



(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 I757332 B

(45) 公告日：中華民國 111 (2022) 年 03 月 11 日

- (21) 申請案號：106130096 (22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 04 日
- (51) Int. Cl. : *C07D231/56 (2006.01)* *A61K31/416 (2006.01)*
A61P3/04 (2006.01) *A61P3/08 (2006.01)*
A61P3/10 (2006.01) *A61P13/12 (2006.01)*
- (30) 優先權：2016/09/06 美國 62/383,620
- (71) 申請人：比利時商健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA N. V. (BE)
 比利時
- (72) 發明人：高盧 蜜雪兒 GAUL, MICHEAL (US)；徐 國章 XU, GUOZHANG (US)；楊 世明 YANG, SHYH-MING (US)；魯 天保 LU, TIANBAO (US)；張瑞 ZHANG, RUI (CN)；宋 豐斌 SONG, FENGBIN (US)
- (74) 代理人：陳彥希；何愛文
- (56) 參考文獻：
 Lin Sm et al, "A novel series of indazole-/-indole-based glucagon receptor antagonists" *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2015;25(19):4143-4147
- 審查人員：楊婷雅
- 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 189 頁

(54) 名稱

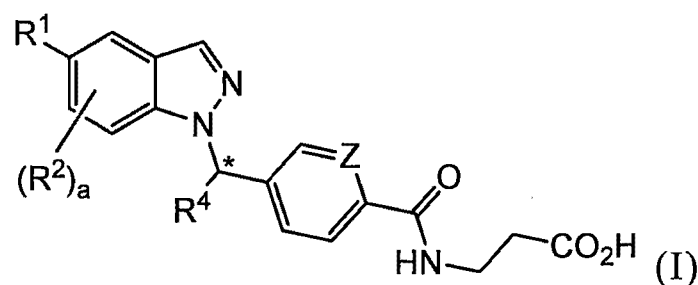
使用作為升糖素受體拮抗劑之吲唑衍生物

(57) 摘要

本發明係關於吲唑衍生物、含有彼等之醫藥組成物及其在治療及/或預防藉由拮抗一或多種升糖素受體而改善的病症及病況(包括例如代謝疾病，諸如第 II 型糖尿病及肥胖)上的用途。

The present invention is directed to indazole derivatives, pharmaceutical compositions containing them and their use in the treatment and/or prevention of disorders and conditions ameliorated by antagonizing one or more glucagon receptors, including for example metabolic diseases such as Type II diabetes mellitus and obesity.

特徵化學式：



I757332

發明摘要

※ 申請案號：106130096

※ 申請日 106年9月4日 ※IPC 分類：

C07D 231/56 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

【發明名稱】

使用作為升糖素受體拮抗劑之吡唑衍生物

INDAZOLE DERIVATIVES USEFUL AS GLUCAGON RECEPTOR
ANTAGONISTS

【中文】

本發明係關於吡唑衍生物、含有彼等之醫藥組成物及其在治療及/或預防藉由拮抗一或多種升糖素受體而改善的病症及病況（包括例如代謝疾病，諸如第 II 型糖尿病及肥胖）上的用途。

【英文】

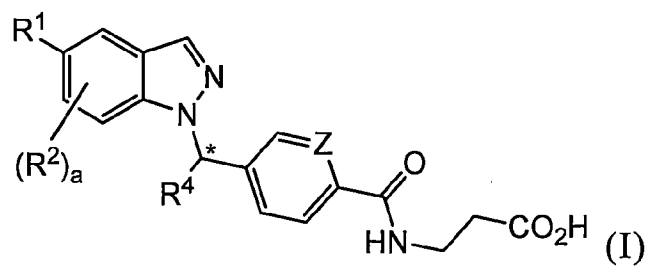
The present invention is directed to indazole derivatives, pharmaceutical compositions containing them and their use in the treatment and / or prevention of disorders and conditions ameliorated by antagonizing one or more glucagon receptors, including for example metabolic diseases such as Type II diabetes mellitus and obesity.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

使用作為升糖素受體拮抗劑之吡唑衍生物

INDAZOLE DERIVATIVES USEFUL AS GLUCAGON RECEPTOR
ANTAGONISTS

【相關申請案之交互參照】

【0001】 本申請案主張美國臨時專利申請案第 62/383,620 號（2016 年 9 月 6 日提出申請）之優先權，其全文以引用方式併入本說明書中。

【技術領域】

【0002】 本發明係關於吡唑衍生物、含有彼等之醫藥組成物及其在治療及/或預防藉由拮抗一或多種升糖素受體而改善的病症及病況（包括例如代謝疾病，諸如第 II 型糖尿病及肥胖）上的用途。

【先前技術】

【0003】 世界衛生組織(WHO)報導，糖尿病患者的全球盛行率為 1.77 億，而這個數字到 2030 年可能還會增加一倍以上。第 II 型糖尿病約佔所有糖尿病病例的 90%（世界衛生組織，<http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>，2016 年更新）。第 II 型糖尿病的長期併發症包括動脈粥樣硬化、心髒病、中風、末期腎病(end-stage renal disease)、導致失明的視網膜病變、神經損傷、性功能障礙、頻繁感染及可導致下肢截肢的頑固性足潰瘍。糖尿病患者與一般人群相比，發生心血管疾病或中風的可能性為兩倍，發生短暫性腦缺血的可能性高出 2 至

6 倍，且需要下肢截肢的可能性高出 15 至 40 倍。2007 年，糖尿病的總經濟成本估計為 1740 億美元，佔美國花費的醫療保健費用的 8 分之 1。

【0004】 第 II 型糖尿病（舊稱非胰島素依賴型糖尿病或 NIDDM）患者的高血糖係由周邊胰島素抗性結合胰島素分泌不足所引起。這些異常導致葡萄糖處置(glucose disposal)減少及內源葡萄糖產量增加。逆轉這些異常（無論是單獨或組合地）可提高血糖控制。

【0005】 一個參與維持血糖正常的關鍵部位係肝臟。葡萄糖的生產係由胰島素及升糖素對肝臟葡萄糖輸出的相反作用來維持。在第 II 型糖尿病中，正常的升糖素-胰島素比率被破壞。調查肝臟葡萄糖生產與血漿升糖素濃度之間關係的研究表明，在第 II 型糖尿病患者中，肝臟胰島素抗性及增加的葡萄糖生產速率主要是由於增加的升糖素作用（REAVEN, G. 等人，「Documentation of Hyperglucagonemia Throughout the Day in Nonobese and Obese Patients with Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus」, J Clin Endocrinol Metab, 1987; pp106-110, Vol. 64；及 SHAH, P. 等人，「Lack of Suppression of Glucagon Contributes to Postprandial Hyperglycemia in Subjects with TYPE II Diabetes Mellitus」, J Clin Endocrinol Metab, 2000, pp4053-4059, Vol. 85）。空腹升糖素水平的升高及餐後升糖素分泌的抑制受損均會導致吸收後及餐後狀態下的高血糖。血漿升糖素水平與肝臟葡萄糖輸出及空腹葡萄糖水平的正相關性已在人類中被記錄（DEFRONZO, R.A. 等人，「Fasting Hyperglycemia in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Contributions of Excessive Hepatic Glucose Production and Impaired Tissue Glucose Uptake」 Metabolism, 1989, pp387-395, Vol. 38；及 CONSOLI, A 等人，「Predominant Role of Gluconeogenesis in Increased Hepatic Glucose Production in NIDDM」, Diabetes, 1989, pp550-557, Vol. 38）。因此，升糖

素受體拮抗劑在減少肝臟葡萄糖輸出上提供了很有前途的方法，作為改善第 II 型糖尿病患者血糖的機制。

【0006】 升糖素是一種 29 個胺基酸的肽激素，其編碼在升糖素原 (proglucagon) 基因內，並由激素原轉化酶 2 (pro-hormone convertase 2, PC2) 在胰臟 α 細胞中特異性切割 (ROUILLE, Y. 等人, 「Role of the Prohormone Convertase PC2 in the processing of Proglucagon to Glucagon」, FEBS Letters, 1997, pp119-123, Vol. 413)。在升糖素原基因內亦編碼有類升糖素肽 1 (glucagon-like peptide 1, GLP1)、類升糖素肽 2 (GLP2)、調酸催素 (oxyntomodulin) 及腸高血糖素 (glucagon) 的序列。升糖素自 α 細胞的分泌受到數個因素的嚴格調控，其中最重要的就是葡萄糖及胰島素 (QUESADA, I. 等人, 「Physiology of the Pancreatic alpha-cell and Glucagon Secretion: Role in Glucose Homeostasis and Diabetes」, Endocrinology, 2008; pp5-19, Vol. 199)。面臨低葡萄糖水平時，特異性 ATP 敏感性 K^+ 通道被活化，產生動作電位並刺激升糖素分泌 (MACDONALD, P.E. 等人, 「A K_{ATP} Channel-Dependent Pathway within α -Cells Regulates Glucagon Release from Both Rodent and Human Islets of Langerhans」, PLOS Biology, 2007, pp1236-1247, Vol. 5)。其他刺激諸如胺基酸 (TRABELSI, F. 等人, 「Arginine-Induced Pancreatic Hormone Secretion During Exercise in Rats」, J. Appl. Physiol., pp2528-2533, Vol. 81) 及運動 (BOTTGER, I. 等人, 「The Effect of Exercise on Glucagon Secretion」, J. Clin. Endocrinology and Metabolism, 1972, pp117-125, Vol. 35) 已知會刺激升糖素分泌，但是潛在的機制還不是很清楚。

【0007】 升糖素的主要生理作用是抵消胰島素對肝臟葡萄糖輸出的作用。升糖素藉由結合並活化由 Rodbell 及其同事首先描述的升糖素受體來介導其作用 (RODBELL M. 等人, 「The Glucagon-Sensitive Adenyl Cyclase System in Plasma Membranes of Rat Liver. 3. Binding of Glucagon:

Method of Assay and Specificity」, J. Biol. Chem., 1971, pp1861-1871, Vol. 246)。藉由序列同源性分析，升糖素受體(GCGR)是七螺旋鳥苷三磷酸(GTP)結合蛋白(G蛋白)偶聯受體之B類家族的成員，其包括用於相關胜肽、類升糖素肽-1(GLP-1)及葡萄糖依賴性促胰島素多肽者(MAYO K.E.等人，「International Union of Pharmacology. XXXV. The Glucagon Receptor Family.」, Pharmacological Reviews, 2003, pp167-194, Vol. 55)。該受體主要在肝臟及腎臟中表現，在心臟、脂肪組織、腎上腺、胰臟、大腦皮層及胃腸道中發現的量則較少(HANSEN LH等人，「Glucagon Receptor mRNA Expression in Rat Tissues.」 Peptides, 1995, pp1163-1166, Vol. 16)。

【0008】 升糖素的立即作用是快速且短暫的。特別是在肝臟上，升糖素的主要作用之一是調節肝醣分解。該激素作用的分子基礎係透過以下來介導：活化其同源受體、信號轉導至 $G_{s\alpha}$ 次單元並活化腺苷酸環化酶而導致細胞內 cAMP 水平升高，以及隨後活化蛋白激酶 A (PKA)。PKA 的活化導致肝醣磷酸化酶(glycogen phosphorylase)的活化及肝醣合成酶(glycogen synthase)的失活，導致透過肝醣分解的葡萄糖新生(gluconeogenesis)的淨增加(JIANG, G.等人，「Glucagon and Regulation of Glucose Metabolism」, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2003, pp 671-678, Vol. 284)。除了肝醣分解外，升糖素可增強來自乳酸、丙胺酸、丙酮酸鹽及甘油等前體的葡萄糖新生。調節水平似乎與基因組相關且部分是透過 CREB 的 cAMP 依賴性 PKA 活化及葡萄糖新生基因(包括 $PGC1\alpha$ 及 PEPCK)的轉錄活化(KOO, S-H 等人，「The CREB Coactivator TORC2 is a Key Regulator of Fasting Glucose Metabolism」, Nature, 2005, pp1109-1114, Vol. 437)。

【0009】 GCGR 對葡萄糖體內平衡的作用已在缺乏該受體的小鼠中被研究。GCGR 剔除小鼠(GCGR null mice)顯示血漿葡萄糖及胰島素水平略微降低；與野生型小鼠相比，這些小鼠也具有改善的葡萄糖耐量(GELLING, R.等人，「Lower Blood Glucose, Hyperglucagonemia and

Pancreatic Alpha Cell Hyperplasia in Glucagon Receptor Knockout Mice」, PNAS, 2003, pp1438-1443, Vol. 100)。該些雜合子小鼠沒有明顯的表型。當用鏈佐黴素挑戰(challenge)時，該些 GCGR 剔除小鼠對高血糖及胰臟 β 細胞的破壞具有抗性，這暗示著升糖素傳訊的抑制會促進 β 細胞的存活及功能 (CONARELLO, S.L.等人，「Glucagon Receptor Knockout Mice are Resistant to Diet-Induced Obesity and Streptozotocin-Mediated Beta Cell Loss and Hyperglycemia」, Diabetologia, 2007, pp142-150, Vol. 20)。該些 GCGR 剔除小鼠在少於 24 小時的空腹期並未顯示出低血糖，並且在胰島素挑戰後也正常恢復 (GELLING, R.等人，「Lower Blood Glucose, Hyperglucagonemia and Pancreatic Alpha Cell Hyperplasia in Glucagon Receptor Knockout Mice」, PNAS, 2003, pp1438-1443, Vol. 100)。這暗示著在不存在升糖素受體的情況下，存在有抵消低血糖的反調節激素的替代傳訊路徑。來自 GCGR 剔除小鼠的肝膜被發現對腎上腺素誘導的 cAMP 生產的反應增加。另外，剔除動物在長時間禁食 (12 至 14 小時) 時空腹皮質酮水平增加了 2 倍。當禁食延長至 24 小時後，這些小鼠發生嚴重的低血糖。

【0010】 GCGR 剔除小鼠表現出 α 細胞增生及增加的升糖素原基因表現水平 (GELLING, R.等人，「Lower Blood Glucose, Hyperglucagonemia and Pancreatic Alpha Cell Hyperplasia in Glucagon Receptor Knockout Mice」, PNAS, 2003, pp1438-1443, Vol. 100)。在人類中慢性阻斷此路徑的長期安全性尚不清楚，但值得一提的是，嚙齒動物具有比人類更高的胰島細胞複製能力 (PARNAUD, G.等人，「Proliferation of Sorted Human and Rat Beta Cells」, Diabetologia, 2008, pp91-100, Vol. 51)。具體而言，大鼠 β 細胞當塗盤(plated)在細胞外基質上時可增殖，並且在外生因素如利拉魯肽 (liraglutide)的存在下這種增殖會進一步被增強。相比之下，人類 β 細胞不能在體外(in vitro)增殖。剔除小鼠中 α 細胞增生的後果為增加升糖素原的

加工及來自胰臟的 GLP-1 的產生。眾所周知，腸內加工形式的 GLP-1 作用為抑制升糖素分泌、增加胰島素分泌以及提高 β 細胞葡萄糖敏感性與 β 細胞量。GLP-1 還透過中樞神經系統(CNS)抑制食物攝取。因此，GCGR 剔除小鼠中升高的源自胰臟之 GLP-1 水平可能導致葡萄糖刺激的胰島素分泌及葡萄糖耐量的增強 (SLOOP, K.W.等人, 「Hepatic and Glucagon-Like Peptide-1-Mediated Reversal of Diabetes by Glucagon Receptor Antisense Oligonucleotide Inhibitors」, *J Clin Invest*, 2004, pp1571-1581, Vol. 113)。近來在 Gu 等人的研究中驗證了這一點，其中該些作者在 GLP-1 KO 小鼠中評估小鼠 GCGR 中和抗體，並發現該抗體在 ipGTT 期間沒有改善葡萄糖耐量。基於這些結果，在嚙齒動物中胰臟 GLP-1 將是升糖素受體拮抗劑功效的重要貢獻者 (GU, W.等人, 「Glucagon Receptor Antagonist-Mediated Improvements in Glycemic Control are Dependent on Functional Pancreatic GLP-1 Receptor」, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2010, ppE624-E632, Vol. 299)。

【0011】最近的研究已聚焦在升糖素受體對肝臟脂肪酸氧化、脂肪生成及肝細胞存活的功能。投予升糖素會促進大鼠的降血脂作用 (GUETTE, C.等人, 「Effect of Chronic Glucagon Administration on Lipoprotein Composition in Normally Fed, Fasted and Cholesterol-Fed Rats」, *Lipids*, 1991, pp451-458, Vol. 26) 並解決泌乳奶牛的脂肪變性 (steatosis) (HIPPEN, A.R.等人, 「Alleviation of Fatty Liver in Dairy Cows with 14-Day Intravenous Infusions of Glucagon」, *J. Dairy Sci.*, 1999, pp1139-1152, Vol. 82)。事實上，升糖素已被提出作為肝脂肪變性的治療 (HIPPEN, A.R., 「Glucagon as a Potential Therapy for Ketosis and Fatty Liver」, *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, 2000, pp267-282, Vol. 16)。使 GCGR 剔除小鼠空腹 16 小時會產生在三酸甘油酯清除及脂質合成上具有缺陷的表型。從這些動物分離出的肝細胞中脂肪酸 β -氧化的能力降低 (LONGUET, C.等

人，「The Glucagon Receptor is Required for the Adaptive Metabolic Response to Fasting」, *Cell Metabolism*, 2008, pp359-371, Vol. 8)。在某些情況下（但不是全部）（CONARELLO, S.L.等人，「Glucagon Receptor Knockout Mice are Resistant to Diet-Induced Obesity and Streptozotocin-Mediated Beta Cell Loss and Hyperglycemia」, *Diabetologia*, 2007, pp142-150, Vol. 20），在 GCGR 剔除動物（LONGUET, C.等人，「The Glucagon Receptor is Required for the Adaptive Metabolic Response to Fasting」, *Cell Metabolism*, 2008, pp359-371, Vol. 8）及在用 ASO 藥物治療的臨床前模型（LIANG, Y.等人，「Reduction in Glucagon Receptor Expression by an Antisense Oligonucleotide Ameliorates Diabetic Syndrome in db/db Mice」, *Diabetes*, 2004, pp410-417, Vol. 53）中觀察到脂肪變性。該機制與 PKA 無關，暗示著肝臟中有替代的升糖素傳訊路徑。肝臟中升糖素傳訊增加脂肪酸氧化的確切機制尚不清楚，但其中一部分似乎是透過促分裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase)路徑活化 PPAR α 來介導。升糖素可活化肝細胞中的 p38 及 ERK1/2 兩者，前者增加 PPAR α 活性（BARGER, P.M.等人，「Deactivation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α During Cardiac Hypertrophic Growth」, *The J. of Clinical Investigation*, 2000, pp1723-1730, Vol. 105），而後者則降低 PPAR α 活性(BARGER, P.M., 「p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Activates Peroxisome Proliferator-activated Receptor α 」, *J. Biol. Chem.*, 2001, pp44495-444501, Vol. 276)。該 p38 路徑也調節肝臟脂肪生成，其中升糖素是抑制性的而胰島素是刺激性的（XIONG, Y.等人，「p38 Mitogen-activated Protein Kinase Plays an Inhibitory Role in Hepatic Lipogenesis」, *J. Biol. Chem.*, 2007, pp4975-4982, Vol. 282）。這些觀察結果暗示升糖素傳訊是調節肝臟脂肪酸氧化及合成所必需的。此機制從經典的升糖素 G 蛋白 PKA 訊息傳導分離出來的事實表示偏倚拮抗劑(biased antagonist)有發展的潛力，其可有利地影響一個傳

訊臂(signaling arm)來對抗其他傳訊臂，從而減輕所有升糖素傳訊路徑持續失活的潛在顧慮。

【0012】 在一群法國人中，導致功能喪失的雜合誤義突變(heterozygous missense mutation) Gly40Ser 已知與第 II 型糖尿病有關 (HANSEN, L.H.等人，「The Gly40Ser Mutation in the Human Glucagon Receptor Gene Associated with NIDDM Results in a Receptor with Reduced Sensitivity to Glucagon」, *Diabetes*, 1996, pp725-730, Vol. 45)。不清楚為什麼此種突變對葡萄糖控制具有有害影響，因為嚙齒動物中 GCGR 的缺失會改善葡萄糖耐量。最近有文獻描述了具有純合突變(homozygous mutation) Pro86Ser 的患者。此患者出現良性胰臟瘤，而進一步檢查發現，在空腹葡萄糖水平及胰島素水平皆正常的情況下，有升高的升糖素水平（約 60,000 pg/mL）（YU, R.等人，「Nesidioblastosis and Hyperplasia of α Cells, Microglucagonoma, and Nonfunctioning Islet Cell Tumor of the Pancreas」, *Pancreas*, 2008, pp428-431, Vol. 36）。切除腫瘤，組織學檢查發現 α 細胞增生。手術後高升糖素血症(Hyperglucagonemia)持續存在，以體抑素(somatostatin)治療將其抑制。將此患者中的升糖素受體基因定序，確定該患者為純合的 Pro86Ser 突變，且該突變的進一步表徵顯示功能反應減少 10 倍（ZHUO, C.等人，「Homozygous P86S Mutation of the Human Glucagon Receptor Is Associated with Hyperglucagonemia, a Cell Hyperplasia, and Islet Cell Tumor」, *Pancreas*, 2009, pp941-946, Vol. 38）。最有可能是升高的升糖素水平足以維持升糖素受體的傳訊和血糖正常。由於該純合突變是從父母雙方遺傳，這暗示著該雜合突變是良性的。由於這是單一病例報告，因此該突變與 α 細胞增生的關聯仍有待確定。

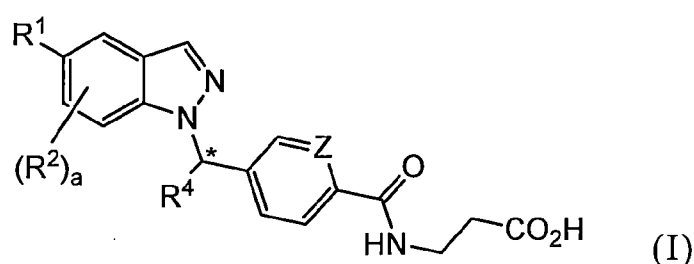
【0013】 可提供具有升糖素拮抗作用的治療劑，與專注於增加胰島素分泌或改善胰島素敏感性的傳統糖尿病藥物一起控制第 II 型糖尿病。臨床前數據表示，GCGR 拮抗劑的抗糖尿病作用可能與雙重機制有關，包

括：1)肝臟中升糖素作用減弱所引起的肝臟葡萄糖輸出的減少，以及 2)活性(active) GLP-1 的二次增加，這是由於胰臟中前升糖素原(pre-proglucagon)的加工增加而發生的。

【0014】 因此，仍然需要用於治療代謝性疾病（諸如第 II 型糖尿病及肥胖）的新型升糖素拮抗劑。

【發明內容】

【0015】 本發明係關於吡啶衍生物（式(I)化合物）



其中

R^1 係選自由苯基、-(C_{1-2} 烷基)-苯基、萘基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、吡啶基及吡啶基所組成之群組；

其中該苯基、萘基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、吡啶基或吡啶基（無論是單獨還是作為取代基的一部分）係可選擇地經一至多個（較佳地為一至二個）獨立選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、氟化 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及氟化 C_{1-4} 烷氧基所組成之群組之取代基取代；

a 係 0 至 2 的整數；

各 R^2 係獨立選自由鹵素、 C_{1-4} 烷基、氟化 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及氟化 C_{1-4} 烷氧基所組成之群組；

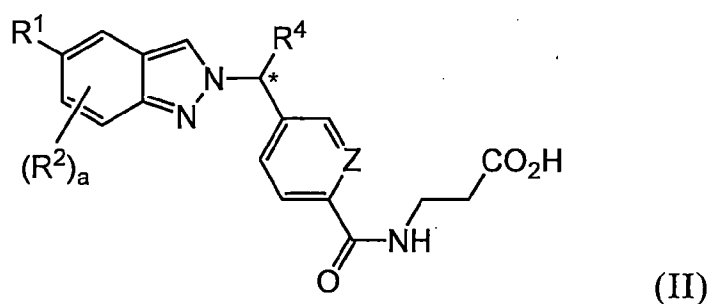
R^4 係選自由 C_{1-6} 烷基、氟化 C_{1-4} 烷基、-(C_{1-2} 烷基)-O-(C_{1-4} 烷基)、 C_{3-6} 環烷基、-(C_{1-2} 烷基)- C_{3-6} 環烷基、苯基及-(C_{1-2} 烷基)-苯基所組成之群組；

其中該苯基（無論是單獨還是作為取代基的一部分）係可選擇地經一至多個（較佳地為一至二個）獨立選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、氟化 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及氟化 C_{1-4} 烷氧基所組成之群組之取代基取代；

Z 係選自由 C 及 N 所組成之群組；

以及其立體異構物及醫藥上可接受之鹽。

【0016】 本發明係進一步關於式(II)化合物



其中

R^1 係選自由苯基、 $-(C_{1-2} \text{ 烷基})$ -苯基、萘基、噻吩基、苯并咪喃基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、吡啶基及吡啶基所組成之群組；

其中該苯基、萘基、噻吩基、苯并咪喃基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、吡啶基或吡啶基（無論是單獨還是作為取代基的一部分）係可選擇地經一至多個（較佳地為一至二個）獨立選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、氟化 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及氟化 C_{1-4} 烷氧基所組成之群組之取代基取代；

a 係 0 至 2 的整數；

各 R^2 係獨立選自由鹵素、 C_{1-4} 烷基、氟化 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及氟化 C_{1-4} 烷氧基所組成之群組；

R^4 係選自由 C_{1-6} 烷基、氟化 C_{1-4} 烷基、 $-(C_{1-2} \text{ 烷基})$ -O- $(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 C_{3-6} 環烷基、 $-(C_{1-2} \text{ 烷基})$ - C_{3-6} 環烷基、苯基及 $-(C_{1-2} \text{ 烷基})$ -苯基所組成之群組；

其中該苯基（無論是單獨還是作為取代基的一部分）係可選擇地經一至多個（較佳地為一至二個）獨立選自由鹵素、C₁₋₆ 烷基、氟化 C₁₋₂ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基及氟化 C₁₋₄ 烷氧基所組成之群組之取代基取代；

Z 係選自由 C 及 N 所組成之群組；

以及其立體異構物及醫藥上可接受之鹽。

【0017】 本發明係進一步關於製備式(I)化合物及/或式(II)化合物之方法。本發明係進一步關於根據本文所述方法所製備的產物。

【0018】 說明本發明者為一種醫藥組成物，其包含醫藥上可接受之載劑及根據本文所述方法所製備的產物。本發明的一示例為一種醫藥組成物，該醫藥組成物係藉由混合根據本文所述方法所製備的產物與醫藥上可接受之載劑所製成。說明本發明者為一種用於製造醫藥組成物的方法，其包含混合根據本文所述方法所製備的產物與醫藥上可接受之載劑。

【0019】 本發明的示例為治療藉由拮抗升糖素受體而改善的病症（選自由第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病、肥胖及腎臟疾病（包括但不限於作為糖尿病併發症的腎衰竭）所組成之群組）的方法，包含向需要該治療的對象投予治療有效量的任何上述化合物或醫藥組成物。

【0020】 在一實施例中，本發明係關於用作藥物的式(I)化合物或式(II)化合物。在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其用於治療藉由拮抗升糖素受體而改善的病症（選自由第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病、肥胖及腎臟疾病（包括但不限於作為糖尿病併發症的腎衰竭）所組成之群組）。在另一實施例中，本發明係關於包含式(I)化合物或式(II)化合物的組成物，其用於治療藉由拮抗升糖素受體而改善的病症（選自由第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病、肥胖及腎臟疾病（包括但不限於作為糖尿病併發症的腎衰竭）所組成之群組）。

【0021】 本發明的另一實例係任何本文所述之化合物在製備用於在有需要之對象中治療：(a)第 I 型糖尿病、(b)第 II 型糖尿病、(c)肥胖、(d)

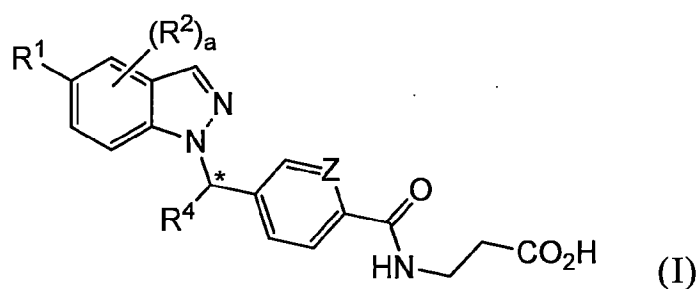
腎臟疾病的藥物的用途。在另一實例中，本發明係關於如本文所述之化合物用於在一種方法中使用，該方法係一種用於在有需要的對象中治療選自由第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病、肥胖、腎臟疾病（例如作為糖尿病併發症的腎衰竭）所組成之群組之病症的方法。

【圖式簡單說明】

無

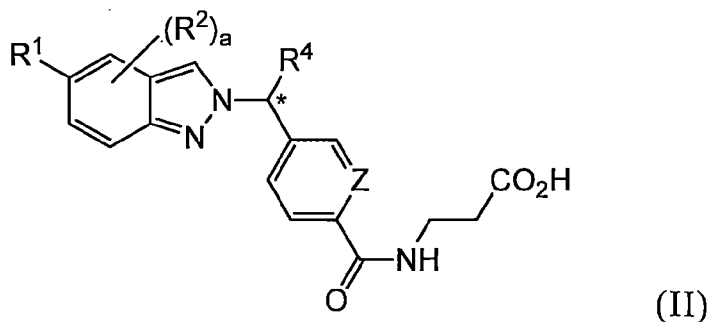
【實施方式】

【0022】 本發明係關於式(I)化合物



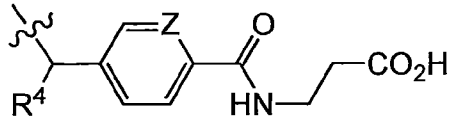
其中 R^1 、 a 、 R^2 、 R^4 及 Z 係如本文中所定義。本發明之化合物可用於治療藉由拮抗升糖素受體而改善的病況及病症，包括但不限於第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病、肥胖及腎臟疾病。

【0023】 本發明係進一步關於式(II)化合物



其中 R^1 、 a 、 R^2 、 R^4 及 Z 係如本文中所定義。本發明之化合物可用於治療藉由拮抗升糖素受體而改善的病況及病症，包括但不限於第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病、肥胖及腎臟疾病。

【0024】 所屬技術領域中具有通常知識者將認識到，式(I)化合物及式(II)化合物係位置異構物 (regio-isomer)，其中該



取代基係二擇一地結合至吡啶核心上的 1-位氮原子或 2-位氮原子。

【0025】 所屬技術領域中具有通常知識者將認識到，在式(I)化合物及式(II)化合物兩者中都會出現一些取代基變項（例如 R^1 、 a 、 R^2 、 R^4 、 Z 等等）。所屬技術領域中具有通常知識者將進一步認識到，在對式(I)化合物中的給定變項選擇特定的取代基時，所述選擇不旨在限制式(II)化合物中該變項的範圍。相似地，對於式(II)化合物中給定變項的特定取代基的選擇並不旨在限制式(I)化合物中該變項的範圍。

【0026】 在某些實施例中，本發明係關於式(I)化合物及/或式(II)化合物，其中式(I)化合物的每個變項（例如 a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 ）的範圍（或可能取代基的馬庫西(Markush)群組）係獨立地選自下文實施例中所定義的列表。

【0027】 在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^1 係選自由苯基、 $-(C_{1-2} \text{ 烷基})$ -苯基、萘基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、吡啶基及吡啶基所組成之群組；其中該苯基、萘基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、吡啶基或吡啶基（無論是單獨還是作為取代基的一部分）係可選擇地經一至多個（較佳地為一至二個）獨立選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、氟化 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及氟化 C_{1-4} 烷氧基所組成之群組之取代基取代。

【0028】 在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^1 係選自由苯基、萘基、噻吩基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、吡啶基及喹啉基所組成之群組；其中該苯基、萘基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基或吡啶基係可選擇地經一至二個獨立選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、氟化 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 烷氧基及氟化 C_{1-2} 烷氧基所組成之群組之取代基取代。

【0029】 在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^1 係選自由苯基、萘基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、吡啶基及吡啶基所組成之群組；其中該苯基、萘基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、吡啶基或吡啶基係可選擇地經一至多個（較佳地為一至二個）獨立選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、氟化 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及氟化 C_{1-4} 烷氧基所組成之群組之取代基取代。

【0030】 在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^1 係選自由苯基、萘基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、吡啶基及喹啉基所組成之群組；其中該苯基、萘基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基或吡啶基係可選擇地經一至二個獨立選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、氟化 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基及氟化 C_{1-2} 烷氧基所組成之群組之取代基取代。

【0031】 在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^1 係選自由苯基、4-氟苯基、4-異丙基苯基、4-第三丁基苯基、4-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、4-三氟甲氧基苯基、2,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2-氯-4-甲基苯基、2-甲基-4-氯苯基、2-甲基-4-三氟甲基苯基、2-氯-4-三氟甲基苯基、3-氯-4-三氟甲基苯基、2,4-二甲基苯基、萘-1-基、萘-2-基、6-甲氧基萘-2-基、吡啶-3-基、噻吩-3-基、苯并呋喃-2-基、苯并噻吩-2-基、5-氟苯并噻吩-2-基、6-氟苯并噻吩-2-基、5-甲基苯并噻吩-2-基、6-甲基苯并噻吩-2-基、5-甲氧基苯并噻吩-2-基、1-甲基吡啶-5-基、1-

甲基吡啶-6-基、1-甲基吡啶-4-基、1-異戊基吡啶-4-基、喹啉-3-基及喹啉-6-基所組成之群組。

【0032】 在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^1 係選自由 4-異丙基苯基、4-第三丁基苯基、4-三氟甲基苯基、2,4-二氯苯基、2-甲基-4-氯苯基、2-甲基-4-三氟甲基苯基、2-氯-4-三氟甲基苯基、萘-2-基、苯并呋喃-2-基、苯并噁吩-2-基、5-氟苯并噁吩-2-基、6-甲基苯并噁吩-2-基及 5-甲氧基苯并噁吩-2-基所組成之群組。在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^1 係選自由 4-第三丁基苯基、4-三氟甲基苯基、2-甲基-4-氯苯基、2-甲基-4-三氟甲基苯基、2-氯-4-三氟甲基苯基及苯并噁吩-2-基所組成之群組。

【0033】 在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^1 係選自由 2-甲基-4-三氟甲基苯基及 2-氯-4-三氟甲基苯基所組成之群組。在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^1 係選自由 2-甲基-4-三氟甲基苯基及 2-氯-4-三氟甲基苯基所組成之群組。

【0034】 在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^1 係選自由 4-第三丁基苯基、2,4-二甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2,4-二氯苯基、2-氯-4-甲基苯基、2-甲基-4-氯苯基、2-氯-4-三氟甲基苯基、2-甲基-4-三氟甲基苯基、3-氯-4-三氟甲基苯基、萘-2-基、6-甲氧基萘-2-基、噁吩-3-基、苯并呋喃-2-基、苯并噁吩-2-基、5-氟苯并噁吩-2-基、6-氟苯并噁吩-2-基、5-甲基苯并噁吩-2-基、1-異戊基吡啶-4-基、1-甲基吡啶-5-基、1-甲基吡啶-6-基、喹啉-3-基及喹啉-6-基所組成之群組。

【0035】 在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^1 係選自由 4-第三丁基苯基、2,4-二甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2,4-二氯苯基、2-氯-4-甲基苯基、2-甲基-4-氯苯基、2-氯-4-三氟甲基苯基、2-甲基-4-三氟甲基苯基、3-氯-4-三氟甲基苯基、苯并呋喃-2-基、苯

并噻吩-2-基、5-氟苯并噻吩-2-基及 6-氟苯并噻吩-2-基所組成之群組。在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^1 係選自由 4-第三丁基苯基、2,4-二甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2,4-二氯苯基、2-氯-4-甲基苯基、2-甲基-4-氯苯基、2-氯-4-三氟甲基苯基、2-甲基-4-三氟甲基苯基、3-氯-4-三氟甲基苯基、苯并呋喃-2-基、苯并噻吩-2-基及 5-氟苯并噻吩-2-基所組成之群組。

【0036】 在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^1 係選自由 4-第三丁基苯基、2,4-二甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2,4-二氯苯基、2-甲基-4-氯苯基、2-氯-4-三氟甲基苯基及 2-甲基-4-三氟甲基苯基所組成之群組。在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^1 係選自由 2,4-二氯苯基、2-甲基-4-氯苯基、2-氯-4-三氟甲基苯基及 2-甲基-4-三氟甲基苯基所組成之群組。

【0037】 在一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 a 係 0 至 2 的整數。在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 a 係 0 至 1 的整數。在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 a 係 0。在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 a 係 1。在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 a 係 2。

【0038】 在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中各 R^2 係獨立選自由鹵素、 C_{1-4} 烷基、氟化 C_{1-2} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及氟化 C_{1-2} 烷氧基所組成之群組。在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^2 係選自由鹵素、 C_{1-2} 烷基、氟化 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 烷氧基所組成之群組。

【0039】 在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^2 係選自由 4-氯基、4-甲基、4-甲氧基、4-乙氧基、4-三氟甲基、6-氯基、6-甲基及 7-甲基所組成之群組。在另一實施例中，本發明係

關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^2 係選自由 4-氯基、4-甲基、4-甲氧基、4-乙氧基、6-氯基、6-甲基及 7-甲基所組成之群組。

【0040】 在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^2 係選自由 4-氯基、4-甲基、4-甲氧基、4-乙氧基、6-氯基及 6-甲基所組成之群組。在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^2 係選自由 4-氯基、4-甲基、4-甲氧基、4-乙氧基及 6-甲基所組成之群組。

【0041】 在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^2 係選自由 4-甲基、4-甲氧基、4-乙氧基及 6-甲基所組成之群組。在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^2 係選自由 4-甲氧基、4-乙氧基及 6-甲基所組成之群組。

【0042】 在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 a 係從 1 到 2 的整數；且其中該 R^2 基團係結合在吡啶核心的 4-、6-及/或 7-位上。在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 a 係從 1 到 2 的整數，較佳地 a 係 1；且其中該 R^2 基團係結合在吡啶核心的 4-及/或 6-位上。

【0043】 在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^4 係選自由 C_{1-6} 烷基、氟化 C_{1-4} 烷基、 $-(C_{1-2} \text{ 烷基})-O-(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 C_{3-6} 環烷基、 $-(C_{1-2} \text{ 烷基})-C_{3-6}$ 環烷基、苯基及 $-(C_{1-2} \text{ 烷基})$ -苯基所組成之群組；其中該苯基（無論是單獨還是作為取代基的一部分）係可選擇地經一至二個獨立選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、氟化 C_{1-2} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及氟化 C_{1-2} 烷氧基所組成之群組之取代基取代。

【0044】 在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^4 係選自由 C_{1-6} 烷基、氟化 C_{1-4} 烷基、 $-(C_{1-2} \text{ 烷基})-O-(C_{1-2} \text{ 烷基})$ 、 C_{3-6} 環烷基、 $-(C_{1-2} \text{ 烷基})-C_{3-6}$ 環烷基、苯基及 $-(C_{1-2} \text{ 烷基})$ -苯基所組成

之群組；其中該苯基係可選擇地經選自由鹵素、C₁₋₂ 烷基及氟化 C₁₋₂ 烷基所組成之群組之取代基取代。

【0045】 在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R⁴ 係選自由甲基、正丙基、異丁基、正戊基、異戊基、2,2-二甲基正丙基、正己基、3,3,3-三氟正丙基、2-氟-2-甲基正丙基、4,4,4-三氟正丁基、3,3,4,4,4-五氟正丁基、甲氧基乙基-、環丙基甲基-、環丁基甲基-、環丁基乙基-、環戊基甲基-、環戊基乙基-、環己基甲基-、環己基乙基-、4-三氟甲基苯基、苯乙基-及 4-氯苯乙基-所組成之群組。

【0046】 在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R⁴ 係選自由甲基、正丙基、異丁基、正戊基、異戊基、2,2-二甲基正丙基、正己基、3,3,3-三氟正丙基、3,3,4,4,4-五氟正丁基、2-氟-2-甲基丙基、甲氧基乙基-、環丙基甲基、環丁基甲基-、環丁基乙基、環戊基甲基-、環戊基乙基、環己基、環己基甲基-、環己基乙基-、4-三氟甲基苯基、苯乙基-及 4-氯苯乙基-所組成之群組。

【0047】 在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R⁴ 係選自由正丙基、異丁基、正戊基、異戊基、2,2-二甲基正丙基、正己基、3,3,3-三氟正丙基、3,3,4,4,4-五氟正丁基、2-氟-2-甲基丙基、環丙基甲基、環丁基甲基-、環丁基乙基、環戊基甲基-、環戊基乙基、環己基、環己基甲基-、環己基乙基、苯乙基-及 4-氯苯乙基-所組成之群組。
在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R⁴ 係選自由異丁基、正戊基、異戊基、2,2-二甲基正丙基、正己基、3,3,3-三氟正丙基、環丁基甲基-、環丁基乙基-、環戊基甲基-、環己基甲基-及環己基乙基-所組成之群組。

【0048】 在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R⁴ 係選自由異丁基、2,2-二甲基正丙基、正己基、3,3,3-三氟正丙基、環丁基甲基-、環戊基甲基-、環己基、環己基甲基-、環己基乙基及 4-

氯苯乙基所組成之群組。在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^4 係選自由異丁基、2,2-二甲基正丙基、正己基、3,3,3-三氟正丙基、環己基甲基及環己基乙基所組成之群組。

【0049】 在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^4 係選自由異丁基及 2,2-二甲基正丙基所組成之群組。在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^4 係選自由異丁基及正己基所組成之群組。在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其中 R^4 係異丁基。

【0050】 在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物或式(II)化合物，其係選自由下列所組成之群組：3-[[4-[(1R)-1-[5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲氧基吡啶-2-基]-3-甲基丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸；3-[[4-[(1S)-1-[5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲基吡啶-2-基]-3-甲基丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸；3-[[4-[(1S)-1-[5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基吡啶-1-基]-3-甲基丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸；3-[[4-[(1S)-3-甲基-1-[6-甲基-5-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]吡啶-1-基]丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸；3-[[4-[(1S)-3-甲基-1-[6-甲基-5-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基]丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸；以及其立體異構物及醫藥上可接受之鹽。

【0051】 在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其係選自由下列所組成之群組：3-[[4-[(1S)-1-[5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基吡啶-1-基]-3-甲基丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸；3-[[4-[(1S)-3-甲基-1-[6-甲基-5-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]吡啶-1-基]丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸以及其立體異構物及醫藥上可接受之鹽。

【0052】 在另一實施例中，本發明係關於式(II)化合物，其係選自由下列所組成之群組：3-[[4-[(1R)-1-[5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲氧基吡啶-2-基]-3-甲基丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸；3-[[4-[(1S)-1-[5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲基吡啶-2-基]-3-甲基丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸；3-[[4-[(1S)-3-甲

基-1-[6-甲基-5-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]呋唑-2-基]丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸；以及其立體異構物及醫藥上可接受之鹽。

【0053】 在某些實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中用「*」符號表示的立體中心係隨鏡像異構物混合物存在，較佳地係隨消旋物存在。在某些實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中用「*」符號表示的立體中心係存在於對應 S 構型的鏡像異構物超越量(enantiomeric excess)中。在某些實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中用「*」符號表示的立體中心係存在於對應 R 構型的鏡像異構物超越量(enantiomeric excess)中。

【0054】 在某些實施例中，本發明係關於式(II)化合物，其中用「*」符號表示的立體中心係隨鏡像異構物混合物存在，較佳地係隨消旋物存在。在某些實施例中，本發明係關於式(II)化合物，其中用「*」符號表示的立體中心係存在於對應 S 構型的鏡像異構物超越量(enantiomeric excess)中。在某些實施例中，本發明係關於式(II)化合物，其中用「*」符號表示的立體中心係存在於對應 R 構型的鏡像異構物超越量(enantiomeric excess)中。

【0055】 在某些實施例中，其中本發明之化合物以 S 或 R 立體構型（在用「*」符號表示的立體中心）的鏡像異構物超越量存在，該鏡像異構物超越量較佳地在 50%至約 100%的範圍內，或其中的任何數量或範圍，更佳地，該鏡像異構物超越量為約 75%，更佳地為約 80%，更佳地為約 90%，更佳地為約 95%，更佳地為約 97%，更佳地為約 98%，更佳地為約 99%。

【0056】 本發明的額外實施例，包括那些其中為一或多個本文所定義之變項（即 R^1 、a、 R^2 、 R^4 、Z 等等）所選擇之取代基係獨立被選擇作為任何個別取代基或任何選自如本文所定義之完整列表之取代基子集的額外實施例。

【0057】 本發明的另一實施例係任何選自列於下面表 1 至表 2 的代表化合物的單一化合物或化合物子集。

【0058】 本發明之代表性式(I)化合物係如下面表 1 中所列。代表性式(II)化合物係如下面表 2 中所列。其中立體源中心(stereogenic center)存在於列出的化合物中，該化合物係被製備成立體構型的混合物，除非另有說明。當存在立體源中心且指明 S*或 R*名稱時，該 S*及 R*名稱表示該化合物被製備成立體異構物其一之鏡像異構物超越量，儘管該中心的確切立體構型並沒有被測定。當存在立體源中心且指明 S 或 R 名稱時，該 S 及 R 名稱表示該化合物被製備成立體異構物其一之鏡像異構物超越量，並且該中心的確切立體構型被進一步測定為 S 或 R，如所指明者。

表 1：式(I)的代表化合物

編號	(R ²) _a	R ¹	R ⁴	Z	立體
1	a=0	4-第三丁基苯基	異丁基	C	
4	a=0	苯基	異丁基	C	
5	a=0	4-氟苯基	異丁基	C	
7	a=0	喹啉-6-基	異丁基	C	
9	a=0	2,4-二氯苯基	異丁基	C	
10	a=0	4-三氟甲氧基苯基	異丁基	C	
11	a=0	苯并咪唑-2-基	3,3,3-三氟正丙基	C	
12	a=0	1-甲基吡啶-5-基	異丁基	C	
14	a=0	2-甲基-4-氯苯基	異丁基	N	
21	4-甲基	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	
23	a=0	4-第三丁基苯基	異戊基	C	
24	a=0	4-第三丁基苯基	環己基甲基-	C	
25	6-甲基	4-三氟-甲基-苯基	異丁基	C	
29	4-甲氧基	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	
31	a=0	4-三氟-甲基-苯基	環丁基乙基	C	
32	a=0	4-三氟-甲基-苯基	環丙基甲基	C	

36	a=0	4-第三丁基苯基	異丁基	N	
37	a=0	4-第三丁基苯基	異丁基	C	R*
38	a=0	4-甲氧基苯基	異丁基	C	
39	a=0	2-甲基-4-氯苯基	異丁基	C	
40	a=0	2-甲基-4-氯苯基	3,3,3-三氟正丙基	C	
41	a=0	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	
43	a=0	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
44	a=0	2-甲基-4-三氟甲基苯基	3,3,3-三氟正丙基	C	
45	a=0	3,5-二氯苯基	3,3,3-三氟正丙基	C	
46	a=0	喹啉-3-基	異丁基	C	
47	4-甲基	4-第三丁基苯基	異丁基	C	
48	a=0	苯并噁吩-2-基	異丁基	N	
55	4-甲基	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	
56	a=0	4-第三丁基苯基	正丙基	C	
59	a=0	4-三氟-甲基-苯基	異戊基	C	
60	a=0	4-三氟-甲基-苯基	正丙基	C	
62	a=0	6-甲基苯并噁吩-2-基	異丁基	C	
67	4-氯	4-三氟-甲基-苯基	異丁基	C	
68	a=0	4-第三丁基苯基	甲基	C	
70	a=0	4-三氟-甲基-苯基	異丁基	C	
71	a=0	萘-2-基	異丁基	C	
72	7-甲基	4-第三丁基苯基	異丁基	N	
73	a=0	苯并噁吩-2-基	異丁基	C	
74	a=0	4-三氟-甲基-苯基	異丁基	N	
75	a=0	4-三氟-甲基-苯基	3,3,3-三氟正丙基	C	
76	a=0	4-三氟甲氧基苯基	3,3,3-三氟正丙基	C	
77	a=0	苯并呋喃-2-基	異丁基	C	
79	a=0	苯并呋喃-2-基	異丁基	N	
84	a=0	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	
85	a=0	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	R
88	a=0	4-第三丁基苯基	正戊基	C	
89	a=0	4-三氟-甲基-苯基	正戊基	C	
90	a=0	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	S
93	6-甲基	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	
94	6-甲基	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	
99	4-甲氧基	2-甲基-4-氯苯基	異丁基	C	
100	a=0	4-三氟-甲基-苯基	3,3,4,4,4-五氟正 丁基	C	
101	a=0	4-三氟-甲基-苯基	4-三氟-甲基-苯基	C	
102	6-氯	2-甲基-4-氯苯基	異丁基	N	
103	4-甲氧基	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	
105	4-甲基	2-氯-4-甲基苯基	異丁基	C	
111	a=0	3-氯-4-三氟甲基苯基	3,3,3-三氟正丙基	C	
112	a=0	2,4-二氯苯基	3,3,3-三氟正丙基	C	
113	a=0	2,4-二氯苯基	異丁基	N	

114	a=0	4-三氟甲氧基苯基	異丁基	N	
115	a=0	苯并噁吩-2-基	3,3,3-三氟正丙基	C	
116	a=0	1-甲基吡啶-6-基	異丁基	C	
118	a=0	3,5-二氯苯基	異丁基	C	
119	a=0	3,5-二氯苯基	異丁基	N	
123	a=0	1-異戊基吡啶-4-基	異丁基	C	
126	a=0	6-氟苯并噁吩-2-基	異丁基	C	
127	4-甲基	2,4-二氯苯基	異丁基	C	
128	a=0	4-第三丁基苯基	正己基	C	
131	a=0	4-三氟-甲基-苯基	環己基甲基-	C	
132	a=0	5-甲氧基苯并噁吩-2-基	異丁基	C	
135	4-氯	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	
141	4-氯	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	
142	a=0	4-三氟-甲基-苯基	苯乙基	C	
144	a=0	4-三氟-甲基-苯基	4-氯苯乙基	C	
145	4-甲氧基	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	R
146	6-氯	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
151	a=0	2-甲基-4-氯苯基	2,2-二甲基正丙基	C	
157	a=0	2-甲基-4-氯苯基	環己基乙基	C	
158	6-甲基	5-氟苯并噁吩-2-基	異丁基	C	
159	a=0	4-三氟-甲基-苯基	正己基	C	
163	a=0	4-第三丁基苯基	異丁基	C	S*
164	a=0	1-甲基吡啶-4-基	異丁基	C	
165	a=0	萘-1-基	異丁基	C	
167	a=0	2-氯-4-三氟甲基苯基	3,3,3-三氟正丙基	C	
172	a=0	5-氟苯并噁吩-2-基	異丁基	C	
173	a=0	4-三氟-甲基-苯基	環己基乙基	C	
174	6-甲基	苯并噁吩-2-基	異丁基	C	
175	a=0	4-三氟-甲基-苯基	環戊基乙基	C	
177	4-甲基	2,4-二甲基苯基	異丁基	C	
179	4-乙氧基	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
183	a=0	2-甲基-4-氯苯基	環己基甲基-	N	
185	a=0	4-三氟-甲基-苯基	2-氟-2-甲基正丙基	C	
192	4-甲氧基	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	S
193	a=0	4-三氟-甲基-苯基	正己基	N	
194	a=0	2-甲基-4-氯苯基	環己基甲基-	C	
196	6-甲基	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	S
197	4-乙氧基	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
198	4-甲基	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
199	a=0	4-三氟-甲基-苯基	環戊基甲基	N	
201	4-甲氧基	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	S
208	a=0	4-三氟-甲基-苯基	環戊基甲基	C	
209	a=0	4-三氟-甲基-苯基	環己基乙基	N	
210	a=0	2-甲基-4-氯苯基	環己基乙基	N	

213	4-甲氧基	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
214	6-甲基	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
219	a=0	吡啶-3-基	異丁基	C	
220	a=0	4-異丙基苯基	異丁基	C	
221	a=0	噻吩-3-基	異丁基	C	
222	a=0	6-甲氧基萘-2-基	異丁基	C	
223	a=0	2-氯-4-氟苯基	3,3,3-三氟正丙基	C	
229	6-甲基	4-三氟-甲基-苯基	異丁基	C	R
230	a=0	5-甲基苯并噻吩-2-基	異丁基	C	
231	a=0	4-三氟-甲基-苯基	2,2-二甲基正丙基	C	
234	a=0	4-三氟-甲基-苯基	4,4,4-三氟正丁基	C	
237	a=0	4-三氟-甲基-苯基	2,2-二甲基正丙基	N	
238	a=0	2-甲基-4-氯苯基	2,2-二甲基正丙基	N	
239	a=0	4-三氟-甲基-苯基	環丁基甲基	C	
241	4-甲基	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	S
243	a=0	4-三氟-甲基-苯基	甲氧基乙基	C	
244	a=0	2-甲基-4-氯苯基	正己基	N	
245	a=0	2-甲基-4-氯苯基	正己基	C	
250	4-甲氧基	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
251	a=0	4-三氟-甲基-苯基	環丁基甲基	N	
253	6-甲基	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	S
255	a=0	4-三氟-甲基-苯基	環己基甲基-	N	
258	4-甲基	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
259	6-甲基	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
261	6-氯	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	
262	a=0	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
263	4-三氟甲 基	2-氯-4-三氟甲基	異丁基	N	

表 2：式(II)的代表化合物

編號	(R ²) _a	R ¹	R ⁴	Z	立體
2	a=0	4-第三丁基苯基	異丁基	N	
8	a=0	2-甲基-4-氯苯基	3,3,3-三氟正丙基	C	
13	a=0	苯并咪喃-2-基	異丁基	C	
15	a=0	萘-2-基	異丁基	C	
16	a=0	2-氯-4-三氟甲基苯基	3,3,3-三氟正丙基	C	

17	a=0	1-異戊基吡啶-4-基	異丁基	C	
18	4-甲基	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	
19	a=0	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
20	4-甲基	2-甲基-4-氯苯基	異丁基	C	
22	a=0	4-第三丁基苯基	正丙基	C	
26	a=0	4-三氟-甲基-苯基	正己基	C	
27	a=0	4-三氟-甲基-苯基	異戊基	C	
28	a=0	5-甲基苯并噁吩-2-基	異丁基	C	
30	6-氯	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	
33	6-氯	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
34	a=0	4-第三丁基苯基	異丁基	C	
49	a=0	1-甲基吡啶-5-基	異丁基	C	
50	a=0	2-甲基-4-三氟甲基苯基	3,3,3-三氟正丙基	C	
51	a=0	噁吩-3-基	異丁基	C	
53	a=0	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
54	4-甲基	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	
57	a=0	6-氟苯并噁吩-2-基	異丁基	C	
61	a=0	4-三氟-甲基-苯基	2,2-二甲基正丙基	C	
63	6-甲基	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	
64	4-甲氧基	2-甲基-4-氯苯基	異丁基	C	
65	a=0	4-三氟-甲基-苯基	3,3,4,4,4-五氟正丁基	C	
66	a=0	4-三氟-甲基-苯基	4-三氟-甲基-苯基	C	
78	4-甲基	4-第三丁基苯基	異丁基	C	
80	a=0	1-甲基吡啶-6-基	異丁基	C	
82	a=0	6-甲氧基萘-2-基	異丁基	C	
83	a=0	2,4-二氯苯基	異丁基	N	
86	a=0	4-第三丁基苯基	正己基	C	
91	a=0	4-三氟-甲基-苯基	正丙基	C	
92	a=0	4-三氟-甲基-苯基	環己基甲基-	C	
95	6-甲基	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	
96	a=0	苯并噁吩-2-基	異丁基	N	
98	a=0	2-氯-4-三氟甲基苯基	環己基	C	
104	a=0	4-三氟-甲基-苯基	苯乙基	C	
108	7-甲基	4-第三丁基苯基	異丁基	N	
117	a=0	喹啉-3-基	異丁基	C	
120	a=0	苯并噁吩-2-基	異丁基	C	
121	a=0	喹啉-6-基	異丁基	C	
122	a=0	苯并噁吩-2-基	3,3,3-三氟正丙基	C	
129	a=0	5-氟苯并噁吩-2-基	異丁基	C	
133	a=0	4-三氟-甲基-苯基	環己基乙基	C	
134	6-甲基	4-三氟-甲基-苯基	異丁基	C	
136	a=0	4-三氟-甲基-苯基	環己基	C	
137	4-甲氧基	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	

138	a=0	4-三氟-甲基-苯基	環丁基乙基	C	
139	a=0	4-三氟-甲基-苯基	環丙基甲基	C	
140	6-氯	2-甲基-4-氯苯基	異丁基	N	
143	4-甲基	2,4-二甲基苯基	異丁基	C	
147	4-氯	4-三氟-甲基-苯基	異丁基	C	
148	4-甲基	2-氯-4-甲基苯基	異丁基	C	
149	4-甲基	3-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	
150	4-甲氧基	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	S
152	a=0	4-三氟-甲基-苯基	正己基	N	
153	a=0	2-甲基-4-氯苯基	環己基甲基-	C	
154	4-甲基	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
155	4-甲基	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
156	4-甲基	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	S
160	a=0	4-三氟-甲基-苯基	環戊基乙基	C	
161	a=0	4-第三丁基苯基	甲基	C	
168	a=0	2-甲基-4-氯苯基	異丁基	C	
170	a=0	4-第三丁基苯基	正戊基	C	
171	a=0	4-三氟-甲基-苯基	正戊基	C	
176	6-氯	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
178	4-甲氧基	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
180	4-甲基	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	S
182	4-乙氧基	2,4-二甲基苯基	異丁基	N	
184	a=0	2-甲基-4-氯苯基	環己基乙基	N	
186	a=0	4-三氟-甲基-苯基	環己基乙基	N	
187	6-甲基	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
188	a=0	4-三氟-甲基-苯基	環戊基甲基	N	
189	a=0	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	
190	4-甲基	2,4-二氯苯基	異丁基	C	
191	4-甲氧基	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	R
195	a=0	2-甲基-4-氯苯基	2,2-二甲基正丙基	C	
200	a=0	4-三氟-甲基-苯基	4-氯苯乙基	C	
202	a=0	4-三氟-甲基-苯基	甲氧基乙基	C	
203	a=0	2-甲基-4-氯苯基	正己基	N	
204	a=0	2-甲基-4-氯苯基	正己基	C	
205	4-乙氧基	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
207	4-乙氧基	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
211	a=0	4-三氟-甲基-苯基	環丁基甲基	C	
212	a=0	4-三氟-甲基-苯基	2,2-二甲基正丙基	N	
215	a=0	4-三氟-甲基-苯基	環丁基甲基	N	
224	a=0	2,4-二氯苯基	3,3,3-三氟正丙基	C	
225	a=0	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	
226	a=0	2,4-二氯苯基	異丁基	C	
227	a=0	4-第三丁基苯基	異戊基	C	

228	a=0	4-第三丁基苯基	環己基甲基-	C	
232	4-氯	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	
233	4-甲氧基	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	
235	4-三氟甲 基	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
236	4-甲氧基	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
240	a=0	4-三氟-甲基-苯基	環己基甲基-	N	
242	6-甲基	2-氯-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
246	4-三氟甲 基	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	N	
247	a=0	2-甲基-4-氯苯基	環己基乙基	C	
248	6-甲基	2-甲基-4-三氟甲基苯基	異丁基	C	S
249	a=0	2-甲基-4-氯苯基	環己基甲基-	N	
252	a=0	2-甲基-4-氯苯基	異丁基	N	
254	a=0	4-三氟-甲基-苯基	環戊基甲基	C	
256	a=0	4-三氟-甲基-苯基	2-氟-2-甲基正丙 基	C	
257	a=0	2-甲基-4-氯苯基	2,2-二甲基正丙 基	N	
260	a=0	苯并呋喃-2-基	異丁基	N	

定義

【0059】 本文中所用之「鹵素」應意指氯、溴、氟及碘。較佳地，該鹵素係選自由氯、溴及氟所組成之群組。

【0060】 本文中所用之用語「 C_{X-Y} 烷基」(其中 X 及 Y 為整數)，無論是單獨使用還是作為取代基的一部分使用，都包括含有 X 至 Y 個碳原子的直鏈和支鏈。例如， C_{1-4} 烷基包括 1 至 4 個碳原子的直鏈和支鏈，包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基及第三丁基。

【0061】 所屬技術領域中具有通常知識者將明瞭，用語「 $-(C_{X-Y}$ 烷基)- ($-(C_{X-Y}alkyl)-$)」(其中 X 及 Y 為整數)應表示任何如本文中所定義之直鏈或支鏈的 C_{X-Y} 烷基碳鏈，其中該 C_{X-Y} 烷基鏈係二價的且進一步透過兩個連接點結合，較佳地係透過兩個末端碳原子結合。例如，用語「 $-(C_{1-2}$ 烷基)-」應包括 $-CH_2-$ 及 $-CH_2CH_2-$ 。

【0062】 除非另有說明，本文中所用之用語「**氟化 C₁₋₄ 烷基**」應意指經至少一個氟原子取代的任何如上述所定義之 C₁₋₄ 烷基。合適的實例包括但不限於 -CF₃、-CH₂-CF₃、-CF₂-CF₂-CF₂-CF₃ 等等。

【0063】 除非另有說明，本文中所用之「**C₁₋₄ 烷氧基**」應表示上述含有一至四個碳原子的直鏈或支鏈烷基的氧醚基。例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、二級丁氧基、第三丁氧基等等。

【0064】 除非另有說明，本文中所用之用語「**氟化 C₁₋₄ 烷氧基**」應意指經至少一個氟原子取代的任何如上述所定義之 C₁₋₄ 烷氧基。合適的實例包括但不限於 -OCF₃、-OCH₂-CF₃、-OCF₂-CF₂-CF₂-CF₃ 等等。

【0065】 除非另有說明，本文中所用之用語「**C_{X-Y} 環烷基**」（其中 X 及 Y 為整數）應意指任何穩定的 X 至 Y 員單環飽和環系。例如，用語「**C₃₋₆ 環烷基**」應包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0066】 當一特定基團經「**取代**」時（例如烷基、環烷基、苯基等等），該基團可能具有一或多個獨立選自取代基列表的取代基，較佳地為一至五個取代基，更佳地為一至三個取代基，最佳地為一至兩個取代基。

【0067】 當提及取代基時，用語「**獨立**」意指當可能有超過一個之此種取代基時，此種取代基可相同或彼此不同。

【0068】 本文中所用之符號「*」應表示存在有一立體源中心 (stereogenic center)。

【0069】 當根據本發明之化合物具有至少一個**掌性中心**時，它們可因此存在為鏡像異構物。當化合物具有二或更多個**掌性中心**時，它們可額外存在為非鏡像異構物。應理解的是所有此類異構物及其混合物皆涵蓋於本發明的範疇內。其中，該化合物較佳係存在為鏡像異構物，該鏡像異構物係以大於或約等於 80% 的鏡像異構物過量百分比存在，更佳為以大於或約等於 90% 的鏡像異構物過量百分比存在，甚至更佳為以大於或約等於 95% 的鏡像異構物過量百分比存在，甚至更佳為以大於或約等於 98% 的鏡

像異構物過量百分比存在，最佳為以大於或約等於 99%的鏡像異構物過量百分比存在。同樣地，其中該化合物係存在為非鏡像異構物，該非鏡像異構物係以大於或約等於 80%的非鏡像異構物過量百分比存在，更佳為以大於或約等於 90%的非鏡像異構物過量百分比存在，甚至更佳為以大於或約等於 95%的非鏡像異構物過量百分比存在，甚至更佳為以大於或約等於 98%的非鏡像異構物過量百分比存在，最佳為以大於或約等於 99%的非鏡像異構物過量百分比存在。

【0070】 再者，本發明之化合物的一些晶形可存在為多形體，因此該等形式亦意圖包括於本發明中。此外，本發明之一些化合物可與水或一般有機溶劑形成溶劑合物（與水即水合物），這些溶劑合物也意圖涵蓋於本發明之範圍內。

【0071】 本說明書中所使用之縮寫，特別是使用於方案與實例中者，係如下所示：

AcOH 或 HOAc	=	乙酸
AIBN	=	偶氮雙異丁腈
aq.	=	水溶液
BCA	=	二金雞納酸(Bicinchoninic acid)
BF ₃ ·Et ₂ O	=	三氟化硼合二乙醚(Boron trifluoride diethyl etherate)
BH ₃ Me ₂ S	=	硼烷二甲硫醚錯合物(Borane dimethyl sulfide complex)
BPO	=	過氧化苯甲醯(Benzoyl Peroxide)
BSA	=	牛血清白蛋白
Bu ₄ NF	=	四-正丁基氟化銨
cAMP	=	環腺苷單磷酸(Cyclic adenosine monophosphate)
conc. 或 con.	=	濃縮的
DCE	=	1,1-二氯乙烷
DCM	=	二氯甲烷
DIP-C1(-)	=	二異松莖基氯硼烷((-)-B-Chlorodiisopinocampheylborane)
DIPEA 或 DIEA	=	二異丙基乙胺
DME	=	二甲氧乙烷(Dimethoxyethane)
DMEM	=	杜爾貝科改良的伊格爾培養基(Dulbecco's modified Eagle's medium)

DMF	=	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	=	二甲基亞砜
dppBz	=	1,2-雙(二苯基膦)苯(1,2-Bis(diphenylphosphino)benzene)
EA	=	乙酸乙酯
EDC 或 EDCI	=	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺
Et	=	乙基
Et ₃ N 或 TEA	=	三乙胺
Et ₂ O	=	二乙基醚
EtOAc 或 EA	=	乙酸乙酯
HATU	=	O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N'',N''-四甲基脲六氟磷酸酯
HBSS	=	Hank's 緩衝食鹽水溶液
HEPES (緩衝液)	=	4-(2-羥乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸
HOBt	=	1-羥基苯并三唑
HPLC	=	高效液相層析儀
K[N(SiMe) ₃] ₂	=	雙(三甲矽)醯胺化鉀
KOt-Bu	=	第三丁醇鉀
LC-MS	=	液相色譜法-質譜聯用(Liquid Chromatography - Mass Spectroscopy)
馬丁的試劑(Martin's Reagent)	=	戴斯-馬丁氧化劑(Dess-Martin Periodinane)
Me	=	甲基
MeOH	=	甲醇
Me ₃ SiCN	=	三甲基氰矽烷(Trimethyl silyl cyanide)
Me ₃ SiI	=	三甲基碘矽烷(Trimethylsilyl iodide)
Mesyl 或 Ms	=	甲磺醯基
MOM	=	甲氧甲醚
MS	=	質譜學
MsCl	=	甲磺醯氯
MsO	=	甲磺酸酯 (即-O-SO ₂ -CH ₃)
NaBH(OAc) ₃	=	三乙醯氧基硼氫化鈉
NBS	=	N-溴琥珀醯亞胺
NIS	=	N-碘琥珀醯亞胺
NMM	=	N-甲基咪啉
NMP	=	N-甲基-2-吡咯啉酮
¹ H NMR	=	氫核磁共振
OTf	=	三氟甲磺酸酯 (即-O-SO ₂ -CF ₃)
PCC	=	氯鉻酸吡啶鹽(Pyridinium chlorochromate)
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	=	雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)
Pd(OAc) ₂	=	乙酸鈀(II)
Pd(dba) ₂	=	三(二亞苳基丙酮)二鈀(0)
Pd ₂ (dba) ₃	=	三(二亞苳基丙酮)二鈀(0)
Pd(dppf)Cl ₂	=	1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵二氯化鈀
Pd(PPh ₃) ₄	=	四(三苯基膦)鈀(0)
PE	=	石油醚
PEI	=	聚乙烯亞胺(Polyethyleneimine)

PPh ₃	=	三苯基膦
(S)-甲基-CBS 或 (S)-CH ₃ -CBS	=	(S)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷
TEA	=	三乙胺
<i>tert</i> -BuOH	=	第三丁醇
TFA	=	三氟乙酸
THF	=	四氫呋喃
THP	=	四氫吡喃
TLC	=	薄層層析法
TMS	=	三甲基矽基
Tosyl	=	對甲苯磺醯基

【0072】 除非另有說明，本文中所使用之用語「**單離形式(isolated form)**」應意指化合物係以與另一（或多個）化合物的任何固體混合物、溶劑系統、或生物環境分開的形式存在。在本發明的一實施例中，式(I)化合物係以單離形式存在。在本發明的一實施例中，式(I)化合物係以單離形式存在。

【0073】 除非另有說明，本文中所使用之用語「**實質上純的形式(substantially pure form)**」應意指在單離化合物中雜質的莫耳百分比小於約 5 莫耳百分比，較佳地為小於約 2 莫耳百分比，更佳地為小於約 0.5 莫耳百分比，最佳地為小於約 0.1 莫耳百分比。在本發明的一實施例中，式(I)化合物係以實質上純的形式存在。

【0074】 除非另有說明，當本文中所使用之用語「**實質上不含對應的鹽形式**」被用於描述式(I)化合物時，應意指在經單離之式(I)化合物中，對應的鹽形式的莫耳百分比小於約 5 莫耳百分比，較佳地為小於約 2 莫耳百分比，更佳地為小於約 0.5 莫耳百分比，最佳地為小於約 0.1 莫耳百分比。在本發明之一實施例中，式(I)化合物係以實質上不含對應的鹽型式的化合物存在。

【0075】 除非另有說明，本文中所使用之用語「**藉由拮抗升糖素受體而改善的病況、疾病或病症**」應意指病況、疾病或病症，其中當一或多

種升糖素受體被拮抗時，該病況、疾病或病症的至少一種症狀被緩解或消除。合適的實例包括但不限於第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病、肥胖及腎臟疾病，例如作為糖尿病併發症的腎衰竭。較佳地，該藉由拮抗升糖素受體而改善的病況、疾病或病症係選自由第 II 型糖尿病及肥胖所組成之群組。

【0076】 除非另有說明，本文中所使用之用語「**腎臟疾病**」應包括在特徵為持續性高升糖素血症的葡萄糖不耐受個體中與腎肥大、腎小球損傷及微量白蛋白尿有關的腎臟疾病。

【0077】 除非另有說明，本文中所使用之用語「**治療 (treating/treatment)**」及類似用語應包括對於個體或患者（較佳為哺乳動物，更佳為人）的管理及照護，以達到防治疾病、病況或病症的目的，且包括投予本發明之化合物以預防症狀及併發症的發生、減輕症狀或併發症、或消除疾病、病況、或病症。

【0078】 除非另有說明，本文中所使用之用語「**預防(prevention)**」應包括(a)減少一或多種症狀之頻率；(b)減少一或多種症狀之嚴重性；(c)延遲或避免其他症狀的發展；及/或(d)延遲或避免病症或病況的發展。

【0079】 所屬技術領域中具有通常知識者將可理解，其中，本發明係關於預防方法，有其需要之個體（即有預防需要之個體）應包括任何經歷或展現至少一種所欲預防之病症、疾病、或病況的症狀之個體或患者（較佳為哺乳動物，更佳為人類）。再者，有其需要之個體可另外地係未展現所欲預防之病症、疾病、或病況的任何症狀，但被醫師、臨床醫師、或其他醫學專業人員認為有發展該病症、疾病、或病況的風險之個體（較佳為哺乳動物，更佳為人類）。例如，個體可能因為其醫學病史，包括但不限於家族病史、易罹病素質(pre-disposition)、共存（共病）的病症或病況、遺傳檢定、及類似者，而被認為具有發展病症、疾病、或病況的風險（因此需要預防或預防性治療）。

【0080】 如本文中所使用，用語「個體(subject)」係指已成為治療、觀察或實驗標的之動物，較佳為哺乳動物，最佳為人。較佳的是，個體已經歷及/或展現至少一種待治療及/或預防之疾病或病症的症狀。

【0081】 如本文中所使用，用語「治療有效量(therapeutically effective amount)」意指能在組織系統、動物、或人類中引發生物或醫學反應之活性化合物或藥劑的量，該反應由研究者、獸醫師、醫師、或其他臨床醫師所尋求，且包括減輕欲治療的疾病或病症之症狀。

【0082】 本文中所使用之用語「組成物(composition)」意欲涵蓋包含特定量之特定成分的產品，以及任何由特定成分以特定量組合所直接或間接形成之產品。

【0083】 為提供更簡明敘述，本文中給定的一些量化表示未使用用語「約(about)」來修飾。應理解到，不論是否明確地使用用語「約(about)」，本文中每個給定之數量係指實際給定數值，亦指基於該領域中之通常知識可合理推論之該給定數值的近似值，包括該給定數值在實驗及/或測量條件下所得之近似值。

【0084】 為提供更簡明敘述，本文中的一些量化表示係以自約數量 X 至約數量 Y 的範圍陳述。應瞭解，當陳述範圍時，該範圍並不限於該陳述的上下限值，而是包括自約數量 X 至約數量 Y 的完整範圍、或其中之任何數量或範圍。

【0085】 如在此書面描述中更廣泛提供者，用語例如「反應(reacting)」與「經反應(reacted)」係使用於本文中以指涉下述任一化學個體：(a)此化學個體的實際敘述形式，及(b)此化學個體在一介質中的任何形式，該介質係命名該化合物時認為該化合物在其中之介質。

【0086】 若非另有說明，所屬技術領域中具有通常知識者將明瞭，該反應步驟（一或多個）係根據已知方法於適當條件下進行以提供所欲之產物。所屬技術領域中具有通常知識者將進一步明瞭，於本文所呈現之說

明書及申請專利範圍中，當一試劑或一試劑類別/類型（例如，鹼、溶劑等）於方法中的不只一步驟被提及時，每一反應步驟所用的個別試劑均被獨立挑選且可能彼此相同或彼此不同。例如，當一方法之兩步驟描述作為試劑的一有機或無機鹼，第一步驟所選用之有機或無機鹼可能與第二步驟選用之有機或無機鹼相同或不同。此外，熟悉該項技術領域者將明瞭其中本發明之反應步驟，可於各種溶劑或溶劑系統中進行，該反應步驟也可於一適當溶劑或溶劑系統之混合物中進行。所屬技術領域中具有通常知識者將進一步明瞭，其中二逐次反應或方法步驟可不將中間產物（即二逐次反應或方法步驟中第一步驟之產物）單離即繼續進行，之後第一與第二反應或方法步驟可於相同溶劑或溶劑系統中進行；或者也可根據已知方法更換溶劑後，於不同溶劑或溶劑系統中進行。

【0087】 下列將詳述合適溶劑、鹼、反應溫度、及其他反應參數及組分之實例。所屬技術領域中具有通常知識者將理解，下列實例並非意圖且不應理解為以任何方式限制後述請求項所載發明。

【0088】 除非另有說明，本文中所使用之用語「脫離基」應意指一帶電或不帶電的原子或基團，其於取代或置換反應中離開。合適的實例包括但不限於 Br、Cl、I、甲磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽等等。

【0089】 在任何製備本發明化合物的方法中，對於任何相關分子上的敏感或反應性基團加以保護可能為必要及/或所欲的。此可藉由習用保護基之手段來達成，諸如下列文獻所述者：Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973；及 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991。保護基可在便利的後續階段中利用該項技術習知的方法去除。

【0090】 除非另有說明，本文中所使用之用語「氮保護基」應意指一可連接到一個氮原子之基團，以保護該氮原子不會參與一反應，且其可輕易於該反應後予以移除。合適的氮保護基包括但不限於胺甲酸酯 - 式-

C(O)O-R 的群組，其中 R 係例如甲基、乙基、第三丁基、苄基、苯乙基、 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$ -等等；醯胺 - 式-C(O)-R'的群組，其中 R'係例如甲基、苯基、三氟甲基等等；N-磺醯基衍生物 - 式-SO₂-R''的群組，其中 R''係例如甲苯基、苯基、三氟甲基、2,2,5,7,8-五甲基苯并二氫吡喃-6-基-、2,3,6-三甲-4-甲氧基苯等等。其他合適的氮保護基團可於其他文獻中尋得，例如 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991。

【0091】 除非另有說明，本文中所使用之用語「**氧保護基**」應意指一可連接到氧原子的基團，其用於保護該氧原子免於參與一反應，並可於該反應後被輕易移除。合適的氧保護基包括但不限於乙醯基、苯甲醯基、第三丁基-二甲基矽基、三甲基矽基(TMS)、MOM、THP 等等。其他合適的氧保護基團可於其他文獻中尋得，例如 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991。

【0092】 若用於製備根據本發明之化合物的方法產生立體異構物之混合物，則這些異構物可藉由習用技術如製備型層析法來分離。化合物可經製備為外消旋形式，或是個別之鏡像異構物可藉由鏡像特定合成(enantiospecific synthesis)或離析法(resolution)來製備。化合物可藉由例如標準技術來離析為其組分鏡像異構物，諸如藉由與具光學活性酸（諸如(-)-二-對甲苯甲醯基-D-酒石酸及/或(+)-二-對甲苯甲醯基-L-酒石酸）進行鹽形成以形成非鏡像異構物對，接著進行分段結晶(fractional crystallization)與游離鹼再生。化合物亦可藉由形成非鏡像異構酯或醯胺，接著使用層析法分離並移除掌性助劑而離析。或者，化合物可使用掌性 HPLC 管柱來離析。

【0093】 此外，掌性 HPLC 配合標準品可用於判定鏡像異構物過量百分比(%ee)。該鏡像異構物過量值係以下式計算：

$$[(R \text{ 莫耳}-S \text{ 莫耳})/(R \text{ 莫耳}+S \text{ 莫耳})] \times 100\%$$

其中 R 莫耳及 S 莫耳係所生成之混合物中的 R 莫耳分率及 S 莫耳分率，且 R 莫耳+S 莫耳= 1。或者，鏡像異構物過量值可如下示從所欲鏡像異構物及所製備之混合物的比旋光度(specific rotation)計算：

$$ee = ([\alpha\text{-obs}] / [\alpha\text{-max}]) \times 100。$$

【0094】 本發明的範疇包括本發明之化合物的前藥。一般而言，此類前藥將為化合物的功能性衍生物，其可於體內輕易轉換成所需之化合物。因此，在本發明中的治療方法中，用語「投予(administering)」應涵蓋用具體揭露之化合物、或用可能未具體揭露但在投予至患者後在體內轉換成特定化合物之化合物，來治療所述之各種病症。選擇及製備合適前藥衍生物之習知程序係描述於例如「Design of Prodrugs」, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985。

【0095】 使用於醫藥中時，本發明化合物之鹽係指無毒性的「醫藥上可接受之鹽」。然而，其他鹽可用於製備根據本發明之化合物或其等醫藥上可接受之鹽。合適的醫藥上可接受之鹽包括酸添加鹽類(acid addition salt)，舉例言之，其可藉由將一化合物溶液與一醫藥上可接受的酸溶液混合而形成，該酸像是氫氯酸、硫酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、檸檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸。此外，當本發明化合物帶有酸性部分(moiety)時，其等合適的醫藥上可接受之鹽可包括鹼金屬鹽，例如，鈉鹽或鉀鹽；鹼土金屬鹽類，如鈣或鎂鹽；及與適合有機配位基形成的鹽類，如四級銨鹽。因此，代表性的醫藥上可接受之鹽包括但不限於以下：乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、依地酸鈣(calcium edetate)、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、棒酸鹽、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、依地酸鹽、乙二磺酸鹽

(edisylate)、丙酸酯十二烷硫酸鹽、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄庚酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、對羥乙醯胺基苯砷酸鹽(glycollylarsanilate)、己基間苯二酚鹽(hexylresorcinate)、海巴明(hydrabamine)、溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽、碘化物、異硫代羥酸鹽(isothionate)、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、焦黏酸鹽、萘磺酸鹽(napsylate)、硝酸鹽、N-甲基還原葡萄糖胺、油酸鹽、羥萘酸鹽(embonate)、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、多聚半乳糖醛酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、硫酸鹽、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、丹寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽、甲苯磺酸鹽、三乙碘(triethiodide)及戊酸鹽。

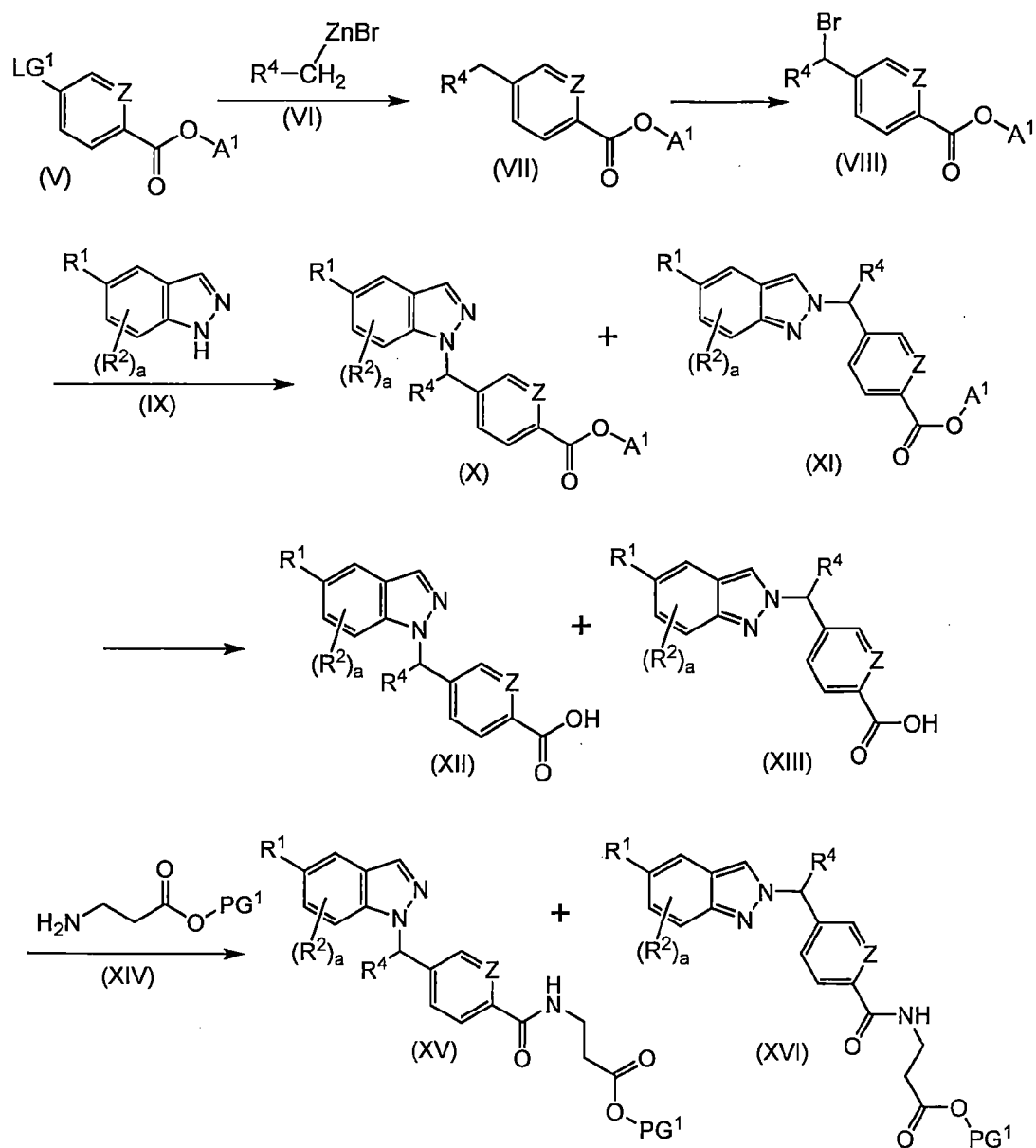
【0096】 可用於製備醫藥上可接受之鹽的代表性酸類包括但不限於下列：包括乙酸、2,2-二氯乙酸、乙醯化胺基酸、己二酸、藻酸、抗壞血酸、L-天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、(+)-樟腦酸(camphoric acid)、樟腦磺酸、(+)-(1S)-樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、羥桂皮酸、檸檬酸、環己基胺基磺酸(cyclamic acid)、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羥基乙磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡萄庚酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸(D-glucuronic cid)、L-麩胺酸、 α -側氧戊二酸、乙醇酸、馬尿酸(hippuric acid)、氫溴酸、氫氯酸、(+)-L-乳酸、 (\pm) -DL-乳酸、乳糖醛酸、順丁烯二酸、(-)-L-蘋果酸、丙二酸、 (\pm) -DL-苦杏仁酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、巴沫酸(pamoic acid)、磷酸、L-焦麩胺酸(L-pyroglutamic acid)、水楊酸、4-胺基水楊酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、丹寧酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸及十一烯酸的酸類。

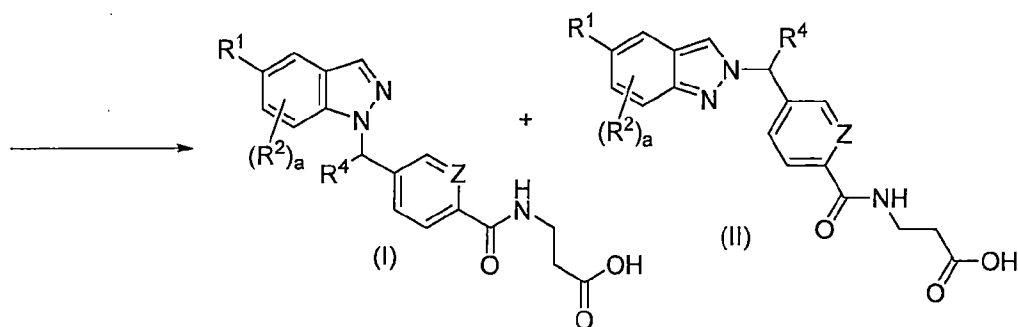
【0097】 可用於製備醫藥上可接受之鹽的代表性鹼類包括但不限於下列：包括氨、L-精胺酸、本沙明(benethamine)、本札辛(benzathine)、氫

氧化鈣、膽鹼、二甲胺基乙醇(deanol)、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙基胺基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基-還原葡萄糖胺、海巴明(hydrabamine)、1H-咪唑、L-離胺酸、氫氧化鎂、4-(2-羥乙基)-咪啉、吡啶、氫氧化鉀、1-(2-羥乙基)-吡咯啉、二級胺、氫氧化鈉、三乙醇胺、胺丁三醇(tromethamine)及氫氧化鋅的鹼類。

一般合成方法

【0098】 式(I)及式(II)化合物可依據方案 1 所概述之製程製備。





方案 1

【0099】 據此，將經適當取代的式(V)化合物（一種已知化合物或藉由已知方法製備的化合物，其中 LG^1 係適當選擇的脫離基，例如 Br、I、OTf（即-OSO₂CF₃）、乙醯氧基(acetyloxy)、Cl 等等，且其中 A^1 係選自由 C₁₋₄ 烷基（較佳地為甲基或乙基）所組成之群組）與適當選擇的式(VI)化合物（一種已知化合物或藉由已知方法製備的化合物）反應；在適當選擇的偶合催化劑（諸如 Pd(PPh₃)₄、Pd₂(dba)₃、Pd(OAc)₂）的存在下；在一適當選擇的有機溶劑（諸如 THF、1,4-二噁烷、甲苯等等）中；以產出對應的式(VII)化合物。

【0100】 將式(VII)化合物與適當選擇的溴化劑（諸如 NBS、Br₂、HBr 等等）反應；在自由基引發劑（諸如過氧化苯甲醯基、AIBN 等等）的存在下；在適當選擇的有機溶劑（諸如四氯化碳、DCM、ClCH₂CH₂Cl 等等）中；以產出相對應的式(VIII)化合物。

【0101】 將式(VIII)化合物與經適當取代的式(IX)化合物（一種已知化合物或藉由已知方法製備的化合物，例如藉由將 5-溴吡啶與經適當取代的硼酸（式 R¹-B(OH)₂ 之化合物，為一種已知化合物或藉由已知方法製備的化合物）反應；在適當選擇的偶合劑（諸如 Pd(PPh₃)₄ 等等）的存在下，在適當選擇的鹼（諸如 K₂CO₃）的存在下，在適當選擇的溶劑或溶劑混合物（諸如 1,4-二噁烷/水）中）反應，在適當選擇的鹼（諸如 Cs₂CO₃、K₂CO₃、NaH 等等）的存在下；在適當選擇的有機溶劑（諸如 DMF、乙

脞、NMP (N-甲基-2-吡咯啉酮) 等等) 中；以產出相對應的式(X)化合物與相對應的式(XI)化合物之混合物。

【0102】 將該式(X)化合物與式(XI)化合物的混合物根據已知方法水解，以將 A¹-烷基酯轉化為對應的羧酸；以產出相對應的式(XII)化合物與式(XIII)化合物之混合物。例如，其中 A¹ 係甲基，將該式(X)化合物與式(XI)化合物的混合物與 LiOH/THF 在醇 (諸如甲醇) 中反應。在另一實例中，將該式(X)化合物與式(XI)化合物的混合物與適當選擇的酸或鹼 (諸如 NaOH、TFA 等等) 反應；在適當選擇的溶劑或溶劑混合物 (諸如 THF/甲醇、DCE、DCM 等等) 中。

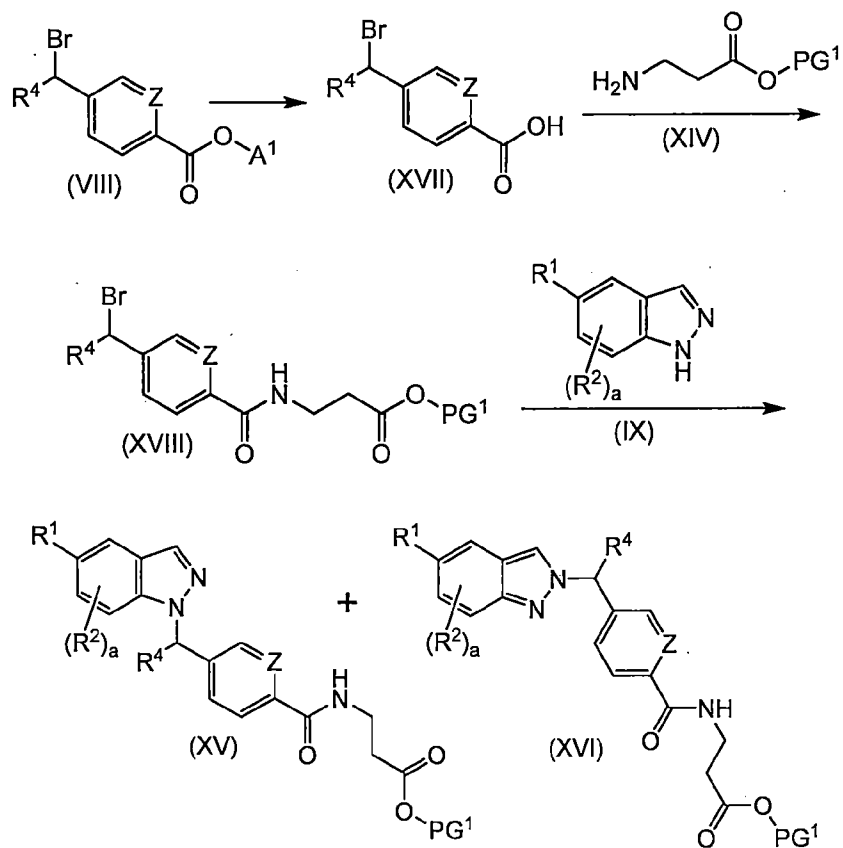
【0103】 將該式(XII)化合物與式(XIII)化合物的混合物與經適當保護的 β-丙胺酸 (式(XIV)化合物，一種已知化合物，其中 PG¹ 係適當選擇的保護基 (諸如 C₁₋₄ 烷基 (較佳地為甲基或乙基)、第三丁基等等) 反應；在適當選擇的有機鹼 (諸如 DIPEA、TEA、吡啶等等，較佳地為 DIPEA) 的存在下；在適當選擇的偶合劑 (諸如 HATU、與 EDCI 組合的 HOBt 等等) 的存在下；以產出相對應的式(XV)化合物與式(XVI)化合物之混合物。

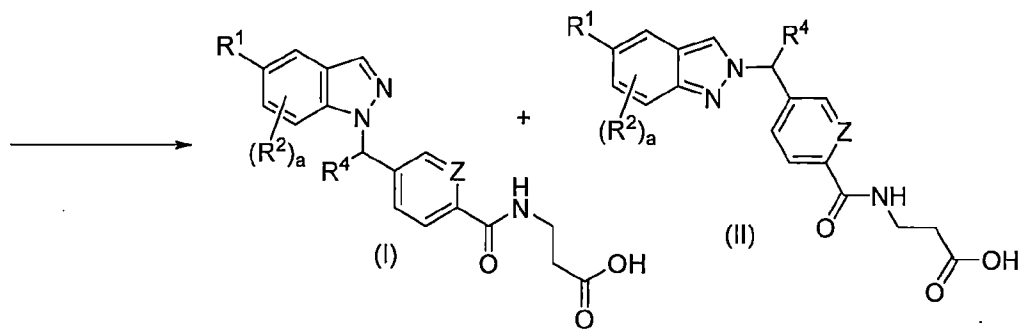
【0104】 將該式(XV)化合物與式(XVI)化合物之混合物根據已知方法予以去保護(de-protect)，以分別產生相對應的式(I)化合物及式(II)化合物。例如，其中該 PG¹ 基團係第三丁基，將該式(XV)化合物與式(XVI)化合物之混合物藉由與適當選擇的酸 (諸如 TFA、(CH₃)₃SiI、HCl 等等) 反應來去保護；在一適當選擇的有機溶劑 (諸如 DCM、Et₂O、H₂O 等等) 中。在另一實例中，其中 PG¹ 係 C₁₋₄ 烷基，將該式(XV)化合物與式(XVI)化合物之混合物以適當選擇的鹼 (諸如 NaOH、LiOH、KOH 等等) 水解來去保護；在一適當選擇的有機溶劑或溶劑混合物 (諸如 MeOH/THF、MeOH/1,4-二噁烷等等) 中。

【0105】 所屬技術領域中具有通常知識者將明瞭，在一個替代方案中，式(X)化合物及式(XI)化合物係根據已知方法（例如藉由矽凝膠上的急速層析法或 HPLC）分離，然後如上所述將個別的式(X)化合物及式(XI)化合物進行反應（以依序(a)除去 A^1 基團，(b)與式(XIV)化合物反應以連接受保護的 β -丙胺酸及(c)除去 β -丙胺酸 PG^1 保護基）以個別製備出對應的式(I)化合物及式(II)化合物。

【0106】 所屬技術領域中具有通常知識者將進一步明瞭，無論反應步驟在何時產生位置異構物的混合物，該位置異構物的混合物可被分離成其各自的化合物，其各自的化合物可如上所述進一步反應，以產出對應的式(I)化合物或式(II)化合物。

【0107】 或者，式(I)化合物及式(II)化合物可依據方案 2 所概述之製程製備。





方案 2

【0108】 據此，按照已知的方法將經適當取代的式(VIII)化合物（例如，如上述方案 1 中所述製備）水解，以將 A¹-烷基酯轉化為對應的羧酸；以產出對應的式(XVII)化合物。例如，其中 A¹ 係甲基，將式(VIII)化合物與 LiOH/THF 在醇（諸如甲醇）中反應。在另一實例中，將該式(VIII)化合物與適當選擇的酸或鹼（諸如 NaOH、TFA 等等）反應；在適當選擇的溶劑或溶劑混合物（諸如 THF/甲醇、DCE、DCM 等等）中。

【0109】 將式(XVII)化合物與經適當保護的 β-丙胺酸（式(XIV)化合物，一種已知化合物，其中 PG¹ 係適當選擇的保護基（諸如 C₁₋₄ 烷基（較佳地為甲基或乙基）、第三丁基等等）反應；在適當選擇的有機鹼（諸如 DIPEA、TEA、吡啶等等，較佳地為 DIPEA）的存在下；在適當選擇的偶合劑（諸如 HATU、與 EDCI 組合的 HOBt 等等）的存在下；以產生相對應的式(XVIII)化合物。

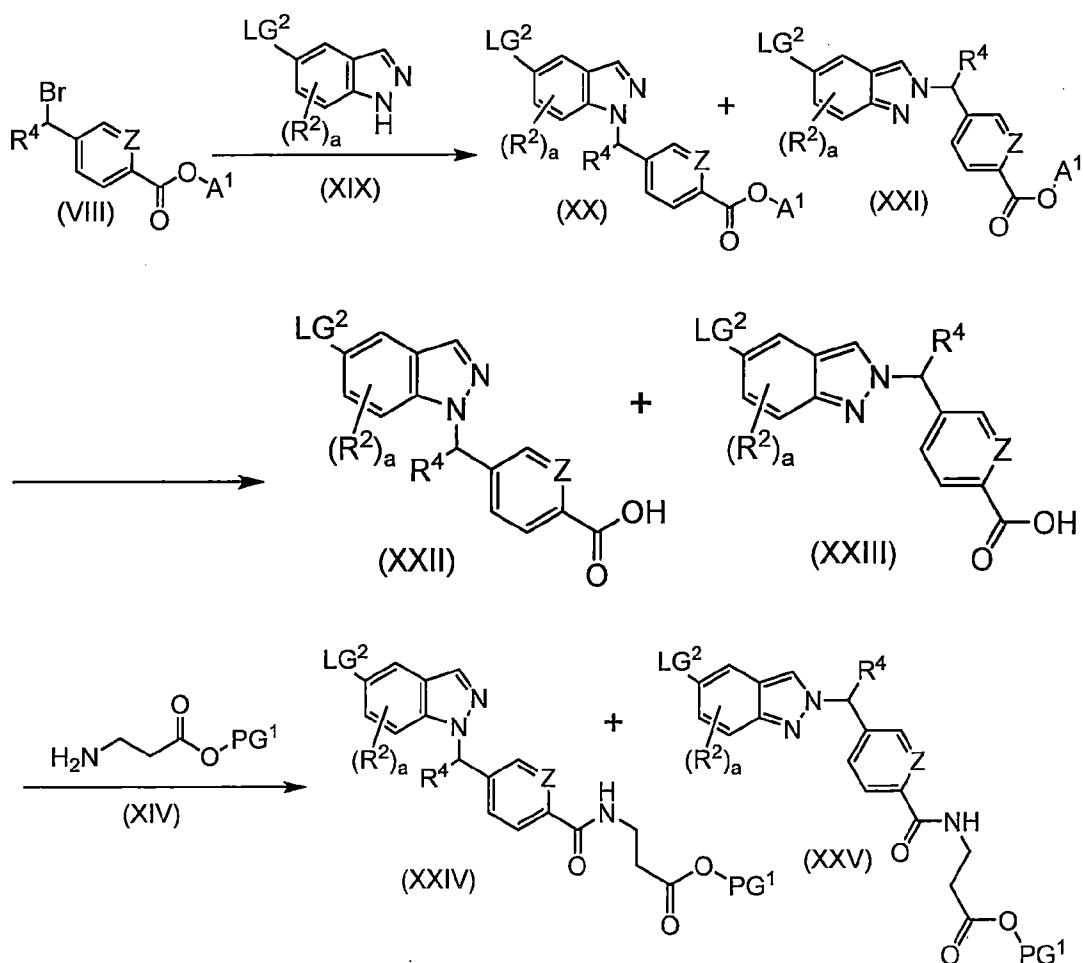
【0110】 將式(XVIII)化合物與經適當取代的式(IX)化合物（一種已知化合物或例如依照方案 1 中所述製備的化合物）反應，在適當選擇的鹼（諸如 Cs₂CO₃、K₂CO₃、NaH 等等）的存在下；在適當選擇的有機溶劑（諸如 DMF、乙腈、NMP 等等）中；以產出相對應的式(XV)化合物與相對應的式(XVI)化合物之混合物。

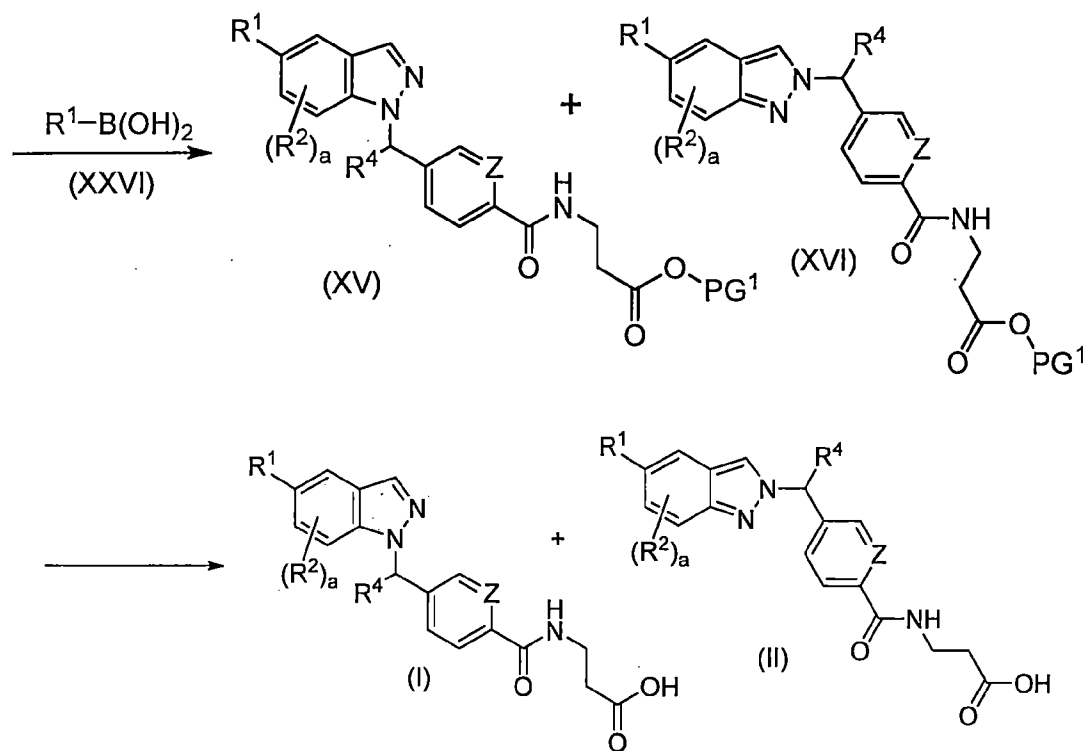
【0111】 將該式(XV)化合物與式(XVI)化合物之混合物根據已知方法予以去保護(de-protect)，以分別產生相對應的式(I)化合物及式(II)化合物。

例如，其中該 PG^1 基團係第三丁基，將該式(XV)化合物與式(XVI)化合物之混合物藉由與適當選擇的酸（諸如 TFA、 $(CH_3)_3SiH$ 、HCl 等等）反應來去保護；在一適當選擇的有機溶劑（諸如 DCM、 Et_2O 、 H_2O 等等）中。在另一實例中，其中 PG^1 係 C_{1-4} 烷基，將該式(XV)化合物與式(XVI)化合物之混合物以適當選擇的鹼（諸如 NaOH、LiOH、KOH 等等）水解來去保護；在一適當選擇的有機溶劑或溶劑混合物（諸如 MeOH/THF、MeOH/1,4-二噁烷等等）中。

【0112】 或者，將式(XV)化合物與式(XVI)化合物之混合物分離成其各自的化合物，然後將其各自反應以除去 PG^1 基團，如本文中所述；以分別產出相對應的式(I)化合物及式(II)化合物。

【0113】 或者，式(I)化合物及式(II)化合物可依據方案 3 所概述之製程製備。





方案 3

【0114】 據此，將經適當取代的式(VIII)化合物（例如，如上面方案 1 中所述製備）與經適當取代的式(XIX)化合物（一種已知化合物或藉由已知方法製備的化合物，其中 LG^2 係適當選擇的脫離基，諸如 Br、I、OTf 等等）反應，在適當選擇的鹼（諸如 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 、NaH 等等）的存在下；在適當選擇的有機溶劑（諸如 DMF、乙腈、NMP 等等）中；以產出相對應的式(XX)化合物與相對應的式(XXI)化合物之混合物。

【0115】 將該式(XX)化合物與式(XXI)化合物的混合物根據已知方法水解，以將 A^1 -烷基酯轉化為對應的羧酸；以產出相對應的式(XXII)化合物與相對應的式(XXIII)化合物之混合物。例如，其中 A^1 係甲基，將該式(XX)化合物與式(XXI)化合物的混合物與 LiOH/THF 在醇（諸如甲醇）中反應。在另一實例中，將該式(XX)化合物與式(XXI)化合物的混合物與適當選擇的酸或鹼（諸如 NaOH、TFA 等等）反應；在適當選擇的溶劑或溶劑混合物（諸如 THF/甲醇、DCE、DCM 等等）中。

【0116】 將該式(XXII)化合物與式(XXIII)化合物的混合物與經適當保護的 β -丙胺酸 (式(XIV)化合物，一種已知化合物，其中 PG^1 係適當選擇的保護基 (諸如 C_{1-4} 烷基 (較佳地為甲基或乙基)、第三丁基等等) 反應；在適當選擇的有機鹼 (諸如 DIPEA、TEA、吡啶等等，較佳地為 DIPEA) 的存在下；在適當選擇的偶合劑 (諸如 HATU、與 EDCI 組合的 HOBt 等等) 的存在下；以產出相對應的式(XXIV)化合物與相對應的式(XXV)化合物之混合物。

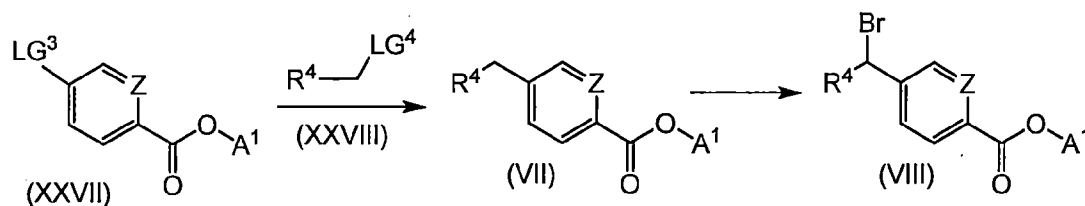
【0117】 將該式(XXIV)化合物與式(XXV)化合物之混合物與經適當取代的硼酸 (式(XXVI)化合物，一種已知化合物或藉由已知方法製備的化合物) 反應，在適當選擇的鈀催化劑 (諸如 $Pd(dppf)Cl_2$ 、 $Pd(dba)_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 等等) 的存在下；在適當選擇的無機鹼 (諸如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 等等) 的存在下；在適當選擇的溶劑或溶劑混合物 (諸如 THF/水、1,4-二噁烷/水、乙醇/甲苯、DME/水等等) 中；以產出相對應的式(XV)化合物與相對應的式(XVI)化合物。

【0118】 將該式(XV)化合物與式(XVI)化合物之混合物根據已知方法予以去保護(de-protect)，以分別產生相對應的式(I)化合物及式(II)化合物。例如，其中該 PG^1 基團係第三丁基，將該式(XV)化合物與式(XVI)化合物之混合物藉由與適當選擇的酸 (諸如 TFA、 $(CH_3)_3SiH$ 、HCl 等等) 反應來去保護；在一適當選擇的有機溶劑 (諸如 DCM、 Et_2O 、 H_2O 等等) 中。在另一實例中，其中 PG^1 係 C_{1-4} 烷基，將該式(XV)化合物與式(XVI)化合物之混合物以適當選擇的鹼 (諸如 NaOH、LiOH、KOH 等等) 水解來去保護；在一適當選擇的有機溶劑或溶劑混合物 (諸如 MeOH/THF、MeOH/1,4-二噁烷等等) 中。

【0119】 所屬技術領域中具有通常知識者將明瞭，無論如上面方案 3 中所述之反應步驟在何時產生位置異構物的混合物，該位置異構物的混

化合物可被分離成其各自的化合物，且其各自的化合物可接著如上所述進一步反應，以產出所期望之對應的式(I)化合物或式(II)化合物。

【0120】 式(VIII)化合物係已知化合物或可根據已知方法製備的化合物式(VIII)化合物可如上面方案 1 中所述製備。或者，式(VIII)化合物可根據方案 4 所概述之製程製備。



方案 4

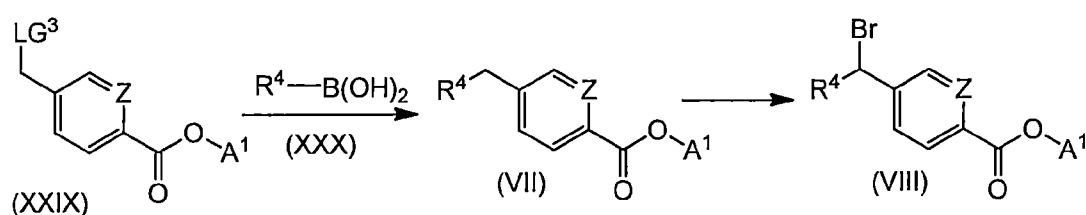
【0121】 據此，將經適當取代的式(XXVII)化合物（一種已知化合物或藉由已知方法製備的化合物，其中 LG³ 係適當選擇的脫離基，諸如 Br、I、OTf 等等，且其中 A¹ 係 C₁₋₄ 烷基，較佳地為甲基或乙基）與經適當取代的式(XXVIII)化合物（一種已知化合物或藉由已知方法製備的化合物，其中 LG⁴ 係適當選擇的脫離基，諸如 Br、I、OTf 等等）反應；在適當選擇的催化劑（諸如 NiI₂·H₂O 等等）的存在下；在適當選擇的配位子（諸如 1,2-雙(二苯基膦)苯(dppBz)等等）的存在下；在適當選擇的氨基(nitrogen based)雙牙配位子（諸如 4,4-二第三丁基-2,2'-二吡啶基等等）的存在下；在金屬（諸如錳(Mn)）的存在下；以產出對應的式(VII)化合物。

【0122】 或者，將經適當取代的式(XXVII)化合物（一種已知化合物或藉由已知方法製備的化合物，其中 LG³ 係適當選擇的脫離基，諸如 Br、I、OTf 等等，且其中 A¹ 係 C₁₋₄ 烷基，較佳地為甲基或乙基）與經適當取代的式(XXVIII)化合物（一種已知化合物或藉由已知方法製備的化合物，其中 LG⁴ 係 BF₃·K⁺ 等等）反應；在適當選擇的催化劑（諸如 Pd(dppf)Cl₂、Pd(PPh₃)₄ 等等）的存在下；在適當選擇的鹼（諸如 Cs₂CO₃、K₂CO₃、

Na_3PO_4 等等) 的存在下；在一適當選擇的有機溶劑 (諸如 DMF、1,4-二噁烷、甲苯等等) 中；以產出對應的式(VII)化合物。

【0123】 將式(VII)化合物與適當選擇的溴化劑 (諸如 NBS、 Br_2 、HBr 等等) 反應；在自由基引發劑 (諸如過氧化苯甲醯基、AIBN 等等) 的存在下；在適當選擇的有機溶劑 (諸如四氯化碳、DCM、 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 等等) 中；以產出相對應的式(VIII)化合物。

【0124】 或者，式(VIII)化合物可根據方案 5 所概述之製程製備。



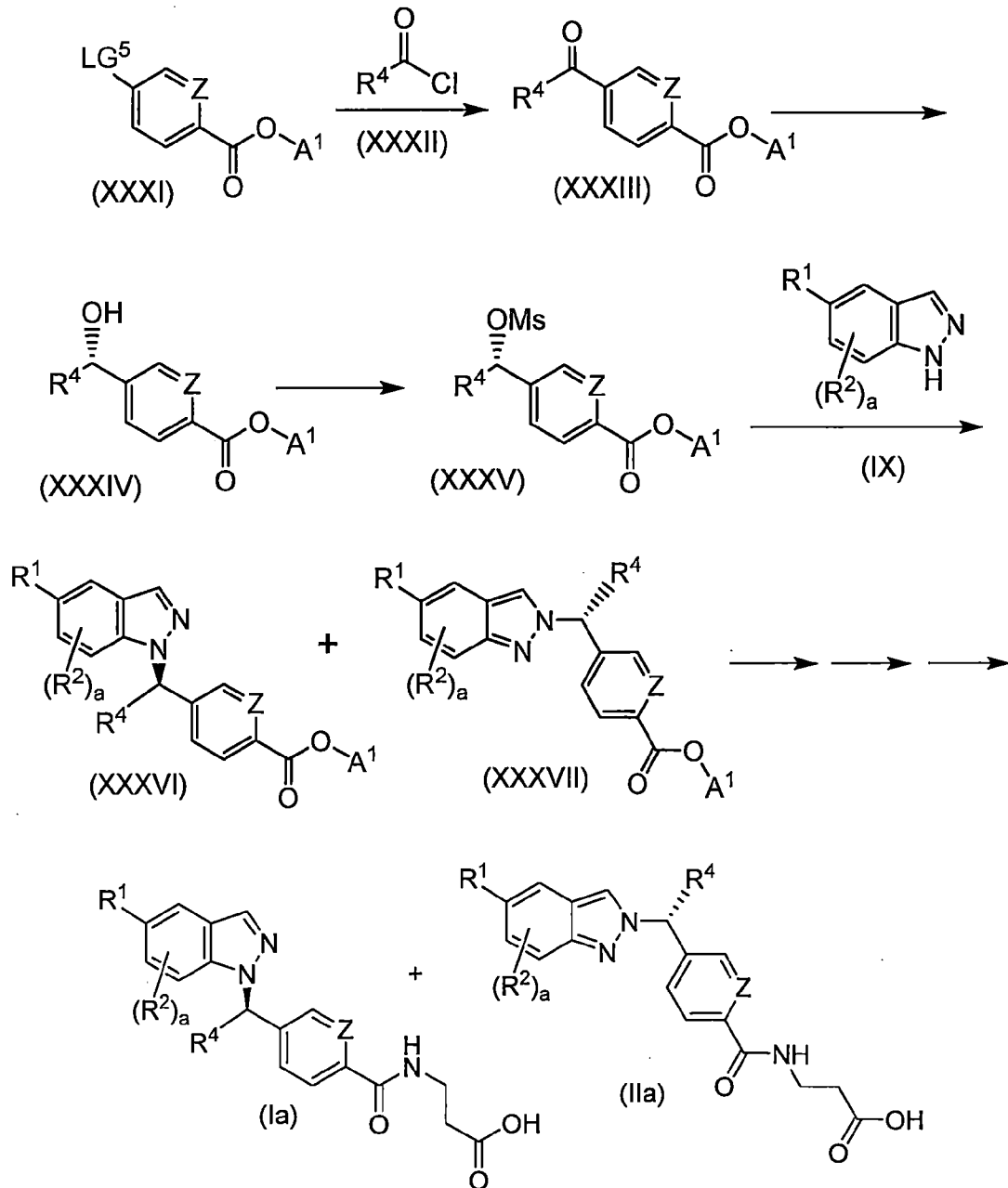
方案 5

【0125】 據此，將經適當取代的式(XXIX)化合物 (一種已知化合物或藉由已知方法製備的化合物，其中 LG^3 係適當選擇的脫離基，諸如 Br、I、OTf 等等，且其中 A^1 係 C_{1-4} 烷基，較佳地為甲基或乙基) 與經適當取代的硼酸 (式(XXX)化合物，一種已知化合物或藉由已知方法製備的化合物) 反應；在適當選擇的偶合劑 (諸如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 等等) 的存在下；在適當選擇的鹼 (諸如 CsF 等等) 的存在下；在適當選擇的溶劑或溶劑混合物 (諸如 THF/水、1,4-二噁烷/水、乙醇/甲苯、DME/水等等) 中；以產出對應的式(VII)化合物。

【0126】 將式(VII)化合物與適當選擇的溴化劑 (諸如 NBS、 Br_2 、HBr 等等) 反應；在自由基引發劑 (諸如過氧化苯甲醯基、AIBN 等等) 的存在下；在適當選擇的有機溶劑 (諸如四氯化碳、DCM、 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 等等) 中；以產出相對應的式(VIII)化合物。

【0127】 或者，式(VIII)化合物可根據本文下面實例中所描述之方法、調整劑、起始材料及條件來製備，如所屬技術領域中具有通常知識者將容易認識與理解者。

【0128】 式(I)及式(II)化合物（特別是富集鏡像異構物的式(I)及式(II)化合物）可根據方案 6 所概述之製程製備。



方案 6

【0129】 據此，將經適當取代的式(XXXI)化合物（一種已知化合物或藉由已知方法製備的化合物，其中 LG^5 係 ZnBr 或 ZnI）與經適當取代的醯氯(acid chloride)（式(XXXII)化合物，一種已知化合物或藉由已知方法製備的化合物）反應；在適當選擇的偶合劑（諸如 $PdCl_2(dppf)$ ）的存在下；在一適當選擇的有機溶劑（諸如 THF、1,4-二噁烷等等）中；以產出對應的式(XXXIII)化合物。

【0130】 將該式(XXXIII)化合物與適當選擇的鏡像選擇性(enantioselective)還原劑（諸如(S)-甲基-CBS 與 BH_3Me_2S 的混合物等等）反應；在一適當選擇的有機溶劑（諸如 THF、甲苯等等）中；以產出對應的富集鏡像異構物的式(XXXIV)化合物。

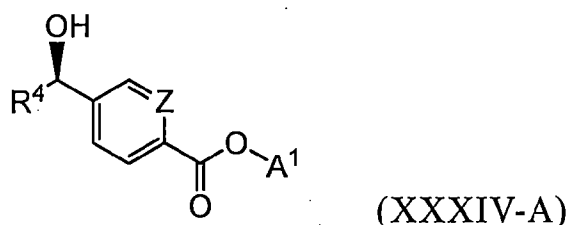
【0131】 將該式(XXXIV)化合物與甲磺醯氯（一種已知化合物）反應；在適當選定有機鹼類，如 TEA、DIPEA、吡啶與類似者存在下；在一適當選擇的有機溶劑（諸如 DCM、甲苯、THF 等等）中；以產出對應的式(XXXV)化合物。

【0132】 將式(XXXV)化合物與經適當取代的式(IX)化合物（一種已知化合物或例如依照方案 1 中所述製備的化合物）反應，在適當選擇的鹼（諸如 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 、NaH 等等）的存在下；在適當選擇的有機溶劑（諸如 DMF、乙腈、NMP 等等）中；以產出相對應的式(XXXVI)化合物與相對應的式(XXXVII)化合物之混合物。

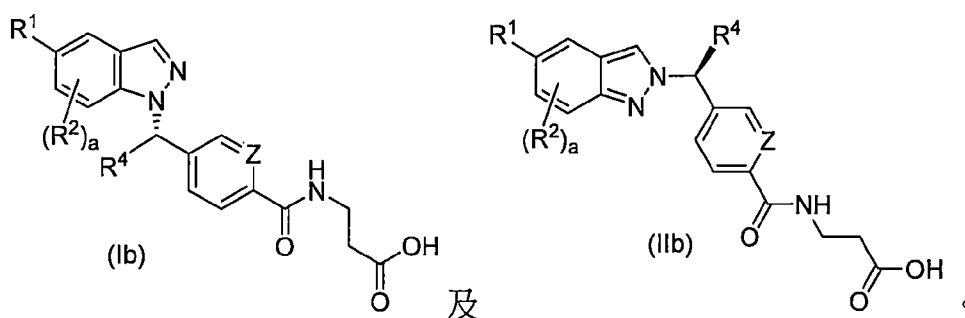
【0133】 用式(XXXVI)化合物與式(XXXVII)化合物之混合物取代例如方案 1 中之式(X)及式(XI)化合物，並如其中所述反應；以產出對應的富集鏡像異構物的式(Ia)及式(IIa)化合物。

【0134】 所屬技術領域中具有通常知識者將明瞭，富集鏡像異構物的式(XXXIV)化合物與隨後的化合物的反應預計不會導致任何顯著量的外消旋作用。因此，方案 6 的方法會產生富集鏡像異構物的式(I)及式(II)化合物。

【0135】 所屬技術領域中具有通常知識者將進一步明瞭，式(XXXIII)化合物可替代地與例如(R)-甲基-CBS 與 $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ 之混合物反應，如上所述，以產出相對應的具有相反立體定向的式(XXXIV)化合物，即式(XXXIV-A)化合物。

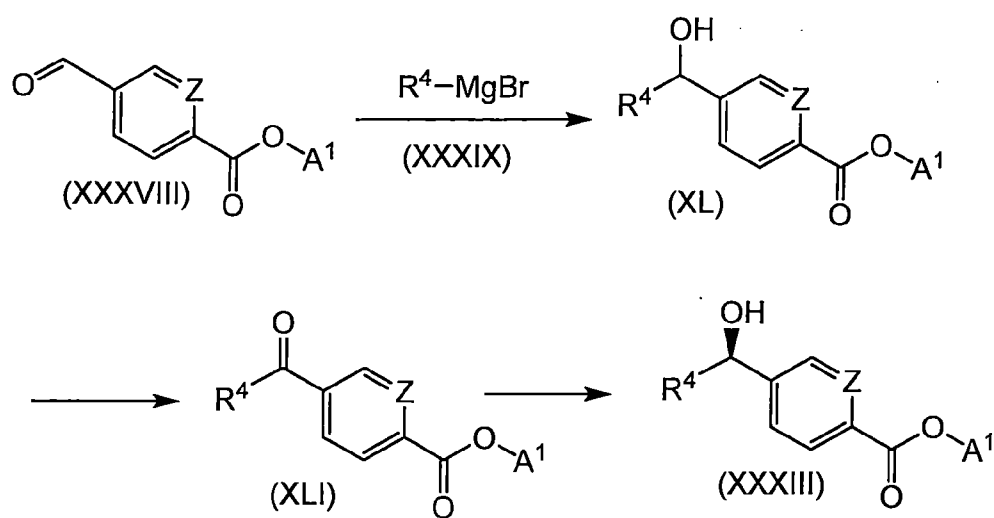


【0136】 接著將該式(XXXIV-A)化合物如方案 6 中所述進行反應，以產出相對應的式(Ib)及式(IIb)化合物：



所屬技術領域中具有通常知識者將進一步明瞭，無論如上面方案 6 中所述之反應步驟在何時產生位置異構物的混合物，該位置異構物的混合物可被分離成其各自的化合物，且其各自的化合物可接著如上所述進一步反應，以產出所期望之對應的富集鏡像異構物的式(I)或式(II)化合物。

【0137】 或者，式(XXXIII)可根據方案 7 所概述之製程製備。



方案 7

【0138】 據此，將經適當取代的式(XXXVIII)化合物（一種已知化合物或藉由已知方法製備的化合物，其中 A^1 係 C_{1-4} 烷基（較佳地為甲基或乙基））；與經適當取代的式(XXXIX)化合物（一種已知化合物或藉由已知方法製備的化合物）反應；在格林納(Grignard)條件下（在一適當選擇的無水溶劑（諸如 THF）中）；以產出對應的式(XL)化合物。

【0139】 將式(XL)化合物與適當選擇的氧化劑（諸如 PCC、馬丁的試劑(Martin's reagent)、 MnO_2 等等）反應；在一適當選擇的有機溶劑（諸如 DCM、乙腈等等）中；以產出對應的式(XLI)化合物。

【0140】 將式(XLI)化合物與氯((1R,2R,3S,5R)-2,6,6-三甲雙環[3.1.1]庚烷-3-基)((1R,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲雙環[3.1.1]庚烷-3-基)硼烷（亦稱為(+)-二異松蒎基氯硼烷，為一種已知化合物）反應；在一適當選擇的有機溶劑（諸如 THF、甲苯、 Et_2O 等等）中；以產出對應的富集鏡像異構物的式(XXXIII)化合物。

醫藥組成物

【0141】 本發明進一步包含含有一或多個式(I)化合物或式(II)化合物與醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物。含有本文中所述之本發明的一或多種化合物作為活性成分的醫藥組成物可根據習知醫藥調合(compounding)技術，藉由將該(等)化合物與醫藥載劑密切混合來製備。載劑根據所欲之投予路徑(如口服、腸胃外)可有各種不同形式。因此，針對液體口服製劑諸如懸浮液、酏劑、及溶液，合適的載劑及添加劑包括水、乙二醇、油、醇、調味劑、防腐劑、穩定劑、著色劑、及類似者；針對固體口服製劑諸如粉劑、膠囊、及錠劑，合適的載劑及添加劑包括澱粉、糖、稀釋劑、造粒劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑、及類似者。固體口服製劑亦可以物質如糖塗佈，或是經腸溶衣塗佈以調節吸收的主要位置。針對腸胃外投予，載劑通常將由無菌水及其他可加入以增加溶解度或保存性的成分所組成。可注射懸浮液或溶液也可利用水性載劑以及適當的添加劑製備。

【0142】 為了製備本發明之醫藥組成物，作為活性成分的一或多個本發明之化合物係根據習知醫藥調合技術與醫藥載劑密切混合，該載劑可為各種不同形式，取決於所欲投予(例如口服或腸胃外，諸如肌肉內)之製劑形式。在製備口服劑型的組成物時，可採用任何常用的醫藥介質。因此，針對液體口服製劑諸如例如懸浮液、酏劑、及溶液，合適的載劑及添加劑包括水、乙二醇、油、醇、調味劑、防腐劑、著色劑、及類似者；針對固體口服製劑諸如例如粉劑、膠囊、囊片(caplet)、軟膠囊(gelcap)、及錠劑，合適的載劑及添加劑包括澱粉、糖、稀釋劑、造粒劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑、及類似者。由於錠劑及膠囊易於投予，因此彼等為最有利的口服劑量單位形式，其中顯然採用固體醫藥載劑。若有需要，錠劑可藉由標準技術以糖塗佈或經腸溶衣塗佈。針對腸胃外投予，載劑通常將包含無菌水，然而亦可包括其他為了例如增進溶解度或保存目的之成分。亦可製備注射型懸浮液，其中可採用適當液體載劑、懸浮劑、及類似者。在本文中之醫藥組成物之每劑量單位(例如錠劑、膠囊、粉劑、注射液、茶匙量

(teaspoonful)、及類似者) 將含有遞送如上所述之有效劑量所需之活性成分的量。本文中之醫藥組成物在每劑量單位(例如:片劑、膠囊、粉劑、針劑、栓劑、茶匙量等等)中將含有約 0.01 毫克至約 1000 毫克或其中的任何數量或範圍,且單次施予劑量可為約 0.01 毫克/公斤/天至約 300 毫克/公斤/天或其中的任何數量或範圍,較佳地為約 0.1 毫克/公斤/天至約 50 毫克/公斤/天或其中的任何數量或範圍,較佳地為約 0.05 毫克/公斤/天至約 15 毫克/公斤/天或其中的任何數量或範圍。然而劑量可視患者需求、待治療之病況的嚴重性、及所採用之化合物而異。可採用每日投予或週期後(post-periodic)投劑的使用方式。

【0143】較佳為彼等成分均為單位劑型,如片劑、丸劑、膠囊、粉劑、顆粒、無菌非經口溶液或懸浮液、計量氣溶膠或液體噴劑、滴劑、安瓿、自動注射器裝置或栓劑;用於口服、腸胃外、鼻內、舌下、或直腸投予,或用於吸入或吹入投予。或者,組成物可以適用於每週投予一次或每月投予一次之形式呈現;例如,活性化合物之不溶性鹽諸如癸酸鹽可經調適以提供用於肌肉注射之貯劑(depot)製劑。為了製備諸如錠劑之固體組成物,主要活性成分係與醫藥載劑例如習知製錠成分(tableting ingredient)諸如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣、或膠(gum),以及其他醫藥稀釋劑(如水)混合,以形成固體預調配(preformulation)組成物,其含有本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽的均質混合物。當提到這些預調配組成物為均質時,這表示活性成分係平均分散於組成物中,使得該組成物易於次分為相等有效劑量型式,如錠劑、丸劑、或膠囊。此固體預製劑組成物係接著細分為上述種類的單位劑量形式,其含有約 0.01 毫克至約 1,000 毫克或此範圍內任何數量之本發明活性成分。該新穎組成物的錠劑或丸劑係可予以包覆或以其他方式製劑,以提供具有長效作用優點的劑型。例如,錠劑或丸劑可包含內劑量及外劑量組分,後者為包覆前者之套膜(envelope)形式。這二種組分可由腸溶層

(enteric layer)分隔，腸溶層在胃中之作用為抗崩解，並允許內組分完整地通過至十二指腸或延遲釋放。各種不同的材料可用於此類腸溶層或塗層，此類材料包括數種帶有諸如蟲膠、鯨蠟醇、及乙酸纖維素之材料的聚合酸。

【0144】 可併入本發明之新穎組成物以用於經口投予或藉由注射投予的液體形式，包括水性溶液、經適當調味的糖漿、水性或油性懸浮液、以及經調味且帶有諸如棉籽油、芝麻油、椰子油、或花生油的食用油之乳劑，以及酞劑與類似的醫藥媒劑。用於水性懸浮液的合適分散劑或懸浮劑包括合成及天然膠，諸如黃耆膠(tragacanth)、阿拉伯膠(acacia)、藻酸鹽、葡聚糖(dextran)、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮(polyvinyl-pyrrolidone)、或明膠。

【0145】 本發明所述之治療病況、疾病或病症的方法亦可使用包含任何如本文所定義之化合物及醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物來實施。該醫藥組成物可含有約 0.01 mg 與約 1000 mg 之間之化合物，或其中之任何量或範圍；較佳為約 1.0 毫克至約 500 毫克之化合物，或此範圍內的任何數量，且可構成適用於所選定之施予模式的任何形式。載劑包括必須且為惰性的醫藥賦形劑，包括但不限於黏合劑、懸浮劑、潤滑劑、調味劑、甜味劑、防腐劑、染料、及塗層。適合口服施予的組成物包括固體形式，如丸劑、片劑、膜衣錠、膠囊（各包括立即釋放、定時釋放、與持續釋放之製劑）、顆粒與粉劑，以及液體形式，如溶液、糖漿、酞劑、乳劑、及懸浮液。可用於腸胃外投予之形式包括無菌溶液、乳劑、及懸浮液。

【0146】 有利的是，本發明之化合物可以單一每日劑量投予，或每日總劑量可以每日二次、三次、或四次的分次劑量投予。此外，本發明之化合物可經由局部使用合適鼻內媒劑之鼻內形式投予，或經由所屬技術領域中具有通常知識者習知的經皮皮膚貼劑投予。為了以經皮遞送系統的形式投予，劑量投予在整個給藥方案中將理所當然地為連續性而非間歇性。

【0147】 舉例來說，用於以錠劑或膠囊之形式口服投予時，活性藥物組分可與口服、無毒性的醫藥上可接受之惰性載劑諸如乙醇、甘油、水、及類似者組合。再者，當需要或必要時，亦可將合適的黏合劑；潤滑劑、崩解劑、及著色劑併入所生成之混合物中。合適的黏合劑包括但不限於澱粉、明膠、天然糖諸如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味劑、天然及合成膠諸如阿拉伯膠(acacia)、黃耆膠(tragacanth)、或油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、及類似者。崩解劑包括但不限於澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨土(bentonite)、三仙膠(xanthan gum)、及類似者。

【0148】 液體形式係於經適當調味之懸浮劑或分散劑諸如合成及天然膠中，例如黃耆膠(tragacanth)、阿拉伯膠(acacia)、甲基纖維素、及類似者。用於腸胃外投予時，無菌懸浮液及溶液是理想的。當所欲為靜脈投予時，採用通常含有合適防腐劑之等滲製劑。

【0149】 為了製備本發明之醫藥組成物，將作為活性成份的式(I)化合物根據習知製藥合成技術與醫藥載劑緊密混合，該載劑可能有各種各樣的形式，取決於所欲投予（例如口服或腸胃外）之製劑形式。合適的醫藥上可接受之載劑係所屬技術領域所熟知。有關一些這類醫藥上可接受之載劑的描述可見於美國藥學會(American Pharmaceutical Association)和英國藥學會(Pharmaceutical Society of Great Britain)所出版的 The Handbook of Pharmaceutical Excipients。

【0150】 調配醫藥組成物之方法已描述於眾多出版物中，諸如 Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3，由 Lieberman 等人編輯；Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2，由 Avis 等人編輯；及 Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2，由 Lieberman 等人編輯；Marcel Dekker, Inc 出版。

【0151】 需要治療藉由拮抗升糖素受體而改善的病況、疾病或病症時，本發明之化合物可在任何前述之組成物中根據該技術領域所建立的劑量療程來投予。

【0152】 該等產物的每日劑量可在每日每位成人約 0.01 毫克至約 10,000 毫克的廣泛範圍內變化，或為其中的任何數量或範圍。用於口服施予，該等組成物較佳為以含有 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250、及 500 毫克之活性成分的片劑形式提供，用於根據待治療患者的症狀而調整劑量。該藥物的一有效劑量通常以一約每日每公斤體重約 0.01 mg/kg 至約 300 mg/kg 或其內任何劑量或範圍的劑量水平提供。較佳地，該範圍係約每日每公斤體重約 0.1 至約 1000.0 mg/kg 或其內任何劑量或範圍。更佳地，每日約 0.1 至約 50.0 毫克/公斤體重，或其內的任何數量或範圍。更佳地，每日約 0.5 至約 25.0 毫克/公斤體重，或其內的任何數量或範圍。更佳地，每日約 0.5 至約 15 毫克/公斤體重，或其內的任何數量或範圍。更佳為，每日約 0.75 至約 7.5 毫克/公斤體重，或其內的任何數量或範圍。該化合物每天可以 1 至 4 次的療程投予。

【0153】 所欲投予之最佳劑量可由所屬領域中具有通常知識者輕易決定，並且將隨所使用之特定化合物、投予模式、製劑強度、投予模式、及病況進程而變化。此外，與接受治療之特定患者相關的因素，包括患者年齡、體重、飲食及投予時間，將導致需要調整劑量。

【0154】 所屬技術領域中具有通常知識者將理解，使用合適、已知、且一般公認的細胞及/或動物模型之體內(*in vivo*)及體外(*in vitro*)兩種試驗，可預測測試化合物治療或預防給定病症的能力。

【0155】 所屬技術領域中具有通常知識者將進一步理解，在健康患者及/或罹患給定病症之患者中進行的人體臨床試驗，包括人體首次使用

(first-in-human)試驗、劑量範圍試驗、及療效試驗，可根據臨床和醫學領域中之習知方法完成。

合成實例

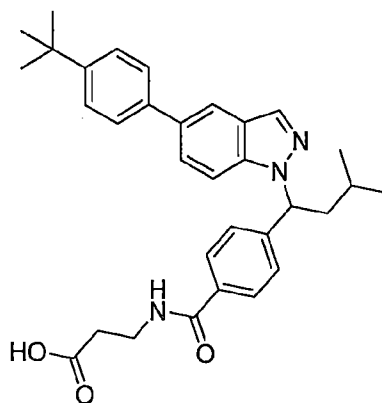
【0156】 下列實例係提出用以協助了解本發明，並非意圖且不應理解為以任何方式限制後述請求項所載發明。

【0157】 於下述實例中，一些合成產物被列為已被分離的殘餘物。所屬技術領域中具通常知識者將明瞭，用語「殘餘物(residue)」並未限制該經分離產物之物理狀態，該物理狀態可能包括例如固體、油、泡沫、膠體、漿體(syrup)等等。

【0158】 在下面的實例中，一些合成步驟導致取代基偶合至本發明化合物的吡啶核上的 N 原子。所屬技術領域中具有通常知識者將明瞭，這種偶合反應通常會導致製備出在該吡啶之 N-1 及 N-2 氮原子處結合的兩個位置異構物。該等位置異構物分別在下面的實例中表示為「N-1 取代的化合物」及「N-2 取代的化合物」。

實例 1 -化合物#1

3-(4-(1-(5-(4-(第三丁基)苯基)-1*H*-吡啶-1-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸



【0159】 步驟 A：將 5-溴-1*H*-吡啶(1.00 g, 5.08 mmol)、(4-(第三丁基)苯基)硼酸(1.08 g, 6.09 mmol)、 K_2CO_3 (1.68 g, 12.18 mmol)與四(三苯基磷)鈾(0.59 g, 0.51 mmol)在 1,4-二噁烷(15 mL)及 H_2O (5 mL)中的反應混合物在 N_2 下於 120°C 微波加熱 3 小時。將冷卻的混合物用 EtOAc 稀釋並用 H_2O 洗滌。將有機相以 Na_2SO_4 乾燥。過濾和濃縮產生固體。將該固體用 10 mL 的 CH_2Cl_2 研磨並過濾。收集所得之灰白色固體。將濾液藉由層析法在矽凝膠上 (20%至 30% EtOAc 於庚烷中) 純化以產出白色固體。將過濾後與管柱層析後收集的固體(5-(4-第三丁基苯基)-吡啶)合併並用於下一步驟。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.06 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 1.38 (s, 9H)。

【0160】 步驟 B：將(5-(4-第三丁基苯基)-吡啶) (0.43 g, 1.72 mmol)、4-(1-溴-3-甲基丁基)苯酸(0.54 g, 1.89 mmol)與 Cs_2CO_3 (0.67 g, 2.06 mmol)在 N_2 下於 DMF (15 mL)中的混合物在 68°C 的油浴中加熱 16 小時。將反應混合物用 CH_2Cl_2 稀釋並過濾。將濾液在高真空下濃縮。將殘餘物藉由層析法在矽凝膠上 (庚烷至 10% EtOAc 於庚烷中) 純化以產出呈灰白色泡沫固體的 N-1 取代的化合物。 1H NMR (氯仿-*d*) δ 8.13 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.38-7.60 (m, 8H), 5.74 (dd, $J = 9.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.66-2.75 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 1H), 1.42-1.53 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.99 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)；

隨後是呈白色泡沫固體的 N-2 取代的化合物。 1H NMR (氯仿-*d*) δ 8.03 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.53-7.60 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.74 (dd, $J = 9.2, 6.5$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.57 (ddd, $J = 14.3, 8.9, 5.9$ Hz, 1H), 2.13 (dt, $J = 14.1, 7.2$ Hz, 1H), 1.42-1.51 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.01 (br d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.97 (br d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

【0161】 步驟 C：將 N-1 取代的化合物（灰白色泡沫固體）(184 mg, 0.41 mmol)於 THF/MeOH/H₂O (4:1:1 v/v/v) (12 mL)中的溶液以 LiOH (1 M 於 H₂O 中) (2 mL, 2 mmol)處理。將該混合物在室溫下攪拌 2 小時，然後在 50°C 下攪拌 1 小時。用 1N HCl 中和後，加入鹽水並將該混合物用 EtOAc 萃取兩次。將合併之萃取物用鹽水洗滌，然後以 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並濃縮濾液，產出灰白色泡沫固體。¹H NMR (氯仿-d) δ 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.58 (dd, J=8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.40-7.49 (m, 5H), 5.75 (dd, J=9.8, 5.4 Hz, 1H), 2.66-2.76 (m, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 1.41-1.54 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 0.99 (t, J=6.2 Hz, 3H), 0.98 (t, J=6.2 Hz, 3H)。

【0162】 步驟 D：在步驟 C 的灰白色泡沫(303 mg, 0.69 mmol)與 N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(198 mg, 1.03 mmol)於 CH₂Cl₂ (5 mL)中的混合物中在室溫下加入 3-胺基丙酸第三丁酯鹽酸鹽(150 mg, 0.82 mmol)及三乙胺(0.19 mL, 1.37 mmol)。將該溶液在室溫下攪拌 48 小時。將反應混合物濃縮並藉由層析法在矽凝膠上 (20%至 50% EtOAc 於庚烷中) 純化以產出白色固體。¹H NMR (氯仿-d) δ 8.12 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.50-7.59 (m, 3H), 7.38-7.50 (m, 5H), 6.81 (br t, J=5.7 Hz, 1H), 5.73 (dd, J=9.8, 5.6 Hz, 1H), 3.64 (q, J=5.8 Hz, 2H), 2.64-2.73 (m, 1H), 2.51 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.08 (ddd, J=14.0, 7.9, 6.2 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 0.99 (t, J=5.9 Hz, 3H), 0.97 (t, J=5.9 Hz, 3H) ; MS (ES, m/z) 568 [M+H⁺]。

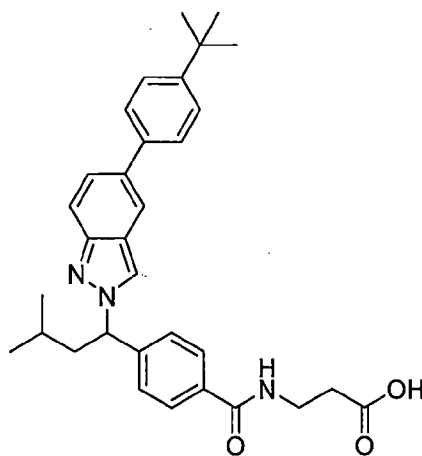
【0163】 步驟 E：將步驟 D 中製備的白色固體(272 mg, 0.48 mmol)於 4 N HCl/二噁烷(10 mL)中的溶液在室溫下攪拌 2 小時。濃縮該反應混合物後，將殘餘物藉由層析法在矽凝膠上 (CH₂Cl₂ 至 10% MeOH 於 CH₂Cl₂ 中) 純化以產出呈白色泡沫固體的標題化合物。

【0164】 $^1\text{H NMR}$ (甲醇- d_4) δ 8.14 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.56 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.47 (br d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.44 (br d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.93 (dd, $J=10.5, 5.1$ Hz, 1H), 3.55-3.62 (m, 2H), 2.64-2.73 (m, 1H), 2.59 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.05 (ddd, $J=13.9, 8.7, 5.3$ Hz, 1H), 1.36-1.44 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.00 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); MS (ES, m/z) 512 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

【0165】 藉由掌性 HPLC 分離實例 1 中製備的材料會產出對應的富集鏡像異構物的化合物#37 (其被指定為 R^* 定向) 以及對應的富集鏡像異構物的化合物#163 (其被指定為 S^* 定向)。

實例 2 - 化合物#34

3-(4-(1-(5-(4-(第三丁基)苯基)-2H-吡唑-2-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸



【0166】 步驟 A：將實例 1 步驟 B 中所製備之 N-2 取代的白色泡沫固體(104 mg, 0.23 mmol)於 THF/MeOH/ H_2O (4:1:1 v/v/v) (12 mL)中的溶液以 LiOH (1 M 於 H_2O 中) (2 mL, 2 mmol)處理。將該混合物在室溫下攪拌 2 小時，然後在 50°C 下攪拌 1 小時。用 1N HCl 中和後，加入鹽水並將該混合物用 EtOAc 萃取三次。將合併之萃取物用鹽水洗滌，然後以 Na_2SO_4 乾燥。過濾並濃縮濾液以產出灰白色泡沫固體。 $^1\text{H NMR}$ (氯仿- d) δ 8.00-

8.10 (m, 3H), 7.76-7.82 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 3H), 7.42-7.50 (m, 4H), 5.76 (br dd, $J=8.8, 6.6$ Hz, 1H), 2.53-2.62 (m, 1H), 2.09-2.18 (m, 1H), 1.40-1.53 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.02 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

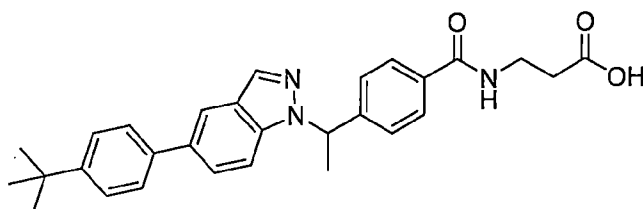
【0167】 步驟 B：在步驟 A 中所製備之灰白色泡沫(161 mg, 0.37 mmol)與 *N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(105 mg, 0.55 mmol)於 CH_2Cl_2 (4 mL)中的混合物中在室溫下加入 3-胺基丙酸第三丁酯鹽酸鹽(80 mg, 0.44 mmol)及三乙胺(0.10 mL, 0.73 mmol)。將該溶液在室溫下攪拌 48 小時。將反應混合物濃縮並藉由層析法在矽凝膠上(20%至 50% EtOAc 於庚烷中)純化以產出白色固體。 ^1H NMR (氯仿- d) δ 8.02 (s, 1H), 7.77-7.81 (m, 2H), 7.72 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=8.3$ Hz, 3H), 7.47 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.83 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J=8.9, 6.5$ Hz, 1H), 3.66 (q, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.50-2.59 (m, 3H), 2.14 (dt, $J=14.2, 7.1$ Hz, 1H), 1.41-1.50 (m, 10H), 1.37 (s, 9H), 1.01 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

【0168】 步驟 C：將上面步驟 B 中製備的白色固體(143 mg, 0.25 mmol)於 4 N HCl/二噁烷(5 mL)中的溶液在室溫下攪拌 2 小時。濃縮該反應混合物後，將殘餘物藉由層析法在矽凝膠上(CH_2Cl_2 至 10% MeOH 於 CH_2Cl_2 中)純化以產出呈白色泡沫固體的標題化合物。

【0169】 ^1H NMR (甲醇- d_4) δ 8.44 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 3H), 7.43-7.52 (m, 4H), 5.85 (dd, $J=10.0, 5.9$ Hz, 1H), 3.60 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.53-2.63 (m, 3H), 2.12 (ddd, $J=14.1, 8.2, 5.9$ Hz, 1H), 1.33-1.41 (m, 10H), 1.02 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); MS (ES, m/z) 512 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

實例 3 -化合物#68

3-(4-(1-(5-(4-(第三丁基)苯基)-1*H*-吡唑-1-基)乙基)苯甲醯胺基)丙酸



【0170】 步驟 A：在 4-(1-溴乙基)苄酸(2.29 g, 10.0 mmol)與 *N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(2.01 g, 10.5 mmol)於 CH_2Cl_2 (30 mL)中的混合物中在室溫下加入 3-胺基丙酸甲酯鹽酸鹽(1.40 g, 10.0 mmol)及二異丙基乙胺(1.95 mL, 11.0 mmol)。將該溶液在室溫下攪拌 16 小時。將所生成之混合物用 CH_2Cl_2 稀釋並依次用 1N HCl 水溶液、 H_2O (兩次)、鹽水洗滌，然後用 Na_2SO_4 乾燥。過濾並濃縮濾液會得出殘餘物，將其藉由層析法在矽凝膠上 (20%至 50% EtOAc 於庚烷中) 純化以產出白色固體。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.9H), 7.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1.1H) (兩個旋轉異構體 0.9H + 1.1H = 2H), 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 1.1H), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.9H) (兩個旋轉異構體 0.9H + 1.1H = 2H), 6.86 (br s, 1H), 5.20 (q, $J = 6.9$ Hz, 0.55H), 5.20 (q, $J = 6.9$ Hz, 0.45H) (兩個旋轉異構體 0.55H + 0.45H = 1H), 3.73 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.66 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.65H), 1.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.35H) (兩個旋轉異構體 1.65H + 1.35H = 3H); MS (ES, m/z) 314, 316 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

【0171】 步驟 B：將步驟 A 的白色固體及 3-(4-(1-溴-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸甲酯(0.36 g, 1.1 mmol)與 Cs_2CO_3 (0.39 g, 1.2 mmol)在 N_2 下於 DMF (6 mL)中的混合物在 68°C 的油浴中加熱 18 小時。將反應混合物用 CH_2Cl_2 稀釋並過濾。將濾液真空濃縮以得出殘餘物，將其藉由層析法在矽凝膠上 (20%至 80% EtOAc 於庚烷中) 純化以產出呈灰白色泡沫固體的 *N*-1 取代的化合物。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.11 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.45-7.56 (m, 5H), 7.28-7.33 (m, 3H), 6.77 (br t, $J=5.6$

Hz, 1H), 5.86 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.66-3.72 (m, 5H), 2.62 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.07 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.36 (s, 9H); MS (ES, m/z) 484 [$M+H^+$];

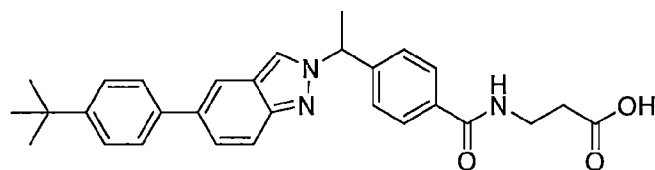
隨後是呈粘在燒瓶壁上之無色膜的 N-2 取代的化合物。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.71-7.81 (m, 4H), 7.54-7.60 (m, 3H), 7.47 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.84 (br t, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.86 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.67-3.73 (m, 5H), 2.64 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.03-2.10 (m, 3H), 1.37 (s, 9H); MS (ES, m/z) 484 [$M+H^+$].

【0172】 步驟 C：將步驟 B 中所製備之灰白色泡沫固體（該 N-1 取代的化合物，199 mg，0.41 mmol）於 THF/MeOH/ H_2O (4:1:1 v/v/v) (12 mL) 中以 LiOH (1 M 於 H_2O 中) (2 mL, 2 mmol) 處理。將該混合物在室溫下攪拌 3 小時。加入飽和的 NH_4Cl 水溶液並將所生成之混合物用 EtOAc 萃取三次。將合併之萃取物用鹽水洗滌，然後以 Na_2SO_4 乾燥。過濾並濃縮濾液會得出殘餘物，將其藉由層析法在矽凝膠上（10% MeOH 於 CH_2Cl_2 中）純化以產出呈白色泡沫固體的標題化合物。

【0173】 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.44-7.56 (m, 5H), 7.27-7.32 (m, 3H), 6.79 (br t, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.85 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.67 (dt, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.65 (br t, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.04 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.36 (s, 9H)。

實例 4 - 化合物#161

3-(4-(1-(5-(4-(第三丁基)苯基)-2H-吡唑-2-基)乙基)苯甲醯胺基)丙酸

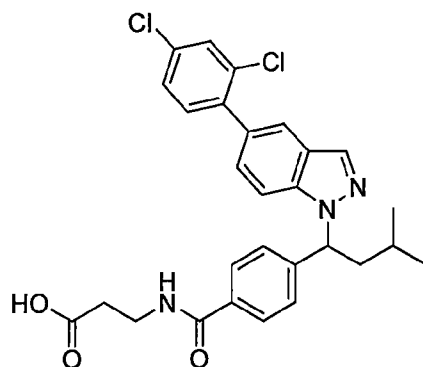


【0174】 將實例 3 步驟 B 中所製備之無色膜（該 N-2 取代的化合物，108 mg，0.22 mmol）於 THF/MeOH/H₂O (4:1:1 v/v/v) (12 mL)中以 LiOH (1 M 於 H₂O 中) (2 mL, 2 mmol)處理。將該混合物在室溫下攪拌 3 小時。加入飽和的 NH₄Cl 水溶液並將所生成之混合物用 EtOAc 萃取三次。將合併之萃取物用鹽水洗滌，然後以 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並濃縮濾液會得出殘餘物，將其藉由層析法在矽凝膠上（10% MeOH 於 CH₂Cl₂ 中）純化以產出呈黃色泡沫固體的標題化合物。

【0175】 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.00 (s, 1H), 7.67-7.81 (m, 4H), 7.45-7.60 (m, 5H), 7.29 (br d, J=8.1 Hz, 2H), 6.90 (br s, 1H), 5.89 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.68 (br dt, J=4.9 Hz, 2H), 2.65 (t, J=4.9 Hz, 2H), 2.04 (br d, J=7.0 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H)。

實例 5 -化合物#9

3-(4-(1-(5-(2,4-二氯苯基)-1H-吡唑-1-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸



【0176】 步驟 A：將 5-溴-1H-吡唑(2.10 g, 10.68 mmol)、4-(1-溴-3-甲基丁基)苯甲酸甲酯(3.05 g, 10.68 mmol)、及 Cs₂CO₃ (4.18 g, 12.82 mmol) 在 N₂ 下於 DMF (40 mL)中的混合物在 68°C 的油浴中加熱 6 小時。將反應混合物以 CH₂Cl₂ 稀釋並透過 CELITE 過濾。將濾液在高真空下濃縮以得出殘餘物，將其藉由層析法在矽凝膠上（庚烷至 10% EtOAc 於庚烷中）純化

以產出呈黃色油狀物的 N-1 取代的化合物。¹H NMR (氯仿-d) δ 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.3, 2H), 7.87 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.67 (dd, J=9.9, 5.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.66 (ddd, J=14.0, 9.9, 5.5 Hz, 1H), 2.06 (ddd, J=14.0, 8.5, 5.5 Hz, 1H), 1.35-1.47 (m, 1H), 0.96 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.6 Hz, 3H) ;

隨後是呈棕色油狀物的 N-2 取代的化合物。¹H NMR (氯仿-d) δ 7.99 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.33 (dd, J=9.3, 1.7 Hz, 1H), 5.70 (dd, J=9.3, 6.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.48-2.57 (m, 1H), 2.12 (dt, J=14.0, 7.1 Hz, 1H), 1.35-1.46 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

【0177】 步驟 B：將上面步驟 A 中所製備之黃色油狀物（該 N-1 取代的化合物，1.25 g，3.12 mmol）於 THF/MeOH/H₂O (4:1:1 v/v/v, 48 mL) 中的溶液以 LiOH 水溶液（1 M 於 H₂O 中，8 mL，8 mmol）處理。將反應混合物在 50°C 的油浴中攪拌 2 小時。加入鹽酸（1 M 於 H₂O 中）以中和該混合物。加入鹽水並將所生成之混合物用 EtOAc 萃取三次。將合併之萃取物用鹽水洗滌，然後以 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並濃縮濾液，產出淺黃色泡沫固體。¹H NMR (氯仿-d) δ : 7.94-8.07 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 7.33-7.43 (m, 3H), 7.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.68 (dd, J=9.8, 5.6 Hz, 1H), 2.61-2.71 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 1H), 1.36-1.49 (m, 1H), 0.96 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

【0178】 步驟 C：在步驟 B 的淺黃色泡沫固體(1.11 g, 2.87 mmol)、3-胺基丙酸第三丁酯鹽酸鹽(0.46 g, 2.53 mmol)及 HATU (1.05 g, 2.76 mmol) 在室溫下於 DMF (25 mL) 中的混合物中加入二異丙基乙胺(1.19 mL, 6.89 mmol)。將該溶液在室溫下攪拌 16 小時。加入水並將所生成之混合物用 EtOAc 萃取三次。將合併之萃取物用 H₂O、鹽水洗滌並用 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並濃縮濾液會得出殘餘物，將其藉由層析法在矽凝膠上（庚烷至 30%

EtOAc 於庚烷中) 純化以產出黃色固體。¹H NMR (氯仿-d) δ : 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J=8.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.80 (br t, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J=9.8, 5.6$ Hz, 1H), 3.65 (q, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.57-2.68 (m, 1H), 2.51 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.06 (ddd, $J=14.0, 8.3, 5.9$ Hz, 1H), 1.37-1.46 (m, 10H), 0.96 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); MS (ES, m/z) 458, 460 [M-*t*Bu]。

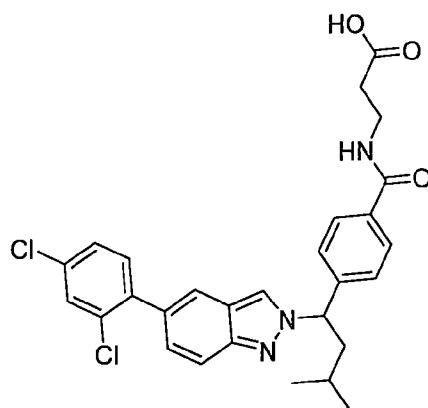
【0179】 步驟 D: 將步驟 C 的黃色固體(77 mg, 0.15 mmol)、(2,4-二氯苯基)硼酸(38 mg, 0.20 mmol)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (12 mg, 0.015 mmol)及 K₂CO₃ (55 mg, 0.40 mmol)於 1,4-二噁烷(1.5 mL)/水(0.5 mL)中的混合物在 N₂下於 90°C 加熱 3 小時。將冷卻的反應混合物用 CH₂Cl₂ 稀釋、用 Na₂SO₄ 乾燥並透過 CELITE 過濾。將濾液濃縮並將殘餘物藉由層析法在矽凝膠上 (庚烷至 40% EtOAc 於庚烷中) 純化以產出白色固體。¹H NMR (氯仿-d) δ 8.12 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H), 7.28-7.30 (m, 2H), 6.80 (br t, $J=6.1$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J=9.5, 5.9$ Hz, 1H), 3.65 (q, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.68 (ddd, $J=13.9, 9.5, 5.6$ Hz, 1H), 2.52 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.10 (ddd, $J=13.9, 8.3, 5.9$ Hz, 1H), 1.41-1.52 (m, 10H), 0.99 (d, $J=6.6$, 3H), 0.98 (d, $J=6.6$, 3H); MS (ES, m/z) 580 [M+H⁺]。

【0180】 步驟 E: 將步驟 D 中製備的白色固體(72 mg, 0.12 mmol)於 TFA/CH₂Cl₂ (1:1 v/v, 4 mL)中的溶液在室溫下攪拌 1 小時。濃縮後, 將殘餘物藉由層析法在矽凝膠上 (2%至 10% MeOH 於 CH₂Cl₂ 中) 純化以產出呈白色固體的標題化合物。

【0181】 ¹H NMR (氯仿-d) δ 8.12 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35-7.44 (m, 4H), 7.24-7.31 (m, 2H), 6.79 (br t, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J=9.5, 5.9$ Hz, 1H), 3.67 (q, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.61-2.70 (m, 3H), 2.08 (ddd, $J=14.0, 8.0, 5.9$ Hz, 1H), 1.46 (dt, $J=13.4, 6.6$ Hz, 1H), 0.98 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); MS (ES, m/z) 524 [M+H⁺]。

實例 6 -化合物#226

3-(4-(1-(5-(2,4-二氯苯基)-2H-吡唑-2-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸



【0182】 步驟 A：將實例 5 步驟 A 中所製備之棕色油狀物（該 N-2 取代的化合物，0.71 g，1.77 mmol）於 THF/MeOH/H₂O (4:1:1 v/v/v, 12 mL) 中的溶液以 LiOH 水溶液（1 M 於 H₂O 中，2 mL，2 mmol）處理。將反應混合物在 50°C 的油浴中攪拌 2 小時。加入鹽酸（1 M 於 H₂O 中）以中和該混合物。加入鹽水並將所生成之混合物用 EtOAc 萃取三次。將合併之萃取物用鹽水洗滌，然後以 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並濃縮濾液，產出黃色泡沫固體。¹H NMR (氯仿-d) δ 8.02 (br d, J=7.8 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.39 (br d, J=7.8 Hz, 2H), 7.33 (dd, J=9.3, 1.7 Hz, 1H), 5.70 (dd, J=8.8, 6.6 Hz, 1H), 2.51 (ddd, J=14.2, 8.8, 6.1 Hz, 1H), 2.10 (dt, J=14.2, 7.2 Hz, 1H), 1.34-1.45 (m, 1H), 0.99 (br d, J=6.6 Hz, 3H), 0.95 (br d, J=6.6 Hz, 3H)。

【0183】 步驟 B：在步驟 A 中所製備之黃色泡沫固體(0.63 g, 1.63 mmol)、3-胺基丙酸甲酯鹽酸鹽(0.25 g, 1.79 mmol)及 HATU (0.74 g, 1.95 mmol)在室溫下於 DMF (15 mL)中的混合物中加入二異丙基乙胺(0.84 mL, 4.88 mmol)。將該溶液在室溫下攪拌 16 小時。加入水並將所生成之混合物用 EtOAc 萃取三次。將合併之萃取物用 H₂O、鹽水洗滌並用 Na₂SO₄ 乾

燥。過濾並濃縮濾液會得出殘餘物，將其藉由層析法在矽凝膠上（10%至40% EtOAc 於庚烷中）純化以產出灰色固體。¹H NMR (氯仿-d) δ 7.92 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.32 (dd, $J=9.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.80 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J=8.7, 7.0$ Hz, 1H), 3.67-3.73 (m, 5H), 2.64 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.04-2.17 (m, 1H), 1.40 (ddd, $J=6.6, 6.6, 6.6$ Hz, 1H), 0.99 (br d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.95 (br d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

【0184】 步驟 C：將步驟 B 中所製備之灰色固體(47 mg, 0.10 mmol)、(2,4-二氯苯基)硼酸(21 mg, 0.11 mmol)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (8 mg, 0.01 mmol)及 K₂CO₃ (30 mg, 0.22 mmol)於二噁烷(1 mL)/水(0.3 mL)中的混合物在 N₂下於 85°C加熱 4 小時。將冷卻的反應混合物用 CH₂Cl₂稀釋、用 Na₂SO₄乾燥並透過 CELITE 過濾。將濾液濃縮並將殘餘物藉由層析法在矽凝膠上（10%至 50% EtOAc 於庚烷中）純化以產出白色固體。¹H NMR (氯仿-d) δ 8.04 (s, 1H), 7.77 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.28-7.34 (m, 3H), 6.79 (br t, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J=8.8, 6.6$ Hz, 1H), 3.68-3.73 (m, 5H), 2.64 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.55 (ddd, $J=14.4, 8.8, 6.2$ Hz, 1H), 2.11-2.19 (m, 1H), 1.38-1.51 (m, 1H), 1.01 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)；MS (ES, m/z) 538 [M+H⁺]。

【0185】 步驟 D：將步驟 C 中所製備之白色固體(23 mg, 0.04 mmol)於 THF/MeOH/H₂O (4:1:1 v/v/v) (6 mL)中以 LiOH (1 M 於 H₂O 中) (1 mL, 1 mmol)處理。將該混合物在室溫下攪拌 2 小時。與 1N HCl 水溶液反應後，將該混合物用 EtOAc 萃取三次。將合併之萃取物用鹽水洗滌，然後以 Na₂SO₄乾燥。過濾並濃縮濾液，產出呈白色固體的標題化合物。

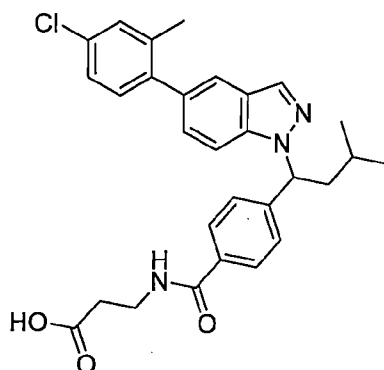
【0186】 ¹H NMR (氯仿-d) δ 8.05 (s, 1H), 7.75 (br d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.71 (br d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (br d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 6.95 (br s, 1H), 5.79 (br t, $J=7.7$ Hz,

1H), 3.65-3.73 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.45-2.60 (m, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 0.99 (br d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.96 (br d, $J=6.6$ Hz, 3H); MS (ES, m/z) 524 $[M+H]^+$ 。

【0187】 根據實例 5 及 6 中所述之方法類似地製備以下化合物（如下面實例 7 至 15 中所示），在鈴木(Suzuki)偶合步驟中選擇和替換經適當取代的硼酸。

實例 7 -化合物#39

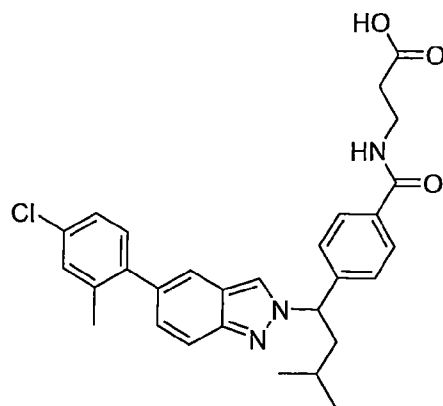
3-(4-(1-(5-(4-氯-2-甲基苯基)-1H-吡唑-1-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸



【0188】 ^1H NMR (氯仿- d) δ 8.10 (s, 1H), 7.68 (br d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.37-7.43 (m, 3H), 7.13-7.24 (m, 4H), 6.78 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J=9.5, 5.9$ Hz, 1H), 3.63-3.73 (m, 2H), 2.61-2.72 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.09 (ddd, $J=13.9, 8.2, 6.0$ Hz, 1H), 1.47 (dt, $J=13.9, 6.7$ Hz, 1H), 0.98 (d, $J=5.9$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J=5.9$ Hz, 3H)。

實例 8 -化合物#168

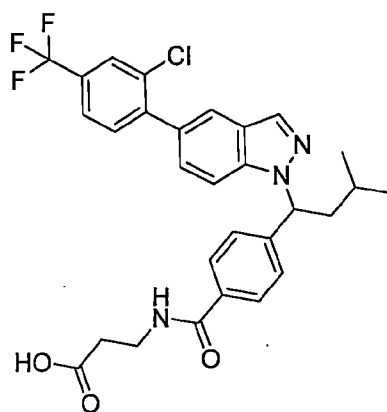
3-(4-(1-(5-(4-氯-2-甲基苯基)-2H-吡唑-2-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸



【0189】 $^1\text{H NMR}$ (氘仿-d) δ 8.03 (s, 1H), 7.73 (br d, $J=7.8$ Hz, 3H), 7.40-7.52 (m, 3H), 7.14-7.26 (m, 4H), 6.97 (br t, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.81 (br dd, $J=8.3, 7.1$ Hz, 1H), 3.70 (q, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.67 (br t, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.46-2.55 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.06-2.20 (m, $J=14.0, 7.1, 7.1$ Hz, 1H), 1.37-1.49 (m, 1H), 1.00 (br d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.96 (br d, $J=6.6$ Hz, 3H); MS (ES, m/z) 504 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

實例 9 -化合物#41

3-(4-(1-(5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡唑-1-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸

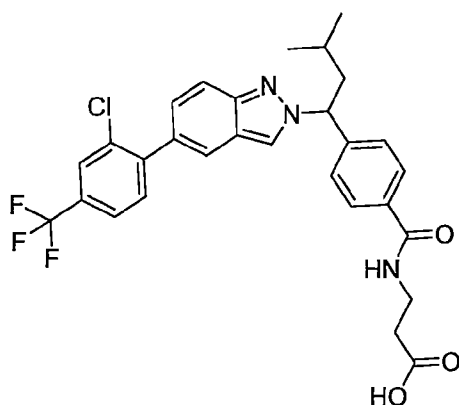


【0190】 $^1\text{H NMR}$ (氘仿-d) δ : 8.15 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (br d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.57 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.37-7.49 (m, 5H), 6.80 (br

t, J=5.6 Hz, 1H), 5.74 (br dd, J=9.7, 5.7 Hz, 1H), 3.68 (q, J=5.2 Hz, 2H), 2.62-2.71 (m, 3H), 2.04-2.13 (m, 1H), 1.41-1.51 (m, 1H), 0.98 (d, J=5.9 Hz, 3H), 0.97 (d, J=5.9 Hz, 3H); MS (ES, m/z) 558 [M+H⁺].

實例 10 - 化合物#225

3-(4-(1-(5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶-2-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸

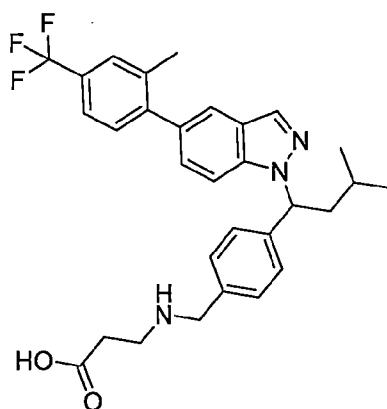


【0191】 ¹H NMR (氯仿-d) δ 8.08 (s, 1H), 7.66-7.80 (m, 5H), 7.53-7.60 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J=9.8 Hz, 1H), 6.93 (br t, J=5.5 Hz, 1H), 5.77-5.83 (m, 1H), 3.70 (q, J=5.4 Hz, 2H), 2.68 (br t, J=5.4 Hz, 2H), 2.52 (ddd, J=14.4, 8.6, 5.9 Hz, 1H), 2.13 (dt, J=14.4, 7.2 Hz, 1H), 1.38-1.48 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.6 Hz, 3H); MS (ES, m/z) 558 [M+H⁺].

實例 11 - 化合物#84

3-((4-(3-甲基-1-(5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)丁基)苄基)胺基)丙酸

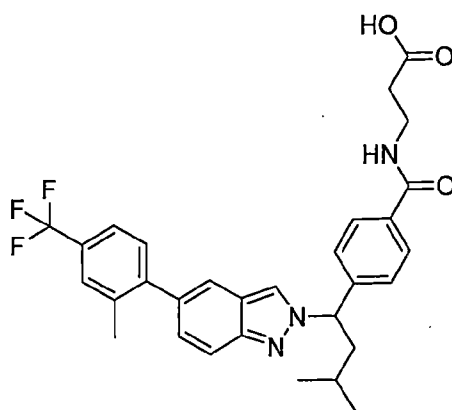
丙酸



【0192】 $^1\text{H NMR}$ (氘仿-d) δ 8.14 (br s, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.39-7.54 (m, 5H), 7.28-7.36 (m, 2H), 6.73-6.81 (m, 1H), 5.75 (br dd, $J=9.0, 5.6$ Hz, 1H), 3.70 (br d, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.64-2.75 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.43-1.53 (m, 1H), 0.99 (t, $J=6.0$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J=6.0$ Hz, 3H); MS (ES, m/z) 538 [$\text{M}+\text{H}^+$].

實例 12 - 化合物#189

3-(4-(3-甲基-1-(5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-2H-吡唑-2-基)丁基)苯甲醯胺基)丙酸

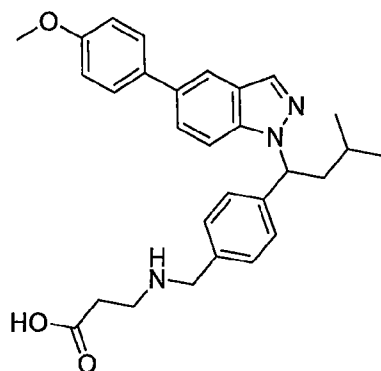


【0193】 $^1\text{H NMR}$ (氘仿-d) δ 8.05 (s, 1H), 7.68-7.80 (m, 3H), 7.43-7.55 (m, 5H), 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.94 (br t, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.81 (br t, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.70 (q, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.68 (br t, $J=5.8$ Hz, 2H),

2.47-2.57 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (dt, J=13.8, 7.0 Hz, 1H), 1.37-1.50 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.6 Hz, 3H) ; MS (ES, m/z) 538 $[M+H]^+$.

實例 13 - 化合物#38

3-((4-(1-(5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)-3-甲基丁基)苄基)胺基)丙酸

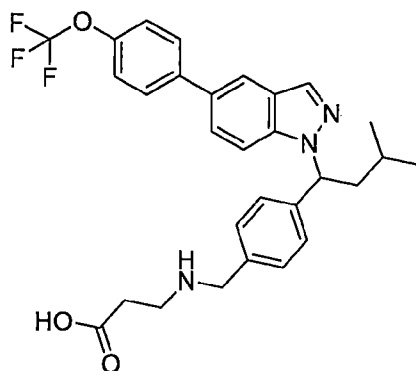


【0194】 ^1H NMR (氘仿-d) δ 8.11 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.47-7.56 (m, 3H), 7.34-7.42 (m, 3H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.78 (br t, J=6.0 Hz, 1H), 5.73 (dd, J=9.8, 5.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61-3.73 (m, 2H), 2.61-2.71 (m, 3H), 2.06 (ddd, J=13.8, 8.4, 5.7 Hz, 1H), 1.45 (dt, J=13.8, 6.7 Hz, 1H), 0.97 (t, J=6.6 Hz, 3H), 0.95 (t, J=6.6 Hz, 3H) ; MS (ES, m/z) 486 $[M+H]^+$.

實例 14 - 化合物#10

3-((4-(3-甲基-1-(5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丁基)苄基)胺基)丙酸

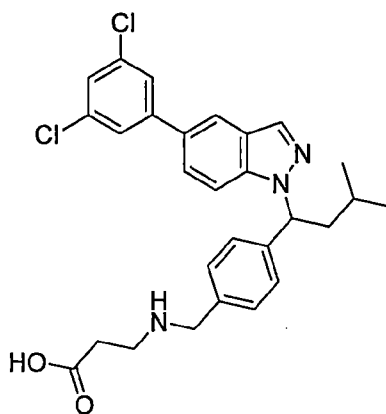
酸



【0195】 $^1\text{H NMR}$ (氯仿- d) δ 8.13 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.51-7.60 (m, 3H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.38 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.28 (dd, $J=8.8$, 2H), 6.74 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J=9.8$, 5.6 Hz, 1H), 3.67 (q, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.62-2.71 (m, 3H), 2.07 (ddd, $J=14.0$, 8.5, 5.6 Hz, 1H), 1.40-1.51 (m, 1H), 0.98 (t, $J=6.5$ Hz, 3H) 0.96 (t, $J=6.5$ Hz, 3H) ; MS (ES, m/z) 540 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

實例 15 - 化合物#118

3-((4-(1-(5-(3,5-二氯苯基)-1H-咪唑-1-基)-3-甲基丁基)苄基)胺基)丙酸

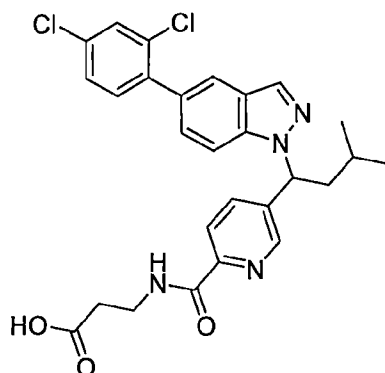


【0196】 $^1\text{H NMR}$ (氯仿- d) δ 8.13 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.36-7.52 (m, 6H), 7.32 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.66-6.74 (m, 1H), 5.73 (dd, $J=9.4$, 5.5 Hz, 1H), 3.64-3.75 (m, 2H), 2.62-2.74 (m, 3H), 2.03-2.13 (m, 1H),

1.41-1.51 (m, 1H), 0.98 (t, J=6.0 Hz, 3H), 0.97 (t, J=6.0 Hz, 3H) ; MS (ES, m/z) 524 [M+H⁺].

實例 16 - 化合物#113

3-(5-(1-(5-(2,4-二氯苯基)-1*H*-吡唑-1-基)-3-甲基丁基)甲吡啶醯胺基)丙酸



【0197】 步驟 A : 將 5-溴-1*H*-吡唑(2.69 g, 13.65 mmol)、5-(1-溴-3-甲基丁基)吡啶甲酸甲酯(3.55 g, 12.42 mmol)、及 Cs₂CO₃ (5.34 g, 16.38 mmol)在 N₂下於 DMF (50 mL)中的混合物在 68°C的油浴中加熱 60 小時。將反應混合物以 CH₂Cl₂稀釋並透過 CELITE 過濾。將濾液在高真空下濃縮以得出殘餘物，將其藉由層析法在矽凝膠上(10%至 40% EtOAc 於庚烷中)純化以產出黃色油狀物(N-1 取代的化合物)。¹H NMR (氯仿-*d*) δ 8.71 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.9, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.71 (dd, J=10.0, 5.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.68 (ddd, J=13.9, 10.0, 5.6 Hz, 1H), 2.04 (ddd, J=14.0, 8.4, 5.6 Hz, 1H), 1.35-1.47 (m, 1H), 0.97 (d, J=5.4 Hz, 3H), 0.95 (d, J=5.4 Hz, 3H) ;

隨後是第二黃色油狀物(N-2 取代的化合物)。¹H NMR (氯仿-*d*) δ 8.75 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (dd, J=8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=9.2, 1.8 Hz,

1H), 5.68-5.75 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.58 (ddd, $J=13.9, 9.4, 6.0$ Hz, 1H), 2.04-2.15 (m, 1H), 1.34-1.43 (m, 1H), 1.01 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

【0198】 步驟 B：將第一黃色油狀物（該 N-1 取代的化合物，1.85 g，4.61 mmol）於 THF/MeOH/H₂O (4:1:1 v/v/v, 60 mL) 中的溶液以 LiOH 水溶液（1 M 於 H₂O 中，10 mL，10 mmol）處理。將反應混合物在 50°C 的油浴中攪拌 2 小時。加入鹽酸（1 M 於 H₂O 中）以中和該混合物。加入鹽水並將所生成之混合物用 EtOAc 萃取三次。將合併之萃取物用鹽水洗滌，然後以 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並濃縮濾液，產出白色泡沫固體。¹H NMR (氘仿-d) δ 8.59 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86-7.96 (m, 2H), 7.46 (dd, $J=9.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J=10.1, 5.4$ Hz, 1H), 2.71 (ddd, $J=14.1, 10.1, 5.4$ Hz, 1H), 1.99-2.08 (m, 1H), 1.35-1.46 (m, 1H), 0.98 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)。

【0199】 步驟 C：在步驟 B 中製備的白色泡沫(1.79 g, 4.60 mmol)、3-胺基丙酸第三丁酯鹽酸鹽(0.92 g, 5.06 mmol)及 HATU (1.05 g, 2.76 mmol) 在室溫下於 DMF (30 mL) 中的混合物中加入二異丙基乙胺(2.38 mL, 13.8 mmol)。將該溶液在室溫下攪拌 16 小時。加入水並將所生成之混合物用 EtOAc 萃取三次。將合併之萃取物用 H₂O、鹽水洗滌並用 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並濃縮濾液會得出殘餘物，將其藉由層析法在矽凝膠上（10%至 40% EtOAc 於庚烷中）純化以產出白色固體。¹H NMR (氘仿-d) δ : 8.51 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.37 (br t, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=8.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=8.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J=9.9, 5.5$ Hz, 1H), 3.67 (q, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.53 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.05 (ddd, $J=14.0, 8.5, 5.6$ Hz, 1H), 1.36-1.48 (m, 10H), 0.96 (t, $J=6.1$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J=6.1$ Hz, 3H); MS (ES, m/z) 515, 517 [M+H⁺]。

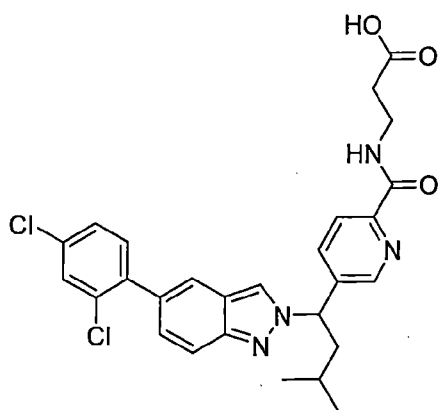
【0200】 步驟 D：將步驟 C 中所製備之白色固體(77 mg, 0.15 mmol)、(2,4-二氯苯基)硼酸(38 mg, 0.20 mmol)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (12 mg, 0.015 mmol)及 K₂CO₃ (55 mg, 0.40 mmol)於 1,4-二噁烷(1.5 mL)/水(0.5 mL)中的混合物在 N₂ 下於 90°C 加熱 16 小時。將冷卻的反應混合物用 CH₂Cl₂ 稀釋、用 Na₂SO₄ 乾燥並透過 CELITE 過濾。將濾液濃縮並將殘餘物藉由層析法在矽凝膠上(庚烷至 40% EtOAc 於庚烷中)純化以產出白色固體。¹H NMR (氯仿-d) δ 8.56 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.37 (br t, J=5.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.37-7.52 (m, 3H), 7.27-7.33 (m, 2H), 5.77 (dd, J=9.9, 5.7 Hz, 1H), 3.68 (q, J=6.4 Hz, 2H), 2.63-2.77 (m, 1H), 2.53 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.08 (ddd, J=14.0, 8.4, 5.7 Hz, 1H), 1.43-1.51 (m, 10H), 1.00 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.98 (t, J=7.0 Hz, 3H); MS (ES, *m/z*) 581, 583 [M+H⁺]

【0201】 步驟 E：將步驟 D 中製備的白色固體(78 mg, 0.13 mmol)於 4 N HCl 於 1,4-二噁烷(5 mL)中的溶液在室溫下攪拌 16 小時。濃縮後，將殘餘物藉由層析法在矽凝膠上(2%至 10% MeOH 於 CH₂Cl₂ 中)純化以產出呈白色固體的標題化合物。

【0202】 ¹H NMR (甲醇-d₄) δ 8.66 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95-8.06 (m, 2H), 7.74-7.81 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.34-7.48 (m, 3H), 6.07 (br dd, J=10.4, 4.5 Hz, 1H), 3.64 (br t, J=6.6 Hz, 2H), 2.68-2.79 (m, 1H), 2.61 (br t, J=6.6 Hz, 2H), 2.05 (ddd, J=13.8, 8.9, 5.0 Hz, 1H), 1.28-1.46 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.6 Hz, 3H); MS (ES, *m/z*) 525, 527 [M+H⁺]

實例 17 - 化合物#83

3-(5-(1-(5-(2,4-二氯苯基)-2H-吡唑-2-基)-3-甲基丁基)甲吡啶鹽胺基)丙酸



【0203】 步驟 A：將實例 16 步驟 A 中所製備之第二黃色油狀物（該 N-2 取代的化合物，1.08 g，2.69 mmol）於 THF/MeOH/H₂O (4:1:1 v/v/v, 18 mL) 中的溶液以 LiOH 水溶液（1 M 於 H₂O 中，3 mL，3 mmol）處理。將反應混合物在 50°C 的油浴中攪拌 2 小時。加入鹽酸（1 M 於 H₂O 中）以中和該混合物。加入鹽水並將所生成之混合物用 EtOAc 萃取三次。將合併之萃取物用鹽水洗滌，然後以 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並濃縮濾液，產出黃色泡沫固體。¹H NMR (氯仿-d) δ 8.64 (s, 1H), 8.19 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=9.0, 1.7 Hz, 1H), 5.74 (dd, J=9.7, 6.0 Hz, 1H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 1.34-1.45 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

【0204】 步驟 B：在步驟 A 中所製備之黃色泡沫(1.04 g, 2.68 mmol)、3-胺基丙酸甲酯鹽酸鹽(0.41 g, 2.95 mmol)及 HATU (1.22 g, 3.21 mmol) 在室溫下於 DMF (25 mL) 中的混合物中加入二異丙基乙胺(1.39 mL, 8.04 mmol)。將該溶液在室溫下攪拌 16 小時。加入水並將所生成之混合物用 EtOAc 萃取三次。將合併之萃取物用 H₂O、鹽水洗滌並用 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並濃縮濾液會得出殘餘物，將其藉由層析法在矽凝膠上（20%至 50% EtOAc 於庚烷中）純化以產出黃色固體。¹H NMR (氯仿-d) δ: 8.56 (s, 1H), 8.39 (br t, J=5.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d,

J=8.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.70 (dd, J=9.3, 6.6 Hz, 1H), 3.68-3.75 (m, 5H), 2.64 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.52-2.61 (m, 1H), 2.11 (dt, J=14.1, 7.2 Hz, 1H), 1.33-1.43 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

【0205】 步驟 C：將步驟 B 中所製備之黃色固體(47 mg, 0.10 mmol)、(2,4-二氯苯基)硼酸(21 mg, 0.11 mmol)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (8 mg, 0.01 mmol)及 K₂CO₃ (30 mg, 0.22 mmol)於二噁烷(1 mL)/水(0.3 mL)中的混合物在 N₂下於 85°C 加熱 4 小時。將冷卻的反應混合物用 CH₂Cl₂ 稀釋、用 Na₂SO₄ 乾燥並透過 CELITE 過濾。將濾液濃縮並將殘餘物藉由層析法在矽凝膠上(10%至 50% EtOAc 於庚烷中)純化以產出白色固體。¹H NMR (氯仿-d) δ 8.58 (s, 1H), 8.39 (br t, J=5.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (dd, J=8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29-7.35 (m, 3H), 5.75 (dd, J=9.5, 6.4 Hz, 1H), 3.68-3.76 (m, 5H), 2.57-2.67 (m, 3H), 2.09-2.17 (m, 1H), 1.39-1.53 (m, 1H), 1.03 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.6 Hz, 3H); MS (ES, *m/z*) 581, 583 [M+H⁺]。

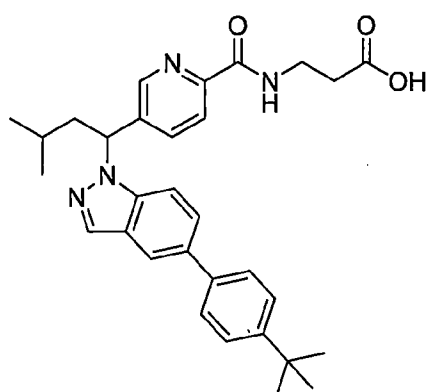
【0206】 步驟 D：將步驟 C 中所製備之白色固體(43 mg, 0.08 mmol)於 THF/MeOH/H₂O (4:1:1 v/v/v) (6 mL)中以 LiOH (1 M 於 H₂O 中) (1 mL, 1 mmol)處理。將該混合物在室溫下攪拌 2 小時。用 1N HCl 水溶液中中和該反應後，將該混合物用 EtOAc 萃取三次。將合併之萃取物用鹽水洗滌，然後以 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並濃縮濾液，產出呈灰白色固體的標題化合物。

【0207】 ¹H NMR (氯仿-d) δ: 8.60 (br s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.05-8.19 (m, 2H), 7.88 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.76 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 5.80 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 3.75 (br d, J=5.5 Hz, 2H), 2.71 (br t, J=5.5 Hz, 2H), 2.49-2.66 (m, 1H), 2.04-2.19 (m, 1H), 1.38-1.48 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.6 Hz, 3H); MS (ES, *m/z*) 525, 527 [M+H⁺].

【0208】 根據實例 16 及 17 中所述之方法類似地製備以下化合物（如下面實例 18 至 27 中所示），在鈴木(Suzuki)偶合步驟中選擇和替換經適當取代的硼酸。

實例 18 - 化合物#36

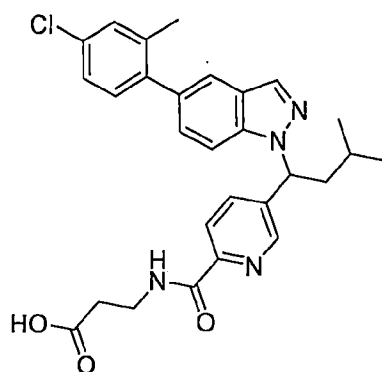
3-(5-(1-(5-(4-(第三丁基)苯基)-1*H*-吡唑-1-基)-3-甲基丁基)甲吡啶鹽胺基)丙酸



【0209】 ^1H NMR (甲醇- d_4) δ 8.63 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90-8.02 (m, 3H), 7.63-7.77 (m, 2H), 7.56 (br d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.46 (br d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.03 (br dd, $J=10.5, 4.6$ Hz, 1H), 3.63 (br t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.65-2.76 (m, 1H), 2.60 (br t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.04 (ddd, $J=13.6, 8.7, 5.0$ Hz, 1H), 1.34 (s, 10H), 1.00 (br d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.94 (br d, $J=6.6$ Hz, 3H); MS (ES, m/z) 513 [$\text{M}+\text{H}^+$].

實例 19 - 化合物#14

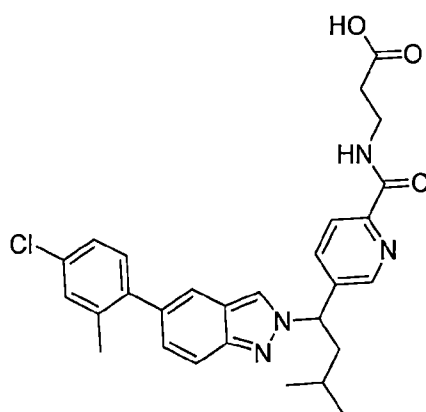
3-(5-(1-(5-(4-氯-2-甲基苯基)-1*H*-吡唑-1-基)-3-甲基丁基)甲吡啶鹽胺基)丙酸



【0210】 $^1\text{H NMR}$ (氯仿- d) δ 8.55 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.39 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.12 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=8.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 5.77 (dd, $J=9.8, 5.6$ Hz, 1H), 3.74 (q, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.67-2.76 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.99-2.13 (m, 1H), 1.42-1.55 (m, 1H), 1.00 (d, $J=7.1$ Hz, 3H) 0.98 (d, $J=7.1$ Hz, 3H) ; MS (ES, m/z) 505 [$M+H^+$] 。

實例 20 - 化合物#252

3-(5-(1-(5-(4-氯-2-甲基苯基)-2H-吡啶-2-基)-3-甲基丁基)甲吡啶醯胺基)丙酸

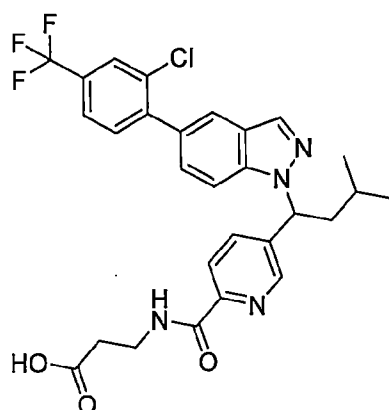


【0211】 $^1\text{H NMR}$ (氯仿- d) δ 8.61 (s, 1H), 8.45 (br t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.15-7.24 (m, 4H), 5.80 (dd, $J=9.0, 6.4$ Hz, 1H), 3.75 (q, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.71 (br t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.53-2.66 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.07-2.20 (m,

1H), 1.39-1.51 (m, 1H), 1.03 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.6 Hz, 3H) ; MS (ES, m/z) 505 $[M+H]^+$ 。

實例 21 - 化合物#43

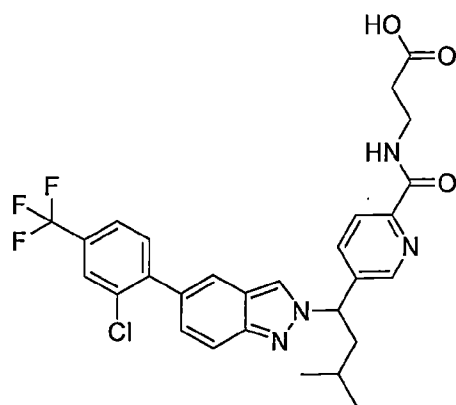
3-(5-(1-(5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)-3-甲基丁基)甲吡啶醯胺基)丙酸



【0212】 ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.69 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (br s, 2H), 7.79-7.87 (m, 3H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.10 (br dd, J=10.4, 4.8 Hz, 1H), 3.61-3.68 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 1H), 2.59-2.65 (m, 2H), 2.01-2.11 (m, 1H), 1.33-1.46 (m, 1H), 0.99-1.06 (m, 3H), 0.96 (dd, J=6.6, 1.7 Hz, 3H) ; MS (ES, m/z) 559 $[M+H]^+$ 。

實例 22 - 化合物#53

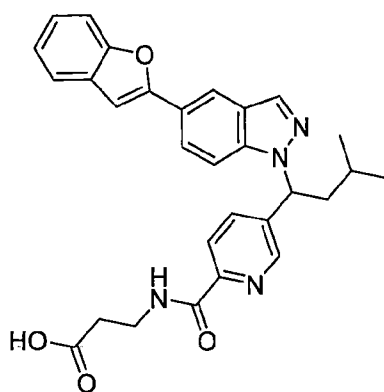
3-(5-(1-(5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶-2-基)-3-甲基丁基)甲吡啶醯胺基)丙酸



【0213】 ^1H NMR (氘仿-d) δ 8.57-8.62 (m, 1H), 8.44 (br t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.15 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.50 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.77-5.83 (m, 1H), 3.69-3.79 (m, 2H), 2.66-2.75 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 1H), 1.39-1.49 (m, 1H), 1.03 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) ; MS (ES, m/z) 559 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

實例 23 - 化合物#79

3-(5-(1-(5-(苯并呋喃-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)-3-甲基丁基)甲吡啶醯胺基)丙酸

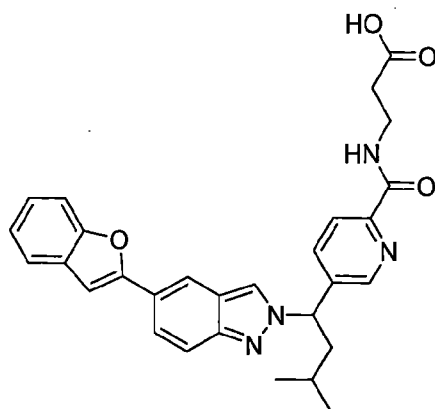


【0214】 ^1H NMR (氘仿-d) δ 8.52-8.58 (m, 1H), 8.40 (br t, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.81-7.89 (m, 2H), 7.58 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.21-7.31 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 5.76 (dd, $J=9.9, 5.5$ Hz, 1H), 3.73 (q, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.64-

2.75 (m, 3H), 2.06 (ddd, $J=14.1, 8.3, 5.5$ Hz, 1H), 1.38-1.51 (m, 1H), 0.97 (br d, $J=8.3$ Hz, 3H), 0.98 (br d, $J=8.3$ Hz, 3H) ; MS (ES, m/z) 497 $[M+H]^+$ 。

實例 24 - 化合物#260

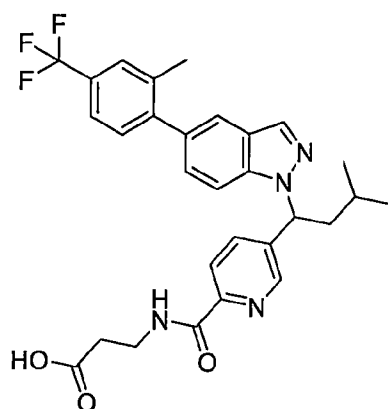
3-(5-(1-(5-(苯并呋喃-2-基)-2H-吡啶-2-基)-3-甲基丁基)甲吡啶醯胺基)丙酸



【0215】 ^1H NMR (氯仿- d) δ 8.60 (br s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.11-8.21 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.70-7.81 (m, 2H), 7.58 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.77 (br dd, $J=8.6, 6.8$ Hz, 1H), 3.66-3.81 (m, 2H), 2.71 (br s, 2H), 2.44-2.66 (m, 1H), 2.07-2.21 (m, 1H), 1.36-1.48 (m, 1H), 1.02 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) ; MS (ES, m/z) 497 $[M+H]^+$ 。

實例 25 - 化合物#262

3-(5-(3-甲基-1-(5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)丁基)甲吡啶醯胺基)丙酸

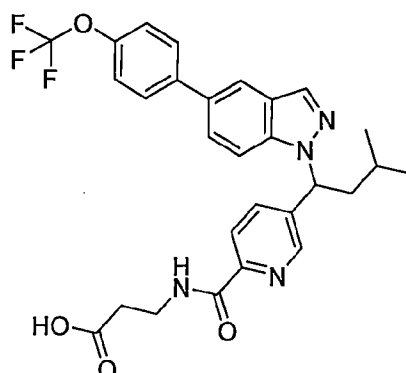


【0216】 ^1H NMR (氘仿-d) δ 8.61 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.44 (br t, $J=6.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (dd, $J=8.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.49 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J=9.4, 6.2$ Hz, 1H), 3.75 (q, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.55-2.67 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.08-2.18 (m, 1H), 1.40-1.51 (m, 1H), 1.03 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) ; MS (ES, m/z) 539 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

實例 26 - 化合物#114

3-(5-(3-甲基-1-(5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丁基)甲吡啶鹽胺基)

丙酸

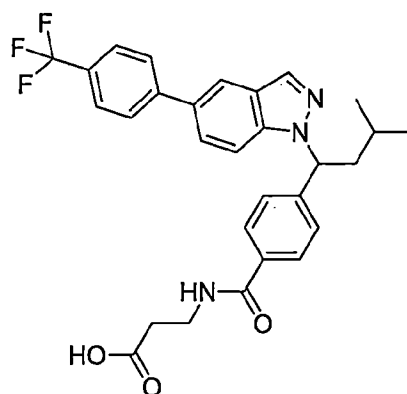


【0217】 ^1H NMR (氘仿-d) δ 8.55 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.46 (br t, $J=6.2$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.84-7.90 (m, 2H), 7.55-7.61 (m,

3H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 5.78 (dd, J=10.0, 5.6 Hz, 1H), 3.74 (q, J=6.2 Hz, 2H), 2.67-2.76 (m, 3H), 2.07 (ddd, J=14.1, 8.6, 5.5 Hz, 1H), 1.39-1.51 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.97 (br d, J=6.8 Hz, 3H) ; MS (ES, m/z) 541 [M+H⁺] .

實例 27 - 化合物#70

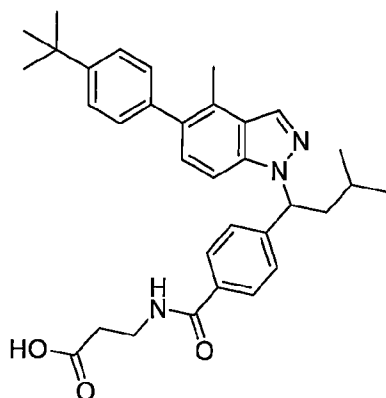
3-(5-(3-甲基-1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡唑-1-基)丁基)甲吡啶醯胺基)丙酸



【0218】 ¹H NMR (甲醇-d₄) δ 8.76 (br s, 1H), 8.21-8.26 (m, 2H), 8.08-8.17 (m, 2H), 7.82-7.87 (m, 3H), 7.72-7.79 (m, 3H), 6.15 (br dd, J=10.4, 4.3 Hz, 1H), 3.65 (br t, J=6.5 Hz, 2H), 2.66-2.78 (m, 1H), 2.60-2.66 (m, 2H), 2.06 (ddd, J=13.8, 9.0, 4.9 Hz, 1H), 1.32-1.43 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.6 Hz, 3H) ; MS (ES, m/z) 525 [M+H⁺] .

實例 28 - 化合物#47

3-(4-(1-(5-(4-(第三丁基)苯基)-4-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸



【0219】 步驟 A：將 5-溴-4-甲基-1*H*-咪唑(0.49 g, 2.31 mmol)、4-(1-溴-3-甲基丁基)苯甲酸甲酯(0.59 g, 2.08 mmol)及 Cs₂CO₃ (0.90 g, 2.77 mmol) 在 N₂ 下於 DMF (9 mL) 中的混合物在 68°C 的油浴中加熱 16 小時。將反應混合物用 CH₂Cl₂ 稀釋並過濾。將濾液在高真空下濃縮。將殘餘物藉由層析法在矽凝膠上 (庚烷至 10% EtOAc 於庚烷中) 純化以產出黃色固體 (N-1 取代的化合物)。¹H NMR (氯仿-*d*) δ: 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.66 (dd, J=9.9, 5.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.63-2.70 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.00-2.09 (m, 1H), 1.34-1.47 (m, 1H), 0.95 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.5 Hz, 3H) ;

隨後是第二黃色固體 (N-2 取代的化合物)。¹H NMR (氯仿-*d*) δ: 7.93-8.02 (m, 3H), 7.35-7.50 (m, 4H), 5.69 (dd, J=9.0, 6.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.49-2.56 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.13 (dt, J=14.2, 7.1 Hz, 1H), 1.36-1.48 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

【0220】 步驟 B：將步驟 A 中所製備之第一黃色固體 (該 N-1 取代的化合物, 0.22 g, 0.54 mmol) 於 THF/MeOH/H₂O (4:1:1 v/v/v, 12 mL) 中的溶液以 LiOH 水溶液 (1 M 於 H₂O 中, 2 mL, 2 mmol) 處理。將反應混合物在 60°C 的油浴中攪拌 2 小時。加入鹽酸 (1 M 於 H₂O 中) 以中和該混合物。加入鹽水並將所生成之混合物用 EtOAc 萃取三次。將合併之萃取出物用鹽水洗滌, 然後以 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並濃縮濾液, 產出黃色泡沫固

體。¹H NMR (氯仿-d) δ 8.07-8.09 (m, 1H), 8.00 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.67 (dd, J=10.3, 5.4 Hz, 1H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.00-2.09 (m, 2H), 1.37-1.47 (m, 1H), 0.96 (d, J=6.5, Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.5, Hz, 3H)。

【0221】 步驟 C：在步驟 B 中製備的黃色泡沫固體(0.23 g, 0.45 mmol)、3-胺基丙酸第三丁酯鹽酸鹽(0.09 g, 0.49 mmol)及 HATU (0.21 g, 0.54 mmol)在室溫下於 DMF (5 mL)中的混合物中加入二異丙基乙胺(0.23 mL, 1.36 mmol)。將該溶液在室溫下攪拌 16 小時。加入水並將所生成之混合物用 EtOAc 萃取三次。將合併之萃取物用 H₂O、鹽水洗滌並用 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並濃縮濾液會得出殘餘物，將其藉由層析法在矽凝膠上（10% 至 40% EtOAc 於庚烷中）純化以產出黃色固體。¹H NMR (氯仿-d) δ 8.06 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.80 (br t, J=5.9 Hz, 1H), 5.65 (dd, J=9.8, 5.4 Hz, 1H), 3.64 (q, J=5.9 Hz, 2H), 2.63-2.68 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.51 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.05 (ddd, J=13.9, 8.3, 5.6 Hz, 1H), 1.36-1.45 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.95 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

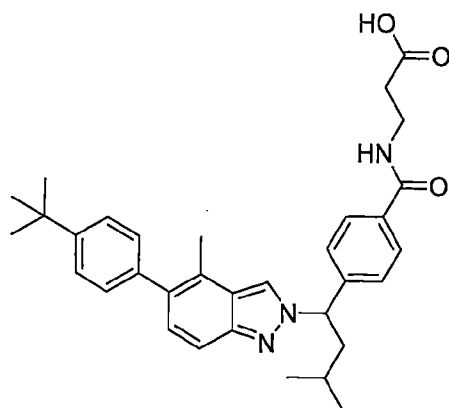
【0222】 步驟 D：將步驟 C 中製備的黃色固體(42 mg, 0.08 mmol)、(4-(第三丁基)苯基)硼酸(17 mg, 0.10 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0.008 mmol) 及 CsF (73 mg, 0.48 mmol)於二噁烷(1 mL)中的混合物在 120°C 微波中加熱 2 小時。將冷卻的反應混合物以 CH₂Cl₂ 稀釋並透過 CELITE 過濾。將濾液濃縮並將殘餘物藉由層析法在矽凝膠上（庚烷至 30% EtOAc 於庚烷中）純化以產出黃色固體。¹H NMR (氯仿-d) δ 8.12 (s, 1H), 7.68 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.22-7.30 (m, 4H), 6.80 (br t, J=5.9 Hz, 1H), 5.71 (dd, J=9.8, 5.6 Hz, 1H), 3.65 (q, J=6.0 Hz, 2H), 2.70 (ddd, J=13.9, 10.0, 5.4 Hz, 1H), 2.49-2.58 (m, 5H), 2.03-2.11 (m, 1H), 1.47-1.54 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 0.97 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

【0223】 步驟 E：將步驟 D 中製備的黃色固體(36 mg, 0.06 mmol)於 TFA/CH₂Cl₂ (1:1 v/v, 4 mL)中的溶液在室溫下攪拌 1 小時。濃縮後，將殘餘物溶解於 EtOAc 中並加入鹽水。藉由加入飽和的 NaHCO₃ 水溶液將該混合物中和。將中和的混合物用 EtOAc 萃取三次。將合併之萃取物用 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並濃縮濾液會得出殘餘物，將其藉由層析法在矽凝膠上 (5%至 10% MeOH 於 CH₂Cl₂ 中) 純化以產出呈淡黃色泡沫固體的標題化合物。

【0224】 ¹H NMR (氯仿-d) δ 8.13 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.43 (br d, J=8.1 Hz, 2H), 7.40 (br d, J=8.1 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 6.72 (br t, J=6.0 Hz, 1H), 5.72 (dd, J=10.1, 5.5 Hz, 1H), 3.69 (q, J=6.0 Hz, 2H), 2.63-2.73 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.02-2.11 (m, 1H), 1.42-1.53 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.98 (t, J=6.0 Hz, 3H), 0.97 (t, J=6.0 Hz, 3H) ; MS (ES, m/z) 526 [M+H⁺].

實例 29 - 化合物#78

3-(4-(1-(5-(4-(第三丁基)苯基)-4-甲基-2H-吡唑-2-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸



【0225】 步驟 A：將實例 28 步驟 A 中所製備之第二黃色固體 (該 N-2 取代的化合物, 0.18 g, 0.44 mmol) 於 THF/MeOH/H₂O (4:1:1 v/v/v, 12

mL)中的溶液以 LiOH 水溶液 (1 M 於 H₂O 中, 2 mL, 2 mmol) 處理。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。加入鹽酸 (1 M 於 H₂O 中) 以中和該混合物。加入鹽水並將所生成之混合物用 EtOAc 萃取三次。將合併之萃取物用鹽水洗滌, 然後以 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並濃縮濾液, 產出灰白色固體。

【0226】 步驟 B: 在步驟 A 中製備的灰白色固體(0.18 g, 0.36 mmol)、3-胺基丙酸第三丁酯鹽酸鹽(0.07 g, 0.39 mmol)及 HATU (0.16 g, 0.42 mmol)在室溫下於 DMF (5 mL)中的混合物中加入二異丙基乙胺(0.18 mL, 1.07 mmol)。將該溶液在室溫下攪拌 16 小時。加入水並將所生成之混合物用 EtOAc 萃取三次。將合併之萃取物用 H₂O、鹽水洗滌並用 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並濃縮濾液會得出殘餘物, 將其藉由層析法在矽凝膠上 (10% 至 40% EtOAc 於庚烷中) 純化以產出白色固體。¹H NMR (氯仿-d) δ 7.92 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.34-7.46 (m, 4H), 6.84 (br t, J=5.9 Hz, 1H), 5.68 (dd, J=8.9, 7.0 Hz, 1H), 3.66 (q, J=5.9 Hz, 2H), 2.47-2.58 (m, 6H), 2.14 (dt, J=14.1, 7.2 Hz, 1H), 1.40-1.47 (m, 10H), 1.00 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

【0227】 步驟 C: 將步驟 B 中製備的白色固體(42 mg, 0.08 mmol)、(4-(第三丁基)苯基)硼酸(17 mg, 0.10 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0.008 mmol) 及 Na₂CO₃ 水溶液(2M, 0.24 mL, 0.48 mmol)於甲苯(0.75 mL)中的混合物在 120°C 微波中加熱 1 小時。將冷卻的反應混合物透過 Na₂SO₄ 及 CELITE 過濾。將濾液濃縮並將殘餘物藉由層析法在矽凝膠上 (庚烷至 30% EtOAc 於庚烷中) 純化以產出黃色固體。¹H NMR (氯仿-d) δ 7.99 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.3 Hz, 4H), 7.29 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.84 (br t, J=6.0 Hz, 1H), 5.73 (dd, J=9.2, 6.5 Hz, 1H), 3.67 (q, J=5.9 Hz, 2H), 2.47-2.60 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.14 (dt, J=14.1,

7.0 Hz, 1H), 1.45 (s, 10H), 1.37 (s, 9H), 1.02 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

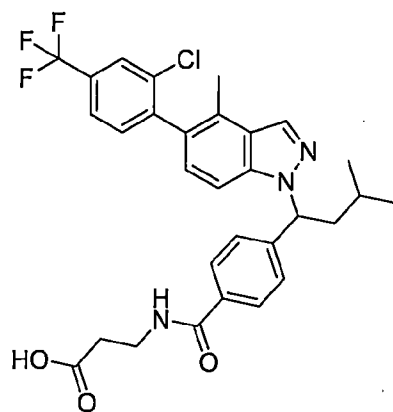
【0228】 步驟 D：將步驟 C 中製備的黃色固體(41 mg, 0.07 mmol)於 TFA/CH₂Cl₂ (1:1 v/v, 4 mL)中的溶液在室溫下攪拌 1 小時。濃縮後，將殘餘物溶解於 EtOAc 中並加入鹽水。藉由加入飽和的 NaHCO₃ 水溶液將該混合物中和。將中和的混合物用 EtOAc 萃取三次。將合併之萃取物用 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並濃縮濾液會得出殘餘物，將其藉由層析法在矽凝膠上 (5%至 10% MeOH 於 CH₂Cl₂ 中) 純化以產出呈白色泡沫固體的標題化合物。

【0229】 ¹H NMR (氯仿-d) δ 8.00 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.41-7.48 (m, 4H), 7.24-7.29 (m, 3H), 6.90 (br t, J=6.1 Hz, 1H), 5.83 (dd, J=9.0, 6.6 Hz, 1H), 3.72 (q, J=5.6 Hz, 2H), 2.69 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.53 (ddd, J=14.3, 9.0, 5.7 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.09-2.17 (m, 1H), 1.41-1.51 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.01 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.6 Hz, 3H) ; MS (ES, m/z) 526 [M+H⁺]。

【0230】 根據實例 28 及 29 中所述之方法類似地製備以下化合物 (如下面實例 30 至 66 中所示)，選擇和替換經適當取代的吡啶作為起始材料。

實例 30 - 化合物#55

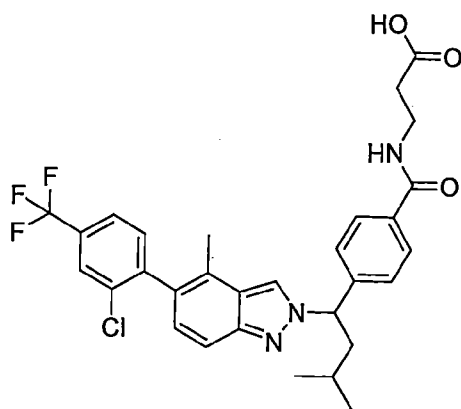
3-(4-(1-(5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-1*H*-吡啶-1-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸



【0231】 $^1\text{H NMR}$ (氘仿-d) δ : 8.15 (s, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.25-7.44 (m, 4H), 7.07-7.12 (m, 1H), 6.83 (br t, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.71 (dd, $J=9.3, 5.9$ Hz, 1H), 3.67 (q, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.60-2.71 (m, 3H), 2.35 (d, $J=1.7$ Hz, 3H), 2.00-2.14 (m, 1H), 1.38-1.54 (m, 1H), 0.92-1.01 (m, 6H); MS (ES, m/z) 572 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

實例 31 - 化合物#18

3-(4-(1-(5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-2*H*-咪唑-2-基)-3-甲基丁基)苯甲
醯胺基)丙酸

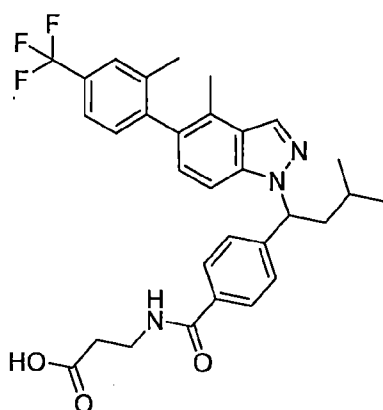


【0232】 $^1\text{H NMR}$ (氘仿-d) δ : 8.04 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.71-7.78 (m, 3H), 7.61 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.57 (br d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.38 (br d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.97 (br t, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.82

(br t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.71 (q, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.47-2.57 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.09-2.19 (m, 1H), 1.40-1.51 (m, 1H), 1.01 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) ; MS (ES, m/z) 572 $[M+H]^+$ 。

實例 32 - 化合物#21

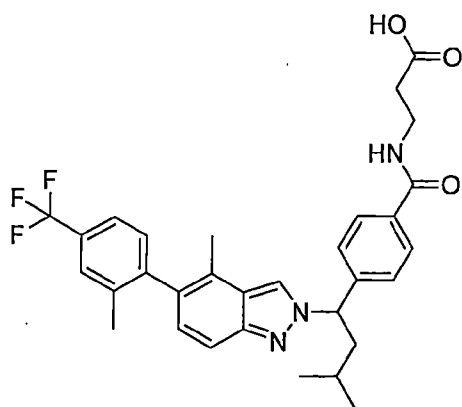
3-(4-(3-甲基-1-(4-甲基-5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡唑-1-基)丁基)苯甲醯胺基)丙酸



【0233】 ^1H NMR (氯仿- d) δ : 8.13 (s, 1H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.38-7.54 (m, 4H), 7.17-7.28 (m, 2H), 7.03-7.08 (m, 1H), 6.77-6.85 (m, 1H), 5.72 (br dd, $J=9.5, 5.9$ Hz, 1H), 3.63-3.72 (m, 2H), 2.61-2.72 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.02-2.15 (m, 4H), 1.39-1.54 (m, 1H), 0.94-1.02 (m, 6H) ; MS (ES, m/z) 552 $[M+H]^+$ 。

實例 33 - 化合物#63

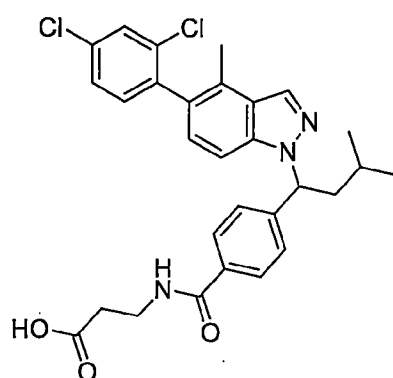
3-(4-(3-甲基-1-(4-甲基-5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-2*H*-吡唑-2-基)丁基)苯甲醯胺基)丙酸



【0234】 $^1\text{H NMR}$ (氯仿- d) δ 8.03 (br d, $J=3.4$ Hz, 1H), 7.75 (br d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.61 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (br d, $J=7.8$ Hz, 3H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.05 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.86-6.93 (m, 1H), 5.82-5.89 (m, 1H), 3.69-3.76 (m, 2H), 2.67-2.73 (m, 2H), 2.47-2.57 (m, 1H), 2.18-2.24 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.43-1.53 (m, 1H), 1.02 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); MS (ES, m/z) 552 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

實例 34 - 化合物#127

3-(4-(1-(5-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸

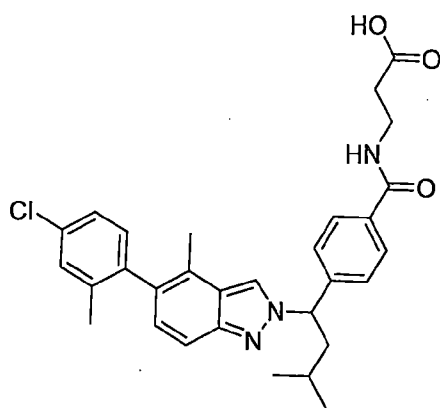


【0235】 $^1\text{H NMR}$ (氯仿- d) δ 8.14 (s, 1H), 7.67 (br d, $J=5.1$ Hz, 2H), 7.49 (br d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.42 (br d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.38 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.07-7.32 (m, 4H), 6.76-6.85 (m, 1H), 5.67-5.75 (m, 1H), 3.67 (br d, $J=5.4$ Hz,

2H), 2.60-2.71 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.07 (tt, J=14.8, 7.3 Hz, 1H), 1.36-1.54 (m, 1H), 0.92-1.01 (m, 6H); MS (ES, m/z) 538, 540 $[M+H]^+$ 。

實例 35 - 化合物#20

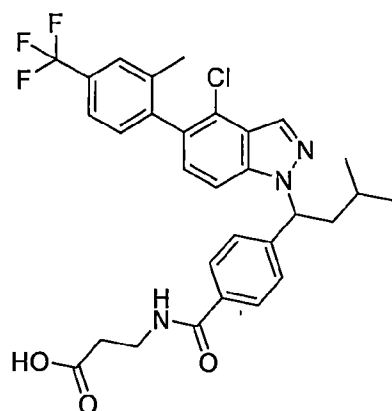
3-(4-(1-(5-(4-氯-2-甲基苯基)-4-甲基-2H-吡唑-2-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸



【0236】 ^1H NMR (氯仿- d) δ 7.96-8.04 (m, 1H), 7.74 (br d, J=7.8 Hz, 2H), 7.53-7.61 (m, 1H), 7.48 (br d, J=7.8 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.01-7.07 (m, 2H), 6.85-6.91 (m, 1H), 5.79-5.87 (m, 1H), 3.72 (br d, J=6.1 Hz, 2H), 2.67-2.73 (m, 2H), 2.48-2.57 (m, 1H), 2.12-2.24 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.6 Hz, 3H); MS (ES, m/z) 518 $[M+H]^+$ 。

實例 36 - 化合物#135

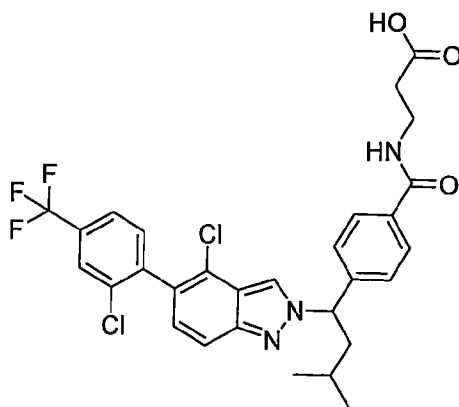
3-(4-(1-(4-氯-5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸



【0237】 $^1\text{H NMR}$ (氯仿-d) δ : 8.20 (s, 1H), 7.70 (dd, $J=8.2, 4.8$ Hz, 2H), 7.21-7.55 (m, 7H), 7.13 (dd, $J=8.6, 3.7$ Hz, 1H), 6.73-6.80 (m, 1H), 5.71 (dd, $J=9.7, 5.7$ Hz, 1H), 3.70 (q, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.63-2.73 (m, 3H), 2.04-2.20 (m, 4H), 1.39-1.50 (m, 1H), 0.94-1.02 (m, 6H); MS (ES, m/z) 572 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

實例 37 - 化合物#232

3-(4-(1-(4-氯-5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2H-咪唑-2-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸

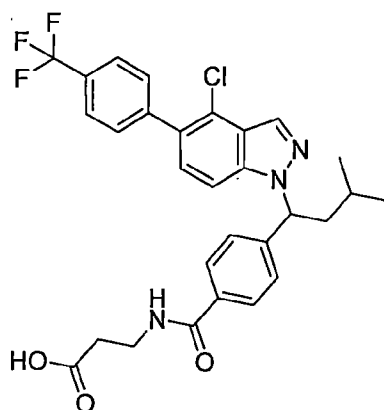


【0238】 $^1\text{H NMR}$ (氯仿-d) δ : 8.11 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.44-7.57 (m, 4H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.08 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.89 (br t, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.77 (br t, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.65-3.77 (m, 2H), 2.69 (br t, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.53 (dt, $J=13.9, 7.2$ Hz, 1H), 2.11-2.21 (m, 4H),

1.39-1.50 (m, 1H), 1.02 (br d, J=6.4 Hz, 3H), 0.98 (br d, J=6.6 Hz, 3H) ; MS
(ES, m/z) 572 $[M+H]^+$ 。

實例 38 - 化合物#67

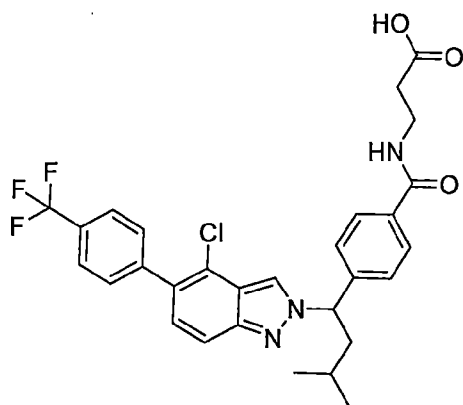
3-(4-(1-(4-氯-5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)
丙酸



$^1\text{H NMR}$ (氘仿-d) δ 8.22 (s, 1H), 7.65-7.75 (m, 4H), 7.56 (d, J=8.1 Hz, 2H),
7.27-7.41 (m, 4H), 6.75-6.83 (m, 1H), 5.71 (dd, J=10.0, 5.6 Hz, 1H), 3.63-3.72
(m, 1H), 2.59-2.74 (m, 3H), 2.03-2.11 (m, 1H), 1.39-1.50 (m, 1H), 0.98 (t, J=5.9
Hz, 3H), 0.96 (t, J=5.9 Hz, 3H)。

實例 39 - 化合物#147

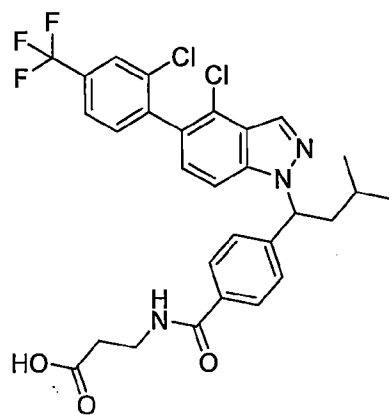
3-(4-(1-(4-氯-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-吡唑-2-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)
丙酸



【0239】 ^1H NMR (氯仿-d) δ : 8.14 (s, 1H), 7.67-7.76 (m, 6H), 7.59 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.23-7.26 (m, 1H), 6.90 (br t, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J=8.8, 6.8$ Hz, 1H), 3.70 (q, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.68 (br t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.45-2.57 (m, 1H), 2.15 (dt, $J=14.0, 7.1$ Hz, 1H), 1.37-1.49 (m, 1H), 1.01 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

實例 40 - 化合物#141

3-(4-(1-(4-氯-5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)-3-甲基丁基)苯甲醯
胺基)丙酸

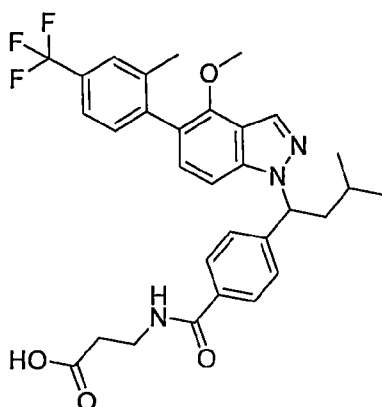


【0240】 ^1H NMR (氯仿-d) δ : 8.21 (s, 1H), 7.77 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=8.1, 4.2$ Hz, 2H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.32-7.48 (m, 4H), 7.19 (dd, $J=8.5, 5.6$ Hz, 1H), 6.73-6.81 (m, 1H), 5.71 (dd, $J=9.5, 5.6$ Hz, 1H), 3.62-3.72 (m, 2H),

2.61-2.72 (m, 3H), 2.02-2.14 (m, 1H), 1.36-1.54 (m, 1H), 0.92-1.01 (m, 6H) ;
MS (ES, m/z) 592, 594 $[M+H]^+$ 。

實例 41 - 化合物#29

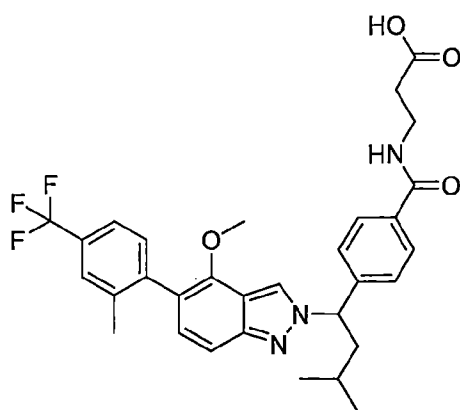
3-(4-(1-(4-甲氧基-5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-3-甲基丁基)
苯甲醯胺基)丙酸



【0241】 ^1H NMR (氯仿- d) δ 8.27 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.38-7.49 (m, 3H), 7.23-7.32 (m, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.71-6.80 (m, 1H), 5.69 (dd, $J=9.7, 5.7$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.70 (br d, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.62-2.73 (m, 3H), 2.02-2.25 (m, 4H), 1.40-1.59 (m, 1H), 0.96-1.02 (m, 6H) ; MS (ES, m/z) 568 $[M+H]^+$ 。

實例 42 - 化合物#233

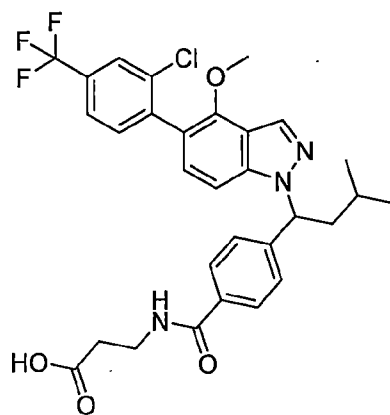
3-(4-(1-(4-甲氧基-5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-2H-吡唑-2-基)-3-甲基丁基)
苯甲醯胺基)丙酸



【0242】 $^1\text{H NMR}$ (氘仿-d) δ 8.14 (s, 1H), 7.74 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.43-7.54 (m, 5H), 7.34 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.89 (br s, 1H), 5.73-5.80 (m, 1H), 3.69-3.76 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.69 (br s, 2H), 2.48-2.58 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.11-2.21 (m, 1H), 1.41-1.51 (m, 1H), 1.01 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) ; MS (ES, m/z) 568 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

實例 43 - 化合物#103

3-(4-(1-(5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲氧基-1H-咪唑-1-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸

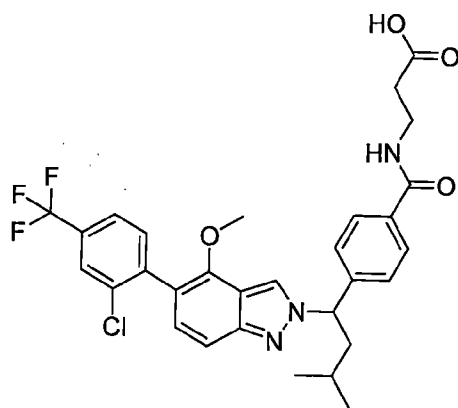


【0243】 $^1\text{H NMR}$ (氘仿-d) δ 8.28 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (br d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.54 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.05-7.13 (m, 2H), 6.75-6.84 (m, 1H), 5.68 (dd, $J=9.7, 6.0$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.60-3.72 (m, 2H),

2.57-2.69 (m, 3H), 2.01-2.12 (m, 1H), 1.39-1.54 (m, 1H), 0.91-1.00 (m, 6H) ;
MS (ES, m/z) 588 $[M+H]^+$ 。

實例 44 - 化合物#137

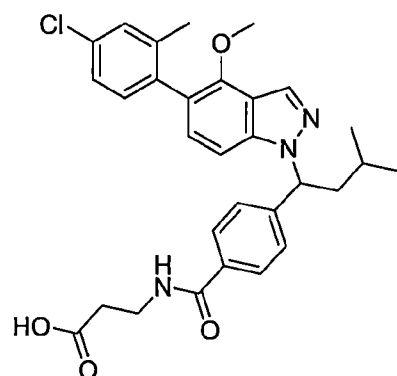
3-(4-(1-(5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲氧基-2H-吡唑-2-基)-3-甲基丁基)苯
甲醯胺基)丙酸



【0244】 ^1H NMR (氯仿- d) δ : 8.17 (s, 1H), 7.69-7.77 (m, 3H), 7.56 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.41-7.49 (m, 4H), 7.07 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.84-6.96 (m, 1H), 5.73 (br t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.63-3.72 (m, 2H), 2.58-2.73 (m, 2H), 2.47-2.58 (m, 1H), 2.08-2.19 (m, 1H), 1.39-1.50 (m, 1H), 1.00 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) ; MS (ES, m/z) 588 $[M+H]^+$ 。

實例 45 - 化合物#99

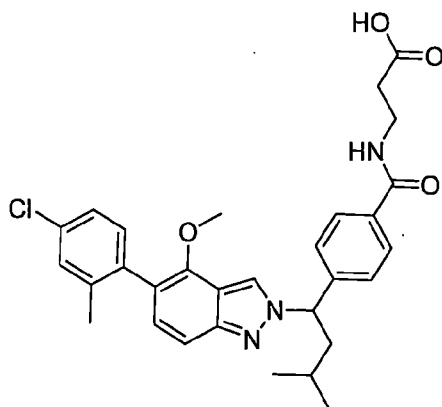
3-(4-(1-(5-(4-氯-2-甲基苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-1-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺
基)丙酸



【0245】 $^1\text{H NMR}$ (氯仿-d) δ 8.25 (s, 1H), 7.69 (br d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.02-7.28 (m, 5H), 6.78-6.84 (m, 1H), 5.68 (br dd, $J=8.6, 5.9$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.63-3.74 (m, 2H), 2.59-2.73 (m, 3H), 2.01-2.16 (m, 4H), 1.40-1.54 (m, 1H), 0.98 (br d, $J=4.2$ Hz, 6H) ; MS (ES, m/z) 534 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

實例 46 - 化合物#64

3-(4-(1-(5-(4-氯-2-甲基苯基)-4-甲氧基-2H-吡唑-2-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸

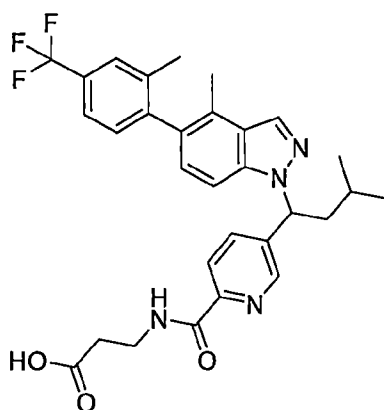


【0246】 $^1\text{H NMR}$ (氯仿-d) δ 8.12 (s, 1H), 7.74 (br d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.47 (br d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.43 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.13-7.23 (m, 3H), 7.02 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.91-6.98 (m, 1H), 5.77 (br t, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67-3.75 (m, 2H), 2.68 (br s, 2H), 2.46-2.57 (m, 1H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.15 (s, 3H),

1.40-1.50 (m, 1H), 1.01 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) ; MS (ES, m/z) 534 $[M+H]^+$ 。

實例 47 - 化合物#258

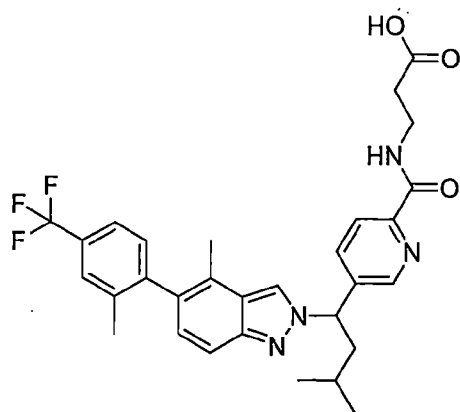
3-(5-(3-甲基-1-(4-甲基-5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丁基)甲吡啶醯胺基)丙酸



【0247】 ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.60-8.72 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93-8.04 (m, 2H), 7.49-7.62 (m, 3H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 6.04 (dd, $J=10.5, 4.9$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.70-2.79 (m, 1H), 2.61 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.98-2.16 (m, 4H), 1.35-1.49 (m, 1H), 0.93-1.05 (m, 6H) ; MS (ES, m/z) 553 $[M+H]^+$ 。

實例 48 - 化合物#155

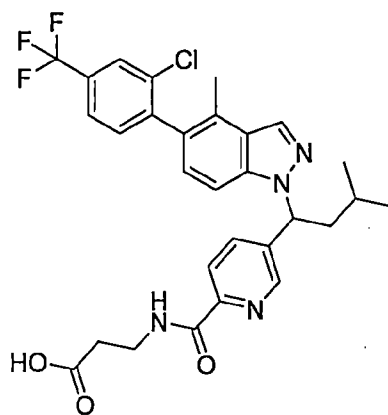
3-(5-(3-甲基-1-(4-甲基-5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-2H-吡唑-2-基)丁基)甲吡啶醯胺基)丙酸



【0248】 $^1\text{H NMR}$ (氯仿- d) δ 8.63 (br s, 1H), 8.51-8.42 (m, 1H), 8.16 (br d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.86-7.94 (m, 1H), 7.45-7.61 (m, 3H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.02 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.77-5.86 (m, 1H), 3.70-3.82 (m, 2H), 2.65-2.78 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.08-2.18 (m, 4H), 1.40-1.53 (m, 1H), 1.04 (br d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.99 (br d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

實例 49 - 化合物#198

3-(5-(1-(5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-3-甲基丁基)吡啶-2-基)丙酰胺

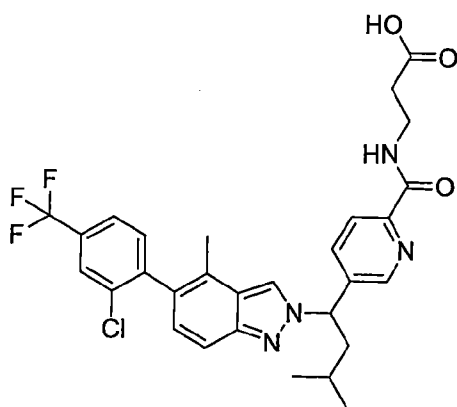


【0249】 $^1\text{H NMR}$ (甲醇- d_4) δ : 8.58-8.74 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92-8.06 (m, 2H), 7.84 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.45-7.70 (m, 3H), 7.17 (dd, $J=8.7, 4.5$ Hz, 1H), 6.04 (dd, $J=10.5, 4.9$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.69-2.79 (m, 1H),

2.61 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 1.31-1.49 (m, 1H), 0.93-1.05 (m, 6H); MS (ES, m/z) 573 [M+H⁺].

實例 50 - 化合物#154

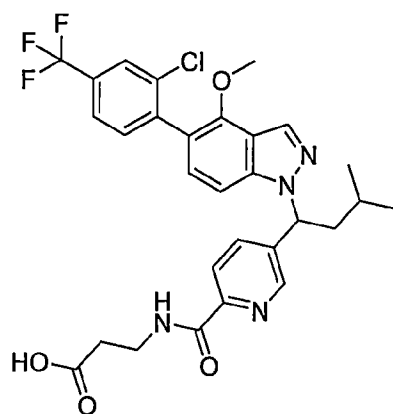
3-(5-(1-(5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-2H-吡唑-2-基)-3-甲基丁基)甲吡啶-2-基)丙酸



【0250】 ¹H NMR (氯仿-d) δ: 8.62 (br s, 1H), 8.43-8.49 (m, 1H), 8.16 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J=4.2 Hz, 1H), 7.91 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.39 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.81 (br t, J=7.7 Hz, 1H), 3.72-3.80 (m, 2H), 2.71 (br t, J=5.0 Hz, 2H), 2.55-2.67 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.10-2.19 (m, 1H), 1.41-1.53 (m, 1H), 1.03 (br d, J=6.6 Hz, 3H), 0.99 (br d, J=6.6 Hz, 3H); MS (ES, m/z) 573 [M+H⁺].

實例 51 - 化合物#250

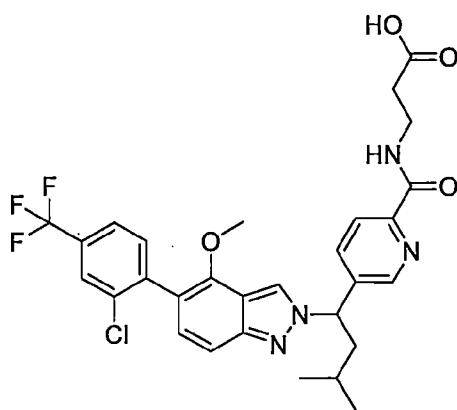
3-(5-(1-(5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-1-基)-3-甲基丁基)吡啶-2-基)丙酸



【0251】 ^1H NMR (甲醇- d_4) δ 8.67 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.94-8.05 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (br d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.40 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.02 (br dd, $J=10.5, 4.9$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.64 (br t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.67-2.78 (m, 1H), 2.61 (br t, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.97-2.08 (m, 1H), 1.36-1.51 (m, 1H), 1.01 (br d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.97 (br d, $J=6.6$ Hz, 3H); MS (ES, m/z) 589 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

實例 52 - 化合物#178

3-(5-(1-(5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲氧基-2H-吡唑-2-基)-3-甲基丁基)吡啶-3-基)吡啶-3-基)丙酸

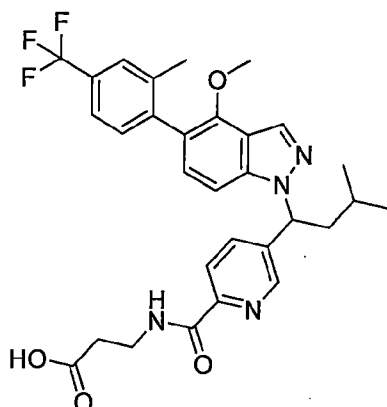


【0252】 ^1H NMR (氯仿- d) δ 8.62 (s, 1H), 8.44 (br t, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.15-8.22 (m, 2H), 7.93 (br d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.1$ Hz,

1H), 7.47 (br d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J=9.0, 6.6$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (q, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.14 (dt, $J=13.9, 7.1$ Hz, 2H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.03 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); MS (ES, m/z) 589 $[M+H]^+$ 。

實例 53 - 化合物#213

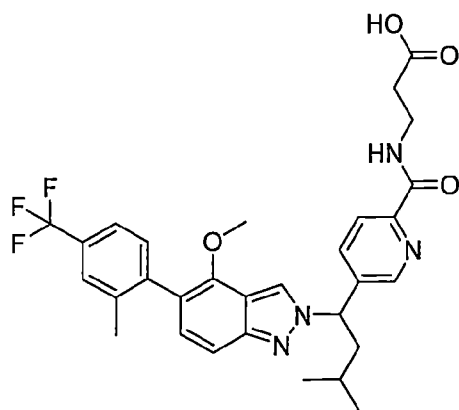
3-(5-(1-(4-甲氧基-5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡唑-1-基)-3-甲基丁基)甲吡啶醯胺基)丙酸



【0253】 ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.67 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.95-8.05 (m, 2H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.41 (br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 1H), 7.15 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.02 (dd, $J=10.5, 4.9$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.64 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.69-2.79 (m, 1H), 2.61 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.12-2.23 (m, 3H), 1.98-2.12 (m, 1H), 1.38-1.50 (m, 1H), 1.02 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.97 (br d, $J=6.4$ Hz, 3H); MS (ES, m/z) 569 $[M+H]^+$ 。

實例 54 - 化合物#236

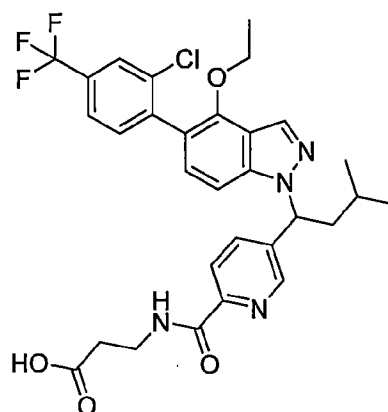
3-(5-(1-(4-甲氧基-5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-2*H*-吡唑-2-基)-3-甲基丁基)甲吡啶醯胺基)丙酸



【0254】 ^1H NMR (甲醇- d_4) δ 8.76 (s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 8.06 (br s, 2H), 7.55 (br s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.03-7.08 (m, 1H), 5.95-6.02 (m, 1H), 3.86 (br s, 3H), 3.61-3.69 (m, 2H), 2.58-2.72 (m, 3H), 2.22 (br s, 3H), 2.09-2.19 (m, 1H), 1.31-1.42 (m, 1H), 1.03-1.09 (m, 3H), 0.93-1.03 (m, 3H); MS (ES, m/z) 569 [$\text{M}+\text{H}^+$].

實例 55 - 化合物#179

3-(5-(1-(5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-4-乙氧基-1H-吡唑-1-基)-3-甲基丁基)吡啶醯胺基)丙酸

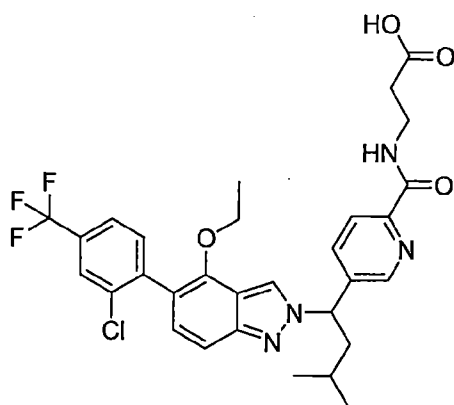


【0255】 ^1H NMR (甲醇- d_4) δ 8.66 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.95-8.04 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.49-7.58 (m, 1H), 7.41 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.02 (dd, $J=10.5, 4.9$ Hz, 1H), 4.31-4.42 (m,

2H), 3.64 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.69-2.78 (m, 1H), 2.61 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.00-2.08 (m, 1H), 1.39-1.50 (m, 1H), 1.23 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.6 Hz, 3H); MS (ES, m/z) 603 [M+H⁺].

實例 56 - 化合物#205

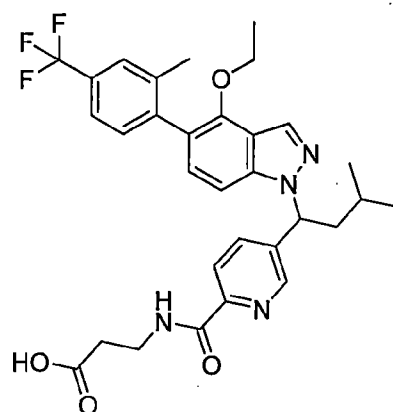
3-(5-(1-(5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-4-乙氧基-2H-吡啶-2-基)-3-甲基丁基)甲吡啶鹽胺基)丙酸



【0256】 ¹H NMR (甲醇-d₄) δ 8.76 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.98 (dd, J=10.1, 5.5 Hz, 1H), 4.18-4.28 (m, 2H), 3.65 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.64-2.71 (m, 1H), 2.62 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.13 (ddd, J=13.9, 8.1, 5.9 Hz, 1H), 1.29-1.39 (m, 1H), 1.19 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.4 Hz, 3H); MS (ES, m/z) 603 [M+H⁺].

實例 57 - 化合物#197

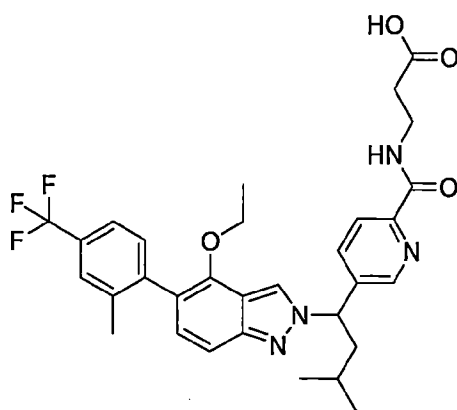
3-(5-(1-(4-乙氧基-5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)-3-甲基丁基)甲吡啶鹽胺基)丙酸



【0257】 ^1H NMR (甲醇- d_4) δ 8.66 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.95-8.04 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.27-7.50 (m, 3H), 7.16 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.02 (br dd, $J=10.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.13-4.28 (m, 2H), 3.64 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.69-2.78 (m, 1H), 2.61 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.14-2.26 (m, 3H), 1.99-2.09 (m, 1H), 1.36-1.50 (m, 1H), 1.16 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.97 (br d, $J=6.6$ Hz, 3H); MS (ES, m/z) 583 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

實例 58 - 化合物#207

3-(5-(1-(4-乙氧基-5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-2H-吡唑-2-基)-3-甲基丁基)甲吡啶醯胺基)丙酸

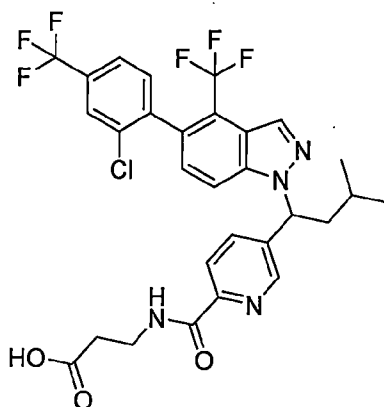


【0258】 ^1H NMR (甲醇- d_4) δ 8.71 (s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.07 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.99 (br dd,

$J=10.1, 5.5$ Hz, 1H), 3.96-4.15 (m, 2H), 3.65 (br t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.64-2.71 (m, 1H), 2.62 (br t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.23 (br s, 3H), 2.14 (ddd, $J=13.8, 8.3, 5.6$ Hz, 1H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.13 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.06 (br d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.98 (br d, $J=6.4$ Hz, 3H); MS (ES, m/z) 583 $[M+H]^+$ 。

實例 59 - 化合物#263

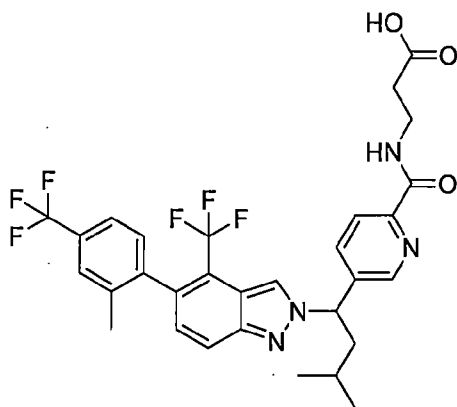
3-(5-(1-(5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-4-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-1-基)-3-甲基丁基)甲吡啶醯胺基)丙酸



【0259】 ^1H NMR (氯仿- d) δ 8.56 (s, 1H), 8.39 (br t, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.89 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.51 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J=8.9, 6.5$ Hz, 1H), 3.69-3.77 (br d, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.65-2.77 (m, 2H), 2.48-2.58 (m, 1H), 2.04-2.16 (m, 1H), 1.33-1.42 (m, 1H), 1.21 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 0.99 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); MS (ES, m/z) 627 $[M+H]^+$ 。

實例 60 - 化合物#246

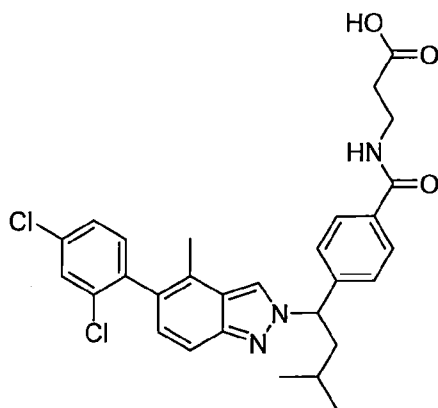
3-(5-(3-甲基-1-(5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-(三氟甲基)-2*H*-吡啶-2-基)丁基)甲吡啶醯胺基)丙酸



【0260】 $^1\text{H NMR}$ (MeOH) δ 8.73 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.00-8.06 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.43-7.53 (m, 2H), 7.27 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.02 (dd, $J=10.1, 5.7$ Hz, 1H), 3.63 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.56-2.64 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (ddd, $J=14.1, 8.2, 5.6$ Hz, 1H), 1.21-1.36 (m, 1H), 1.01 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

實例 61 - 化合物#190

3-(4-(1-(5-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-2*H*-吡唑-2-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸

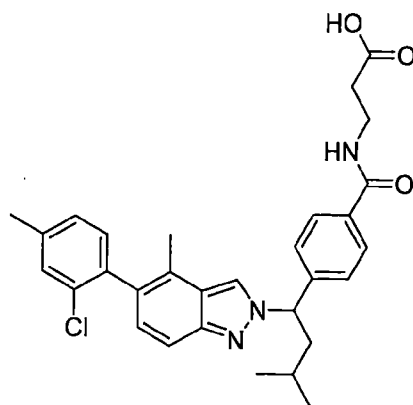


【0261】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.01 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.43 - 7.53 (m, 3H), 7.23 - 7.34 (m, 1H), 7.18 (dd, $J=2.3, 8.2$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.83 - 6.95 (m, 1

H), 5.73 - 5.86 (m, 1 H), 3.72 (q, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 2.70 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 2.43 - 2.60 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 1.46 (br. s., 1 H), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H) (羧酸的質子未顯示。) ; MS: 539 ($M^+ + 1$)。

實例 62 - 化合物#148

3-(4-(1-(5-(2-氯-4-甲基苯基)-4-甲基-2*H*-吡唑-2-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸

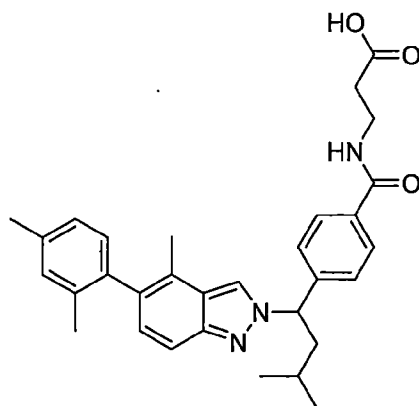


【0262】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.01 (s, 1 H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.22 - 7.30 (m, 1 H), 7.08 - 7.22 (m, 2 H), 6.92 (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 5.81 (dd, $J = 6.6, 9.0$ Hz, 1 H), 3.71 (q, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 2.69 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 2.46 - 2.59 (m, 1 H), 2.34 - 2.46 (m, 6 H), 2.14 (dt, $J = 6.9, 13.8$ Hz, 1 H), 1.36 - 1.53 (m, 1 H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H) (羧酸的質子未顯示。) ; MS: 519 ($M^+ + 1$)。

實例 63 - 化合物#143

3-(4-(1-(5-(2,4-二甲基苯基)-4-甲基-2*H*-吡唑-2-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸

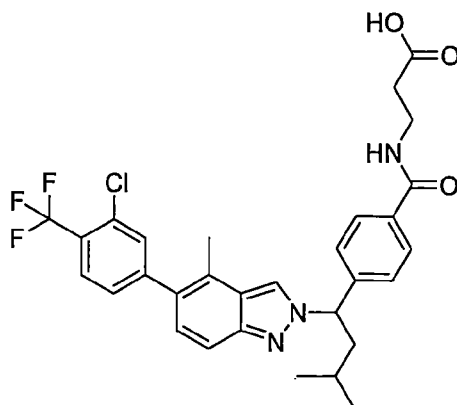
丙酸



【0263】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.98 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.40 - 7.62 (m, 3 H), 6.88 - 7.16 (m, 5 H), 5.71 - 5.92 (m, 1 H), 3.71 (q, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 2.68 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H), 2.44 - 2.59 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.08 - 2.19 (m, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 1.36 - 1.55 (m, 1 H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H) (羧酸的質子未顯示。) ; MS: 499 ($M^+ + 1$)。

實例 64 - 化合物#149

3-(4-(1-(5-(3-氯-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-2*H*-吡唑-2-基)-3-甲基丁基)苯甲
 醯胺基)丙酸



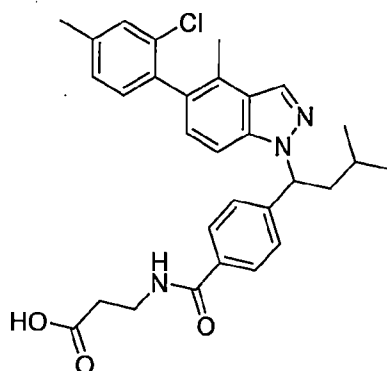
【0264】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.04 (s, 1 H), 7.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 3 H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.40 - 7.55 (m, 3 H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H),

7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.88 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 5.71 - 5.86 (m, 1 H), 3.71 (q, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 2.69 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H), 2.46 - 2.62 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.15 (dt, $J = 7.1, 14.2$ Hz, 1 H), 1.35 - 1.53 (m, 1 H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H) (羧酸的質子未顯示。) ; MS: 573 ($M^+ + 1$)。

實例 65 - 化合物#105

3-(4-(1-(5-(2-氯-4-甲基苯基)-4-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)

丙酸

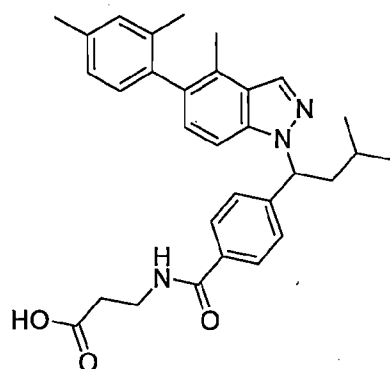


【0265】 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.13 (s, 1 H), 7.62 - 7.74 (m, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.33 - 7.43 (m, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.15 - 7.33 (m, 4 H), 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.68 - 6.78 (m, 1 H), 5.71 (dd, $J = 5.6, 10.0$ Hz, 1 H), 3.68 (q, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 2.60 - 2.76 (m, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.01 - 2.12 (m, 1 H), 1.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 0.97 (t, $J = 6.1$ Hz, 6 H) ; MS: 519 ($M^+ + 1$)。

實例 66 - 化合物#177

3-(4-(1-(5-(2,4-二甲基苯基)-4-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)

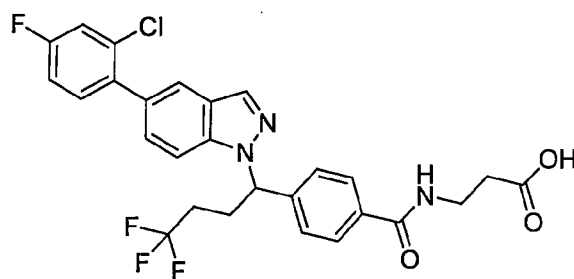
丙酸



【0266】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氘仿-d) δ 8.11 (s, 1 H), 7.68 (dd, $J = 5.6$, 7.8 Hz, 2 H), 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 1 H), 7.06 - 7.14 (m, 2 H), 6.99 - 7.06 (m, 2 H), 6.75 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 5.71 (dd, $J = 5.6$, 9.8 Hz, 1 H), 3.69 (q, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 2.68 (t, $J = 5.6$ Hz, 3 H), 2.23 - 2.44 (m, 6 H), 2.05 - 2.16 (m, 1 H), 2.03-1.97 (m, 3 H), 1.50 (br. s., 1 H), 0.92 - 1.04 (m, 6 H) (羧酸的質子未顯示。) ; MS: 499 ($\text{M}^+ + 1$)。

實例 67 - 化合物#223

3-(4-(1-(5-(2-氯-4-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)-4,4,4-三氟丁基)苯甲醯胺基)丙酸



步驟 A : 4-(4,4,4-三氟丁基)苯甲酸甲酯

【0267】 將 $\text{NiI}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (87.7 mg, 0.198 mol)、1,2-雙(二苯基膦)苯(42.6 mg, 0.093 mmol)、4,4-二第三丁基-2,2'-二吡啶基(25.4 mg, 0.093 mol)、4-碘苯甲酸甲酯(500 mg, 1.85 mmol)、1-碘-4,4,4-三氟丁烷(454.1 mg, 1.85 mmol)轉移到裝有磁力攪拌棒的 5 ml 微波小瓶中。然後將該小瓶用橡膠隔片蓋住並用氬氣吹掃。將 DMPU (2 ml)、吡啶 (1 滴) 注射進該小瓶中。加入錳

粉(204 mg, 3.7 mmol)並將該小瓶在 120°C 的微波照射下放置 60 分鐘。將該混合物用水稀釋，用乙酸乙酯萃取。將有機層濃縮並將殘餘物藉由快速管柱層析法(flash column chromatography)在矽凝膠上 (EtOAc/庚烷：0>>>10%>>>20%) 純化以產出白色固體。¹H NMR (氯仿-d) δ: 7.98 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.24 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.75 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.00-2.19 (m, 2H), 1.85-1.98 (m, 2H)。

步驟 B：4-(1-溴-4,4,4-三氟丁基)苯甲酸甲酯

【0268】 將 4-(4,4,4-三氟丁基)苯甲酸甲酯(589 mg, 2.39 mmol)、NBS (468.3 mg, 2.63 mmol)及 BPO (57.9 mg, 0.24 mmol)於 25 ml 的 CCl₄ 中的混合物在 86°C 下攪拌 4 小時，然後冷卻至室溫。濾去沉澱物，然後用二氯甲烷洗滌。將濾液濃縮並將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽凝膠上 (EtOAc/庚烷：0>>>10%>>>15%) 純化以產出殘餘物。¹H NMR (氯仿-d) δ: 8.02-8.06 (m, 2H), 7.45-7.49 (m, 2H), 4.96 (dd, J=9.2, 5.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.44-2.57 (m, 1H), 2.32-2.43 (m, 2H), 2.07-2.28 (m, 1H)。

步驟 C：4-(1-(5-溴-1H-吡啶-1-基)-4,4,4-三氟丁基)苯甲酸甲酯

【0269】 將 4-(1-溴-4,4,4-三氟丁基)苯甲酸甲酯(437.4 mg, 1.35 mmol)、5-溴吡啶(291.6 mg, 1.48 mmol)及 K₂CO₃ (371.9 mg, 2.69 mmol)於 2 ml 的 DMF 中的混合物在 50°C 下攪拌 16 小時。將所生成之混合物用水稀釋，用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌、用 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽凝膠上 (EtOAc/庚烷：0>>>10%>>>20%) 純化以產出兩種產物：

4-(1-(5-溴-1H-吡啶-1-基)-4,4,4-三氟丁基)苯甲酸甲酯(350 mg, 59%)及 4-(1-(5-溴-2H-吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁基)苯甲酸甲酯 (N-1 取代的化合物)。¹H NMR (氯仿-d) δ: 8.05-8.06 (m, 1H), 7.97 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.89 (d,

$J=1.5$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=8.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.64 (dd, $J=10.3, 5.1$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.89-3.08 (m, 1H), 2.46-2.62 (m, 1H), 2.10-2.24 (m, 2H)。

以及 4-(1-(5-溴-2H-吡啶-2-基)-4,4,4-三氟丁基)苯甲酸甲酯 (N-2 取代的化合物)。¹H NMR (氯仿-d) δ : 8.02 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J=9.0, 1.7$ Hz, 1H), 5.49-5.70 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.84-3.03 (m, 1H), 2.47-2.67 (m, 1H), 2.01-2.17 (m, 2H)。

步驟 D: 4-(1-(5-溴-1H-吡啶-1-基)-4,4,4-三氟丁基)苯甲酸

【0270】 在 4-(1-(5-溴-1H-吡啶-1-基)-4,4,4-三氟丁基)苯甲酸甲酯 (N-1 取代的化合物, 350 mg, 0.79 mmol) 於 THF/MeOH (7 ml, v/v = 2:5) 中的溶液中加入 2 ml 的 1N NaOH 並將所生成的混合物在室溫下保持攪拌 16 小時。在減壓下除去溶劑, 將殘餘物用 1N HCl 酸化並用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥, 濾去乾燥劑並在減壓下除去溶劑以產出白色固體。 m/z (MH⁺): 427.0。

步驟 E: 3-(4-(1-(5-溴-1H-吡啶-1-基)-4,4,4-三氟丁基)苯甲醯胺基)丙酸第三丁酯

【0271】 將 4-(1-(5-溴-1H-吡啶-1-基)-4,4,4-三氟丁基)苯甲酸(346.5 mg, 0.81 mmol)、3-胺基丙酸第三丁酯(176.8 mg, 0.97 mmol)、EDC (202.1 g, 1.05 mmol)、HOBT (124.2 mg, 0.81 mmol)及 DIEA (314.5 mg, 2.43 mmol)於 THF (6 ml)中的混合物在室溫下攪拌 16 小時。將所生成之混合物用水稀釋, 用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌, 以 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並在減壓下濃縮。將所生成之殘餘物藉由快速管柱層析法在矽凝膠上 (EtOAc/庚烷: 0>>>20%>>>30%) 純化以產出殘餘物。¹H NMR (氯仿-d)

δ : 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J=8.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.85 (br t, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.63 (dd, $J=10.1, 5.3$ Hz, 1H), 3.65 (q, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.84-3.09 (m, 1H), 2.45-2.61 (m, 3H), 2.04-2.23 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

步驟 F : 3-(4-(1-(5-(2-氯-4-氟苯基)-1H-吡啶-1-基)-4,4,4-三氟丁基)苯甲醯胺基)丙酸第三丁酯

【0272】 將 3-(4-(1-(5-溴-1H-吡啶-1-基)-4,4,4-三氟丁基)苯甲醯胺基)丙酸第三丁酯(80 mg, 0.14 mmol)、2-氯-4-氟苯基硼酸(32.7 mg, 0.19 mmol)、PdCl₂(dppf) (10.6 mg, 0.014 mmol)、K₂CO₃ (2N, 0.14 ml)於 5 ml 的 1,4-二噁烷中的混合物在 85°C 下攪拌 16 小時。在減壓下除去溶劑並將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽凝膠上 (EtOAc/庚烷 : 0>>>10%>>>35%) 純化以產出白色泡沫。¹H NMR (氯仿-d) δ : 8.15 (s, 1H), 7.69-7.75 (m, 3H), 7.36-7.41 (m, 3H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.23 (dd, $J=8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.04 (td, $J=8.3, 2.7$ Hz, 1H), 6.84 (br t, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.60-5.79 (m, 1H), 3.59-3.69 (m, 2H), 2.96-3.08 (m, 1H), 2.50-2.62 (m, 3H), 2.10-2.25 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

步驟 G : 3-[[4-[1-[5-(2-氯-4-氟苯基)吡啶-1-基]-4,4,4-三氟丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸

【0273】 在 3-(4-(1-(5-(2-氯-4-氟苯基)-1H-吡啶-1-基)-4,4,4-三氟丁基)苯甲醯胺基)丙酸第三丁酯(57 mg, 0.094 mmol)於 2 ml 的 DCM 中的溶液中加入 1 ml 的 TFA 並將該混合物在室溫下攪拌 4 小時。在減壓下移除溶劑並將殘餘物藉由 Gilson HPLC 純化以產出呈白色固體的標題化合物。

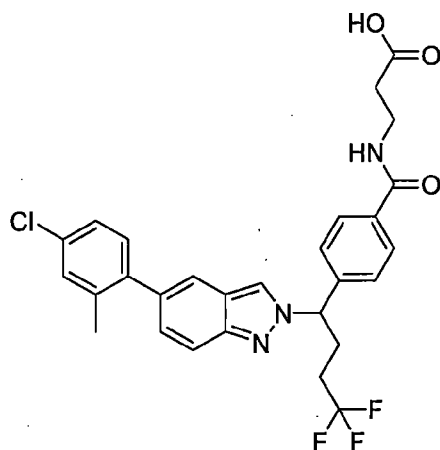
【0274】 ¹H NMR (氯仿-d) δ : 8.15 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.33-7.41 (m, 4H), 7.30 (dd, $J=8.6, 6.1$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.03 (td, $J=8.3, 2.6$ Hz, 1H), 6.80-6.96 (m, 1H), 5.53-5.82 (m, 1H),

3.66 (q, J=5.8 Hz, 2H), 2.93-3.05 (m, 1H), 2.65 (br t, J=5.7 Hz, 2H), 2.48-2.59 (m, 1H), 2.08-2.22 (m, 2H)。 m/z (MH⁺): 548.0。

【0275】 根據上述方法類似地製備以下化合物（如下面實例 68 至 97 中所示），在鈴木(Suzuki)偶合步驟中選擇和替換經適當取代的硼酸。

實例 68 -化合物#8

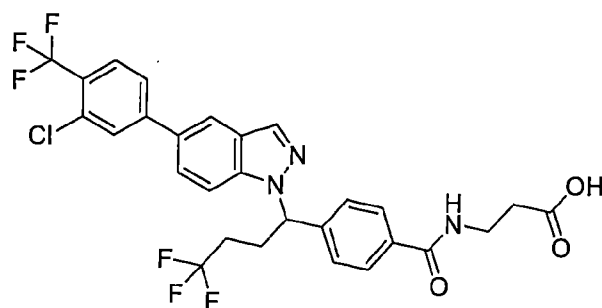
3-[[4-[1-[5-(4-氯-2-甲基苯基)吡唑-2-基]-4,4,4-三氟丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸



【0276】 ¹H NMR (氘仿-d) δ : 9.79-10.09 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73 (br dd, J=8.4, 4.5 Hz, 3H), 7.37-7.56 (m, 4H), 7.11-7.32 (m, 4H), 5.71 (br dd, J=9.5, 5.9 Hz, 1H), 3.67 (br d, J=5.4 Hz, 2H), 2.85-3.05 (m, 1H), 2.61-2.73 (m, 2H), 2.54 (td, J=14.5, 6.1 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.05-2.15 (m, 2H)。 m/z (MH⁺): 544.2。

實例 69 -化合物#111

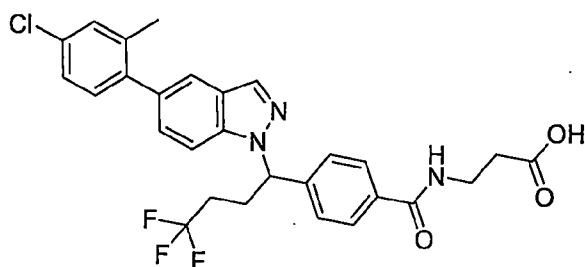
3-[[4-[1-[5-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]吡唑-1-基]-4,4,4-三氟丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸



【0277】 $^1\text{H NMR}$ (氯仿-d) δ : 8.18 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.65-7.77 (m, 5H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.40 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.94 (br s, 1H), 5.70 (br d, $J=4.9$ Hz, 1H), 3.65 (br d, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.90-3.06 (m, 1H), 2.63 (br t, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.48-2.59 (m, 1H), 2.08-2.23 (m, 2H) \circ m/z (MH $^+$): 598.0 \circ

实例 70 - 化合物#40

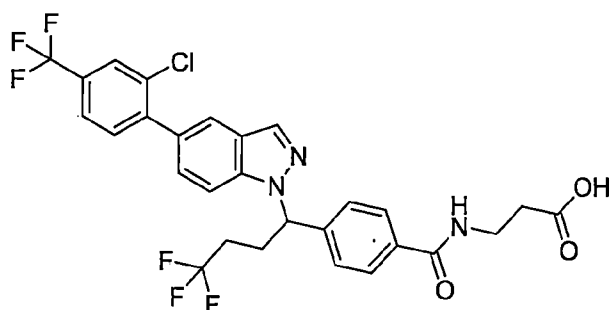
3-[[4-[1-[5-(4-氯-2-甲基苯基)咪唑-1-基]-4,4,4-三氟丁基]苯甲酰基]胺基]丙酸



【0278】 $^1\text{H NMR}$ (氯仿-d) δ : 8.57-8.91 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (br d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.35 (br dd, $J=8.1, 5.9$ Hz, 3H), 7.26 (br dd, $J=5.6, 1.7$ Hz, 2H), 7.19 (br dd, $J=8.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 6.98 (br d, $J=5.1$ Hz, 1H), 5.59-5.85 (m, 1H), 3.66 (br d, $J=4.9$ Hz, 2H), 2.91-3.07 (m, 1H), 2.65 (br d, $J=4.9$ Hz, 2H), 2.48-2.59 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.09-2.19 (m, 2H) \circ m/z (MH $^+$): 544.2 \circ

實例 71 -化合物#167

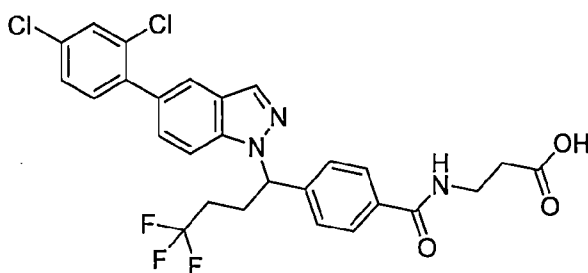
3-[[4-[1-[5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]呋唑-1-基]-4,4,4-三氟丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸



【0279】 $^1\text{H NMR}$ (氯仿- d) δ : 8.18 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (br d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.57 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.33-7.50 (m, 5H), 7.06-7.22 (m, 1H), 6.92 (br t, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.71 (br dd, $J=10.3, 5.1$ Hz, 1H), 3.67 (br d, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.92-3.08 (m, 1H), 2.62-2.72 (m, 2H), 2.55 (td, $J=13.6, 7.3$ Hz, 1H), 2.08-2.25 (m, 2H). m/z (MH $^+$): 598.0.

實例 72 -化合物#112

3-[[4-[1-[5-(2,4-二氯苯基)呋唑-1-基]-4,4,4-三氟丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸

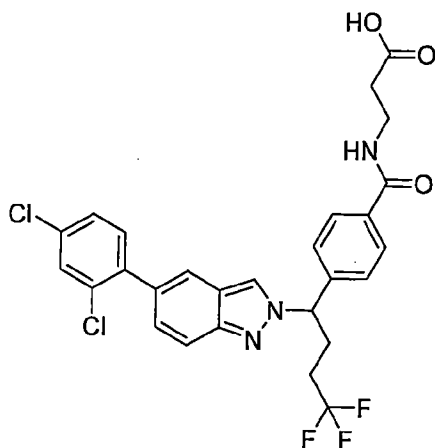


【0280】 $^1\text{H NMR}$ (氯仿- d) δ : 8.16 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (br d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.49 (br d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.34-7.45 (m, 4H), 7.26-7.32 (m, 2H), 6.76-6.99 (m, 1H), 5.69 (br dd, $J=9.9, 5.0$ Hz, 1H), 3.68 (br d, $J=5.4$ Hz, 2H),

2.94-3.12 (m, 1H), 2.67 (br d, J=5.4 Hz, 2H), 2.48-2.61 (m, 1H), 2.10-2.27 (m, 2H) 。 m/z (MH⁺): 564.0 。

實例 73 -化合物#224

3-[[4-[1-[5-(2,4-二氯苯基)吡唑-2-基]-4,4,4-三氟丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸

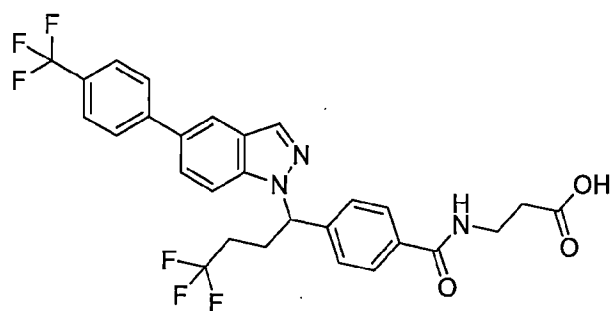


【0281】 ¹H NMR (氯仿-d) δ: 9.72 (br s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (br dd, J=18.7, 8.4 Hz, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (br d, J=0.7 Hz, 1H), 7.32-7.45 (m, 3H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.01-7.17 (m, 1H), 5.68 (br dd, J=9.7, 5.7 Hz, 1H), 3.67 (br d, J=5.4 Hz, 2H), 2.83-3.03 (m, 1H), 2.65 (br t, J=5.4 Hz, 2H), 2.53 (td, J=14.5, 6.0 Hz, 1H), 2.02-2.17 (m, 2H) 。 m/z (MH⁺): 564.0 。

實例 74 -化合物#75

3-[[4-[4,4,4-三氟-1-[5-[4-(三氟甲基)苯基]吡唑-1-基]丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸

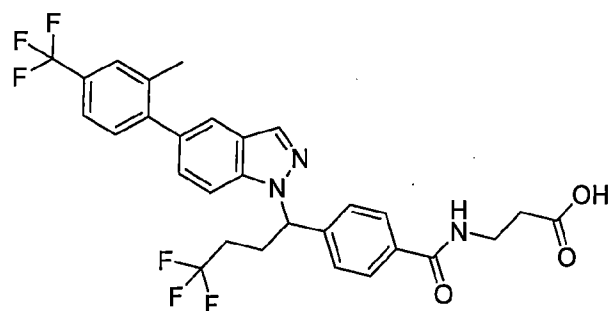
酸



【0282】 $^1\text{H NMR}$ (氘仿-d) δ : 8.18 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64-7.72 (m, 6H), 7.54-7.61 (m, 1H), 7.32-7.43 (m, 3H), 6.82-6.92 (m, 1H), 5.69 (dd, $J=10.3$, 5.1 Hz, 1H), 3.66 (q, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.88-3.09 (m, 1H), 2.64 (br t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.46-2.60 (m, 1H), 2.07-2.21 (m, 2H)。 m/z (MH⁺): 564.2。

實例 75 -化合物#44

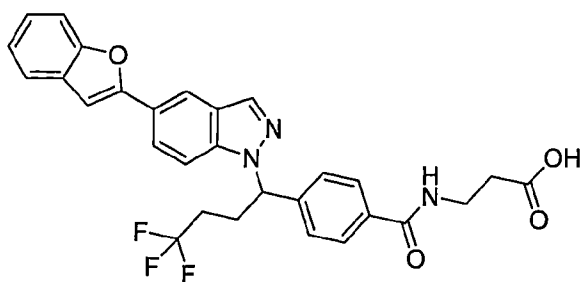
3-[[4-[4,4,4-三氟-1-[5-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]咪唑-1-基]丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸



【0283】 $^1\text{H NMR}$ (氘仿-d) δ : 8.15 (s, 1H), 7.62-7.74 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.37 (br d, $J=8.3$ Hz, 3H), 7.30 (br dd, $J=13.2$, 8.3 Hz, 2H), 6.83-6.97 (m, 1H), 5.60-5.80 (m, 1H), 3.67 (q, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.92-3.10 (m, 1H), 2.66 (br t, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.49-2.61 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.08-2.23 (m, 2H)。 m/z (MH⁺): 578.2。

實例 76 -化合物#11

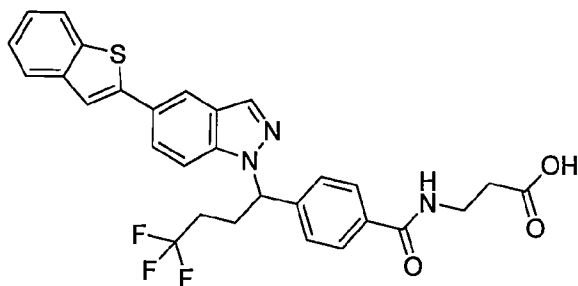
3-[[4-[1-[5-(苯并呋喃-2-基)呋唑-1-基]-4,4,4-三氟丁基]苯甲酰基]胺基]丙酸



【0284】 $^1\text{H NMR}$ (氘仿-d) δ : 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.78 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.65 (br d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.54 (dd, $J=21.2, 7.5$ Hz, 2H), 7.19-7.36 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 6.82-6.90 (m, 1H), 5.63 (br dd, $J=10.0, 4.9$ Hz, 1H), 3.63 (br d, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.89-3.03 (m, 1H), 2.61 (br s, 2H), 2.50 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.06-2.20 (m, 2H)。 m/z (MH⁺): 536.2。

實例 77 -化合物#115

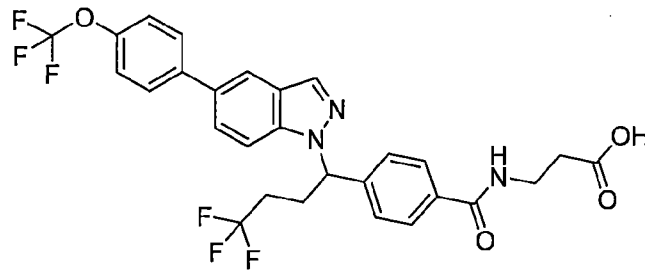
3-[[4-[1-[5-(苯并噻吩-2-基)呋唑-1-基]-4,4,4-三氟丁基]苯甲酰基]胺基]丙酸



【0285】 $^1\text{H NMR}$ (氘仿-d) δ : 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 7.70 (br d, $J=8.1$ Hz, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.30-7.39 (m, 5H), 6.66-6.80 (m, 1H), 5.68 (br s, 1H), 4.12 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.70 (br d, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.00 (br s, 1H), 2.69 (br s, 2H), 2.55 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.16 (br d, $J=8.8$ Hz, 2H)。 m/z (MH⁺): 552.2。

實例 78 -化合物#76

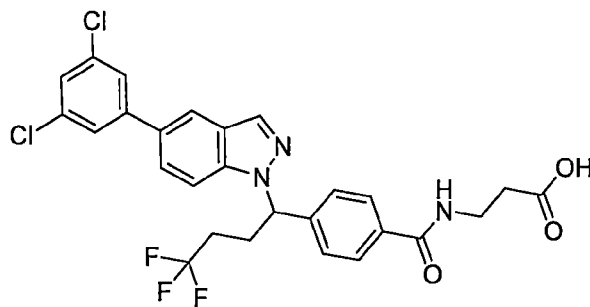
3-[[4-[4,4,4-三氟-1-[5-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡唑-1-基]丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸



【0286】 $^1\text{H NMR}$ (氘仿-d) δ : 7.87 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.25-7.30 (m, 2H), 6.87 (br t, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J=10.1, 5.0$ Hz, 1H), 3.65 (q, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.92-3.07 (m, 1H), 2.63 (br t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.46-2.59 (m, 1H), 2.07-2.21 (m, 2H) \circ m/z (MH $^+$): 580.2 \circ

實例 79 -化合物#45

3-[[4-[1-[5-(3,5-二氯苯基)吡唑-1-基]-4,4,4-三氟丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸

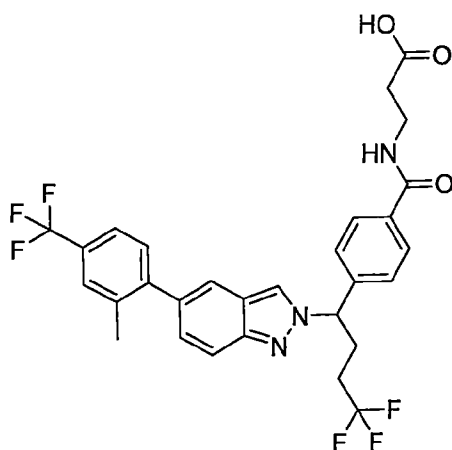


【0287】 $^1\text{H NMR}$ (氘仿-d) δ : 8.16 (s, 1H), 7.87 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.43 (d, $J=1.7$ Hz, 2H), 7.30-7.40 (m, 4H), 6.89 (br t, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J=10.1, 5.3$ Hz, 1H), 3.66 (q, $J=5.9$ Hz, 2H),

2.89-3.05 (m, 1H), 2.64 (br t, J=5.6 Hz, 2H), 2.47-2.59 (m, 1H), 2.08-2.22 (m, 2H) ◦ m/z (MH⁺): 564.0 ◦

實例 80 -化合物#50

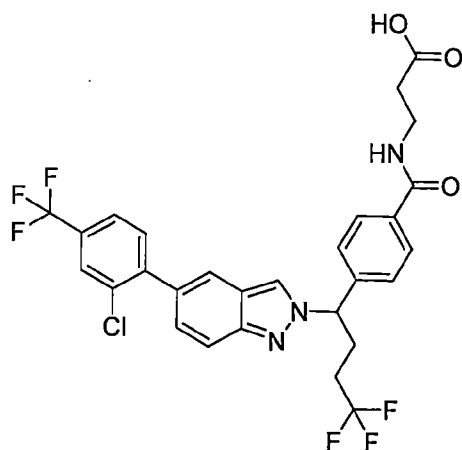
3-[[4-[4,4,4-三氟-1-[5-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]吡唑-2-基]丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸



【0288】 ¹H NMR (氯仿-d) δ: 8.03 (s, 1H), 7.72-7.82 (m, 3H), 7.53 (s, 2H), 7.46 (br d, J=8.3 Hz, 3H), 7.34 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.02-7.13 (m, 1H), 6.94-7.01 (m, 1H), 5.73 (dd, J=9.5, 5.9 Hz, 1H), 3.70 (q, J=5.9 Hz, 2H), 2.87-3.02 (m, 1H), 2.68 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.52-2.64 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.07-2.18 (m, 2H) ◦ m/z (MH⁺): 578.2 ◦

實例 81 -化合物#16

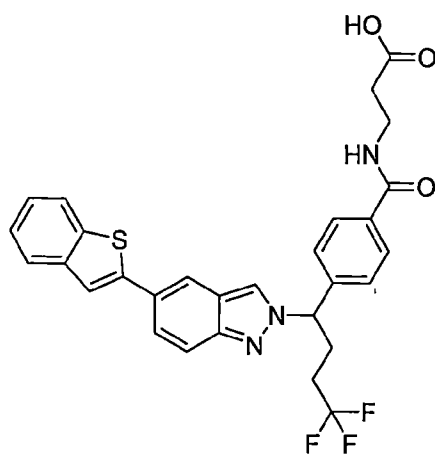
3-[[4-[1-[5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]吡唑-2-基]-4,4,4-三氟丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸



【0289】 $^1\text{H NMR}$ (氘仿-d) δ : 8.05 (s, 1H), 7.80 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.1$ Hz, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.38 (dd, $J=8.9$, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.71 (dd, $J=9.8$, 5.9 Hz, 1H), 5.51-5.67 (m, 1H), 3.70 (q, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.84-3.02 (m, 1H), 2.68 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.49-2.62 (m, 1H), 2.04-2.19 (m, 2H)。
 m/z (MH⁺): 598.0。

實例 82 -化合物#122

3-[[4-[1-[5-(苯并噻吩-2-基)咪唑-2-基]-4,4,4-三氟丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸

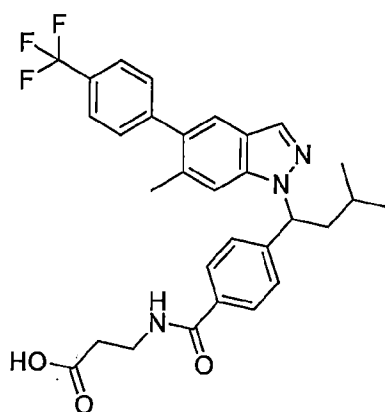


【0290】 $^1\text{H NMR}$ (甲醇-d₄) δ : 8.45 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75-7.86 (m, 5H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.25-7.38 (m, 2H),

5.87 (dd, $J=9.8, 5.9$ Hz, 1H), 3.60 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.85-3.00 (m, 1H), 2.53-2.66 (m, 3H), 2.16-2.34 (m, 1H), 1.97-2.12 (m, 1H)。 m/z (MH⁺): 552.2。

實例 83 -化合物#25

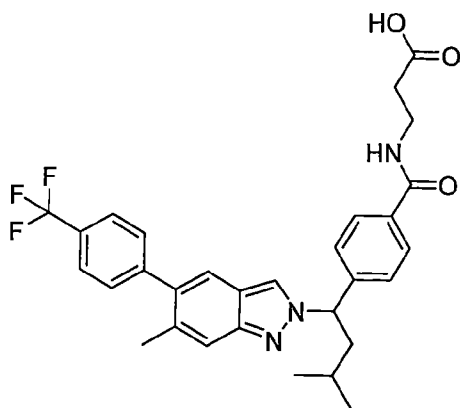
3-[[4-[3-甲基-1-[6-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]呋唑-1-基]丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸



【0291】 ¹H NMR (氘仿-d) δ : 8.07 (s, 1H), 7.67 (br t, $J=8.7$ Hz, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (br dd, $J=16.8, 7.9$ Hz, 4H), 6.99 (br t, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.72 (br dd, $J=9.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.66 (br d, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.60-2.72 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.01-2.07 (m, 1H), 1.39-1.54 (m, 1H), 0.97 (br t, $J=7.5$ Hz, 6H)。 m/z (MH⁺): 538.2。

實例 84 -化合物#134

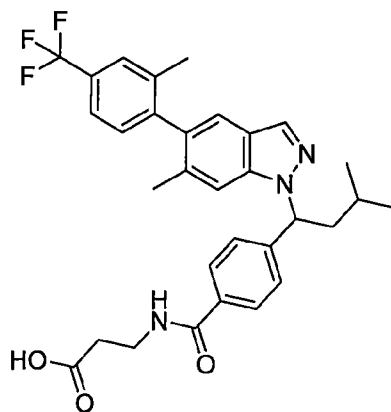
3-[[4-[3-甲基-1-[6-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]呋唑-2-基]丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸



【0292】 $^1\text{H NMR}$ (氘仿-d) δ : 8.00 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.39-7.47 (m, 5H), 7.06 (br t, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J=9.0, 6.6$ Hz, 1H), 3.69 (q, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.44-2.54 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.09-2.15 (m, 1H), 1.38-1.50 (m, 1H), 0.97 (dd, $J=15.9, 6.6$ Hz, 6H)。
 m/z (MH⁺): 538.2。

實例 85 -化合物#93

3-[[4-[3-甲基-1-[6-甲基-5-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]吡唑-1-基]丁基]苯甲酰基]胺基]丙酸

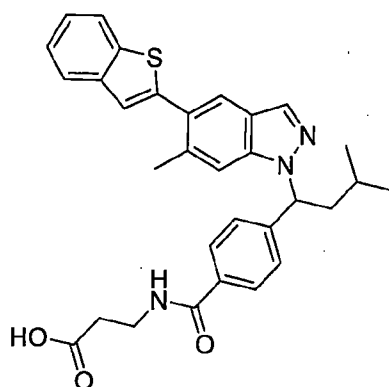


【0293】 $^1\text{H NMR}$ (氘仿-d) δ : 9.58-10.35 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.70 (dd, $J=8.1, 5.6$ Hz, 2H), 7.36-7.54 (m, 5H), 7.15-7.36 (m, 2H), 6.99 (br d, $J=2.7$ Hz,

1H), 5.72 (dd, J=9.7, 5.7 Hz, 1H), 3.62-3.74 (m, 2H), 2.62-2.74 (m, 3H), 2.04-2.10 (m, 7H), 1.42-1.58 (m, 1H), 0.94-1.04 (m, 6H) ° m/z (MH⁺): 552.15 °

實例 86 -化合物#174

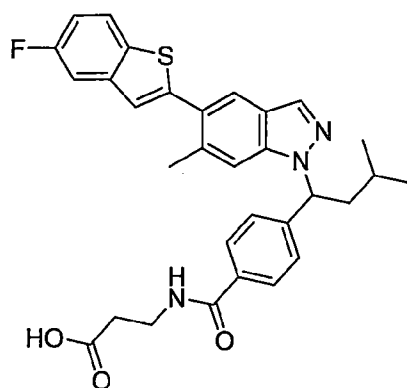
3-[[4-[1-[5-(苯并噻吩-2-基)-6-甲基吡唑-1-基]-3-甲基丁基]苯甲酰基]胺基]丙酸



【0294】 ¹H NMR (氯仿-d) δ: 8.07 (s, 1H), 7.75-7.84 (m, 3H), 7.68 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.26-7.40 (m, 6H), 7.19 (s, 1H), 6.93 (br t, J=6.0 Hz, 1H), 5.71 (dd, J=10.0, 5.4 Hz, 1H), 3.67 (q, J=5.9 Hz, 2H), 2.62-2.73 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.01-2.07 (m, 1H), 1.43-1.52 (m, 1H), 0.91-1.01 (m, 6H) ° m/z (MH⁺): 526.0 °

實例 87 -化合物#158

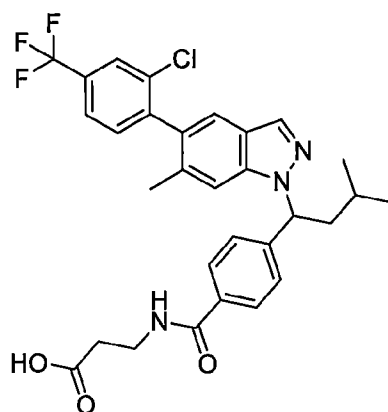
3-[[4-[1-[5-(5-氟苯并噻吩-2-基)-6-甲基吡唑-1-基]-3-甲基丁基]苯甲酰基]胺基]丙酸



【0295】 ^1H NMR (氘仿-d) δ : 8.07 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.68 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.43 (dd, $J=9.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05-7.11 (m, 1H), 6.90 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.71 (dd, $J=9.9, 5.5$ Hz, 1H), 3.63-3.72 (m, 2H), 2.63-2.68 (m, 3H), 2.48-2.54 (m, 3H), 2.02-2.06 (m, 1H), 1.43-1.51 (m, 1H), 0.95-1.02 (m, 6H) \circ m/z (MH $^+$): 544.2 \circ

實例 88 -化合物#94

3-[[4-[1-[5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基吡啶-1-基]-3-甲基丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸

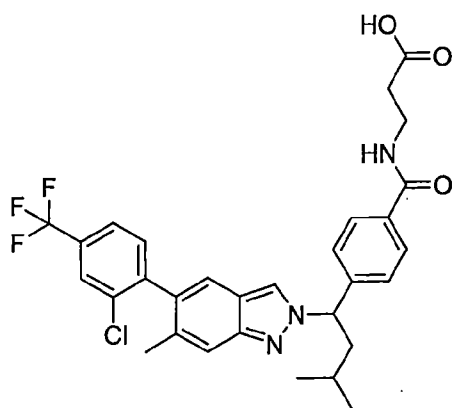


【0296】 ^1H NMR (氘仿-d) δ : 8.06 (s, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.53-7.61 (m, 1H), 7.31-7.48 (m, 4H), 7.25-7.29 (m, 1H), 6.86 (br s, 1H), 5.70 (br dd, $J=8.9, 6.0$ Hz, 1H), 3.68 (br d, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.67 (br t, $J=5.5$

Hz, 2H), 2.60-2.72 (m, 1H), 2.18 (d, $J=5.9$ Hz, 3H), 2.06-2.12 (m, 1H), 1.42-1.57 (m, 1H), 0.94-1.03 (m, 6H)。 m/z (MH⁺): 572.10。

實例 89 -化合物#95

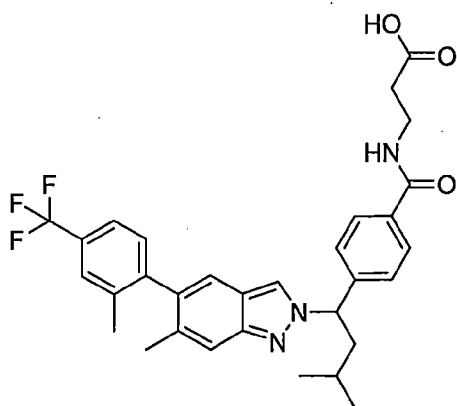
3-[[4-[1-[5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基吡啶-2-基]-3-甲基丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸



【0297】 ¹H NMR (氯仿-d) δ : 9.41-9.94 (m, 1H), 7.92-8.08 (m, 1H), 7.67-7.77 (m, 3H), 7.61 (s, 2H), 7.33-7.45 (m, 4H), 7.04-7.17 (m, 1H), 5.80 (br t, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.69 (br d, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.67 (br t, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.48 (dt, $J=13.6, 6.8$ Hz, 1H), 2.14 (m, 4H), 1.43 (dt, $J=13.0, 6.2$ Hz, 1H), 0.97 (dd, $J=14.4, 6.6$ Hz, 6H)。 m/z (MH⁺): 572.10。

實例 90 -化合物#54

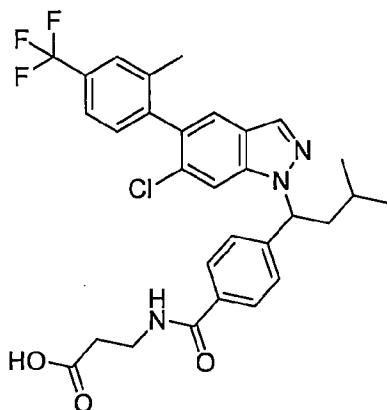
3-[[4-[3-甲基-1-[6-甲基-5-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基]丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸



【0298】 ^1H NMR (氯仿-d) δ : 8.84-9.42 (m, 1H), 7.94-8.03 (m, 1H), 7.73 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.12-7.19 (m, 1H), 5.69-5.91 (m, 1H), 3.69 (br d, $J=4.4$ Hz, 2H), 2.66 (br s, 2H), 2.44-2.56 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 7H), 1.40-1.49 (m, 1H), 0.97 (dd, $J=14.9, 6.6$ Hz, 6H)。 m/z (MH⁺): 552.15。

實例 91 -化合物#261

3-[[4-[1-[6-氯-5-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]咪唑-1-基]-3-甲基丁基]苯甲酰基]胺基]丙酸

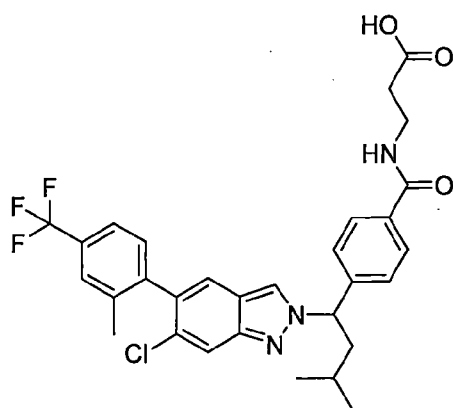


【0299】 ^1H NMR (氯仿-d) δ : 9.55 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.67-7.76 (m, 2H), 7.36-7.57 (m, 6H), 7.19-7.30 (m, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.67 (dd, $J=9.4, 5.7$

Hz, 1H), 3.69 (br d, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.60-2.73 (m, 3H), 2.08-2.20 (m, 4H), 1.40-1.58 (m, 1H), 0.88-1.04 (m, 6H) \circ m/z (MH⁺): 572.10 \circ

實例 92 -化合物#30

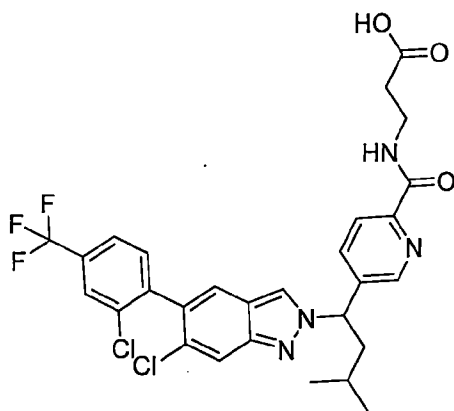
3-[[4-[1-[6-氯-5-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基]-3-甲基丁基]苯甲酰基]胺基]丙酸



【0300】 ^1H NMR (氯仿- d) δ : 8.04 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.40-7.55 (m, 5H), 7.21-7.26 (m, 1H), 6.99-7.15 (m, 1H), 5.76 (br t, $J=6.6$ Hz, 1H), 3.69 (br d, $J=4.2$ Hz, 2H), 2.67 (br s, 2H), 2.45-2.57 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 4H), 1.36-1.50 (m, 1H), 0.98 (dd, $J=14.4, 6.6$ Hz, 6H) \circ m/z (MH⁺): 572.10 \circ

實例 93 -化合物#33

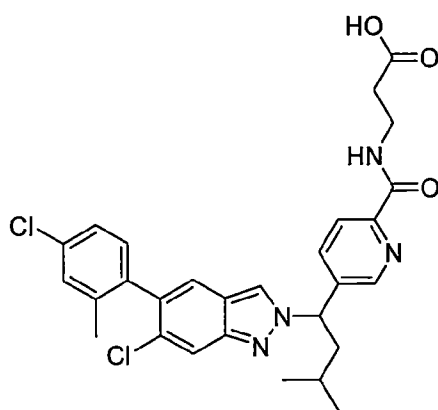
3-[[5-[1-[6-氯-5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基]-3-甲基丁基]吡啶-2-羰基]胺基]丙酸



【0301】 ^1H NMR (氘仿-d) δ : 8.60 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.46 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J=3.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.86-7.94 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37-7.45 (m, 1H), 5.78 (br d, $J=3.4$ Hz, 1H), 3.75 (q, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.59 (ddd, $J=14.4, 9.1, 5.9$ Hz, 1H), 2.11-2.19 (m, 1H), 1.37-1.48 (m, 1H), 0.95-1.08 (m, 6H) \circ m/z (MH $^+$): 593.0 \circ

實例 94 -化合物#140

3-[[5-[1-[6-氯-5-(4-氯-2-甲基苯基)吡啶-2-基]-3-甲基丁基]吡啶-2-羰基]胺基]丙酸

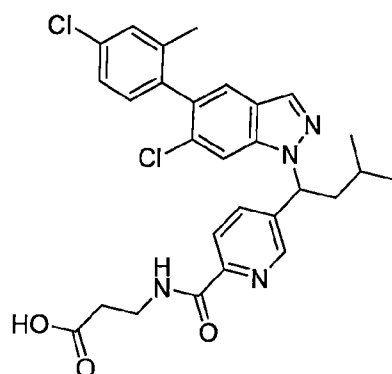


【0302】 ^1H NMR (氘仿-d) δ : 8.60 (s, 1H), 8.46 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J=2.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.90 (ddd, $J=8.0, 5.4, 2.2$ Hz,

1H), 7.85 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.20 (dt, J=8.1, 2.3 Hz, 2H), 7.03-7.10 (m, 1H), 5.78 (dt, J=9.4, 5.7 Hz, 1H), 3.75 (q, J=6.3 Hz, 2H), 2.71 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.58 (dddd, J=13.8, 9.7, 5.9, 3.7 Hz, 1H), 2.07-2.18 (m, 4H), 1.36-1.51 (m, 1H), 0.93-1.06 (m, 6H) ◦ *m/z* (MH⁺): 539.2 ◦

實例 95 -化合物#102

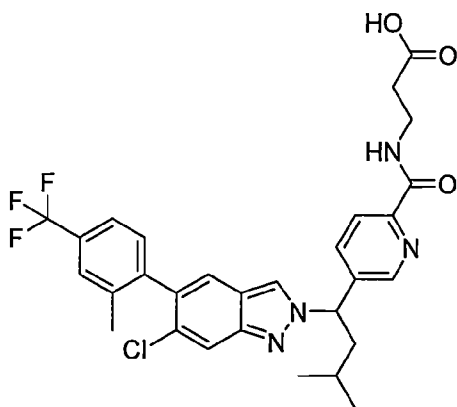
3-[[5-[1-[6-氯-5-(4-氯-2-甲基苯基)吡啶-1-基]-3-甲基丁基]吡啶-2-羰基]胺基]丙酸



【0303】 ¹H NMR (氯仿-d) δ: 9.52-10.58 (m, 1H), 8.54-8.64 (m, 1H), 8.45-8.52 (m, 1H), 8.05-8.17 (m, 2H), 7.81-7.93 (m, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.16-7.31 (m, 2H), 7.00-7.13 (m, 1H), 5.57-5.85 (m, 1H), 3.74 (q, J=6.0 Hz, 2H), 2.65-2.75 (m, 3H), 2.07-2.14 (m, 4H), 1.41-1.58 (m, 1H), 0.99 (dt, J=8.6, 6.7 Hz, 6H) ◦ *m/z* (MH⁺): 541.2 ◦

實例 96 -化合物#176

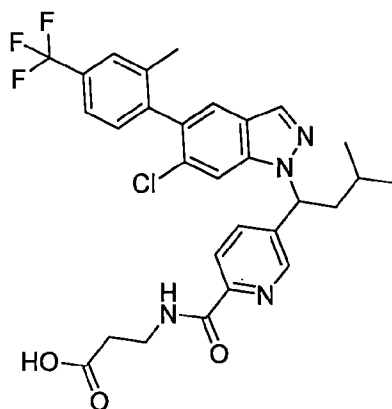
3-[[5-[1-[6-氯-5-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基]-3-甲基丁基]吡啶-2-羰基]胺基]丙酸



【0304】 ^1H NMR (氘仿-d) δ : 8.61 (br s, 1H), 8.49 (br t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.16 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.83-7.95 (m, 2H), 7.42-7.55 (m, 3H), 7.25-7.29 (m, 1H), 5.68-5.89 (m, 3H), 3.75 (q, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.52-2.65 (m, 1H), 2.17 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.43 (dsxt, $J=13.2, 6.5$ Hz, 1H), 0.93-1.07 (m, 6H)。
 m/z (MH⁺): 573.2。

實例 97 -化合物#146

3-[[5-[1-[6-氯-5-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]吡啶-1-基]-3-甲基丁基]吡啶-2-羰基]胺基]丙酸

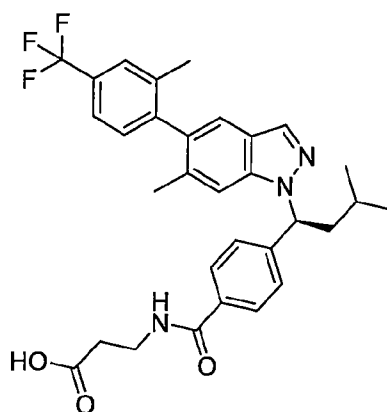


【0305】 ^1H NMR (氘仿-d) δ : 8.81 (br s, 1H), 8.49-8.65 (m, 2H), 8.08-8.20 (m, 2H), 7.90 (ddd, $J=20.9, 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.43-7.60 (m, 4H), 7.19-7.31 (m, 1H), 5.63-5.83 (m, 1H), 3.75 (q, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.64-2.81 (m, 3H), 2.05-

2.21 (m, 4H), 1.48 (br dd, $J=13.3, 6.7$ Hz, 1H), 0.91-1.06 (m, 6H)。 m/z (MH⁺): 573.2。

實例 98 -化合物#253

3-[[4-[(1*S*)-3-甲基-1-[6-甲基-5-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]吡唑-1-基]丁基]苯甲酰基]胺基]丙酸



步驟 A：4-(3-甲基丁酰基)苯甲酸乙酯

【0306】 將 4-(乙氧羰基)苯基碘化鋅 (100 mL 的 0.5 M 於 THF 中的溶液, 50 mmol) 緩慢加入到二氯雙(三苯基膦)鈣(II) (1403 mg) 於 0°C 在氬氣下於 THF (50 mL) 中的攪拌溶液中。20 分鐘後, 滴加 3-甲基丁酰氯 (6.03 g, 50 mmol) 並將所生成之混合物在 0°C 下攪拌 2 小時, 然後倒入 1N HCl 中並用 EtOAc 萃取三次。將合併之萃取物用 NaHCO₃ 水溶液、鹽水洗滌, 乾燥 (Na₂SO₄), 過濾並在減壓下濃縮。將所生成之殘餘物藉由快速管柱層析法在矽凝膠上 (EtOAc/庚烷: 0>>>5%) 純化以產出最初的無色油狀物, 其在靜置後變成白色固體。¹H NMR (氯仿-d) δ : 8.10-8.14 (m, 2H), 7.99 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.41 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.86 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.30 (dq, $J=13.4, 6.7$ Hz, 1H), 1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。

步驟 B：(R)-4-(1-羥基-3-甲基丁基)苯甲酸乙酯

【0307】 將冷卻至 0°C 的(S)-CH₃-CBS (743 mg, 2.68 mmol)於無水 THF (20 ml)中的溶液以硼烷二甲硫醚(borane dimethylsulfide) (16.8 ml, 2M 於 THF 中)處理並將所生成之混合物在 0°C 下攪拌 25 分鐘。將 4-(3-甲基丁醯基)苯甲酸乙酯(6.28 g, 26.8 mmol)於 THF (20 ml)中的溶液緩慢加入到該反應混合物中，繼續攪拌 2.5 小時，使所生成之混合物回溫至室溫。然後將所生成之混合物用 MeOH 淬熄終止反應並攪拌 25 分鐘，並在減壓下除去溶劑。將殘餘物用 EtOAc 稀釋，用 1N HCl 及鹽水洗滌，用 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮。將所生成之殘餘物藉由快速管柱層析法在矽凝膠上 (EtOAc/庚烷：0>>>20%) 純化以產出無色。¹H NMR (氯仿-d) δ: 8.02 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.1 Hz, 2H), 4.81 (br s, 1H), 4.37 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.93 (d, J=3.4 Hz, 1H), 1.72 (br s, 2H), 1.48 (s, 1H), 1.39 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.1 Hz, 6H)。

步驟 C：(R)-4-(3-甲基-1-((甲磺醯基)氧基)丁基)苯甲酸乙酯

【0308】 在(R)-4-(1-羥基-3-甲基丁基)苯甲酸乙酯(4.46 g, 18.9 mmol)與三甲胺(3.94 ml, 28.31 mmol)的二氯甲烷溶液(70 ml)中於-10°C滴加入甲磺醯氯(2.05 ml, 26.4 mmol)。將所生成之混合物在-10°C下攪拌 4 小時，分層於 0.1 N HCl 及 DCM 之間。將有機層合併，用 NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將濾液在減壓下濃縮以產出淺橙色凝膠，其在庚烷的幫助下結晶化為白色固體(96.43% ee)。

步驟 D：(S)-4-(3-甲基-1-(6-甲基-5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)丁基)苯甲酸乙酯及(S)-4-(3-甲基-1-(6-甲基-5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶-2-基)丁基)苯甲酸乙酯

【0309】 在 5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲基-1H-吡啶(4.10 g, 13.19 mmol)與氫化鈉(527.7 mg, 13.19 mmol)的混合物中在氫氣下於室溫加入 15

ml 的無水 DMF 並將所生成之混合物在氬氣下於室溫持續攪拌 40 分鐘。將所生成之混合物冷卻至 0°C 並滴加入於 15 ml 的 DMF 中的(R)-4-(3-甲基-1-((甲磺醯基)氧基)丁基)苯甲酸乙酯(4.56 g, 14.5 mmol)。加入完成後，將該反應混合物在氬氣下於室溫再持續攪拌 3 小時，用 0.1 N HCl 淬熄終止反應，用乙酸乙酯萃取。將合併之萃取物用鹽水洗滌，以 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下蒸發溶劑。將所生成之殘餘物藉由快速管柱層析法在矽凝膠上 (EtOAc/庚烷：0>>>5%>>>15%) 純化以產出兩種異構物，兩者均為白色泡沫固體。

【0310】 第一種異構物係(S)-4-(3-甲基-1-(6-甲基-5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)丁基)苯甲酸乙酯 (N-1 取代的化合物，3.12 g，產率：46.5%且 ee 值>98%)。¹H NMR (氯仿-d) δ: 8.02-8.06 (m, 1H), 7.94-8.01 (m, 2H), 7.40 (s, 5H), 7.14-7.25 (m, 2H), 5.71 (dd, J=9.5, 5.9 Hz, 1H), 4.34 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.64-2.78 (m, 1H), 2.03-2.14 (m, 7H), 1.45-1.55 (m, 1H), 1.36 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.96-1.05 (m, 6H)。m/z (MH⁺): 509.2。第二種異構物係(S)-4-(3-甲基-1-(6-甲基-5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶-2-基)丁基)苯甲酸乙酯 (N-2 取代的化合物，1.83 g，產率：27.3%且 ee 值為 99.2%)。¹H NMR (氯仿-d) δ: 7.98-8.04 (m, 2H), 7.93-7.97 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 5.65-5.78 (m, 1H), 4.36 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.50-2.62 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 7H), 1.47 (br dd, J=12.7, 5.9 Hz, 1H), 1.37 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.00 (dd, J=14.1, 6.5 Hz, 6H)。m/z (MH⁺): 509.2。

步驟 E：(S)-4-(3-甲基-1-(6-甲基-5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)丁基)苯酸

【0311】 在(S)-4-(3-甲基-1-(6-甲基-5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)丁基)苯甲酸乙酯(3.12 g, 6.14 mmol)於 THF (40 ml)/MeOH (30 ml)

中的溶液中加入 NaOH (12.3 ml, 3N)並將所生成之混合物在室溫下攪拌 3 小時。在減壓下除去溶劑並將殘餘物用 1N HCl 酸化，用乙酸乙酯萃取，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮以產出白色固體。m/z (MH⁺): 481.2。

步驟 F：(S)-3-(4-(3-甲基-1-(6-甲基-5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)丁基)苯甲醯胺基)丙酸甲酯

【0312】 在(S)-4-(3-甲基-1-(6-甲基-5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)丁基)苯甲酸(2.94 g, 6.12 mmol)、3-胺基丙酸甲酯(1.11 g, 7.95 mmol)、EDC (1.52 g, 7.95 mmol)及 HOBt (937 mg, 6.12 mmol)於 35 ml 的二氯甲烷中的混合物中加入二異丙基乙胺(3.20 ml, 18.4 mmol)並將該反應混合物在室溫下攪拌 48 小時。將所生成之混合物用 1N HCl 稀釋，用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並將所生成之殘餘物藉由快速管柱層析法在矽凝膠上 (EtOAc/庚烷：0>>>10%>>>40%) 純化以產出白色泡沫固體(99.1% ee)。¹H NMR (氯仿-d) δ: 8.03 (s, 1H), 7.70 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.35-7.57 (m, 5H), 7.16-7.25 (m, 2H), 6.68-6.86 (m, 1H), 5.59-5.79 (m, 1H), 3.66-3.75 (m, 5H), 2.65-2.74 (m, 1H), 2.63 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.03-2.16 (m, 7H), 1.45-1.57 (m, 1H), 0.95-1.04 (m, 6H)。m/z (MH⁺): 567.6。

步驟 G：3-[[4-[(1S)-3-甲基-1-[6-甲基-5-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]吡啶-1-基]丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸

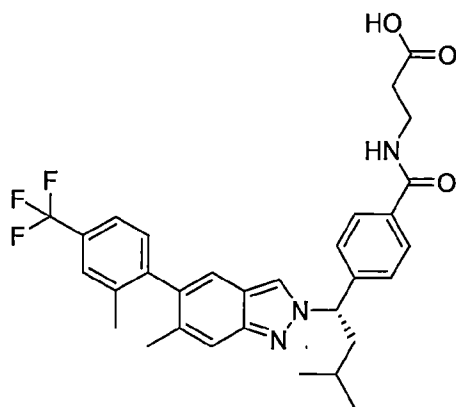
【0313】 在(S)-3-(4-(3-甲基-1-(6-甲基-5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)丁基)苯甲醯胺基)丙酸甲酯(2.95 g, 5.22 mmol)於 18 ml 的 THF/MeOH (2:1 v/v)中的溶液中加入 12 ml 的 3N NaOH 並將該混合物在室溫下攪拌 4 小時。在減壓下除去溶劑並將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽凝膠上純化以產出呈白色固體的標題化合物。

【0314】 $^1\text{H NMR}$ (氯仿-d) δ : 8.05 (s, 1H), 7.64-7.74 (m, 2H), 7.35-7.55 (m, 5H), 7.15-7.30 (m, 2H), 6.99 (br s, 1H), 5.71 (br dd, $J=9.4, 5.7$ Hz, 1H), 3.67 (br d, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.59-2.71 (m, 3H), 2.01-2.14 (m, 7H), 1.49 (td, $J=13.0, 6.5$ Hz, 1H), 0.89-1.03 (m, 6H)。 m/z (MH⁺): 552.4。

【0315】 根據實例 98 中所述之方法類似地製備以下化合物 (如下面實例 99 至 100 中所示)，選擇和替換經適當取代的吡唑起始材料。

實例 99 - 化合物#248

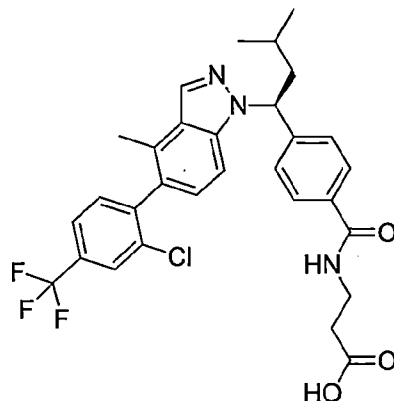
3-[[4-[(1S)-3-甲基-1-[6-甲基-5-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]吡唑-2-基]丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸



【0316】 $^1\text{H NMR}$ (氯仿-d) δ : 7.98 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.15 (br t, $J=5.1$ Hz, 1H), 5.83 (br s, 1H), 3.61-3.77 (m, 2H), 2.66 (br t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.44-2.63 (m, 1H), 2.07 (d, $J=17.1$ Hz, 7H), 1.44 (dq, $J=13.2, 6.5$ Hz, 1H), 0.97 (dd, $J=15.0, 6.5$ Hz, 6H)。 m/z (MH⁺): 552.40。

實例 100 - 化合物#241

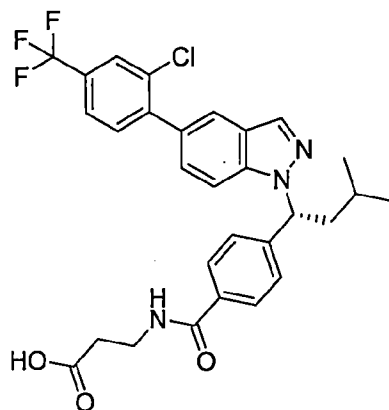
(S)-3-(4-(1-(5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-吡唑-1-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸



【0317】 ^1H NMR (甲醇- d_4) δ : 8.24 (s, 1H), 7.84 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.63-7.77 (m, 3H), 7.40-7.56 (m, 4H), 7.14 (dd, $J=8.7, 3.5$ Hz, 1H), 5.93 (dd, $J=10.3, 5.1$ Hz, 1H), 3.54-3.66 (m, 2H), 2.66-2.78 (m, 1H), 2.60 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.98-2.13 (m, 1H), 1.35-1.55 (m, 1H), 0.98 (dt, $J=14.8, 7.3$ Hz, 6H)。 m/z (MH $^+$): 571.80。

實例 101 -化合物#85

3-[[4-[(*IR*)-1-[5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]吡唑-1-基]-3-甲基丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸



步驟 A : 4-(1-經基-3-甲基丁基)苯甲酸甲酯

【0318】 在 4-甲醯基苯甲酸甲酯(9.32 g, 56.8 mmol)於 40 ml 的無水 THF 中的溶液中在氮氣下於 0°C 加入異丁基溴化鎂(2N, 31.2 ml)並將該混合

物攪拌 2 小時。將所生成之混合物用 NH_4Cl 水溶液淬熄終止反應，用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌、用 Na_2SO_4 乾燥、過濾、並濃縮。將所生成之殘餘物藉由快速管柱層析法在矽凝膠上 (EtOAc/庚烷：0>>>20%) 純化以產出無色油狀物。

步驟 B：4-(3-甲基丁醯基)苯甲酸甲酯

【0319】 在 4-(1-羥基-3-甲基丁基)苯甲酸甲酯(4.50 g, 20.24 mmol)於二氯甲烷(100 ml)中的溶液中分批加入 PCC (4.80 g, 22.27 mmol)。將該混合物在室溫下攪拌 3 小時並藉由 TLC 監測反應。完全轉化後，將該反應混合物通過 CELITE 墊。將濾液濃縮並將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽凝膠上 (EtOAc/庚烷：0>>>10%) 純化以產出白色固體。 ^1H NMR (氯仿-d) δ : 8.12 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.86 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.20-2.44 (m, 1H), 1.01 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。

步驟 C：(S)-4-(1-羥基-3-甲基丁基)苯甲酸甲酯

【0320】 將 DIP-Cl (-) (1.60 g, 4.99 mmol)溶解於無水 THF (18 ml)中並在氮氣下冷卻至 -78°C 。然後向該混合物中滴加入於 2 ml 的 THF 中的 4-(3-甲基丁醯基)苯甲酸酯(1.0 g, 4.54 mmol)，將該反應混合物緩慢溫熱至室溫並持續攪拌總共 16 小時。將所生成之混合物用 MeOH 淬熄終止反應，然後加入 3 ml 的濃縮 HCl (37%)，並將該混合物在室溫下攪拌 1 小時。將所生成之混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將萃取物合併並用鹽水洗滌、乾燥、過濾、及濃縮。將所生成之殘餘物藉由快速管柱層析法在矽凝膠上 (EtOAc/庚烷：0>>>20%) 純化以產出無色油狀物(97.5% ee)。 ^1H NMR (氯仿-d) δ : 8.02 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.82 (dt, $J=8.3, 4.1$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.87 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.45-1.56 (m, 1H), 0.96 (d, $J=6.4$ Hz, 6H)。

步驟 D : (R)-4-(1-(5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)-3-甲基丁基)苯甲酸甲酯

【0321】 在(S)-4-(1-羥基-3-甲基丁基)苯甲酸甲酯(49.9 mg, 0.22 mmol)、5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶(66.6 mg, 0.22 mmol)、三苯基膦(83.3 mg, 0.31 mmol)於 0.8 ml 的 THF 中的混合物中加入 DIEA (67.6 mg, 0.31 mmol)並將該混合物在 65°C 下攪拌 16 小時。在減壓下除去溶劑並將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽凝膠上純化以產出殘餘物。¹H NMR (氯仿-d) δ : 8.15 (s, 1H), 7.97 (br d, J=7.8 Hz, 2H), 7.77 (br d, J=12.5 Hz, 2H), 7.57 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.38-7.51 (m, 5H), 5.75 (br dd, J=9.4, 5.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.64-2.80 (m, 1H), 2.01-2.17 (m, 1H), 1.40-1.54 (m, 1H), 0.99 (br t, J=5.1 Hz, 6H)。

步驟 E : (R)-3-(4-(1-(5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸第三丁酯

【0322】 首先在 NaOH 的存在下將(R)-4-(1-(5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)-3-甲基丁基)苯甲酸甲酯(46 mg, 0.10 mmol)水解成其酸(20 mg)。將所生成之酸(20 mg, 0.041 mmol)與 3-胺基丙酸第三丁酯(9.7 mg, 0.053 mmol)、EDC (10.2 mg, 0.05 mmol)及 HOBt (6.3 mg, 0.041 mmol)混合。然後向該混合物中加入 1.5 ml 的 THF，接著再加入 DIEA (15.9 mg, 0.12 mmol)並將該反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。將所生成之混合物濃縮並將殘餘物藉由快速管柱層析法在矽凝膠上 (EtOAc/庚烷 : 0>>>30%) 純化以產出白色固體。¹H NMR (甲醇-d₄) δ : 8.19 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.69-7.76 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.46 (d, J=8.3 Hz, 3H), 5.84-6.05 (m, 1H), 3.56 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.64-2.79 (m, 1H), 2.53 (t, J=6.8 Hz,

2H), 1.99-2.13 (m, 1H), 1.43-1.49 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.98 (dd, J=15.7, 6.6 Hz, 6H)。

步驟 F：3-[[4-[(1*R*)-1-[5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]吡啶-1-基]-3-甲基丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸

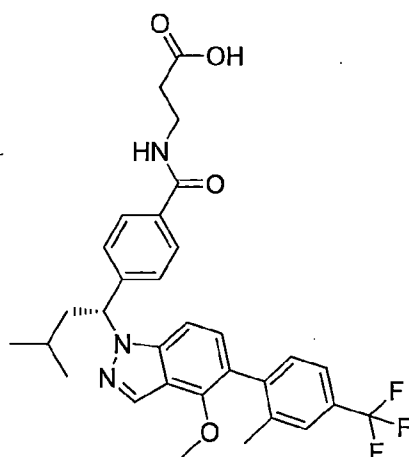
【0323】 將(R)-3-(4-(1-(5-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸第三丁酯(24.5 mg, 0.04 mmol)溶解於 2 ml 的 DCM 中，向其中加入 0.5 ml 的 TFA 並將該混合物在室溫下攪拌 4 小時，在減壓下除去溶劑。將殘餘物藉由 Gilson HPLC 純化以產出呈白色泡沫之標題化合物。

【0324】 ¹H NMR (甲醇-d₄) δ: 8.19 (s, 1H), 7.83 (br d, J=8.6 Hz, 2H), 7.64-7.77 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (br d, J=8.1 Hz, 3H), 5.96 (br dd, J=10.3, 5.1 Hz, 1H), 3.59 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.65-2.76 (m, 1H), 2.60 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.02-2.11 (m, 1H), 1.42 (dt, J=13.1, 6.5 Hz, 1H)。m/z (MH⁺): 558.2。

【0325】 根據實例 98 及 101 中所述之方法類似地製備以下化合物（如下面實例 102 至 111 中所示），選擇和替換經適當取代的吡啶起始材料。

實例 102 - 化合物 145

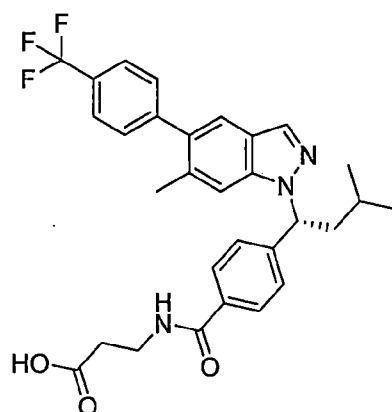
(*R*)-3-(4-(1-(4-甲氧基-5-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)-3-甲基丁基)苯甲醯胺基)丙酸



【0326】 ^1H NMR (氘仿-d) δ : 8.28 (s, 1H), 7.69 (br d, $J=6.6$ Hz, 2H), 7.37-7.54 (m, 4H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.89 (br s, 1H), 5.70 (br dd, $J=9.3, 5.6$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.68 (br s, 2H), 2.66 (br s, 3H), 2.19 (br d, $J=7.8$ Hz, 4H), 1.48 (br s, 1H), 0.98 (br d, $J=5.6$ Hz, 6H) 。 m/z (MH⁺): 568.20 。

實例 103 -化合物#229

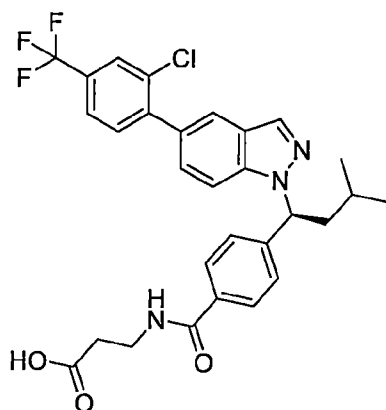
3-[[4-[(1*R*)-3-甲基-1-[6-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]吡唑-1-基]丁基]苯甲酰基]胺基]丙酸



【0327】 ^1H NMR (氘仿-d) δ : 8.06 (s, 1H), 7.67 (t, $J=7.7$ Hz, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (dd, $J=13.6, 7.9$ Hz, 4H), 6.81 (br t, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.71 (dd, $J=9.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.69 (q, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.60-2.74 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.01-2.13 (m, 1H), 1.42-1.54 (m, 1H), 0.98 (t, $J=6.5$ Hz, 6H) 。 m/z (MH⁺): 538.2 。

實例 104 -化合物#90

3-[[4-[(*IS*)-1-[5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]吡唑-1-基]-3-甲基丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸



【0328】 ^1H NMR (氯仿-*d*) δ : 8.15 (s, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.68 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.46 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 7.38-7.43 (m, 3H), 6.84-6.92 (m, 1H), 5.74 (dd, $J=9.8, 5.6$ Hz, 1H), 3.67 (q, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.60-2.72 (m, 3H), 2.09-2.13 (m, 1H), 1.43-1.52 (m, 1H), 0.97 (t, $J=6.2$ Hz, 6H) \circ m/z (MH $^+$): 558.2 \circ

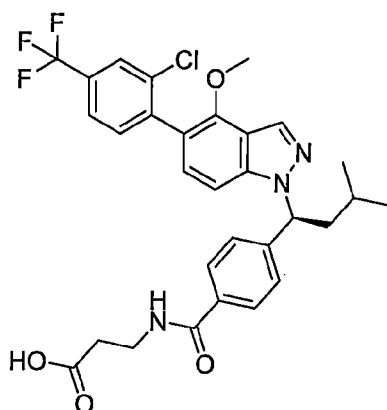
實例 105 -化合物#191

3-[[4-[(*IR*)-1-[5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲氧基吡唑-2-基]-3-甲基丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸

2H), 2.61-2.72 (m, 2H), 2.43-2.56 (m, 1H), 2.09-2.21 (m, 1H), 1.36-1.54 (m, 1H), 0.99 (br dd, $J=13.0, 6.4$ Hz, 6H) \circ m/z (MH⁺): 588.2 \circ

實例 107 -化合物#201

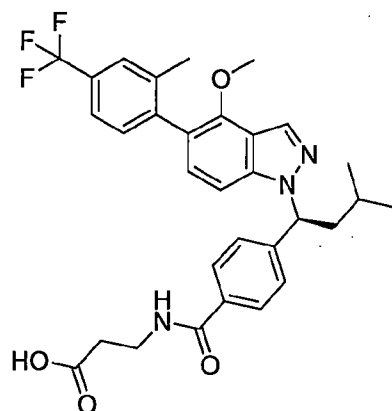
3-[[4-[(*1S*)-1-[5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲氧基呋唑-1-基]-3-甲基丁基]苯甲酰基]胺基]丙酸



【0331】 ¹H NMR (氯仿-d) δ : 8.30 (s, 1H), 7.73 (s, 3H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.41 (br d, $J=5.6$ Hz, 3H), 7.10 (br d, $J=9.3$ Hz, 2H), 6.71-6.87 (m, 1H), 5.69 (br dd, $J=9.3, 5.9$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.69 (br s, 2H), 2.58-2.75 (m, 3H), 2.09 (br d, $J=6.1$ Hz, 1H), 1.48 (br s, 1H), 0.98 (br d, $J=5.9$ Hz, 6H) \circ m/z (MH⁺): 588.2 \circ

實例 108 -化合物#192

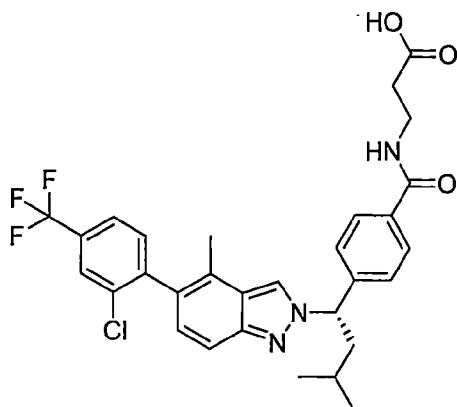
3-[[4-[(*1S*)-1-[4-甲氧基-5-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]呋唑-1-基]-3-甲基丁基]苯甲酰基]胺基]丙酸



【0332】 ^1H NMR (氘仿-d) δ : 8.28 (s, 1H), 7.69 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.37-7.54 (m, 4H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.87 (br s, 1H), 5.69 (br dd, $J=9.4, 5.7$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.68 (br s, 2H), 2.59-2.74 (m, 3H), 2.06-2.27 (m, 4H), 1.49 (br s, 1H), 0.98 (br d, $J=6.1$ Hz, 6H) \circ m/z (MH $^+$): 568.2 \circ

實例 109 -化合物#180

3-[[4-[(1*S*)-1-[5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲基吡唑-2-基]-3-甲基丁基]苯甲酰基]胺基]丙酸

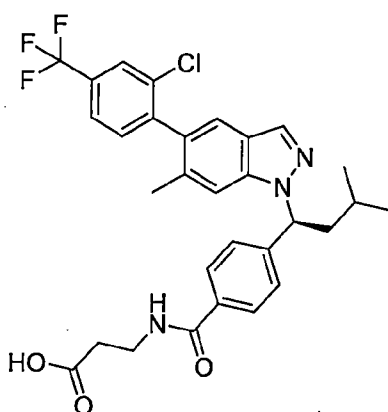


【0333】 ^1H NMR (氘仿-d) δ : 9.67 (br s, 1H), 8.07 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.67-7.78 (m, 3H), 7.58 (dd, $J=15.3, 8.4$ Hz, 2H), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.23 (br s, 1H), 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.77 (br s, 1H), 3.63 (br d, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.60 (br s,

2H), 2.50 (dt, $J=13.3, 6.5$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (dt, $J=13.8, 6.9$ Hz, 1H), 1.37-1.51 (m, 1H), 0.96 (dd, $J=16.1, 6.6$ Hz, 6H)。 m/z (MH⁺): 572.2。

實例 110 -化合物#196

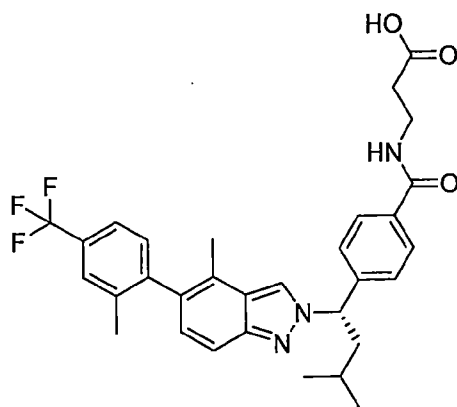
3-[[4-[(*IS*)-1-[5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基吡啶-1-基]-3-甲基丁基]苯甲
 醯基]胺基]丙酸



【0334】 ¹H NMR (氯仿-d) δ : 8.06 (s, 1H), 7.65-7.77 (m, 3H), 7.57 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.31-7.49 (m, 4H), 7.25 (br s, 1H), 6.76 (br s, 1H), 5.67-5.73 (m, 1H), 3.70 (q, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.61-2.72 (m, 3H), 2.18 (d, $J=5.6$ Hz, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.40-1.59 (m, 1H), 0.93-1.04 (m, 6H)。 m/z (MH⁺): 572.2。

實例 111 -化合物#156

3-[[4-[(*IS*)-3-甲基-1-[4-甲基-5-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基]丁基]苯
 甲醯基]胺基]丙酸

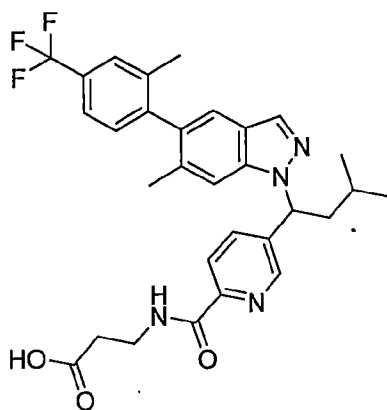


【0335】 ^1H NMR (氯仿- d) δ : 9.97-10.54 (m, 1H), 8.09 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (br d, $J=7.8$ Hz, 3H), 7.17-7.28 (m, 2H), 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.87 (br s, 1H), 3.63-3.74 (m, 2H), 2.66 (br t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.47-2.59 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.13-2.19 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.40-1.51 (m, 1H), 0.99 (dd, $J=14.4, 6.6$ Hz, 6H)。
 m/z (MH $^+$): 552.3。

【0336】 根據實例 5 及 6 中所述之方法類似地製備以下化合物（如下面實例 112 至 120 中所示），選擇和替換經適當取代的芳烷基溴化物和吡啶作為起始材料。

實例 112 -化合物#214

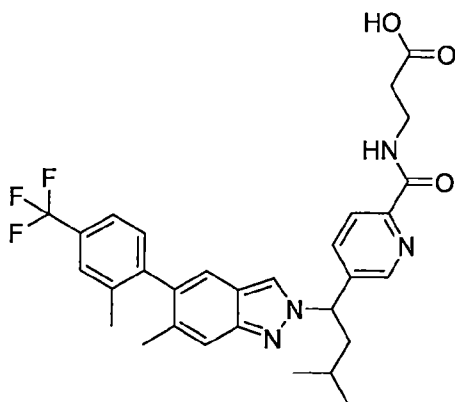
3-[[5-[3-甲基-1-[6-甲基-5-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]吡啶-1-基]丁基]吡啶-2-羰基]胺基]丙酸



【0337】 $^1\text{H NMR}$ (氯仿- d) δ : 9.98 (br s, 1H), 8.43-8.64 (m, 2H), 8.14 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (br dd, $J=20.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.44-7.57 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.15-7.34 (m, 2H), 5.76 (br dd, $J=8.9, 6.0$ Hz, 1H), 3.75 (q, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.65-2.78 (m, 3H), 2.05-2.15 (m, 7H), 1.43-1.59 (m, 1H), 0.95-1.08 (m, 6H)。 m/z (MH $^+$): 553.2。

實例 113 -化合物#187

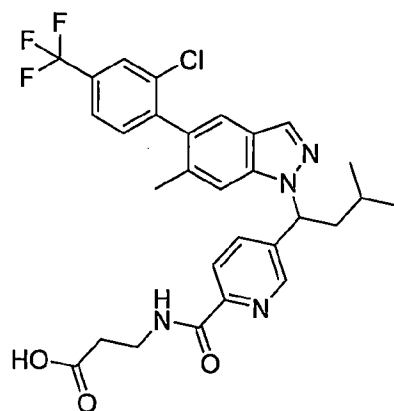
3-[[5-[3-甲基-1-[6-甲基-5-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基]丁基]吡啶-2-羰基]胺基]丙酸



【0338】 $^1\text{H NMR}$ (氯仿- d) δ : 8.62 (s, 1H), 8.50 (br t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.88 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.15-7.26 (m, 1H), 5.83 (br s, 1H), 3.76 (q, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.71 (br t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.52-2.64 (m, 1H), 2.07-2.17 (m, 7H), 1.40-1.53 (m, 1H), 1.00 (dd, $J=16.9, 6.6$ Hz, 6H)。 m/z (MH $^+$): 553.2。

實例 114 -化合物#259

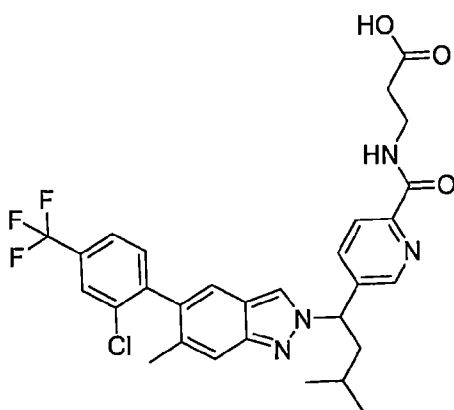
3-[[5-[1-[5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基吡啶-1-基]-3-甲基丁基]吡啶-2-羰基]胺基]丙酸



【0339】 ^1H NMR (氘仿-d) δ : 10.01 (br s, 1H), 8.57 (br d, $J=15.9$ Hz, 1H), 8.49 (br d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.01-8.20 (m, 2H), 7.87 (br dd, $J=26.4, 8.1$ Hz, 1H), 7.74 (br d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.57 (br t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26-7.42 (m, 2H), 5.76 (br dd, $J=9.0, 5.9$ Hz, 1H), 3.75 (br d, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.61-2.81 (m, 3H), 2.20 (br d, $J=4.6$ Hz, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.38-1.62 (m, 1H), 0.93-1.08 (m, 6H)。
 m/z (MH⁺): 573.2。

實例 115 -化合物#242

3-[[5-[1-[5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基吡啶-2-基]-3-甲基丁基]吡啶-2-羰基]胺基]丙酸

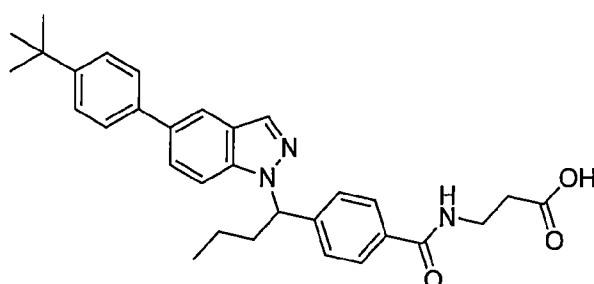


【0340】 ^1H NMR (氘仿-d) δ : 10.31-11.33 (m, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.15 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.88 (br d, $J=7.8$ Hz, 1H),

7.74 (br s, 1H), 7.52-7.66 (m, 2H), 7.31-7.49 (m, 2H), 5.74-5.98 (m, 1H), 3.76 (br d, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.72 (br d, $J=4.9$ Hz, 2H), 2.51-2.64 (m, 1H), 2.10-2.27 (m, 4H), 1.44 (br d, $J=6.8$ Hz, 1H), 0.99 (br dd, $J=17.0, 6.2$ Hz, 6H) \circ m/z (MH⁺): 573.2 \circ

實例 116 - 化合物#56

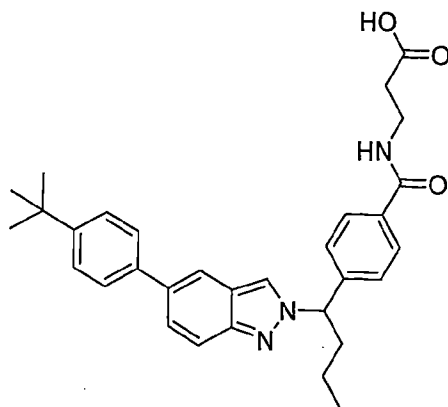
3-(4-(1-(5-(4-(第三丁基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丁基)苯甲醯胺基)丙酸



【0341】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 - 7.73 (m, 2H), 7.50 - 7.63 (m, 5H), 7.41 - 7.47 (m, 2H), 6.80 - 6.81 (m, 1H), 5.65 - 5.71 (m, 1H), 3.71 - 3.77 (m, 2H), 2.65 - 2.73 (m, 3H), 2.27 - 2.33 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 0.97 - 1.02 (m, 3 H) \circ (ES, m/z) 498 [M+H]⁺ \circ

實例 117 - 化合物#22

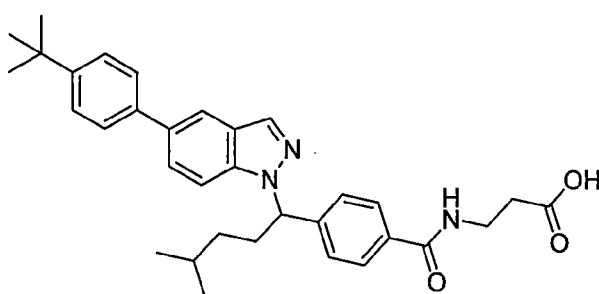
3-(4-(1-(5-(4-(第三丁基)苯基)-2H-吡唑-2-基)丁基)苯甲醯胺基)丙酸



【0342】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1 H), 7.81 - 7.84 (m, 2 H), 7.58-7.73 (m, 3 H), 7.46 - 7.55 (m, 6 H), 6.93 - 6.94 (m, 1 H), 5.85 (s, 1 H), 3.74 (s, 2 H), 2.72 (s, 2 H), 2.54 (s, 1 H), 2.32 (s, 1 H), 1.39 (s, 9 H), 1.01 (t, $J = 6.6$ Hz, 3 H) \circ (ES, m/z) 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$ \circ

實例 118 - 化合物#23

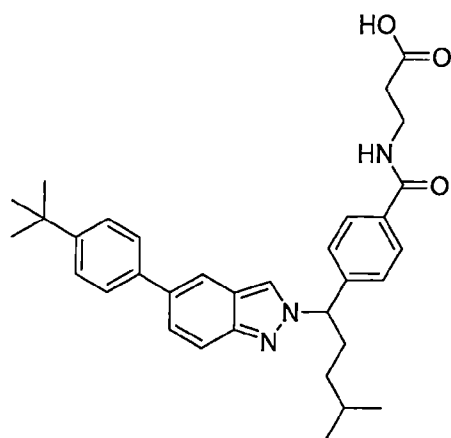
3-(4-(1-(5-(4-(第三丁基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲基戊基)苯甲醯胺基)丙酸



【0343】 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.69 - 7.72 (m, 2 H), 7.40 - 7.62 (m, 8 H), 6.75 (s, 1 H), 5.60 (m, 1H), 3.71 - 3.73 (m, 2 H), 2.65 - 2.73 (m, 3 H), 2.29 - 2.36 (m, 1 H), 1.62 - 1.64 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H), 1.19 - 1.24 (m, 2 H), 0.90 (dd, $J = 3.6$ Hz, 6.3 Hz, 6 H) \circ (ES, m/z) 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$ \circ

實例 119 - 化合物#227

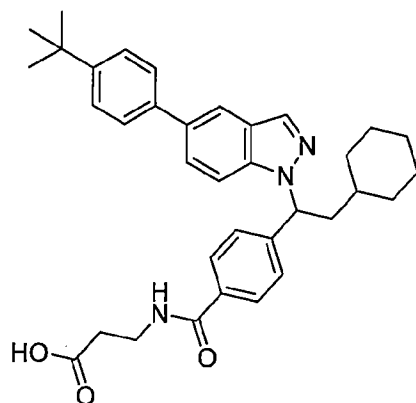
3-(4-(1-(5-(4-(第三丁基)苯基)-2H-吡唑-2-基)-4-甲基戊基)苯甲醯胺基)丙酸



【0344】 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.70 - 7.80 (m, 4 H), 7.42 - 7.57 (m, 7 H), 7.03 (s, 1 H), 5.76 - 5.79 (m, 1 H), 3.71 - 3.72 (m, 2 H), 2.70 (s, 2 H), 1.62 - 1.66 (m, 1 H), 1.38 (s, 9 H), 1.17 - 1.28 (m, 2 H), 0.88 - 0.91 (m, 6 H) 。 (ES, m/z) 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 120 - 化合物#24

3-(4-(1-(5-(4-(第三丁基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-2-環己基乙基)苯甲醯胺基)丙酸



【0345】 步驟 A：在用惰性氮氣大氣吹掃並維持的 250-mL 三頸圓底燒瓶中置入鎂 (420 mg, 17.50 mmol, 1.10 當量)、(2-溴乙基)環己烷 (3 g, 15.71 mmol, 1.00 當量) 於四氫呋喃(50 mL)中的溶液。將該溶液回流 3 小時，然後冷卻至室溫。在用惰性氮氣大氣吹掃並維持的另一個 250-

mL 三頸圓底燒瓶中，在 -78°C 攪拌下置入硼酸三甲酯（2.46 g，23.65 mmol，1.50 當量）於四氫呋喃(50 mL)中的溶液。在該混合物中加入上述製備的溶液。將所生成之混合物於室溫攪拌 3 小時。然後在所生成之混合物中加入 KHF_2 （4.926 g，63.15 mmol，4.00 當量）及水(80 mL)。將所生成的溶液於室溫攪拌整夜。在減壓下移除溶劑。將殘餘物用 3×100 mL 的丙-2-酮洗滌，然後將所生成之濾液真空濃縮以產出呈白色固體的三氟硼酸鉀(2-環己基乙基)。

【0346】 步驟 B：在用惰性氮氣大氣吹掃並維持的 100-mL 圓底燒瓶中置入 4-溴苯甲酸甲酯（740 mg，3.44 mmol，1.00 當量）於 1,4-二噁烷(30 mL)中的溶液、三氟硼酸鉀(2-環己基乙基)（950 mg，4.36 mmol，1.30 當量）於水(15 mL)中的溶液、 Cs_2CO_3 （2.77 g，8.50 mmol，2.50 當量）、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ （270 mg，0.34 mmol，0.10 當量）。將所生成之溶液在油浴中於 105°C 攪拌整夜。冷卻後，將所生成之溶液以 3×30 mL 的乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用 2×30 mL 的氯化鈉洗滌，用無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮。將殘餘物藉由層析法在矽凝膠管柱(PE/EA (3:1))上純化以產出呈淺黃色油狀物的 4-(2-環己基乙基)苯甲酸甲酯。(ES, m/z) 247 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0347】 步驟 C：在 50-mL 圓底燒瓶中置入 4-(2-環己基乙基)苯甲酸甲酯（800 mg，3.25 mmol，1.00 當量）於 CCl_4 (20 mL)中的溶液、NBS（580 mg，3.26 mmol, 1.00 當量）、苯甲酸過氧酐(benzoic peroxyanhydride)（7 mg，0.03 mmol，0.01 當量）。將所生成之溶液在油浴中回流攪拌 2 小時並接著冷卻至室溫。過濾掉固體。將濾液在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽凝膠管柱上並用 PE/EA (3:1)洗提以產出呈黃色油狀物的 4-(1-溴-2-環己基乙基)苯甲酸甲酯。(ES, m/z) 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0348】 步驟 D：在 25-mL 圓底燒瓶中置入 4-(1-溴-2-環己基乙基)苯甲酸甲酯（200 mg，0.62 mmol，1.15 當量）於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中的溶液、5-(4-第三丁基苯基)-1H-吡啶（140 mg，0.56 mmol，1.00 當

量)、 Cs_2CO_3 (270 mg, 0.83 mmol, 1.50 當量)。將所生成之溶液在油浴中於 60°C 攪拌整夜，然後加入 25 ml 的水以淬熄終止反應。將所生成之溶液用 3×30 mL 的乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用 2×20 mL 的氯化鈉洗滌，用無水硫酸鈉乾燥。將殘餘物施加至矽凝膠管柱上並用乙酸乙酯/石油醚 (1:50 至 20:1) 洗提以產出第一黃色油狀物 (N-1 取代的化合物) 及第二黃色油狀物 (N-2 取代的化合物) (ES, m/z) 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0349】 步驟 E：在 25-mL 圓底燒瓶中置入 4-(2-(5-(4-第三丁基苯基)-1H-吡啶-1-基)-2-環己基乙基)苯甲酸甲酯 (106 mg, 0.21 mmol, 1.00 當量) 於四氫呋喃/MeOH (8/2 mL) 中的溶液、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (90 mg, 2.14 mmol, 10.00 當量) 於水 (2 mL) 中的溶液。將所生成之溶液在室溫下攪拌 3 小時。使用 2 N HCl 將該溶液之 pH 值調整至 2。將所生成之混合物用 3×30 mL 的乙酸乙酯萃取將合併之有機層用 2×20 mL 的氯化鈉洗滌，用無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮以產出呈黃色油狀物的 4-(2-(5-(4-第三丁基苯基)-1H-吡啶-1-基)-2-環己基乙基)苯酸。(ES, m/z) 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0350】 步驟 F：在 25-mL 圓底燒瓶中置入 4-(2-(5-(4-第三丁基苯基)-1H-吡啶-1-基)-2-環己基乙基)苯酸 (90 mg, 0.19 mmol, 1.20 當量) 於 N, N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中的溶液、HATU (152 mg, 0.40 mmol, 2.00 當量)。然後在該混合物中加入 DIEA (103 mg, 0.80 mmol, 4.00 當量) 及 3-氨基丙酸乙酯鹽酸鹽 (30 mg, 0.20 mmol, 1.00 當量)。將所生成之溶液在室溫下攪拌 1 小時，然後用水稀釋並用 2×30 mL 的乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用 2×20 mL 的氯化鈉洗滌，用無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮。將殘餘物施加至矽凝膠管柱上並用 PE/EA (3:1) 洗提以產出呈黃色油狀物的 3-(4-(2-(5-(4-第三丁基苯基)-1H-吡啶-1-基)-2-環己基乙基)苯甲醯胺基)丙酸乙酯。(ES, m/z) 580 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0351】 步驟 G：在 25-mL 圓底燒瓶中置入 3-(4-(1-(5-(4-第三丁基苯基)-1H-吡啶-1-基)-2-環己基乙基)苯甲醯胺基)丙酸乙酯 (80 mg, 0.14

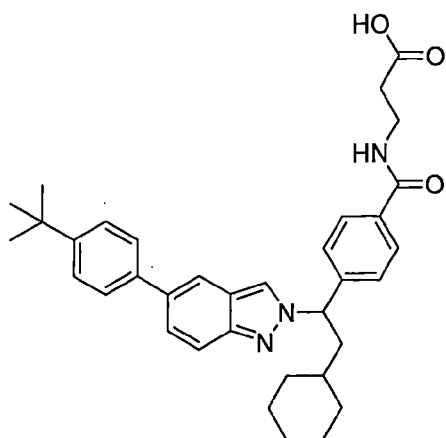
mmol, 1.00 當量) 於四氫呋喃/MeOH (4/1 mL) 中的溶液、LiOH·H₂O (59 mg, 1.40 mmol, 10.00 當量) 於水(1 mL) 中的溶液。將所生成之溶液在室溫下攪拌 3 小時。使用 2N HCl 將該溶液之 pH 值調整至 2。將所生成之溶液用 3 × 15 mL 的乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用 2 × 15 mL 的鹽水洗滌並真空濃縮。將所得殘餘物藉由 Prep-HPLC 使用下列條件(1#-Waters 2767-1) 純化：管柱：SunFire Prep C18, 5 μm, 19 * 150 mm；流動相：帶有 0.05% TFA 的水及 CH₃CN (50% CH₃CN, 於 10 分鐘內升至 75%, 於 2 分鐘內升至 100%, 於 2 分鐘內降至 50%)；偵測器：UV 254 nm, 以產出呈白色固體的 3-(4-(1-(5-(4-第三丁基苯基)-1H-吡唑-1-基)-2-環己基乙基)苯甲醯胺基)丙酸。

【0352】 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.60 - 7.69 (m, 2 H), 7.54 - 7.58 (m, 3H), 7.47 - 7.49 (m, 2 H), 7.41 - 7.43 (m, 3 H), 6.76 (s, 1 H), 5.77 - 5.80 (m, 1 H), 3.69 - 3.71 (s, 2 H), 2.62 - 2.69 (m, 2 H), 2.12 - 2.17 (m, 1 H), 1.76 - 1.87 (m, 2 H), 1.61 - 1.69 (m, 3 H), 1.39 (s, 9 H), 1.05 - 1.18 (m, 6 H)。 (ES, *m/z*) 552 [M+H]⁺。

【0353】 根據實例 120 中所述之方法類似地製備以下化合物 (如下面實例 121 至 123 中所示), 選擇和替換經適當取代的芳烷基溴化物起始材料。

實例 121 - 化合物#228

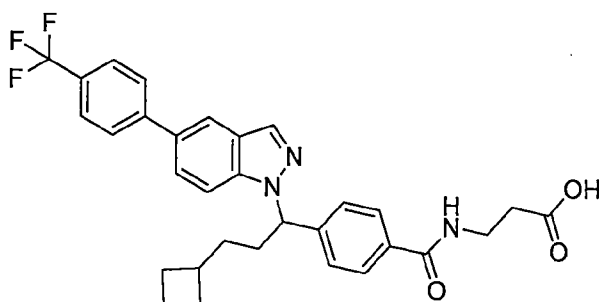
3-(4-(1-(5-(4-(第三丁基)苯基)-2H-吡唑-2-基)-2-環己基乙基)苯甲醯胺基)丙酸



【0354】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.05 (s, 1 H), 7.78 - 7.81 (m, 2 H), 7.72 - 7.74 (m, 2 H), 7.56 - 7.60 (m, 2 H), 7.48 - 7.50 (m, 2 H), 7.42 - 7.44 (m, 2 H), 6.90 - 6.93 (m, 1 H), 5.83 - 5.87 (m, 1 H), 3.71 - 3.74 (m, 2 H), 2.68 - 2.71 (m, 2 H), 2.47 - 2.54 (m, 1 H), 2.13 - 2.20 (m, 1 H), 1.86 - 1.89 (m, 1 H), 1.62 - 1.78 (m, 4 H), 1.39 (s, 9 H), 1.16 - 1.37 (m, 6 H) \circ LC-MS (ES, m/z) 552 $[\text{M}+\text{H}]^+$ \circ

實例 122 - 化合物#239

3-(4-(3-環丁基-1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丙基)苯甲醯胺基)丙酸

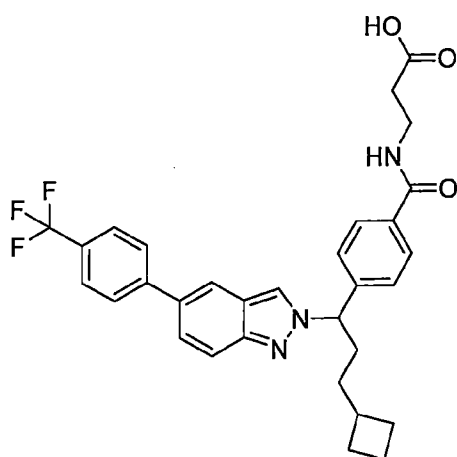


【0355】 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 8.21 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.72 - 7.76 (m, 6H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.82 - 5.86 (m, 1H), 3.60 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.59 - 2.64 (m, 3H), 2.15 - 2.45 (m, 2H), 2.05 -

2.10 (m, 2H), 1.79 - 1.90 (m, 2H), 1.25 - 1.50 (m, 4H) ◦ LC-MS (ES, m/z) 550 [M+H]⁺ ◦

實例 123 - 化合物#215

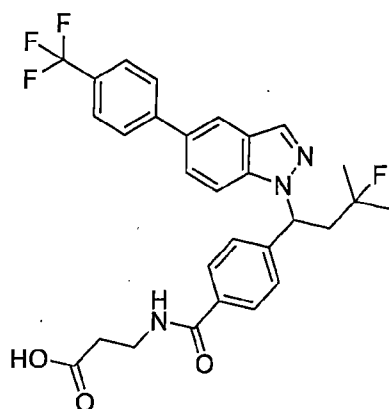
3-(4-(3-環丁基-1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-吡唑-2-基)丙基)苯甲醯胺基)丙酸



【0356】 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 8.50 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 - 7.88 (m, 7H), 7.65 - 7.68 (m, 1H), 7.51(d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.72 - 5.77 (m, 1H), 3.61(t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.62(t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.41 - 2.54 (m, 1H), 2.27 - 2.41 (m, 2H), 2.08 - 2.18 (m, 2H), 1.78 - 1.90 (m, 2H), 1.57 - 1.63 (m, 2H), 1.40 - 1.50 (m, 1H), 1.25 - 1.35 (m, 1H) ◦ LC-MS (ES, m/z) 550 [M+H]⁺ ◦

實例 124 - 化合物#185

3-(4-(3-氟-3-甲基-1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-1-基)丁基)苯甲醯胺基)丙酸



【0357】 步驟 A：在 1000-mL 圓底燒瓶中置入 4-甲醯苯甲酸（22 g，146.67 mmol，2.00 當量）於四氫呋喃(650 mL)中的溶液、2-氧代丙基膦酸二甲酯(dimethyl 2-oxopropylphosphonate)（10 g，60.24 mmol，1.00 當量）、碳酸鉀（27.6 g，200.00 mmol，2.00 當量）於水(160 mL)中的溶液。將所生成之溶液在室溫下攪拌整夜並接著加入 250 mL 的水以淬熄終止反應。使用 2 N HCl 將該溶液之 pH 值調整至 2。將所生成之溶液以 2×150 mL 的乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用 3×100 mL 的鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮以產出呈白色固體的(E)-4-(3-氧代丁-1-烯基)苄酸。

【0358】 步驟 B：在 1000-mL 圓底燒瓶中置入(E)-4-(3-氧代丁-1-烯基)苄酸（10 g，52.63 mmol，1.00 當量）於乙酸乙酯(800 mL)中的溶液、鈀碳(palladium on carbon)（10 g）。將 H₂ 引入上述溶液中。將所生成的溶液於室溫攪拌整夜。藉由 LCMS 監測反應進度。過濾掉固體。將濾液真空濃縮以產出呈白色固體的 4-(3-氧代丁基)苄酸。

【0359】 步驟 C：在用惰性氮氣大氣吹掃和維持的 100-mL 三頸圓底燒瓶中置入 4-(3-氧代丁基)苄酸（3000 mg，15.62 mmol，1.00 當量）於四氫呋喃(120 mL)中的溶液，接著於 -10°C 加入 CH₃MgBr (3M) (14.6 mL)。將所生成之溶液在室溫下攪拌整夜，然後於 0°C 加入水以淬熄終止反應。用 1N HCl 將該溶液的 pH 值調整至 2。將所生成之溶液以 2×25 mL 的乙酸

乙酯萃取。將合併之有機層用 2×20 mL 的鹽水洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥並真空濃縮。將殘餘物施加至矽凝膠管柱上並用石油醚: EtOAc (20:1)洗提以產出呈白色固體的 4-(3-羥基-3-甲基丁基)苯酸。

【0360】 步驟 D：在 150-mL 圓底燒瓶中置入 4-(3-氧代丁基)苯酸 (3000 mg, 15.62 mmol, 1.00 當量) 於甲醇(80 mL)中的溶液、硫酸(0.5 mL)。將所生成之溶液在油浴中加熱至回流整夜。接著加入水(20 mL)以淬熄終止該反應。將所生成之溶液以 3×25 mL 的乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用 3×30 mL 的鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮。將殘餘物施加至矽凝膠管柱上並用乙酸乙酯/石油醚(1/50)洗提以產出呈淺黃色油狀物的 4-(3-氧代丁基)苯甲酸甲酯。

【0361】 步驟 E：在 250-mL 圓底燒瓶中置入 4-(3-羥基-3-甲基丁基)苯甲酸甲酯 (1500 mg, 6.76 mmol, 1.00 當量) 於 CCl_4 (100 mL)中的溶液、NBS (1260 mg, 7.08 mmol, 1.05 當量)、 $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CO})_2\text{O}_2$ (5 mg, 0.02 mmol)。將所生成之溶液在油浴中加熱至回流 1 小時，然後將所生成之混合物冷卻至室溫。過濾掉固體。將濾液在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽凝膠管柱上並用石油醚: EtOAc (100:1)洗提以產出呈黃色油狀物的 4-(1-溴-3-羥基-3-甲基丁基)苯甲酸甲酯。

【0362】 步驟 F：在 25-mL 圓底燒瓶中置入 4-(1-溴-3-羥基-3-甲基丁基)苯甲酸甲酯 (515 mg, 1.72 mmol, 2.00 當量) 於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中的溶液、5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶 (250 mg, 0.95 mmol, 1.00 當量)、 Cs_2CO_3 (622 mg, 1.91 mmol, 2.00 當量)。將所生成之溶液在油浴中於 60°C 攪拌整夜並接著加入 25 mL 的水以淬熄終止反應。將所生成之溶液以 3×25 的乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用 3×25 mL 的鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並真空濃縮。將殘餘物施加至矽凝膠管柱上並用石油醚:EtOAc (20:1)洗提，以產出呈第一淺黃色油狀物的 4-(3-羥基-3-甲基-1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)丁基)苯甲酸甲酯 (N-1 取代的化合

物)、與呈第二淺黃色油狀物的 4-(3-羥基-3-甲基-1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶-2-基)丁基)苯甲酸甲酯 (N-2 取代的化合物) 的混合物。

【0363】 步驟 G: 在 10-mL 圓底燒瓶中置入 4-(3-羥基-3-甲基-1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)丁基)苯甲酸甲酯 (112 mg, 0.23 mmol, 1.00 當量)。然後於-78°C 在該混合物中加入 DAST (0.12 mL)。將所生成之溶液在室溫下攪拌整夜並接著於 0°C 加入水以淬熄終止反應。將所生成之溶液用 2×10 mL 的二氯甲烷萃取。將合併之有機層用 2×5 mL 的鹽水洗滌, 用無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮。將殘餘物施加至矽凝膠管柱上並用乙酸乙酯/石油醚(1:50)洗提以產出呈淺黃色油狀物的 4-(3-氟-3-甲基-1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)丁基)苯甲酸甲酯。

【0364】 步驟 H: 在 10-mL 圓底燒瓶中置入 4-(3-氟-3-甲基-1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)丁基)苯甲酸甲酯 (45 mg, 0.09 mmol, 1.00 當量) 於四氫呋喃/MeOH (4/ 1 mL) 中的溶液、LiOH·H₂O (39 mg, 0.93 mmol, 10.00 當量) 於水(1 mL) 中的溶液。將所生成之溶液在室溫下攪拌 2 小時並接著加入水(25 mL) 以淬熄終止反應。使用 2 N HCl 將該溶液之 pH 值調整至 2。將所生成之溶液以 2×5 mL 的乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用 2×5 mL 的鹽水洗滌, 用無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮以產出呈淺黃色油狀物的 4-(3-氟-3-甲基-1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)丁基)苯甲酸。

【0365】 步驟 I: 在 50-mL 圓底燒瓶中置入 4-(3-氟-3-甲基-1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)丁基)苯甲酸 (65 mg, 0.14 mmol, 1.00 當量) 於 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL) 中的溶液、3-胺基丙酸乙酯鹽酸鹽 (25.4 mg, 0.17 mmol, 1.20 當量)、HATU (105 mg, 0.28 mmol, 2.00 當量)、DIPEA (71.4 mg, 0.55 mmol, 4.00 當量)。將所生成之溶液在室溫下攪拌整夜並接著加入 15 mL 的水以淬熄終止反應。將所生成之溶液以 2×50 mL 的乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用 3×25 mL 的鹽水洗滌, 用無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮。將殘餘物用石油醚:EtOAc (20:1) 的矽凝膠管柱

純化以產出呈淺黃色油狀物的 3-(4-(3-氟-3-甲基-1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)丁基)苯甲醯胺基)丙酸乙酯。

【0366】 步驟 J：在 10-mL 圓底燒瓶中置入 3-(4-(3-氟-3-甲基-1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)丁基)苯甲醯胺基)丙酸乙酯 (50 mg, 0.09 mmol, 1.00 當量) 於四氫呋喃/MeOH (8/2 mL) 中的溶液、LiOH·H₂O (37 mg, 0.88 mmol, 10.00 當量) 於水(2 mL)中的溶液。將所生成之溶液在室溫下攪拌 30 分鐘。使用 2N HCl 將該溶液之 pH 值調整至 2。將所生成的溶液以 3×20 mL 的乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用 2×20 mL 的鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並真空濃縮。將所得殘餘物藉由 Prep-HPLC 使用下列條件(1#-Waters 2767-1)純化：管柱：SunFire Prep C₁₈, 5μm, 19*150 mm；流動相：帶有 0.05% TFA 的水及 CH₃CN (50% CH₃CN, 於 10 分鐘內升至 75%，於 2 分鐘內升至 100%，於 2 分鐘內降至 50%)；偵測器：UV 254 nm，以產出呈白色固體的 3-(4-(3-氟-3-甲基-1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)丁基)苯甲醯胺基)丙酸。

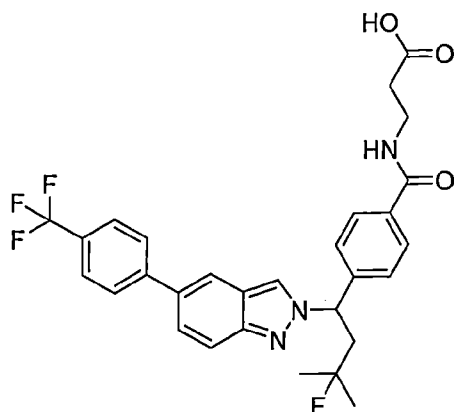
【0367】 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.22 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 - 7.87 (m, 2H), 7.74 - 7.79 (m, 6H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.12 - 6.17 (m, 1H), 3.60 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.32 - 3.44 (m, 1H), 2.61 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.50 - 2.56 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 21.3 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 21.3 Hz, 3H)。LC-MS (ES, *m/z*) 542 [M+H]⁺。

【0368】 根據實施例 124 步驟 G 至 J 中所述的方法，反應 4-(3-羥基-3-甲基-1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶-2-基)丁基)苯甲酸甲酯 (在步驟 F 中所製備之呈第二淺黃色油狀物的 N-2 取代的化合物) 以類似地製備以下化合物 (如下面實例 125 中所示)。

實例 125 - 化合物#256

3-(4-(3-氟-3-甲基-1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶-2-基)丁基)苯甲醯胺基)

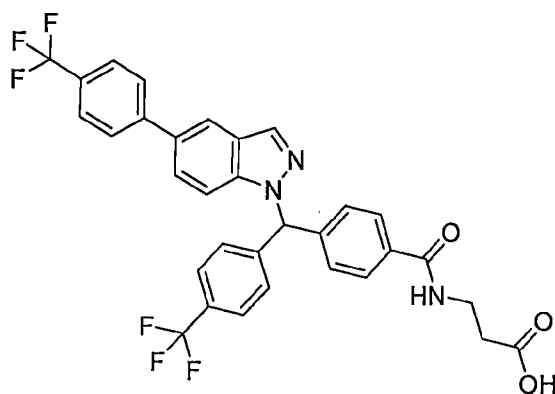
丙酸



【0369】 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.58 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 - 7.87 (m, 2H), 7.74 - 7.93 (m, 4H), 7.65 - 7.68 (m, 1H), 7.55 - 7.56 (m, 2H), 6.10 - 6.13 (m, 1H), 3.60 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.25 - 3.32 (m, 2H), 2.59 - 2.68 (m, 3H), 1.35 (d, $J = 16.2$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 16.2$ Hz, 3H) \circ LC-MS (ES, m/z) 542 $[\text{M}+\text{H}]^+$ \circ

實例 126 - 化合物#101

3-(4-((4-(三氟甲基)苯基)(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯基)丙酸
胺基)丙酸



【0370】 步驟 A：在用惰性氮氣大氣吹掃並維持的 500-mL 圓底燒瓶中置入 4-(三氟甲基)苯基硼酸 (3.72 g, 19.580 mmol, 1.50 當量) 於 1,4-

二噁烷(90 mL)中的溶液、4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (3.00 g, 13.100 mmol, 1.00 當量)、Pd(PPh₃)₄ (1.50 g, 1.300 mmol, 0.10 當量)、CsF (5.00 g, 32.890 mmol, 2.50 當量) 於水(45 mL)中的溶液。將所生成之溶液在油浴中於 105°C 攪拌整夜並接著加入 200 mL 的水以淬熄終止反應。將所生成之溶液用 3×100 mL 的 EtOAc 萃取。將合併之有機層用 3×200 mL 的鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮。將殘餘物施加至矽凝膠管柱上並用乙酸乙酯/石油醚(50:1)洗提以產出呈淺黃色油狀物的 4-(4-(三氟甲基)苄基)苯甲酸甲酯。LC-MS: (ES, m/z): 295.1 [M+H]⁺。

【0371】 步驟 B：在 250-mL 圓底燒瓶中置入 4-(4-(三氟甲基)苄基)苯甲酸甲酯 (1400 mg, 4.760 mmol, 1.00 當量) 於 CCl₄ (150 mL) 中的溶液、NBS (1530 mg, 8.600 mmol, 1.80 當量)、過氧化苯甲醯(benzoyl peroxide) (10 mg, 0.040 mmol)。將所生成之溶液在油浴中加熱至回流 2 小時，然後將所生成之混合物冷卻至室溫。過濾掉固體並將濾液在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽凝膠管柱上並用 PE:EA (100:1) 洗提以產出呈黃色油狀物的 4-(溴(4-(三氟甲基)苄基)甲基)苯甲酸甲酯。LC-MS: (ES, m/z): 373.0 [M+H]⁺。

【0372】 步驟 C：在 50-mL 圓底燒瓶中置入 4-(溴(4-(三氟甲基)苄基)甲基)苯甲酸甲酯 (430 mg, 1.150 mmol, 1.50 當量) 於 CH₃CN (30 mL) 中的溶液、5-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶 (200 mg, 0.760 mmol, 1.00 當量)、碳酸鉀 (213 mg, 1.540 mmol, 2.00 當量)。將所生成之溶液在油浴中加熱至回流整夜。接著加入 25 mL 的水以終止反應。將所生成之溶液以 3×25 mL 的乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用 3×25 mL 的鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥並真空濃縮。將殘餘物施加至矽凝膠管柱上並用 PE:EA (20:1) 洗提，以產出呈第一白色固體的 4-((4-(三氟甲基)苄基)(5-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯 (N-1 取代的化合物) (LC-MS: (ES, m/z): 555.1 [M+H]⁺)、與呈第二白色固體的 4-((4-(三氟甲基)苄基)(5-(4-(三

氟甲基)苯基)-2H-吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯 (N-2 取代的化合物) 的混合物。LC-MS: (ES, m/z): 555.1 [M+H]⁺。

【0373】 步驟 D：在 50-mL 圓底燒瓶中置入 4-((4-(三氟甲基)苯基)(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯 (300 mg, 0.540 mmol, 1.00 當量) 於四氫呋喃/MeOH (4/1 mL) 中的溶液，加入 LiOH·H₂O (227 mg, 5.400 mmol, 10.00 當量) 於水(1 mL) 中的溶液。將所生成之溶液在室溫下攪拌 3 小時。使用 2 N HCl 將該溶液之 pH 值調整至 2。將所生成之溶液以 3×30 mL 的乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用 3×50 mL 的鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮以產出呈黃色油狀物的 4-((4-(三氟甲基)苯基)(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)甲基)苯甲酸。LC-MS: (ES, m/z): 541.1 [M+H]⁺。

【0374】 步驟 E：在 50-mL 圓底燒瓶中置入 4-((4-(三氟甲基)苯基)(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)甲基)苯甲酸 (320 mg, 0.590 mmol, 1.00 當量) 於 N,N-二甲基甲醯胺(8 mL) 中的溶液、3-氨基丙酸乙酯鹽酸鹽 (108.8 mg, 0.710 mmol, 1.20 當量)、HATU (450.4 mg, 1.190 mmol, 2.00 當量)、DIPEA (305.8 mg, 2.370 mmol, 4.00 當量)。將所生成之溶液在室溫下攪拌整夜並接著加入 15 mL 的水以淬熄終止反應。將所生成之溶液以 2×50 mL 的乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用 3×25 mL 的鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮。將殘餘物用 PE:EA (20:1) 的矽凝膠管柱純化以產出呈白色固體的 3-(4-((4-(三氟甲基)苯基)(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)甲基)苯甲醯胺基)丙酸乙酯。LC-MS: (ES, m/z): 640.2 [M+H]⁺。

【0375】 步驟 F：在 50-mL 圓底燒瓶中置入 3-(4-((4-(三氟甲基)苯基)(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)甲基)苯甲醯胺基)丙酸乙酯 (150 mg, 0.230 mmol, 1.00 當量) 於四氫呋喃/MeOH (4/1 mL) 中的溶液，加入 LiOH·H₂O (99 mg, 2.300 mmol, 10.00 當量) 於水(1 mL) 中的溶液。將所

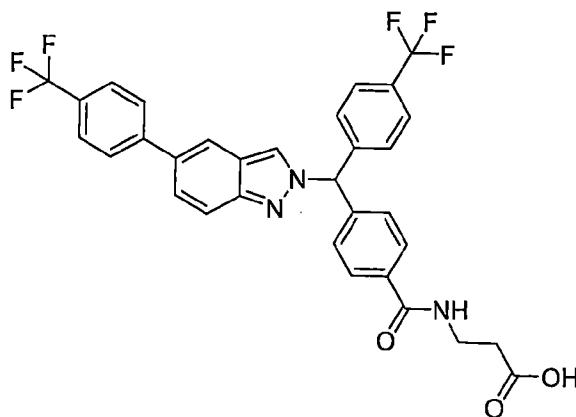
生成之溶液在室溫下攪拌 2 小時。使用 2 N HCl 將該溶液之 pH 值調整至 2。將所生成的溶液以 3×50 mL 的乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用 3×50 mL 的鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮。將所得殘餘物藉由 Prep-HPLC 使用下列條件(1#-Waters 2767-1)純化：管柱：SunFire Prep C18，5 μ m，19*150 mm；流動相：帶有 0.05% TFA 的水及 CH₃CN（50% CH₃CN，於 10 分鐘內升至 75%，於 2 分鐘內升至 100%，於 2 分鐘內降至 50%）；偵測器：UV 254 nm，以產出呈白色固體的 3-(4-((4-(三氟甲基)苯基)(5-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-1-基)甲基)苯甲醯胺基)丙酸。

【0376】 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.13 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.67 - 7.88 (m, 10H), 7.44 - 7.46 (m, 3H), 7.35 - 7.38 (m, 2H), 3.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H)。LC-MS: (ES, *m/z*) 612.2 [M+H]⁺。

【0377】 根據實施例 126 步驟 D 至 F 中所述的方法類似地製備以下化合物（如下面實例 127 中所示），替換 4-((4-(三氟甲基)苯基)(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶-2-基)甲基)苯甲酸甲酯（在步驟 C 中所製備之呈第二白色固體的 N-2 取代的化合物）。

實例 127 - 化合物#66

3-(4-((4-(三氟甲基)苯基)(5-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-吡啶-2-基)甲基)苯甲醯胺基)丙酸

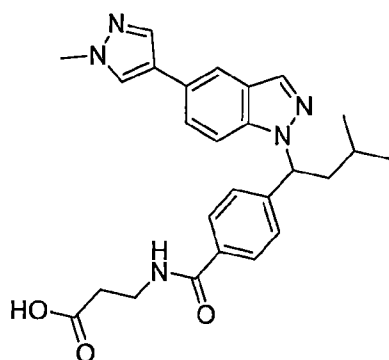


【0378】 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 - 7.88 (m, 4H), 7.67 - 7.76 (m, 6H), 7.34 - 7.43 (m, 5H), 3.64 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H)。LC-MS: (ES, m/z) 612.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0379】 根據實例 5 中所述之方法類似地製備以下化合物（如下面實例 128 中所示），在鈴木(Suzuki)偶合步驟中替換 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡唑。

實例 128 - 化合物#12

3-(4-(3-甲基-1-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-1-基)丁基)苯甲醯胺基)丙酸



【0380】 $^1\text{H NMR}$ (氯仿- d) δ : 8.10 (s, 1H), 7.81-7.93 (m, 1H), 7.60-7.81 (m, 4H), 7.30-7.46 (m, 4H), 6.89 (br t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J = 10.0, 5.6$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.68 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.60-2.72 (m, 3H), 2.01-2.12 (m, 1H), 1.44 (dq, $J = 13.5, 6.7$ Hz, 1H), 0.96 (t, $J = 6.5$ Hz, 6H)。MS (m/z): 460.2。

【0381】 本發明其他的化合物係根據本文所述的一般合成方案及實例類似地製備，選擇和替換合適的試劑、起始材料和反應物，如所屬技術領域中具有通常知識者將容易明瞭者。

生物實例 1 - 假設性實例

抑制 ^{125}I -升糖素與表現人類升糖素受體(GCGR)的 HEK 293 細胞的膜結合

【0382】 將次選殖進 pcDNA3.1 的全長人類 GCGR (登錄號: NM000160) 穩定轉染到 HEK 293 細胞(hGluc-1HEK)中並在 G418 選擇(500 $\mu\text{g}/\text{mL}$)下維持。將細胞培養物維持在添加有 10% FBS 及 1% GlutaMax™ 補充劑 (可從 ThermoFisher Scientific 獲得, 目錄號為 35050061) 的 DMEM/F12 培養基中。從這些細胞製備膜, 如下所述: 從 T225 燒瓶中收取細胞並將細胞重新懸浮於低張溶解緩衝液 (添加有完全蛋白酶抑制劑 (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) 的 50 mM HEPES, pH 7.4) 中。將細胞在冰上勻化(dounced) 20 次, 並以 700 x g 離心以除去細胞核及未溶解的細胞。將所生成之沉澱物(pellet)重新懸浮於低張溶解緩衝液中並重複上述步驟。合併來自低速離心的上清液, 隨後在 4°C 下以 100K x g 離心 1 小時。將所生成之沉澱物重新懸浮於含有 50 mM HEPES (pH 7.4) 和 10% 蔗糖的緩衝液中, 並將蛋白質濃度調整至 1 mg/mL, 如由 Pierce™ BCA 蛋白質測定套組 (可從 ThermoFisher Scientific 獲得, 目錄號為 23225) 所測定者。將膜等分並儲存於 -80°C。藉由過濾法在 384 孔格式中進行結合測定。將最終蛋白質濃度為每孔 6 μg 的膜以 0.3 nM 的 ^{125}I -升糖素在化合物的存在下於室溫培養 2 小時, 總反應體積為每孔 40 μL 。測定緩衝液由 50 mM HEPES (pH 7.4)、5 mM MgCl_2 、1 mM CaCl_2 及 0.2% BSA 組成。然後將 30 μL 反應物轉移到經 PEI 處理的濾板中, 然後過濾抽吸。接著將濾板洗滌 5 次並在室溫下乾燥整夜。第二天, 將濾板的底部用密封膠帶覆蓋並加入閃爍體。將過濾器保留的總計數用 Top Count 儀器進行量化。使用在 Excel 中驅動的非線性回歸巨集來產生 IC_{50} 並將其轉換為 K_i 。

生物實例 2

細胞功能測定中的 IC_{50} 值: cAMP 讀數

【0383】 將次選殖進 pcDNA3.1 的全長人類 GCGR（登錄號：NM000160）穩定轉染到 HEK 293 細胞(hGluc-1HEK)中並在 G418 選擇(500 $\mu\text{g}/\text{mL}$)下維持。將細胞培養物維持在添加有 10% FBS 及 1% GlutaMax™ 補充劑（可從 ThermoFisher Scientific 獲得，目錄號為 35050061）的 DMEM/F12 培養基中。根據製造商的說明，使用 LANCE 技術量化升糖素刺激的 cAMP。在實驗當天，移除用過的培養基並將細胞用 Hank's 緩衝食鹽水溶液(HBSS)洗滌，並用非酶細胞解離溶液收取細胞，然後用 HBSS 洗滌一次。將細胞以每毫升 0.83×10^6 個細胞的濃度重新懸浮於刺激緩衝液中並加入 cAMP 檢測抗體。然後將該溶液以每孔 6 μl 分配在 384 孔盤中（細胞密度為每孔 5000 個細胞）。將測試化合物在 DMSO 中連續稀釋並將 50 nl 分配至該細胞溶液上，使其培養 30 分鐘。然後加入 6 μl 的 2x 升糖素溶液（測定中的最終濃度為 100 pM ），5 分鐘後加入檢測混合物 (detection mix) 以終止反應。將所生成之混合物避光培養 1.5 小時。在 EnVision 儀器中藉由 TR-FRET 根據一已知標準來量化 cAMP 水平。使用在 Excel 中驅動的非線性回歸巨集來產生 IC_{50} 並將其轉換為 K_i 值。

【0384】 根據如生物實例 2 中所述之方法來測試本發明的代表化合物，結果如下面表 3 中所列。

表 3：生物測定結果

編號	cAMP 的抑制 K_i (μM)
1	0.090、0.159
2	0.700
4	1.100
5	0.600
7	0.800
8	0.059
9	0.190
10	0.285
11	0.175
12	2.300
13	0.076
14	0.447

15	0.265
16	0.065
17	>5.2
18	0.014、0.044
19	0.047、0.049
20	0.025
21	0.092
22	0.800
23	0.144
24	0.114
25	0.102
26	0.045
27	0.105
28	0.260
29	0.060
30	0.044
31	0.120
32	0.330
33	0.070
34	0.086
36	0.430
37	0.062、0.130
38	0.650
39	0.210
40	0.490
41	0.086
43	0.175
44	0.160
45	1.650
46	0.750
47	0.092
48	0.470
49	2.600
50	0.047
51	0.750
53	0.105
54	0.019
55	0.115
56	0.650
57	0.170
59	0.155
60	0.300
61	0.052
62	0.230
63	0.028
64	0.037
65	0.240
66	0.600
67	0.245
68	2.800

70	0.260
71	0.190
72	>2.6
73	0.062
74	0.255
75	0.235
76	0.700
77	0.135
78	0.035
79	0.500
80	0.340
82	>1.3
83	0.336
84	0.085
85	1.269
86	0.136
88	0.255
89	0.130
90	0.085
91	0.125
92	0.063
93	0.036
94	0.026
95	0.052
96	0.092
98	0.083
99	0.145
100	0.550
101	0.800
102	0.550
103	0.100
104	0.145
105	0.800
108	1.345
111	>1.3
112	0.410
113	0.420
114	0.650
115	0.140
116	0.750
117	1.000
118	2.250
119	>2.6
120	0.058
121	0.700
122	0.125
123	>5.2
126	0.280
127	0.310
128	0.199

129	0.088
131	0.310
132	0.230
133	0.092
134	0.195
135	0.100
136	0.135
137	0.022
138	0.100
139	0.200
140	0.125
141	0.115
142	0.850
143	0.024
144	0.484
145	1.850
146	0.160
147	0.040
148	0.057
149	0.070
150	0.035
151	0.090
152	0.120
153	0.042
154	0.013
155	0.009
156	0.022
157	0.250
158	0.190
159	0.155
160	0.120
161	3.200
163	0.465
164	>5.2
165	1.350
167	0.270
168	0.191
170	0.245
171	0.133
172	0.260
173	0.265
174	0.190
175	0.265
176	0.050
177	0.485
178	0.022
179	0.024
180	0.025、0.020、0.025
182	0.070
183	0.350

184	0.071
185	0.430
186	0.275
187	0.030
188	0.165
189	0.199
190	0.025
191	0.035
192	0.022
193	0.155
194	0.210
195	0.042
196	0.032
197	0.015
198	0.060
199	0.310
200	0.080
201	0.030
202	1.100
203	0.075
204	0.021
205	0.057
207	0.017
208	0.175
209	0.361
210	0.365
211	0.085
212	0.090
213	0.075
214	0.032
215	0.210
219	>5.2
220	0.120
221	2.900
222	0.800
223	0.950
224	0.110
225	0.150
226	0.242
227	0.330
228	0.130
229	1.550
230	0.280
231	0.095
232	0.019
233	0.024
234	0.275
235	>5.2
236	0.012
237	0.160

238	0.210
239	0.260
240	0.200
241	0.042
242	0.065
243	2.400
244	0.200
245	0.210
246	>5.2
247	0.037
248	0.025
249	0.042
250	0.055
251	0.650
252	0.271
253	0.014
254	0.090
255	0.550
256	0.200
257	0.026
258	0.065
259	0.037
260	0.135
261	0.105
262	NT*
263	NT*

* NT 表示該化合物未測試。

生物實例 3

測量血糖的升糖素挑戰體內(*in vivo*)測定

【0385】 使用正常的狗升糖素挑戰試驗評估升糖素受體拮抗劑的功效。開始該研究前，先使雄性比格犬(*beagle dog*)禁食一整夜。將試驗化合物（化合物#196 為 3 mg/kg 及 10 mg/kg，化合物#180、#248 及#253 為 10 mg/kg）或媒劑（0.5%羥丙基甲基纖維素）透過餵食管(*oral gavage*)投予。九十分鐘後，將該等狗（1.5 歲，約 9 Kg）進行升糖素挑戰試驗，單次肌肉注射劑量為 5 μ g/kg 的升糖素（Glucagon，rDNA 來源，Eli Lilly, Indianapolis, IN）。在升糖素注射後-10 分鐘、0 分鐘（挑戰時）、10 分鐘、20 分鐘、30 分鐘及 60 分鐘的時間測定血糖水平。

【0386】 所測得之血糖水平顯示，與媒劑處理組相比，以化合物#180 處理會在升糖素挑戰期間顯著降低血糖水平且此作用持續超過 60 分鐘。10 mg/kg 的化合物#196、化合物#180 及化合物#253 顯著抑制 GCG 介導的血糖升高（相對於媒劑分別為 23.9%、28.9%及 17.1%的抑制）。相對於經媒劑處理的動物，化合物# 248 僅表現出 15%的抑制。對 GCG 介導的血糖升高，3 mg/kg 的化合物#196 有趨勢效應（測得為 5.9%的抑制）。

配方實例 1 – 假設例

固體、口服劑量形式

【0387】 作為一口服組成物的具體實施例，100 mg 的化合物#253（如實例 101 中所製備）係以足夠精細的分割乳糖配製以得出 580 至 590 mg 的總量以填滿尺寸 O 的硬膠囊。

配方實例 2 – 假設例

固體、口服劑量形式

【0388】 作為一口服組成物的具體實施例，100 mg 的化合物#180（如實例 110 中所製備）係以足夠精細的分割乳糖配製以得出 580 至 590 mg 的總量以填滿尺寸 O 的硬膠囊。

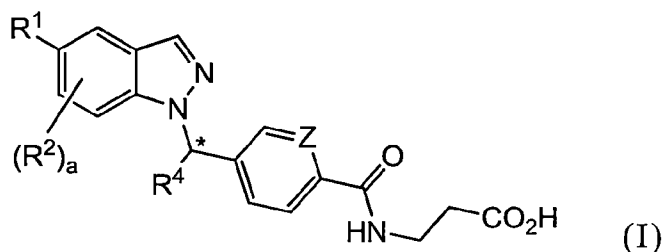
【0389】 雖然上述說明書教示本發明的理論並提供實例以作說明之用，但應理解本發明之實際運用涵蓋所有通常之變化、改變及/或修改，上述皆落入於下列申請專利範圍及其均等物之範疇內。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，



其中

R^1 係選自由苯基、-(C_{1-2} 烷基)-苯基、萘基、噻吩基、苯并咪喃基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、吡啶基及吡啶基所組成之群組；

其中該苯基、萘基、噻吩基、苯并咪喃基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、吡啶基或吡啶基，無論是單獨還是作為取代基的一部分，係可選擇地經一至多個獨立選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、氟化 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及氟化 C_{1-4} 烷氧基所組成之群組之取代基取代；

a 係 0 至 2 的整數；

各 R^2 係獨立選自由鹵素、 C_{1-4} 烷基、氟化 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及氟化 C_{1-4} 烷氧基所組成之群組；

R^4 係選自由 C_{1-6} 烷基、氟化 C_{1-4} 烷基、-(C_{1-2} 烷基)-O-(C_{1-4} 烷基)、 C_{3-6} 環烷基、-(C_{1-2} 烷基)- C_{3-6} 環烷基、苯基及-(C_{1-2} 烷基)-苯基所組成之群組；

其中該苯基，無論是單獨還是作為取代基的一部分，係可選擇地經一或多個獨立選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、氟化 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及氟化 C_{1-4} 烷氧基所組成之群組之取代基取代；

Z 係選自由 CH 及 N 所組成之群組。

2. 如請求項 1 所述之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中

R^1 係選自由苯基、萘基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、吡啶基及吡啶基所組成之群組；

其中該苯基、萘基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、吡啶基或吡啶基，無論是單獨還是作為取代基的一部分，係可選擇地經一至二個獨立選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、氟化 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基及氟化 C_{1-2} 烷氧基所組成之群組之取代基取代；

a 係 0 至 2 的整數；

各 R^2 係獨立選自由鹵素、 C_{1-2} 烷基、氟化 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基及氟化 C_{1-2} 烷氧基所組成之群組；

R^4 係選自由 C_{1-6} 烷基、氟化 C_{1-4} 烷基、 $-(C_{1-2} \text{ 烷基})-O-(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 C_{3-6} 環烷基、 $-(C_{1-2} \text{ 烷基})-C_{3-6}$ 環烷基、苯基及 $-(C_{1-2} \text{ 烷基})$ -苯基所組成之群組；

其中該苯基，無論是單獨還是作為取代基的一部分，係可選擇地經一至二個獨立選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、氟化 C_{1-2} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及氟化 C_{1-2} 烷氧基所組成之群組之取代基取代；

Z 係選自由 CH 及 N 所組成之群組。

3. 如請求項 1 所述之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中

R^1 係選自由苯基、萘基、噻吩基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、吡啶基及喹啉基所組成之群組；

其中該苯基、萘基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基或吡啶基係可選擇地經一至二個獨立選自由鹵素、 C_{1-6} 烷基、氟化 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 烷氧基及氟化 C_{1-2} 烷氧基所組成之群組之取代基取代；

a 係 0 至 1 的整數；

R^2 係選自由鹵素、 C_{1-2} 烷基、氟化 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 烷氧基所組成之群組；

R^4 係選自由 C_{1-6} 烷基、氟化 C_{1-4} 烷基、 $-(C_{1-2}$ 烷基)- O -(C_{1-2} 烷基)、 C_{3-6} 環烷基、 $-(C_{1-2}$ 烷基)- C_{3-6} 環烷基、苯基及 $-(C_{1-2}$ 烷基)-苯基所組成之群組；

其中該苯基係可選擇地經選自由鹵素、 C_{1-2} 烷基及氟化 C_{1-2} 烷基所組成之群組之取代基取代；

Z 係選自由 CH 及 N 所組成之群組。

4. 如請求項 1 所述之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中

R^1 係選自由苯基、4-氟苯基、4-異丙基苯基、4-第三丁基苯基、4-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、4-三氟甲氧基苯基、2,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2-氯-4-甲基苯基、2-甲基-4-氯苯基、2-甲基-4-三氟甲基苯基、2-氯-4-三氟甲基苯基、3-氯-4-三氟甲基苯基、2,4-二甲基苯基、萘-1-基、萘-2-基、6-甲氧基萘-2-基、吡啶-3-基、噻吩-3-基、苯并呋喃-2-基、苯并噻吩-2-基、5-氟苯并噻吩-2-基、6-氟苯并噻吩-2-基、5-甲基苯并噻吩-2-基、6-甲基苯并噻吩-2-基、5-甲氧基苯并噻吩-2-基、1-甲基吡啶-5-基、1-甲基吡啶-6-基、1-甲基吡啶-4-基、1-異戊基吡啶-4-基、喹啉-3-基及喹啉-6-基所組成之群組；

a 係 0 至 1 的整數；

R^2 係選自由 4-氯基、4-甲基、4-甲氧基、4-乙氧基、4-三氟甲基、6-氯基、6-甲基及 7-甲基所組成之群組；

R^4 係選自由甲基、正丙基、異丁基、正戊基、異戊基、2,2-二甲基正丙基、正己基、3,3,3-三氟正丙基、2-氟-2-甲基正丙基、4,4,4-三氟正丁基、3,3,4,4,4-五氟正丁基、甲氧基乙基-、環丙基甲基-、環丁基甲基-、環丁基乙基-、環戊基甲基-、環戊基乙基-、環己基甲基-、環己基乙基-、4-三氟甲基苯基、苯乙基-及 4-氯苯乙基-所組成之群組；

Z 係選自由 CH 及 N 所組成之群組。

5. 如請求項 4 所述之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中

R^1 係選自由 4-異丙基苯基、4-第三丁基苯基、4-三氟甲基苯基、2,4-二氯苯基、2-甲基-4-氯苯基、2-甲基-4-三氟甲基苯基、2-氯-4-三氟甲基苯基、萘-2-基、苯并咪喃-2-基、苯并噻吩-2-基、5-氟苯并噻吩-2-基、6-甲基苯并噻吩-2-基及 5-甲氧基苯并噻吩-2-基所組成之群組；

a 係 0 至 1 的整數；

R^2 係選自由 4-氯基、4-甲基、4-甲氧基、4-乙氧基、6-氯基及 6-甲基所組成之群組；

R^4 係選自由異丁基、正戊基、異戊基、2,2-二甲基正丙基、正己基、3,3,3-三氟正丙基、環丁基甲基、環丁基乙基、環戊基甲基、環己基甲基及環己基乙基所組成之群組；

Z 係選自由 CH 及 N 所組成之群組。

6. 如請求項 4 所述之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中

R^1 係選自由 4-第三丁基苯基、4-三氟甲基苯基、2-甲基-4-氯苯基、2-甲基-4-三氟甲基苯基、2-氯-4-三氟甲基苯基及苯并噻吩-2-基所組成之群組；

a 係 0 至 1 的整數；

R^2 係選自由 4-甲基、4-甲氧基、4-乙氧基及 6-甲基所組成之群組；

R^4 係選自由異丁基及 2,2-二甲基正丙基所組成之群組；

Z 係選自由 CH 及 N 所組成之群組。

7. 如請求項 4 所述之化合物，或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其中

R^1 係選自由 2-甲基-4-三氟甲基苯基及 2-氯-4-三氟甲基苯基所組成之群組；

a 係 1；

R^2 係選自由 4-甲基、4-甲氧基、4-乙氧基及 6-甲基所組成之群組；

R^4 係異丁基；

Z 係選自由 CH 及 N 所組成之群組。

8. 如請求項 4 所述之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其係選自由下列所組成之群組：

R^1 係選自由 2-甲基-4-三氟甲基苯基及 2-氯-4-三氟甲基苯基所組成之群組；

a 係 1；

R^2 係選自由 4-甲氧基、4-乙氧基及 6-甲基所組成之群組；

R^4 係異丁基；

Z 係選自由 CH 及 N 所組成之群組。

9. 如請求項 4 所述之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其係選自由下列所組成之群組：

3-[[4-[(1S)-1-[5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基吡啶-1-基]-3-甲基丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸；

3-[[4-[(1S)-3-甲基-1-[6-甲基-5-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]吡啶-1-基]丁基]苯甲醯基]胺基]丙酸；

以及其立體異構物及醫藥上可接受之鹽。

10. 一種醫藥組成物，其包含醫藥上可接受之載劑及如請求項 1 所述之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽。

11. 一種醫藥組成物，其係藉由混合如請求項 1 所述之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽與醫藥上可接受之載劑所製成。

12. 一種用於製造醫藥組成物的方法，其包含混合如請求項 1 所述之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽與醫藥上可接受之載劑。

13. 一種如請求項 1 所述之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽在製造治療有效量的藥物的用途，該藥物用於治療藉由拮抗升糖素受體而改善的病症。

14. 如請求項 13 所述之用途，其中該藉由拮抗升糖素受體而改善的病症係選自由第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病、肥胖及腎臟疾病所組成之群組。

15. 一種如請求項 10 所述之組成物在製造治療有效量的藥物的用途，該藥物用於治療第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病、肥胖或腎臟疾病。
16. 一種如請求項 1 所述之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽在製造用於在有需要的對象中治療第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病、肥胖或腎臟疾病之藥物的用途。
17. 如請求項 1 所述之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其用作藥物。
18. 如請求項 1 所述之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於治療藉由拮抗升糖素受體而改善的病症。
19. 如請求項 1 所述之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽，其用於治療藉由拮抗升糖素受體而改善的病症，其中該病症係選自由第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病、肥胖及腎臟疾病所組成之群組。
20. 一種包含如請求項 1 所述之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽的組成物，其用於治療藉由拮抗升糖素受體而改善的病症。
21. 一種包含如請求項 1 所述之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽的組成物，其用於治療藉由拮抗升糖素受體而改善的病症，其中該病症係選自由第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病、肥胖及腎臟疾病所組成之群組。