標題化合物, 為淡黃色膠質 (0.10 克, 37%)。MS (ESI):  $m/z = 327.1 [M+H]^+$ 。

# 實例 44

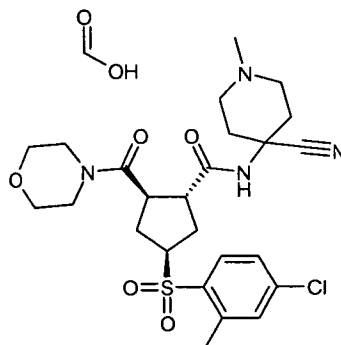
(S)-1-[(1R,2R,4S)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊羰基]-四氫吡咯-2-甲腈



標題化合物係類似實例 8，於步驟 8 中，使用四氫吡咯-2-甲腈鹽酸鹽代替胺基乙腈鹽酸鹽而製成。MS: 494.2 (M+H)<sup>+</sup>。

# 實例 45

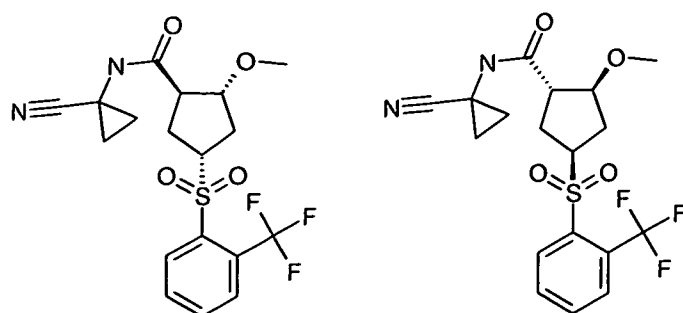
(1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸(4-氯基-1-甲基-六氫吡啶-4-基)-醯胺甲酸鹽



標題化合物係類似實例 8，於步驟 8 中，使用 4-胺基-1-甲基-六氫吡啶-4-甲腈(根據 Y. Bekkali 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17, 2465, 2007 製成)代替胺基乙腈鹽酸鹽而製成。無色油。MS: 537.3 (M+H)<sup>+</sup>。

# 實例 46

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺



步驟 1：第三-丁基-(環戊-3-烯基氧基)-二苯基-矽烷

於 3-環戊烯-1-醇 (10 克，118.9 毫莫耳) 在 DMF (100 毫升) 中之溶液內，添加咪唑 (16.2 克，238 毫莫耳)，並使溶液冷卻至 0 °C。然後慢慢添加第三-丁基二苯基氧基矽烷 (36.7 毫升，142.7 毫莫耳)，且將反應混合物在室溫下攪拌過夜。以水稀釋反應混合物，並以庚烷萃取兩次。將合併之有機層以水與鹽水洗滌，以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，及蒸發。使粗製物質藉矽膠管柱層析純化 (庚烷/EtOAc 95:5)，獲得 35.27 克 (109 毫莫耳，92%) 標題化合物，為無色油狀液體。MS (EI): 323.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

步驟 2：第三-丁基 [(1R,3s,5S)-6-氧雙環并 [3.1.0] 己-3-基氧基] 二苯基矽烷與第三-丁基 [(1R,3r,5S)-6-氧雙環并 [3.1.0] 己-3-基氧基] 二苯基矽烷

使第三-丁基-(環戊-3-烯基氧基)-二苯基-矽烷 (11.7 克，36.3 毫莫耳) 溶於環己烷 (250 毫升) 中。使溶液以冰浴冷卻，並以 5 份添加間-氯過苯甲酸 (11.62 克，含有 70% mCPBA，47.2 毫莫耳)。於添加完成後，移除冰浴，且將混合物在室溫下攪拌 2 天。將白色懸浮液以飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液稀釋，並以 EtOAc 萃取 3 次。將合併之有機層以飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液洗滌，以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，及蒸發。使殘留淡黃色液體藉矽膠管柱層析純化 (庚烷/EtOAc 95:5)，獲得 7.624 克 (23 毫莫耳，62%) 第三-丁基

[(1R,3s,5S)-6-氧雙環并[3.1.0]己-3-基氧基]二苯基矽烷，為無色油(一會兒之後固化，MS (EI): 339.3 (M+H)<sup>+</sup>)，與2.536克(7毫莫耳，21%)第三-丁基[(1R,3r,5S)-6-氧雙環并[3.1.0]己-3-基氧基]二苯基矽烷，為無色油(MS (EI): 339.1 (M+H)<sup>+</sup>)。

步驟3: (1S,2R,4S)與(1R,2S,4R)-4-(第三-丁基-二苯基-矽烷基氧基)-2-羥基-環戊腈

使第三-丁基[(1R,3s,5S)-6-氧雙環并[3.1.0]己-3-基氧基]二苯基矽烷(11.80克，34.9毫莫耳)溶於甲苯(500毫升)中。在0°C下，逐滴添加氰化二乙基-鋁(36.6毫升，36.6毫莫耳，在甲苯中之1M溶液)，然後，將反應混合物在室溫下攪拌過夜。接著在0°C下添加NaF(36.6克，871毫莫耳)與水(23毫升)，並將混合物攪拌1小時。在過濾及以EtOAc洗滌沉澱物後，使濾液以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥，且蒸發。使殘留黃色膠質藉矽膠管柱層析純化(庚烷/EtOAc 60:40)，獲得標題化合物(12.534克，34毫莫耳，98%)，為黃色油。MS (EI): 366.2 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟4: (1S,2R,4S)與(1R,2S,4R)-4-(第三-丁基-二苯基-矽烷基氧基)-2-甲氧基-環戊腈

將(1S,2R,4S)與(1R,2S,4R)-4-(第三-丁基-二苯基-矽烷基氧基)-2-羥基-環戊腈(2克，5.47毫莫耳)、碘化甲烷(15毫升；246毫莫耳)及氧化銀(I)(2.54克，10.94毫莫耳)之混合物於室溫下攪拌過夜。在減壓下移除過量碘化甲烷，並使其餘殘留物懸浮於DCM中，且經過矽藻土墊過濾。蒸發濾液，並使殘留黃色膠質藉矽膠管柱層析純化(庚烷/EtOAc 90:10-80:20)，獲得1.62克(4毫莫耳，78%)標題化合物，為無色膠質。MS

(EI) : 380.2 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 5 : (1S,2R,4S) 與 (1R,2S,4R)-4-羥基-2-甲氧基-環戊腈

於 0°C 下，將 (1S,2R,4S) 與 (1R,2S,4R)-4-(第三-丁基-二苯基-矽烷基氧基)-2-甲氧基-環戊腈 (3.86 克，10.17 毫莫耳) 在 THF (20 毫升) 中之溶液添加至 TBAF (20.3 毫升，20.3 毫莫耳，在 THF 中之 1M 溶液) 與醋酸 (1.2 毫升，20.9 毫莫耳) 在 THF (50 毫升) 中之溶液內。於添加完成後，移除冰浴，並將淡褐色溶液在室溫下攪拌 3.5 小時。接著以水稀釋溶液，且以 EtOAc 萃取 3 次。將合併之有機層以鹽水與飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液之混合物洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水乾燥，及蒸發。使殘留黃色油藉矽膠層析純化 (庚烷/EtOAc 70:30-45:55)，獲得標題化合物，為黃色油 (1.29 克，9 毫莫耳，90%)。MS (EI) : 200.3 (M+OAc)<sup>-</sup>。

步驟 6 : 甲烷磺酸 (1S,3S,4R) 與 (1R,3R,4S)-3-氰基-4-甲氧基-環戊基酯

在 0°C 下，於 (1S,2R,4S) 與 (1R,2S,4R)-4-羥基-2-甲氧基-環戊腈 (1.28 克，9.07 毫莫耳) 在 DCM (45 毫升) 中之溶液內，添加 N-乙基-N,N-二異丙基胺 (2.3 毫升，95% 純度，12.69 毫莫耳)。接著添加氯化甲烷磺鹽 (848 毫升，10.88 毫莫耳)，並將反應混合物在 0-10°C 下攪拌 3 小時。使溶液溫熱至室溫，添加水，且以 DCM 萃取混合物。將合併之有機萃液以水與鹽水洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水乾燥，及蒸發。獲得標題化合物，為橘褐色油 (2.109 克)，並使用於下一反應步驟，無需進一步純化。MS (EI) : 278.3 (M+OAc)<sup>-</sup>。

步驟 7 : (1S,2R,4R) 與 (1R,2S,4S)-2-甲氧基-4-(2-三氟甲基-苯基硫

基)-環戊腈

於 0°C 下，使 NaH (67 毫克，55%，於油中，1.4 毫莫耳) 懸浮於 DMF 中。然後慢慢添加 2-(三氟甲基)-硫酚 (205 毫升，1.55 毫莫耳)，並將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時，且於室溫下 20 分鐘。接著，使反應混合物再一次冷卻至 0°C，並逐滴添加甲烷磺酸 (1S,3S,4R) 與 (1R,3R,4S)-3-氟基-4-甲氧基-環戊基酯 (170 毫克，0.78 毫莫耳) 在 DMF (0.5 毫升) 中之溶液。將反應混合物在 0°C 下攪拌 2 小時，且於室溫下另外 4 小時。然後添加水，並以 EtOAc 萃取混合物 3 次。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水乾燥，及蒸發。使殘留紅色油藉矽膠層析純化 (庚烷/EtOAc 2:1)，獲得標題化合物，為無色油 (168 毫克，72%)。MS (EI): 360.2 (M+OAc)<sup>+</sup>。

步驟 8: (1S,2R,4R) 與 (1R,2S,4S)-2-甲氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊腈

使 (1S,2R,4R) 與 (1R,2S,4S)-2-甲氧基-4-(2-三氟甲基-苯基硫基)-環戊腈 (165 毫克，0.55 毫莫耳) 溶於甲醇 (4 毫升) 中，並在 0°C 下，逐滴添加生氧劑 (oxone) (673 毫克，1.1 毫莫耳) 在水 (4 毫升) 中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。接著以 EtOAc 萃取混合物 2 次，且將合併之有機萃液以水與鹽水洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水乾燥，及濃縮。獲得殘留標題化合物 (178 毫克，97%)，為無色油，並使用於下一反應步驟，無需進一步純化。MS (EI): 392.2 (M+OAc)<sup>+</sup>。

步驟 9: (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸甲酯



於 0°C 下，使 (1S,2R,4R) 與 (1R,2S,4S)-2-甲氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊腈 (100 毫克，0.3 毫莫耳) 溶於 HCl 在甲醇中之飽和溶液 (5 毫升) 內，然後，將反應混合物在室溫下攪拌 17 小時。接著在減壓下移除一半甲醇體積，添加飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液，並以 EtOAc 萃取混合物。將合併之有機層以鹽水洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水乾燥，及濃縮。使殘留褐色油藉矽膠層析純化 (庚烷/EtOAc 2:1)，獲得標題化合物，為無色油 (67 毫克，61%)。MS (EI): 367.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 10: (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸鋰

於 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸甲酯 (67 毫克，0.18 毫莫耳) 在 THF (2 毫升) 中之溶液內，添加 1N LiOH (360 毫升，0.36 毫莫耳)，並將反應混合物加熱至 40°C，歷經 6 小時。接著藉由添加 HCl 使過量 LiOH 中和，且在減壓下移除所有揮發性物質。將殘留水藉由與甲苯之共沸蒸餾作用，自其餘殘留物移除，以獲得含有標題化合物之淡褐色固體 (80 毫克)。MS (EI): 351.2 (M-H)<sup>-</sup>。

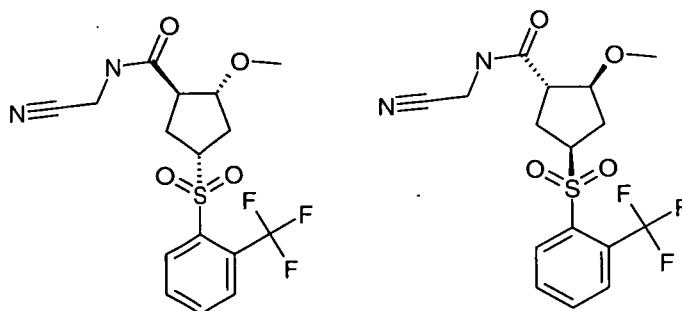
步驟 11: (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺

使步驟 10 中獲得之 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸鋰 (0.17 毫莫耳) 溶於乙腈 (3 毫升) 中，並添加 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (67 毫克，0.35 毫莫耳)、N-乙基-N,N-二異丙基胺 (89 毫升，0.52 毫莫耳) 及 1-羥基苯并三唑 (35 毫克，0.26 毫莫耳)。接著

添加 1-胺基-1-環丙烷甲腈鹽酸鹽 (25 毫克, 0.21 毫莫耳), 並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下移除所有揮發性物質, 且標題化合物係藉矽膠層析 (DCM/EtOAc 9:1) 自殘留褐色油單離, 為白色固體 (45 毫克, 62%)。MS (EI): 417.0 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 47

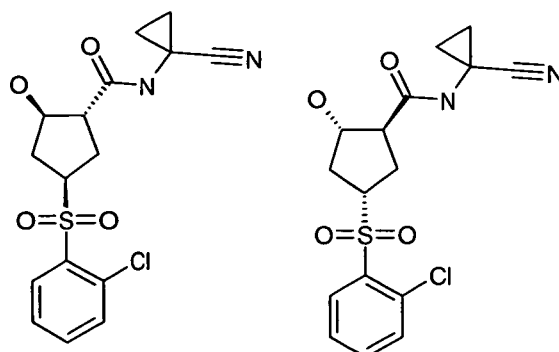
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺



標題化合物係類似實例 46, 於步驟 11 中, 使用胺基乙腈鹽酸鹽代替 1-胺基-1-環丙烷甲腈鹽酸鹽而製成。白色固體。MS (EI): 389.4 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 48

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



步驟 1: 甲苯-4-磺酸環戊-3-烯基酯

使環戊-3-烯-1-醇(200毫克, 2.38毫莫耳)溶於吡啶(2.5毫升)中, 並在0°C下分次添加氯化對-甲苯磺鹽(558毫克, 2.92毫莫耳)。於添加完成後, 將反應混合物在0°C下攪拌3小時, 然後在電冰箱中保持過夜。接著, 將其倒入冰與稀HCl(pH~5)之混合物中。濾出固體, 以稀HCl洗滌, 及乾燥, 獲得標題化合物, 為灰白色固體(447毫克, 79%)。MS (EI): 256.2 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>。

#### 步驟2: 1-氯基-2-(環戊-3-烯基硫基)-苯

使NaH(316毫克, 55%, 在礦油中, 7.24毫莫耳)懸浮於DMF(6毫升)中, 並使此懸浮液冷卻至0°C。逐滴添加2-氯-硫酚(880毫升, 97%純度, 7.55毫莫耳)在DMF(2毫升)中之溶液。於攪拌45分鐘後, 在0°C下, 逐滴添加甲苯-4-磺酸環戊-3-烯基酯(1500毫克, 6.29毫莫耳)在DMF(3毫升)中之溶液, 且將反應混合物在室溫下攪拌2天。添加水, 並以EtOAc萃取混合物3次。將合併之有機層以水、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液及鹽水洗滌, 以Na<sub>2</sub>OS<sub>4</sub>脫水乾燥, 及蒸發。使殘留褐色油藉矽膠層析純化(庚烷/EtOAc 100:0-99:1), 獲得標題化合物(1.047克, 79%), 為無色液體。

#### 步驟3: (1R,3r,5S)-3-[(2-氯苯基)磺鹽基]-6-氧雙環并[3.1.0]己烷與(1R,3s,5S)-3-[(2-氯苯基)磺鹽基]-6-氧雙環并[3.1.0]己烷

使1-氯基-2-(環戊-3-烯基硫基)-苯(1克, 4.75毫莫耳)溶於DCM(32毫升)中, 並使溶液冷卻至0°C。然後, 分次添加間-氯過苯甲酸(3.86克, 含有70% mCPBA, 15.66毫莫耳), 該反應混合物之溫度係被保持低於5°C。在添加完成後, 將白色

懸浮液於室溫下攪拌4小時。以飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液稀釋反應混合物，且以 DCM 萃取3次。將合併之有機層以飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液洗滌4次，以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，及蒸發。使殘留白色固體藉矽膠層析純化(庚烷/EtOAc 80:20-40:60)，以獲得 (1R,3r,5S)-3-[(2-氯苯基)磺醯基]-6-氧雙環并[3.1.0]己烷(134毫克，11%)，為白色固體，與 (1R,3s,5S)-3-[(2-氯苯基)磺醯基]-6-氧雙環并[3.1.0]己烷(970毫克，79%)，為白色固體。MS (EI): 259.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟4: (1S,2R,4R) 與 (1R,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊腈

標題化合物係類似實例46步驟3中之 (1S,2R,4S) 與 (1R,2S,4R)-4-(第三-丁基-二苯基-矽烷基氧基)-2-羥基-環戊腈，製自 (1R,3r,5S)-3-[(2-氯苯基)磺醯基]-6-氧雙環并[3.1.0]己烷，且係以白色泡沫物獲得。MS (EI): 286.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟5: (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸甲酯

標題化合物係類似實例46步驟9中之 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸甲酯製成，且係以無色膠質獲得。MS (EI): 319.0 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟6: (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸鋰

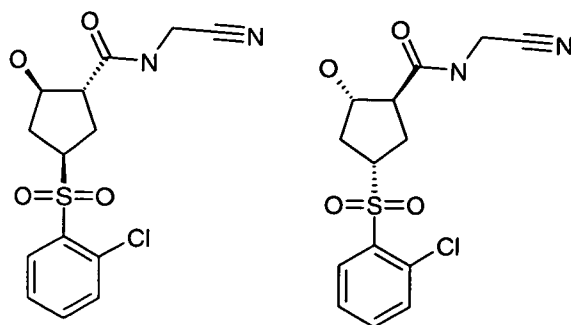
標題化合物係類似實例46步驟10中之 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸鋰製成，且係以灰白色固體獲得。MS (EI): 303.0 (M-H)<sup>-</sup>。

步驟7: (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

標題化合物係類似實例 46 步驟 11，但使用 DMF 代替乙腈作為溶劑而製成，且係以白色泡沫物獲得。MS (EI): 369.1 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 49

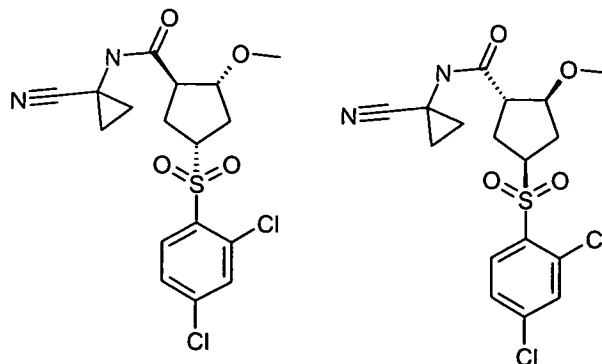
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸  
氨基甲基-醯胺



標題化合物係類似實例 48，於步驟 7 中，使用氨基乙腈鹽酸鹽代替 1-氨基-1-環丙烷甲腈鹽酸鹽而製成。白色泡沫物。MS (EI): 343.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 50

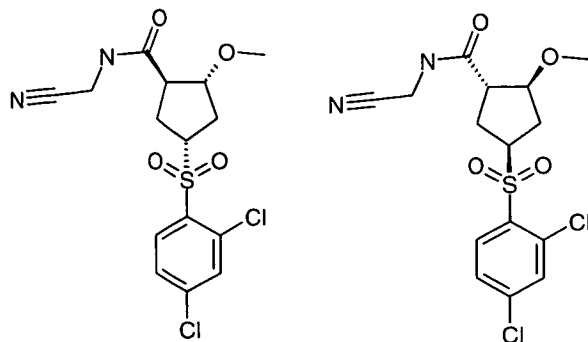
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2,4-二氯-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷  
羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 46，於步驟 7 中，使用 2,4-二氯-苯硫醇代替 2-(三氟甲基)-硫酚而製成。白色固體。MS (EI): 415.3 (M-H)<sup>-</sup>。

## 實例 51

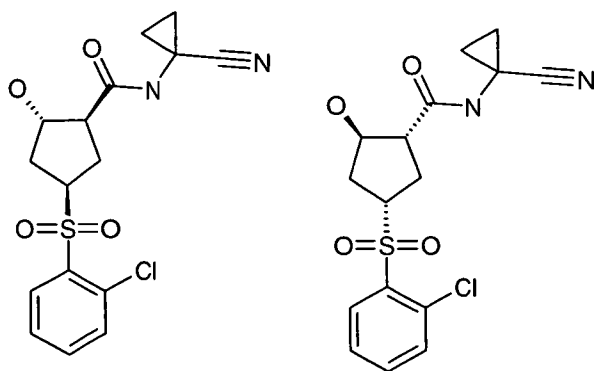
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2,4-二氯-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷  
羧酸氰基甲基-醯胺



標題化合物係類似實例 47，於步驟 7 中，使用 2,4-二氯-苯  
硫醇代替 2-(三氟甲基)-硫酚而製成。白色固體。MS (EI): 389.3  
(M-H)<sup>-</sup>。

## 實例 52

(1S,2S,4R) 與 (1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸(1-  
氰基-環丙基)-醯胺

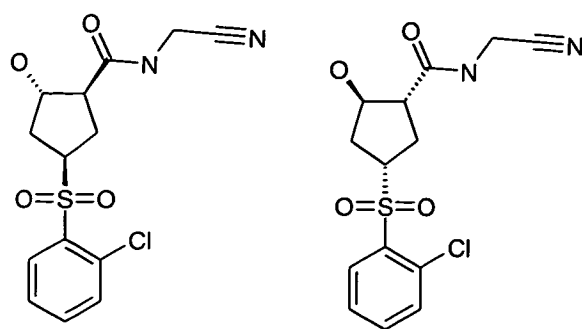


標題化合物係類似實例 48，於步驟 4 中，使用 (1R,3s,5S)-  
3-[(2-氯苯基)磺醯基]-6-氧雙環并[3.1.0]己烷代替 (1R,3r,5S)-3-[(2-  
氯苯基)磺醯基]-6-氧雙環并[3.1.0]己烷而製成。白色固體。  
MS (EI): 369.1 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例 53

(1S,2S,4R) 與 (1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸

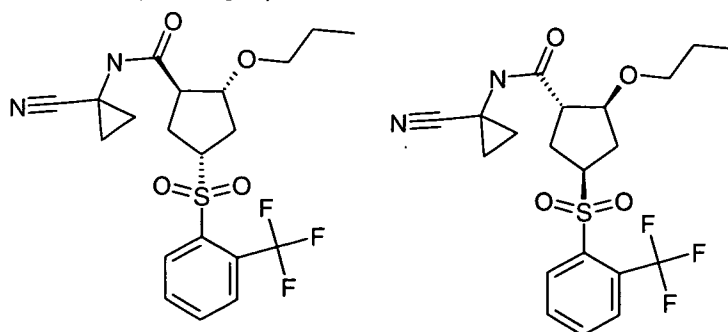
氰基甲基-醯胺



標題化合物係類似實例 49，於步驟 4 中，使用 (1R,3S,5S)-3-[(2-氯苯基)磺醯基]-6-氧雙環并[3.1.0]己烷代替 (1R,3R,5S)-3-[(2-氯苯基)磺醯基]-6-氧雙環并[3.1.0]己烷而製成。白色固體。MS (EI)：343.2 (M+H)<sup>+</sup>。

實例 54

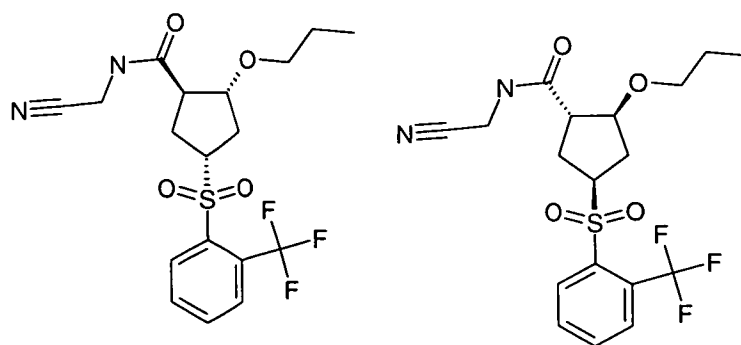
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-丙氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 46，於步驟 4 中，使用碘丙烷代替碘化甲烷而製成。白色固體。MS (EI)：443.3 (M-H)<sup>-</sup>。

實例 55

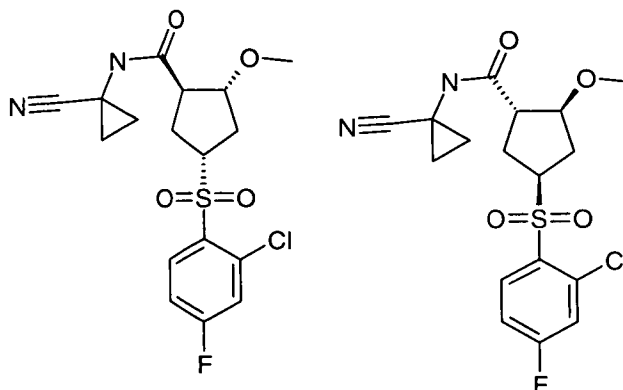
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-丙氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺



標題化合物係類似實例 47，於步驟 4 中，使用碘丙烷代替碘化甲烷而製成。白色固體。MS (EI)：417.3 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 56

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

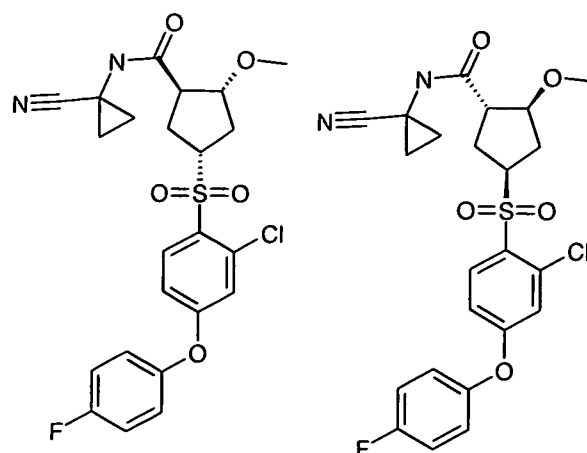


標題化合物係類似實例 46，於步驟 7 中，使用 2-氯基-4-氟-苯磺醇代替 2-(三氟甲基)-硫酚而製成。白色固體。MS (EI)：401.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 57

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[2-氯基-4-(4-氟-苯氧基)-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

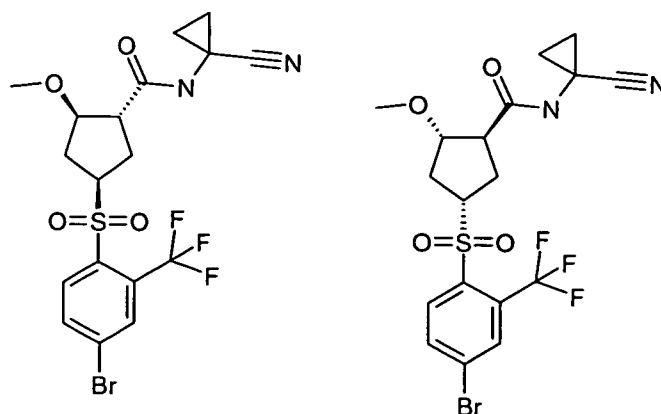




使 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯基-4-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺 (25 毫克, 0.062 毫莫耳, 實例 56) 溶於 DMF (1.5 毫升) 中, 並添加 4-氯基酚 (14 毫克, 0.125 毫莫耳) 與  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (61 毫克, 0.187 毫莫耳)。將反應混合物在 50 °C 下攪拌 4 小時。然後添加水, 且以 EtOAc 萃取混合物。將合併之萃液以鹽水洗滌, 以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥, 及濃縮。使其餘殘留物藉矽膠層析純化 (DCM/EtOAc 9:1), 獲得標題化合物 (21 毫克, 63%), 為白色固體。MS (EI): 491.1 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 58

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



步驟 1: 4-溴基-2-三氟甲基-苯硫醇

於氯化 4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯 (9.38 克, 29 毫莫耳) 在二

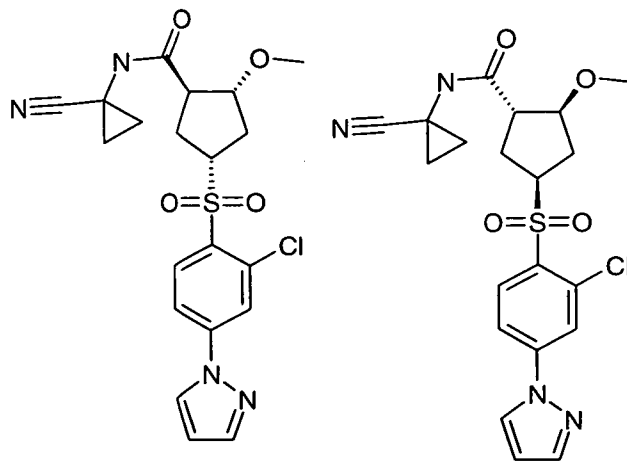
氧陸園(45 毫升)與水(10 毫升)中之混合物內，添加參-(2-羧乙基)膦鹽酸鹽(34.4 克，118 毫莫耳)，並使反應混合物回流 5 小時，接著冷卻下來，且於水與二氯甲烷之間作分液處理。以二氯甲烷萃取水層，並將合併之有機層以水洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得標題化合物(7.00 克，94%)，為無色液體。MS (EI): 254.9 (M-H)<sup>-</sup>。

步驟 2: (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

標題化合物係類似實例 46，於步驟 7 中，使用 4-溴基-2-三氟甲基-苯硫醇(中間物 1 實例 58)代替 2-(三氟甲基)-硫酚，且使用 HATU 代替 EDCI/HOBt 而製成。灰白色固體。MS (EI): 495.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 59

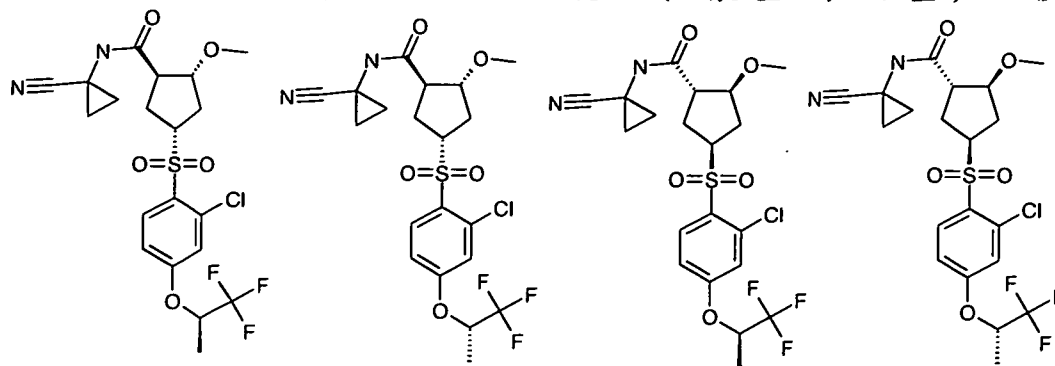
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯基-4-吡唑-1-基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 57，使用吡唑代替 4-氯基酚而製成。白色固體。MS (EI): 449.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 60

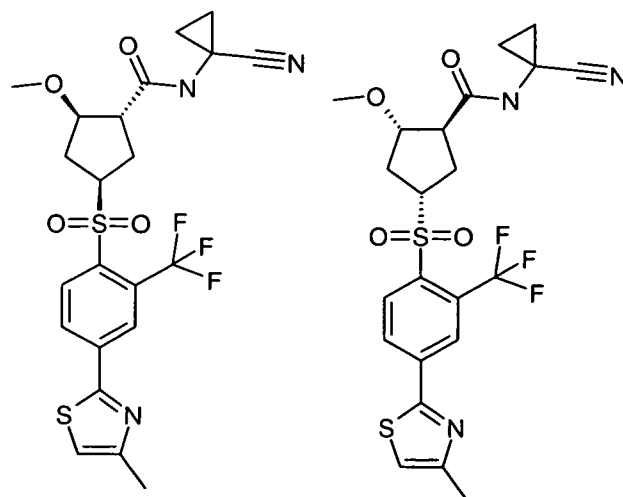
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[2-氯基-4-((R/S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 57，使用 1,1,1-三氟異丙醇代替 4-氯基酚而製成。白色固體。MS (EI)：493.1 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 61

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基-噻唑-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

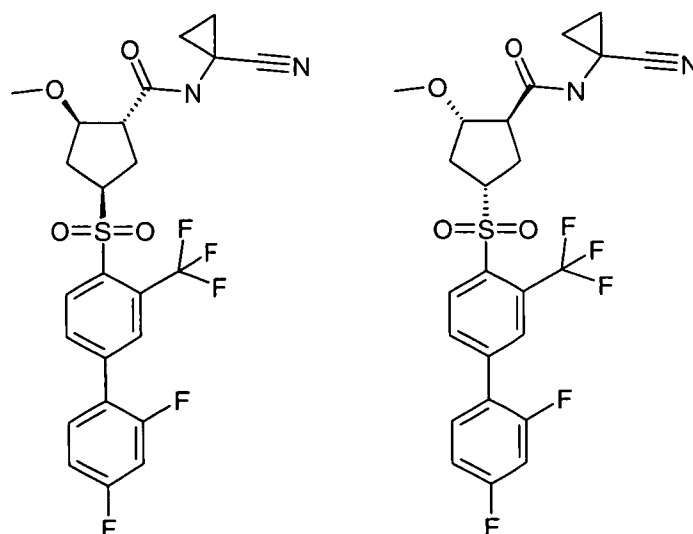


於 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(40 毫克，0.0808 毫莫耳，實例 58) 在二氧陸園(1.5 毫升)中之懸浮液內，添加 4-甲基-2-(三丁基錫烷基)-噻唑(38 毫克，0.0970 毫莫耳)在二氧陸園(0.5 毫升)中之溶液，並使氫起泡經過所形成之混合物，歷經 10 分鐘。然後添加 LiCl (10 毫克，0.242 毫莫耳)與肆(三

苯膦)鈣(0)(5毫克，0.00404毫莫耳)，且將混合物於回流下攪拌3.5小時。使反應混合物冷卻至室溫，以DCM稀釋，及經過矽膠墊片過濾。蒸發濾液，並使殘留淡褐色固體藉由矽膠管柱層析純化(DCM/EtOAc 4:1)，獲得白色固體(15毫克)，將其以醚研製，獲得標題化合物(9毫克，22%)，為白色固體。

### 實例 62

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2',4'-二氟-3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

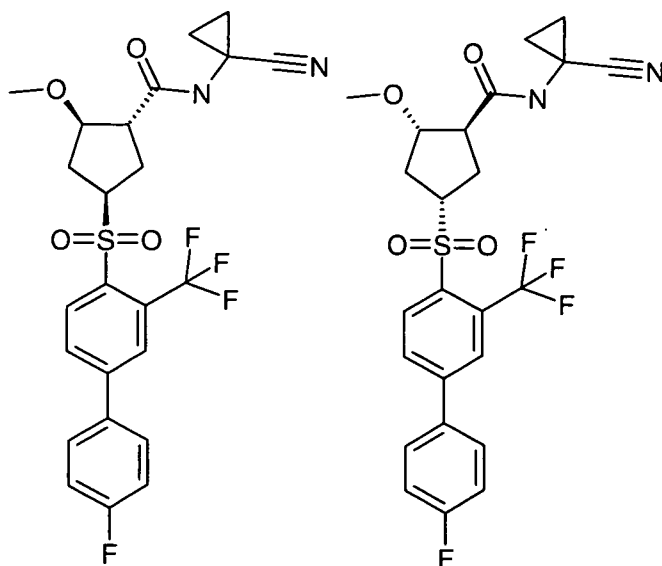


使氫起泡經過(1R,2R,4R)與(1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(30毫克，0.0606毫莫耳，實例58)、2,4-二氟苯基二羥基硼烷(11毫克，0.0727毫莫耳)及Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(17毫克，0.1635毫莫耳)在DMF(1.5毫升)與水(81.8微升)中之混合物，歷經15分鐘。然後添加與DCM之[1,1'-雙(二苯基-膦基)二環戊二烯鐵]氯化鈣(II) 1:1複合物(5毫克，0.00606毫莫耳)，並將橘色混合物加熱至80°C，歷經3小時。接著，使混合物冷卻至室溫，傾倒在飽

和  $\text{NaHCO}_3$  溶液與冰之混合物上，且以  $\text{EtOAc}$  萃取 3 次。將合併之萃液以水與鹽水洗滌，以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，及蒸發。使殘留褐色固體藉矽膠層析純化 ( $\text{DCM}/\text{MeOH}$  98:2)，獲得標題化合物 (27 毫克，84%)，為灰白色固體。MS (EI): 529.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

### 實例 63

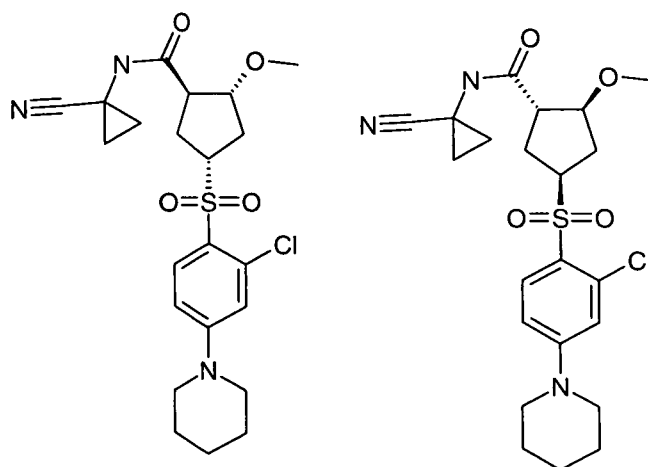
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4'-氟基-3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 62，使用 4-氟苯基二羥基硼烷代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷而製成。灰白色固體。MS (EI): 511.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

### 實例 64

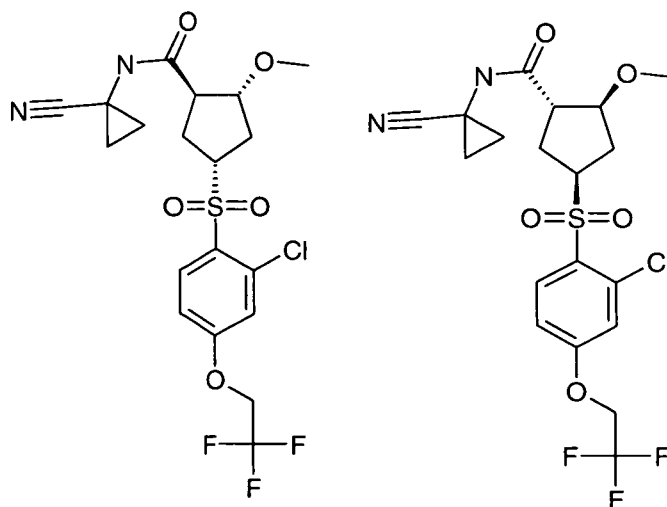
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氟基-4-六氫吡啶-1-基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 57，使用六氫吡啶代替 4-氟基酚而製成。白色固體。MS (EI)：466.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 65

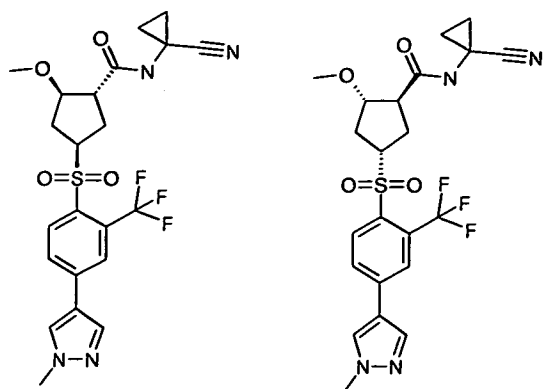
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[2-氯基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 57，使用 2,2,2-三氟乙醇代替 4-氟基酚而製成。白色固體。MS (EI)：479.1 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 66

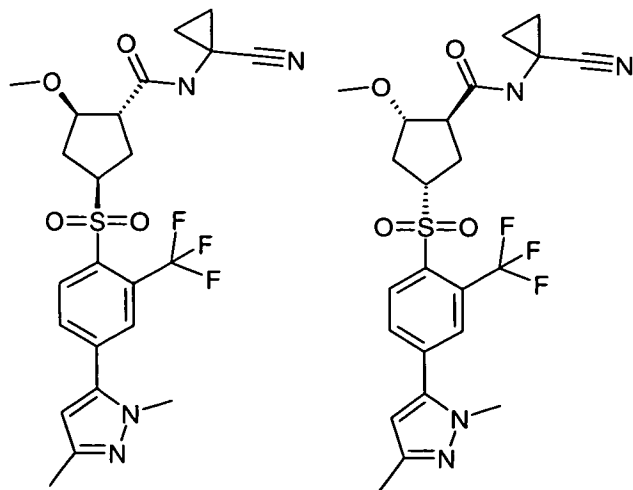
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 62，使用 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈)-1H-吡唑代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷而製成。淡褐色固體。MS (EI): 497.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 67

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[4-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-2-三氟甲  
基-苯磺酰基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺

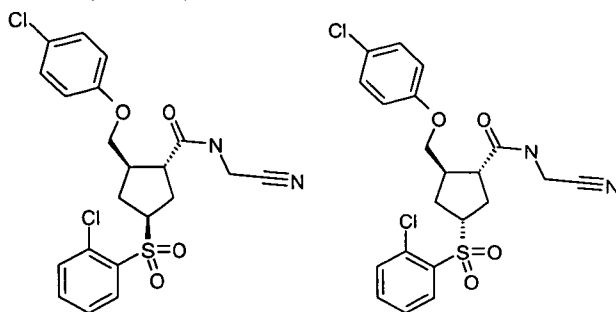


標題化合物係類似實例 62，使用 1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡唑代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷而製成。白色泡沫物。MS (EI): 511.3 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例 68 與 實例 69

(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺酰基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸  
 氧基甲基-醯胺與(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺酰基)-2-(4-氯-苯氧基

甲基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺



步驟1：(1R,2R)-4-羥基-環戊烷-1,2-二羧酸單乙酯(差向立體異構混合物)

於(1R,2R)-4-酮基-環戊烷-1,2-二羧酸單乙酯(3.0克)在四氫呋喃(30毫升)中之冷(冰浴)溶液內，以數份添加硼氫化鈉(737毫克)，歷經5.5小時。6.5小時後，將鹽酸(1N，40毫升)，接著為氯化鈉(8克)添加至反應混合物中。30分鐘後，以醋酸乙酯萃取反應混合物。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得標題化合物(3.2克，95%)，為無色油，使用於下一步驟，無需進一步純化。MS (EI)：201.2 (M-H)<sup>+</sup>。

步驟2：(1R,2R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-環戊烷-1,2-二羧酸1-乙酯2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基)酯(差向立體異構混合物)

於(1R,2R)-4-羥基-環戊烷-1,2-二羧酸單乙酯(差向立體異構混合物，3.14克)在二甲基甲醯胺(6毫升)中之溶液內，連續地添加咪唑(5.29克)、氯化第三-丁基-二甲基-矽烷(5.42克)及二甲基甲醯胺(2毫升)。在室溫下40小時後，將反應混合物以醋酸乙酯稀釋，並相繼以飽和氯化銨水溶液、飽和氫碳酸鈉水溶液及鹽水洗滌。將水層以醋酸乙酯萃取，且使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得



標題化合物(6.88克, 98%), 為無色油, 使用於下一步驟, 無需進一步純化。MS (EI): 431.4 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟3: (1R,2R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-環戊烷-1,2-二羧酸單乙酯(差向立體異構混合物)

於(1R,2R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-環戊烷-1,2-二羧酸1-乙酯2-(第三-丁基-二甲基-矽烷基)酯(差向立體異構混合物, 12.09克)在乙醇(340毫升)與四氫呋喃(114毫升)中之溶液內, 慢慢添加碳酸鉀(16.68克)在水(114毫升)中之溶液。於室溫下45分鐘後, 在真空中移除溶劑。將鹽水添加至殘留物中, 並使混合物冷卻至0°C, 接著, 使用10%硫酸氫鉀水溶液, 調整pH值至4-5。以乙醚萃取所形成之混合物。將合併之有機層以鹽水洗滌, 然後以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 而得標題化合物(8.03克, 90%), 為淡黃色油, 使用於下一步驟, 無需進一步純化。MS (EI): 315.2 (M-H)<sup>-</sup>。

步驟4: (1R,2R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-羥甲基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)

於(1R,2R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-環戊烷-1,2-二羧酸單乙酯(差向立體異構混合物, 0.7克)在四氫呋喃(3.5毫升)中之冷(冰浴)溶液內, 慢慢添加與四氫呋喃之硼烷複合物(1M, 2.7毫升)。將所形成之溶液在冰浴中攪拌3小時, 接著慢慢地倒入水中。以乙醚萃取混合物。將合併之有機層以鹽水洗滌, 並以硫酸鈉脫水乾燥, 然後在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化, 使用環己烷/醋酸乙酯(6:1 v/v)作為溶離劑, 而得標題化合物(0.49克, 73%), 為

淡黃色油，MS (EI)：303.2 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟5：(1R,2R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)

於(1R,2R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-羥甲基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物，250毫克)、4-氯酚(136毫克)及三苯基膦(256毫克)在二氯甲烷(4毫升)與四氫呋喃(1.5毫升)中之冷(冰浴)混合物內，慢慢添加偶氮二羧酸二-第三-丁酯(225毫克)在四氫呋喃(2.5毫升)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌2.5天，然後在真空中濃縮，並使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化，使用環己烷/醋酸乙酯(1:0至9:1 v/v)之梯度液作為溶離劑，而得標題化合物(0.304克，89%)，為淡黃色油，MS (EI)：413.2 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟6：(1R,2R)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-4-羥基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)

於(1R,2R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物，529毫克)在四氫呋喃(20毫升)中之冷(冰浴)溶液內，慢慢添加吡啶(8.1克)與吡啶-氫氟酸複合物(70% HF w/w，9.07克)。將混合物在室溫下攪拌3小時，接著，添加固體氫碳酸鈉、飽和氫碳酸鈉水溶液以調整pH至7。以二氯甲烷萃取混合物，並將合併之有機層以飽和氫碳酸鈉水溶液洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化，使用環己烷/醋酸乙酯(6:1至1:1 v/v)之梯度液作為溶離劑，而得標題化合物(0.346克，90%)，為淡黃色油。MS (EI)：

299.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 7: (1R,2R)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-4-甲烷磺醯氧基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)

於(1R,2R)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-4-羥基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物, 312 毫克)與三乙胺(528 毫克)在二氯甲烷(6 毫升)中之冷(冰浴)溶液內, 添加氯化甲烷磺醯(580 毫克)。將反應混合物在室溫下攪拌 36 小時, 然後添加鹽酸(1N)。以二氯甲烷萃取反應混合物。將合併之有機層以半飽和碳酸鈉水溶液與半飽和鹽水洗滌, 接著以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化, 使用環己烷/醋酸乙酯(3:1 至 3:1 v/v)之梯度液作為溶離劑, 而得標題化合物(0.380 克, 97%), 為淡黃色油。MS (EI): 377.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 8: (1R,2R)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-4-(2-氯苯基硫基)-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)

於 2-氯基苯硫醇(306 毫克)在四氫呋喃(4 毫升)中之溶液內, 添加氫化鈉在油中之懸浮液(55% w/w, 107 毫克)。使白色懸浮液冷卻至 0°C, 然後慢慢添加(1R,2R)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-4-甲烷磺醯氧基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物, 343 毫克)在四氫呋喃(5 毫升)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 4 天。添加鹽酸(1N), 並將混合物以醋酸乙酯萃取。將合併之有機層以飽和碳酸鈉水溶液與鹽水洗滌, 接著以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化, 使用環己烷/醋酸乙酯(19:1 至 3:1

v/v) 之梯度液作為溶離劑，而得標題化合物 (0.205 克，53%)，為淡黃色油，MS (EI)：424.0 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 9：(1R,2R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯 (差向立體異構混合物)

於 (1R,2R)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-4-(2-氯苯基硫基)-環戊烷羧酸乙酯 (差向立體異構混合物，176 毫克) 在二氯甲烷 (3 毫升) 中之冷 (冰浴) 溶液內，慢慢以數份添加間-氯過苯甲酸 (0.428 毫克) 之溶液，歷經 4 小時。將反應混合物在室溫下攪拌 2 天，然後以二氯甲烷稀釋。將混合物以氫碳酸鈉水溶液 (20% w/w)，接著以半飽和碳酸鈉水溶液與水洗滌。以二氯甲烷萃取水層，並使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化，使用環己烷/醋酸乙酯 (9:1 至 3:1 v/v) 之梯度液作為溶離劑，而得標題化合物 (161 毫克，85%)，為淡黃色油，MS (EI)：458.0 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 10：(1R,2R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸 (差向立體異構混合物)

於 (1R,2R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯 (差向立體異構混合物，132 毫克) 在四氫呋喃 (2.4 毫升)、甲醇 (0.6 毫升) 及水 (1.2 毫升) 中之溶液內，添加氫氧化鋰單水合物 (14 毫克)。將混合物在 80°C 下攪拌 2.5 小時，然後在真空中濃縮。使殘留物溶於水中，並以鹽酸 (2N) 調整 pH 值至 1。過濾沉澱物，以水洗滌，及在真空中乾燥，而得標題化合物 (103 毫克，83%)，為白色固體。MS (EI)：446.1

$(M+NH_4)^+$ 。

步驟 11: (1R,2R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺(差向立體異構混合物)

於(1R,2R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸(差向立體異構混合物, 50 毫克)在二甲基甲醯胺(2 毫升)中之混合物內, 添加 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(46 毫克)、羥基苯并三唑(24 毫克)及乙基二異丙基胺(61 毫克)。45 分鐘後, 添加胺基乙腈(8 毫克), 並將反應混合物攪拌 2 天, 然後, 於醋酸乙酯與飽和氫碳酸鈉水溶液之間作分液處理。以醋酸乙酯萃取水層, 且將合併之有機層以水洗滌, 接著以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化, 使用二氯甲烷/甲醇(19:1 v/v)作為溶離劑, 而得標題化合物(53 毫克, 97%), 為淡黃色油, MS (EI): 467.0 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 12: (1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺與(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺

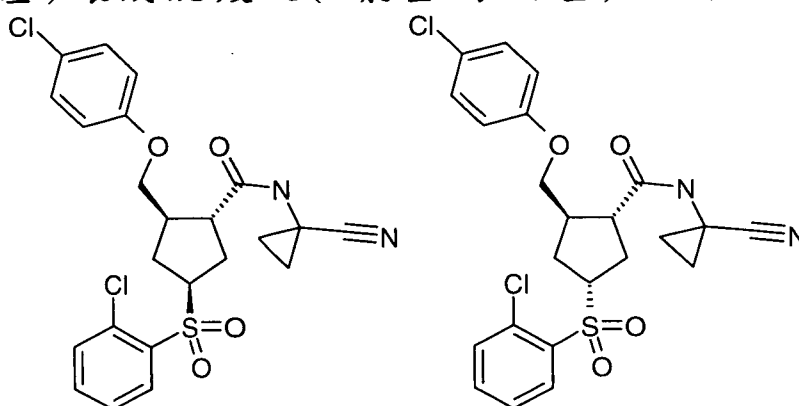
使(1R,2R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺(差向立體異構混合物, 52 毫克)在 Reprosil 對掌性 NR<sup>®</sup> 上接受對掌性製備型 HPLC, 使用庚烷/EtOH 中之 0.01N NH<sub>4</sub> Ac 60:40 v/v 作為溶離劑。

溶離份 1 (Rt: 17 分鐘): (1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺(11 毫克, 21%)。MS (EI): 467.1 (M+H)<sup>+</sup>。

溶離份 2 (Rt: 21 分鐘): (1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺 (10 毫克, 19%)。MS (EI): 467.1 (M+H)<sup>+</sup>。

# 實例 70 與實例 71

(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺與 (1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺



步驟 1: (1R,2R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺 (差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 11, 自 (1R,2R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸 (差向立體異構混合物) 與 1-胺基-環丙基氰酸鹽酸鹽合成, 而得所要之產物, 為黃色油。MS (EI): 493.2 (M)<sup>+</sup>。

步驟 2: (1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺與 (1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺

使 (1R,2R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺 (差向立體異構混合物, 55 毫克) 於 Reprosil 對掌性 NR<sup>®</sup> 上接受對掌性製備型 HPLC, 使用庚烷

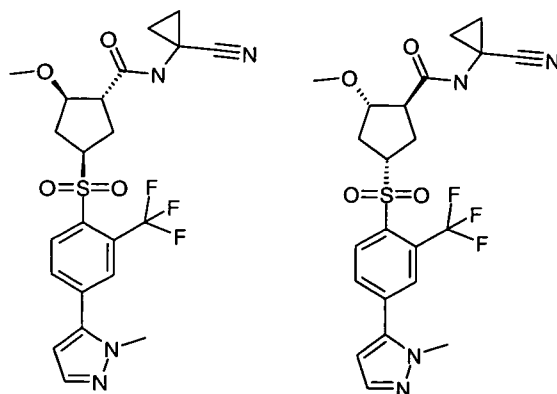
/EtOH 中之 0.01N NH<sub>4</sub> Ac 60:40 v/v 作為溶離劑。

溶離份 1 (Rt: 16 分鐘): (1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(13 毫克, 24%)。MS (EI): 493.3 (M)<sup>+</sup>。

溶離份 2 (Rt: 22 分鐘): (1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(13 毫克, 24%)。MS (EI): 493.3 (M)<sup>+</sup>。

### 實例 72

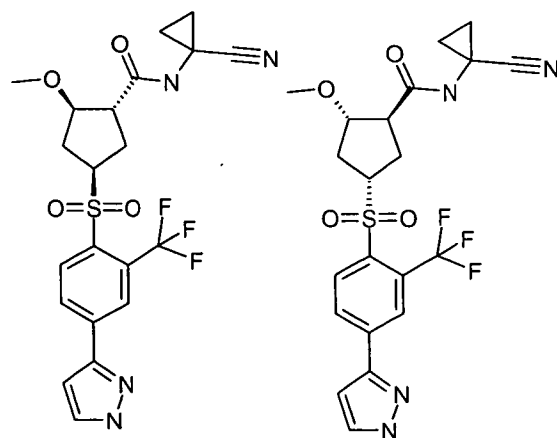
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 62，使用 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)-1H-吡唑代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷而製成。白色固體。MS (EI): 497.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 73

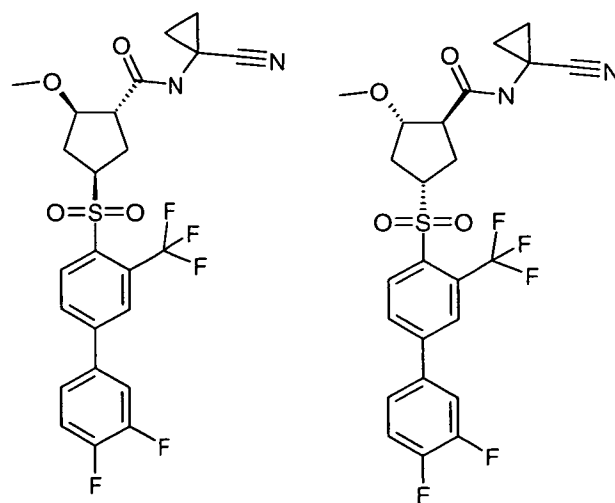
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1H-吡唑-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 62，使用 1H-吡唑-5-二羥基硼烷品  
吡可酯代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷而製成。灰白色固體。  
MS (EI) : 483.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 74

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(3',4'-二氟-3-三氟甲基-聯苯基-4-磺  
基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

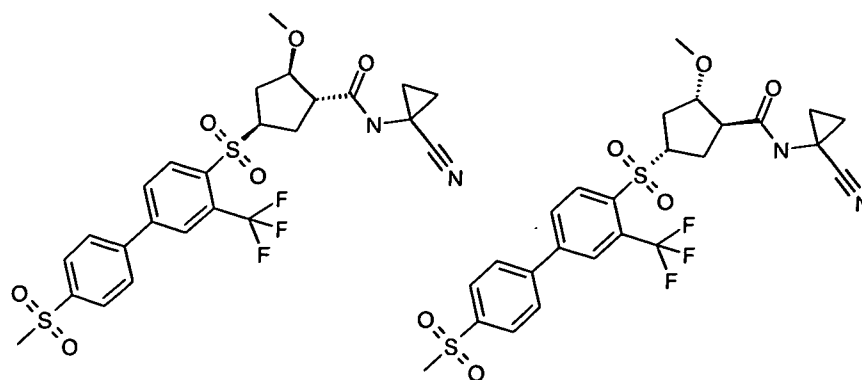


標題化合物係類似實例 62，使用 3,4-二氟苯基二羥基硼烷  
代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷而製成。灰白色固體。MS (EI) :  
529.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 75

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4'-甲磺醯基-3-三氟甲基-聯苯基-4-  
磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

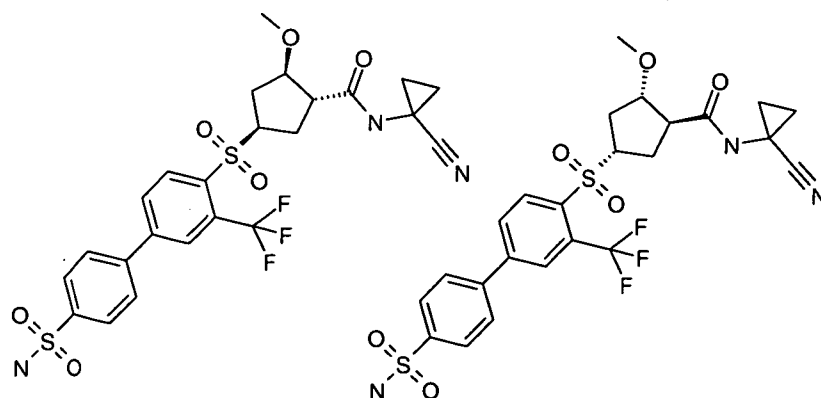




標題化合物係類似實例 62，使用 4-(甲磺醯基)-苯基二羥基硼烷代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷而製成。白色固體。MS (EI) : 571.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 76

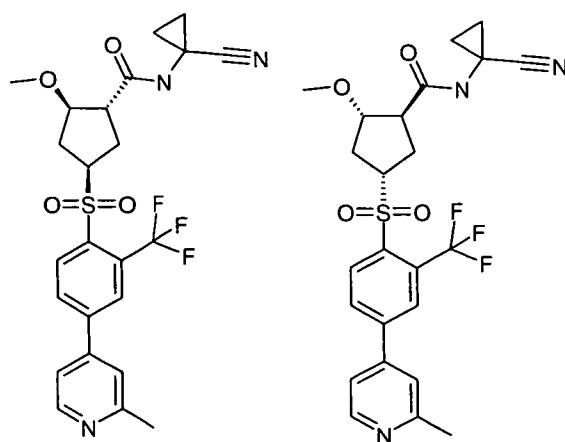
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(4'-胺磺醯基-3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 62，使用 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-苯磺醯胺代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷而製成。淡褐色固體。MS (EI) : 572.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 77

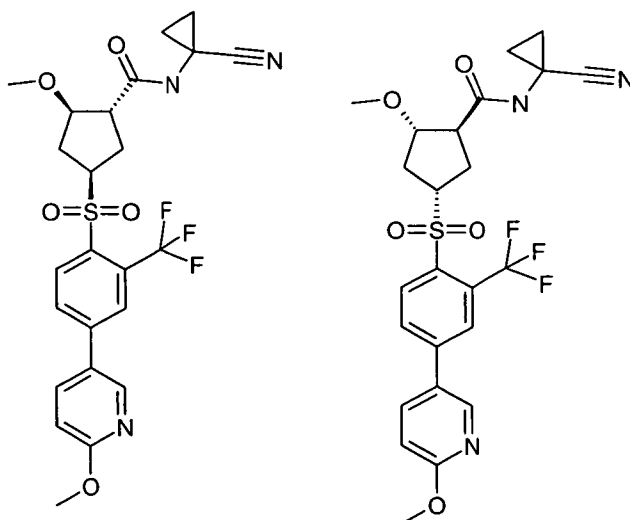
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 62，使用 2-甲基吡啶-4-二羥基硼烷代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷而製成。白色固體。MS (EI) : 508.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 78

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

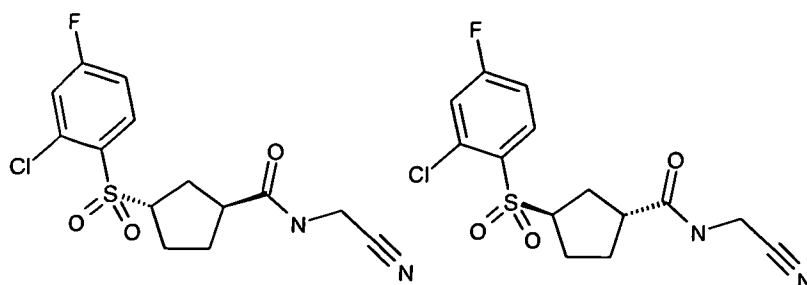


標題化合物係類似實例 62，使用 2-甲氧基-5-吡啶二羥基硼烷代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷而製成。淡褐色固體。MS (EI) : 524.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 79

(1S,3S) 與 (1R,3R)-3-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-環戊烷羧酸氰基甲

# 基-醯胺



## 步驟 1：外消旋 -3-酮基-環戊烷羧酸第三-丁酯

於 3-酮基-1-環戊烷羧酸 (1.50 克)、第三-丁醇 (1.05 克) 及 4-二甲氨基吡啶 (140 毫克) 在二氯甲烷 (9 毫升) 中之冷 (冰浴) 溶液內，添加二環碳化二亞胺在二氯甲烷中之溶液 (9 毫升)。將混合物在約 2°C 下攪拌 3 小時，然後添加乙醚 (30 毫升)，並濾出沉澱物，且拋棄。使溶液在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化，使用環己烷/醋酸乙酯 (9:1 v/v) 作為溶離劑，而得標題化合物 (1.80 克，96%)，為無色油。MS (EI)：111 (M-OtBu.)<sup>+</sup>。

## 步驟 2：外消旋 -(1S,3R)-3-羥基-環戊烷羧酸第三-丁酯

於外消旋 -3-酮基-環戊烷羧酸第三-丁酯 (1.43 克) 在甲醇 (9 毫升) 中之冷 (冰浴) 溶液內，添加硼氫化鈉 (0.293 克)。將混合物在 0-5°C 下攪拌 25 分鐘，然後在真空中濃縮。將醋酸乙酯添加至殘留物中，並以水洗滌混合物，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化，使用二氯甲烷/甲醇 (19:1 v/v) 作為溶離劑，而得標題化合物 (0.963 克，67%)，為無色油。MS (EI)：187.1 (M+H)<sup>+</sup>。

## 步驟 3：外消旋 -(1S,3R)-3-甲磺醯氧基-環戊烷羧酸第三-丁酯

於外消旋 -(1S,3R)-3-羥基-環戊烷羧酸第三-丁酯 (0.905 克) 在

二氯甲烷(12毫升)中之冷(-20°C)溶液內，添加氯化甲烷磺醯(0.664克)與三乙胺(0.636克)。將反應混合物在-20°C下攪拌10分鐘，然後倒入冰水中。將有機層以鹽水洗滌，並以硫酸鈉脫水乾燥，接著在真空中濃縮，而得標題化合物(1.15克，89%)，為淡黃色油，使用於下一步驟中，無需進一步純化。MS (EI): 282 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>。

步驟4: 外消旋-(1S,3S)-3-(2-氯基-4-氟苯基硫基)-環戊烷羧酸第三-丁酯

於2-氯基-4-氟基酚(1.06克)在四氫呋喃(15毫升)中之混合物內，添加氫化鈉(55%於油中之分散液，322毫克)，並將白色懸浮液攪拌15分鐘，然後冷卻至0-5°C。慢慢添加外消旋-(1S,3R)-3-甲烷磺醯氧基-環戊烷羧酸第三-丁酯在四氫呋喃中之溶液(15毫升)，且將反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加鹽酸(1M)，並以醋酸乙酯萃取反應混合物。將合併之有機層以飽和碳酸鈉水溶液與鹽水洗滌，接著以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化，使用環己烷/醋酸乙酯(99:1至98:2 v/v)之梯度液作為溶離劑，而得標題化合物(0.793克，88%)，為淡黃色油，MS (EI): 348.2 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>。

步驟5: 外消旋-(1S,3S)-3-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-環戊烷羧酸第三-丁酯

標題化合物係類似實例68/69步驟9，自外消旋-(1S,3S)-3-(2-氯基-4-氟苯基硫基)-環戊烷羧酸第三-丁酯合成，而得所要之產物，為淡黃色油。MS (EI): 380.1 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>。

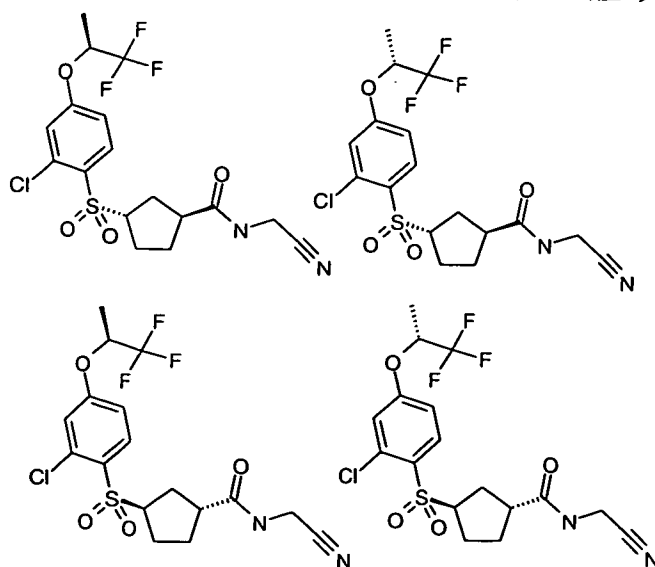
步驟6：外消旋-(1S,3S)-3-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-環戊烷羧酸  
 於外消旋-(1S,3S)-3-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-環戊烷羧酸第三-丁酯(278毫克)在二氯甲烷(4毫升)中之混合物內，添加三氟醋酸(1.34克)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜，及在真空中移除揮發性物質，而得標題化合物(282毫克，定量)，為淡褐色油，使用於下一步驟，無需進一步純化。MS (EI)：305.1 (M-H)<sup>-</sup>。

步驟7：(1S,3S)與(1R,3R)-3-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-環戊烷羧酸  
 氰基甲基-醯胺

標題化合物係類似實例68/69步驟11，自外消旋-(1S,3S)-3-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-環戊烷羧酸合成，而得所要之產物，為淡黃色油。MS (EI)：362.1 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>。

### 實例80

(1S,3S)-3-[2-氯基-4-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸  
 氰基甲基-醯胺(外消旋物之差向立體異構混合物)

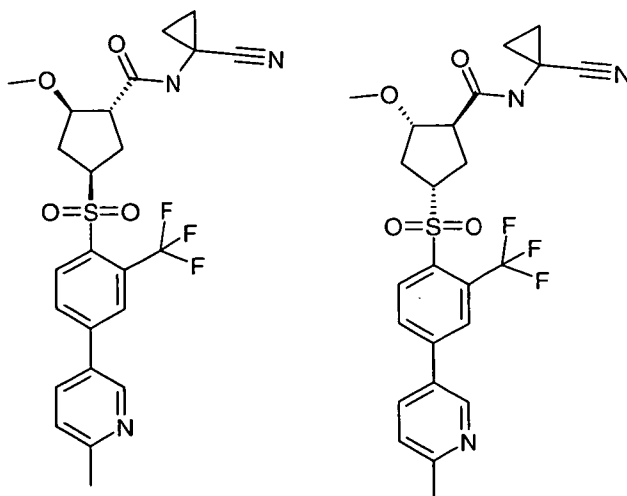


於外消旋-(1S,3S)-3-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-環戊烷羧酸  
 氰基甲基-醯胺(40毫克)在二甲基甲醯胺(3毫升)中之混合物

內，添加外消旋-1,1,1-三氟異丙醇(40毫克)與碳酸鉍(113毫克)。將反應混合物在50°C下攪拌過夜，然後以醋酸乙酯稀釋，並以水與鹽水洗滌，接著以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化，使用二氯甲烷/甲醇(98:2 v/v)作為溶離劑，而得標題化合物(36毫克，70%)，為無色油。MS (EI): 437.0 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 81

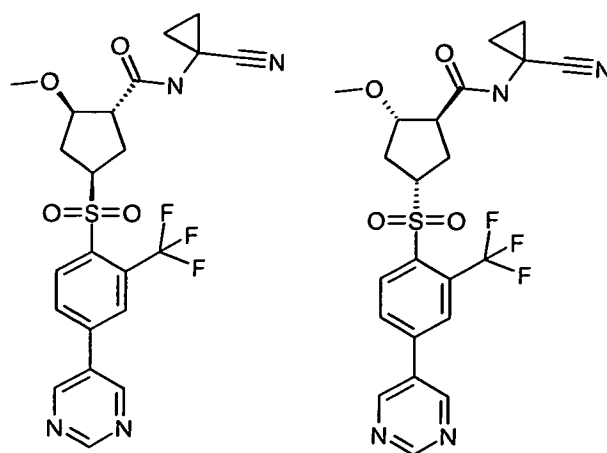
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(6-甲基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 62，使用 2-甲基-5-吡啶基二羥基硼烷代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷而製成。白色固體。MS (EI): 508.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 82

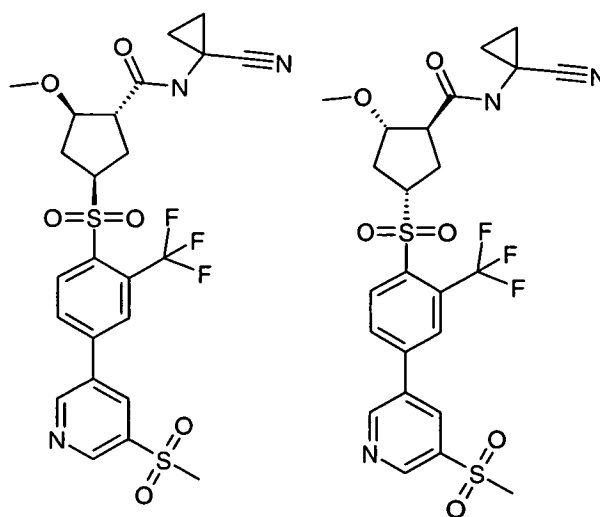
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(4-嘧啶-5-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 62，使用 5-二羥基硼烷代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷而製成。白色固體。MS (EI)：495.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 83

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[4-(5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺酰基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

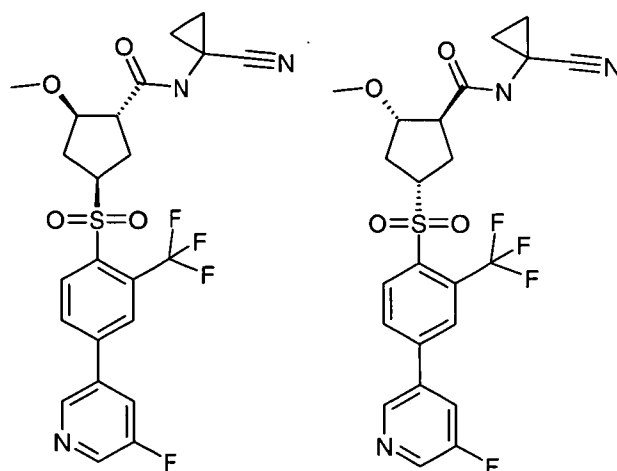


標題化合物係類似實例 62，使用 5-(甲磺酰基)-3-吡啶二羥基硼烷代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷而製成。白色固體。MS (EI)：572.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 84

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[4-(5-氟-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺酰基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

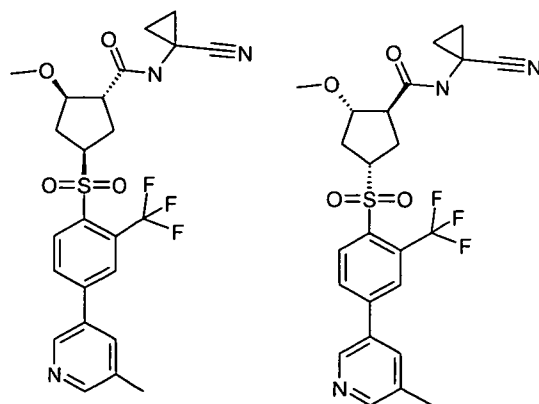
基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



烷品吶可酯代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷而製成。淡黃色固體。MS (EI): 512.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 85

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(5-甲基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

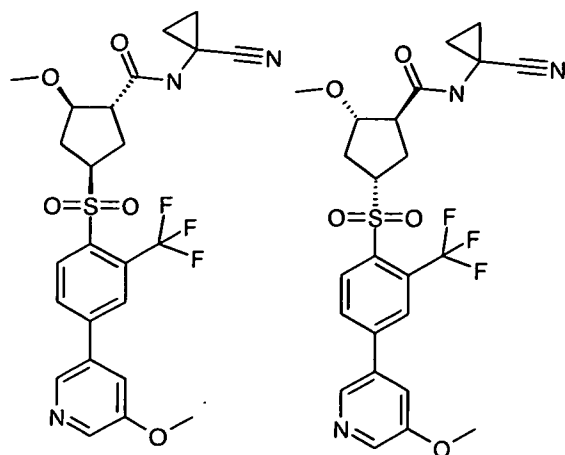


標題化合物係類似實例 62，使用 5-甲基-3-吡啶基-二羥基硼烷代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷而製成。白色固體。MS (EI): 508.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 86

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

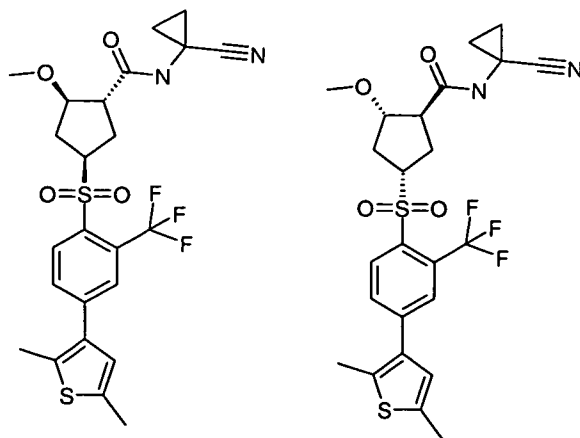




標題化合物係類似實例 62，使用 5-甲氧基吡啶-3-二羥基硼烷代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷而製成。灰白色固體。MS (EI)：524.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 87

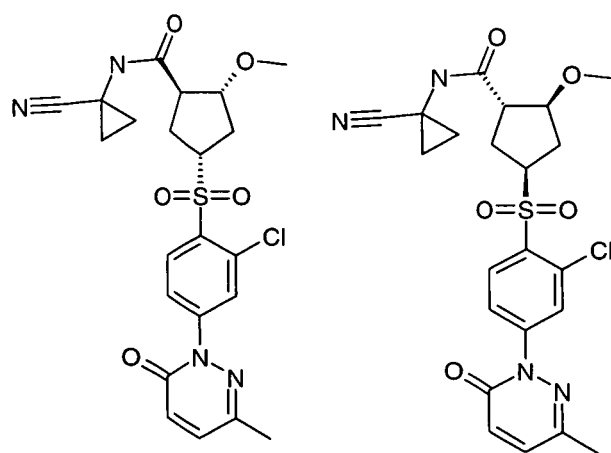
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[4-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 62，使用 2,5-二甲基噻吩-3-二羥基硼烷代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷而製成。淡黃色固體。MS (EI)：527.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 88

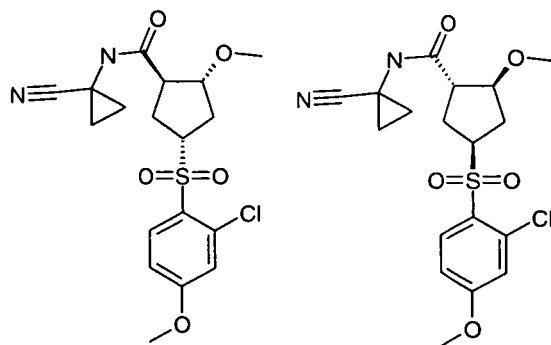
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[2-氯基-4-(3-甲基-6-酮基-6H-嘓啉-1-基)-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 57，使用 6-甲基 -3(2H)-嗒咁酮代替 4-氟基酚而製成。白色固體。MS (EI)：489.1 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 89

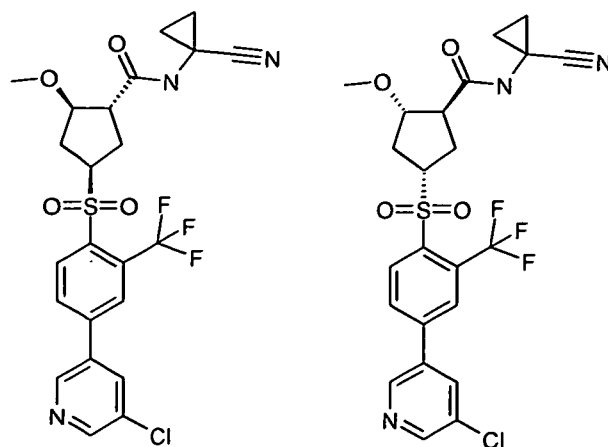
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯基 -4-甲氧基 -苯磺醯基)-2-甲氧基 - 環戊烷羧酸 (1-氯基 -環丙基)-醯胺



標題化合物可類似實例 57，使用甲醇代替 4-氟基酚而製成。白色固體。MS (EI)：411.2 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 90

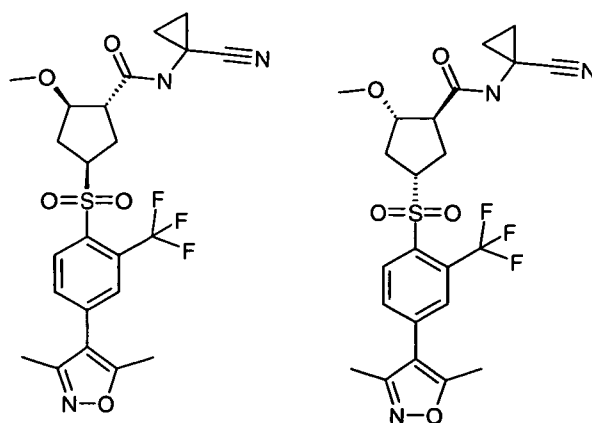
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[4-(5-氯 -吡啶 -3-基)-2-三氟甲基 -苯磺醯基]-2-甲氧基 -環戊烷羧酸 (1-氯基 -環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 62，使用 3-氯吡啶-5-二羥基硼烷代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷而製成。灰白色固體。MS (EI) : 528.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 91

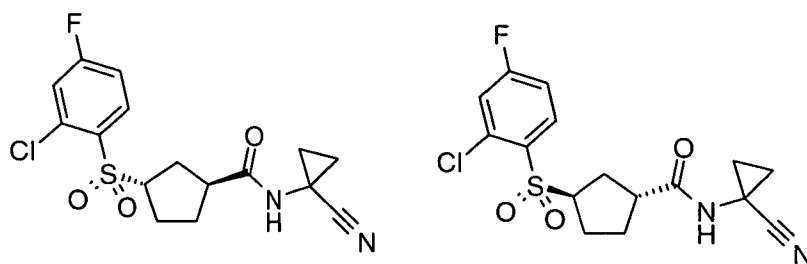
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[4-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 62，使用 3,5-二甲基-異噁唑-4-二羥基硼烷代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷而製成。淡褐色泡沫物。MS (EI) : 512.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 92

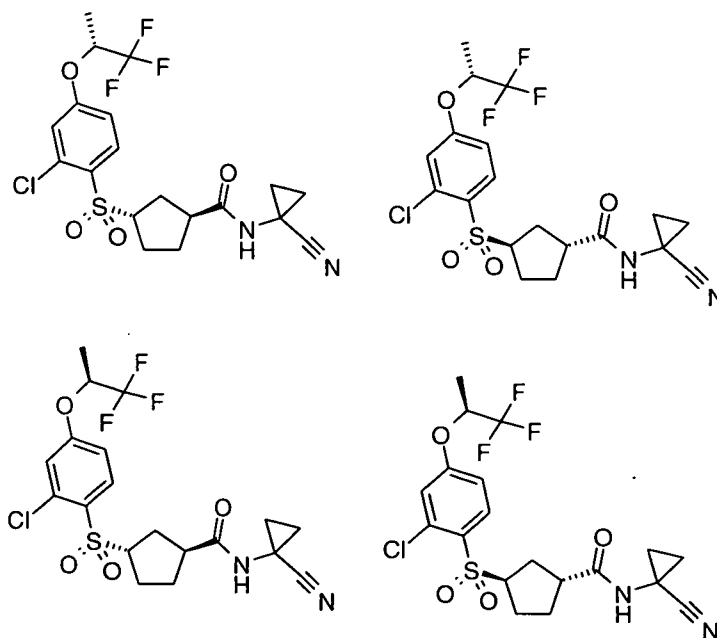
(1S,3S) 與 (1R,3R)-3-(2-氯基-4-氯-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 68/69 步驟 11，自外消旋 -(1S,3S)-3-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-環戊烷羧酸與 1-胺基-環丙烷甲腈合成，而得所要之產物，為淡黃色油。MS (EI): 371.0 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 93

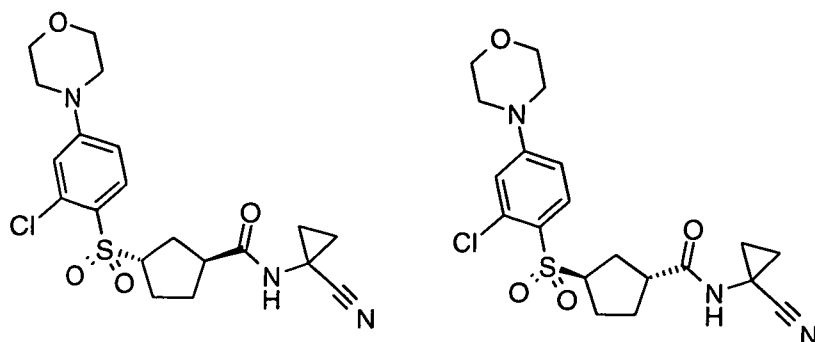
(1S,3S)-3-[2-氯基-4-((R/S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸與 (1R,3R)-3-[2-氯基-4-((R/S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸



標題化合物係類似實例 80，自外消旋 -(1S,3S)-3-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺與 1,1,1-三氟-丙-2-醇合成，而得所要之產物，為淡黃色油。MS (EI): 465.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 94

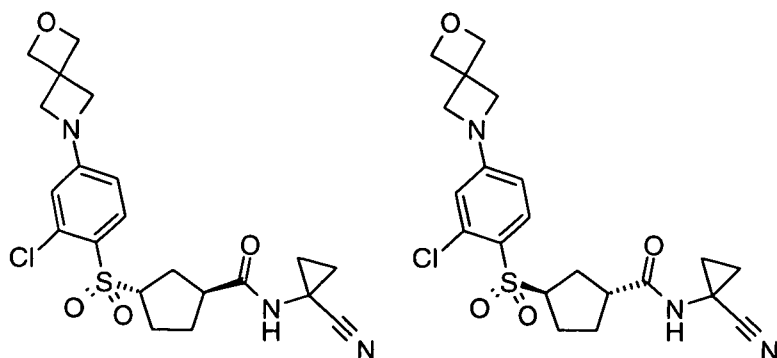
(1S,3S) 與 (1R,3R)-3-(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 80，自外消旋 -(1S,3S)-3-(2-氯基-4-氯-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺與嗎福啉合成，而得所要之產物，為淡黃色油。MS (EI)：438.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 95

(1S,3S) 與 (1R,3R)-3-[2-氯基-4-(2-氧-6-氮-螺[3.3]庚-6-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

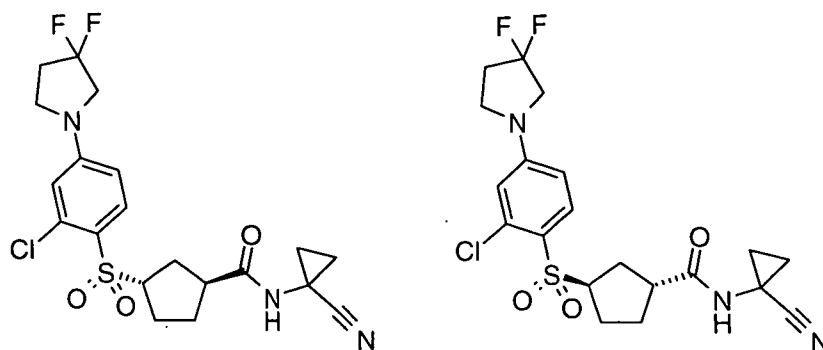


標題化合物係類似實例 80，自外消旋 -(1S,3S)-3-(2-氯基-4-氯-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺與作為草酸鹽之 2-氧-6-氮-螺[3.3]庚烷 (CAS [1045709-32-7]；Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 4512-4515) 合成，而得所要之產物，為淡黃色油。MS (EI)：450.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 96

(1S,3S) 與 (1R,3R)-3-[2-氯基-4-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

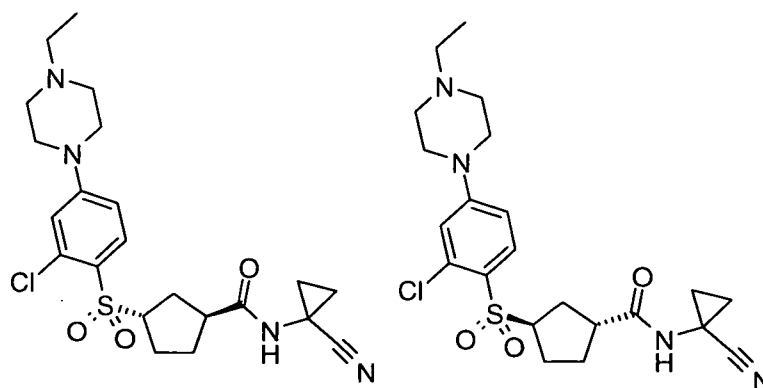
基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 80，自外消旋 -(1S,3S)-3-(2-氯基-4-氯-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺與 3,3-二氯-4-氫吡咯合成，而得所要之產物，為淡黃色油。MS (EI)：458.2 (M+H)<sup>+</sup>。

實例 97

(1S,3S) 與 (1R,3R)-3-[2-氯基-4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

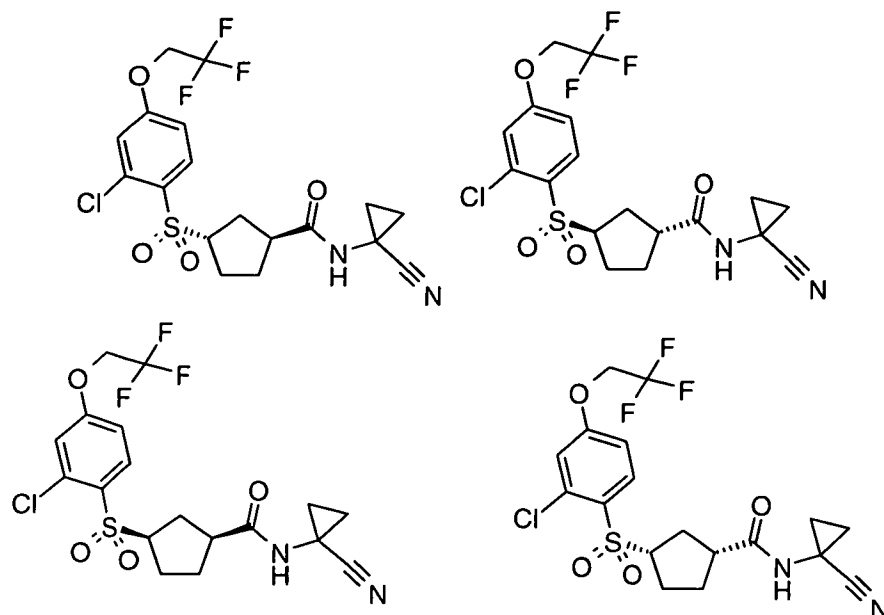


標題化合物係類似實例 80，自外消旋 -(1S,3S)-3-(2-氯基-4-氯-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺與 1-乙基-六氫吡啶合成，而得所要之產物，為淡黃色油。MS (EI)：465.2 (M+H)<sup>+</sup>。

實例 98 與 實例 99

(1S,3S) 與 (1R,3R)-3-[2-氯基-4-(2,2,2-三氯-乙氧基)-苯磺醯基]-環

戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺和(1S,3R)與(1R,3S)-3-[2-氯基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



於外消旋-(1S,3S)-3-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺(70毫克)在二甲基甲醯胺(4毫升)中之混合物內，添加2,2,2-三氟-乙醇(57毫克)與碳酸鉍(185毫克)。將反應混合物在50℃下攪拌過夜，然後以醋酸乙酯稀釋，並以水與鹽水洗滌，接著以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化，使用環己烷/醋酸乙酯(1:1 v/v)作為溶離劑。收集2份溶離份，並在真空中蒸發至乾燥，而得標題化合物。

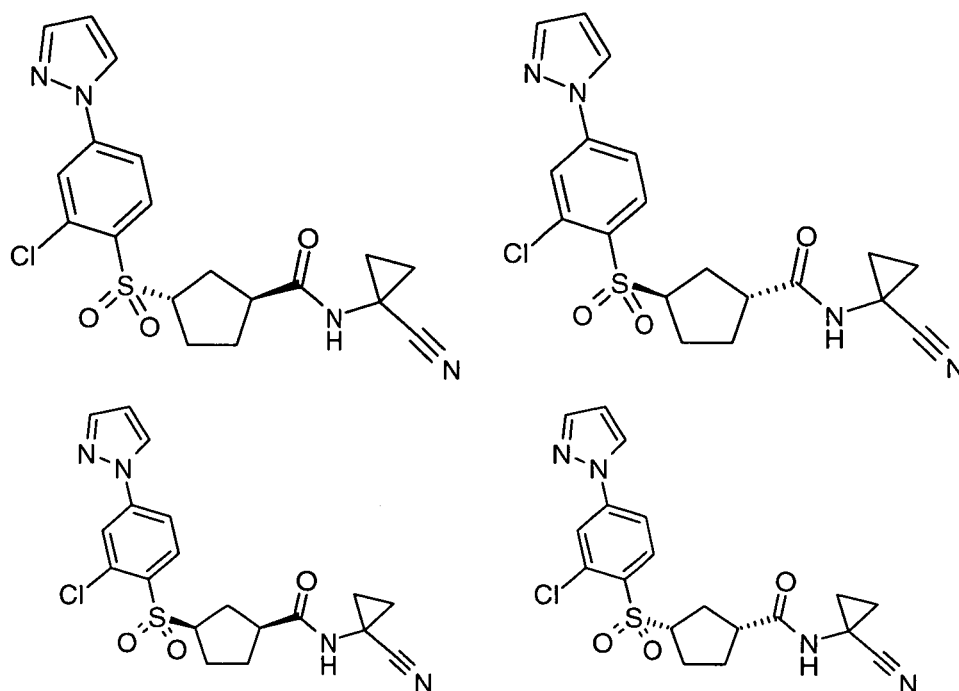
溶離份1 (R<sub>f</sub>: 0.3，在環己烷/醋酸乙酯 1:3 中)：26 毫克；白色泡沫物；外消旋-(1S,3S)-3-[2-氯基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺。MS (EI)：450.9 (M+H)<sup>+</sup>。

溶離份2 (R<sub>f</sub>: 0.5，在環己烷/醋酸乙酯 1:3 中)：54 毫克，

白色泡沫物；外消旋 -(1S,3R)-3-[2-氯基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-  
 苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺。MS (EI)：450.9  
 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 100 與 實例 101

(1S,3S) 與 (1R,3R)-3-(2-氯基-4-吡唑-1-基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸  
 (1-氰基-環丙基)-醯胺和 (1S,3R) 與 (1R,3S)-3-(2-氯基-4-吡唑-1-基-  
 苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 98/99，自外消旋 -(1S,3S)-3-(2-氯基-4-  
 氯-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺與 1H-吡唑合  
 成，而得所要之產物。

溶離份 1 (Rf：0.4，在環己烷/醋酸乙酯 1:3 中)：18 毫克；  
 白色固體；外消旋 -(1S,3S)-3-(2-氯基-4-吡唑-1-基-苯磺醯基)-環  
 戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺。MS (EI)：419.2 (M+H)<sup>+</sup>。

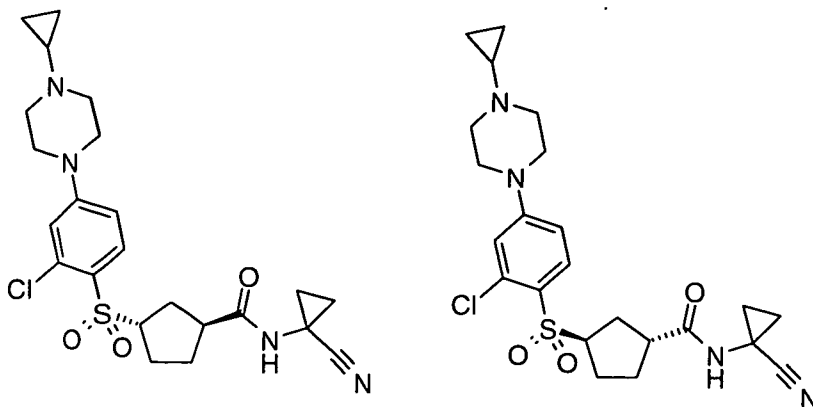
溶離份 2 (Rf：0.2，在環己烷/醋酸乙酯 1:3 中)：10 毫克，  
 白色固體；外消旋 -(1S,3R)-3-(2-氯基-4-吡唑-1-基-苯磺醯基)-



環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺。MS (EI)：419.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 102

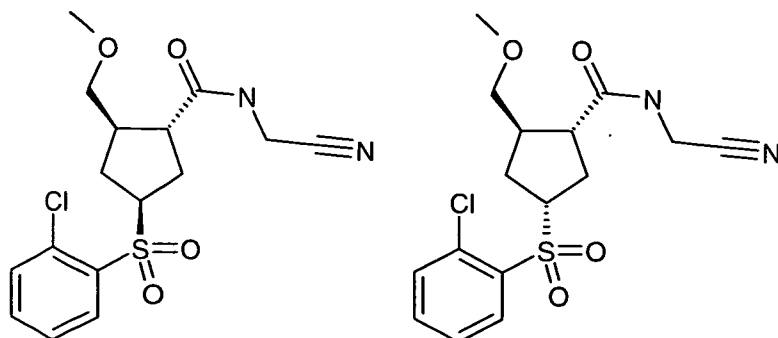
(1S,3S) 與 (1R,3R)-3-[2-氯基-4-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 80，自外消旋-(1S,3S)-3-(2-氯基-4-氯-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺與 1-環丙基-六氫吡啶合成，而得所要之產物，為灰白色固體。MS (EI)：477.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 103 與 實例 104

(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺與 (1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺



步驟 1：(1R,2R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)

於(1R,2R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-羥甲基-環戊烷羧酸乙酯(實例 68/69 步驟 4, 差向立體異構混合物, 509 毫克)在碘甲烷(24 克)中之溶液內, 以數份添加氧化銀(3.9 克), 歷經 8 天。在室溫下 12 天後, 使反應混合物在真空中濃縮, 以二氯甲烷稀釋, 過濾, 及在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化, 使用環己烷/EtOAc (1:0 至 9:1 v/v)之梯度液作為溶離劑, 而得標題化合物(228 毫克, 43%), 為淡黃色油, MS (EI): 317.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 2: (1R,2R)-4-羥基-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 6, 自(1R,2R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)合成, 而得所要之產物, 為黃色油。MS (EI): 157.0 (M-EtO.)<sup>+</sup>。

步驟 3: (1R,2R)-4-甲烷磺醯氧基-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 7, 自(1R,2R)-4-羥基-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)合成, 而得所要之產物, 為黃色油。MS (EI): 281.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 4: (1R,2R)-4-(2-氯苯基硫基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 8, 自(1R,2R)-4-甲烷磺醯氧基-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)合成, 而得所要之產物, 為黃色油。MS (EI): 328 (M)<sup>+</sup>。

步驟 5: (1R,2R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 9，自 (1R,2R)-4-(2-氯苯基磺基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)合成，而得所要之產物，為淡黃色油。MS (EI): 360 (M)<sup>+</sup>。

步驟 6: (1R,2R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸(差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 10，自 (1R,2R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)合成，而得所要之產物，為灰白色膠質。MS (EI): 350.2 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>。

步驟 7: (1R,2R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺(差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 11，自 (1R,2R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸(差向立體異構混合物)與胺基乙腈合成，而得所要之產物，為淡黃色泡沫物。MS (EI): 371.0 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 8: (1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺與 (1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺

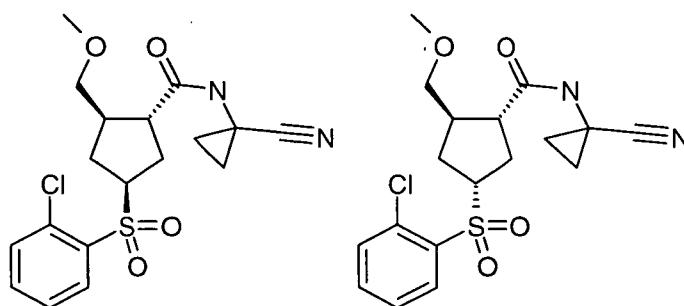
使 (1R,2R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺(差向立體異構混合物，54 毫克)於 Reprosil 對掌性 NR<sup>®</sup>上接受對掌性製備型 HPLC，使用庚烷/EtOH 中之 0.01N NH<sub>4</sub> Ac 70:30 v/v 作為溶離劑。

溶離份 1 (Rt: 22 分鐘): (1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺 (12 毫克, 22%)。MS (EI): 371.1 (M+H)<sup>+</sup>。

溶離份 2 (Rt: 28 分鐘): (1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺 (19 毫克, 35%)。MS (EI): 371.0 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 105 與實例 106

(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺與 (1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺



步驟 1: (1R,2R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺 (差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 11, 自 (1R,2R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸 (差向立體異構混合物) 與 1-胺基-環丙基氰酸鹽酸鹽合成, 而得所要之產物, 為黃色泡沫物。MS (EI): 397.0 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 2: (1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺與 (1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺

使 (1R,2R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸 (1-

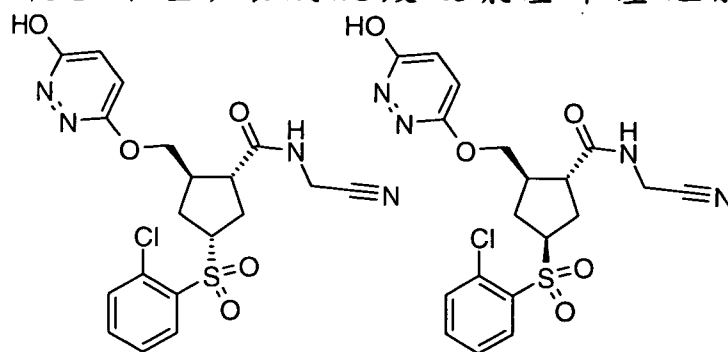
氰基-環丙基)-醯胺(差向立體異構混合物, 57 毫克)於 Reprosil 對掌性 NR<sup>®</sup> 上接受對掌性製備型 HPLC, 使用庚烷/EtOH 中之 0.01N NH<sub>4</sub> Ac 60:40 v/v 作為溶離劑。

溶離份 1 (Rt: 21 分鐘): (1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(12 毫克, 20%)。MS (EI): 397.1 (M)<sup>+</sup>。

溶離份 2 (Rt: 27 分鐘): (1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(19 毫克, 33%)。MS (EI): 397.1 (M)<sup>+</sup>。

### 實例 107

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(6-羥基-嗒吡-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸氰基甲基醯胺與(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(6-羥基-嗒吡-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸氰基甲基醯胺



步驟 1: (1R,2R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-(6-羥基-嗒吡-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 5, 自(1R,2R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-羥甲基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物, 實例 69 步驟 4)與嗒吡-3,6-二醇合成, 而得所要之產物, 為白色膠質。MS (EI): 385.3 (M-H)<sup>-</sup>。

步驟2: (1R,2R)-4-羥基-2-(6-羥基-噻吡-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 6，自 (1R,2R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-(6-羥基-噻吡-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)合成，而得所要之產物，為灰白色泡沫物。MS (EI): 283.2 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟3: (1R,2R)-2-(6-羥基-噻吡-3-基氧基甲基)-4-甲烷磺醯氧基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 7，自 (1R,2R)-4-羥基-2-(6-羥基-噻吡-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)合成，而得所要之產物，為無色液體。MS (EI): 359.2 (M-H)<sup>-</sup>。

步驟4: (1R,2R)-4-(2-氯苯基硫基)-2-(6-羥基-噻吡-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 8，自 (1R,2R)-2-(6-羥基-噻吡-3-基氧基甲基)-4-甲烷磺醯氧基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)與 2-氯苯提醇合成，而得所要之產物，為淡黃色油。MS (EI): 409.2 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟5: (1R,2R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(6-羥基-噻吡-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 9，自 (1R,2R)-4-(2-氯苯基硫基)-2-(6-羥基-噻吡-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)合成，而得所要之產物，為黃色油。MS (EI): 441.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 6：(1R,2R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(6-羥基-嗒吡-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸(差向立體異構混合物)

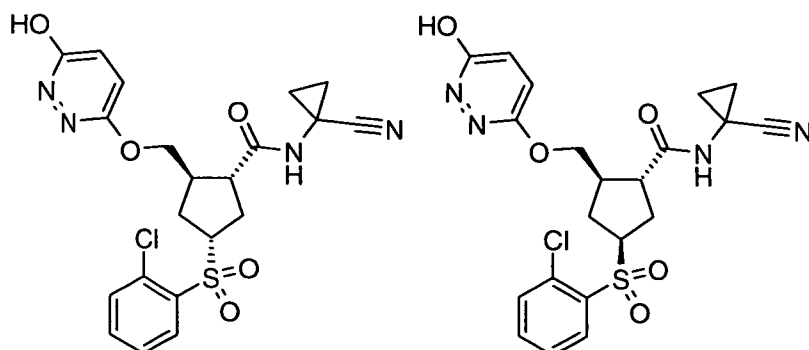
標題化合物係類似實例 68/69 步驟 10，自 (1R,2R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(6-羥基-嗒吡-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)合成，而得所要之產物，為灰白色膠質。  
MS (EI)：411.2 (M-H)<sup>-</sup>。

步驟 7：(1R,2R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(6-羥基-嗒吡-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺(差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 11，自 (1R,2R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(6-羥基-嗒吡-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸(差向立體異構混合物)與 1-胺基-乙腈合成，而得所要之產物，為淡黃色膠質。MS (EI)：469.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 108

(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(6-羥基-嗒吡-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺與 (1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(6-羥基-嗒吡-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

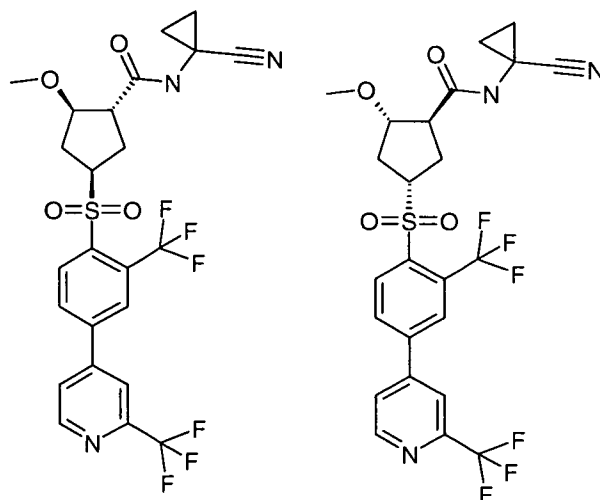


標題化合物係類似實例 68/69 步驟 11，自 (1R,2R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(6-羥基-嗒吡-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸(差向立

體異構混合物)與1-胺基-環丙基氰酸鹽酸鹽合成，而得所要之產物，為橘色油。MS (EI): 495.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 109

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



使氫起泡經過 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺 (150 毫克, 0.303 毫莫耳, 實例 58)、雙(品叻可基)二硼 (157 毫克, 0.363 毫莫耳)、與 DCM 之 [1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]氯化鈹 (II) 1:1 複合物 (49 毫克, 0.0606 毫莫耳) 及醋酸鉀 (149 毫克, 1.514 毫莫耳, 在 125°C 及高真空下乾燥過夜) 在 DMSO (2.5 毫升) 中之混合物, 歷經 3 分鐘。然後, 將混合物加熱至 80°C, 且於 2 小時後, 使其冷卻至室溫, 並以水稀釋。以 0.1N HCl 調整 pH 值至 2, 且以 EtOAc 萃取褐色混合物 3 次。將合併之有機層以水 (以 0.1N HCl 酸化) 與鹽水洗滌, 以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水乾燥, 及蒸發, 獲得 270 毫克褐色膠質。

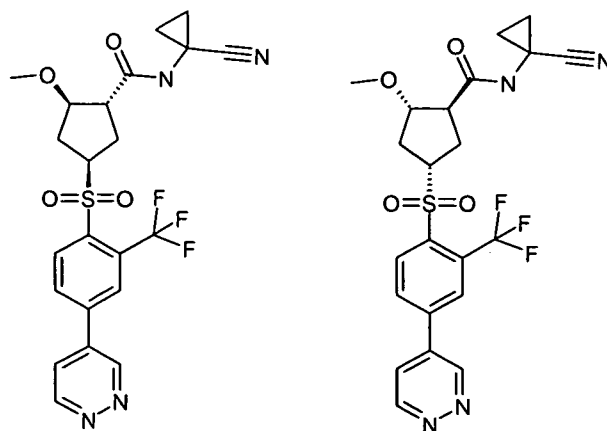
使 86 毫克此褐色膠質溶於 DMF (3 毫升) 中, 並添加 2-溴基



-2-三氟甲基吡啶 (51 毫克, 0.224 毫莫耳)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (53 毫克, 0.505 毫莫耳) 及水 (250 微升), 且使氫起泡經過混合物, 歷經 15 分鐘。然後, 添加與 DCM 之 [1,1'-雙(二苯基-膦基)二環戊二烯鐵] 氯化鈹 (II) 1:1 複合物 (15 毫克, 0.01869 毫莫耳), 並將深褐色混合物加熱至  $80^\circ\text{C}$ , 歷經 1 小時, 接著冷卻至室溫, 且傾倒在飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液與冰之混合物上。以 EtOAc 萃取混合物 3 次, 並將合併之萃液以水與鹽水洗滌, 以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥, 及蒸發。使其餘殘留物藉由矽膠管柱層析純化 (DCM/EtOAc 95:5), 獲得標題化合物 (44 毫克, 42%), 為淡灰色泡沫物。MS (EI): 562.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

#### 實例 110

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(4-噻吡-4-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

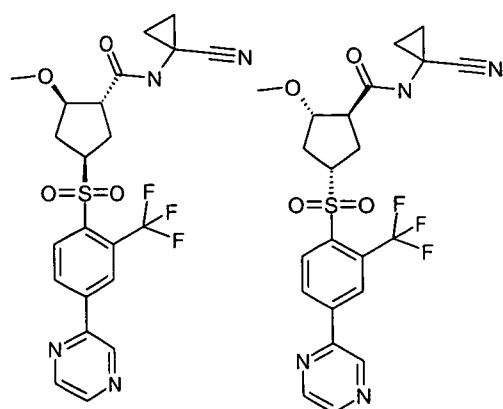


標題化合物係類似實例 109, 使用 4-溴基噻吡鹽酸鹽代替 2-溴基-2-三氟甲基吡啶而製成。淡褐色固體。MS (EI): 495.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

#### 實例 111

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(4-吡啶-2-基-2-三氟甲基-苯

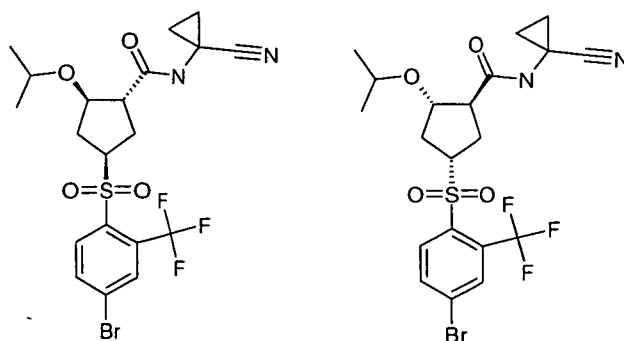
磺基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 109，使用 2-溴基吡啶代替 2-溴基-2-三氟甲基吡啶而製成。灰色固體。MS (EI)：495.2 (M+H)<sup>+</sup>。

實例 112

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺基)-2-異丙氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



步驟 1：(1R,2S,4s)-4-[[第三-丁基(二苯基)矽烷基]氧基]環戊烷-1,2-二醇

將三甲胺 N-氧化物 (937 毫克，8.4 毫莫耳) 與吡啶 (499 微升，6.2 毫莫耳) 添加至第三-丁基-(環戊-3-烯基氧基)-二苯基-矽烷 (2000 毫克，6.2 毫莫耳，實例 46 步驟 1) 在第三-丁醇 (20 毫升) 與水 (6 毫升) 中之溶液內。接著添加四氧化錫 (189 毫克在第三-丁醇中之 2.5 重量% 溶液，0.019 毫莫耳)，並使反應混合物回流過夜。然後在室溫下添加亞硫酸氫鈉溶液，且在

減壓下移除第三-丁醇。以醚萃取殘留水相3次，並將合併之有機相以水與鹽水洗滌，脫水乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，及濃縮。使其餘殘留物藉由矽膠管柱層析純化(庚烷/EtOAc 70:30至30:70)，獲得標題化合物(2210毫克，100%)，為無色油。MS (EI)：357.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

步驟2: 反式第三-丁基-(2,2-二甲基-四氫-環戊[1,3]二氧伍園烯-5-基氧基)-二苯基-矽烷

使(1R,2S,4s)-4-[[第三-丁基(二苯基)矽烷基]氧基]環戊烷-1,2-二醇(900毫克，2.52毫莫耳)溶於DCM(10毫升)與DMP(3.13毫升，25.24毫莫耳)中，並添加催化量之PPTS。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。接著添加飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液，以醚萃取混合物兩次，且將合併之有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，及濃縮。使其餘殘留物藉由矽膠管柱層析純化(庚烷/EtOAc 95:5)，獲得標題化合物(958毫克，96%)，為無色油。MS (EI)：397.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

步驟3：(1S,2R,4S)與(1R,2S,4R)-4-(第三-丁基-二苯基-矽烷基氧基)-2-異丙氧基-環戊醇

在0°C下，於反式第三-丁基-(2,2-二甲基-四氫-環戊[1,3]二氧伍園烯-5-基氧基)-二苯基-矽烷(1020毫克，2.57毫莫耳)在DCM(30毫升)中之溶液內，添加硼烷硫化二甲烷複合物(542微升，5.14毫莫耳)與三氟化硼乙醚化物(649微升，5.14毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。然後添加水，且以醚萃取混合物3次。將合併之萃液以飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液與鹽水洗滌，脫水乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，及蒸發。使其餘殘留物藉由

矽膠管柱層析純化(庚烷/EtOAc 9:1)，獲得標題化合物(846 毫克，83%)，為無色油。MS (EI)：399.2 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟4：(1S,2R,4S) 與 (1R,2S,4R)-4-(第三-丁基-二苯基-矽烷基氧基)-2-異丙氧基-環戊腈

使 (1S,2R,4S) 與 (1R,2S,4R)-4-(第三-丁基-二苯基-矽烷基氧基)-2-異丙氧基-環戊醇(510 毫克，1.28 毫莫耳)溶於 DCM (12 毫升)中，並添加吡啶(206 微升，2.56 毫莫耳)。使混合物冷卻至 -35°C，且添加三氟甲烷磺酸酐(253 微升，1.54 毫莫耳)在 DCM (3 毫升)中之溶液。已將反應混合物在 -20°C 下攪拌 5 小時後，使其濃縮，且通過短矽膠充填柱，然後蒸發至乾涸。使殘留油溶於 THF(12 毫升)中，並於 -45°C 下逐滴添加第三丁基氟化銨在 THF 中之溶液(3 毫升)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜，接著蒸發。使殘留黃色油藉由矽膠管柱層析純化(庚烷/EtOAc 9:1)，獲得標題化合物(311 毫克，60%)，為無色油。MS (EI)：408.4 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟5：(1S,2R,4S) 與 (1R,2S,4R)-4-羥基-2-異丙氧基-環戊腈

標題化合物係類似實例 46 步驟 5 製成，且係以淡黃色油獲得。MS (EI)：228.3 (M+OAc)<sup>-</sup>。

步驟6：甲烷磺酸(1S,3S,4R) 與 (1R,3R,4S)-3-氟基-4-異丙氧基-環戊基酯

標題化合物係類似實例 46 步驟 6 製成，且係以黃色油獲得。MS (EI)：306.3 (M+OAc)<sup>-</sup>。

步驟7：(1S,2R,4R) 與 (1R,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基硫基)-2-異丙氧基-環戊腈

標題化合物係類似實例 46 步驟 7 製成，且係以無色油獲得。MS (EI)：468.0 (M+OAc)<sup>-</sup>。

步驟 8：(1S,2R,4R) 與 (1R,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-異丙氧基-環戊腈

標題化合物係類似實例 46 步驟 8 製成，且係以無色油獲得。MS (EI)：440.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 9：(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-異丙氧基-環戊烷羧酸甲酯

標題化合物係類似實例 46 步驟 9 製成，且係以無色油獲得。MS (EI)：473.0 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 10：(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-異丙氧基-環戊烷羧酸鋰

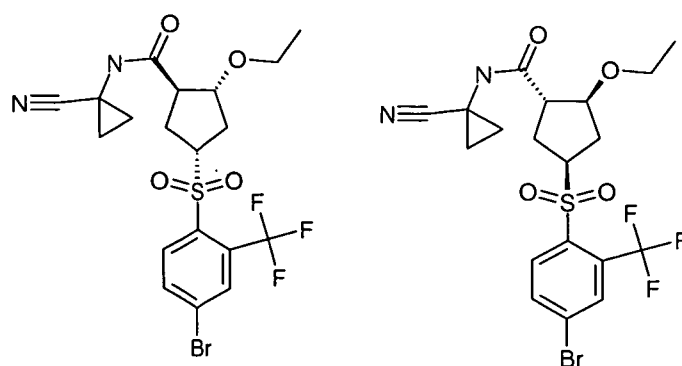
標題化合物係類似實例 46 步驟 10 製成，且係以白色固體獲得。MS (EI)：557.1 (M-H)<sup>-</sup>。

步驟 11：(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-異丙氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

標題化合物係類似實例 46 步驟 11，使用 DMF 中之 HATU/N-乙基-N,N-二異丙基胺代替乙腈中之 EDCI/HOBt/N-乙基-N,N-二異丙基胺而製成，且係以白色固體獲得。MS (EI)：523.4 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 113

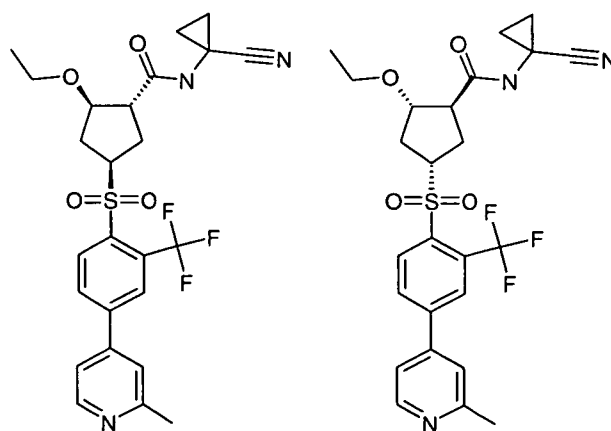
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-乙氧基環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 46，於步驟 4 中，使用碘化乙烷代替碘化甲烷，且於步驟 7 中，使用 4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醇代替 2-(三氟甲基)-磺酚而製成。白色固體。MS (EI)：507.0 (M-H)<sup>-</sup>。

#### 實例 114

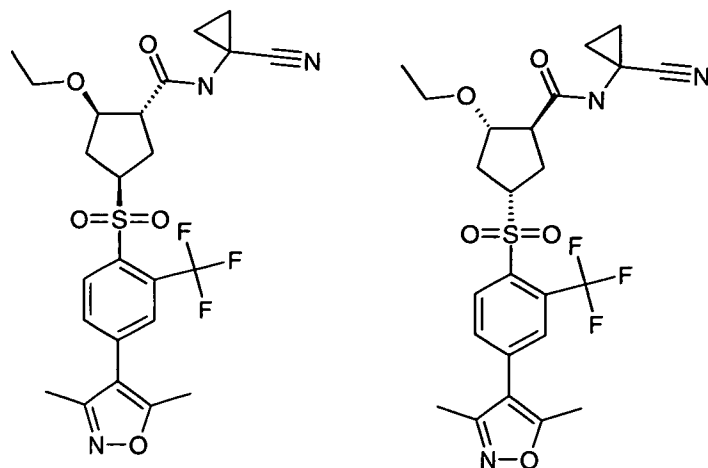
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-乙氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 62，使用 2-甲基吡啶-4-二羥基硼烷代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷，且使用 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-乙氧基環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺代替 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺而製成。白色固體。MS (EI)：522.3 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 115

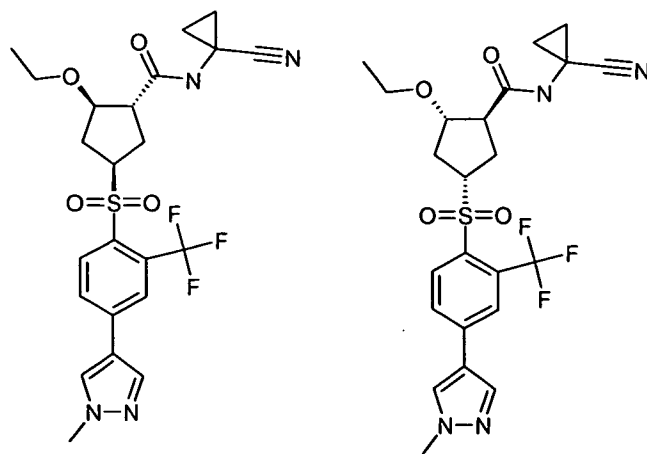
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[4-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-乙氧基環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 62，使用 3,5-二甲基-異噁唑-4-二羥基硼烷代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷，且使用 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-乙氧基環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺代替 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺而製成。白色固體。MS (EI): 526.0 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 116

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-乙氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

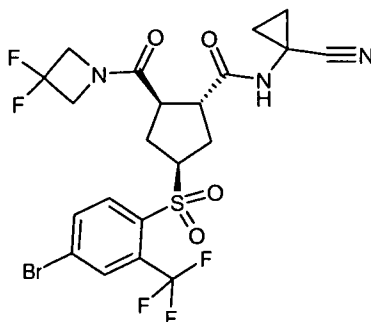


標題化合物係類似實例 62，使用 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基

-1.3.2-二氧硼伍圓)-1H-吡唑代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷，且使用 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-乙氧基環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺代替 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺而製成。淡黃色固體。MS (EI): 509.2 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 117

(1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-1-氮四圓-1-羰基)-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺



步驟 1: (1R,2R)-2-(3,3-二氟-1-氮四圓-1-羰基)-4-酮基-環戊烷羧酸乙酯

於 (1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺 (3 克，15 毫莫耳，實例 1 步驟 1) 在二甲基甲醯胺 (40 毫升) 中之混合物內，添加 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (5.86 克，30 毫莫耳)、羥基苯并三唑 (3.1 克毫耳，22 毫莫耳) 及乙基二異丙基胺 (15.4 毫升，90 毫莫耳)。45 分鐘後，添加 3,3-二氟-1-氮四圓鹽酸鹽 (1.94 克，15 毫莫耳)，並將反應混合物攪拌 24 小時，接著於醋酸乙酯與飽和氫碳酸鈉水溶液之間作分液處理。將水層以醋酸乙酯萃取，且將合併之有機層以水洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥，



及在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化，使用環己烷/醋酸乙酯 (2:1，接著為 1:1 v/v) 之梯度液作為溶離劑，而得標題化合物 (2.35 克，57%)，為黃色固體。MS (EI): 276.2 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 2: (1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-羥基-環戊烷羧酸乙酯

於 35°C 下，將 2.3 克 (1R,2R)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-酮基-環戊烷羧酸乙酯在 50.6 毫升緩衝水溶液 (30 mM 2-(N-嗎福啉基)乙烷磺酸；0.5M D-葡萄糖 [2.7 當量]；2 mM 氯化鎂) 中之懸浮液調整至 pH 6.5。於攪拌下，還原作用係藉由添加輔因子 NADP (23 毫克 [0.03 當量])、輔因子再生作用酶-葡萄糖脫氫酶 (23 毫克 GDH 102 [Codexis]) 及還原酶 (23 毫克 KRED-NADP-131 [Codexis]) 開始。在 17 小時反應時間期間，於 35°C 下，藉由添加 8.25 毫升 1M NaOH，pH 係被保持在 pH 6.5 下。於攪拌下，在室溫下，將混合物與 1.5 克助濾劑-代卡利特矽藻土-及 30 毫升醋酸乙酯混合至少 10 分鐘。接著，將助濾劑以 30 毫升水與 70 毫升醋酸乙酯洗滌。然後拋棄助濾劑。以 100 毫升醋酸乙酯萃取濾液三次。合併之有機相以硫酸鈉之處理，蒸發，及在高真空下乾燥過夜，產生 2.21 克標題化合物。MS: 278.2 (M+H)<sup>+</sup>；對掌性 GC: ee 99.5% [BGB-172, 60m; H2; 10°C / 分鐘, 100°C 至 180°C; 1°C / 分鐘, 180°C 至 230°C]。

步驟 3: (1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-甲烷磺醯氧基-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 7，使用 (1R,2R,4R)-2-(3,3-

二氟-一氮四環-1-羰基)-4-羥基-環戊烷羧酸乙酯製成。黃色固體。MS (EI): 356.2 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟4: (1R,2R,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基硫基)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例68/69步驟8，使用(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-甲磺醯氧基-環戊烷羧酸乙酯與4-溴基-2-三氟甲基-苯硫醇(實例58，中間物1)製成。淡黃色油。MS (EI): 518.0 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟5: (1R,2R,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例68/69步驟9，使用(1R,2R,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基硫基)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸乙酯製成。白色泡沫物。MS (EI): 550.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟6: (1R,2R,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸

標題化合物係類似實例68/69步驟10，使用(1R,2R,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸乙酯製成。白色固體。MS (EI): 521.98 (M+H)<sup>+</sup>。

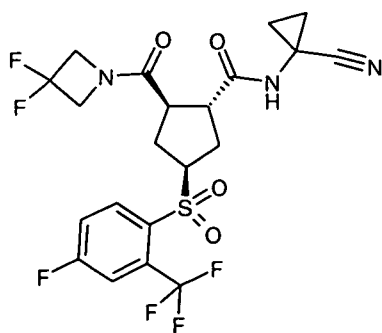
步驟7: (1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

於(1R,2R,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(150毫克，0.29毫莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(0.15毫升，0.87毫莫耳)、六氟磷酸2-(1H-7-氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎂甲胺鹽(221毫克，0.58毫莫耳)

在乙腈中之混合物內，添加 1-胺基-環丙基氰酸鹽酸鹽 (41 毫克，0.34 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時，然後在真空中濃縮，並於醋酸乙酯與碳酸鈉水溶液 (5% w/w) 之間作分液處理。以醋酸乙酯萃取水層，接著，將合併之有機層以鹽酸水溶液 (1N) 與鹽水洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化，使用二氯甲烷/甲醇 (98:2 v/v) 之梯度液作為溶離劑，而得標題化合物 (144 毫克，85%)，為褐色固體。MS (EI): 584.0 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 118

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺



中間物 1：4-氟基-2-三氟甲基-苯硫醇

標題化合物係類似實例 58 中間物 1，使用氯化 4-氟基-2-三氟甲基-苯磺醯製成。無色液體。MS (EI): 195.1 (M-H)<sup>-</sup>。

步驟 1：(1R,2R,4S)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基硫基)-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 8，使用 (1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-4-甲磺醯氧基-環戊烷羧酸乙酯

(實例 117 步驟 3) 與 4-氟基-2-三氟甲基-苯硫醇(中間物 2) 製成。淡黃色油。MS (EI): 456.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 2: (1R,2R,4S)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 9, 使用 (1R,2R,4S)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基硫基)-環戊烷羧酸乙酯製成。白色泡沫物。MS (EI): 488.3 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 3: (1R,2R,4S)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸

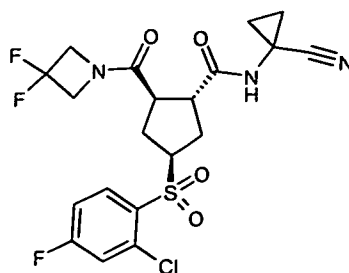
標題化合物係類似實例 68/69 步驟 10, 使用 (1R,2R,4S)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸乙酯製成。白色固體。MS (EI): 460.0 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 4: (1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺

標題化合物係類似實例 117 步驟 7, 使用 (1R,2R,4S)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸與 1-胺基-環丙基氰酸鹽酸鹽製成。白色固體。MS (EI): 524.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 119

(1R,2R,4R)-4-(2-氟基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺



步驟 1：(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟苯基磺基)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 8，使用 (1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-4-甲磺醯氧基-環戊烷羧酸乙酯 (實例 117 步驟 3) 與 4-氟基-2-氯-苯硫醇製成。淡黃色固體。

MS (EI)：422.7 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 2：(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 9，使用 (1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟苯基磺基)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸乙酯製成。白色膠質。MS (EI)：454.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 3：(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 10，使用 (1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸乙酯製成。白色固體。MS (EI)：426.0 (M+H)<sup>+</sup>。

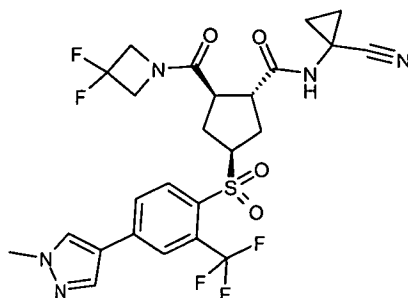
步驟 4：(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

標題化合物係類似實例 117 步驟 7，使用 (1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸與

1-胺基-環丙基氰酸鹽酸鹽製成。灰白色固體。MS (EI): 490.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 120

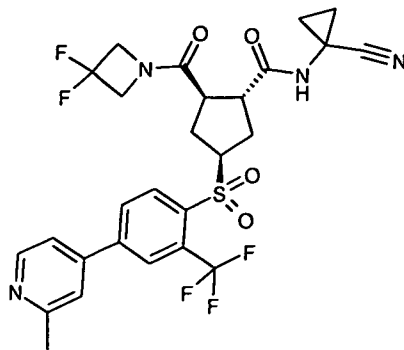
(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



使 (1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺 (實例 117, 143 毫克, 0.24 毫莫耳)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍環)-1H-吡唑 (75 毫克, 0.36 毫莫耳)、碳酸鈉 (70 毫克, 0.66 毫莫耳) 及 1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵)氯化鈹 (II) (20 毫克, 0.024 毫莫耳) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (4 毫升)、水 (0.35 毫升) 中之混合物脫氣 (真空 / 氮循環), 並於 80°C 下攪拌 2 小時。使反應混合物冷卻下降, 且於醋酸乙酯與飽和氫碳酸鈉水溶液之間作分液處理。以醋酸乙酯萃取水層, 然後, 將合併之有機層以水與鹽水洗滌, 接著以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化, 使用二氯甲烷 / 甲醇 (98:2 v/v) 之梯度液作為溶離劑, 而得標題化合物 (48 毫克, 34%), 為淡黃色固體。MS (EI): 586.1 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 121

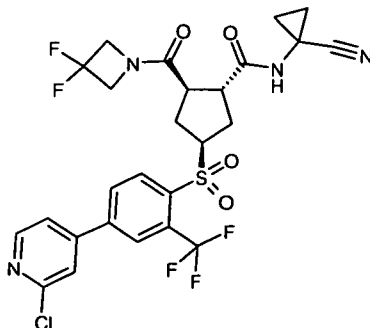
(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 120，使用 (1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 117)與 2-甲基吡啶-4-二羥基硼烷製成。黃色固體。MS (EI)：597.1 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 122

(1R,2R,4R)-4-[4-(2-氯-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

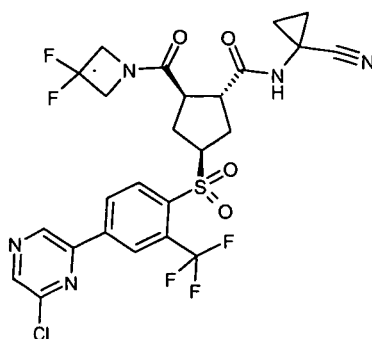


標題化合物係類似實例 120，使用 (1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 117)與 2-氯吡啶-4-二羥基硼烷製成。淡褐色固體。MS (EI)：617.1 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 123

(1R,2R,4R)-4-[4-(6-氯-吡啶-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(3,3-二

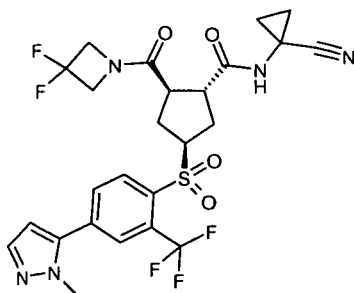
氯-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 120，使用 (1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 117)與 6-氯基吡啶製成。淡褐色固體。MS (EI)：618.3 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 124

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-[4-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

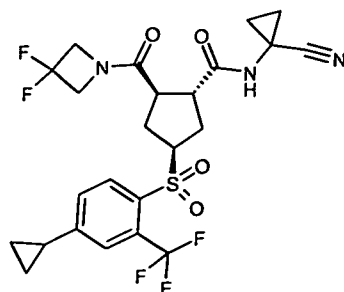


標題化合物係類似實例 120，使用 (1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸((1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 117)與 1-甲基-5-(4,4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍環-2-基)1H-吡唑製成。淡黃色泡沫物。MS (EI)：586.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 125

(1R,2R,4R)-4-(4-環丙基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

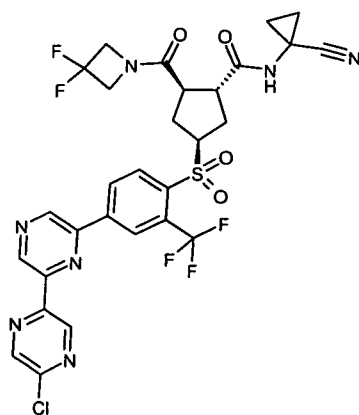




標題化合物係類似實例 120，使用 (1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺 (實例 117) 與環丙基二羥基硼烷製成。淡黃色泡沫物。MS (EI): 546.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 126

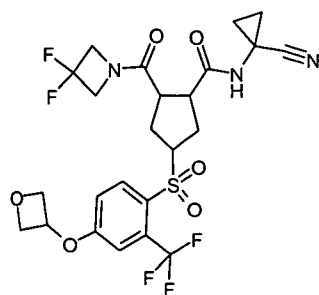
(1R,2R,4R)-4-[4-(5'-氯-[2,2']雙吡啶基-6-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺



與實例 123 比較，標題化合物係在 (1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺 (實例 117) 與 6-氯基吡啶間之反應期間，被單離成副產物。灰白色固體。MS (EI): 686.12 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 127

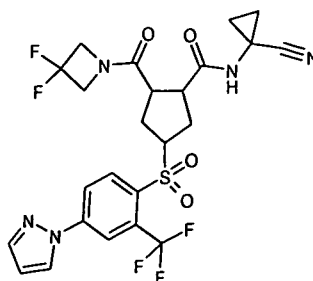
2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-4-[4-(環氧丙烷-3-基氧基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺



將 (1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺(實例 118, 87 毫克, 0.16 毫莫耳)、碳酸鉍(162 毫克, 0.49 毫莫耳)及 3-羥基環氧丙烷(35 毫克, 0.5 毫莫耳)在 N,N-二甲基甲醯胺(3 毫升)中之混合物, 於 50°C 下攪拌 16 小時。使反應混合物於醋酸乙酯與飽和氫碳酸鈉水溶液之間作分液處理。以醋酸乙酯萃取水層, 然後, 將合併之有機層以水與鹽水洗滌, 接著以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化, 使用二氯甲烷/甲醇(98:2 v/v)之梯度液作為溶離劑, 而得標題化合物(34 毫克, 35%), 為白色固體。MS (EI): 578.13 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 128

2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-(4-吡啶-1-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺



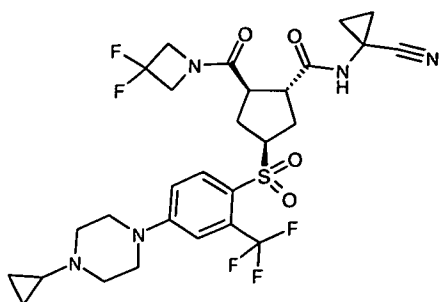
標題化合物係類似實例 127, 使用 (1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸

(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例118)與吡啶製成。白色泡沫物。

MS (EI) : 572.14 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例129

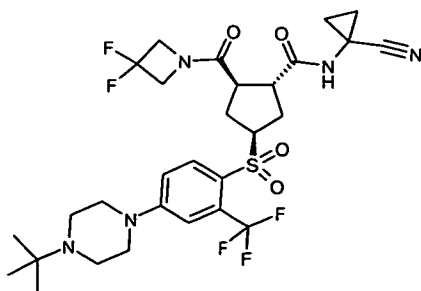
(1R,2R,4R)-4-[4-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例127，使用(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例118)與1-環丙基六氫吡啶-雙-鹽酸製成。白色固體。MS (EI) : 630.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例130

(1R,2R,4R)-4-[4-(4-第三-丁基-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

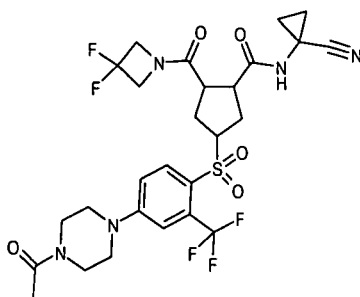


標題化合物係類似實例127，使用(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸

(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 118)與 1-第三-丁基-六氫吡啶製成。淡黃色泡沫物。MS (EI): 646.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 131

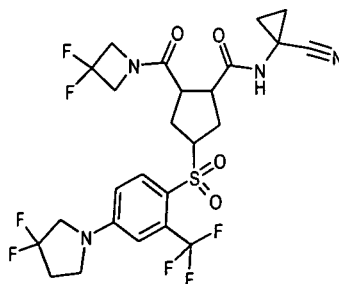
4-[4-(4-乙醯基-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 127，使用 (1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 118)與 1-乙醯基-六氫吡啶製成。白色固體。MS (EI): 632.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 132

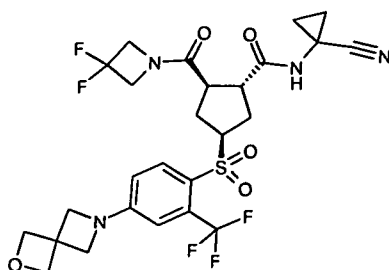
2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-[4-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 127，使用 (1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 118)與 3,3-二氟四氫吡咯鹽酸鹽製成。灰白色固體。MS (EI): 611.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 133

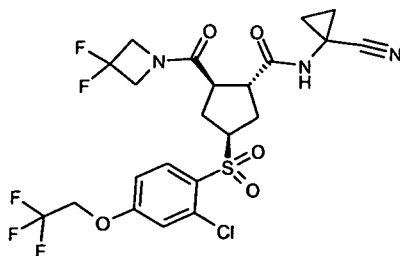
(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羧基)-4-[4-(2-氧-6-氮-螺[3.3]庚-6-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 127，使用 (1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羧基)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 118)與 2-氧-6-氮-螺[3.3]庚烷，草酸鹽 (Ang. Chem. Int. Ed. Engl. 2008, 47, 4512；CAS：[1045709-32-7])製成。白色固體。MS (EI)：603.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 134

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

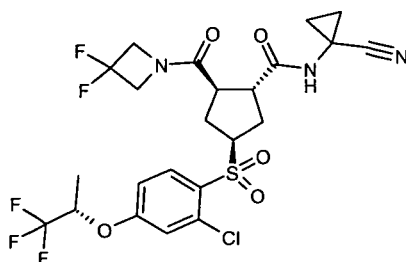


在室溫下，於 2,2,2-三氟乙醇 (0.014 毫升，0.20 毫莫耳) 與氫化鈉 (於油中之分散液，55% w/w (9 毫克，20 毫莫耳) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升) 中之混合物內，添加 (1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺 (實例 119，80 毫克，0.16 毫莫耳)。將

反應混合物在 50°C 下攪拌 16 小時，接著，於醋酸乙酯與飽和氫碳酸鈉水溶液之間作分液處理。以醋酸乙酯萃取水層，然後，將合併之有機層以水與鹽水洗滌，接著以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化，使用二氯甲烷/甲醇 (98:2 v/v) 之梯度液作為溶離劑，而得標題化合物 (32 毫克，31%)，為灰白色膠質。MS (EI)：570.0 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 135

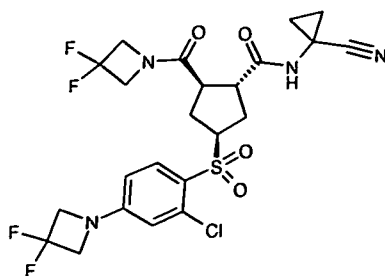
(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 134，使用 (1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氯-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺(實例 119)與 (S)-1,1,1-三氟-丙-2-醇製成。灰白色固體。MS (EI)：584.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 136

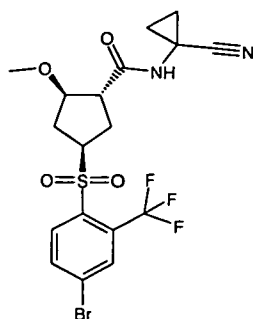
(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(3,3-二氟-1-氮四環-1-基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 134，使用 (1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氯-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 119)與 3,3-二氟-1-氮四環製成。灰白色固體。MS (EI)：563.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 137

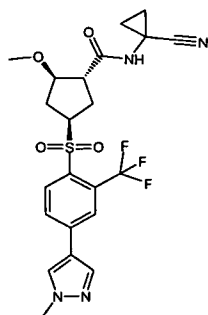
(1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



使外消旋 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 58)於 Chiralpak AD 上接受對掌性製備型 HPLC，使用庚烷/異丙醇 75:25 作為溶離劑。標題化合物係被溶離成第二個吸收峰。MS (EI)：495.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 138

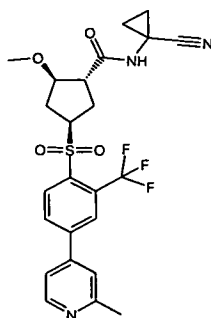
(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 62，使用 1-甲基-4-(4.4.5.5-四甲基-1.3.2-二氧硼伍園)-1H-吡唑代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷，且使用 (1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 137)代替 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺而製成。淡褐色固體。MS (EI)：497.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 139

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

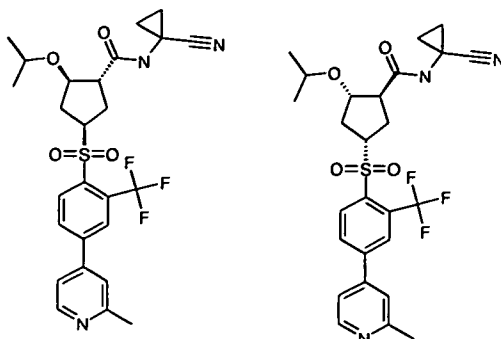


標題化合物係類似實例 62，使用 2-甲基吡啶-4-二羥基硼烷代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷，且使用 (1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 137)代替 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺而製成。粉紅色固體。MS (EI)：508.1 (M+H)<sup>+</sup>。



## 實例 140

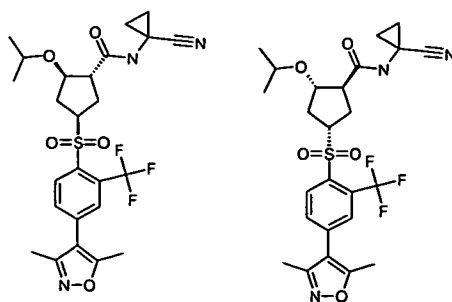
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-異丙氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 62，使用 2-甲基吡啶-4-二羥基硼烷代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷，且使用 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-異丙氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺代替 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺而製成。白色固體。MS (EI)：536.2 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例 141

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[4-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-異丙氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

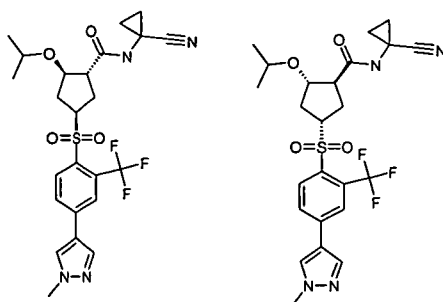


標題化合物係類似實例 62，使用 3,5-二甲基-異噁唑-4-二羥基硼烷代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷，且使用 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-異丙氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺代替 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基

-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺而製成。白色固體。MS (EI): 538.2 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 142

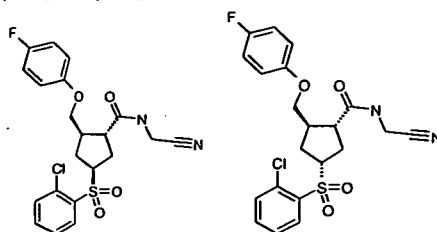
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-異丙氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 62，使用 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園)-1H-吡唑代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷，且使用 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-異丙氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺代替 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺而製成。無色固體。MS (EI): 523.2 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 143 與 實例 144

(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸  
 氰基甲基-醯胺與 (1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基  
 甲基)-環戊烷羧酸 氰基甲基-醯胺



步驟 1: (1R,2R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-(4-氟-苯氧

基甲基)-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例68步驟5，使用(1R,2R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-羥甲基-環戊烷羧酸乙酯(實例68步驟4)與4-氟基酚製成。無色油(74%)。MS(EI): 397.2 (M+H)<sup>+</sup>。  
 步驟2: (1R,2R)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-4-羥基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例68步驟6，使用(1R,2R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物實例143與144步驟1)製成。黃色油(92%)。MS(EI): 283.2 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟3: (1R,2R)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-4-甲烷磺醯氧基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例68步驟7，使用(1R,2R)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-4-羥基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物，實例143與144步驟2)製成。黃色油(93%)。MS(EI): 378.3 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>。  
 步驟4: (1R,2R)-4-(2-氯基-4-氟苯基硫基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例68步驟8，使用(1R,2R)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-4-甲烷磺醯氧基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物，實例143與144步驟3)與2-氯基-4-氟基硫酚製成。黃色油(56%)。MS(EI): 378.3 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>。

步驟5: (1R,2R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例68步驟9，使用(1R,2R)-4-(2-氯基-4-

氟苯基硫基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物，實例 143 與 144 步驟 4)製成。黃色油 (94%)。

MS (EI): 459.2 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 6: (1R,2R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸(差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例 68 步驟 10，使用 (1R,2R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物，實例 143 與 144 步驟 5)製成。灰白色膠質(定量)。MS (EI): 429.3 (M-H)<sup>-</sup>。

步驟 7: (1R,2R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺(差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例 68 步驟 11，使用 (1R,2R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸(差向立體異構混合物，實例 143 與 144 步驟 6)與胺基乙腈製成。淡黃色泡沫膠質 (44%)。MS (EI): 469.3 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 8: (1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺與 (1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺

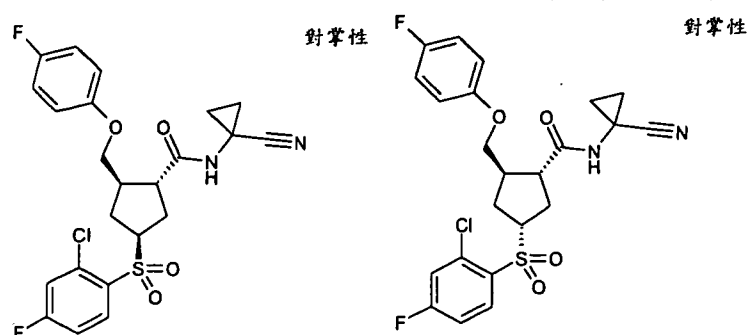
標題化合物係類似實例 68 步驟 12，使用 (1R,2R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺(差向立體異構混合物，實例 143 與 144 步驟 7)製成。

溶離份 1 (Rt: 15 分鐘): (1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺 (53%)。MS (EI): 469.2 (M+H)<sup>+</sup>。

溶離份 2 (Rt: 17 分鐘): (1R,2R,4R)-4-(2-氯-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺 (10%)。MS (EI): 469.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 145 與 實例 146

(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺與(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



步驟 1: (1R,2R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例 68 步驟 11, 使用 (1R,2R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸(差向立體異構混合物, 實例 143 與 144 步驟 6) 與 1-胺基環丙烷甲腈製成。淡橘色油 (51%)。MS (EI): 493.4 (M-H)<sup>-</sup>。

步驟 2: (1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺與(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

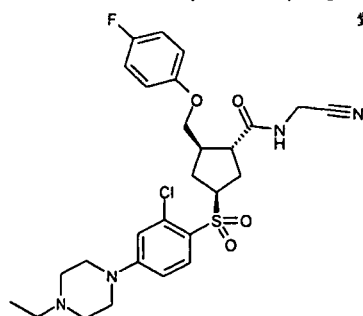
標題化合物係類似實例 68 步驟 12, 使用 (1R,2R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺(差向立體異構混合物, 實例 145 與 146 步驟 1) 製成。

溶離份 1 (Rt: 14 分鐘): (1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(39%)。  
MS (EI): 495.3 (M+H)<sup>+</sup>。

溶離份 2 (Rt: 17 分鐘): (1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(16%)。  
MS (EI): 495.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 147

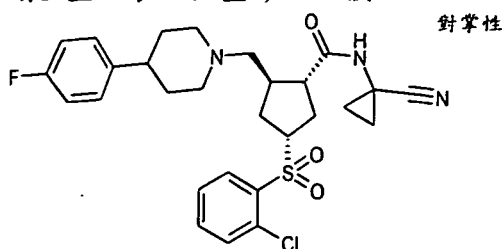
(1R,2R,4S)-4-[2-氯基-4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯磺醯基]-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺



標題化合物係類似實例 127，使用 (1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 145)與 1-乙基-六氫吡啶製成。黃色油。MS (EI): 563.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 148

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-[4-(4-氟苯基)-六氫吡啶-1-基甲基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



步驟 1: (1R,2R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-(甲苯-4-

磺醯氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)

於(1R,2R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-羥甲基-環戊烷羧酸乙酯(實例 68 步驟 4, 500 毫克)與三乙胺(836 毫克)在二氯甲烷(5 毫升)中之冷(0°C)溶液內,添加氯化甲苯-4-磺醯(1.53 克)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜,然後於鹽酸(1N)與二氯甲烷之間作分液處理。以二氯甲烷萃取水層,並將合併之有機層以半飽和氫碳酸鈉水溶液與鹽水洗滌,接著以硫酸鈉脫水乾燥,過濾,及在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化,使用環己烷/醋酸乙酯(1:0 至 19:1 v/v)之梯度液作為溶離劑,而得標題化合物(602 毫克, 80%),為黃色液體。

步驟 2: (1R,2R,4S)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-[4-(4-氟苯基)-六氫吡啶-1-基甲基]-環戊烷羧酸乙酯

將(1R,2R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-(甲苯-4-磺醯氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯(實例 148 步驟 1, 差向立體異構混合物, 410 毫克)、4-(4-氟苯基)-六氫吡啶(cas#6716-98-9, 291 毫克)、碘化鈉(1.36 克)及三乙胺(545 毫克)在 N,N-二甲基甲醯胺(2.8 毫升)中之溶液,於 90°C 下攪拌 6 小時。使反應混合物於醋酸乙酯與飽和氫碳酸鈉水溶液之間作分液處理。以醋酸乙酯萃取水層,並使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥,過濾,及在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化,使用環己烷/醋酸乙酯(9:1 至 1:1 v/v)之梯度液作為溶離劑,而得標題化合物(170 毫克, 41%),為黃色液體。MS (EI): 464.4 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟3：(1R,2R,4S)-2-[4-(4-氟苯基)-六氫吡啶-1-基甲基]-4-羥基-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例68步驟6，使用(1R,2R,4S)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-[4-(4-氟苯基)-六氫吡啶-1-基甲基]-環戊烷羧酸乙酯(實例148步驟2)製成。橘色液體(定量)。MS (EI)：350.4 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟4：(1R,2R,4S)-2-[4-(4-氟苯基)-六氫吡啶-1-基甲基]-4-甲烷磺醯氧基-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例68步驟7，使用(1R,2R,4S)-2-[4-(4-氟苯基)-六氫吡啶-1-基甲基]-4-羥基-環戊烷羧酸乙酯(實例148步驟3)製成。橘色半固體(91%)。MS (EI)：428.3 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟5：(1R,2R,4R)-4-(2-氯苯基硫基)-2-[4-(4-氟苯基)-六氫吡啶-1-基甲基]-環戊烷羧酸

於2-氯苯硫醇(141毫克)在四氫呋喃(2毫升)中之溶液內，添加氫化鈉(於油中之分散液，55% w/w，50毫克)。將混合物在室溫下攪拌20分鐘。然後，使混合物冷卻至0°C，並逐滴添加(1R,2R,4S)-2-[4-(4-氟苯基)-六氫吡啶-1-基甲基]-4-甲烷磺醯氧基-環戊烷羧酸乙酯(實例148步驟4，180毫克)在四氫呋喃(2毫升)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌24小時，接著，於鹽酸(1N)與醋酸乙酯之間作分液處理。以醋酸乙酯萃取水層，且將合併之有機層以飽和碳酸鈉水溶液與鹽水洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化，使用二氯甲烷：甲醇(98:2至9:1 v/v)之梯度液作為溶離劑，而得標題化



物 (31 毫克, 16%), 為淡褐色固體。MS (EI): 448.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 6: (1R,2R,4R)-4-(2-氯苯基硫基)-2-[4-(4-氟苯基)-六氫吡啶-1-基甲基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

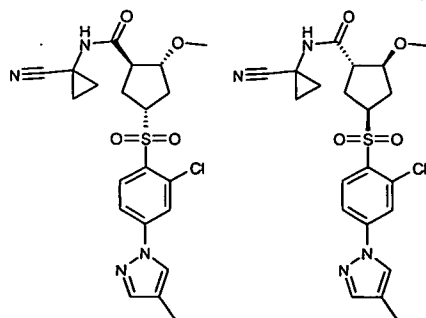
標題化合物係類似實例 68 步驟 11, 使用 (1R,2R,4R)-4-(2-氯苯基硫基)-2-[4-(4-氟苯基)-六氫吡啶-1-基甲基]-環戊烷羧酸 (實例 148 步驟 5) 與 1-胺基-環丙烷甲腈製成。淡黃色泡沫物 (52%)。MS (EI): 512.3 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 7: (1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-[4-(4-氟苯基)-六氫吡啶-1-基甲基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

標題化合物係類似實例 68 步驟 9, 使用 (1R,2R,4R)-4-(2-氯苯基硫基)-2-[4-(4-氟苯基)-六氫吡啶-1-基甲基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺 (實例 148 步驟 6) 製成。黃色油 (58%)。MS (EI): 544.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 149

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[2-氯基-4-(4-甲基-吡唑-1-基)-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

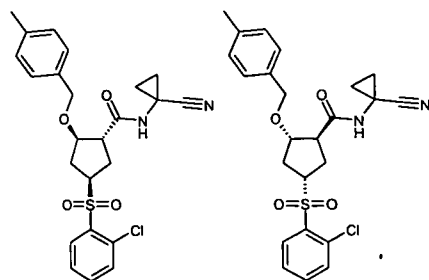


標題化合物係類似實例 57, 使用 4-甲基吡唑代替 4-氟基酚製成。無色油。MS (EI): 463.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 150

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氰基環丙基)-2-

(4-甲苄基氧基)環戊烷羧醯胺



步驟 1: (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-甲基-苄氧基)-環戊烷羧酸甲酯

將 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸甲酯 (80 毫克, 0.251 毫莫耳, 實例 48 步驟 5)、1-(溴基甲基)-4-甲苯 (232 毫克, 1.25 毫莫耳) 及氧化銀 (I) (116 毫克, 0.502 毫莫耳) 在 DCM (2 毫升) 中之混合物, 於室溫下攪拌 60 小時。使反應混合物經過矽藻土墊過濾, 將墊片以 DCM 洗滌, 並蒸發濾液。使殘留灰色油藉矽膠層析純化 (庚烷/EtOAc 80:20-70:30), 獲得標題化合物 (63 毫克, 56%), 為無色油。MS (EI): 423.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 2: (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-甲基-苄氧基)-環戊烷羧酸鋰

標題化合物係類似實例 46 步驟 10 製成, 且係以淡黃色固體獲得。

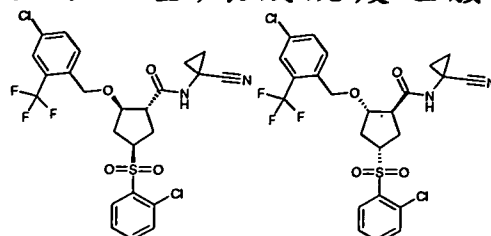
步驟 3: (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯基磺醯基)-N-(1-氰基環丙基)-2-(4-甲苄基氧基)環戊烷羧醯胺

標題化合物係類似實例 46 步驟 11, 使用 DMF 中之 HATU/N-乙基-N,N-二異丙基胺代替乙腈中之 EDCI/HOBt/N-乙基-N,N-二異丙基胺而製成, 且係以白色固體獲得。MS (EI): 473.1

(M+H)<sup>+</sup>。

# 實例 151

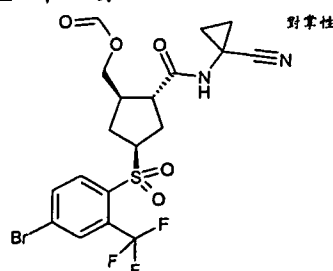
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-(4-氯基-2-(三氟甲基)苄氧基)-4-(2-氯苯基磺酰基)-N-(1-氯基環丙基)環戊烷羧酰胺



標題化合物係類似實例 150，使用 1-(溴基甲基)-4-氯基-2-(三氟甲基)苯代替 1-(溴基甲基)-4-甲苯而製成。白色固體。  
MS (EI)：561.1 (M+H)<sup>+</sup>。

# 實例 152

甲酸 (1R,2R,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺酰基)-2-(1-氯基-環丙基胺甲酰基)-環戊基甲酯



步驟 1：(1R,2R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-三苯甲基氧基甲基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)

於 (1R,2R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-羥甲基-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物，實例 68 步驟 4，1.08 克) 在乙腈(16 毫升)中之溶液內，添加四氟硼酸 1-三苯甲基吡錠(1.6 克)。將混濁混合物於室溫下攪拌 2 天，並再一次添加四氟硼酸 1-三苯甲基吡錠(0.5 克)，且將混合物在室溫下攪拌 4

天，然後在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化，使用環己烷：醋酸乙酯 (98:2 至 95:2 v/v) 之梯度液作為溶離劑，而得標題化合物 (1.31 克，68%)，為淡黃色油。MS (EI)：562.3 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>。

步驟 2：(1R,2R)-4-羥基-2-三苯甲基氧基甲基-環戊烷羧酸乙酯 (差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例 68 步驟 6，使用 (1R,2R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-三苯甲基氧基甲基-環戊烷羧酸乙酯 (差向立體異構混合物，實例 152 步驟 1) 製成。橘色油 (94%)。MS (EI)：453.2 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>。

步驟 3：(1R,2R)-4-甲烷磺醯氧基-2-三苯甲基氧基甲基-環戊烷羧酸乙酯 (差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例 68 步驟 7，使用 (1R,2R)-4-羥基-2-三苯甲基氧基甲基-環戊烷羧酸乙酯 (差向立體異構混合物，實例 152 步驟 2) 製成。黃色油 (77%)。

步驟 4：(1R,2R,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基硫基)-2-三苯甲基氧基甲基-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例 68 步驟 8，使用 (1R,2R)-4-甲烷磺醯氧基-2-三苯甲基氧基甲基-環戊烷羧酸乙酯 (差向立體異構混合物，實例 152 步驟 3) 與 4-溴基-2-三氟甲基-苯硫醇 (實例 58，中間物 1) 製成。無色油 (43%)。MS (EI)：691.0 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>。

步驟 5：(1R,2R,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-三苯甲基氧基甲基-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例 68 步驟 9，使用 (1R,2R,4S)-4-(4-溴基

-2-三氟甲基-苯基硫基)-2-三苯甲基氧基甲基-環戊烷羧酸乙酯(實例 152 步驟 4)製成。白色泡沫物(27%)。MS (EI): 725.0 (M+Na)<sup>+</sup>。

步驟 6: (1R,2R,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-三苯甲基氧基甲基-環戊烷羧酸

標題化合物係類似實例 68 步驟 10, 使用 (1R,2R,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-三苯甲基氧基甲基-環戊烷羧酸乙酯(實例 152 步驟 5)製成。灰白色泡沫物(定量)。MS (EI): 673.2 (M-H)<sup>-</sup>。

步驟 7: (1R,2R,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-三苯甲基氧基甲基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

標題化合物係類似實例 68 步驟 11, 使用 (1R,2R,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-三苯甲基氧基甲基-環戊烷羧酸(實例 152 步驟 6)製成。白色泡沫物(73%)。MS (EI): 761.1 (M+Na)<sup>+</sup>。

步驟 8: 甲酸(1R,2R,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-環戊基甲酯

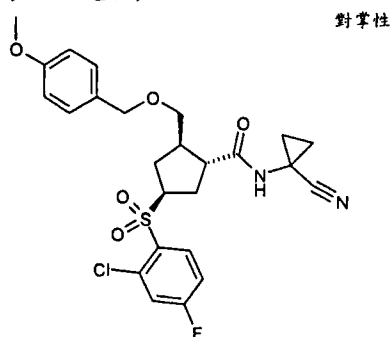
在 1.5 小時期間, 將 (1R,2R,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-三苯甲基氧基甲基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 152 步驟 7, 10 毫克)在濃甲酸(0.2 毫升)中之混合物, 於室溫下攪拌。使反應混合物於醋酸乙酯與飽和氫碳酸鈉水溶液之間作分液處理。將有機層以水洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化, 使用環己烷: 醋酸乙酯(3:1 至 1:1 v/v)之梯度

液作為溶離劑，而得標題化合物(2毫克，25%)，為無色油。

MS (EI): 524 (M)<sup>+</sup>。

### 實例 153

(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-  
環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺



步驟 1: (1R,2R,4R)-4-羥基-環戊烷-1,2-二羧酸單乙酯

於 35°C 下，將 (1R,2R)-4-酮基-環戊烷-1,2-二羧酸單乙酯 (實例 1 步驟 1，6.0 克) 在緩衝水溶液 (600 毫升，30 mM；2-(N-嗎福啉基)乙烷磺酸；0.5M D-葡萄糖 [10 當量]；2 mM 氯化鎂) 中之溶液調整至 pH 6.4。於攪拌下，還原作用係藉由添加輔因子 NADP (120 毫克)、輔因子再生作用酶-葡萄糖脫氫酶 (120 毫克 GDH 102 [Codexis]) 及還原酶 (1.2 克 KRED-NADP-174 [Codexis]) 開始。在 69 小時反應時間期間，於 35°C 下，藉由添加 1M NaOH，pH 係被保持在 pH 6.5 下。然後酶係藉由調整至 pH 2，於至少 1.5 小時之攪拌下，添加總計 300 毫升醋酸乙酯與總計 60 克助濾劑-代卡利特矽藻土而變質。在過濾後，以 200 毫升醋酸乙酯之另外兩次萃取，合併之有機相以硫酸鎂之處理，蒸發，及在高真空下乾燥 4 小時，單離 4.1 克標題化合物。MS: 201.07 (M-H)<sup>-</sup>；對掌性 GC: d.r.: 1.4: **97.3**: 1.4: 0.0 [BGB-172 (BGB Analytik AG), 30m\*0.25 毫米；0.25 微米；H<sub>2</sub>；2°C / 分鐘，100

°C 至 200°C ]。水相以另外 200 毫升醋酸乙酯之另外萃取，在以硫酸鎂處理，蒸發，及在高真空下乾燥 4 小時後，產生 1.62 克標題化合物。MS: 201.07 (M-H)<sup>-</sup>；對掌性 GC: d.r.: 1.3: 96.3: 1.6: 0.4。加總獲得總產量為 5.72 克 (93.9%)。

步驟 2: (1R,2R,4R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-環戊烷-1,2-二羧酸單乙酯

標題化合物係類似實例 68 步驟 2 與 3，使用 (1R,2R,4R)-4-羥基-環戊烷-1,2-二羧酸單乙酯酸(實例 153 步驟 1)製成。無色液體 (94%)。MS (EI): 317.2 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 3: (1R,2R,4R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-羥甲基-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例 68 步驟 4，使用 (1R,2R,4R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-環戊烷-1,2-二羧酸單乙酯(實例 153 步驟 2)製成。無色液體 (93%)。MS (EI): 303.2 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 4: (1R,2R,4R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例 68 步驟 5，使用 (1R,2R,4R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯(實例 153 步驟 3)製成。無色液體 (28%)。MS (EI): 422 (M)<sup>+</sup>。

步驟 5: (1R,2R,4R)-4-羥基-2-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例 68 步驟 6，使用 (1R,2R,4R)-4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-環戊烷

羧酸乙酯(實例 153 步驟 4)製成。淡黃色油 (93%)。MS (EI): 308 (M)<sup>+</sup>。

步驟 6: (1R,2R,4R)-4-甲烷磺醯氧基-2-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例 68 步驟 7，使用 (1R,2R,4R)-4-羥基-2-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯(實例 153 步驟 5)製成。無色油 (56%)。MS (EI): 386 (M)<sup>+</sup>。

步驟 7: (1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟苯基磺基)-2-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例 68 步驟 8，使用 (1R,2R,4R)-4-甲烷磺醯氧基-2-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯(實例 153 步驟 6)與 2-氯基-4-氟基磺酚製成。黃色油 (95%)。MS (EI): 452 (M)<sup>+</sup>。

步驟 8: (1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例 68 步驟 9，使用 (1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟苯基磺基)-2-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯(實例 153 步驟 7)製成。無色油 (81%)。MS (EI): 543.1 (M+AcO)<sup>-</sup>。

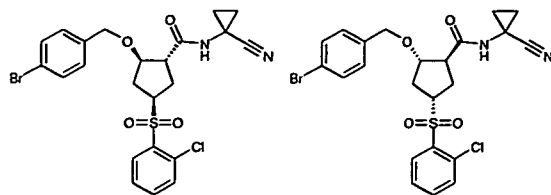
步驟 9: (1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺

標題化合物係類似實例 68 步驟 10 與 11，使用 (1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-環戊烷羧酸乙酯(實例 153 步驟 8)與 1-胺基-環丙烷甲腈製成。淡黃色油 (80%)。MS (EI): 521.2 (M+H)<sup>+</sup>。



# 實例 154

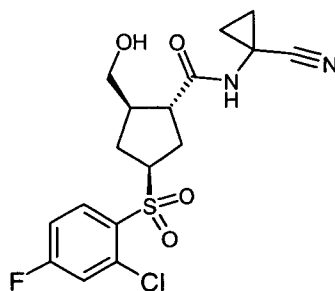
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-(4-溴-苄氧基)-4-(2-氯-苯磺酰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 150，使用 1-(溴基甲基)-4-溴苯代替 1-(溴基甲基)-4-甲苯而製成。灰白色固體。MS (EI): 537.1 (M+H)<sup>+</sup>。

# 實例 155

(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺酰基)-2-羥甲基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

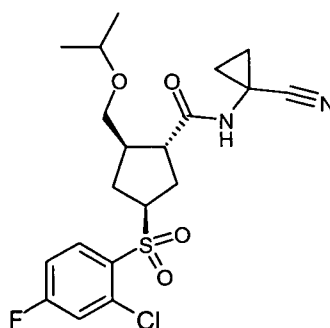


於 (1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺酰基)-2-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 153 步驟 9, 171 毫克)在二氯甲烷(4 毫升)中之冷混合物內，添加水(0.2 毫升)與二氯二氟基醯(97 毫克)。將反應混合物在室溫下攪拌 90 分鐘。過濾此懸浮液，並以二氯甲烷洗滌固體。使所形成之液體在二氯甲烷與飽和氫碳酸鈉水溶液之間作分液處理。以二氯甲烷洗滌水層。將合併之有機層鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中蒸發。使殘留物在矽

膠上藉急驟式層析純化，使用二氯甲烷：甲醇(98:2至19:1 v/v)之梯度液作為溶離劑，而得標題化合物(101毫克，77%)，為白色固體。MS (EI)：401.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 156

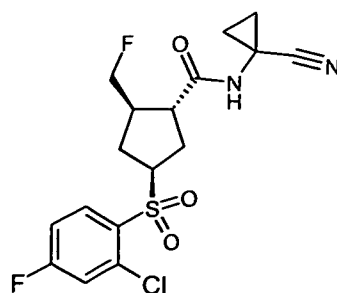
(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-異丙氧基甲基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



將(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-羥甲基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(67毫克)在硝基甲烷(2毫升)中之溶液添加至無水氯化鐵(III)中，以氮沖洗。然後注射丙酮(60毫克)與三乙基矽烷(95毫克)。將反應混合物攪拌數天，接著於醋酸乙酯與飽和氫碳酸鈉水溶液之間作分液處理。以醋酸乙酯萃取水層。將合併之有機層以鹽水洗滌，然後在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化，使用環己烷：醋酸乙酯(3:1至1:1 v/v)，接著為二氯甲烷：醋酸乙酯(19:1 v/v)之梯度液作為溶離劑，而得標題化合物(15毫克，20%)，為無色固體。MS (EI)：441.1 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 157

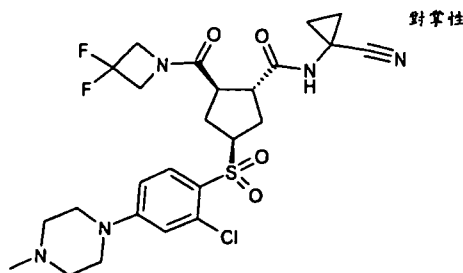
(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-氯基甲基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



將 (1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-羥甲基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺(41毫克)、氟化全氟-1-丁烷磺醯(62毫克)、三乙胺(62毫克)及三乙胺·氫氟化物鹽(33毫克)在四氫呋喃(1毫升)中之混合物，於室溫下攪拌24小時。然後，使混合物吸附至矽膠上，並在矽膠上藉急驟式層析純化，使用環己烷：醋酸乙酯(3:1至1:1 v/v)之梯度液作為溶離劑，而得標題化合物(10毫克，24%)，為無色固體。MS (EI): 403.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 158

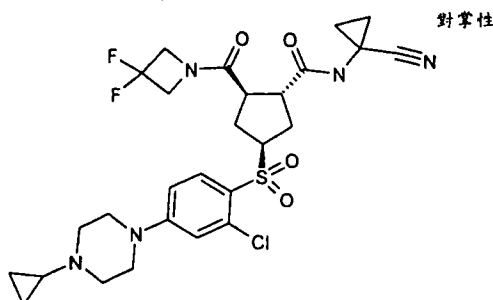
(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 127，使用 (1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸-(1-氟基-環丙基)-醯胺(實例 119 步驟 4)與 N-甲基六氫吡啶製成。白色固體(81%)。MS (EI): 570.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 159

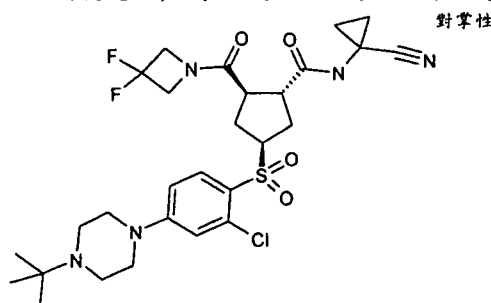
(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(4-環丙基-六氫吡咩-1-基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 127，使用 (1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸-(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 119 步驟 4) 與 N-環丙基六氫吡咩雙氫溴酸鹽 (CAS#159974-58-0) 製成。白色固體 (64%)。MS (EI): 596.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 160

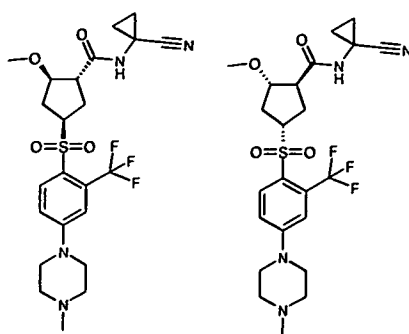
(1R,2R,4R)-4-[4-(4-第三-丁基-六氫吡咩-1-基)-2-氯-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 127，使用 (1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸-(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 119 步驟 4) 與 N-第三丁基六氫吡咩製成。白色固體 (74%)。MS (EI): 612.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 161

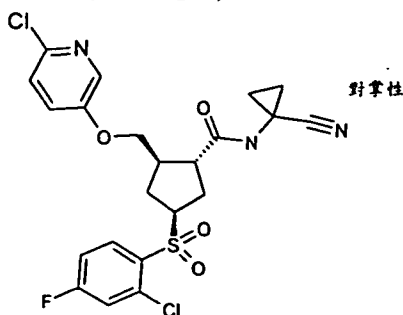
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



將 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺 (50 毫克，0.1009 毫莫耳，實例 58)、1-甲基六氫吡啶 (25 微升，0.252 毫莫耳) 及 N-乙基-N,N-二異丙基胺 (36 微升，0.202 毫莫耳) 在 DMA (1 毫升) 中之混合物，於密封管中加熱至 100°C，歷經 5 小時。然後添加另外之 1-甲基六氫吡啶 (25 微升，0.252 毫莫耳)，並持續加熱至 100°C 過夜。接著，使混合物冷卻至室溫，且以水稀釋。藉由添加飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液調整 pH 值至 10，並以 EtOAc 萃取混合物 3 次。將合併之有機層以 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液 (pH 10)，且以鹽水洗滌兩次，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水乾燥，及蒸發。使殘留褐色膠質藉矽膠層析純化 (DCM/MeOH 98:2-19:1)，獲得標題化合物 (35 毫克，67%)，為白色泡沫物。MS (EI): 515.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 162

(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(6-氯-吡啶-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

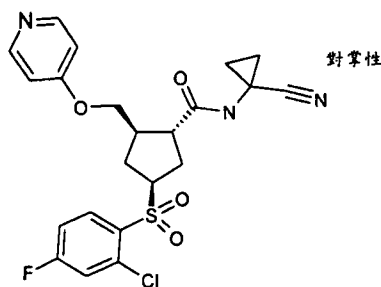


於 (1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-羥甲基-環戊烷羧

酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 155, 28.5 毫克)、2-氯基-5-羥基吡啶(19 毫克)及三苯膦(28 毫克)在二氯甲烷(1 毫升)中之冷混合物(冰浴)內, 添加偶氮二羧酸二-第三-丁酯(25 毫克)在四氫呋喃(1 毫升)中之溶液。將反應混合物攪拌過夜, 然後吸附至矽膠上, 並在矽膠上藉急驟式層析純化, 使用環己烷: 醋酸乙酯(4:1 至 1:1 v/v)之梯度液作為溶離劑, 而得標題化合物(14 毫克, 36%), 為無色固體。MS (EI): 512.0 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 163

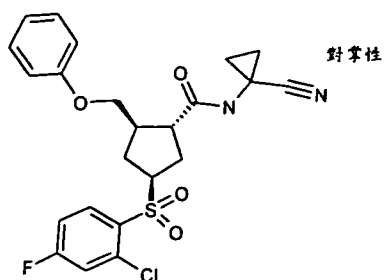
(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(吡啶-4-基氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 162, 使用 (1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-羥甲基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 155)與 4-羥基吡啶製成。無色油(22%)。MS (EI): 478.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 164

(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-苯氧基甲基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

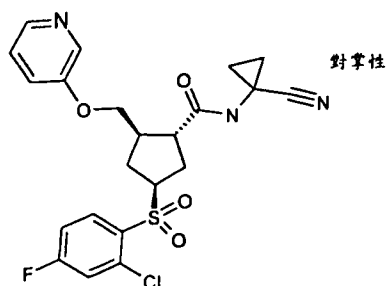


標題化合物係類似實例 162, 使用 (1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-

苯磺醯基)-2-羥甲基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺(實例155)與酚製成。白色固體(71%)。MS (EI): 477.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 165

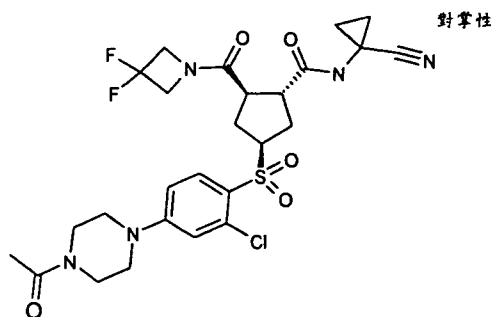
(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 162，使用 (1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-羥甲基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺(實例155)與 3-羥基吡啶製成。白色固體(34%)。MS (EI): 478.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 166

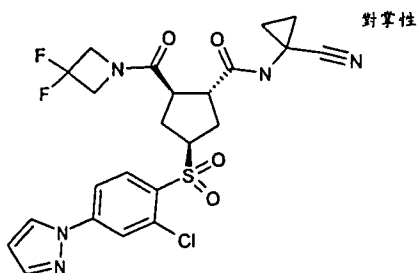
(1R,2R,4R)-4-[4-(4-乙醯基-六氫吡啶-1-基)-2-氯-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羧基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 134，使用 (1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羧基)-環戊烷羧酸-(1-氟基-環丙基)-醯胺(實例 119 步驟 4)與 1-乙醯基六氫吡啶製成。白色固體(12%)。MS (EI): 598.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 167

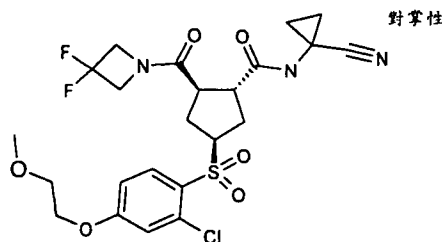
(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-吡唑-1-基-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 134，使用 (1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸-(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 119 步驟 4) 與吡唑製成。白色固體 (36%)。MS (EI) : 538.1 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 168

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

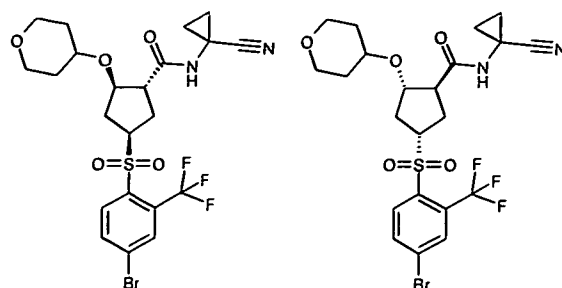


標題化合物係類似實例 134，使用 (1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸-(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 119 步驟 4) 與 2-甲氧基乙醇製成。白色固體 (37%)。MS (EI) : 546.1 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 169

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(四氫呋喃-4-基氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺





步驟 1：第三-丁基 [(3aR,5s,6aS)-八氫-3aH-螺[環戊并[d][1,3]二氧伍圓烯-2,4'-哌喃]-5-基氧基]二苯基矽烷

使 (1R,2S,4s)-4-[[第三-丁基(二苯基)矽烷基]氧基]環戊烷-1,2-二醇 (1000 毫克，2.80 毫莫耳，實例 112 步驟 2) 溶於 DCM (15 毫升) 中，並添加 4,4-二甲氧基-四氫-哌喃 (1230 毫克，8.41 毫莫耳，CAS 28218-71-5) 與催化量之 PPTS。將反應混合物在回流溫度下攪拌過夜。然後添加飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液，以醚萃取混合物 3 次，並將合併之有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，及濃縮。使其餘殘留物藉由矽膠管柱層析純化 (庚烷/EtOAc 90:10-80:20)，獲得標題化合物 (850 毫克，69%)，為白色固體。MS (EI)：439.4 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

步驟 2：(1S,2R,4S) 與 (1R,2S,4R)-4-(第三-丁基-二苯基-矽烷基氧基)-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊醇

在  $-78^\circ\text{C}$  下，於第三-丁基 [(3aR,5s,6aS)-八氫-3aH-螺[環戊并[d][1,3]二氧伍圓烯-2,4'-哌喃]-5-基氧基]二苯基矽烷 (830 毫克，1.892 毫莫耳) 在 DCM (10 毫升) 中之溶液內，添加三乙基矽烷 (1.24 毫升，7.57 毫莫耳) 與  $\text{TiCl}_4$  在 DCM 中之 1M 溶液 (2.27 毫升，2.27 毫莫耳)，並在 3.5 小時內，使反應混合物溫熱至  $0^\circ\text{C}$ 。然後添加水，且以 DCM 萃取混合物 3 次。將合併之萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，及蒸發。使其餘殘留物藉由

矽膠管柱層析純化(庚烷/EtOAc 70:30-60:40)，獲得標題化合物(776毫克，93%)，為無色膠質。MS (EI)：441.3 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟3：(1S,2R,4S)與(1R,2S,4R)-4-(第三-丁基-二苯基-矽烷基氧基)-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊腈

標題化合物係類似實例112步驟4製成，且係以無色膠質獲得。MS (EI)：467.3 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>。

步驟4：(1S,2R,4S)與(1R,2S,4R)-4-羥基-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊腈

標題化合物係類似實例46步驟5製成，且係以無色膠質獲得。MS (EI)：270.1 (M+OAc)<sup>-</sup>。

步驟5：甲烷磺酸(1S,3S,4R)與(1R,3R,4S)-3-氰基-4-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊基酯

標題化合物係類似實例46步驟6製成，且係以淡黃色膠質獲得。MS (EI)：348.0 (M+OAc)<sup>-</sup>。

步驟6：(1S,2R,4R)與(1R,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基硫基)-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊腈

標題化合物係類似實例46步驟7，使用4-溴基-2-三氟甲基-苯硫醇代替2-(三氟甲基)-硫酚而製成，且係以淡黃色油獲得。MS (EI)：508.0 (M+OAc)<sup>-</sup>。

步驟7：(1S,2R,4R)與(1R,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊腈

將(1S,2R,4R)與(1R,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基硫基)-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊腈(345毫克，0.766毫莫耳)及mCPBA(472毫克，70%，1.915毫莫耳)在DCM(10毫升)中之混

合物，於室溫下攪拌過夜。以水稀釋混合物，並以 DCM 萃取 2 次。將合併之萃液以 15%  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  溶液、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液洗滌，脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，及蒸發。將殘留無色固體 (370 毫克) 使用於下一反應步驟，無需進一步純化。MS (EI): 482.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

步驟 8: (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(四氫-吡喃-4-基氧基)-環戊烷羧酸甲酯

標題化合物係類似實例 46 步驟 9 製成，且係以白色固體獲得。MS (EI): 515.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

步驟 9: (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(四氫-吡喃-4-基氧基)-環戊烷羧酸鋰

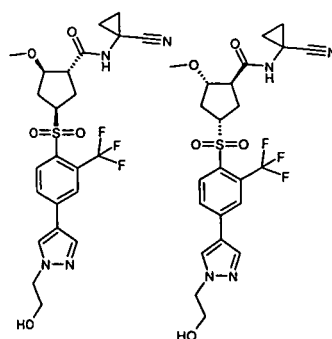
標題化合物係類似實例 46 步驟 10 製成，且係以灰色固體獲得。MS (EI): 500.9 ( $\text{M}-\text{H}$ )<sup>-</sup>。

步驟 10: (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(四氫-吡喃-4-基氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

標題化合物係類似實例 46 步驟 11，使用 DMF 中之 HATU/N-乙基-N,N-二異丙基胺代替乙腈中之 EDCI/HOBt/N-乙基-N,N-二異丙基胺而製成，且係以白色固體獲得。MS (EI): 563.2 ( $\text{M}-\text{H}$ )<sup>-</sup>。

### 實例 170

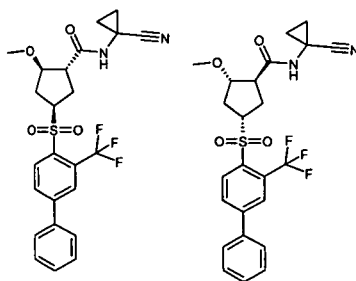
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-{4-[1-(2-羥基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-2-三氟甲基-苯磺醯基}-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 109，使用 2-(4-溴-吡啶-1-基)-乙醇 (CAS 214614-81-0) 代替 2-溴基-2-三氟甲基吡啶而製成。淡灰色固體。MS (EI)：527.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 171

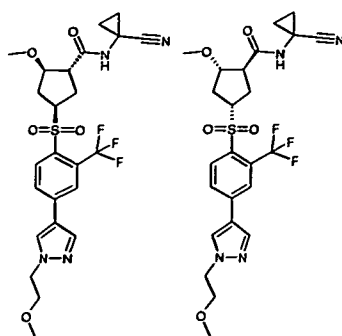
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物可類似實例 62，使用苯基-二羥基硼烷代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷而製成。灰白色固體。MS (EI)：493.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 172

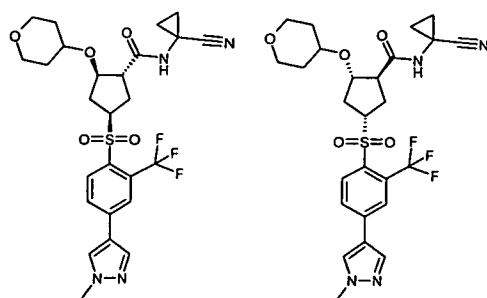
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-{4-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-4-基]-2-三氟甲基-苯磺醯基}-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 109，使用 4-溴基-1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑 (CAS 847818-49-9) 代替 2-溴基-2-三氟甲基吡啶而製成。灰白色固體。MS (EI)：541.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 173

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

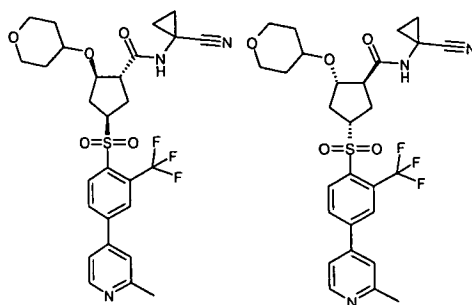


標題化合物係類似實例 62，使用 1-甲基-4-(4.4.5.5-四甲基-1.3.2-二氧硼伍園)-1H-吡唑代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷，且使用 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 169) 代替 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺而製成。淡黃色固體。MS (EI)：565.2 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 174

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺

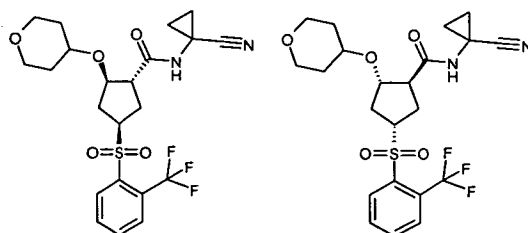
鹽基]-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 62，使用 2-甲基吡啶-4-二羥基硼烷代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷，且使用 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺鹽基)-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 169) 代替 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺鹽基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺而製成。白色固體。MS (EI): 576.2 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 175

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺鹽基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

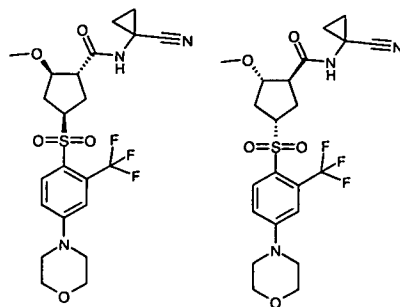


使氫起泡經過 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺鹽基)-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(40 毫克，0.0707 毫莫耳，實例 169) 及 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(20 毫克，0.1415 毫莫耳) 在正-丁醇(2 毫升) 中之混合物，歷經 10 分鐘。然後添加三苯基-膦(1.48 毫克，0.00566 毫莫耳) 與醋酸鈹(0.318 毫克，0.001415 毫莫耳)，並將反應混合物在 100°C 下攪

拌 2 小時。使混合物冷卻至室溫，移除溶劑，且將其餘殘留物以水稀釋，並以 EtOAc 萃取 3 次。將合併之萃液以鹽水洗滌，脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，及蒸發。使其餘殘留物藉由矽膠管柱層析純化 (DCM/MeOH 98:2)，獲得被少量三苯基-氧化膦污染之標題化合物。將此物質以少量醚研製，而得標題化合物 (25 毫克，73%)，為白色固體。MS (EI): 487.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

### 實例 176

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(4-嗎福啉-4-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

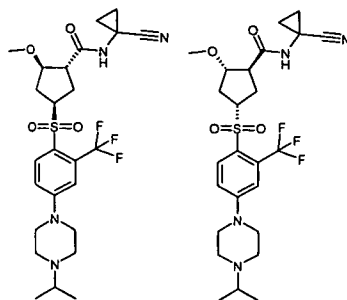


將 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺 (50 毫克，0.1009 毫莫耳，實例 58)、嗎福啉 (22 微升，0.252 毫莫耳) 及 2,6-二-第三-丁基吡啶 (45.4 微升，0.202 毫莫耳) 在 DMA (1 毫升) 中之溶液，於密封管中，在 100°C 下加熱過夜。接著添加另外之嗎福啉 (8.8 微升，0.1009 毫莫耳)，並將溶液於 100°C 下再攪拌 2 小時。然後，使混合物冷卻至室溫，且以水稀釋。藉由添加飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液調整 pH 值至 10，並以 EtOAc 萃取混合物 3 次。將合併之有機層以  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液 (pH 10)，且以鹽水洗滌兩次，以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，及蒸發。使殘留淡褐色固體藉矽膠層析純化 (DCM/EtOAc 4:1-1:1)，獲得標題化合物 (33 毫

克，65%)，為白色泡沫物。MS (EI)：502.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 177

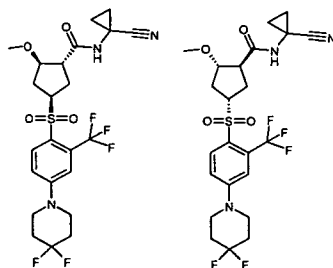
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 176，使用 1-異丙基-六氫吡啶代替嗎福啉而製成。白色泡沫物。MS (EI)：543.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 178

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[4-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺

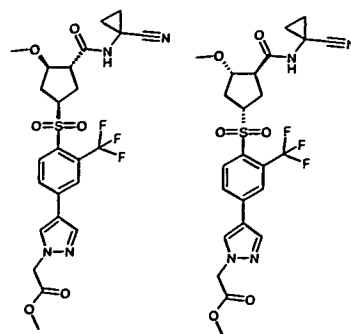


標題化合物係類似實例 176，使用 4,4-二氟-六氫吡啶代替嗎福啉而製成。白色固體。MS (EI)：536.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 179

(4-{4-[(1R,3R,4R) 與 (1S,3S,4S)-3-(1-氟基-環丙基胺甲醯基)-4-甲氧基-環戊烷磺醯基]-3-三氟甲基-苯基}-吡啶-1-基)-醋酸甲酯

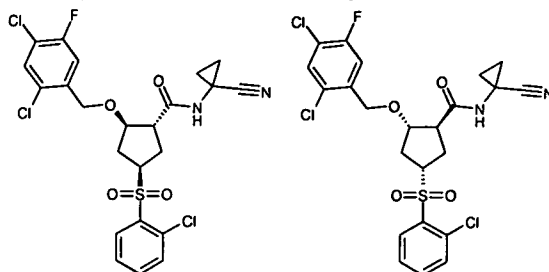




標題化合物係類似實例 109，使用 (4-溴-吡啶-1-基)-醋酸甲酯 (CAS 1072944-71-8) 代替 2-溴基-2-三氟甲基吡啶而製成。灰白色固體。MS (EI)：555.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 180

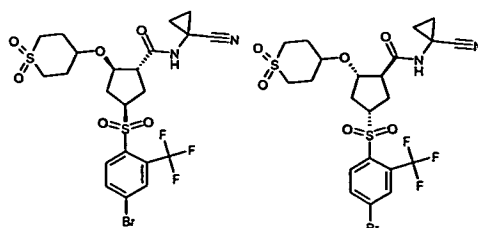
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氰基環丙基)-2-(2,4-二氯-5-氟苄基氧基)環戊烷羧醯胺



標題化合物係類似實例 150，使用 1-(溴基甲基)-2,4-二氯-5-氟基苯代替 1-(溴基甲基)-4-甲苯而製成。白色固體。MS (EI)：547.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 181

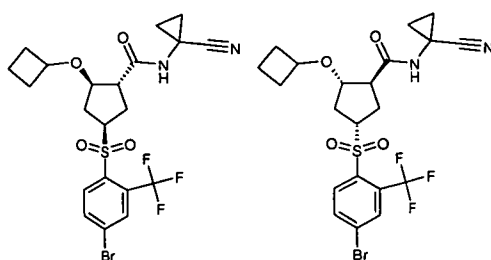
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-[(四氫-1,1-二酮基-2H-硫代吡喃-4-基)氧基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 169，於步驟 1 中，使用 4,4-二甲氧基-四氫-硫代哌喃 (CAS 61477-16-5) 代替 4,4-二甲氧基-四氫-哌喃，且於步驟 7 中，使用 5 當量之 mCPBA 代替 2.5 而製成。白色固體。MS (EI)：611.1 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 182

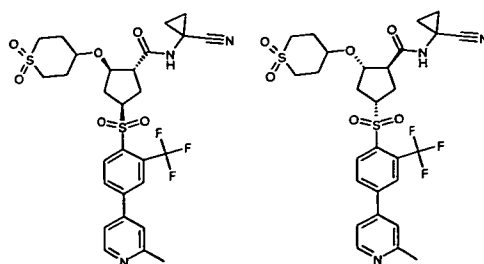
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-環丁氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 169，於步驟 1 中，使用 1,1-二甲氧基-環丁烷 (CAS 4415-90-1) 代替 4,4-二甲氧基-四氫-哌喃而製成。白色固體。MS (EI)：537.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 183

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-[(四氫-1,1-二酮基-2H-硫代哌喃-4-基)氧基]-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

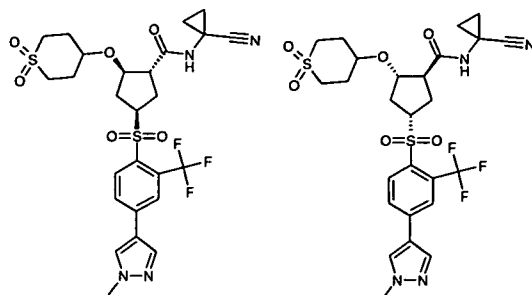


標題化合物係類似實例 62，使用 2-甲基吡啶-4-二羥基硼烷代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷，且使用 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-[(四氫-1,1-二酮基

-2H-硫代哌喃-4-基)氧基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺  
(實例 181) 代替 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯  
磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺而製  
成。白色固體。MS (EI): 624.3 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 184

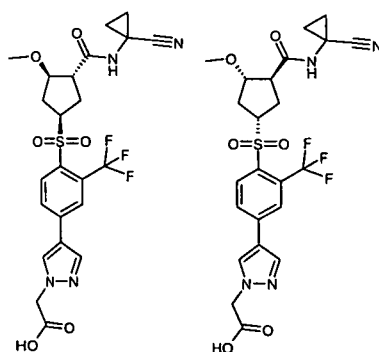
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-[(四氫-1,1-二酮基-2H-硫代哌喃-4-基)  
氧基]-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊  
烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 62，使用 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-  
1,3,2-二氧硼伍圓)-1H-吡唑，且使用 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-  
溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-[(四氫-1,1-二酮基-2H-硫代哌喃  
-4-基)氧基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 181) 代替  
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧  
基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺而製成。灰白色固體。  
MS (EI): 613.2 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 185

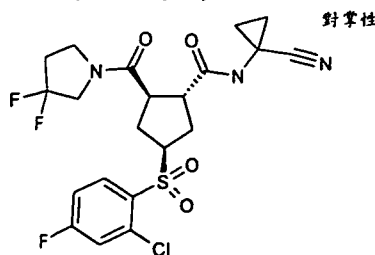
(4-{4-[(1R,3R,4R) 與 (1S,3S,4S)-3-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-4-甲氧  
基-環戊烷磺醯基]-3-三氟甲基-苯基}-吡唑-1-基)-醋酸



使 (4-{4-[(1R,3R,4R) 與 (1S,3S,4S)-3-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-4-甲氧基-環戊烷磺醯基]-3-三氟甲基-苯基}-吡唑-1-基)-醋酸甲酯 (35 毫克, 0.0631 毫莫耳, 實例 179) 溶於 THF (1 毫升) 與水 (63.1 微升) 之混合物中。然後添加氫氧化鋰單水合物 (5.4 毫克, 0.1262 毫莫耳), 接著為數滴 MeOH, 直到使全部物質溶解為止。將淡黃色溶液於室溫下攪拌 75 分鐘。然後添加 6N HCl (8.42 微升), 將有機溶劑移除, 並添加稀 NaOH。將水溶液以醚洗滌 2 次, 以 0.1N 與 1N HCl (pH 2) 酸化, 接著以 EtOAc 萃取, 且以 DCM 萃取 3 次。將合併之有機層以稀 HCl 與鹽水洗滌, 脫水乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 及蒸發。將其餘殘留物以醚研製 (含有數滴 EtOAc、DCM 及 MeOH), 獲得標題化合物 (28 毫克, 81%), 為白色固體。MS (EI): 539.2 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 186

(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺



步驟 1: (1R,2R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-酮基-環戊烷羧

# 酸 乙 酯

於 (1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸氯基甲基-醯胺(實例1步驟1, 3克)在乙腈(60毫升)中之混合物內, 連續地添加六氟磷酸2-(1H-7-氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎂甲胺鹽(11.5克)、3,3-二氟四氫吡咯鹽酸鹽(2.58克)及二異丙基乙胺(7.7毫升)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜, 然後在真空中蒸發。使殘留物於醋酸乙酯與飽和碳酸鈉水溶液之間作分液處理。以醋酸乙酯萃取水層, 並將合併之有機層以水與鹽水洗滌, 接著以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化, 使用環己烷: 醋酸乙酯(1:1 v/v)作為溶離劑, 而得標題化合物(4.04克, 93%), 為深綠色液體。MS (EI): 290.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟2: (1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-羥基-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例117步驟2, 使用(1R,2R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-酮基-環戊烷羧酸乙酯(實例186步驟1)製成。黃色固體(57%)。MS (EI): 292.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟3: (1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-甲烷磺醯氧基-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例68/69步驟7, 使用(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-羥基-環戊烷羧酸乙酯(實例186步驟2)製成。淡黃色油(83%)。MS (EI): 370.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟4: (1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟苯基硫基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 8，使用 (1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-4-氫吡咯-1-羰基)-4-甲磺醯氧基-環戊烷羧酸乙酯 (實例 186 步驟 3) 與 2-氯基-4-氟基硫酚製成。淡黃色油 (88%)。MS (EI): 436.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 5: (1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-4-氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 9，使用 (1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟苯基硫基)-2-(3,3-二氟-4-氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸乙酯 (實例 186 步驟 4) 製成。白色泡沫物 (94%)。MS (EI): 468.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 6: (1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-4-氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 10，使用 (1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-4-氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸乙酯 (實例 186 步驟 5) 製成。白色固體 (99%)。MS (EI): 440.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 7: (1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-4-氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺

標題化合物係類似實例 117 步驟 7，使用 (1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-4-氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸 (實例 186 步驟 6) 與 1-胺基-環丙基氰酸鹽酸鹽製成。黃色泡沫物 (85%)。MS (EI): 504.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 187

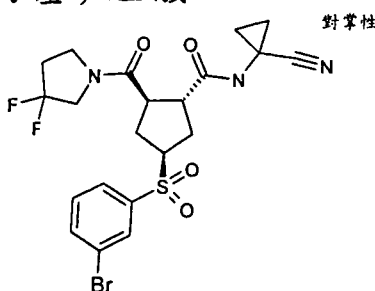
(1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-氯-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-4-氫吡咯-1-羰基)



標題化合物係類似實例 117 步驟 7，使用 (1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-溴-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸 (實例 187 步驟 3) 與 1-胺基-環丙基氰酸鹽酸鹽製成。淡黃色泡沫物 (93%)。MS (EI) : 566.0 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 188

(1R,2R,4R)-4-(3-溴-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸 (1-氯基-環丙基)-醯胺



步驟 1：(1R,2R,4S)-4-(3-溴苯基硫基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 8，使用 (1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-甲磺醯氧基-環戊烷羧酸乙酯 (實例 186 步驟 3) 與 3-溴基硫酚製成。無色油 (85%)。MS (EI) : 464.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 2：(1R,2R,4S)-4-(3-溴-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 9，使用 (1R,2R,4S)-4-(3-溴苯基硫基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸乙酯 (實例 188 步驟 1) 製成。無色膠質 (96%)。MS (EI) : 496.0 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 3：(1R,2R,4S)-4-(3-溴-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸



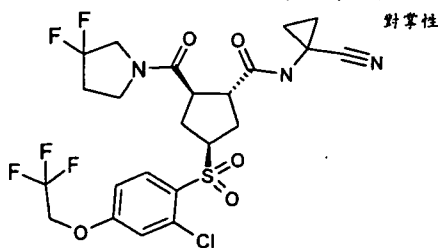
標題化合物係類似實例 68/69 步驟 10，使用 (1R,2R,4S)-4-(3-溴-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸乙酯 (實例 188 步驟 2) 製成。白色泡沫物 (定量)。MS (EI)：468.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 4：(1R,2R,4R)-4-(3-溴-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

標題化合物係類似實例 117 步驟 7，使用 (1R,2R,4S)-4-(3-溴-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸 (實例 188 步驟 3) 與 1-胺基-環丙基氰酸鹽酸鹽製成。淡黃色泡沫物 (89%)。MS (EI)：532.1 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 189

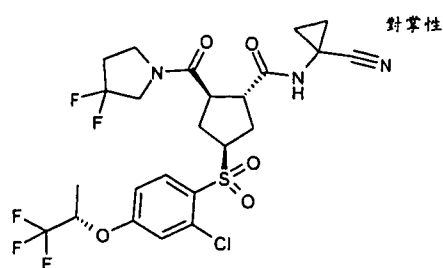
(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 134，使用 (1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺 (實例 186 步驟 7) 與 2,2,2-三氟乙醇製成。白色固體 (98%)。MS (EI)：582.1 (M-H)<sup>-</sup>。

#### 實例 190

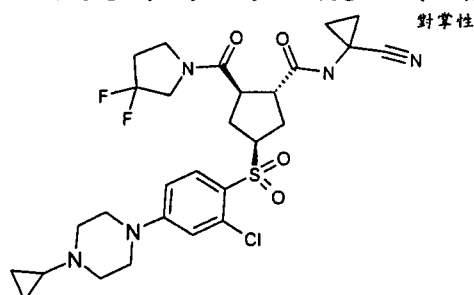
(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 134，使用 (1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺(實例 186 步驟 7)與 (S)-1,1,1-三氟-丙-2-醇 (CAS#：3539-97-7) 製成。白色固體 (92%)。MS (EI)：600.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 191

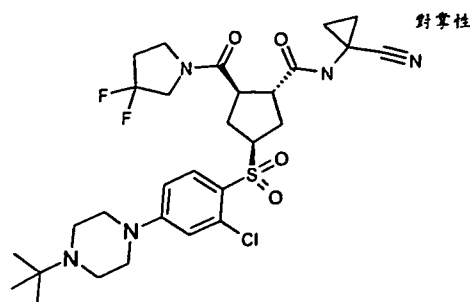
(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 127，使用 (1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺(實例 186 步驟 7)與 N-環丙基六氫吡啶雙氫溴酸鹽 (CAS#159974-58-0) 製成。白色固體 (73%)。MS (EI)：610.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 192

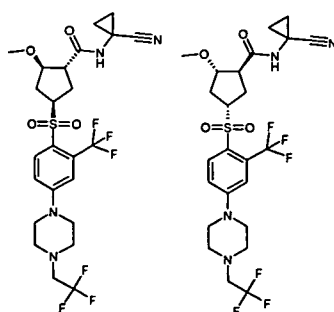
(1R,2R,4R)-4-[4-(4-第三-丁基-六氫吡啶-1-基)-2-氯-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 127，使用 (1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺(實例 186 步驟 7) 與 N-第三-丁基六氫吡啶製成。淡黃色固體 (63%)。MS (EI): 624.2 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 193

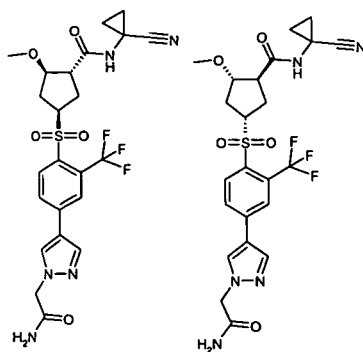
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-{4-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-六氫吡啶-1-基]-2-三氟甲基-苯磺醯基}-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 176，使用 1-(2,2,2-三氟-乙基)-六氫吡啶代替嗎福啉而製成。白色泡沫物。MS (EI): 583.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 194

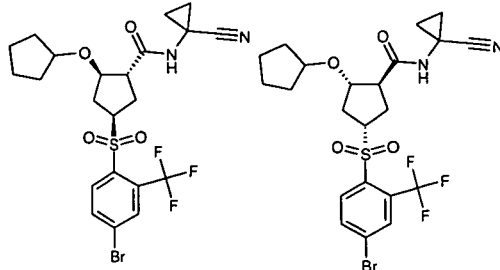
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[4-(1-胺甲醯基甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 109，使用 2-(4-溴-吡唑-1-基)-乙醯胺 (CAS 1177354-50-5) 代替 2-溴基-2-三氟甲基吡啶而製成。淡褐色固體。MS (EI)：540.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 195

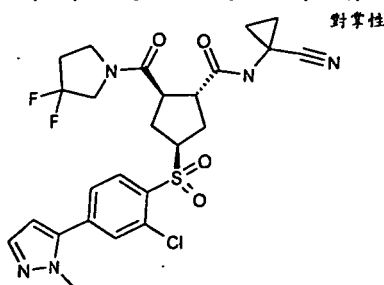
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-環戊氧基-環戊烷羧酸 (1-氟基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 169，於步驟 1 中，使用 1,1-二甲氧基-環戊烷 (CAS 931-94-2) 代替 4,4-二甲氧基-四氫-呋喃而製成。白色固體。MS (EI)：549.1 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 196

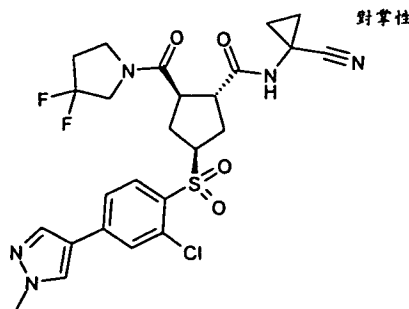
(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-4-氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸 (1-氟基-環丙基)-醯胺



將 (1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-溴-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 187 步驟 4, 130 毫克)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二酮基硼伍園-2-基)1H-吡唑(67 毫克)、碳酸鈉(66 毫克)、與氯仿之 1,1'-雙-(二苯基膦基)二環戊二烯鐵氯化鈹(II) 1:1 複合物(19 毫克)之混合物以氫沖洗。添加經脫氣之二甲基甲醯胺(4 毫升)與水(0.345 毫升),並將混合物於 80°C 下攪拌過夜。使反應混合物於醋酸乙酯與飽和氫碳酸鈉水溶液之間作分液處理。以醋酸乙酯萃取水層,且將合併之有機層以水與鹽水洗滌,然後以硫酸鈉脫水乾燥,過濾,及在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化,使用二氯甲烷:甲醇(92:2 v/v)作為溶離劑,而得標題化合物(114 克, 88%),為黃色膠質。MS (EI): 566.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 197

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

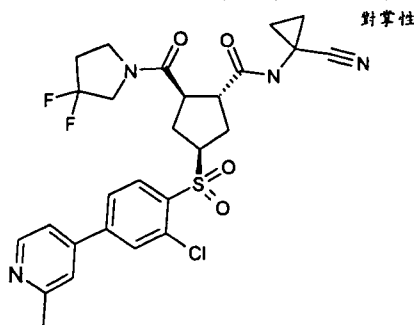


標題化合物係類似實例 196, 使用 (1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-溴-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 187 步驟 4)與 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二酮基硼伍園-2-基)1H-吡唑製成。淡黃色固體(76%)。MS

(EI) : 566.1 (M+H)<sup>+</sup> 。

### 實例 198

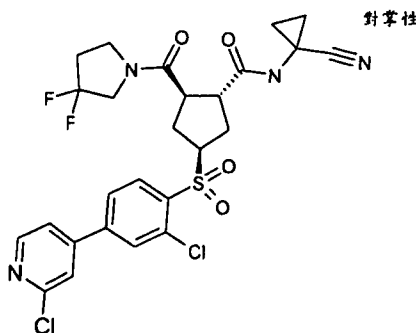
(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 196，使用 (1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-溴-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 187 步驟 4) 與 2-甲基吡啶-4-二羥基硼烷製成。淡黃色固體 (59%)。MS (EI) : 577.1 (M+H)<sup>+</sup> 。

### 實例 199

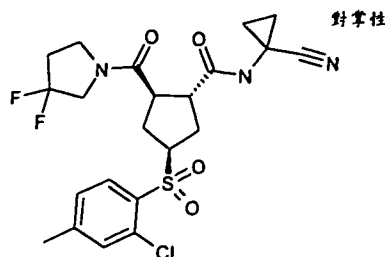
(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(2-氯-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 196，使用 (1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-溴-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 187 步驟 4) 與 2-氯吡啶-4-二羥基硼烷製成。淡褐色固體 (58%)。MS (EI) : 597.1 (M+H)<sup>+</sup> 。

# 實例 200

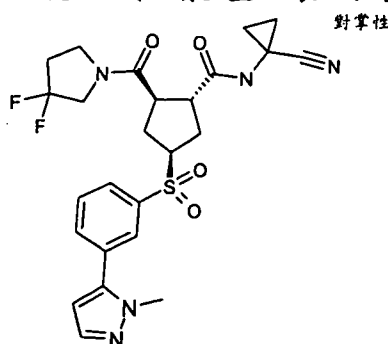
(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-甲基-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 196，使用 (1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-溴-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 187 步驟 4)與甲基二羥基硼烷製成。白色固體 (19%)。MS (EI): 500.1 (M+H)<sup>+</sup>。

# 實例 201

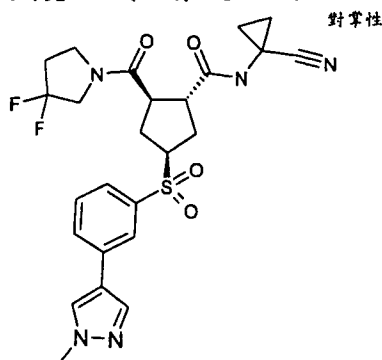
(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 196，使用 (1R,2R,4R)-4-(3-溴-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 188 步驟 4)與 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二酮基硼伍園-2-基)1H-吡唑製成。灰白色固體 (78%)。MS (EI): 532.2 (M+H)<sup>+</sup>。

# 實例 202

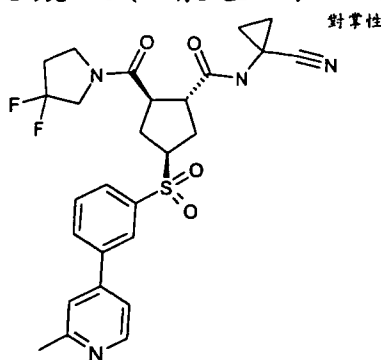
(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 196，使用 (1R,2R,4R)-4-(3-溴-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 188 步驟 4)與 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二酮基硼伍園-2-基)1H-吡唑製成。黃色膠質 (92%)。MS (EI): 532.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 203

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

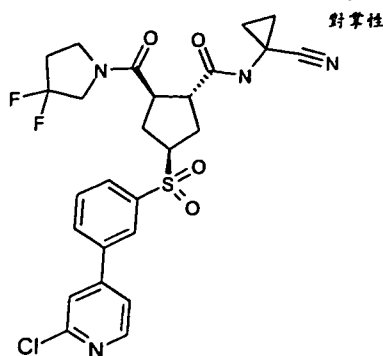


標題化合物係類似實例 196，使用 (1R,2R,4R)-4-(3-溴-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 188 步驟 4)與 2-甲基吡啶-4-二羥基硼烷製成。灰白色固體 (60%)。MS (EI): 543.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 204



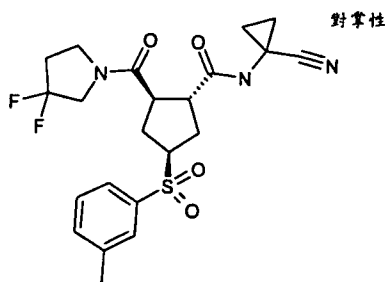
(1R,2R,4R)-4-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 196，使用 (1R,2R,4R)-4-(3-溴-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 188 步驟 4)與 2-氯吡啶-4-二羥基硼烷製成。淡褐色泡沫物 (58%)。MS (EI)：563.1 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 205

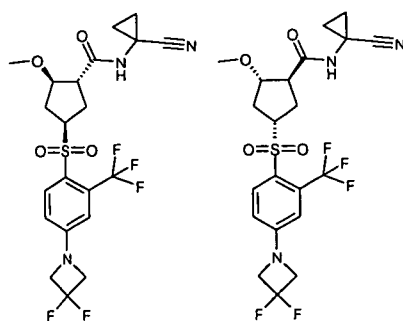
(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(甲苯-3-磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 196，使用 (1R,2R,4R)-4-(3-溴-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 188 步驟 4)與甲基二羥基硼烷製成。白色固體 (10%)。MS (EI)：466.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 206

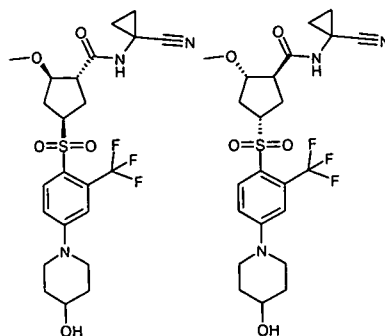
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[4-(3,3-二氟-1-氫四氫-1H-四嗪-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 176，使用 3,3-二氟-1-氮四環代替嗎福啉而製成。白色固體。MS (EI)：508.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 207

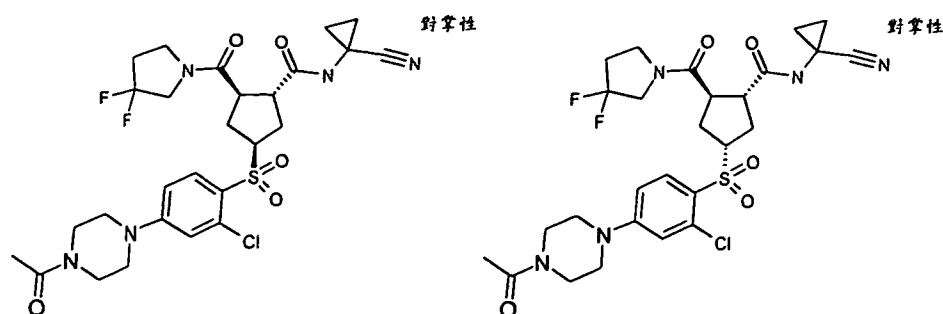
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[4-(4-羥基-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 176，使用六氫吡啶-4-醇代替嗎福啉而製成。白色泡沫物。MS (EI)：516.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 208 與 209

(1R,2R,4R)-4-[4-(4-乙醯基-六氫吡啶-1-基)-2-氯-苯磺醯基]-2-(3,3-二氯-4-氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺與  
(1R,2R,4S)-4-[4-(4-乙醯基-六氫吡啶-1-基)-2-氯-苯磺醯基]-2-(3,3-二氯-4-氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



將 (1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺(實例 186 步驟 7, 100 毫克)、碳酸鉀(89 毫克)及 1-乙醯基六氫吡啶(50 毫克)在 N,N-二甲基甲醯胺(2 毫升)中之混合物, 於 50°C 下攪拌 4 小時。使反應混合物於醋酸乙酯與飽和氫碳酸鈉水溶液之間作分液處理。以醋酸乙酯萃取水層, 然後, 將合併之有機層以水與鹽水洗滌, 接著以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使殘留物於 Reprosil 對掌性 NH 管柱上藉製備型 HPLC 層析純化, 使用乙醇中之醋酸銨(0.01M)/庚烷(40:30 v/v)作為溶離劑, 而得標題化合物。

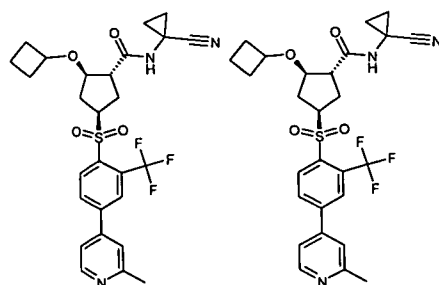
第 1 個溶離之溶離份: (1R,2R,4S)-4-[4-(4-乙醯基-六氫吡啶-1-基)-2-氯-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺(30 毫克, 22%)。灰白色固體。MS (EI): 612.2 (M+H)<sup>+</sup>。

第 2 個溶離之溶離份: (1R,2R,4R)-4-[4-(4-乙醯基-六氫吡啶-1-基)-2-氯-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺(14 毫克, 10%)。灰白色固體。MS (EI): 612.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 210

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-環丁氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三

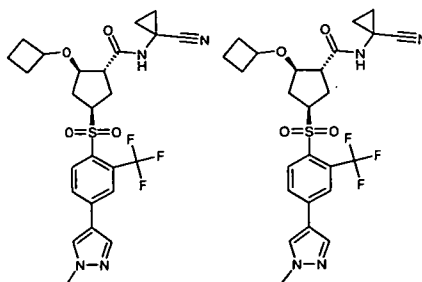
氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 62，使用 2-甲基吡啶-4-二羥基硼烷代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷，且使用 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-環丁氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 182) 代替 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺而製成。白色固體。MS (EI)：548.1 (M+H)<sup>+</sup>。

實例 211

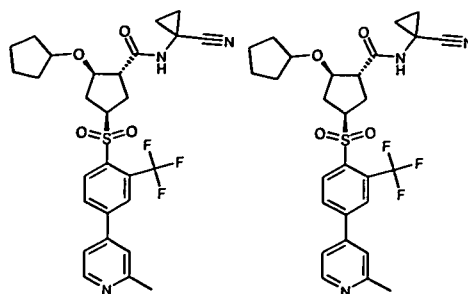
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-環丁氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 62，使用 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園)-1H-吡唑，且使用 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-環丁氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 182) 代替 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺而製成。無色固體。MS (EI)：537.3 (M+H)<sup>+</sup>。

實例 212

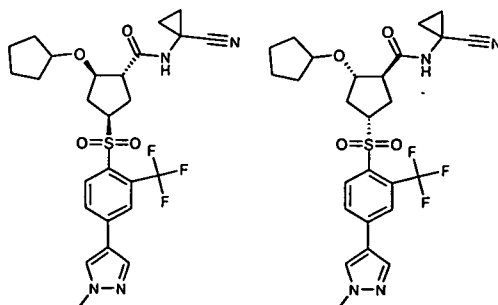
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-環戊氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 62，使用 2-甲基吡啶-4-二羥基硼烷代替 2,4-二氟苯基二羥基硼烷，且使用 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-環戊氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 195) 代替 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺而製成。白色固體。MS (EI): 562.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 213

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-環戊氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

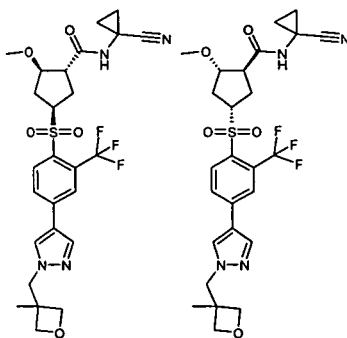


標題化合物係類似實例 62，使用 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園)-1H-吡唑，且使用 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-環戊氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 195) 代替 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-

醯胺而製成。白色固體。MS (EI): 549.3 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 214

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-{4-[1-(3-甲基-環氧丙烷-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-三氟甲基-苯磺醯基}-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



步驟 1：4-溴基-1-(3-甲基-環氧丙烷-3-基甲基)-1H-吡唑

於 NaH (98 毫克，55%，在礦油中，2.25 毫莫耳) 在 DMF (1.2 毫升) 中之懸浮液內，添加 4-溴基吡唑 (300 毫克，2.04 毫莫耳) 在 DMF (2 毫升) 中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 15 分鐘，然後慢慢添加 3-溴基甲基-3-甲基環氧丙烷 (404 毫克，2.45 毫莫耳) 在 DMF (2 毫升) 中之溶液。將混合物於室溫下攪拌 1.5 小時，接著以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液稀釋，且以 EtOAc 萃取 3 次。將合併之有機層以水洗滌 2 次，並以鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，及蒸發。使殘留無色油藉矽膠層析純化 (庚烷/EtOAc 80:20-50:50)，獲得標題化合物 (444 毫克，94%)，為無色油。MS (EI): 231.2 (M+H)<sup>+</sup>。

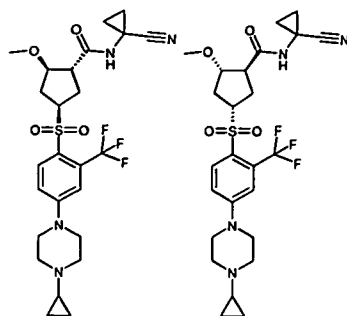
步驟 2：(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-{4-[1-(3-甲基-環氧丙烷-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-三氟甲基-苯磺醯基}-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

標題化合物係類似實例 109，使用 4-溴基-1-(3-甲基-環氧丙

烷-3-基甲基)-1H-吡唑(中間物1, 實例214)代替2-溴基-2-三氟甲基吡啶而製成。灰白色固體。MS (EI): 567.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例215

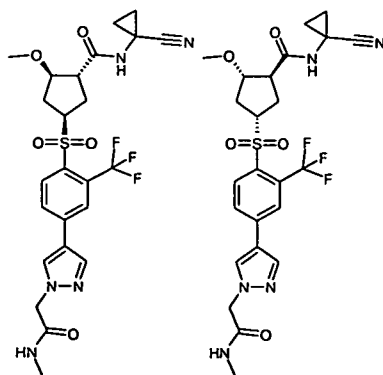
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[4-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例176, 使用1-環丙基-六氫吡啶代替嗎福啉而製成。白色泡沫物。MS (EI): 541.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例216

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基胺甲醯基甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺

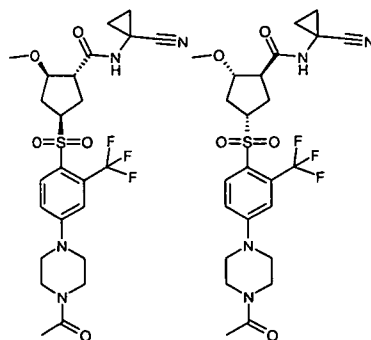


於(4-{4-[(1R,3R,4R) 與 (1S,3S,4S)-3-(1-氟基-環丙基胺甲醯基)-4-甲氧基-環戊烷磺醯基]-3-三氟甲基-苯基}-吡唑-1-基)-醋酸(43毫克, 0.0796毫莫耳, 實例185)在DMF(1.5毫升)中之溶液內, 添加HATU(60毫克, 0.1591毫莫耳)、N-乙基-N,N-二異丙

基胺 (57 微升，0.318 毫莫耳) 及甲胺鹽酸鹽 (8 毫克，0.1193 毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。然後添加水，且以 EtOAc 萃取混合物 3 次。將合併之有機層以水、0.1N HCl、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，及濃縮。使其餘殘留物藉管柱層析首先以矽膠 (DCM/MeOH 19:1)，接著以 SiliaSep<sup>TM</sup> OT (DCM/MeOH 98:2) 純化，獲得標題化合物 (5 毫克，11%)，為白色固體。MS (EI)：454.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 217

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[4-(4-乙醯基-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺

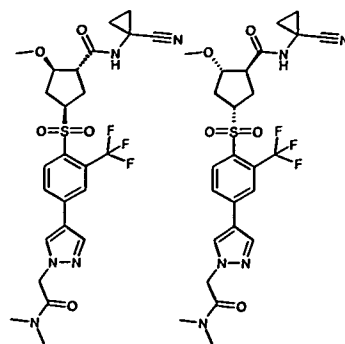


標題化合物係類似實例 176，使用 1-乙醯基-六氫吡啶代替嗎福啉而製成。白色泡沫物。MS (EI)：543.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 218

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[4-(1-二甲基胺甲醯基甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺

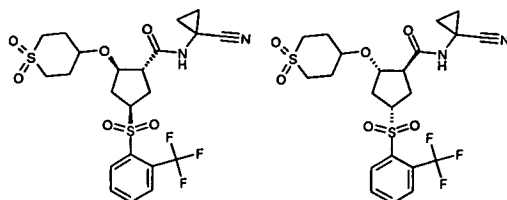




標題化合物係類似實例 216，使用二甲胺鹽酸鹽代替甲胺鹽酸鹽而製成。白色固體。MS (EI)：568.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 219

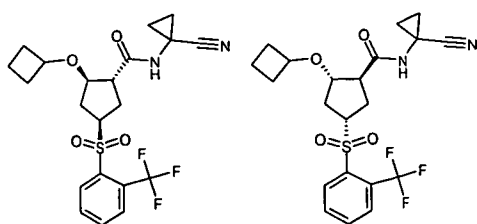
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-[(四氫-1,1-二酮基-2H-硫代呔喃-4-基)氧基]-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 175，使用 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-[(四氫-1,1-二酮基-2H-硫代呔喃-4-基)氧基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 181)代替 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(四氫-呔喃-4-基氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺而製成。白色固體。MS (EI)：533.1 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 220

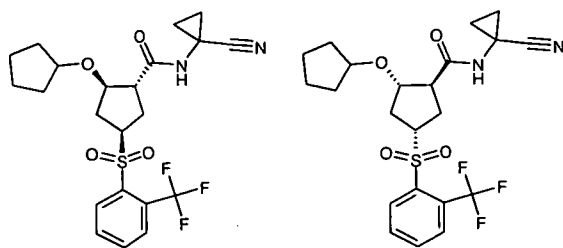
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-環丁氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 175，使用 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-環丁氧基-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺 (實例 182) 代替 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(四氫-吡喃-4-基氧基)-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺而製成。白色固體。MS (EI): 455.2 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 221

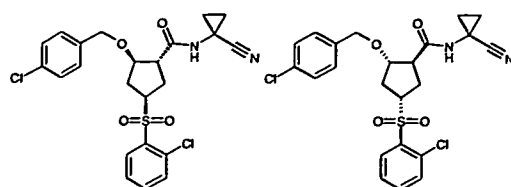
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-環戊氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 175，使用 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-環戊氧基-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺 (實例 195) 代替 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(四氫-吡喃-4-基氧基)-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺而製成。白色固體。MS (EI): 469.2 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 222

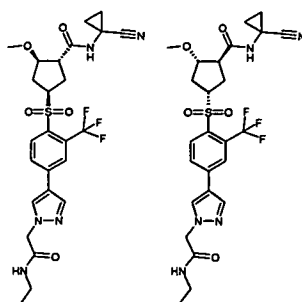
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苄氧基)-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 150，使用 1-(溴基甲基)-4-氯苯代替 1-(溴基甲基)-4-甲苯而製成。灰白色固體。MS (EI)： 593.0 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 223

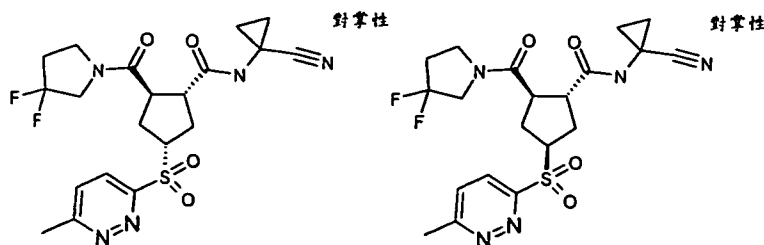
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-[4-(1-乙基胺甲磺基甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 216，使用乙胺鹽酸鹽代替甲胺鹽酸鹽而製成。白色固體。MS (EI)： 568.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 224

(1R,2R,4S)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(6-甲基-嗒咩-3-磺基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺與(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(6-甲基-嗒咩-3-磺基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



步驟1：(1R,2R,4S)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(6-甲基-嗒吡-3-基硫基)-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 8，使用 (1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-甲烷磺醯氧基-環戊烷羧酸乙酯 (實例 186 步驟 3) 與 3-巰基-6-甲基嗒吡製成。淡黃色液體 (43%)。MS (EI)：400.2 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟2：(1R,2R,4S)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(6-甲基-嗒吡-3-磺醯基)-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 9，使用 (1R,2R,4S)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(6-甲基-嗒吡-3-基硫基)-環戊烷羧酸乙酯 (實例 224 步驟 1) 製成。白色泡沫物 (79%)。MS (EI)：448.2 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>。

步驟3：(1R,2R,4S)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(6-甲基-嗒吡-3-磺醯基)-環戊烷羧酸

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 10，使用 (1R,2R,4S)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(6-甲基-嗒吡-3-磺醯基)-環戊烷羧酸乙酯 (實例 224 步驟 2) 製成。黃色膠質 (69%)。MS (EI)：405.3 (M+H)<sup>+</sup>。

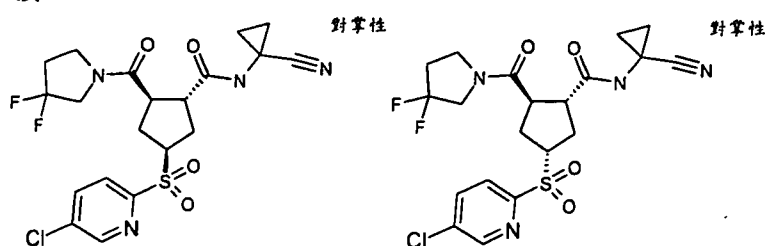
步驟4：(1R,2R,4S)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(6-甲基-嗒吡-3-磺醯基)-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺與 (1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(6-甲基-嗒吡-3-磺醯基)-環戊烷羧酸 (1-氰基-環丙基)-醯胺

標題化合物係類似實例 117 步驟 7，使用 (1R,2R,4S)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(6-甲基-嗒吡-3-磺醯基)-環戊烷羧酸

(實例 224 步驟 3) 與 1-胺基-環丙基氰酸鹽酸鹽製成。淡黃色泡沫物 (20%)。MS (EI): 468.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 225 與 226

(1R,2R,4R)-4-(5-氯-吡啶-2-磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺與(1R,2R,4S)-4-(5-氯-吡啶-2-磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



步驟 1: (1R,2R,4S)-4-(5-氯-吡啶-2-基硫基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 8，使用 (1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-甲烷磺醯氧基-環戊烷羧酸乙酯 (實例 186 步驟 3) 與 5-氯吡啶-2-硫醇製成。黃色固體 (83%)。MS (EI): 419.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 2: (1R,2R,4S)-4-(5-氯-吡啶-2-磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸乙酯

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 9，使用 (1R,2R,4S)-4-(5-氯-吡啶-2-基硫基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸乙酯 (實例 225 步驟 1) 製成。無色油 (93%)。MS (EI): 451.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 3: (1R,2R,4S)-4-(5-氯-吡啶-2-磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 10，使用 (1R,2R,4S)-4-(5-

氯-吡啶-2-磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸乙酯(實例225步驟2)製成。淡褐色固體(99%)。MS (EI): 423.2 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟4: (1R,2R,4R)-4-(5-氯-吡啶-2-磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺與(1R,2R,4S)-4-(5-氯-吡啶-2-磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺

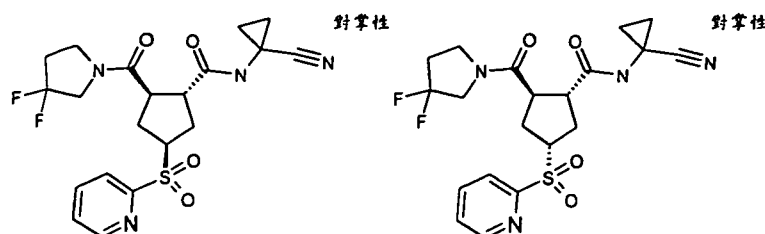
於(1R,2R,4S)-4-(5-氯-吡啶-2-磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(98毫克)、N,N-二異丙基乙胺(0.12毫升)、六氟磷酸2-(1H-7-氮苯并三唑-1-基)--1,1,3,3-四甲基鎳甲胺鹽(178毫克)在乙腈中之混合物內，添加1-胺基-環丙基氰酸鹽酸鹽(34毫克)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時，然後在真空中濃縮，並於醋酸乙酯與飽和氫碳酸鈉水溶液之間作分液處理。以醋酸乙酯萃取水層，接著，將合併之有機層以水與鹽水洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化，使用二氯甲烷/甲醇(98:2 v/v)作為溶離劑，而得標題化合物。

第1個溶離之溶離份: (1R,2R,4R)-4-(5-氯-吡啶-2-磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺(50毫克，44%)。淡黃色固體。MS (EI): 487.1 (M+H)<sup>+</sup>。

第2個溶離之溶離份: (1R,2R,4S)-4-(5-氯-吡啶-2-磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺(5毫克，4%)。黃色膠質。MS (EI): 487.1 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例227與228

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(吡啶-2-磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺與(1R,2R,4S)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(吡啶-2-磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



步驟 1: (1R,2R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(吡啶-2-基硫基)-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 8，使用 (1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-甲烷磺醯氧基-環戊烷羧酸乙酯(實例 186 步驟 3)與 2-巰基吡啶製成。淡褐色半固體(74%)。MS (EI): 385.3 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 2: (1R,2R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(吡啶-2-磺醯基)-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 9，使用 (1R,2R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(吡啶-2-基硫基)-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物，實例 227 與 228 步驟 1)製成。白色膠質(92%)。MS (EI): 417.3 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 3: (1R,2R)-4-(5-氯-吡啶-2-磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(差向立體異構混合物)

標題化合物係類似實例 68/69 步驟 10，使用 (1R,2R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(吡啶-2-磺醯基)-環戊烷羧酸乙酯(差向立體異構混合物，實例 227 與 228 步驟 2)製成。黃色固體

(定量)。MS (EI): 389.2 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟4: (1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(吡啶-2-磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺與(1R,2R,4S)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(吡啶-2-磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺

於(1R,2R)-4-(5-氟-吡啶-2-磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(差向立體異構混合物, 119毫克)、N,N-二異丙基乙胺(0.16毫升)、六氟磷酸2-(1H-7-氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎳甲胺鹽(235毫克)在乙腈(3毫升)中之混合物內, 添加1-胺基-環丙基氟酸鹽酸鹽(45毫克)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時, 然後在真空中濃縮, 並於醋酸乙酯與飽和氫碳酸鈉水溶液之間作分液處理。以醋酸乙酯萃取水層, 接著, 將合併之有機層以水與鹽水洗滌, 然後以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化, 使用二氯甲烷/甲醇(98:2 v/v)作為溶離劑, 而得標題化合物。

第1個溶離之溶離份: (1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(吡啶-2-磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺(18毫克, 13%)。淡黃色固體。MS (EI): 453.1 (M+H)<sup>+</sup>。

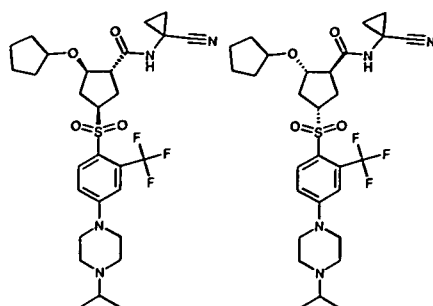
第2個溶離之溶離份: (1R,2R,4S)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(吡啶-2-磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺(49毫克, 35%)。黃色膠質。MS (EI): 453.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 229

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-環戊氧基-4-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-



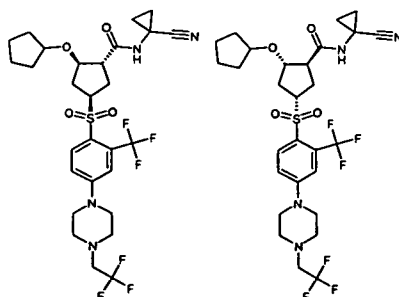
基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 176，使用 1-異丙基-六氫吡啶代替嗎福啉，且使用 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-環戊氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 195) 代替 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺而製成。白色固體。MS (EI): 595.4 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 230

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-環戊氧基-4-{4-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-六氫吡啶-1-基]-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

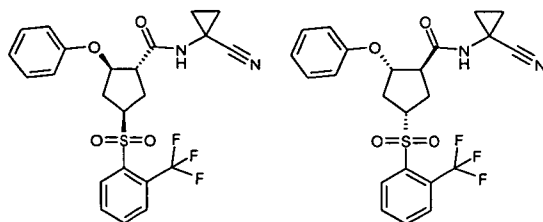


標題化合物係類似實例 176，使用 1-(2,2,2-三氟-乙基)-六氫吡啶代替嗎福啉，且使用 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-環戊氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺(實例 195) 代替 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺而

製成。白色固體。MS (EI) : 635.2 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 231

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-苯氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



步驟 1 : (1S,2R,4S) 與 (1R,2S,4R)-4-(第三-丁基-二苯基-矽烷基氧基)-2-苯氧基-環戊醇

將 (1R,2S,4s)-4-[[第三-丁基(二苯基)矽烷基]氧基]環戊烷-1,2-二醇 (1000 毫克, 2.80 毫莫耳, 實例 112 步驟 2)、三苯基-鋇二醋酸鹽 (1.6 克, 2.80 毫莫耳) 及 Cu(OAc)<sub>2</sub> (16 毫克, 0.0841 毫莫耳) 在 DCM (50 毫升) 中之混合物, 於室溫下攪拌 2.5 小時。然後, 使反應混合物經過矽膠墊過濾, 將其以 DCM (~300 毫升) 洗滌, 並蒸發濾液。使其餘殘留物藉由矽膠管柱層析純化 (庚烷/EtOAc 19:1-80:20), 而得標題化合物 (809 毫克, 67%), 為無色膠質。MS (EI) : 450.3 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>。

步驟 2 : (1S,2R,4S) 與 (1R,2S,4R)-4-(第三-丁基-二苯基-矽烷基氧基)-2-苯氧基-環戊腈

標題化合物係類似實例 112 步驟 4 製成, 且係以無色膠質獲得。MS (EI) : 442.3 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 3 : (1S,2R,4S) 與 (1R,2S,4R)-4-羥基-2-苯氧基-環戊腈

標題化合物係類似實例 46 步驟 5 製成, 且係以無色油獲得。MS (EI) : 262.0 (M+OAc)<sup>-</sup>。

步驟4：甲烷磺酸(1S,3S,4R)與(1R,3R,4S)-3-氰基-4-苯氧基-環戊基酯

標題化合物係類似實例46步驟6製成，且係以淡黃色膠質獲得。MS (EI)：282.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟5：(1S,2R,4R)與(1R,2S,4S)-2-苯氧基-4-(2-三氟甲基-苯基硫基)-環戊腈

標題化合物係類似實例46步驟7製成，且係以黃色膠質獲得。MS (EI)：422.1 (M+OAc)<sup>-</sup>。

步驟6：(1S,2R,4R)與(1R,2S,4S)-2-苯氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊腈

標題化合物係類似實例169步驟7製成，且係以無色膠質獲得。MS (EI)：394.0 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟7：(1R,2R,4R)與(1S,2S,4S)-2-苯氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸甲酯

標題化合物係類似實例46步驟9製成，且係以黃色膠質獲得。MS (EI)：429.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟8：(1R,2R,4R)與(1S,2S,4S)-2-苯氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸鋰

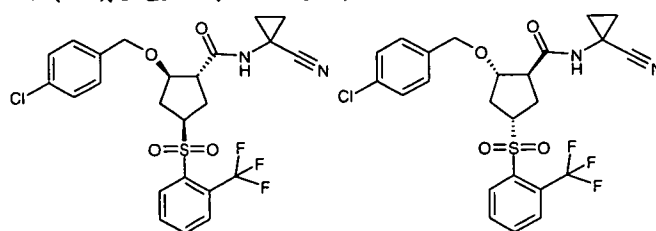
標題化合物係類似實例46步驟10製成，且係以具有4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊-1-烯羧酸鋰之混合物獲得。將混合物使用於下一反應步驟，無需進一步純化。MS (EI)：413.0 (M-H)<sup>-</sup>。

步驟9：(1R,2R,4R)與(1S,2S,4S)-2-苯氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

標題化合物係類似實例 46 步驟 11，使用 DMF 中之 HATU/N-乙基-N,N-二異丙基胺代替乙腈中之 EDCI/HOBt/N-乙基-N,N-二異丙基胺而製成，且係以淡黃色泡沫物獲得。MS (EI)：477.1 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 232

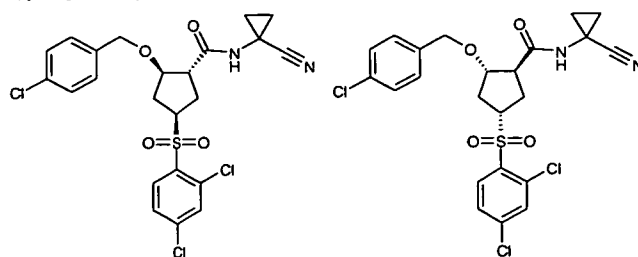
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺酰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 46，於步驟 4 中，使用 4-氯-溴化苄以及 DCM 代替碘化甲烷作為溶劑而製成。灰白色固體。MS (EI)：525.1 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 233

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2,4-二氯-苯磺酰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

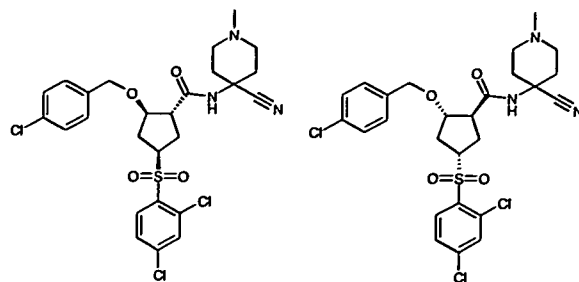


標題化合物係類似實例 50，於步驟 4 中，使用 4-氯-溴化苄以及 DCM 代替碘化甲烷作為溶劑而製成。灰白色固體。MS (EI)：525.0 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 234

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2,4-二氯-苯磺酰基)-

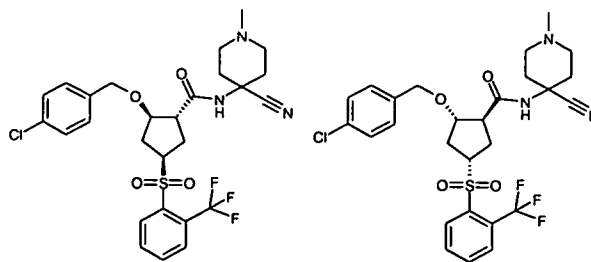
環戊烷羧酸(4-氯基-1-甲基-六氫吡啶-4-基)-醯胺



標題化合物係類似實例 50，於步驟 4 中，使用 4-氯-溴化苄以及 DCM 代替碘化甲烷作為溶劑，且於步驟 11 中，使用 4-胺基-4-氯基-1-甲基六氫吡啶 (CAS 123194-00-3) 代替 1-胺基-1-環丙烷甲腈鹽酸鹽而製成。淡褐色泡沫物。MS (EI)：582.2 (M-H)<sup>-</sup>。

實例 235

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(4-氯基-1-甲基-六氫吡啶-4-基)-醯胺

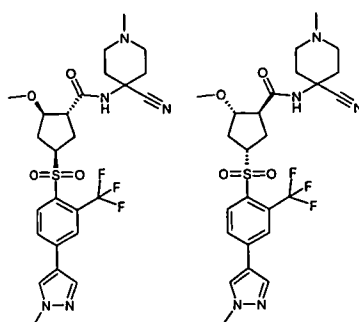


標題化合物係類似實例 46，於步驟 4 中，使用 4-氯-溴化苄以及 DCM 代替碘化甲烷作為溶劑，且於步驟 11 中，使用 4-胺基-4-氯基-1-甲基六氫吡啶 (CAS 123194-00-3) 代替 1-胺基-1-環丙烷甲腈鹽酸鹽而製成。淡黃色泡沫物。MS (EI)：582.3 (M-H)<sup>-</sup>。

實例 236

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(4-氯基-1-甲基-六氫吡啶-4-基)-醯胺

基)-醯胺



步驟 1：(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸甲酯

使氫起泡經過 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸甲酯 (250 毫克，0.561 毫莫耳，在實例 58 合成中之中間物)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈)-1H-吡唑 (145 毫克，0.674 毫莫耳) 及  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (161 毫克，1.516 毫莫耳) 在 DMF (4 毫升) 與水 (758 微升) 中之混合物，歷經 15 分鐘。然後，添加與 DCM 之 [1,1'-雙(二苯基-膦基)二環戊二烯鐵]氯化鈹 (II) 1:1 複合物 (46 毫克，0.0561 毫莫耳)，並將橘色混合物加熱至  $80^\circ\text{C}$ ，歷經 3 小時。使深褐色反應混合物冷卻至室溫，且傾倒在冰與飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液之混合物上。以 EtOAc 萃取此混合物 3 次，並將合併之萃液以水洗滌 2 次，且以鹽水洗滌，脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，及蒸發。使其餘殘留物藉由矽膠管柱層析純化 (DCM/EtOAc 90:10-60:40)，獲得標題化合物 (232 毫克，93%)，為褐色泡沫物。MS (EI)：447.3 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 2：(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸鋰

標題化合物係類似實例 46 步驟 10 製成，且係以粉紅色固

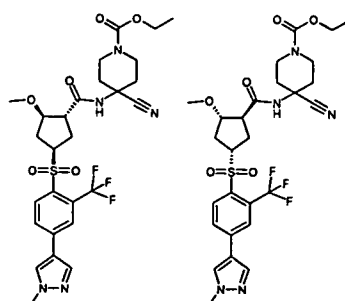
體獲得。MS (EI)：431.1 (M-H)<sup>-</sup>。

步驟3：(1R,2R,4R)與(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(4-氰基-1-甲基-六氫吡啶-4-基)-醯胺

標題化合物係類似實例46步驟11，使用DMF中之HATU/N-乙基-N,N-二異丙基胺代替乙腈中之EDCI/HOBt/N-乙基-N,N-二異丙基胺，並使用4-胺基-4-氰基-1-甲基六氫吡啶(CAS 123194-00-3)代替1-胺基-1-環丙烷甲腈鹽酸鹽而製成，且係以淡黃色泡沫物獲得。MS (EI)：552.3 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 237

4-氰基-4-((1R,2R,4R)與(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊羧基)-胺基)-六氫吡啶-1-羧酸乙酯

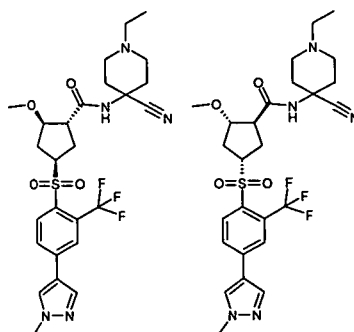


標題化合物係類似實例236，於步驟3中，使用4-胺基-4-氰基-六氫吡啶-1-羧酸乙酯(CAS 161315-18-0)代替4-胺基-4-氰基-1-甲基六氫吡啶而製成。淡黃色泡沫物。MS (EI)：610.2 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 238

(1R,2R,4R)與(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(4-氰基-1-乙基-六氫吡啶-4-

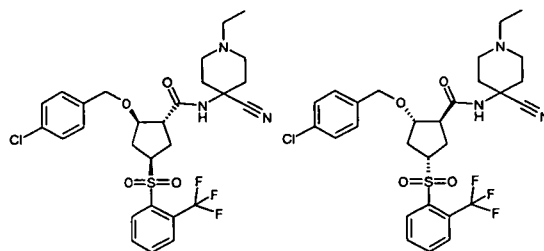
基)-醯胺



標題化合物係類似實例 236，於步驟 3 中，使用 4-胺基-1-乙基-六氫吡啶-4-甲腈 (CAS 710350-60-0) 代替 4-胺基-4-氰基-1-甲基六氫吡啶而製成。淡黃色泡沫物。MS (EI): 566.3 (M-H)<sup>+</sup>。

### 實例 239

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(4-氟基-1-乙基-六氫吡啶-4-基)-醯胺

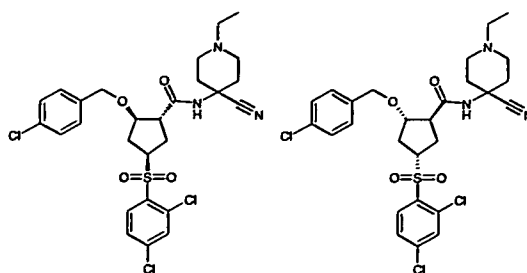


標題化合物係類似實例 46，於步驟 4 中，使用 4-氯-溴化苄以及 DCM 代替碘化甲烷作為溶劑，且於步驟 11 中，使用 4-胺基-1-乙基-六氫吡啶-4-甲腈 (CAS 710350-60-0) 代替 1-胺基-1-環丙烷甲腈鹽酸鹽而製成。淡褐色泡沫物。MS (EI): 596.4 (M-H)<sup>+</sup>。

### 實例 240

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2,4-二氯-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(4-氟基-1-乙基-六氫吡啶-4-基)-醯胺

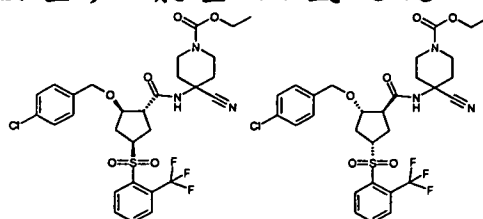




標題化合物係類似實例 50，於步驟 4 中，使用 4-氯-溴化苄以及 DCM 代替碘化甲烷作為溶劑，且於步驟 11 中，使用 4-胺基-1-乙基-六氫吡啶-4-甲腈 (CAS 710350-60-0) 代替 1-胺基-1-環丙烷甲腈鹽酸鹽而製成。淡褐色泡沫物。MS (EI): 596.3 (M-H)<sup>+</sup>。

#### 實例 241

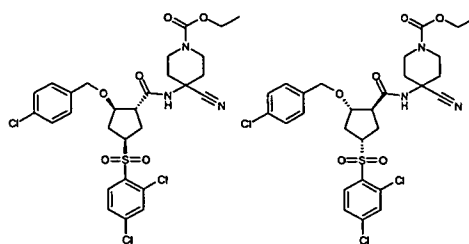
4-{[(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊羰基]-胺基}-4-氯基-六氫吡啶-1-羧酸乙酯



標題化合物係類似實例 46，於步驟 4 中，使用 4-氯-溴化苄以及 DCM 代替碘化甲烷作為溶劑，且於步驟 11 中，使用 4-胺基-4-氯基-六氫吡啶-1-羧酸乙酯 (CAS 161315-18-0) 代替 1-胺基-1-環丙烷甲腈鹽酸鹽而製成。淡黃色泡沫物。MS (EI): 640.0 (M-H)<sup>+</sup>。

#### 實例 242

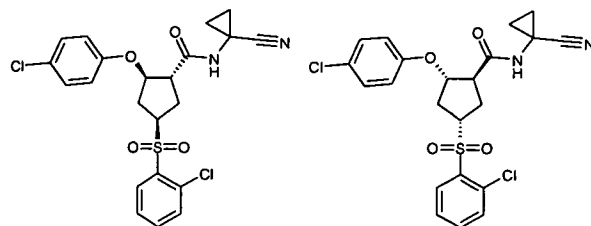
4-{[(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2,4-二氯-苯磺醯基)-環戊羰基]-胺基}-4-氯基-六氫吡啶-1-羧酸乙酯



標題化合物係類似實例 50，於步驟 4 中，使用 4-氯-溴化苄以及 DCM 代替碘化甲烷作為溶劑，且於步驟 11 中，使用 4-胺基-4-氰基-六氫吡啶-1-羧酸乙酯 (CAS 161315-18-0) 代替 1-胺基-1-環丙烷甲腈鹽酸鹽而製成。淡褐色固體。MS (EI): 640.0 (M-H)<sup>+</sup>。

### 實例 243

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



步驟 1: (1S,2R,4S) 與 (1R,2S,4R)-4-(第三-丁基-二苯基-矽烷基氧基)-2-(4-氯-苯氧基)-環戊醇

在室溫及氬氣下，於參-(4-氯苯基)-鉍烷(2.1 克，3.86 毫莫耳)在 DCM (25 毫升)中之溶液內，添加[雙(三氟乙醯氧基)碘基]-苯(1.71 克，3.86 毫莫耳)，並將混合物攪拌 2.5 小時。然後添加 Cu(OAc)<sub>2</sub>(191 毫克，1.053 毫莫耳)與 (1R,2S,4s)-4-[[第三-丁基(二苯基)矽烷基]氧基]環戊烷-1,2-二醇(1250 毫克，3.51 毫莫耳，實例 112 步驟 2)在 DCM (25 毫升)中之溶液，且將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。添加另外之 Cu(OAc)<sub>2</sub>(64 毫克，0.351 毫莫耳)，並持續攪拌 2 天。接著添加飽和 NaHCO<sub>3</sub>

溶液，且以 DCM 萃取混合物 2 次。將合併之有機層以水與鹽水洗滌，脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，及蒸發。使殘留淡黃色油藉矽膠層析純化 (庚烷/EtOAc 95:5-90:10)，獲得標題化合物 (800 毫克，49%)，為淡黃色膠質。MS (EI): 484.4 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>。

步驟 2: (1S,2R,4S) 與 (1R,2S,4R)-4-(第三-丁基-二苯基-矽烷基氧基)-2-(4-氯-苯氧基)-環戊腈

標題化合物係類似實例 112 步驟 4 製成，且係以無色膠質獲得。MS (EI): 493.3 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>。

步驟 3: (1S,2R,4S) 與 (1R,2S,4R)-2-(4-氯-苯氧基)-4-羥基-環戊腈

標題化合物係類似實例 46 步驟 5 製成，且係以淡黃色油獲得。MS (EI): 269.2 ( $\text{M}+\text{OAc}$ )<sup>-</sup>。

步驟 4: 甲烷磺酸 (1S,3R,4S) 與 (1R,3S,4R)-3-(4-氯-苯氧基)-4-氰基-環戊基酯

標題化合物係類似實例 46 步驟 6 製成，且係以淡黃色膠質獲得。MS (EI): 374.0 ( $\text{M}+\text{OAc}$ )<sup>-</sup>。

步驟 5: (1S,2R,4R) 與 (1R,2S,4S)-2-(4-氯-苯氧基)-4-(2-氯苯基硫基)-環戊腈

標題化合物係類似實例 46 步驟 7，使用 2-氯-硫酚代替 2-(三氯甲基)-硫酚而製成，且係以淡褐色膠質獲得。MS (EI): 421.8 ( $\text{M}+\text{OAc}$ )<sup>-</sup>。

步驟 6: (1S,2R,4R) 與 (1R,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基)-環戊腈

標題化合物係類似實例 169 步驟 7 製成，且係以黃色膠質獲得。MS (EI): 413.2 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>。

步驟 7：(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基)-環戊烷羧酸甲酯

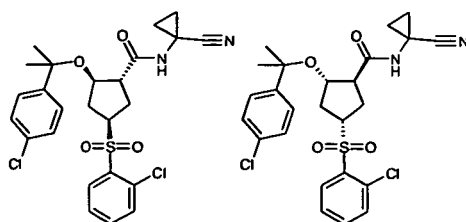
標題化合物係類似實例 46 步驟 9 製成，且係以無色膠質獲得。MS (EI)：429.0 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 8：(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺

於 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基)-環戊烷羧酸甲酯(30 毫克，0.0699 毫莫耳)在 DCM (3 毫升)中之溶液內，添加三甲基鋁(175 微升，在甲苯中之 2M 溶液，0.349 毫莫耳)、三乙胺(29.1 微升，0.210 毫莫耳)及 1-胺基-1-環丙烷-甲腈鹽酸鹽(21 毫克，0.1757 毫莫耳)，並將反應混合物在 40 °C 下攪拌過夜。然後，使混合物冷卻至室溫，以鹽水稀釋，且以 DCM 萃取 3 次。將合併之有機層以水與鹽水洗滌，脫水乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，及蒸發。使殘留褐色半固體藉矽膠層析純化(DCM/MeOH 100:0-98:2)，產生黃色固體(5 毫克)，將其以醚研製，獲得標題化合物(3 毫克，9%)，為灰白色固體。MS (EI)：477.0 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 244

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基氧基)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氰基環丙基)環戊烷羧醯胺



步驟 1：2,2,2-三氯-乙醯亞胺酸 1-(4-氯苯基)-1-甲基-乙酯

在 0°C 下，於氫化鈉 (5.63 毫克，0.117 毫莫耳) 在醚中之懸浮液內，添加 2-(4-氯苯基)-丙-2-醇 (CAS 1989-25-9) 在醚 (1.5 毫升) 中之溶液。將混合物攪拌 90 分鐘，然後添加三氯乙腈 (112 微升，1.11 毫莫耳)，並在 0°C 下持續攪拌 3 小時。接著移除所有揮發性物質，且添加戊烷 (1 毫升) 與 MeOH (4.74 微升)。將此懸浮液攪拌 1 小時。濾液之過濾與濃縮，產生標題化合物，呈具有 2-(4-氯苯基)-丙-2-醇之混合物，將其使用於下一反應步驟，無需進一步純化。

步驟 2：(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-[1-(4-氯苯基)-1-甲基-乙氧基]-環戊烷羧酸甲酯

使 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸甲酯 (100 毫克，0.314 毫莫耳，實例 48 步驟 5) 及 2,2,2-三氯-乙醯亞胺酸 1-(4-氯苯基)-1-甲基-乙酯 (270 毫克，0.514 毫莫耳) 溶於 DCM (1 毫升) 與環己烷 (2 毫升) 之混合物中。然後，添加三氯甲烷磺酸 (0.836 微升，0.00941 毫莫耳) 在 DCM (0.1 毫升) 中之溶液，並將反應混合物在室溫下攪拌 6 小時。接著添加飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液，且以醚萃取混合物 3 次。使合併之有機層脫水乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，及蒸發。使殘留淡黃色油藉矽膠層析純化 (庚烷/EtOAc 4:1-3:1)，獲得標題化合物 (47 毫克，32%)，為白色固體。MS (EI)：488.1 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>。

步驟 3：(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-[1-(4-氯苯基)-1-甲基-乙氧基]-環戊烷羧酸鋰

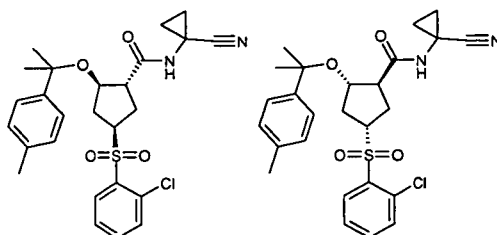
標題化合物係類似實例 46 步驟 10 製成，且係以白色固體獲得。MS (EI)：455.2 (M-H)<sup>-</sup>。

步驟 4：(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基氧基)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氰基環丙基)環戊烷羧醯胺

標題化合物係類似實例 46 步驟 11，使用 DMF 中之 HATU/N-乙基-N,N-二異丙基胺代替乙腈中之 EDCI/HOBt/N-乙基-N,N-二異丙基胺而製成，且係以白色固體獲得。MS (EI)：519.1 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 245

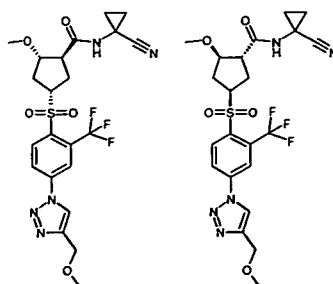
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氰基環丙基)-2-(2-對-甲苯基丙-2-基氧基)環戊烷羧醯胺



標題化合物係類似實例 244，於步驟 1 中，使用 2-對-甲苯基-丙-2-醇代替 2-(4-氯苯基)-丙-2-醇而製成。白色固體。MS (EI)：499.2 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 246

(1S,2S,4S) 與 (1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(4-甲氧基甲基-[1,2,3]三唑-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



步驟 1：(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-疊氮基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸甲酯

於 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸甲酯 (500 毫克, 1.123 毫莫耳, 在實例 58 合成中之中間物) 在 DMA (5 毫升) 中之溶液內, 添加疊氮化鈉 (146 毫克, 2.246 毫莫耳), 並將反應混合物加熱至 50°C, 歷經 26 小時。然後添加水, 且以 EtOAc 萃取混合物 3 次。使合併之有機層脫水乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 及蒸發。使殘留褐色油藉矽膠層析純化 (DCM/EtOAc 95:5), 獲得標題化合物 (351 毫克, 77%), 為淡褐色油。MS (EI): 466.2 (M+OAc)<sup>-</sup>。

步驟 2: (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(4-甲氧基甲基-[1,2,3]三唑-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸甲酯

於 (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-疊氮基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸甲酯 (100 毫克, 0.245 毫莫耳) 在 DCM (5 毫升) 中之溶液內, 添加甲基炔丙基醚 (26 毫克, 0.371 毫莫耳) 與 CuI (20 毫克, 在 Amberlyst A-21 上靜止, 裝填量 1.2 毫莫耳 CuI/克, 根據 *Org. Letters* 2006, 8, 1689 製成), 並將混合物在振盪器上放置過夜。然後, 過濾混合物, 且濃縮, 及使殘留油藉矽膠層析純化 (DCM/MeOH 98:2), 獲得標題化合物 (62 毫克, 53%), 為無色油。MS (EI): 478.1 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 3: (1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(4-甲氧基甲基-[1,2,3]三唑-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸鋰

標題化合物係類似實例 46 步驟 10 製成, 且係以淡黃色固體獲得。MS (EI): 462.2 (M-H)<sup>-</sup>。

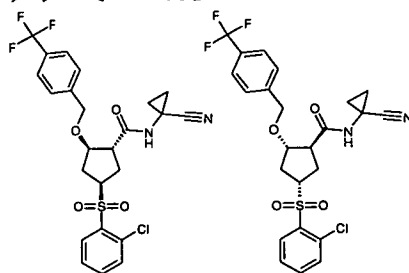
步驟 4: (1S,2S,4S) 與 (1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(4-甲氧基甲基-[1,2,3]三唑-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸 (1-氟基-

環丙基)-醯胺

標題化合物係類似實例 46 步驟 11，使用 DMF 中之 HATU/N-乙基-N,N-二異丙基胺代替乙腈中之 EDCI/HOBt/N-乙基-N,N-二異丙基胺而製成，且係以白色固體獲得。MS (EI): 526.2 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 247

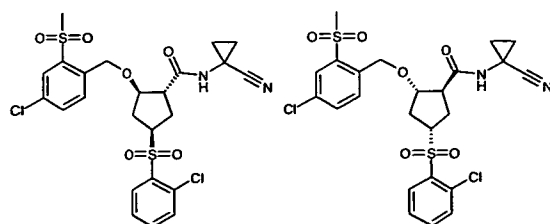
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氯基環丙基)-2-(4-(三氟甲基)苄氧基)環戊烷羧醯胺



標題化合物係類似實例 150，使用 1-溴基甲基-4-三氟甲基-苯代替 1-(溴基甲基)-4-甲苯而製成。白色固體。MS (EI): 527.0 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 248

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯-4-氯基-2-甲烷磺醯基-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺

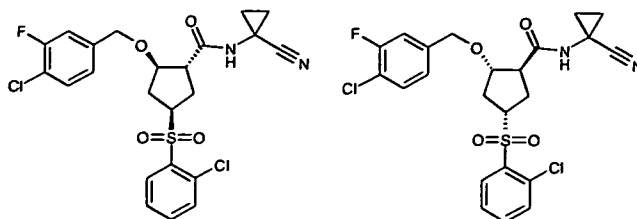


標題化合物係類似實例 150，使用 1-溴基甲基-4-氯基-2-甲烷磺醯基-苯代替 1-(溴基甲基)-4-甲苯而製成。白色固體。MS (EI): 571.2 (M+H)<sup>+</sup>。



## 實例 249

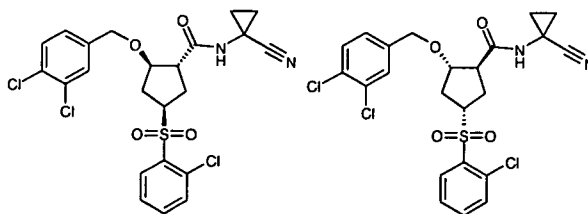
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯基-3-氟-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物係類似實例 150，使用 4-溴基甲基-1-氯基-2-氟-苯代替 1-(溴基甲基)-4-甲苯而製成。淡黃色固體。MS (EI)：511.1 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例 250

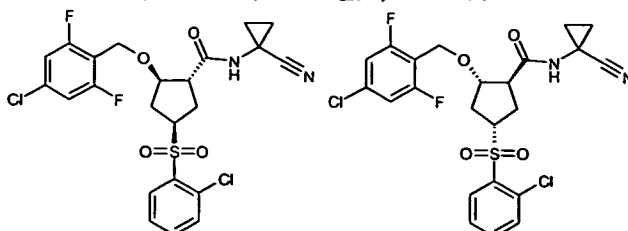
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(3,4-二氯-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物可類似實例 150，使用 4-溴基甲基-1,2-二氯-苯代替 1-(溴基甲基)-4-甲苯而製成。灰白色固體。MS (EI)：527.2 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例 251

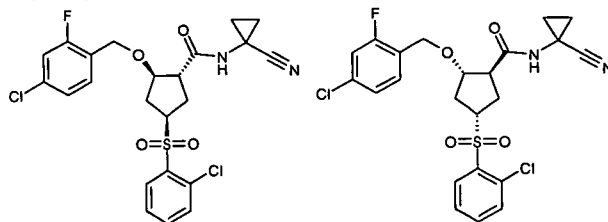
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯基-2,6-二氟-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺



標題化合物可類似實例 150，使用 2-(溴基甲基)-5-氯基-1,3-二氟苯代替 1-(溴基甲基)-4-甲苯而製成。灰白色固體。MS (EI)：529.0 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 252

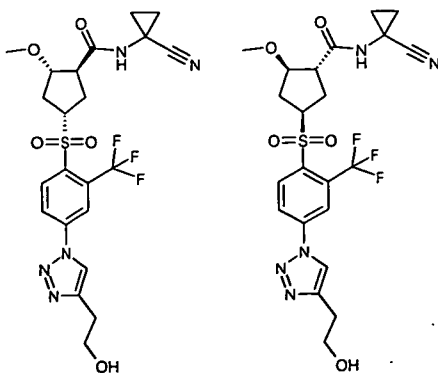
(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯基-2-氟-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺



標題化合物可類似實例 150，使用 1-(溴基甲基)-4-氯基-2-氟基苯代替 1-(溴基甲基)-4-甲苯而製成。灰白色固體。MS (EI)：511.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 253

(1S,2S,4S) 與 (1R,2R,4R)-4-{4-[4-(2-羥基-乙基)-[1,2,3]三唑-1-基]-2-三氟甲基-苯磺醯基}-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺



標題化合物可類似實例 246，使用 3-丁炔-1-醇代替甲基炔丙基醚而製成。淡黃色固體。MS (EI)：528.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 254

## 組織蛋白酶酵素抑制作用檢測

酵素活性係藉由觀察因含有螢光團之肽受質分裂所造成螢光強度上之增加度量而得，該螢光團之發射係在完整肽中淬滅。

檢測緩衝液：100 mM 磷酸鉀 pH 6.5, EDTA-Na 5 mM, Triton X-100 0.001%, DDT 5 mM。

酵素(全部均在 1 nM 下)：人類與老鼠組織蛋白酶 S、Cat K、Cat B、Cat L。

受質 (20  $\mu$ M)：Z-Val-Val-Arg-AMC，惟 Cat K 除外，其係使用 Z-Leu-Arg-AMC (兩者均得自 Bachem)。

Z = 苄氧羰基。

AMC = 7-胺基-4-甲基-香豆素。

DTT = 二硫基蘇糖醇。

最後體積：100 微升。

激發 360 毫微米，發射 465 毫微米。

將酵素添加至 96-井微滴定板中之物質稀釋液內，且以受質使反應開始。螢光發射係被度量超過 20 分鐘，於此段時間內，線性增加係於抑制劑不存在下發現。IC<sub>50</sub> 係藉由標準方法計算。

人類 Cat S、老鼠 Cat S、人類 Cat K、老鼠 Cat K、人類 Cat B、老鼠 Cat B、人類 Cat L 及老鼠 Cat L 之抑制已個別地度量。關於人類 Cat S 所獲得之結果係表示於下表中。

| 實例 | IC <sub>50</sub><br>(μ M) | 實例  | IC <sub>50</sub><br>(μ M) | 實例  | IC <sub>50</sub><br>(μ M) |
|----|---------------------------|-----|---------------------------|-----|---------------------------|
| 1  | 0.0006                    | 86  | 0.0005                    | 171 | 0.0012                    |
| 2  | 0.0007                    | 87  | 0.0002                    | 172 | 0.000435                  |
| 3  | 0.0005                    | 88  | 0.0091                    | 173 | 0.000217                  |
| 4  | 0.0006                    | 89  | 0.0074                    | 174 | 0.00017                   |
| 5  | 0.0006                    | 90  | 0.0004                    | 175 | 0.00048                   |
| 6  | 0.0008                    | 91  | 0.0005                    | 176 | 0.001467                  |
| 7  | 0.0007                    | 92  | 0.385                     | 177 | 0.000923                  |
| 8  | 0.0004                    | 93  | 0.565                     | 178 | 0.000885                  |
| 9  | 0.0009                    | 94  | 0.29                      | 179 | 0.0003                    |
| 10 | 0.425                     | 95  | 0.14                      | 180 | 0.15745                   |
| 11 | 0.003                     | 96  | 0.213                     | 181 | 0.001325                  |
| 12 | 0.0008                    | 97  | 0.157                     | 182 | 0.0038                    |
| 13 | 0.001                     | 98  | 0.16                      | 183 | 0.0002                    |
| 14 | 0.0109                    | 99  | 0.5                       | 184 | 0.00016                   |
| 15 | 0.0074                    | 100 | 0.17                      | 185 | 0.000725                  |
| 16 | 0.0004                    | 101 | 0.61                      | 186 | 0.00215                   |
| 17 | 0.0011                    | 102 | 0.27                      | 187 | 0.00107                   |
| 18 | 0.002                     | 103 | 0.0207                    | 188 | 0.000985                  |
| 19 | 0.0005                    | 104 | 1.2033                    | 189 | 0.000675                  |
| 20 | 0.0043                    | 105 | 0.0223                    | 190 | 0.00084                   |
| 21 | 0.0049                    | 106 | 1.01                      | 191 | 0.000575                  |
| 22 | 0.0055                    | 107 | 0.0202                    | 192 | 0.000155                  |
| 23 | 0.0015                    | 108 | 0.0212                    | 193 | 0.001667                  |
| 24 | 0.0096                    | 109 | 0.0004                    | 194 | 0.000713                  |
| 25 | 0.0026                    | 110 | 0.0006                    | 195 | 0.000917                  |
| 26 | 0.0015                    | 111 | 0.0004                    | 196 | 0.000215                  |
| 27 | 0.0062                    | 112 | 0.0006                    | 197 | 0.00014                   |
| 28 | 0.0255                    | 113 | 0.0011                    | 198 | 0.000135                  |
| 29 | 0.0725                    | 114 | 0.0003                    | 199 | 0.000135                  |
| 30 | 0.001                     | 115 | 0.0002                    | 200 | 0.000445                  |
| 31 | 0.0002                    | 116 | 0.0003                    | 201 | 0.00034                   |
| 32 | 0.0004                    | 117 | 0.0011                    | 202 | 0.00038                   |
| 33 | 0.0016                    | 118 | 0.003                     | 203 | 0.000195                  |
| 34 | 0.0025                    | 119 | 0.0061                    | 204 | 0.000135                  |

|    |         |     |          |     |          |
|----|---------|-----|----------|-----|----------|
| 35 | 0.004   | 120 | 0.0002   | 205 | 0.000325 |
| 36 | 0.0004  | 121 | 0.0002   | 206 | 0.0014   |
| 37 | 0.0009  | 122 | 0.0002   | 207 | 0.000895 |
| 38 | 0.5333  | 123 | 0.0001   | 208 | 0.00145  |
| 39 | 0.445   | 124 | 0.0002   | 209 | 0.00054  |
| 40 | 0.23    | 125 | 0.0003   | 210 | 0.00021  |
| 41 | 0.0001  | 126 | 0.0006   | 211 | 0.000255 |
| 42 | 0.0255  | 127 | 0.0011   | 212 | 0.000215 |
| 43 | 0.345   | 128 | 0.0007   | 213 | 0.00016  |
| 44 | 1.295   | 129 | 0.0006   | 214 | 0.00285  |
| 45 | 0.0001  | 130 | 0.0004   | 215 | 0.0066   |
| 46 | 0.0058  | 131 | 0.0012   | 216 | 0.0016   |
| 47 | 0.0078  | 132 | 0.0012   | 217 | 0.00103  |
| 48 | 0.12    | 133 | 0.0005   | 218 | 0.00092  |
| 49 | 0.0823  | 134 | 0.0014   | 219 | 0.006767 |
| 50 | 0.025   | 135 | 0.0024   | 220 | 0.0036   |
| 51 | 0.02    | 136 | 0.0013   | 221 | 0.00835  |
| 52 | 11.6567 | 137 | 0.0048   | 222 | 0.0058   |
| 53 | 6.6867  | 138 | 0.0004   | 223 | 0.00031  |
| 54 | 0.0021  | 139 | 0.0003   | 224 | 0.032    |
| 55 | 0.0021  | 140 | 0.0002   | 225 | 0.00038  |
| 56 | 0.0248  | 141 | 0.0002   | 226 | 0.05     |
| 57 | 0.0218  | 142 | 0.0002   | 227 | 0.000555 |
| 58 | 0.0062  | 143 | 0.000523 | 228 | 0.091    |
| 59 | 0.004   | 144 | 0.145    | 229 | 7.00E-06 |
| 60 | 0.0265  | 145 | 0.00125  | 230 | 2.75E-05 |
| 61 | 0.0003  | 146 | 0.00225  | 231 | 0.00125  |
| 62 | 0.0014  | 147 | 0.000227 | 232 | 0.00185  |
| 63 | 0.0013  | 148 | 0.515    | 233 | 0.0105   |
| 64 | 0.012   | 149 | 0.001933 | 234 | 0.019    |
| 65 | 0.008   | 150 | 0.004155 | 235 | 0.0073   |
| 66 | 0.0007  | 151 | 0.002995 | 236 | 0.0018   |
| 67 | 0.0006  | 152 | 0.0042   | 237 | 0.0022   |
| 68 | 0.0022  | 153 | 0.0255   | 238 | 0.00235  |
| 69 | 0.81    | 154 | 0.00755  | 239 | 0.00625  |
| 70 | 0.0034  | 155 | 0.1072   | 240 | 0.0255   |

|    |        |     |          |     |          |
|----|--------|-----|----------|-----|----------|
| 71 | 3.0833 | 156 | 0.0315   | 241 | 0.012    |
| 72 | 0.0012 | 157 | 0.0615   | 242 | 0.092    |
| 73 | 0.001  | 158 | 0.00063  | 243 | 0.00145  |
| 74 | 0.0007 | 159 | 0.000385 | 244 | 0.01465  |
| 75 | 0.0005 | 160 | 0.000165 | 245 | 0.01145  |
| 76 | 0.0006 | 161 | 0.0015   | 246 | 0.00125  |
| 77 | 0.0006 | 162 | 0.014667 | 247 | 0.005985 |
| 78 | 0.0003 | 163 | 0.011133 | 248 | 0.0035   |
| 79 | 0.6833 | 164 | 0.003    | 249 | 0.00695  |
| 80 | 1.03   | 165 | 0.006833 | 250 | 0.0625   |
| 81 | 0.0006 | 166 | 0.0006   | 251 | 0.00611  |
| 82 | 0.0006 | 167 | 0.001467 | 252 | 0.00499  |
| 83 | 0.0002 | 168 | 0.001267 | 253 | 0.000675 |
| 84 | 0.0007 | 169 | 0.001233 |     |          |
| 85 | 0.0005 | 170 | 0.000587 |     |          |

在前述檢測中，根據本發明之化合物具有 $IC_{50}$ ，其係在0.00001與100  $\mu M$ 之間，較佳係在0.00001與50  $\mu M$ 之間，更佳係在0.00001與20  $\mu M$ 之間。

### 實例 A

式(I)化合物可以本質上已知之方式作為活性成份使用，以供製造下列組成之片劑：

| <u>每片劑</u> |              |
|------------|--------------|
| 活性成份       | 200 毫克       |
| 微晶性纖維素     | 155 毫克       |
| 玉米澱粉       | 25 毫克        |
| 滑石         | 25 毫克        |
| 羥丙甲基纖維素    | <u>20 毫克</u> |
|            | 425 毫克       |

實 例 B

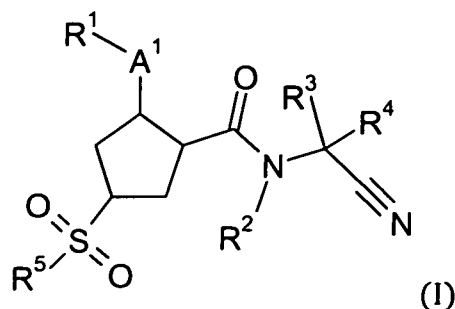
式 (I) 化 合 物 可 以 本 質 上 已 知 之 方 式 作 為 活 性 成 份 使 用 ，  
以 供 製 造 下 列 組 成 之 膠 囊 ：

|         | <u>每 膠 囊</u>   |
|---------|----------------|
| 活 性 成 份 | 100.0 毫 克      |
| 玉 米 澱 粉 | 20.0 毫 克       |
| 乳 糖     | 95.0 毫 克       |
| 滑 石     | 4.5 毫 克        |
| 硬 脂 酸 鎂 | <u>0.5 毫 克</u> |
|         | 220.0 毫 克      |

## 七、申請專利範圍：

103年12月23日修正本

## 1. 一種式 (I) 化合物，



其中

A<sup>1</sup> 為氧、羰基、-CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>-、-CONR<sup>11</sup>- 或不存在；

R<sup>1</sup> 為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、苯基、鹵苯基、烷氧基、苄基、羧基、嗎福啉基、烷基嗎福啉基、二酮基、硫代嗎福啉基、2-酮基-6-氮-螺[3.3]庚烷基、六氫吡啶基、烷基六氫吡啶基、羥基六氫吡啶基、鹵苯基六氫吡啶基、六氫吡嗪基、烷基六氫吡嗪基、一氮四環基、鹵基一氮四環基、羥基一氮四環基、烷氧基一氮四環基、8-酮基-3-氮-雙環并[3.2.1]辛烷基、羥基嗒嗪基、鹵基四氫吡咯基、甲醯基、吡啶基、鹵基吡啶基、四氫哌喃基或硫代哌喃基；

R<sup>2</sup> 為氫；R<sup>3</sup> 與 R<sup>4</sup> 係獨立選自氫、烷基或苯基；

或 R<sup>3</sup> 與 R<sup>4</sup> 和彼等所連接之碳原子一起形成環烷基、烷基六氫吡啶基或烷氧羰基六氫吡啶基；

或 R<sup>2</sup> 與 R<sup>3</sup> 和彼等所連接之氮原子與碳原子一起形成四氫吡咯基；

R<sup>5</sup> 為烷基、環烷基、環烷基烷基、苯基、經取代之苯基、



苄基、萘基、烷基嗒吡基、吡啶基、鹵基吡啶基，其中經取代之苯基為被一或兩個取代基取代之苯基，取代基獨立選自烷基、烷氧基、烷氧基烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、苯基、鹵苯基、鹵苯基氧基、烷基磺醯基苯基、胺基磺醯基苯基、吡啶基、烷基吡啶基、鹵基吡啶基、烷氧基吡啶基、鹵烷基吡啶基、烷基磺醯基吡啶基、烷基噻唑基、六氫吡啶基、鹵基六氫吡啶基、羥基六氫吡啶基、1H-吡唑基、烷基-1H-吡唑基、烷基-2H-吡唑基、羥烷基-1H-吡唑基、烷氧烷基-1H-吡唑基、烷氧羰基吡唑基、羧基烷基吡唑基、胺基羰基烷基-1H-吡唑基、烷胺基羰基烷基吡唑基、環氧丙烷基烷基-1H-吡唑基、噻啶基、烷基硫苯基、嗒吡基、烷基-6-酮基-6H-嗒吡基、烷基異噁唑基、環烷基六氫吡吡基、吡吡基、鹵基吡吡基、鹵基一氮四圓基、2-酮基-6-氮-螺[3.3]庚烷基、鹵基四氫吡咯基、烷基六氫吡吡基、環烷基六氫吡吡基、鹵烷基六氫吡吡基、羰基六氫吡吡基、烷羰基六氫吡吡基、環氧丙烷基氧基及嗎福啉基；

$R^{11}$  為氫或烷基；

或其藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中

$A^1$  為氧、羰基、 $-CH_2O-$ 、 $-CONR^{11}-$  或不存在；

$R^1$  為氫、烷基、苯基、鹵苯基、羰基、嗎福啉基、烷基嗎福啉基、二酮基硫代嗎福啉基、2-酮基-6-氮-螺[3.3]庚烷

基、六氫吡啶基、烷基六氫吡啶基、羥基六氫吡啶基、六氫吡嗪基、烷基六氫吡嗪基、一氮四圓基、鹵基一氮四圓基、羥基一氮四圓基、烷氧基一氮四圓基、8-酮基-3-氮-雙環并[3.2.1]辛烷基、羥基嗒吡基或鹵基四氫吡咯基；

$R^2$  為氫；

$R^3$  與  $R^4$  係獨立選自氫、烷基或苯基；

或  $R^3$  與  $R^4$  和彼等所連接之碳原子一起形成環烷基或烷基六氫吡啶基；

或  $R^2$  與  $R^3$  和彼等所連接之氮原子與碳原子一起形成四氫吡咯基；

$R^5$  為烷基、環烷基、環烷基烷基、苯基、經取代之苯基、苄基或萘基，其中經取代之苯基為被一或兩個取代基取代之苯基，取代基獨立選自烷基、烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵苯基、鹵苯基氧基、烷基磺醯基苯基、胺基磺醯基苯基、吡啶基、烷基吡啶基、鹵基吡啶基、烷氧基吡啶基、鹵烷基吡啶基、烷基磺醯基吡啶基、烷基噻唑基、六氫吡啶基、1H-吡唑基、烷基-1H-吡唑基、烷基-2H-吡唑基、嘧啶基、烷基硫苯基、嗒吡基、烷基-6-酮基-6H-嗒吡基、烷基異呋唑基、環烷基六氫吡嗪基、吡嗪基、鹵基吡嗪基、鹵基一氮四圓基、2-酮基-6-氮-螺[3.3]庚烷基、鹵基四氫吡咯基、烷基六氫吡嗪基、環烷基六氫吡嗪基、羧基六氫吡嗪基及環氧丙烷基氧基；且

$R^{11}$  為氫或烷基。

3. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中  $A^1$  為氧、羰基或  $-CH_2O-$ 。
4. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中  $A^1$  為氧。
5. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中  $R^1$  為烷基、鹵苯基、嗎福啉基或鹵基一氮四圓基。
6. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中  $R^1$  為甲基、乙基、氯苯基或二氟一氮四圓基。
7. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中  $R^2$  為氫。
8. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中  $R^3$  與  $R^4$  和彼等所連接之碳原子一起形成環烷基或烷基六氫吡啶基。
9. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中  $R^3$  與  $R^4$  和彼等所連接之碳原子一起形成環丙基或甲基六氫吡啶基。
10. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中  $R^3$  與  $R^4$  和彼等所連接之碳原子一起形成環丙基。
11. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中  $R^5$  為被一或兩個取代基取代之苯基，取代基獨立選自烷基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、烷基吡啶基、鹵烷基吡啶基、烷基-1H-吡啶基及嗒咭基。
12. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中  $R^5$  為被一或兩個取代基取代之苯基，取代基獨立選自甲基、氯基、三氟甲基、三氟乙氧基、甲基吡啶基、三氟甲基吡啶基、甲基-1H-吡啶基及嗒咭基。
13. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中  $R^{11}$  為甲基、乙基或第三-丁基。
14. 如請求項 1 或 2 之化合物，選自

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸氰基  
甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰  
基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧  
酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(嗎福啉-4-羰基)-4-(甲苯-4-磺醯基)-環戊烷羧  
酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(嗎福啉-4-羰基)-4-(甲苯-3-磺醯基)-環戊烷羧  
酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2,4-二氯-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷  
羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(3-氯基-4-氯-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環  
戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-  
環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧  
酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-環戊烷  
羧酸；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(2-氧-6-氮-螺[3.3]庚烷-6-羰基)-環  
戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(六氫吡啶-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-  
氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(4-羥基-六氫吡啶-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(六氫吡啶-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(3-羥基-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-((2S,6R)-2,6-二甲基-嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-((1R,5S)-8-氧-3-氮-雙環并[3.2.1]辛烷-3-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-((1R,5S)-3-氧-8-氮-雙環并[3.2.1]辛烷-8-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(4-甲基-六氫吡啶-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(1,1-二酮基-1-硫代嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(3-乙氧基-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(3-甲氧基-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(一氮四環-1-羰基)-4-苯磺醯基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-環戊烷-1,2-二羧酸 1-[(1-氰基-環丙基)-醯胺]2-二乙基醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(4-甲基-六氫吡咩-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-環戊烷-1,2-二羧酸 1-[(1-氰基-環丙基)-醯胺]2-二甲基醯胺；

(1R,2R,4S)-4-苯磺醯基-環戊烷-1,2-二羧酸 1-第三-丁基醯胺 2-[(1-氰基-環丙基)-醯胺]；

(1R,2R,4S)-4-苯磺醯基-環戊烷-1,2-二羧酸 1-[(1-氰基-環丙基)-醯胺]2-甲基醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(5-氟-吡咩-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(5-氟-吡咩-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸(氰基-苯基-甲基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-((2S,6R)-2,6-二甲基-嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-(4-甲基-六氫吡咩-1-羰基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸(氰基-二甲基-甲基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-苯磺醯基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丁基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(嗎福啉-4-羰基)-4-(萘-1-磺醯基)-環戊烷羧酸  
氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(嗎福啉-4-羰基)-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環  
戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(嗎福啉-4-羰基)-4-苯基甲烷磺醯基-環戊烷羧  
酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-甲基-丙烷-1-磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-環  
戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-環丙基甲烷磺醯基-2-(嗎福啉-4-羰基)-環戊烷  
羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-(4-吡啶-2-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-  
環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(4-吡啶-2-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-  
環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-苯磺醯基-環戊烷-1,2-二羧酸 1-[(1-氰基-環丙  
基)-醯胺]2-[(4-氟苯基)-醯胺]；

3-(2-氯-苯磺醯基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(S)-1-[(1R,2R,4S)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰  
基)-環戊羰基]-四氫吡咯-2-甲脞；

(1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羰基)-  
環戊烷羧酸(4-氯基-1-甲基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸  
(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸

(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸  
氟基甲基-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸  
氟基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸(1-氟基-  
環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸(1-氟基-環  
丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸氟基甲基  
-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸氟基甲基-  
醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2,4-二氯-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-  
氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2,4-二氯-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-  
氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2,4-二氯-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸氟  
基甲基-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2,4-二氯-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸氟  
基甲基-醯胺；

(1S,2S,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸(1-氟基-環  
丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸(1-氟基-環



丙基)-醯胺；

(1S,2S,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-羥基-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-丙氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-丙氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-丙氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-丙氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(4-氟-苯氧基)-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[2-氯基-4-(4-氟-苯氧基)-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊

烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-吡啶-1-基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊

烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯基-4-吡啶-1-基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊

烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-((R/S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[2-氯基-4-((R/S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基-噻唑-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基-噻唑-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2',4'-二氟-3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2',4'-二氟-3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4'-氟基-3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(4'-氟基-3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-六氫吡啶-1-基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯基-4-六氫吡啶-1-基-苯磺醯基)-2-甲氧基-

環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[2-氯基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-三氟甲基-

苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(1H-吡唑-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1H-吡唑-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(3',4'-二氟-3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(3',4'-二氟-3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4'-甲烩磺醯基-3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(4'-甲烩磺醯基-3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-(4'-胺磺醯基-3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(4'-胺磺醯基-3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-

苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,3R)-3-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1S,3S)-3-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,3R)-3-[2-氯基-4-((R/S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1S,3S)-3-[2-氯基-4-((R/S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(6-甲基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(6-甲基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-(4-嘧啶-5-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(4-嘧啶-5-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(5-甲炔磺醯基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(5-甲炔磺醯基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(5-氟-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(5-氟-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲

氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(5-甲基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(5-甲基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(3-甲基-6-酮基-6H-噻吡-1-基)-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[2-氯基-4-(3-甲基-6-酮基-6H-噻吡-1-基)-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-甲氧基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯基-4-甲氧基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(5-氯-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(5-氯-吡啶-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲

氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(3,5-二甲基-異呋唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(3,5-二甲基-異呋唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,3R)-3-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,3S)-3-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,3R)-3-[2-氯基-4-((R/S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,3S)-3-[2-氯基-4-((R/S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,3R)-3-(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,3S)-3-(2-氯基-4-嗎福啉-4-基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,3R)-3-[2-氯基-4-(2-氧-6-氮-螺[3.3]庚-6-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,3S)-3-[2-氯基-4-(2-氧-6-氮-螺[3.3]庚-6-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,3R)-3-[2-氯基-4-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,3S)-3-[2-氯基-4-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-基)-苯磺醯基]-環

戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,3R)-3-[2-氯基-4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯磺醯基]-環

戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,3S)-3-[2-氯基-4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯磺醯基]-環戊

烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,3R)-3-[2-氯基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺醯基]-環戊烷

羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,3S)-3-[2-氯基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺醯基]-環戊烷

羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,3S)-3-[2-氯基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺醯基]-環戊烷

羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,3R)-3-[2-氯基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺醯基]-環戊烷

羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,3R)-3-(2-氯基-4-吡啶-1-基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,3S)-3-(2-氯基-4-吡啶-1-基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,3S)-3-(2-氯基-4-吡啶-1-基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,3R)-3-(2-氯基-4-吡啶-1-基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,3R)-3-[2-氯基-4-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,3S)-3-[2-氯基-4-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基)-苯磺醯基]-環



戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸氟基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸氟基甲基-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-甲氧基甲基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(6-羥基-嗒吡-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸氟基甲基醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(6-羥基-嗒吡-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸氟基甲基醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(6-羥基-嗒吡-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(6-羥基-嗒吡-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-(4-嗒吡-4-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(4-嗒吡-4-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-

環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-(4-吡啶-2-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-  
環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(4-吡啶-2-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-  
環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-異丙氧基-環  
戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-異丙氧基-環  
戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-乙氧基環戊  
烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-乙氧基環戊  
烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-乙氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯  
磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-乙氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯  
磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺  
醯基]-2-乙氧基環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺  
醯基]-2-乙氧基環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-乙氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-  
苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-乙氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-

苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氟基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(2-氟-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(6-氟-吡啶-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-[4-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-環丙基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(5'-氯-[2,2']雙吡啶基-6-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-[4-(環氧丙烷-3-基氧基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-(4-吡啶-1-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(4-第三-丁基-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

4-[4-(4-乙醯基-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-[4-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-[4-(2-氧-6-氮-螺[3.3]庚-6-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氟基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(3,3-二氟-1-氮四環-1-基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-1-氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-異丙氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-異丙氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-異丙氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-異丙氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-異丙氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；及

(1S,2S,4S)-2-異丙氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

或其藥學上可接受之鹽。

15. 如請求項1或2之化合物，選自

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-氯基-2-甲基-苯磺醯基)-2-(嗎福啉-4-羧基)-環戊烷羧酸(4-氰基-1-甲基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-(4-噻吡-4-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(4-噻吡-4-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-乙氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-乙氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氟基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；及

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

或其藥學上可接受之鹽。

16. 如請求項1或2之化合物，選自

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[2-三氟甲基-4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-(4-噻吩-4-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(4-噻吩-4-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-乙氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；及

(1S,2S,4S)-2-乙氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

或其藥學上可接受之鹽。

17. 如請求項1或2之化合物，選自

(1R,2R,4S)-4-(2-氟基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸氟基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氟基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸氟基甲基-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氟基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氟基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；



(1R,2R,4S)-4-[2-氯基-4-(4-乙基-六氫吡咩-1-基)-苯磺醯基]-2-(4-氟-苯氧基甲基)-環戊烷羧酸氰基甲基-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-[4-(4-氟苯基)-六氫吡咩-1-基甲基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(4-甲基-吡啶-1-基)-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[2-氯基-4-(4-甲基-吡啶-1-基)-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氰基環丙基)-2-(4-甲苄基氧基)環戊烷羧醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氰基環丙基)-2-(4-甲苄基氧基)環戊烷羧醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(4-氯基-2-(三氟甲基)苄氧基)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氰基環丙基)環戊烷羧醯胺；

(1S,2S,4S)-2-(4-氯基-2-(三氟甲基)苄氧基)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氰基環丙基)環戊烷羧醯胺；

甲酸(1R,2R,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-環戊基甲酯；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(4-溴-苄氧基)-4-(2-氯-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-(4-溴-苄氧基)-4-(2-氯-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-羥甲基-環戊烷羧酸  
(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-異丙氧基甲基-環戊  
烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-氯基甲基-環戊烷羧  
酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯磺醯  
基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙  
基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(4-環丙基-六氫吡咩-1-基)-苯磺醯  
基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙  
基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(4-第三-丁基-六氫吡咩-1-基)-2-氯-苯磺醯  
基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙  
基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-2-三氟甲  
基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-2-三氟甲  
基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(6-氯-吡啶-3-基氧基  
甲基)-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(吡啶-4-基氧基甲  
基)-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-苯氧基甲基-環戊烷

羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(吡啶-3-基氧基甲基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(4-乙醯基-六氫吡啶-1-基)-2-氯-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-吡啶-1-基-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-一氮四環-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R) 與 (1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-(四氫-吡喃-4-基氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-{4-[1-(2-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-基]-2-三氟甲基-苯磺醯基}-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-{4-[1-(2-羥基-乙基)-1H-吡啶-4-基]-2-三氟甲基-苯磺醯基}-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-(3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(3-三氟甲基-聯苯基-4-磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-{4-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-4-基]-2-三氟甲基-苯磺醯基}-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-{4-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-4-基]-2-三氟甲基-苯磺醯基}-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-(四氫-哌喃-4-基氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-(4-嗎福啉-4-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-(4-嗎福啉-4-基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(4-{4-[(1R,3R,4R)-3-(1-氟基-環丙基胺甲醯基)-4-甲氧基-環戊烷磺醯基]-3-三氟甲基-苯基}-吡啶-1-基)-醋酸甲酯；

(4-{4-[(1S,3S,4S)-3-(1-氟基-環丙基胺甲醯基)-4-甲氧基-環戊烷磺醯基]-3-三氟甲基-苯基}-吡啶-1-基)-醋酸甲酯；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氟基環丙基)-2-(2,4-二氯-5-氟苄基氧基)環戊烷羧醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氟基環丙基)-2-(2,4-二氯-5-氟苄基氧基)環戊烷羧醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2[(四氫-1,1-二酮基-2H-硫代哌喃-4-基)氧基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2[(四氫-1,1-二酮基-2H-硫代哌喃-4-基)氧基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-環丁氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-環丁氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-[(四氫-1,1-二酮基-2H-硫代哌喃-4-基)氧基]-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-[(四氫-1,1-二酮基-2H-硫代哌喃-4-基)氧基]-

4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-[(四氫-1,1-二酮基-2H-硫代哌喃-4-基)氧基]-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-[(四氫-1,1-二酮基-2H-硫代哌喃-4-基)氧基]-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(4-{4-[(1R,3R,4R)-3-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-4-甲氧基-環戊烷磺醯基]-3-三氟甲基-苯基}-吡唑-1-基)-醋酸；

(4-{4-[(1S,3S,4S)-3-(1-氰基-環丙基胺甲醯基)-4-甲氧基-環戊烷磺醯基]-3-三氟甲基-苯基}-吡唑-1-基)-醋酸；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-氟-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-氯-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(3-溴-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基)-苯磺醯

基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(4-第三-丁基-六氫吡啶-1-基)-2-氟-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-{4-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-六氫吡啶-1-基]-2-三氟甲基-苯磺醯基}-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-{4-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-六氫吡啶-1-基]-2-三氟甲基-苯磺醯基}-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(1-胺甲醯基甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(1-胺甲醯基甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-環戊氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯磺醯基)-2-環戊氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氟基-4-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氟基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[2-氯基-4-(2-氯-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯基-4-甲基-苯磺醯基)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-[3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-[3-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[3-(2-氯-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羰基)-4-(甲苯-3-磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(3,3-二氟-一氮四環-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(3,3-二氟-一氮四環-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(4-羥基-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(4-羥基-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；



(1R,2R,4R)-4-[4-(4-乙醯基-六氫吡咩-1-基)-2-氯-苯磺醯基]-2-(3,3-二氯-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-[4-(4-乙醯基-六氫吡咩-1-基)-2-氯-苯磺醯基]-2-(3,3-二氯-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-環丁氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氯甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-環丁氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氯甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-環丁氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氯甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-環丁氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氯甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-環戊氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氯甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-環戊氧基-4-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-三氯甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-環戊氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氯甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-環戊氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氯甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氯基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-{4-[1-(3-甲基-環氧丙烷-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-三氯甲基-苯磺醯基}-環戊烷羧酸(1-氯基-環

丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-{4-[1-(3-甲基-環氧丙烷-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-三氟甲基-苯磺醯基}-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(4-環丙基-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)與(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基胺甲醯基甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(4-乙醯基-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(4-乙醯基-六氫吡啶-1-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(1-二甲基胺甲醯基甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(1-二甲基胺甲醯基甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-[(四氫-1,1-二酮基-2H-硫代哌喃-4-基)氧基]-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-[(四氫-1,1-二酮基-2H-硫代哌喃-4-基)氧基]-4-(2-

三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-環丁氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-環丁氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-環戊氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-環戊氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-[4-(1-乙基胺甲醯基甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-[4-(1-乙基胺甲醯基甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R)-2-(3,3-二氯-四氫吡咯-1-羰基)-4-(6-甲基-嗒吡-3-磺醯基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(5-氯-吡啶-2-磺醯基)-2-(3,3-二氯-四氫吡咯-1-羰基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-4-(5-氯-吡啶-2-磺醯基)-2-(3,3-二氯-四氫吡咯-1-

羧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羧基)-4-(吡啶-2-磺醯基)-  
環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4S)-2-(3,3-二氟-四氫吡咯-1-羧基)-4-(吡啶-2-磺醯基)-  
環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-環戊氧基-4-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-2-三  
氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-環戊氧基-4-[4-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-2-三  
氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-環戊氧基-4-{4-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-六氫吡啶-1-  
基]-2-三氟甲基-苯磺醯基}-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯  
胺；

(1S,2S,4S)-2-環戊氧基-4-{4-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-六氫吡啶-1-  
基]-2-三氟甲基-苯磺醯基}-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯  
胺；

(1R,2R,4R)-2-苯氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸  
(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-苯氧基-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸  
(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊  
烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊  
烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2,4-二氯-苯磺醯基)-環戊烷羧

酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2,4-二氯-苯磺醯基)-環戊烷羧

酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2,4-二氯-苯磺醯基)-環戊烷羧

酸(4-氰基-1-甲基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2,4-二氯-苯磺醯基)-環戊烷羧

酸(4-氰基-1-甲基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊

烷羧酸(4-氰基-1-甲基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊

烷羧酸(4-氰基-1-甲基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-  
苯磺醯基]-環戊烷羧酸(4-氰基-1-甲基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-  
苯磺醯基]-環戊烷羧酸(4-氰基-1-甲基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

4-氰基-4-((1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-  
三氟甲基-苯磺醯基]-環戊羧基)-胺基)-六氫吡啶-1-羧酸乙  
酯；

4-氰基-4-((1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-  
三氟甲基-苯磺醯基]-環戊羧基)-胺基)-六氫吡啶-1-羧酸乙  
酯；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-  
苯磺醯基]-環戊烷羧酸(4-氰基-1-乙基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-

苯磺醯基]-環戊烷羧酸(4-氟基-1-乙基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(4-氟基-1-乙基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(4-氟基-1-乙基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2,4-二氯-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(4-氟基-1-乙基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2,4-二氯-苯磺醯基)-環戊烷羧酸(4-氟基-1-乙基-六氫吡啶-4-基)-醯胺；

4-{[(1R,2R,4R)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊羧基]-胺基}-4-氟基-六氫吡啶-1-羧酸乙酯；

4-{[(1S,2S,4S)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-環戊羧基]-胺基}-4-氟基-六氫吡啶-1-羧酸乙酯；

4-{[(1R,2R,4R)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2,4-二氯-苯磺醯基)-環戊羧基]-胺基}-4-氟基-六氫吡啶-1-羧酸乙酯；

4-{[(1S,2S,4S)-2-(4-氯-苄氧基)-4-(2,4-二氯-苯磺醯基)-環戊羧基]-胺基}-4-氟基-六氫吡啶-1-羧酸乙酯；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺

(1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氟基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基氧基)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氟基環丙基)環戊烷羧醯胺；

(1S,2S,4S)-2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基氧基)-4-(2-氯苯基磺醯

基)-N-(1-氰基環丙基)環戊烷羧醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氰基環丙基)-2-(2-對-甲  
苯基丙-2-基氧基)環戊烷羧醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氰基環丙基)-2-(2-對-甲  
苯基丙-2-基氧基)環戊烷羧醯胺；

(1S,2S,4S)-2-甲氧基-4-[4-(4-甲氧基甲基-[1,2,3]三唑-1-基)-2-  
三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(4-甲氧基甲基-[1,2,3]三唑-1-基)-2-  
三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氰基環丙基)-2-(4-(三氟  
甲基)苄氧基)環戊烷羧醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯苯基磺醯基)-N-(1-氰基環丙基)-2-(4-(三氟  
甲基)苄氧基)環戊烷羧醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯基-2-甲烷磺醯基-苄氧  
基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯基-2-甲烷磺醯基-苄氧  
基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯基-3-氟-苄氧基)-環戊  
烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯基-3-氟-苄氧基)-環戊烷  
羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(3,4-二氯-苄氧基)-環戊烷羧  
酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(3,4-二氯-苄氧基)-環戊烷羧

酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯基-2,6-二氟-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯基-2,6-二氟-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1R,2R,4R)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯基-2-氟-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

(1S,2S,4S)-4-(2-氯-苯磺醯基)-2-(4-氯基-2-氟-苄氧基)-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

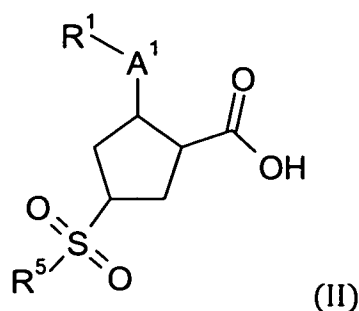
(1S,2S,4S)-4-{4-[4-(2-羥基-乙基)-[1,2,3]三唑-1-基]-2-三氟甲基-苯磺醯基}-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；及

(1R,2R,4R)-4-{4-[4-(2-羥基-乙基)-[1,2,3]三唑-1-基]-2-三氟甲基-苯磺醯基}-2-甲氧基-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺。

18. 如請求項1或2之化合物，其具有化學式(1R,2R,4R)-2-甲氧基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-環戊烷羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺，或其藥學上可接受之鹽。

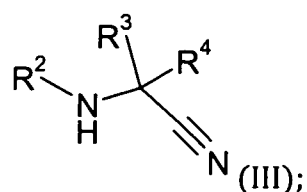
19. 一種製備如請求項1至18中任一項之式(I)化合物之方法，其包括下列步驟之一：

(a) 式(II)化合物

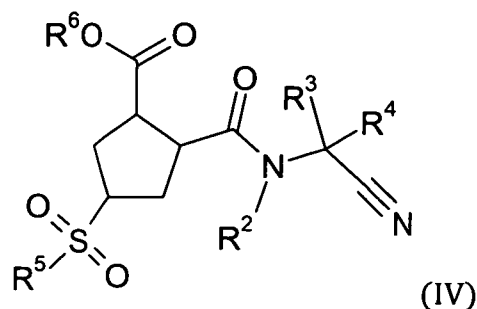


於式(III)化合物存在下之反應



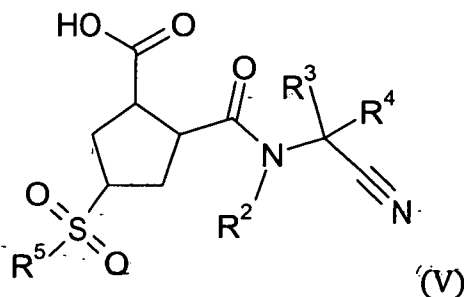


(b) 式 (IV) 化合物



於鹼存在下之反應；或

(c) 式 (V) 化合物



於  $\text{R}^{11}\text{NH}_2$  或  $\text{R}^1\text{R}^{11}\text{NH}$  及偶合劑或活化劑存在下之反應；

其中  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^1$  至  $\text{R}^5$  及  $\text{A}^1$  均如請求項 1 至 13 之任一項中所定義，

且其中  $\text{R}^6$  為烷基。

20. 如請求項 1 或 2 之化合物，其係作為治療活性物質使用。

21. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 18 中任一項之化合物與治療上惰性載劑。

22. 一種如請求項 1 至 18 中任一項之化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療或預防糖尿病、動脈粥瘤硬化、腹主動脈之動脈瘤、末梢動脈疾病或糖尿病患者之腎病。