

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫；惟已有申請案號者請填寫)

※ 申請案號：97100936, A61K 31/50 (2006.01)
 ※ 申請日期：97.1.10. ※IPC 分類：C07D 237/14 (2006.01)
 A61P 7/06 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

N-經取代之甘胺酸衍生物：羥化酶抑制劑

N-SUBSTITUTED GLYCINE DERIVATIVES: HYDROXYLASE
INHIBITORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商史密斯克萊美占公司

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

指定 為應受送達人

代表人：(中文/英文)

紀彼得/GIDDINGS, PETER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國賓州費城郵政信箱 7929 號法蘭克林廣場 1 號

One Franklin Plaza, P O Box 7929, Philadelphia, PA 19101, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

三、發明人：(共 5 人)

姓名：(中文/英文)

1. 杜凱文/DUFFY, KEVIN J.
2. 安東尼/SHAW, ANTONY N.
3. 米勒爾/MILLER, WILLIAM HENRY
4. 米爾斯/MYERS, ANDREA K.
5. 利墨曼/ZIMMERMAN, MICHAEL N.

國 籍：(中文/英文)

1.-2.均為英國/U.K.

3.-5.均為美國/U.S.A.

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；西元2007年1月12日；60/884,710

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

國 籍：(中文/英文)

1.-2.均為英國/U.K.

3.-5.均為美國/U.S.A.

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；西元2007年1月12日；60/884,710

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於特定的雜芳香系 N-經取代之甘胺酸衍生物，其為 HIF 脯胺醯基羥化酶之抑制劑，因此具有用於治療因抑制此酵素而得利之疾病之用途，貧血即為一實例。

【先前技術】

貧血係當紅血球降低或不正常時發生，其會導致血液中氧量降低。貧血常常發生於癌症患者，特別是接受化療之病患。貧血常見於年長的族群、腎疾病之病患及廣泛的各種與慢性病有關的症狀中。

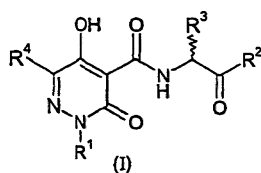
經常地，貧血的原因為紅血球生成素(Epo)之生成降低導致紅血球生成(紅血球細胞之成熟)受阻。Epo 之生成可藉由抑制調節低氧誘導因子(HIF)之脯胺醯基羥化酶而增加。

一增加紅血球生成素(Epo)生成之策略為穩定並因此增加 HIF 之轉錄活性。HIF- α 亞單位(HIF-1 α 、HIF-2 α 及 HIF-3 α)在正常的空氣狀況下因脯胺酸殘基被脯胺醯基羥化酶(EGLN1, 2, 3)羥化，而被蛋白酶體快速降解。脯胺酸羥化能與逢希伯-林道(von Hippel Lindau)(VHL)蛋白(一種 E3 泛素連接酶之組份)作用。由此導致了 HIF- α 泛素化及後續的降解。在缺氧的狀況下脯胺醯基羥化酶之抑制活性受到壓制，HIF- α 亞單位因此而穩定，並轉錄 HIF-應答基因(包括 Epo)。因此，抑制脯胺醯基羥化酶使得 HIF- α 量增加並因而增加 Epo 生成。

本發明化合物提供了抑制這些羧化酶、增加 Epo 生成之方法，並藉此治療貧血。投予這些化合物亦有利於缺血、中風及細胞保護。

【發明內容】

在第一實例中，本發明係關於式(I)化合物：



其中：

R^1 係由下列組成之群中選出：氫、 $-NR^5R^6$ 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_{10} 烷基- C_3 - C_8 環烷基、 C_5 - C_8 環烯基、 C_1 - C_{10} 烷基- C_5 - C_8 環烯基、 C_3 - C_8 雜環烷基、 C_1 - C_{10} 烷基- C_3 - C_8 雜環烷基、芳基、 C_1 - C_{10} 烷基-芳基、雜芳基及 C_1 - C_{10} 烷基-雜芳基；

R^4 係由下列組成之群中選出：氫、 $COOR^9$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $-NR^5R^6$ 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_{10} 烷基- C_3 - C_8 環烷基、 C_5 - C_8 環烯基、 C_1 - C_{10} 烷基- C_5 - C_8 環烯基、 C_3 - C_8 雜環烷基、 C_1 - C_{10} 烷基- C_3 - C_8 雜環烷基、芳基、 C_1 - C_{10} 烷基-芳基、雜芳基及 C_1 - C_{10} 烷基-雜芳基；

R^2 為 $-NR^7R^8$ 或 $-OR^9$ ；

R^3 為 H 或 C_1 - C_4 烷基；

R^5 及 R^6 各自獨立地係由下列組成之群中選出：氫、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_{10} 烷基- C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_8

雜環烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 雜環烷基、芳基、 C_1-C_{10} 烷基-芳基、雜芳基、 C_1-C_{10} 烷基-雜芳基、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CO(C_3-C_6$ 環烷基)、 $-CO(C_3-C_6$ 雜環烷基)、 $-CO$ (芳基)、 $-CO$ (雜芳基)及 $-SO_2(C_1-C_4$ 烷基)；或 R^5 及 R^6 共同與其相連結之氮形成一個5-或6-或7-員飽和環，視需要含有一個由氧、氮及硫組成之群中選出之其他雜原子；

R^7 及 R^8 各自獨立地係由下列組成之群中選出：氫、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_8 環烷基、 C_3-C_8 雜環烷基、芳基及雜芳基；

R^9 為H或陽離子，或 C_1-C_{10} 烷基，其為未經取代或經一或多個獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代： C_3-C_6 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基；及

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 之任何碳或雜原子係為未取代或(若可能)經一或多個獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代： C_1-C_6 烷基、芳基、雜芳基、鹵素、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^5R^6$ 、氰基、硝基、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $N(R^5)C(O)R^{10}$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)SO_2R^{10}$ 、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_6 環烷基、 C_3-C_6 雜環烷基、芳基及雜芳基基團，其中 R^5 及 R^6 係同上述定義，且 R^{10} 為氫、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CO$ (芳基)、 $-CO$ (雜芳基)、 $-CO(C_3-C_6$ 環烷基)、 $-CO(C_3-C_6$ 雜環烷基)、 $-SO_2(C_1-C_4$ 烷基)、 C_3-C_8 環烷基、 C_3-C_8 雜環烷基、 C_6-C_{14} 芳

基、C₁-C₁₀烷基-芳基、雜芳基或C₁-C₁₀烷基-雜芳基；
或其醫藥上可接受鹽或溶劑化物。

在本發明第二方面係提供式(I)化合物或其鹽類或溶劑化物用於哺乳動物之治療，例如治療貧血。此治療之實例為藉由抑制HIF脯胺醯基羥化酶造成紅血球生成素(Epo)生成增加而治療貧血之方法，該方法包括將一有效增加Epo生成量之純的或與醫藥上可接受賦形劑混合之式(I)化合物投予有此需要之病患。

在本發明第三方面係提供包含式(I)化合物或其鹽、溶劑化物或類似物及一或多種醫藥可接受載劑、稀釋劑和賦形劑之醫藥組合物。

在第四方面係提供式(I)化合物或其鹽或溶劑化物於製備醫藥品供用於治療由抑制HIF脯胺醯基羥化酶所介導之病症(例如貧血，其可藉由抑制HIF脯胺醯基羥化酶來治療)之用途。

為了避免疑問，除非另有說明，否則術語「經取代」係指經一或多個定義之基團取代。在基團可選自許多替代性的基團之情況下，該所選擇之基團可相同或不同。

術語「獨立地」係指當一個以上的取代基係選自許多可能的取代基時，該等取代基可為相同或不同。

「有效量」係指藥物或醫藥劑之量可引出組織、系統、動物或人類(例如研究者或臨床醫師所尋求)之生物或醫療反應。再者，術語「治療上有效量」係指與未接受此量的對應對象相比較時，造成疾病、病症或副作用之改善治療、

復原、預防或改進，或降低疾病或病症之進展速度的任何量。此術語之範圍亦包括有效增進正常生理功能之量。

5 本文所用之術語「烷基」係指具有所指數目碳原子之直鏈或支鏈烴基，所以例如文中所用之術語「C₁-C₄烷基」及「C₁-C₁₀烷基」係指分別具有至少1個至高4或10個碳原子之任何烷基基團。用於本發明之此等支鏈或直鏈烷基基團之實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基、正丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基和正癸基，以及後5個正烷之支鏈
10 類似物。

當使用術語「烯基」(或「亞烯基」)時其係指含有所指數目之碳原子及至少1個至高5個碳-碳雙鍵之直鏈或支鏈烴基。實例包括乙烯基(或亞乙烯基)及丙烯基(或亞丙烯基)。

15 當使用術語「炔基」(或「亞炔基」)時其係指含有所指數目之碳原子及至少1個至高5個碳-碳叁鍵之直鏈或支鏈烴基。實例包括乙炔基(或亞乙炔基)及丙炔基(或亞丙炔基)。

20 當使用「環烷基」時其係指含有所指數目碳原子之非芳香、飽和、環狀烴環。所以，例如術語「C₃-C₈環烷基」係指具有三至八個碳原子之非芳香環狀烴環。可用於本發明之示例的「C₃-C₈環烷基」基團包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

術語「C₅-C₈環烯基」係指具有所指數目之碳原子及至

高3個碳-碳雙鍵之非芳香單環碳環。「環烯基」之實例包括環戊烯基及環己烯基。

當使用「C₃-C₈雜環烷基」時其係指含有所指數目之碳原子為飽和或具有一或多不飽和度，及含有一或多個選自O、S及/或N之雜原子取代之非芳香雜環。此環可視需要與一或多個其他「雜環」或環烷基環稠合。「雜環」基團之實例包括(但不限於)氮吡、環硫乙烷、環氧乙烷、氮坦、氧雜環丁烷、硫雜環丁烷、四氫呋喃、哌喃、1,4-二噁烷、1,3-二噁烷、哌啶、哌啶、2,4-哌啶二酮、吡咯啶、咪唑啶、吡啶、嗎啉、噻嗎啉、四氫噻喃、四氫噻吩及其類似物。

術語「芳基」係指具有6至14個碳原子及具有至少一個芳香環(依從休克爾法則(Hückel's Rule))之視需要經取代之單環及多碳環狀未稠合或稠合基團。芳基基團之實例有苯基、聯苯、萘基、蔥基、菲基及其類似基。

「雜芳基」係指視需要經取代之芳香單環或多碳環狀稠合環系(其中至少一個環符合休克爾法則)，具有所指數目之環原子且該環含有至少一個選自N、O及/或S之雜原子。「雜芳基」基團之實例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑、異噁唑、噁二唑、酮基-吡啶、噻二唑基、異噻唑基、吡啶基、嗒吡基、吡吡基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基及吲唑基。

術語「視需要」係指隨後描述的情況可能或不可能發生，且包括發生和不發生二種情況。

術語「溶劑化物」係指由溶質和溶劑所形成之可變的化學計量之複合物。就本發明之目的，此等溶劑化物不可與溶質之生物活性相抵觸。適合的溶劑之實例包括(但不限於)水、甲醇、乙醇及乙酸。較佳地所用的溶劑為醫藥上可接受之溶劑。適合的醫藥上可接受溶劑之實例包括(但不限於)水、乙醇及乙酸。最佳地，所用的溶劑為水。

本文中，術語「醫藥上可接受鹽類」係指保有目標化合物之所欲的生物活性及顯現最低不欲的毒性效應之鹽類。這些醫藥上可接受鹽類可在最終分離及純化化合物期間就地來製備，或藉由個別地將純化的化合物之游離酸或游離鹼形式分別與適合的鹼或酸反應來製備。

在特定的實施例中，式I化合物可含有一酸性功能基團(足以形成鹽類之酸性)。代表性的鹽類包括醫藥上可接受之金屬鹽類，例如鈉、鉀、鋰、鈣、鎂、鋁及鋅鹽；醫藥上可接受金屬陽離子(例如鈉、鉀、鋰、鈣、鎂、鋁及鋅)之碳酸鹽及碳酸氫鹽；醫藥上可接受之有機一級、二級及三級胺，包括脂肪系胺、芳香胺、脂肪系二胺及羥基烷基胺，例如甲基胺、乙基胺、2-羥基乙基胺、二乙基胺、三乙基胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺及環己胺。

在特定的實施例中，式(I)化合物可含有一鹼性功能基團且因此能藉由以適合的酸處理，形成醫藥上可接受之酸加成鹽。適合的酸包括醫藥上可接受之無機酸及醫藥上可接受之有機酸。代表性的醫藥上可接受之酸加成鹽包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硝酸鹽、甲基硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫

鹽、胺磺酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、羥基乙酸鹽、苯乙酸鹽、
 丙酸鹽、丁酸鹽、異丁酸鹽、戊酸鹽、馬來酸鹽、羥基馬
 來酸鹽、丙烯酸鹽、延胡索酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、
 檸檬酸鹽、水楊酸鹽、對胺基水楊酸鹽、乙醇酸鹽、乳酸
 5 鹽、庚酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、草酸鹽、琥珀酸鹽、苯甲酸
 鹽、鄰乙醯氧基苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、
 二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、苯乙
 醇酸鹽、單寧酸鹽、甲酸鹽、硬脂酸鹽、抗壞血酸鹽、棕
 櫚酸鹽、油酸鹽、丙酮酸鹽、帕莫酸鹽、丙二酸鹽、月桂
 10 酸鹽、戊二酸鹽、麩胺酸鹽、依托酸鹽(estolate)、甲磺酸
 鹽、乙磺酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對胺基苯磺
 酸鹽、對甲苯磺酸鹽及萘-2-磺酸鹽。

特別有利之化合物群包括該等化合物，其中：

R^1 係由下列組成之群中選出：氫、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10}
 15 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 環烷基、
 C_5-C_8 環烯基、 C_1-C_{10} 烷基- C_5-C_8 環烯基、 C_3-C_8 雜環烷基、
 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 雜環烷基、芳基、 C_1-C_{10} 烷基-芳基、雜芳
 基及 C_1-C_{10} 烷基-雜芳基；

R^4 係由下列組成之群中選出：氫、 $COOR^9$ 、 $CONR^7R^8$ 、
 20 $-NR^5R^6$ 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_8 環烷
 基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 環烷基、 C_5-C_8 環烯基、 C_1-C_{10} 烷基- C_5-C_8
 環烯基、 C_3-C_8 雜環烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 雜環烷基、芳基、
 C_1-C_{10} 烷基-芳基、雜芳基及 C_1-C_{10} 烷基-雜芳基；

R^2 為 $-NR^7R^8$ 或 $-OR^9$ ；

R^3 為 H 或 C_1 - C_4 烷基；

R^9 為 H 或陽離子，或 C_1 - C_{10} 烷基，其為未經取代或經一或多個獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代： C_3 - C_6 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基；及

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 之任何碳或雜原子係為未取代或(若可能)經一或多個獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代： C_1 - C_6 烷基、芳基、雜芳基、鹵素、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^5R^6$ 、氰基、硝基、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $N(R^5)C(O)R^{10}$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)SO_2R^{10}$ 、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 雜環烷基、芳基及雜芳基基團，其中 R^5 及 R^6 係同上述定義，且 R^{10} 為氫、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 $-CO(C_1$ - C_4 烷基)、 $-CO$ (芳基)、 $-CO$ (雜芳基)、 $-CO(C_3$ - C_6 環烷基)、 $-CO(C_3$ - C_6 雜環烷基)、 $-SO_2(C_1$ - C_4 烷基)、 C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_8 雜環烷基、 C_6 - C_{14} 芳基、 C_1 - C_{10} 烷基-芳基、雜芳基或 C_1 - C_{10} 烷基-雜芳基；

或其醫藥上可接受鹽或溶劑化物。

另外特別有利的化合物群為該等化合物，其中：

R^1 係由下列組成之群中選出：氫、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_1 - C_{10} 烷基- C_3 - C_8 環烷基、 C_5 - C_8 環烯基、 C_1 - C_{10} 烷基- C_5 - C_8 環烯基、 C_3 - C_8 雜環烷基、 C_1 - C_{10} 烷基- C_3 - C_8 雜環烷基、芳基、 C_1 - C_{10} 烷基-芳基、雜芳基及 C_1 - C_{10} 烷基-雜芳基；

R^4 係由下列組成之群中選出：氫、 COOR^9 、 CONR^7R^8 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基- $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、 $\text{C}_5\text{-C}_8$ 環烯基、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基- $\text{C}_5\text{-C}_8$ 環烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 雜環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基- $\text{C}_3\text{-C}_8$ 雜環烷基、芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基-芳基、雜芳基及 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基-雜芳基；

R^2 為 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 或 $-\text{OR}^9$ ；

R^3 為H；

R^9 為H或陽離子；

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 之任何碳或雜原子係為未取代或(若可能)經一或多個獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基、雜芳基、鹵素、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、氰基、硝基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 雜環烷基、芳基及雜芳基基團，其中 R^5 及 R^6 係同上述定義，且 R^{10} 為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 炔基、 $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}(\text{芳基})$ 、 $-\text{CO}(\text{雜芳基})$ 、 $-\text{CO}(\text{C}_3\text{-C}_6\text{環烷基})$ 、 $-\text{CO}(\text{C}_3\text{-C}_6\text{雜環烷基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 雜環烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基-芳基、雜芳基及 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基-雜芳基；

或其醫藥上可接受鹽。

另外特別有利的化合物群為該等化合物，其中：

R^1 係由下列組成之群中選出：氫、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$

烯基、C₂-C₁₀炔基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₁₀烷基-C₃-C₈環烷基、
C₅-C₈環烯基、C₁-C₁₀烷基-C₅-C₈環烯基、C₃-C₈雜環烷基、
C₁-C₁₀烷基-C₃-C₈雜環烷基、芳基、C₁-C₁₀烷基-芳基、雜芳
基及C₁-C₁₀烷基-雜芳基；

R⁴係由下列組成之群中選出：氫、COOR⁹、CONR⁷R⁸、
-NR⁵R⁶、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₃-C₈環烷
基、C₁-C₁₀烷基-C₃-C₈環烷基、C₅-C₈環烯基、C₁-C₁₀烷基-C₅-C₈
環烯基、C₃-C₈雜環烷基、C₁-C₁₀烷基-C₃-C₈雜環烷基、芳基、
C₁-C₁₀烷基-芳基、雜芳基及C₁-C₁₀烷基-雜芳基；

R²為-OR⁹；

R³為H；

R⁹為H或陽離子；

其中R¹、R⁴之任何碳或雜原子係為未取代或(若可能)
經一或多個獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：
C₁-C₆烷基、芳基、雜芳基、鹵素、-OR¹⁰、-NR⁵R⁶、氰基、
硝基、-C(O)R¹⁰、-C(O)OR¹⁰、-SR¹⁰、-S(O)R¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、
-NR⁵R⁶、-CONR⁵R⁶、N(R⁵)C(O)R¹⁰、-N(R⁵)C(O)OR¹⁰、
-OC(O)NR⁵R⁶、-N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶、-SO₂NR⁵R⁶、
-N(R⁵)SO₂R¹⁰、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₃-C₆環烷基、C₃-C₆
雜環烷基、芳基及雜芳基基團，其中R⁵及R⁶係同上述定義，
且R¹⁰為氫、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、-CO(C₁-C₄
烷基)、-CO(芳基)、-CO(雜芳基)、-CO(C₃-C₆環烷基)、
-CO(C₃-C₆雜環烷基)、-SO₂(C₁-C₄烷基)、C₃-C₈環烷基、C₃-C₈
雜環烷基、C₆-C₁₄芳基、C₁-C₁₀烷基-芳基、雜芳基及C₁-C₁₀

烷基-雜芳基；

或其醫藥上可接受鹽。

其他有利的化合物為該等其中：

R^1 為 2-氟-4-溴苯甲基、4-溴苯甲基、4-(鹵苯基)苯甲基、2-氟-4-(鹵苯基)苯甲基、2-氟-4-三氟甲基苯甲基、4-三氟苯甲基或 2-氟-4-(C_1 - C_4 烷氧基苯基)苯甲基；

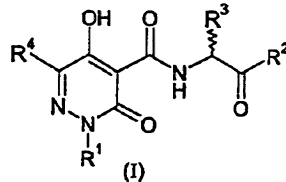
R^2 為 OH；

R^3 為 H；

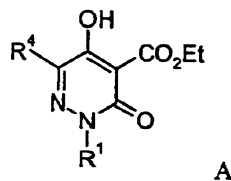
R^4 為異丙基、第三丁基或環己基；或

其醫藥上可接受鹽。

製備式(I)化合物之方法亦在本發明之範圍內。說明，製備式(I)化合物之方法：

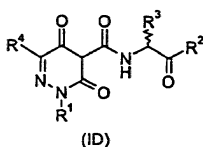
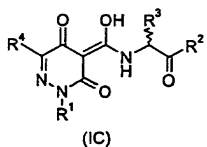
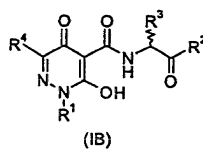
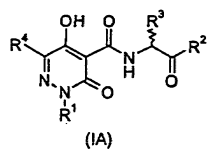


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係如同上述式(I)之定義，該方法包括將式 A 化合物：



(其中 R^1 及 R^4 係如同式(I)中該等基團之定義)以 α -胺基酸鈉鹽，在適當的溶劑中(例如 2-甲氧基乙醇)，於習用的溫度條件下或微波照射下處理，形成其中 R^2 為 $-OH$ 之式(I)化合物；

熟習本項技術者應了解，式(I)化合物可以一或多種互變異構物形式存在，例如：



5 文中所述之所有互變異構物形式(包括其混合物)係希望涵蓋在本發明範圍內。一般而言，本文所示例之化合物已以式(IA)互變異構物之結構為基準來命名。應了解，任何所指名之本發明化合物係希望包括該指名化合物之所有互變異構物及該指名化合物之互變異構物的混合物。

10 式(I)化合物可製備成晶體或非晶體形式，且若為晶體，可視需要溶劑化，例如水合。本發明在其範圍內包含化學劑量之溶劑化物(例如水合物)以及含有可變量溶劑(例如水)之化合物。

15 本文所述的特定化合物可含有一或多個對掌原子，或另能以二種鏡像異構物存在。下列所申請之化合物包括鏡像異構物之混合物以及純的鏡像異構物或富含鏡像異構性混合物。本發明之範圍中亦包括以式(I)表示之化合物的個別異構物，或下列所申請的，以及其任何完全或部分平衡之混合物。本發明亦涵蓋所申請化合物之個別的異構物與其異構物(其中一或多個對掌中心可轉位)之混合物。又，
20 應了解，任何的互變異構物及所申請化合物的互變異構物

之混合物，係包括在上文中或下文中所揭示的式(I)化合物之範圍內。

當具有不同的異構物形式時，其可藉由習用的方法將彼此分離或解析，或任何所給予的異構物可藉由習用的合成方法或藉由立體特異性或非對稱性合成來製得。

當可能用於治療上時，式(I)化合物以及其鹽類、溶劑化物和其類似物可以純的製備物(亦即無額外的載劑)來給藥，但較常見的施行係將活性成份與載劑或稀釋劑混合來呈現。因此，本發明進一步係提供醫藥組合物，其包括式(I)化合物與鹽類、溶劑化物和其類似物以及一或多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。式(I)化合物及鹽類、溶劑化物和其類似物等係如上述。載劑、稀釋劑或賦形劑在與調配物之其他成份相容之觀念下必須為可接受的且對其接受者為無害的。根據本發明另一方面，本發明其亦提供製備醫藥調配物之方法，該方法包括將式(I)化合物或鹽類、溶劑化物和其類似物等與一或多種醫藥上可接受載劑、稀釋劑或賦形劑混合。

熟習本項技術者應了解，式(I)化合物之特定的保護衍生物(其可在最終去保護階段前製造)本身可能不具有藥理活性，但在特定實例中，可經口服或非經腸給藥且其後於體內代謝形成具藥理活性之本發明化合物。此等衍生物因此可描述為「前藥」。再者，本發明特定的化合物可作為其他本發明化合物之前藥。本發明化合物之所有保護的衍生物及前藥係包括在本發明範圍中。本發明化合物適合的前藥之實例係描述於Drugs of Today, 第19冊, 編號9,

1983, 499 — 538頁及於Topics in Chemistry,第31章, 306 — 316頁及於H. Bundgaard, Elsevier之"Design of Prodrugs" 1985, 第1章中(其中所記錄之揭示文係以引用的方式併入本文中)。熟習本項技術者進一步應了解, 特定基團, 熟習本項技術者所知為「前基團(pro-moiety)」, 例如H. Bundgaard於"Design of Prodrugs"中所描述(其中所記錄之揭示文係以引用的方式併入本文中), 當此功能基出現在本發明化合物中時, 可置於適合的功能基上。較佳的本發明化合物之前藥包括: 酯類、碳酸酯、半酯、磷酸酯、硝基酯、硫酸酯、亞砒、醯胺、胺甲酸酯、偶氮-化合物、磷醯胺、葡萄糖苷、醚類、縮醛及縮酮。

醫藥組合物可以每單位劑量含有預定量活性成份之單位劑型來呈現。依照所欲治療之症狀、投藥路徑及病患的年齡、體重和狀況, 此單位可含有, 例如0.5毫克至1克, 較佳地1毫克至700毫克, 更佳地5毫克至100毫克的式(I)化合物; 或醫藥組合物可以每單位劑量含有預定量活性成份之單位劑型來呈現。較佳的單位劑量組合物為該等含有如上文所述之每日劑量或亞劑量, 或其適當部分量活性成份之組合物。再者,

醫藥組合物可藉由任何適合的路徑, 例如口服(包括頰內或舌下)、直腸、鼻內、局部(包括頰內、舌下或皮膚滲透)、陰道或非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內或真皮內)路徑調適給藥。此等組合物可以任何藥學技術中所知之方法來製備, 例如將式(I)化合物與載劑或賦形劑結合。

適應口服給藥之醫藥組合物係以離散單位例如膠囊或錠劑；散劑或顆粒；溶於水性或非水性液體之溶液或懸浮液；可食用泡沫劑或乳泡劑；或水包油液體乳液或油包水液體乳液來呈現。

5 膠囊係藉由製備如上述之散劑混合物並填入成形的明膠鞘中所製造。可在填充作業前將助流劑及潤滑劑例如膠體矽石、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或固體聚乙二醇加到散劑混合物中。亦可加入崩解劑或增溶劑例如瓊脂、碳酸鈣或碳酸鈉以增進膠囊攝入體內時醫藥品之可利用性。

10 另外，當希望或需要時，適合的結著劑、潤滑劑、崩解劑及調色劑亦可併入混合物中。適合的結著劑包括澱粉、明膠、天然糖類例如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味劑、天然及合成膠例如阿拉伯膠、角叉菜膠或藻酸鈉、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟及其類似物。用於這些劑型之潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及其類似物。崩解劑包括(但不限於)澱粉、甲基纖維素、瓊脂、澎潤土(bentonite)、三仙膠及其類似物。錠劑係藉由製備一散劑混合物，造粒或擊打，加入潤滑劑及崩解劑並壓成錠來調配。散劑混合物係藉由將適當碎成粉末之

15 化合物與稀釋劑或如上述之基底及視需要與結著劑(例如羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠或聚乙炔基吡咯酮)、溶液延緩劑(例如石蠟)、再吸收加速劑(例如四級鹽)及/或吸收劑(例如澎潤土、高領土或磷酸氫鈣)混合來製備。散劑混合物

20 可藉由添加硬脂酸、硬脂酸鹽、滑石或礦物油以錠劑成形

模型來造粒。然後將經潤滑的混合物壓製成錠。本發明化合物亦可與自由流動的惰性載劑混合並直接壓成錠，無需經過造粒或擊打步驟。可提供由蟲膠封膜、糖衣或聚合物質以及拋光的蠟膜所組成之澄清或不透明的保護膜衣。可將染料加入這些膜衣中以區分不同的單位劑量。

口服液例如溶液、糖漿及酏劑可製備成單位劑型，以使得所給予之量含有一預定量之式(I)化合物。糖漿可藉由將化合物溶於適當調味的水性溶液中來製備，而酏劑係經由使用無毒的醇類媒劑所製備。懸浮液可藉由將化合物分散在無毒的媒劑中來調配。亦可添加增溶劑及乳化劑(例如乙氧化異硬脂醇及聚氧乙烯山梨醇醚)、防腐劑、增味劑(例如薄荷油或天然甜味劑或糖精或其他人工甜味劑)及其類似物。

若適當，口服給藥之劑量單位醫藥組合物可微膠囊化。調配物亦可例如藉由包膜或將微粒物質嵌入聚合物、蠟或其類似物中來製備，以延長或持續釋放。

適合直腸給藥之醫藥組合物可以栓劑或灌腸劑來呈現。

適合陰道給藥之醫藥組合物可以子宮托、棉條、乳霜、凝膠、糊漿、泡沫或噴霧調配物來呈現。

適合非經腸給藥之醫藥組合物包括水性及非水性無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抗菌劑以及讓組合物與預期接受者之血液等張之溶質；而水性和非水性懸浮液，其可包含懸浮劑及增稠劑。醫藥組合物可以單位劑

量或多劑量容器呈現，例如密封安瓶和小瓶，以及儲存於冷凍乾燥(凍乾)狀態，即在使用前只需添加無菌液體載劑(例如注射用水)。臨時的注射溶液或懸浮液可由無菌散劑、顆粒及錠劑來製備。

5 應了解，除了上述特別提及之成份外，醫藥組合物可包括與所指調配物類型有關之其他本項技術中習用的試劑，例如適合口服給藥之組合物可包括調味劑。

本發明化合物之治療上有效量將依照許多因子而定，包括預期接受者之年齡及體重、所需治療之確實症狀及其嚴重度、調配物性質及投藥路徑，且最終將由開立處方藥物之參與者來自由裁量。然而，治療貧血之式(I)化合物的有效量一般係在每天 0.1 至 100 毫克/公斤之接受者體重的範圍內，且更通常係在每天 1 至 10 毫克/公斤體重之範圍內。因此，對 70 公斤的成年哺乳動物而言，實際的量應為
10
15 每天從 70 至 700 毫克，且該量可以每天單一劑量來給予，或更通常係以每天數個(例如二、三、四、五或六個)亞劑量來給予而使得每日總劑量相同。鹽或溶劑化物等之有效量可以式(I)化合物本身之有效量比例來決定。據此推論，類似劑量應適合用於治療其他上述所指之症狀。

20 定義

rt-室溫

DBU -1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯

DCM -二氯甲烷

DMF - 二甲基甲醯胺
DMSO - 二甲基亞砜
KHMDS - 六甲基二矽烷重氮鉀
LCMS - 液相層析/質譜
5 MTBE - 甲基第三丁基醚
NMR - 核磁共振
ODS - 十八基矽烷
PTFE - 聚四氟乙烯
● RP-HPLC - 逆相高效液相層析
10 TFA - 三氟乙酸
THE - 四氫呋喃

化學背景：

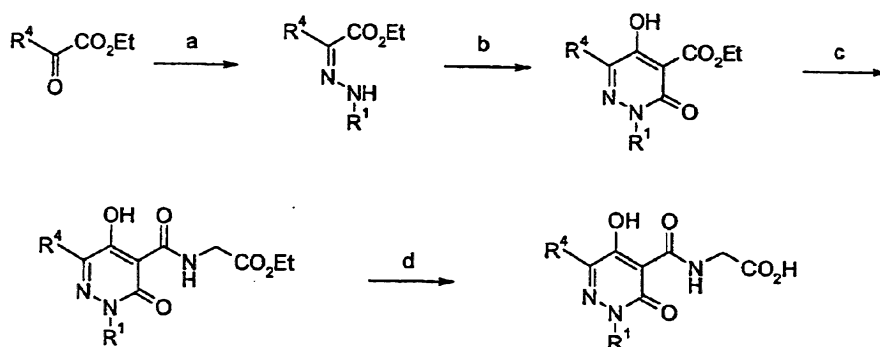
15 本發明化合物可藉由各種方法來製備，包括標準化學。除非另有說明，否則任何前述定義之變數將持續具有前面所定義之意義。說明性的通用合成方法係如下所示，
● 而本發明特定化合物係如實例中所述來製備。

20 通式(I)之化合物可由有機合成技術中已知之方法來製備，係如分次由下列合成流程所述。在所有下述的流程中，請了解，根據化學通用原則，若需要則對敏感或反應性基團使用保護基團。保護基團之處理係根據有機合成之標準方法(T. W.Green 及 P. G. M. Wuts (1991) Protecting groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons)。這些基團係在化合物合成之方便的階段，使用熟習本項技術者易了解之方法

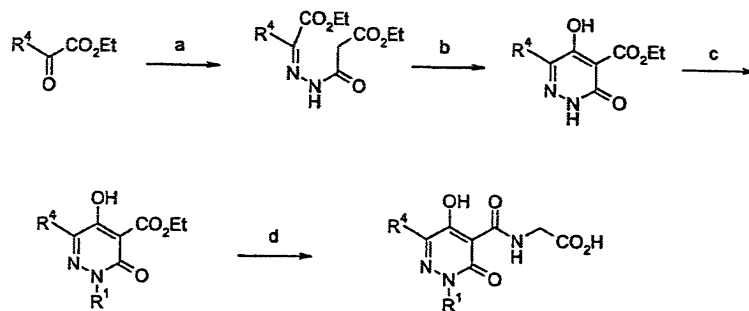
來移除。反應製程之選擇以及反應條件和其執行之順序將與式(I)化合物之製備一致。若有立體中心存在於式(I)化合物，則熟習本項技術者應了解。因此，本發明包括二種可能的立體異構物，且不僅包括外消旋化合物亦包括個別的鏡相異構物。當所欲的化合物為單一的鏡像異構物時，其可藉由立體特異合成或藉由將最終的產物或任何合宜的中間物解析來製得。最終產物、中間物或起始物之解析可藉由任何本項技術中已知的適合方法來進行。參見，例如 E. L. Eliel, S. H. Wilen 及 L. N. Mander 之 Stereochemistry of Organic Compounds (Wiley-Interscience, 1994)。

說明製備方法

流程 1

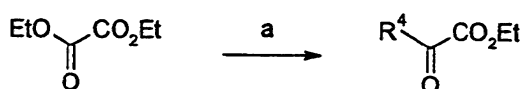


- 15 a) $R^1NHNH_2 \cdot 2HCl$ 、 $EtNPr^i_2$ 或 $NaOAc$ 、 CH_2Cl_2 或 $R^1NBNH_2 \cdot 2HCl$ 、 DBU 、 $EtOH$ ，微波 $150^\circ C$ ；
 b) $ClOCCO_2Et$ 、 NaH 或 DBU 、 THF 、 rt 或 $60^\circ C$ ；
 c) DBU 、 THF 或 二噁烷、回流或微波 $130^\circ C$ ；
 d) $NaO_2CCH_2NH_2$ 、 $MeOCH_2CH_2OH$ 、回流。

流程 2

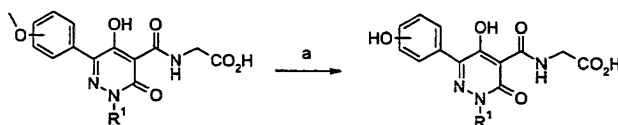
- a) $EtO_2CCH_2CONBNH_2$ 、 $AcOH$ 、 CH_2Cl_2 或 $EtO_2CCH_2CONHNH_2$ 、 $TsOH$ 、 $PhMe$ 、 回流 或 $EtO_2CCH_2CONHNH_2$ 、 $AcOH$ 、 $EtOH$ 、 (有或無 $MgSO_4$) 、 回流或微波 $150^\circ C$; b) $KHMDS$ 、 $KOBut$ 或 DBU 、 $PhMe$ 、 Bu^tOH 或 二噁烷 、 回流或微波 $150^\circ C$ 或 $KOBu^t$ 、 Bu^tOH 、 微波 $150^\circ C$;
- c) NaH 、 R^1Br 、 DMF 、 $0^\circ C$ 至 rt ; d) $NaO_2CCH_2NH_2$ 、 $MeOCH_2CH_2OH$ 或 $EtOH$ 、 回流或微波 $150^\circ C$ 。

10

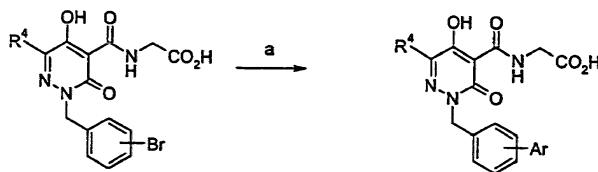
流程 3

- a) R^4MgBr 或 R^4Li 、 THE 或 Et_2O 、 $-78^\circ C$ 至 $0^\circ C$ 。

15

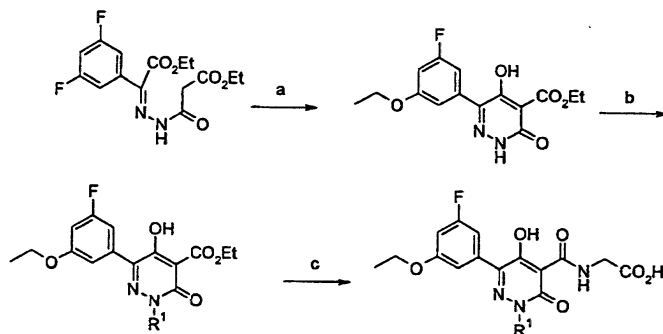
流程 4

- a) 48% HBr 水溶液 、 $AcOH$ 、 回流

流程 5

a) $\text{ArB}(\text{OH})_2$ 或 $\text{ArB}(\text{OR})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 K_2CO_3 水溶液、二噁烷、微波 100°C

5

流程 6

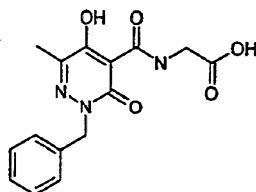
a) KHMDS 、二噁烷、回流；b) NaH 、 R^1Br 、 DMF 、 0°C 至 rt ；c) $\text{NaO}_2\text{CCH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、回流或微波 150°C .g

10

【實施方式】

實驗

實例 1



15

N-{[5-羥基-6-甲基-3-酮基-2-(苯基甲基)-2,3-二氫-4-嗒吡基]羧基}甘胺酸

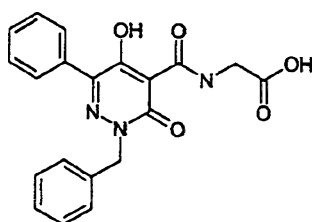
1a) 3-[2-[2-(乙基氧基)-1-甲基-2-酮基亞乙基]-1-(苯基甲基)胍基]-3-酮基丙酸乙酯 將丙酮酸乙酯(0.324克, 2.79毫莫耳)加到經攪拌的苯甲基胍二鹽酸鹽(0.551克, 2.82毫莫耳)、二異丙基乙基胺(1.00毫升, 5.74毫莫耳)及二氯甲烷(10
5 毫升)之混合物中。加入硫酸鎂(過量)並將混合物攪拌0.5小時, 然後裝入短矽膠管柱上並將產物溶離(50%乙酸乙酯/己烷)。蒸發溶劑後, 將溶離液粗臍(0.339克)溶於四氫呋喃(20毫升)及於攪拌下加入氫化鈉(0.075克的60%油懸浮液, 1.88毫莫耳)。將混合物攪拌20分鐘, 然後逐滴注入3-氯-3-
10 酮基丙酸乙酯(0.235毫升, 1.84毫莫耳)並於室溫持續攪拌10分鐘及於60°C攪拌0.5小時。另再加入氫化鈉(0.075克的60%油懸浮液, 1.88毫莫耳)並於65°C持續攪拌0.5小時。將混合物冷卻, 倒入0.1M鹽酸水溶液(100毫升)並以乙酸乙酯萃取。將萃取液乾燥(MgSO₄)及於減壓下蒸發。將丙酮酸乙
15 酯(0.324克, 2.79毫莫耳)加到經攪拌溶於二氯甲烷(10毫升)之殘餘物及硫酸鎂混合物中。2小時後, 將混合物層析(矽膠, 20-50%乙酸乙酯/己烷)得到標題化合物(0.205克, 22%)為膠狀物。LCMS (ES⁺) m/z 335 (MH⁺)。

20 1b) 5-羥基-6-甲基-3-酮基-2-(苯基甲基)-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(0.180毫升, 1.20毫莫耳)於2小時內分2次加到經攪拌的實例1(a)化合物(0.203克, 0.607毫莫耳)之四氫呋喃(5毫升)溶液中, 同時於氮氣下加熱回流。將混合物冷卻, 倒入0.1M鹽酸水溶液(50

毫升)並以乙酸乙酯萃取。將萃取液乾燥(MgSO₄)，於減壓下蒸發並將殘餘物層析(矽膠, 1-5% 甲醇/二氯甲烷)得到標題化合物(0.128克, 73%)為固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 1.26 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 2.21 (s, 3 H) 4.26 (q, J=7.16 Hz, 2 H) 5.14 (s, 2 H) 7.24 - 7.36 (m, 5 H) 12.13 (s, 1 H).

1c) N-[[5-羥基-6-甲基-3-酮基-2-(苯基甲基)-2,3-二氫-4-噻吡基]羧基]甘胺酸 將經攪拌的實例1(b)化合物(0.126克, 0.437毫莫耳)、無水甘胺酸鈉鹽(0.090克, 0.927毫莫耳)及2-甲氧基乙醇(4毫升)於氮氣下加熱回流2小時，冷卻並以水(30毫升)稀釋緩慢地加入1M鹽酸水溶液(1毫升)並將混合物攪拌2小時，然後將固體濾出，以水清洗並乾燥，留下標題化合物(0.104克, 75%)為褐色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 2.25 (s, 3 H) 4.10 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 5.25 (s, 2 H) 7.27 - 7.37 (m, 5 H) 10.17 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 12.97 (s, 1 H) 15.65 (s, 1 H).

實例 2



N-[[5-羥基-3-酮基-6-苯基-2-(苯基甲基)-2,3-二氫-4-噻吡基]

羰基}甘胺酸

2a) 3-[2-[2-(乙基氧基)-2-酮基-1-苯基亞乙基]-1-(苯基甲基)胍基]-3-酮基丙酸乙酯 將酮基(苯基)乙酸乙酯(0.315克, 1.77毫莫耳)、苯甲基胍二鹽酸鹽(0.334克, 1.71毫莫耳)、二異丙基乙基胺(0.596毫升, 3.42毫莫耳)、二氯甲烷(10毫升)及過量的硫酸鎂攪拌18小時, 然後以矽膠栓過濾並以50%乙酸乙酯/己烷清洗濾餅。於減壓下移除溶液並將粗臍溶於四氫呋喃(5毫升)並置於氮氣下。加入1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(0.212毫升, 1.42毫莫耳), 接著逐滴加入3-氯-3-酮基丙酸乙酯(0.182毫升, 1.42毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌2小時, 然後倒入水(50毫升)中並以乙酸乙酯萃取。將萃取液乾燥(MgSO₄), 於減壓下蒸發並將殘餘物層析(矽膠, 10-50% 乙酸乙酯/己烷)得到標題化合物(0.117克)為膠狀物, 純度足夠用於下個步驟。LCMS (ES⁺) m/z 397 (MH⁺).

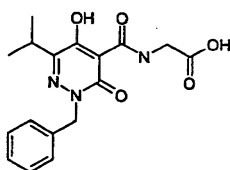
2b) 5-羥基-3-酮基-6-苯基-2-(苯基甲基)-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯 將1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(0.100毫升, 0.670毫莫耳)於氮氣下加到經攪拌的實例2(a)化合物(0.115克, 0.290毫莫耳)之四氫呋喃(5毫升)溶液中並將混合物攪拌回流2小時, 然後冷卻, 倒入0.1M鹽酸水溶液(50毫升)中並以乙酸乙酯萃取。將萃取液乾燥(MgSO₄), 於減壓下蒸發並將殘餘物層析(矽膠, 1-5%甲醇/二氯甲烷)。將得到的物質再次層析(矽膠, 20-30%乙酸乙酯/己烷, 然後1-4%甲醇/二氯甲烷)得到標題化合物(0.037克, 6%於3個步驟)為

固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 1.28 (t, J=7.08 Hz, 3 H) 4.29 (q, J=7.16 Hz, 2 H) 5.25 (s, 2H) 7.27-7.38 (m, 5 H) 7.44 - 7.49 (m, 3 H), 7.66 - 7.71 (m, 2 H).

5 2c) N-[[5-羥基-3-酮基-6-苯基-2-(苯基甲基)-2,3-二氫-4-噁啉基]羧基]甘胺酸 將經攪拌的實例 2(b) 化合物(0.036 克, 0.103 毫莫耳)、無水甘胺酸鈉鹽(0.050 克, 0.515 毫莫耳)及 2-甲氧基乙醇(2 毫升)於氮氣下加熱回流 2 小時, 冷卻並以水稀釋(20 毫升)。緩慢地加入 1M 鹽酸水溶液(0.5 毫升)將
10 混合放置 18 小時, 然後將固體濾出, 以水清洗並乾燥, 留下標題化合物(0.030 克, 77%)為淡粉紅色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.13 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 5.37 (s, 2 H) 7.29 - 7.39 (m, 5H) 7.46 - 7.54 (m, 3 H) 7.75 - 7.82 (m, 2 H) 10.26 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 13.00 (br s, 1 H).

15

實例 3



N-[[5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2-(苯基甲基)-2,3-二氫-4-噁啉基]羧基]甘胺酸

20 3a) 3-酮基-3-[1-(苯基甲基)胍基]丙酸乙酯 將苯甲基胍二鹽酸鹽(2.50 克, 12.8 毫莫耳)、碳酸鉀(1.77 克, 12.8 毫莫耳)、丙酮(6.0 毫升, 82 毫莫耳)及乙酸乙酯(30 毫升)之混合

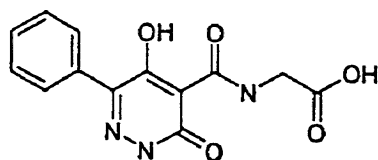
物於室溫下攪拌同時逐滴加入1M氫氧化鈉水溶液(6.0毫升, 6.0毫莫耳)。添加後, 將混合物攪拌0.5小時, 然後加入過量的硫酸鎂並將混合物過濾。將濾液於減壓下蒸發並將殘餘物與甲苯共沸三次, 然後溶於四氫呋喃(50毫升)。將1,8-
5 二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(1.84毫升, 12.3毫莫耳)於0°C
氮氣下加到經攪拌的溶液中, 接著逐滴加入3-氯-3-酮基丙
酸乙酯(1.57毫升, 12.3毫莫耳)。將混合物於0°C攪拌5分
鐘, 及於室溫下攪拌3小時, 然後加入1M鹽酸水溶液(50毫
升)。另再攪拌0.5小時, 加入水(100毫升)並以酸乙酯萃取
10 混合物。將萃取液以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 於減壓下
蒸發並將殘餘物層析(矽膠, 1-5%甲醇/二氯甲烷)得到標題
化合物(1.60克)為油狀物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)
δppm 1.18 (t, J=7.08 Hz, 3 H) 3.56 (s, 2 H) 4.08 (q, J=7.16
Hz, 2 H) 4.58 (s, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 7.25 - 7.36 (m, 5 H).

15
3b) 5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2-(苯基甲基)-2,3-二
20 氮-4-嗒吡羧酸乙酯 將實例3(a)化合物(0.120克, 0.508毫莫
耳)、3-甲基-2-酮基丁酸乙酯(0.066克, 0.458毫莫耳)及乙酸
及丁酸乙酯(0.030克, 0.500毫莫耳)之二氯甲烷(2毫升)溶液
於50°C攪拌18小時, 然後冷卻, 以乙酸乙酯(2毫升)稀釋
並過濾。於減壓下從濾液中移除溶劑並將殘餘物與甲苯共
沸3次, 然後於四氫呋喃(10毫升)中處理。加入二氮雜雙環
[5.4.0]十一-7-烯(0.200毫升, 1.34毫莫耳)並將溶液於氮氣
下回流1.5小時, 然後冷卻, 及倒入1M鹽酸水溶液(10毫

升)。以乙醚萃取混合物並以1M氫氧化鈉水溶液清洗有機萃取液。以乙醚清洗水性萃取液，然後以1M鹽酸水溶液酸化並以乙醚萃取。將萃取液乾燥(MgSO₄)，於減壓下蒸發並將殘餘物層析(矽膠，1-5% 甲醇/二氯甲烷)得到標題化合物(0.029克，20%)為固體。LCMS (ES⁺) m/z 317 (MH⁺)。 5

3c) N-[[5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2-(苯基甲基)-2,3-二氫-4-噻吡基]羧基]甘胺酸 將經攪拌的實例3(b)化合物(0.029克，0.092毫莫耳)、無水甘胺酸鈉鹽(0.050克，0.515毫莫耳)及2-甲氧基乙醇(2毫升)之混合物於氮氣下加熱回流2小時，冷卻並以水稀釋(20毫升)。緩慢地加入1M鹽酸水溶液(0.5毫升)並將混合物攪拌0.5小時，然後將固體濾出，以水清洗並乾燥留下標題化合物(0.025克，78%)為固體。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 (d, J=7.07 Hz, 6 H) 3.19 (sept, J=6.82 Hz, 1 H) 4.09 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 5.25 (s, 2 H) 7.27 - 7.37 (m, 5 H) 10.19 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 12.95 (br s, 1 H)、15.87 (br s, 1 H)。 10 15

實例 4



N-[(5-羥基-3-酮基-6-苯基-2,3-二氫-4-噻吡基)羧基]甘胺酸

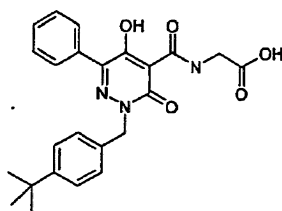
4a) 3-{2-[2-(乙基氧基)-2-酮基-1-苯基亞乙基]胍基}-3-酮

基丙酸乙酯 將3-脒基-3-酮基丙酸乙酯(1.46克, 10.0毫莫耳)、苯甲醯基甲酸乙酯(2.14克, 12.0毫莫耳)、乙酸(0.5毫升, 8.3毫莫耳)及二氯甲烷(10毫升)之混合物與過量的無水硫酸鎂於室溫下攪拌20小時, 然後過濾並以乙酸乙酯清洗濾餅。將濾液於減壓下蒸發, 與甲苯共沸3次並層析(矽膠, 10-3- %乙酸乙酯/己烷)得到標題化合物(0.773克, 25%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.15 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.30 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 3.74 (s, 2H) 4.08 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.40 (q, J=7.18 Hz, 2 H) 7.42 - 7.49 (m, 3 H) 7.55 - 7.59 (m, 2 H) 11.57 (s, 1 H).

4b) 5-羥基-3-酮基-6-苯基-2,3-二氫-4嗒吡羧酸乙酯 將1M的乙酸哌錠之5%乙醇/甲苯溶液(1.10毫升, 1.10毫莫耳)加到實例4(a)化合物(0.350克, 1.14毫莫耳)之甲苯溶液(10毫升)中並將混合物攪拌回流1小時。加入二氫雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(0.30毫升, 2.00毫莫耳)並持續回流2小時。冷卻後, 將混合物置於1M鹽酸水溶液及乙酸乙酯間分溶。將萃取液乾燥(MgSO₄), 於減壓下蒸發並將殘餘物層析(矽膠, 2-8%甲醇/二氯甲烷)。將部份純化的產物以乙醚濕磨, 得到標題化合物(0.115克, 39%)為固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.30 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 4.32 (q, J=7.16 Hz, 2 H) 7.43 - 7.49 (m, 3 H) 7.64 - 7.67 (m, 2 H) 13.05 (s, 1 H).

4c) N-[(5-羥基-3-酮基-6-苯基-2,3-二氫-4-嗒吡基)羰基]甘胺酸 將經攪拌的實例 4(b)化合物(0.060 克, 0.251 毫莫耳)、無水甘胺酸鈉鹽(0.045 克, 0.462 毫莫耳)及 2-甲氧基乙醇(3 毫升)之混合物於氮氣下加熱回流 2 小時, 冷卻並以水稀釋(20 毫升)。過濾後, 將 1M 鹽酸水溶液(0.5 毫升)緩慢地加到濾液中, 然後將固體濾出, 以水清洗並乾燥留下標題化合物(0.025 克, 78%)為白色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.02 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 7.40 - 7.47 (m, 3 H) 7.74 - 7.80 (m, 2 H) 10.45 (s, 1 H) 12.94 (s, 1 H).

實例 5



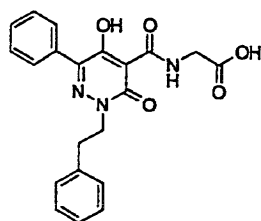
N-[(2-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-5-羥基-3-酮基-6-苯基-2,3-二氫-4-嗒吡基)羰基]甘胺酸

5a) 2-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-5-羥基-3-酮基-6-苯基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(0.020 克的 60% 油懸浮液, 0.500 毫莫耳)於氮氣下加到經攪拌的實例 4(b)化合物(0.052 克, 0.200 毫莫耳)之二甲基甲醯胺溶液(1 毫升)。於室溫下攪拌 15 分鐘後, 注入 4-第三丁基苯甲基溴(0.037 毫升, 0.200 毫莫耳)並將混合物攪拌 2 小時, 然後置於 1M 鹽酸水溶液及乙酸乙酯間分溶。將萃取液以水及鹽水清洗, 然後乾燥(MgSO₄), 於減壓下蒸發並將殘餘物層

析(矽膠, 0-5% 甲醇/二氯甲烷)得到標題化合物(0.053 克, 65%)為膠狀物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.25 (s, 9 H) 1.28 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 4.29 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 7.25 - 7.29 (m, 2 H) 7.34 - 7.41 (m, 2 H) 7.44 - 7.50 (m, 3 H) 7.67 - 7.72(m,2H).

5b) N-[(2-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基}甲基]-5-羥基-3-酮基-6-苯基-2,3-二氫-4-噻吡基)羧基]甘胺酸 將經攪拌的實例 5(a)化合物(0.052 克, 0.128 毫莫耳)、無水甘胺酸, 鈉鹽(0.050 克, 0.515 毫莫耳)及 2-甲氧基乙醇(3 毫升)於氮氣下加熱回流 2 小時, 冷卻並以水稀釋(20 毫升)。過濾後, 將 1M 鹽酸水溶液緩慢地加到濾液中直到 pH 降至 2, 然後將固體濾出, 以水清洗並乾燥留下標題化合物(0.047 克, 84%)為淡粉紅色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.25 (s, 9 H) 4.13 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 5.32 (s, 2 H) 7.28 - 7.34 (m, 2 H) 7.34 - 7.40 (m, 2 H) 7.48 - 7.51 (m, 3 H) 7.76 - 7.82 (m, 2 H) 10.27 (t, J=5.18 Hz, 1 H) 12.99 (s, 1 H) 16.32 (s, 1 H).

實例 6



N-[(2-{[4-(1,1-二甲基乙基)-2,3-二氫噻吡-4-

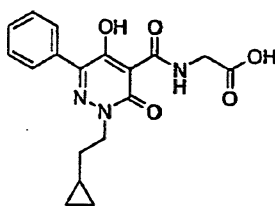
基]羰基}甘胺酸

6a) 5-羥基-3-酮基-6-苯基-2-(2-苯基乙基)-2,3-二氫-4-嗒
吡啶羧酸乙酯 將氫化鈉(0.040克的60%油懸浮液, 1.00毫莫
 耳)於氮氣下加到經攪拌的5-羥基-3-酮基-6-苯基-2,3-二氫
 5 -4-嗒吡啶羧酸乙酯(實例4(b), 0.100克, 0.384毫莫耳)之二甲
 基甲醯胺(1.5毫升)之溶液中。於室溫下攪拌15分鐘後, 將
 混合物以冰浴冷卻並注入(2-碘乙基)苯(0.056毫升, 0.384毫
 莫耳)。將混合物攪拌18小時同時升至室溫, 然後倒入0.1M
 鹽酸水溶液(50毫升)並以乙酸乙酯萃取。將萃取液以水及
 10 鹽水清洗, 然後乾燥(MgSO₄), 於減壓下蒸發並將殘餘物
 層析(矽膠, 1-5%甲醇/二氯甲烷)得到標題化合物(0.077克,
 55%)為無色膠狀物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm
 1.30 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 3.04 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 4.30 (t,
 J=7.32 Hz, 2 H) 4.32 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 7.20 - 7.26 (m, 3 H)
 15 7.28 - 7.35 (m, 2 H) 7.40 - 7.47 (m, 3 H) 7.50 - 7.56 (m, 2H)
 12.45 (br. s., 1 H).

6b) N-}{[5-羥基-3-酮基-6-苯基-2-(2-苯基乙基)-2,3-二氫
嗒吡啶-4-基]羰基}甘胺酸 將經攪拌的5-羥基-3-酮基-6-苯基
 20 -2-(2-苯基乙基)-2,3-二氫-4-嗒吡啶羧酸乙酯(0.075克, 0.206
 毫莫耳)、無水甘胺酸, 鈉鹽(0.050克, 0.515毫莫耳)及2-甲氧
 基乙醇(3毫升)之混合物於氮氣下加熱回流2小時, 然後冷
 卻, 並以水(30毫升)稀釋。過濾後, 將1M鹽酸水溶液緩慢
 地加到濾液中直到pH降至2, 然後將固體濾出, 以水清洗並

乾燥留下標題化合物(0.073克, 90%)為灰白色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.09 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 4.12 (d, J=5.31 Hz, 2 H) 4.40 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 7.20 - 7.27 (m, 3 H) 7.28 - 7.35 (m, 2 H) 7.41 - 7.50 (m, 3 H) 7.59 - 7.66 (m, 2 H) 10.35 (t, J=5.31 Hz, 1 H).

實例 7



N-[(2-(2-環丙基乙基)-5-羥基-3-酮基-6-苯基-2,3-二氫-4-噁
吡基]羧基}甘胺酸

7a) (2-溴乙基)環丙烷 將N-溴琥珀醯亞胺(1.60克, 8.99毫莫耳)於氮氣下分次加到以冰冷卻、經攪拌的2-環丙基乙醇(0.760克, 8.82毫莫耳)及三苯基膦(2.36克, 9.00毫莫耳)之二氯甲烷(10毫升)溶液中。將混合物攪拌2小時, 同時升至室溫, 然後以己烷(90毫升)稀釋並經由短矽膠管柱過濾。以10%乙酸乙酯/己烷沖洗管柱並將組合的濾液於室溫下減壓蒸發, 得到標題化合物(0.179克, 14%)為無色液體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.10 - 0.17 (m, 2 H) 0.47 - 0.56 (m, 2 H) 0.79 - 0.90 (m, 1 H) 1.79 (q, J=6.91 Hz, 2 H) 3.47 (t, J=7.07 Hz, 2 H).

7b) 2-(2-環丙基乙基)-5-羥基-3-酮基-6-苯基-2,3-二氫-4-

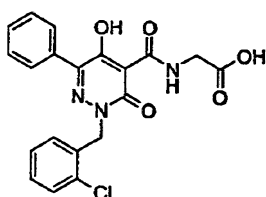
5 嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(0.040克的60%油懸浮液, 1.00毫莫耳)於氮氣下加到經攪拌的5-羥基-3-酮基-6-苯基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯(實例4(b), 0.100克, 0.384毫莫耳)之二甲基甲醯胺(1.5毫升)溶液中。於室溫下攪拌15分鐘後, 將混合物於冰浴中冷卻並加入(2-溴乙基)環丙烷(0.057克, 0.384毫莫耳)。將混合物攪拌18小時同時升溫至室溫, 然後倒入0.1M鹽酸水溶液(50毫升)並以乙酸乙酯萃取。將萃取液以水及鹽水清洗, 然後乾燥(MgSO₄), 於減壓下蒸發並將殘餘物層析(矽膠, 1-5%甲醇/二氯甲烷)得到標題化合物(0.067克, 53%)為無色膠狀物 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -0.05 - 0.06 (m, 2 H) 0.34 - 0.45 (m, 2 H) 0.64 - 0.78 (m, 1 H) 1.29 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.62 (q, J=7.07 Hz, 2H) 4.14 (t, J=7.20 Hz, 2H) 4.31 (q, J=7.07 Hz, 2H) 7.41 - 7.52 (m, 3 H) 7.63 - 7.71 (m, 2 H) 12.42 (br. s., 1 H).

15 7c) N-[[2-(2-環丙基乙基)-5-羥基-3-酮基-6-苯基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羧基]甘胺酸 將經攪拌的 2-(2-環丙基乙基)-5-羥基-3-酮基-6-苯基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯(0.065克, 0.198毫莫耳)、無水甘胺酸, 鈉鹽(0.050克, 0.515毫莫耳)及 2-甲氧基乙醇(3 毫升)於氮氣下加熱回流 2 小時, 然後冷卻, 並以水(30 毫升)稀釋。過濾後, 將 1M 鹽酸水溶液緩慢地加到濾液中直到 pH 降至 2, 然後將固體濾出, 以水清洗並乾燥留下標題化合物(0.062 克, 87%)為灰白色粉末。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -0.05 - 0.09 (m, 2

H) 0.35 - 0.47 (m, 2 H) 0.66 - 0.79 (m, 1 H) 1.68 (q, J=7.07 Hz, 2H) 4.15 (d, J=5.56 Hz, 2H) 4.26 (t, J=7.07 Hz, 2 H) 7.41 - 7.56 (m, 3 H) 7.69 - 7.84 (m, 2 H) 10.35 (br t, J=5.05 Hz, 1 H) 13.00 (br. s., 1 H) 16.25 (s, 1 H).

5

實例 8



N-[(2-(2-氯苯基)-5-羥基-3-酮基-6-苯基-2,3-二氫嗒吡啶-4-基]羧基}甘胺酸

10

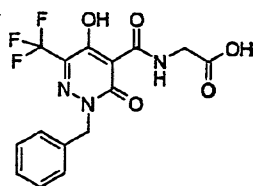
8a) 2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羥基-3-酮基-6-苯基-2,3-二氫-4-嗒吡啶羧酸乙酯 將氫化鈉(0.040克的60%油懸浮液, 1.00毫莫耳)於氮氣下加到經攪拌的5-羥基-3-酮基-6-苯基-2,3-二氫-4-嗒吡啶羧酸乙酯(實例4(b)、0.100克, 0.384毫莫耳)之二甲基甲醯胺(1.5毫升)溶液中。於室溫下攪拌15分鐘後, 將混合物於冰浴中冷卻並注入2-氯苯甲基溴(0.051毫升, 0.384毫莫耳)。將混合物攪拌18小時, 同時升溫至室溫, 然後倒入0.1M鹽酸水溶液(50毫升)並以乙酸乙酯萃取。將萃取液以水及鹽水清洗, 然後乾燥(MgSO₄), 於減壓下蒸發並將殘餘物層析(矽膠, 1-5%甲醇/二氯甲烷)得到標題化合物(0.098克, 66%)為無色膠狀物。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.50 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 4.55 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 5.54 (s, 2 H) 7.20 - 7.28 (m, 3H) 7.35-7.52 (m, 4H) 7.75 - 7.84 (m,

20

2 H) 13.83 (s, 1 H).

8b) N-[2-(2-氯苯基)-5-羥基-3-酮基-6-苯基-2,3-二氫
 嗒吡-4-基]羰基}甘胺酸 將經攪拌的2-[(2-氯苯基)甲基]-5-
 5 羥基-3-酮基-6-苯基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯(0.098克,
 0.255毫莫耳)、無水甘胺酸,鈉鹽(0.050克,0.515毫莫耳)及2-
 甲氧基乙醇(3毫升)之混合物於氮氣下加熱回流2小時,然後
 冷卻並以水(30毫升)稀釋。過濾後,將1M鹽酸水溶液緩慢
 地加到濾液中直到pH降至2,然後將固體濾出,以水清洗並
 10 乾燥留下標題化合物(0.099克,93%)為灰白色粉末。1H
 NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.14 (d, J=5.81 Hz, 2 H)
 5.46 (s, 2 H) 7.23 - 7.26 (m, 1 H) 7.29 - 7.40 (m, 2 H) 7.44 -
 7.49 (m, 3 H) 7.52 (dd, J=7.45, 1.64 Hz, 1 H) 7.71 - 7.79 (m,
 2 H) 10.21 (br t, J=4.80 Hz, 1 H) 12.98 (br. s., 1 H) 16.41 (br.
 15 s., 1 H).

實例9



N-[5-羥基-3-酮基-2-(苯基甲基)-6-(三氟甲基)-2,3-二氫-4-
 嗒吡基]羰基}甘胺酸

9a) 5-羥基-3-酮基-6-(三氟甲基)-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙
 酯 將3-胛基-3-酮基丙酸乙酯(0.438克,3.00毫莫耳)、乙基

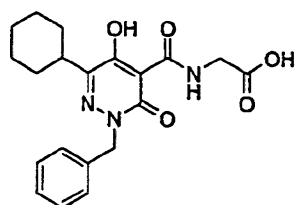
3,3,3-三氟-2-酮基丙酸乙酯(0.510克, 3.00毫莫耳)、對甲苯磺酸單水合酸(0.057克, 0.300毫莫耳)及甲苯(10毫升)之混合物使用迪安及斯托克分水器(Dean and Stark trap)移除水歷時3小時, 然後冷卻, 加入硫酸鎂並將混合物經由短矽膠管柱過濾。以50%乙酸乙酯/己烷清洗管柱並將組合的濾液於減壓下蒸發。將殘餘物層析(矽膠, 10-40%乙酸乙酯/己烷)得到中間物腓。將二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(0.083毫升, 0.558毫莫耳)加到腓之二呔烷溶液(5毫升)中並將混合物於氮氣下回流1小時。冷卻後, 加入0.1M鹽酸水溶液(50毫升)並以乙酸乙酯萃取混合物。將萃取液乾燥(MgSO₄), 於減壓下蒸發, 得到標題化合物(0.085克, 12%)為淡棕色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 1.26 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 4.25 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 13.30 (s, 1 H).

9b) 5-羥基-3-酮基-2-(苯基甲基)-6-(三氟甲基)-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯 將氫化鈉(0.040克的60%油懸浮液, 1.00毫莫耳)於氮氣下加到經攪拌的5-羥基-3-酮基-6-(三氟甲基)-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯(0.083克, 0.329毫莫耳)之二甲基甲醯胺(1.5毫升)溶液中。於室溫下攪拌10分鐘後, 將混合物於冰浴中冷卻並注入苯甲基溴(0.043毫升, 0.362毫莫耳)。將混合物於0°C攪拌3小時。加入0.1M鹽酸水溶液(50毫升)並以乙酸乙酯萃取混合物。將萃取液以水及鹽水清洗, 然後乾燥(MgSO₄), 於減壓下蒸發並將殘餘物層析(矽膠, 5-10% 甲醇/二氯甲烷)得到標題化合物(0.050克, 44%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.23 (t, $J=6.95$ Hz, 3 H) 4.17 (q, $J=7.07$ Hz, 2 H) 5.14 (s, 2 H) 7.12 - 7.44 (m, 5 H).

9c) N -{[5-羥基-3-酮基-2-(苯基甲基)-6-(三氟甲基)-2,3-二氫-4-噻吡基]羧基}甘胺酸 將經攪拌的 5-羥基-3-酮基-2-(苯基甲基)-6-(三氟甲基)-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯 (0.048 克, 0.140 毫莫耳)、無水甘胺酸, 鈉鹽 (0.050 克, 0.515 毫莫耳) 及 2-甲氧基乙醇 (3 毫升) 之混合物於氮氣下加熱回流 2 小時, 然後冷卻並以水 (30 毫升) 稀釋。過濾後, 將 1M 鹽酸水溶液緩慢地加到濾液中直到 pH 降至 2。將混合物以乙酸乙酯萃取並將萃取液乾燥 (MgSO_4), 然後於減壓下蒸發。將殘餘物以 HPLC 層析 (ODS, 10-90% 乙腈/水 + 0.1% 三氟乙酸)。以 1M 鹽酸水溶液將產物由 1M 氫氧化鈉水溶液沉澱出以及將固體濾出, 以水清洗並乾燥, 得到標題化合物 (0.014 克, 27%) 為白色固體。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.12 (d, $J=5.81$ Hz, 2 H) 5.34 (s, 2 H) 7.27 - 7.41 (m, 5 H) 9.96 (t, $J=5.43$ Hz, 1 H) 13.02 (br. s., 1 H).

實例 10



N -{[6-環己基-5-羥基-3-酮基-2-(苯基甲基)-2,3-二氫-4-噻吡

基]羰基}甘胺酸

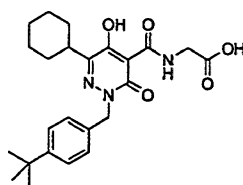
10a) 己基-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸 將3-胍基-3-酮基丙酸乙酯(0.450克, 3.08毫莫耳)、環己基(酮基)乙酸乙酯(0.600克, 3.26毫莫耳)、對甲苯磺酸單水合酸(0.060克, 0.315毫莫耳)及甲苯(15毫升)之混合物使用迪安及斯托克分水器移除水歷時1小時, 然後冷卻並層析(矽膠, 10-40%乙酸乙酯/己烷)得到中間物脛。將二氫雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(0.540毫升, 3.61毫莫耳)加到預先與甲苯共沸的脛之二噁烷溶液(10毫升)中並將混合物於氮氣下回流19小時。冷卻後, 加入0.1M鹽酸水溶液(50毫升)並將混合物以乙酸乙酯萃取。將萃取液以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄)並於減壓下蒸發。將殘餘物層析(矽膠, 1-5%甲醇/二氯甲烷)得到標題化合物(0.404克, 52%)為乳狀固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 1.12 - 1.23 (m, 1 H) 1.27 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.29 - 1.38 (m, 4 H) 1.64 - 1.71 (m, 1 H) 1.72 - 1.90 (m, 4 H) 2.74 - 2.86 (m, 1 H) 4.28 (q, J=7.16 Hz, 2 H) 12.30 (br. s., 1 H) 12.62 (s, 1 H).

10b) 己基-5-羥基-3-酮基-2-(苯基甲基)-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(0.040克的60%油懸浮液, 1.00毫莫耳)於氮氣下加到經攪拌的6-環己基-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯(0.100克, 0.376毫莫耳)之二甲基甲醯胺(1.5毫升)懸浮液中。於室溫下攪拌10分鐘後, 將混合物於冰浴中冷卻並注入苯甲基溴(0.045毫升, 0.378毫莫耳)。

將混合物於 0°C 攪拌 0.5 小時及於室溫下攪拌 0.5 小時。加入 0.1M 鹽酸水溶液(50 毫升)並以乙酸乙酯萃取混合物。將萃取液以水及鹽水清洗，然後乾燥(MgSO₄)，於減壓下蒸發並將殘餘物層析(矽膠，0-4%甲醇/二氯甲烷)得到標題化合物(0.095 克，71%)為無色油狀物。LCMS (ES⁺) m/z 357 (MH⁺)。 5

10c) N-[[6-環己基-5-羥基-3-酮基-2-(苯基甲基)-2,3-二氫-4-嗒吡基]羧基]甘胺酸 將經攪拌的6-環己基-5-羥基-3-酮基-2-(苯基甲基)-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯(0.095克，0.267毫莫耳)、無水甘胺酸,鈉鹽(0.053克，0.544毫莫耳)及2-甲氧基乙醇(3毫升)之混合物於氮氣下加熱回流2小時，然後冷卻，並以水(30毫升)稀釋。將1M鹽酸水溶液緩慢地加到濾液中直到pH降至2。60小時後，將固體濾出，以水清洗並乾燥留下標題化合物(0.095克，92%)為白色固體。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.12 - 1.28 (m, 1 H) 1.28 - 1.49 (m, 4 H) 1.63 - 1.72 (m, 1 H) 1.74 - 1.81 (m, 2 H) 1.83-1.91 (m, 2H) 2.82-2.94 (m, 1H) 4.09 (d, J=5.56 Hz, 2H) 5.25 (s, 2 H) 7.25 - 7.31 (m, 3 H) 7.31 - 7.38 (m, 2 H) 10.19 (t, J=5.18 Hz, 1 H) 12.97 (br. s., 1 H) 15.86 (br. s., 1 H). 15 20

實例 11



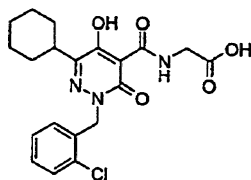
N}{(6-環己基-2-{{4-(1,1-二甲基乙基)苯基}甲基}-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基)羧基}甘胺酸

11a) 6-環己基-2-{{4-(1,1-二甲基乙基)苯基}甲基}-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(0.040克的60%油懸浮液, 1.00毫莫耳)於氮氣下加到經攪拌的6-環己基-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯(實例10(a), 0.100克, 0.376毫莫耳)之二甲基甲醯胺(2.0毫升)懸浮液中。於室溫下攪拌15分鐘後, 將混合物於冰浴中冷卻並注入4-第三丁基苯甲基溴(0.071毫升, 0.384毫莫耳)。將混合物於0°C攪拌0.5小時及於室溫下攪拌3小時。加入0.1M鹽酸水溶液(50毫升)並以乙酸乙酯萃取混合物。將萃取液以稀氫化鈉水清洗, 然後乾燥(MgSO₄), 於減壓下蒸發並將殘餘物層析(矽膠, 0-6%甲醇/二氯甲烷)得到標題化合物(0.087克, 56%)為膠狀物。LCMS (ES⁺) m/z 413 (MH⁺).

11b) N-[(6-環己基-2-{{4-(1,1-二甲基乙基)苯基}甲基}-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基)羧基}甘胺酸 將經攪拌的6-環己基-2-{{4-(1,1-二甲基乙基)苯基}甲基}-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯(0.087克, 0.211毫莫耳)、無水甘胺酸, 鈉鹽(0.050克, 0.515毫莫耳)及2-甲氧基乙醇(3毫升)之混合物於氮氣下加熱回流2小時, 然後冷卻, 並以水(30毫升)稀釋。將混合物過濾並緩慢地加入1M鹽酸水溶液直到pH降至2。18小時後, 將固體濾出, 以水清洗, 乾燥並層析(矽膠, 10%甲醇/二氯甲烷)。以水將產物從甲醇中沉澱出並

收集固體，以水清洗然後乾燥，留下標題化合物(0.057克，61%)為固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 1.18 - 1.24 (m, 1 H) 1.25 (s, 9 H) 1.29 - 1.50 (m, 4 H) 1.64 - 1.73 (m, 1 H) 1.76 - 1.81 (m, 2 H) 1.83 - 1.92 (m, 2 H) 2.79 - 2.97 (m, 1 H) 4.09 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 7.23 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.36 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 10.19 (t, J=5.56 Hz, 1 H) 12.94 (br. s., 1 H) 15.83 (s, 1 H).

實例 12



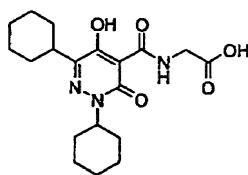
N-((2-[(2-氯苯基)甲基]-6-環己基-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡}羰基)甘胺酸

12a) 2-[(2-氯苯基)甲基]-6-環己基-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(0.040克的60%油懸浮液，1.00毫莫耳)於氮氣下加到經攪拌的6-環己基-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯(實例10(a)，0.100克，0.376毫莫耳)之二甲基甲醯胺(2.0毫升)懸浮液中。於室溫下攪拌15分鐘後，將混合物於冰浴中冷卻並注入2-氯苯甲基溴(0.051毫升，0.384毫莫耳)。將混合物於0°C攪拌0.5小時及於室溫下攪拌3小時。加入0.1M鹽酸水溶液(50毫升)並以酸乙酯萃取混合物。將萃取液以稀氯化鈉水溶液清洗，然後乾燥(MgSO₄)，於減壓下蒸發並將殘餘物層析(矽膠，0-6%甲醇/

二氯甲烷)得到標題化合物(0.093克, 63%)為膠狀物。LCMS (ES⁺) m/z 391 (MH⁺).

12b) N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-6-環己基-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基}羰基)甘胺酸 將經攪拌的 2-[(2-氯苯基)甲基]-6-環己基-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡羧酸乙酯(0.093克, 0.238毫莫耳)、無水甘胺酸,鈉鹽(0.050克, 0.515毫莫耳)及 2-甲氧基乙醇(3毫升)之混合物於氮氣下加熱回流 2 小時, 然後冷卻並以水(30 毫升)稀釋。將混合物過濾並緩慢地加入 1M 鹽酸水溶液直到 pH 降至 2。18 小時後, 將固體濾出, 以水清洗, 乾燥並層析(矽膠, 10%甲醇/二氯甲烷)。以水將產物從甲醇中沉澱出並收集固體, 以水清洗然後乾燥, 留下標題化合物(0.041克, 41%)為固體。LCMS (ES⁺) m/z 420 (MH⁺).

實例 13



N-[(2,6-二環己基-5-羥基-3-酮基-2, 3-二氫-4-噁吡基)羰基]甘胺酸

13a) 2,6-二環己基-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡羧酸乙酯 將環己基胍鹽酸鹽(0.451克, 3.00毫莫耳)、環己基(酮基)乙酸乙酯(0.500克, 2.71毫莫耳)、無水乙酸鈉(0.246克,

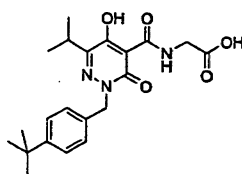
0.300 毫莫耳)及二氯甲烷(5 毫升)之混合物於室溫下攪拌 18 小時，然後以水稀釋並以二氯甲烷萃取。將萃取液乾燥 (MgSO₄)，於減壓下蒸發並將殘餘物層析(矽膠, 5-30% 乙酸乙酯/己烷)得到中間物脛。將二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯 (0.260 毫升, 1.74 毫莫耳)於氮氣下加到脛之四氫呋喃(10 毫升)溶液中。將混合物於冰上冷卻並逐滴注入 3-氯-3-酮基丙酸乙酯(0.223 毫升, 1.74 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌 2 小時，然後加入更多的二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(0.520 毫升, 3.48 毫莫耳)並將混合物於氮氣下回流 2 小時，冷卻後，加入 0.1M 鹽酸水溶液(100 毫升)並以乙酸乙酯萃取混合物。將萃取液乾燥(MgSO₄)，於減壓下蒸發並將殘餘物層析(矽膠, 2-5%，然後 50% 乙酸乙酯/己烷)得到標題化合物(0.184 克, 19%)為白色固體。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 - 1.21 (m, 2 H) 1.26 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.31 - 1.45 (m, 6 H) 1.53 - 1.91 (m, 12 H) 2.74 - 2.90 (m, 1 H) 4.26 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.58 - 4.72 (m, 1 H) 12.02 (br. s., 1 H).

13b) N-[(2,6-二環己基-5-羥基-3-酮基-2,3-二氮-4-嗒吡基)羧基]甘胺酸 將經攪拌的 2,6-二環己基-5-羥基-3-酮基-2,3-二氮-4-嗒吡羧酸乙酯(0.182 克, 0.522 毫莫耳)、無水甘胺酸, 鈉鹽(0.102 克, 1.05 毫莫耳)及 2-甲氧基乙醇(5 毫升)之混合物於氮氣下加熱回流 2 小時，然後冷卻並以水(50 毫升)稀釋。緩慢地加入 1M 鹽酸水溶液直到 pH 降至 2。將固體濾出，以水清洗並乾燥，留下標題化合物(0.156 克, 79%)為乳

狀粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 1.12 - 1.28 (m, 2 H) 1.29 - 1.49 (m, 6 H) 1.55 - 1.97 (m, 12 H) 2.80 - 2.91 (m, 1 H) 4.09 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 4.64 - 4.85 (m, 1 H) 10.35 (t, J=5.31 Hz, 1 H) 15.76 (br. s., 1 H).

5

實例 14



N-[[2-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸

10

14a) 5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 於3支個別的微波試管中加入3-甲基-2-酮基丁酸乙酯(5克, 34.7毫莫耳)及乙基丙二醯肼(6.08克, 41.6毫莫耳)之乙醇(10毫升)及丁酸乙酯(0.5毫升)溶液。將反應於150°C

15

微波20分鐘。蒸發粗反應混合物得到黃色油狀物。將3個粗油狀物分別再懸浮於1,4-二噁烷(12毫升)中並加入DBU(7.84毫升, 52.0毫莫耳)。將溶液分至2支微波試管並於150°C微波20分鐘。將各部分組合, 並以水(80毫升)稀釋及

20

緩慢地(於15分鐘內)以6N HCl酸化而產生沉澱。過濾收集沉澱並乾燥, 得到灰白色固體(11.12克, 46.7毫莫耳, 44.9%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.64 (s, 1 H)、12.31 (s, 1 H)、4.28 (q, J=7.16 Hz, 2 H)、3.13 (sept, J=6.82 Hz, 1 H)、1.27 (t, J=7.07 Hz, 3 H)、1.14 (d, J=6.82 Hz,

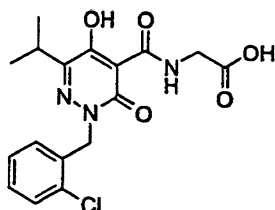
6 H). MS(ES+) m/e 227 [M+H]+.

14b) 2-{{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯} 將氫化鈉(49毫克, 1.22毫莫耳)於0°C加到實例14a)化合物(110毫克, 0.49毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌40分鐘。然後將溫度降至0°C並加入4-第三丁基苯甲基溴(0.09毫升, 0.49毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。將1N HCl加到水層中並將其以EtOAc反萃取數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。將產物以管柱層析純化(SiO₂, 25-40% EtOAc/己烷)得到標題化合物(111毫克, 61%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 13.29 (s, 1 H) 7.31 - 7.43 (m, 4 H) 5.24 (s, 2 H) 4.49 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 3.25 (sept, J=6.82 Hz, 1 H) 1.46 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.31 (s, 9 H) 1.27 (d, J=6.82 Hz, 6 H).

14c) N-{{[2-{{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羧基}}甘胺酸} 將甘胺酸, 鈉鹽(38毫克, 0.39毫莫耳)於室溫下加到實例14b)化合物(73毫克, 0.20毫莫耳)之2-甲氧基乙醇溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。將反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物, 將固體濾出並以H₂O及己烷清洗, 得到標題化合物(80毫克, 29%)。¹H NMR (400 MHz,

氯仿-d) δ ppm 15.08 (s, 1 H) 10.50 (t, $J=6.06$ Hz, 1 H) 7.36 (d, $J=1.52$ Hz, 4 H) 5.27 (s, 2 H) 4.24 (d, $J=5.81$ Hz, 2 H) 3.27 (sept, $J=6.86$ Hz, 1 H) 1.31 (s, 9 H) 1.28 (d, $J=6.82$ Hz, 6 H).

5 實例 15



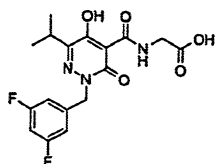
N-((2-((2-氯苯基)甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基)羧基)甘胺酸

15a) 2-((2-氯苯基)甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(37毫克, 0.93毫莫耳) 於0°C加到實例14a)化合物(84毫克, 0.37毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(1.5毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌40分鐘。然後將溫度降至0°C並加入2-氯苯甲基溴(48 μ L, 0.37毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。將水層以EtOAc反萃取數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。將產物以管柱層析純化(SiO₂, 30-40% EtOAc/己烷)得到標題化合物(71毫克, 55%)。1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 13.38 (s, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 1 H) 7.13 - 7.26 (m, 3H) 5.42 (s, 2 H) 4.50 (q, $J=7.07$ Hz, 2 H) 3.24 (sept, $J=6.82$ Hz, 1 H) 1.47 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H) 1.21 (d,

J=6.82 Hz, 6H).

15b) N-{[2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羧基} 將甘胺酸, 鈉鹽(35毫克, 0.36
 5 毫莫耳)於室溫下加到實例15a)化合物(64毫克, 0.18毫莫耳)
 之2-甲氧基乙醇溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。將
 反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl
 以沉澱產物, 將固體濾出並以H₂O及己烷清洗。藉由從
 CH₂Cl₂/己烷沉澱將產物純化, 得到標題化合物(39毫克,
 10 57%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 15.22 (s, 1 H)
 10.42 (t, J=5.43 Hz, 1 H) 7.38 - 7.45 (m, 1 H) 7.19 - 7.27 (m,
 2 H) 7.08 - 7.13 (m, 1 H) 5.45 (s, 2 H) 4.25 (d, J=5.81 Hz, 2 H)
 3.27 (sept, J=6.82 Hz, 1 H) 1.22 (d, J=6.82 Hz, 6 H).

15 實例 16



N-{[2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羧基}甘胺酸

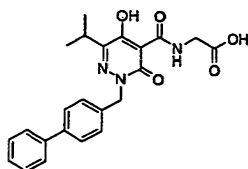
16a) 2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(32毫克, 0.80毫莫
 20 耳)於0°C加到實例14a)化合物(72毫克, 0.32毫莫耳)之N,N-
 二甲基甲醯胺(DMF)(1.5毫升)溶液中。讓反應到達室溫並
 攪拌40分鐘。然後將溫度降至0°C並加入3,5-二氯苯甲基溴

(0.04 毫升, 0.32 毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌至隔夜。觀察到少許轉化成產物, 所以將反應冷卻回到 0°C 並加入 NaH (10 毫克, 0.25) 及 3,5-二氟苯甲基溴 (0.01 毫升, 0.08 毫莫耳)。數小時後, 以 1N HCl 中止反應。以 EtOAc 及 H₂O 稀釋
5 溶液並進行分層。將水層中以 EtOAc 反萃取數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥 (MgSO₄), 過濾並濃縮。將產物以管柱層析純化 (SiO₂, 30-45% EtOAc/己烷) 得到標題化合物 (34 毫克, 30%)。1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 13.40 (s, 1 H) 6.94 (ddd, J=14.46, 6.63, 2.15 Hz, 2 H) 6.73 (a, J=8.97, 2.27 Hz, 1 H) 5.22 (s, 2 H) 4.51 (q, J=7.16 Hz, 2 H) 3.27 (sept, J=6.86 Hz, 1 H) 1.47 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.27 (d, J=6.82 Hz, 6 H).

16b) N-[[2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基]羰基}甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽 (18 毫克, 0.18 毫莫耳) 於室溫下加到實例 16a) 化合物 (32 毫克, 0.09 毫莫耳) 之 2-甲氧基乙醇 (0.9 毫升) 溶液中。將反應加熱回流並攪拌 2 小時。將反應冷卻回到室溫並加入 H₂O。將溶液過濾並加入 1N HCl 以沉澱產物, 將固體濾出
15 並以 H₂O 及己烷清洗。將固體溶於熱 MeOH 中並過濾。於減壓下移除溶劑得到標題化合物為白色固體 (26 毫克, 75%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.92 (s, 1 H) 12.96 (s, 1 H) 10.13 (t, J=5.31 Hz, 1 H) 7.17 (m, 1 H) 6.95 - 7.05 On, 2 H) 5.27 (s, 2 H) 4.09 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 3.19
20

(sept, $J=6.78$ Hz, 1 H) 1.19 (d, $J=6.82$ Hz, 6 H).

實例 17



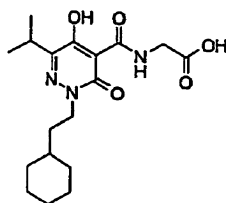
5 N-([2-(4-聯苯基甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羧基)甘胺酸

17a) (4-聯苯基甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(40 毫克, 0.99 毫莫耳)於
 10 0°C 加到實例 14a) 化合物(90 毫克, 0.40 毫莫耳)之 N,N-二
 甲基甲醯胺(DMF)(2.2 毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪
 拌 45 分鐘。然後將溫度降至 0°C 並加入 4-(溴甲基)聯苯(98
 毫克, 0.40 毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌 3 小時。以 1N
 HCl 中止反應。以 EtOAc 及 H_2O 稀釋溶液並進行分層。將
 水層以 EtOAc 反萃取數次。將組合的有機層以鹽水清洗,
 乾燥(MgSO_4)，過濾並濃縮。將產物以管柱層析純化(SiO_2 ,
 25-45 EtOAc/己烷)得到標題化合物(130 毫克, 83%)。 ^1H
 NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 13.33 (s, 1 H) 7.50 - 7.61 (m,
 6 H) 7.41 - 7.48 (m, 2 H) 7.35 (tt, $J=7.33, 1.26$ Hz, 1 H) 5.31
 (s, 2 H) 4.50 (q, $J=7.07$ Hz, 2 H) 3.27 (sept, $J=6.82$ Hz, 1 H)
 20 1.46 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H) 1.28 (d, $J=6.82$ Hz, 6 H).

17b) N-([2-(4-聯苯基甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基

-2,3-二氫-4-嗒咩基]羧基)甘胺酸 將甘胺酸,鈉鹽(18 毫克, 0.18 毫莫耳)於室溫下加到實例 17a)化合物(32 毫克, 0.09 毫莫耳)之 2-甲氧基乙醇(0.9 毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌 2 小時。將反應冷卻回到室溫並加入 H₂O。將溶液過濾並加入 1N HCl 以沉澱產物, 將固體濾出並以 H₂O 及己烷清洗。將固體溶於熱 MeOH 中並過濾。於減壓下移除溶劑得到標題化合物為白色固體(26 毫克, 75%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 15.89 (s, 1 H) 12.98 (s, 1 H) 10.20 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=7.83 Hz, 4 H) 7.30 - 7.51 (m, 5 H) 5.30 (s, 2 H) 4.10 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 3.13 - 3.27 (m, 1 H) 1.22 (d, J=7.07 Hz, 6 H).

實例 18



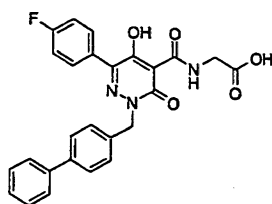
N-}{2-(2-環己基乙基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2, 3-二氫-4-嗒咩基]羧基}

18a) 2-(2-環己基乙基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒咩羧酸乙酯 將氫化鈉(40 毫克, 0.99 毫莫耳)於 0°C 加到實例 14a)化合物(90 毫克, 0.40 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(2.2 毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌 45 分鐘。然後將溫度降至 0°C 並加入 2-環己基乙基溴(0.09 毫升, 0.40 毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌 4 小

時，接著加入 1N HCl。以 EtOAc 及 H₂O 稀釋溶液並進行分層。將水層以 EtOAc 反萃取數次。將組合的有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。將產物以管柱層析純化(SiO₂, 25-40% EtOAc/己烷)得到標題化合物(82 毫克, 61%)。LCMS (ES⁺) m/z 337.0 (MH⁺)。 5

18b) N-{[2-(2-環己基乙基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基]羧基} 將甘氨酸, 鈉鹽(47 毫克, 0.49 毫莫耳)於室溫下加到實例 18a)化合物(82 毫克, 0.24 毫莫耳)之 2-甲氧基乙醇(1.2 毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌 2 小時。將反應冷卻回到室溫並加入 H₂O。將溶液過濾並加入 1N HCl 以沉澱產物，將固體濾出並以 H₂O 及己烷清洗。藉由以 Et₂O/己烷沉澱將產物純化，得到標題化合物為白色固體(40 毫克, 45%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 15.77 (s, 1 H) 12.98 (s, 1 H) 10.28 (t, J=5.31 Hz, 1 H) 4.04 - 4.16 (m, 4 H) 3.18 (sept, J=6.78 Hz, 1 H) 1.47 - 1.82 (m, 7 H) 1.20 - 1.29 (m, 1 H) 1.19 (d, J=6.82 Hz, 6H) 1.06-1.17 (m, 3 H) 0.82 - 0.99 (m, 2 H)。 10 15

20 實例 19



N-{[2-(4-聯苯基甲基)-6-(4-氟苯基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二

氮-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸

19a) (4-氟苯基)(酮基)乙酸乙酯 將草酸二乙酯(1.4毫升, 10.3毫莫耳)之THE (40毫升)及Et₂O (40毫莫耳)溶液冷卻至 -78°C。逐滴加入4-氟苯基溴化鎂(2.0M之Et₂O溶液, 6.2毫升, 12.4.0毫莫耳)並將溶液於-78°C氮氣壓下攪拌1.5小時。讓反應達到0°C並以6N HCl中止反應。加入另外的Et₂O及H₂O並進行分層。將水層以EtOAc反萃取數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。將產物以管柱層析純化(SiO₂, 5-10% EtOAc/己烷)得到標題化合物之淡黃色油狀物(1.74克, 86%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δppm 8.05 - 8.15 (m, 2 H) 7.16 - 7.25 (m, 2 H) 4.47 (q, J=7.16 Hz, 2 H) 1.45 (t, J=7.07 Hz, 3 H).

19b) 3-{(2Z)-2-[2-(乙基氧基)-1-(4-氟苯基)-2-酮基亞乙基]胍基}-3-酮基丙酸乙酯 將3-胍基-3-酮基丙酸乙酯(1.31克, 8.99毫莫耳)及催化性AcOH(0.09毫升, 1.50毫莫耳)加到實例19a)化合物之EtOH(15毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌至隔夜。以扁平棒頂端加入些許的MgSO₄並將反應持續攪拌3小時。然後將反應冷卻至室溫並過濾。將濾液濃縮及與甲苯共沸數次。將產物以管柱層析純化(SiO₂, 15-45% EtOAc/己烷s)得到標題化合物(1.77克, 73%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.63 - 11.68 (m, 1 H) 7.22 - 7.74 (m, 4 H) 4.00 - 4.49 (m, 4 H) 3.40 - 3.80 (m, 2H) 1.04 - 1.38 (m, 6 H).

19c) 6-(4-氟苯基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯 將KHMDs (1.60克, 8.02毫莫耳)於室溫下分成數次加到實例19b)化合物(1.75克, 5.35毫莫耳)之1,4-二噁烷(13毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2.5小時。將反應冷卻至室溫並加入1N HCl以沉澱產物，將固體濾出並以H₂O及己烷清洗，得到標題化合物(787毫克, 53%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.03 (s, 1 H) 7.72 (dd, *J*=8.59, 5.81 Hz, 2 H) 7.29 (t, .8.84 Hz, 2 H) 4.31 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 1.29 (t, .7.07 Hz, 3 H).

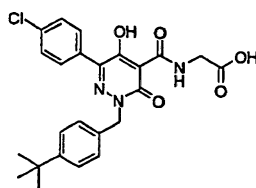
19d) 2-(4-聯苯基甲基)-6-(4-氟苯基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯 將氫化鈉(50毫克, 1.25毫莫耳)於0°C下加到實例19c)化合物(139毫克, 0.50毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(2.5毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌45分鐘。然後將溫度降至0°C並加入4-(溴甲基)-聯苯(124毫克, 0.50毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時，接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。將水層以EtOAc反萃取數次。將組合的有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。將產物以管柱層析純化(SiO₂, 25-45% EtOAc/己烷)，得到標題化合物(69毫克, 31%)。LCMS (ES⁺) *m/z* 445.2 (MH⁺).

19e) *N*-{[2-(4-聯苯基甲基)-6-(4-氟苯基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸 將甘胺酸,鈉鹽(28毫克,

0.29毫莫耳)於室溫下加到實例19d)化合物(65毫克, 0.15毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(1.5毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。將反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將固體濾出並以H₂O及己烷清洗, 得到標題化合物(19毫克, 28%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.02 (s, 1 H) 10.26 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 7.87 (dd, J=8.72, 5.68 Hz, 2 H) 7.60 - 7.69 (m, 4 H) 7.42 - 7.51 (m, 4 H) 7.29 - 7.40 (m, 3 H) 5.41 (s, 2 H) 4.14 (d, J=5.81 Hz, 2 H).

10

實例 20



N-((6-(4-氯苯基)-2-((4-(1,1-二甲基乙基)苯基)甲基)甲基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基)羰基]甘胺酸

20a) 3-((2-((1-(4-氯苯基)-2-(乙基氧基)-2-酮基亞乙基)胍基)-3-酮基丙酸乙酯 將草酸二乙酯(3.4毫升, 25.0毫莫耳)之THE (50毫升)及Et₂O(50毫莫耳)溶液冷卻至-78°C。逐滴加入4-氟苯基溴化鎂(1.0M之Et₂O溶液, 30毫升, 30.0毫莫耳)並將溶液於-78°C氮氣壓下攪拌2小時。讓反應達到0°C並以6N HCl中止反應。加入另外的Et₂O及H₂O並進行分層。將水層以Et₂O反萃取數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。將生成的油狀物溶於EtOH。加

20

入3-胼基-3-酮基丙酸乙酯(4.27克, 29.2毫莫耳)及催化性AcOH (0.3毫升, 4.87毫莫耳)及以扁平棒頂端加入些許的MgSO₄。將反應加熱回流並攪拌至隔夜。將反應冷卻並於減壓下移除溶劑。將殘餘物與甲苯共沸數次。將產物以管柱層析純化(SiO₂, 15-45% EtOAc/己烷)得到標題化合物(6.29克, 76%於2個步驟)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 10.60 - 11.75 (m, 1 H) 7.21 - 7.72 (m, 4 H) 3.96 - 4.50 (m, 4 H) 3.40 - 3.82 (m, 2 H) 1.02 - 1.38 (m, 6 H).

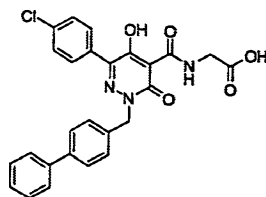
20b) 6-(4-氯苯基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將KHMDS (1.80克, 9.0毫莫耳)於室溫下分成數次加到實例20a)化合物(2.04克, 6.0毫莫耳)之1,4-二噁烷(13毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌5小時。將反應冷卻至室溫並加入1N HCl以沉澱產物。加入CH₂Cl₂及H₂O並進行分層。以CH₂Cl₂反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮得到淡黃色固體。將燒瓶冷卻並加入Et₂O。將產物濾出, 得到標題化合物為白色固體(1.07克, 60%)。LCMS (ES⁺) m/z 294.8 (MH⁺).

20c) 6-(4-氯苯基)-2-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(50毫克, 1.25毫莫耳)於0°C下加到實例20b)化合物(147毫克, 0.50毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌45分鐘。然後將溫度降至0°C並加入4-第三丁

基苯甲基溴(0.09毫升, 0.50毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。將水層以EtOAc反萃取數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。將產物以管柱層析純化(SiO₂, 1-5% MeOH/CH₂Cl₂), 然後以冷的Et₂O濕磨, 得到標題化合物為白色泡沫(132毫克, 60%)。LCMS (ES⁺) m/z 441.1 (MH⁺).

20d) N-[(6-(4-氯苯基)-2-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡啶基)羧基]甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(55 毫克, 0.57 毫莫耳)於室溫下加到實例 20c) 化合物(125 毫克, 0.28 毫莫耳)之 2-甲氧基乙醇溶液中。將反應加熱回流並攪拌 2 小時。將反應冷卻回到室溫並加入 H₂O。將溶液過濾並加入 1N HCl 以沉澱產物。將固體濾出並以 H₂O 及己烷清洗, 藉由以 CH₂Cl₂/己烷沉澱將產物純化, 得到標題化合物為白色固體(69 毫克, 52%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.24 (t, J=6.06 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.57 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.33 - 7.41 (m, 2H) 7.26-7.33 (m, 2H) 5.32 (s, 2H) 4.12 (d, J=5.81 Hz, 2H) 1.25 (s, 9H).

實例 21



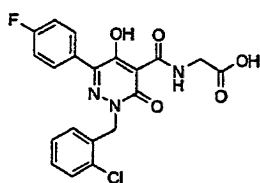
N-{{2-(4-聯苯基甲基)-6-(4-氯苯基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基}羧基}甘胺酸

21a) 2-(4-聯苯基甲基)-6-(4-氯苯基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯 將氫化鈉(50毫克, 1.25毫莫耳)於0°C下加到實例20b)化合物(147毫克, 0.50毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(2.5毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌45分鐘。然後將溫度降至0°C並加入4-(溴甲基)-聯苯(124毫克, 0.50毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。將水層以EtOAc反萃取數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。將產物以管柱層析純化(SiO₂, 1-5% MeOH/CH₂Cl₂), 得到標題化合物(135毫克, 59%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.74 (ddd, J=8.91, 2.53, 2.21 Hz, 2 H) 7.60 - 7.67 (m, 4 H) 7.55 (ddd, J=9.09, 2.53, 2.27 Hz, 2 H) 7.40 - 7.50 (m, 4 H) 7.36 (tt, J=7.33, 1.26 Hz, 1 H) 5.30 (s, 2 H) 4.30 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 1.28 (t, J=7.20 Hz, 3 H).

21b) N-{{2-(4-聯苯基甲基)-6-(4-氯苯基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基}羧基}甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(53毫克, 0.55毫莫耳)於室溫下加到實例21a)化合物(53毫克, 0.55毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(1.5毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將固體濾出並以H₂O及己烷清洗, 藉由以CH₂Cl₂/己烷沉澱將產物純化, 得到標題化合物

(90毫克, 67%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.03 (s, 1 H) 10.25 (t, J=5.43 Hz, 1 H) 7.80 - 7.89 (m, 2 H) 7.65 (ddd, J=6.88, 3.09, 1.64 Hz, 4 H) 7.58 (ddd, J=9.09, 2.53, 2.27 Hz, 2 H) 7.42 - 7.50 (m, 4 H) 7.32 - 7.40 (m, 1 H) 5.41 (s, 2H) 4.14 (d, J=5.56 Hz, 2H).

實例 22



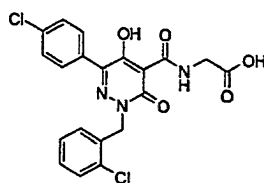
N-{[2-[(2-氯苯基)甲基]-6-(4-氟苯基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二
氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸

22a) 2-[(2-氯苯基)甲基]-6-(4-氟苯基)-5-羥基-3-酮基-2,3-
二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(83毫克, 2.08毫莫耳)於
 0°C下加到實例19c)化合物(232毫克, 0.83毫莫耳)之N,N-二
 甲基甲醯胺(DMF)(4毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌
 45分鐘。然後將溫度降至0°C並加入2-氯苯甲基溴(0.11毫升,
 0.83毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N
 HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。將水層以EtOAc
 反萃取數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄),
 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 1-5%
 McOH/CH₂Cl₂)得到標題化合物(165毫克, 49%)。¹H NMR
 (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.72 (br. s., 1 H) 7.66 - 7.76 (m,
 2 H) 7.44 - 7.54 (m, 1 H) 7.22 - 7.39 (m, 4 H) 7.18 (dd,

J=6.82, 2.27 Hz, 1 H) 5.34 (s, 2 H) 4.31 (q, J=7.07 Hz, 2H)
1.28 (t, J=7.07 Hz, 3 H).

22b) N-([2-[(2-氯苯基)甲基]-6-(4-氟苯基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羧基)甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(71毫克, 0.73毫莫耳)於室溫下加到實例22a)化合物(147毫克, 0.37毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(2毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。將反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將固體濾出並以H₂O及己烷清洗。將產物再溶解於熱CH₂Cl₂中, 乾燥(MgSO₄)並過濾。冷卻溶液至0°C並加入己烷以沉澱產物。將產物濾出, 得到標題化合物為淡粉紅色固體(107毫克, 68%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.03 (s, 1 H) 10.20 (t, J=4.29 Hz, 1 H) 7.76 - 7.86 (m, 2 H) 7.52 (dd, J=7.58, 1.52 Hz, 1 H) 7.27 - 7.41 (m, 4 H) 7.20 - 7.27 (m, 1 H) 5.45 (s, 2 H) 4.14 (d, J=5.56 Hz, 2 H).

實例 23



N-([6-(4-氯苯基)-2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羧基)甘胺酸

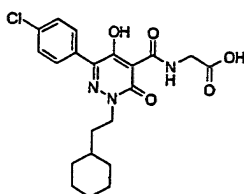
23a) 6-(4-氯苯基)-2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羥基-3-酮基-2,3-

二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(85毫克, 2.14毫莫耳) 於 0°C下加到實例20b)化合物(250毫克, 0.85毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(4毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌45分鐘。然後將溫度降至0°C並加入2-氯苯甲基溴(0.11毫升, 0.85毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 1-5% MeOH/CH₂Cl₂), 然後以冷的Et₂O濕磨, 得到標題化合物為白色固體(187毫克, 53%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.70 (ddd, J=9.09, 2.53, 2.27 Hz, 2H) 7.47-7.55 (m, 3H) 7.28-7.38 (m, 2H) 7.14-7.20 (m, 1 H) 5.34 (s, 2 H) 4.30 (q, J=7.16 Hz, 2 H) 1.28 (t, J=7.07 Hz, 3 H).

23b) N-({6-(4-氯苯基)-2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羧基)甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(83毫克, 0.85毫莫耳)於室溫下加到實例23a)化合物(179毫克, 0.43毫莫耳)之2-甲氧基乙醇溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓將反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將固體濾出並以H₂O及己烷清洗, 得到標題化合物(153毫克, 80%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.03 (s, 1 H) 10.19 (t, J=4.80 Hz, 1 H) 7.74 - 7.83 (m, 2 H) 7.55 (ddd, J=8.91, 2.53, 2.21 Hz, 2 H) 7.52 (dd, J=7.71, 1.39 Hz, 1 H) 7.28 - 7.39 (m, 2H) 7.21 -

7.26 (m, 1 H) 5.45 (s, 2 H) 4.13 (d, J=5.81 Hz, 2H).

實例 24



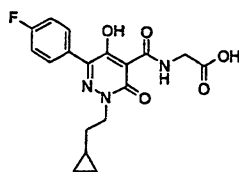
5 N-[[6-(4-氯苯基)-2-(2-環己基乙基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二
氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸

24a) 6-(4-氯苯基)-2-(2-環己基乙基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二
氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(85毫克, 2.14毫莫耳)於0°C
下加到實例20b)化合物(250毫克, 0.85毫莫耳)之N,N-二甲
10 基甲醯胺(DMF)(4毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌45
分鐘。然後將溫度降至0°C並加入2-環己基乙基溴(0.13毫升,
0.85毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N
HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃
取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄),
過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 1-5%
MeOH/CH₂Cl₂), 然後於高度真空下乾燥, 得到標題化合物
為淡黃色固體(187毫克, 54%)。LCMS (ES⁺) m/z 405.0
(MH⁺).

20 24b) N-[[6-(4-氯苯基)-2-(2-環己基乙基)-5-羥基-3-酮基
-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(85毫克,
0.87毫莫耳)於室溫下加到實例24a)化合物(177毫克, 0.87毫

莫耳)之2-甲氧基乙醇(2毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將固體濾出並以H₂O及己烷清洗，得到標題化合物(117毫克，62%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 13.02 (s, 1 H) 10.32 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.57 (ddd, J=8.84, 2.53, 2.27 Hz, 2 H) 4.16 - 4.23 (m, 2 H) 4.15 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 1.55 - 1.81 (m, 7 H) 1.10 - 1.41 (m, 4 H) 0.84 - 1.02 (m, 2 H).

實例25



N-([2-(2-環丙基乙基)-6-(4-氟苯基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-吡啶基]羰基}甘胺酸

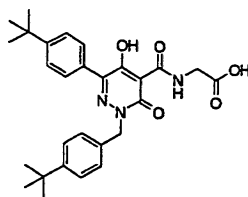
25a) 2-(2-環丙基乙基)-6-(4-氟苯基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二

氫-4-吡啶羧酸乙酯 將氫化鈉(40毫克，1.00毫莫耳)於0°C下加到實例19c)化合物(139毫克，0.50毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(2.5毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌45分鐘。然後將溫度降至0°C並加入環丙基乙基碘(119毫克，0.50毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時，接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂，1-5%

MeOH/CH₂Cl₂)，得到標題化合物(47毫克，27%)。LCMS (ES⁺)
m/z 346.8 (MH⁺).

25b) N-[[2-(2-環丙基乙基)-6-(4-氟苯基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基]甘胺酸 將甘胺酸，鈉鹽(26毫克，
0.27毫莫耳)於室溫下加到實例25a)化合物(47毫克，0.14毫
莫耳)之2-甲氧基乙醇(0.8毫升)溶液中。將反應加熱回流並
攪拌3小時。讓反應冷卻回到室溫並加入1N HCl以沉澱產
物。將固體濾出並以己烷及Et₂O清洗，得到標題化合物為
淡粉紅色固體(21毫克，40%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)
δppm 13.02 (s, 1 H) 10.28 - 10.39 (m, 1 H) 7.79 - 7.88 (m, 2
H) 7.29 - 7.38 (m, 2 H) 4.25 (t, J=7.07 Hz, 2 H) 4.15 (d,
J=5.56 Hz, 2 H) 1.68 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 0.65 - 0.79 (m, 1 H)
0.40 (ddd, J=7.89, 5.75, 4.04 Hz, 2 H) 0.02 (td, J=5.24, 4.17
Hz, 2 H).

實例 26



N-[(6-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-2-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基]甘胺酸

26a) [4-(1,1-二甲基乙基)苯基](酮基)乙酸乙酯 於4-溴-第
三丁基苯(0.70毫升，5.0毫莫耳)之THE (20毫升)溶液中在

-78°C 氮氣壓下逐滴加入 n-BuLi (2.87 M 之己烷溶液, 1.74 毫升, 5.0 毫莫耳)。攪拌 1 小時後, 加入草酸二乙酯 (0.68 毫升, 5.0 毫莫耳)。將反應於 -78°C 攪拌 1 小時, 然後加入 1 N HCl。以 H₂O 及 EtOAc 稀釋溶液並進行分層。以 EtOAc 反萃取水層
5 數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥 (MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物 (SiO₂, 5-10% EtOAc/己烷) 得到標題化合物 (334 毫克, 29%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.97 (dt, J=8.65, 2.12 Hz, 2 H) 7.55 (dt, J=8.84, 2.02 Hz, 2 H) 4.47 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 1.45 (t, J=7.20 Hz, 3 H)
10 1.37 (s, 9 H).

26b) 3-{2-[1-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]2-(乙基氧基)-2-酮基亞乙基]胼基}-3-酮基丙酸乙酯 將 3-胼基-3-酮基丙酸乙酯 (419 毫克, 2.87 毫莫耳) 及催化性 AcOH (0.03 毫升, 0.48 毫莫耳) 加到實例 26a) 化合物 (560 毫克, 2.39 毫莫耳) 之 EtOH (10 毫升) 溶液中。以扁平棒頂端加入些許的 MgSO₄ 並將反應回流攪拌至隔夜。然後將反應冷卻至室溫並過濾。將濾液濃縮及與甲苯共沸數次。以管柱層析純化產物 (SiO₂, 10-45% EtOAc/己烷) 得到標題化合物 (581 毫克, 67%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.39 - 11.61 (m, 1 H) 7.17 - 7.59 (m, 4 H) 3.97 - 4.48 (m, 4 H) 3.45 - 3.76 (m, 2 H) 1.11-1.36 (m, 15 H).
15
20

26c) 6-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二

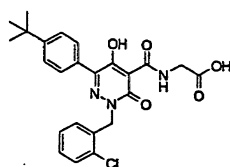
氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將KHMDs (466毫克, 2.33毫莫耳)於室溫下分成數次加到實例26b)化合物(564毫克, 1.56毫莫耳)之1,4-二噁烷(4毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌3小時。讓反應冷卻至室溫並於減壓下移除溶劑。加入1N HCl以沉澱產物。將固體濾出並以H₂O、己烷及Et₂O清洗，得到標題化合物(220毫克, 45%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.03 (s, 1 H) 12.59 (br. s., 1H) 7.57 - 7.62 (m, 2 H) 7.47 (dt, J=8.59, 2.02 Hz, 2 H) 4.32 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 1.31 (s, 9 H) 1.26 - 1.34 (m, 3 H).

26d) 6-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-2-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(32毫克, 0.79毫莫耳)於0°C下加到實例26c)化合物(100毫克, 0.32毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌45分鐘。然後將溫度降至0°C並加入4-第三丁基苯甲基溴(0.06毫升, 0.32毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時，接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 20-45% EtOAc/己烷)得到標題化合物為白色泡沫(110毫克, 75%)。LCMS (ES⁺) m/z 463.2 (MH⁺).

26e) N-[(6-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-2-[[4-(1,1-二甲基乙

基)苯基]甲基}-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基)羧基]甘
 胺酸 將甘胺酸,鈉鹽(43毫克, 0.44毫莫耳)於室溫下加到實
 例26d)化合物(102毫克, 0.22毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(1.4毫
 升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回
 到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產
 物。將固體濾出並以H₂O及己烷清洗,其使產物部分溶解。
 加入EtOAc並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合
 的有機層以鹽水清洗,乾燥(MgSO₄),過濾並濃縮,到標
 題化合物為褐色固體(57毫克, 53%)。¹H NMR (400 MHz,
 DMSO-d₆) δ ppm 16.29 (s, 1 H) 13.00 (s, 1 H) 10.27 (t,
 J=5.56 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.51 (d, J=8.59 Hz,
 2H) 7.34-7.41 (m,2H) 7.27-7.33 (m, 2 H) 5.31 (s, 2 H) 4.13
 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 1.32 (s, 9 H) 1.25 (s, 9 H).

實例 27



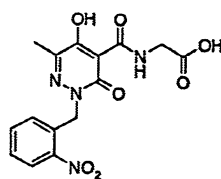
N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-6-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-5-羥
 基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羧基)甘胺酸

27a) 2-[(2-氯苯基)甲基]-6-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-5-羥
 基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(37毫克,
 0.92毫莫耳)於0°C下加到實例26C)化合物(117毫克, 0.37毫
 莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(1.5毫升)溶液中。讓反應
 到達室溫並攪拌45分鐘。然後將溫度降至0°C並加入2-氯苯

甲基溴(0.05毫升, 0.37毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 0-4% MeOH/CH₂Cl₂), 然後於高度真空下乾燥, 得到標題化合物為白色泡沫(125毫克, 77%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.64 (br. s., 1H) 7.59 (ddd, J=8.72, 2.15, 2.02 Hz, 2H) 7.43-7.52 (m, 3H) 7.28-7.38 (m, 2 H) 7.13 - 7.21 (m, 1 H) 5.34 (s, 2 H) 4.31 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 1.30 (s, 9H) 1.24-1.32 (m, 3 H).

27b) N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-6-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基}羰基)甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(52毫克, 0.54毫莫耳)於室溫下加到實例27a)化合物(118毫克, 0.27毫莫耳)之2-甲氧基乙醇溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將固體濾出並以H₂O及己烷清洗。藉由以CH₂Cl₂/己烷沉澱將產物純化, 得到標題化合物為白色固體(100毫克, 79%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 13.01 (s, 1 H) 10.22 (t, J=5.18 Hz, 1 H) 7.64 - 7.71 (m, 2H) 7.46-7.54 (m, 3H) 7.28-7.40 (m, 2H) 7.20 - 7.26 (m, 1H) 5.45 (s, 2H) 4.14 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 1.30 (s, 9 H).

實例 28



N-({5-羥基-6-甲基-2-[(2-硝基苯基)甲基]-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羧基)甘胺酸

5 28a) 3-{(2Z)-2-[2-(乙基氧基)-1-甲基-2-酮基亞乙基]胼基}-3-酮基丙酸乙酯 3-胼基-3-酮基丙酸乙酯(0.73克, 5.00毫莫耳)及催化性AcOH (0.06毫升, 1.05毫莫耳)加到丙酮酸乙酯(0.55毫升, 5.00毫莫耳)之CH₂Cl₂(20毫升)溶液中。將反應於室溫攪拌至隔夜。於減壓下移除溶劑並將所生成的固體與甲苯共沸數次。以管柱層析純化產物(SiO₂, 1-5% MeOH/CH₂Cl₂)得到標題化合物為白色固體(1.29克, 63%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.64 - 11.20 (m, 1 H) 4.03 - 4.28 (m, 4 H) 3.47 - 3.68 (m, 2 H) 1.96 - 2.11 (m, 3 H) 1.12-1.32 (m, 6H).

10

28b) 5-羥基-6-甲基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將DBU(1.6毫升, 10.73毫莫耳)於室溫下逐滴加到實例28a)化合物(1.31克, 5.36毫莫耳)之1,4-二噁烷(12毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌至隔夜。讓反應冷卻至室溫並於減壓下移除溶劑。將產物以MeOH推經矽膠栓加以純化, 得到標題化合物(348毫克, 33%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.27 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 4.27 (q, J=7.24

20

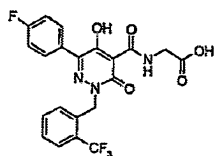
Hz, 2 H) 12.13 (br. s., 1 H) 12.59 (s, 1 H).

28c) 5-羥基-6-甲基-2-[(2-硝基苯基)甲基]-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯 將氫化鈉(50毫克, 1.26毫莫耳)於0°C下
5 加到實例28b)化合物(100毫克, 0.50毫莫耳)之N,N-二甲基
甲醯胺(DMF)(2毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌45分
鐘。然後將溫度降至0°C並加入2-硝基苯甲基溴(109毫克,
0.50毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N
HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃
10 取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄),
過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 0-6%
MeOH/CH₂Cl₂), 得到標題化合物為橙色油狀物(83毫克,
50%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.28 (s, 1 H)
8.08 (dd, J=8.08, 1.26 Hz, 1 H) 7.70 (td, J=7.64, 1.39 Hz, 1 H)
15 7.53 - 7.61 (m, 1 H) 7.18 (dd, J=7.71, 0.88 Hz, 1 H) 5.45 (s, 2
H) 4.26 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 1.25 (t, J=7.07 Hz, 3
H).

28d) N-({5-羥基-6-甲基-2-[(2-硝基苯基)甲基]-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基}羧基)甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(43毫克,
20 0.45毫莫耳)於室溫下加到實例28c)化合物(75毫克, 0.23毫
莫耳)之2-甲氧基乙醇溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小
時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入
1N HCl以沉澱產物。將固體濾出並以H₂O及己烷清洗。藉

由以CH₂Cl₂/己烷沉澱將產物純化，得到標題化合物為棕色固體(20毫克, 24%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.75 (s, 1 H) 12.99 (s, 1 H) 10.03 (t, J=5.18 Hz, 1 H) 8.11 (dd, J=8.08, 1.26 Hz, 1 H) 7.69 (td, J=7.64, 1.39 Hz, 1 H) 7.59 (td, J=7.71, 1.26 Hz, 1 H) 7.23 (dd, J=7.83, 1.01 Hz, 1 H) 5.56 (s, 2 H) 4.09 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 2.24 (s, 3 H).

實例 29

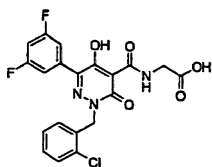


N-[(6-(4-氟苯基)-5-羥基-3-酮基-2-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫-4-嗒吡基)羰基]甘胺酸

29a) 6-(4-氟苯基)-5-羥基-3-酮基-2-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(40毫克, 1.01毫莫耳)於0°C下加到實例19c)化合物(112毫克, 0.40毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌45分鐘。然後將溫度降至0°C並加入2-(三氟甲基)-苯甲基溴(96毫克, 0.40毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時，接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 1-5% MeOH/CH₂Cl₂)得到標題化合物(170毫克, 97%)。LCMS (ES⁺) m/z 437.0 (MH⁺).

29b) N-[(6-(4-氟苯基)-5-羥基-3-酮基-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氫-4-噁吡基)羰基]甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽 (68毫克, 0.70毫莫耳)於室溫下加到實例29a)化合物(153毫克, 0.35毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(1.5毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將固體濾出並以H₂O、己烷及Et₂O清洗, 得到標題化合物為淡粉紅色固體(71毫克, 44%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.75 (s, 1 H) 12.99 (s, 1 H) 10.03 (t, J=5.18 Hz, 1 H) 8.11 (dd, J=8.08, 1.26 Hz, 1 H) 7.69 (td, J=7.64, 1.39 Hz, 1 H) 7.59 (td, J=7.71, 1.26 Hz, 1 H) 7.23 (dd, J=7.83, 1.01 Hz, 1 H) 5.56 (s, 2 H) 4.09 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 2.24 (s, 3 H).

實例 30



N-[(2-(2-氯苯基)甲基)-6-(3,5-二氟苯基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基]羰基}甘胺酸

30a) 3-{2-[1-(3,5-二氟苯基)-2-(乙基氧基)-2-酮基亞乙基]胍基}-3-酮基丙酸乙酯 將草酸二乙酯(2.0毫升, 15.0毫莫耳)之THE (30毫升)及Et₂O(30毫莫耳)溶液冷卻至-78°C。逐滴加入3,5-二氟苯基溴化鎂(0.5 M之THF溶液, 36毫升, 18.0毫莫耳)並將溶液於-78°C氮氣壓下攪拌1.5小時。讓反應達到0°C並以6N HCl中止反應。加入另外的Et₂O及H₂O並進行分

層。以Et₂O反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 15-45% EtOAc/己烷)。將粗油狀物溶於EtOH(40毫升)。加入3-胼基-3-酮基丙酸乙酯(2.63克, 18.0毫莫耳)和催化性AcOH(0.2毫升, 3.00毫莫耳)及以扁平棒頂端加入些許的MgSO₄。將反應加熱回流並攪拌至隔夜。然後將反應冷卻至室溫並過濾。將濾液濃縮並與甲苯共沸數次。以管柱層析純化產物(SiO₂, 10-40% EtOAc/己烷)得到標題化合物(1.01克, 20%於2個步驟)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.62 - 11.95 (m, 1 H) 6.85 - 7.50 (m, 3 H) 3.99 - 4.51 (m, 4 H) 3.42 - 3.86 (m, 2 H) 0.95 - 1.41 (m, 6 H).

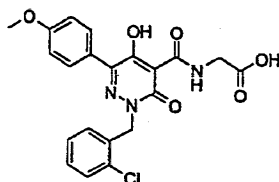
30b) 6-(3,5-二氟苯基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將KHMDs(0.80克, 4.01毫莫耳)於室溫下分成數次加到實例30a)化合物(0.915克, 2.67毫莫耳)之1,4-二噁烷(15毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌1.5小時。將反應冷卻至室溫並以EtOAc及H₂O稀釋。加入1N HCl中和溶液。進行分層並以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮得到淡黃色殘餘物。將燒瓶冷卻並加入Et₂O。將產物濾出，得到標題化合物為白色固體(332毫克, 42%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.19 (s, 1 H) 7.31 - 7.45 (m, 3 H) 4.31 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 1.29 (t, J=7.07 Hz, 3 H).

30c) 2-[(2-氯苯基)甲基]-6-(3,5-二氟苯基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯 將氫化鈉(38毫克, 0.95毫莫耳)於0°C下加到實例30b)化合物(113毫克, 0.38毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(1.8毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌45分鐘。然後將溫度降至0°C並加入2-氯苯甲基溴(0.05毫升, 0.38毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 40-65% EtOAc/己烷)得到標題化合物(124毫克, 78%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.47 - 7.55 (m, 1 H) 7.28 - 7.45 (m, 5 H) 7.16 - 7.24 (m, 1 H) 5.36 (s, 2 H) 4.30 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 1.28 (t, J=7.07 Hz, 3 H).

30d) N-{[2-[(2-氯苯基)甲基]-6-(3,5-二氟苯基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(48毫克, 0.50毫莫耳)於室溫下加到實例30c)化合物(105毫克, 0.25毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(1.5毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將固體濾出並以H₂O及己烷清洗, 得到標題化合物(81毫克, 72%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.03 (s, 1 H) 10.13 - 10.21 (m, 1 H) 7.47 - 7.55 (m, 3 H) 7.37 - 7.44 (m, 1 H) 7.34 (ddd, J=14.78, 7.45, 1.77 Hz, 2 H) 7.23 - 7.29 (m, 1 H) 5.47 (s, 2 H) 4.13 (d,

$J=5.56$ Hz, 2 H).

實例 31



5 N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羥基-6-[4-(甲基氧基)苯基]-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羰基)甘胺酸

31a) [4-(甲基氧基)苯基](酮基)乙酸乙酯 將草酸二乙酯 (2.0 毫升, 15.0 毫莫耳) 之 THE (40 毫升) 及 Et₂O (40 毫莫耳) 溶液冷卻至 -78°C。逐滴加入 4-甲基苯基溴化鎂 (0.5 M 之 THF 溶液, 36 毫升, 18.0 毫莫耳) 並將溶液於 -78°C 氮氣壓下攪拌 1.5 小時。讓反應達到 0°C 並以 6N HCl 中止反應。加入另外的 Et₂O 及 H₂O 並進行分層。以 Et₂O 反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥 (MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物 (SiO₂, 10-20% EtOAc/己烷), 得到標題化合物為淡黃色油狀物 (2.68 克, 84%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.02 (ddd, $J=9.47, 2.78, 2.40$ Hz, 2 H) 7.00 (ddd, $J=9.47, 2.78, 2.40$ Hz, 2 H) 4.46 (q, $J=7.24$ Hz, 2 H) 3.92 (s, 3 H) 1.44 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H).

20 31b) 3-(2-{2-(乙基氧基)-1-[4-(甲基氧基)苯基]-2-酮基亞乙基}胼基)-3-酮基丙酸乙酯 將 3-胼基-3-酮基丙酸乙酯 (1.24 克, 8.49 毫莫耳) 及催化性 AcOH (0.1 毫升, 1.70 毫莫

耳)加到實例 31a)化合物(2.38 克, 11.43 毫莫耳)之 EtOH(20 毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌至隔夜。以扁平棒頂端加入些許的 $MgSO_4$ 並將反應持續攪拌 3 小時。然後將反應冷卻至室溫並過濾。將濾液濃縮及與甲苯共沸數次。以管柱層析純化產物(SiO_2 , 15-45% EtOAc/己烷)得到標題化合物(2.24 克, 78%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.48- 11.47 (m, 1 H) 7.19-7.61 (m, 2H) 6.94-7.12 (m, 2H) 4.02-4.48 (m, 4H) 3.42-3.86 (m, 5H) 1.09- 1.36 (m, 6H).

31c) S-羥基-6-[4-(甲基氧基)苯基]-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯 將 KHMDS (1.82 克, 9.14 毫莫耳)於室溫下分成數次加到實例 31b)化合物(2.05 克, 6.10 毫莫耳)之 1,4-二噁烷(15 毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌 3 小時。將反應冷卻至室溫並加入 1N HCl 以沉澱產物。加入 CH_2Cl_2 及 H_2O 並進行分層。以 CH_2Cl_2 反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥($MgSO_4$), 過濾並濃縮。加入 Et_2O 並將產物濾出, 得到標題化合物為淡黃色固體(1.14 克, 64%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.99 (s, 1 H) 12.62 (br. s., 1 H) 7.55 - 7.65 (m, 2 H) 6.93 - 7.06 (in, 2 H) 4.32 (q, $J=7.07$ Hz, 2H) 3.80 (s, 3H) 1.29 (t, $J=7.20$ Hz, 3H).

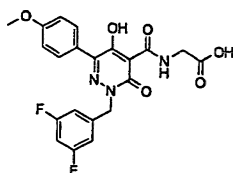
31d) 2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羥基-6-[4-(甲基氧基)苯基]-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯 將氫化鈉(50 毫克, 1.25 毫莫耳)於 $0^\circ C$ 下加到實例 31c)化合物(145 毫克, 0.50 毫莫耳)之

N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(2毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌45分鐘。然後將溫度降至0°C並加入2-氯苯甲基溴(0.06毫升, 0.50毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌2.5小時, 接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以
5 EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 1-5% MeOH/CH₂Cl₂, 然後40-80% EtOAc/己烷)得到標題化合物(106毫克, 51%)。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.69 - 7.77 (m, 2 H) 7.42 - 7.47 (m, 1 H) 7.25 - 7.34 (m, 2 H) 7.18 - 7.24 (m, 1 H) 6.92 - 7.00 (m, 2H) 5.49 (s, 2H) 4.49 (q, J=7.07
10 Hz, 2H) 3.84 (s, 3 H) 1.43 (t, J=7.07 Hz, 3 H).

31e) N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羥基-6-[4-(甲基氧基)苯基]-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基}羧基)甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(40毫克, 0.41毫莫耳)於室溫下加到實例31d)化合物(85毫克, 0.21毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(1.5毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將固體濾出並以H₂O及己烷清洗。藉由以CH₂Cl₂/己烷沉澱將產物純
15 化, 得到標題化合物(59毫克, 65%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.03 (s, 1 H) 10.24 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 7.67 - 7.77 (m, 2 H) 7.51 (dd, J=7.71, 1.64 Hz, 1 H) 7.28 - 7.39 (m, 2 H) 7.23 (dd, J=7.45, 1.89 Hz, 1 H) 7.03 (ddd, J=9.41, 2.78, 2.46 Hz, 2H) 5.44 (s, 2H) 4.13 (d, J=5.56 Hz,
20

2H) 3.80 (s,3H).

實例 32



5 N-((2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-5-羥基-6-[4-(甲基氧基)苯基]-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羰基)甘胺酸

32a) 2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-5-羥基-6-[4-(甲基氧基)苯基]-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(91毫克, 2.28毫莫耳)於0°C下加到實例31c)化合物(265毫克, 0.91毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(3.5毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌45分鐘。然後將溫度降至0°C並加入3,5-二氟苯甲基溴(0.13毫升, 1.00毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3.5小時, 接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 40-65% EtOAc/己烷)得到標題化合物(247毫克, 65%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.65 (br. s., 1 H) 7.64 (ddd, J=9.35, 2.78, 2.53 Hz, 2 H) 7.18 (tt, J=9.44, 2.31 Hz, 1 H) 6.98 - 7.08 (m, 4 H) 5.26 (s, 2 H) 4.31 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 1.29 (t, J=7.07 Hz, 3 H).

32b) N-((2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-5-羥基-6-[4-(甲基氧基)

苯基]-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒咩基}羰基)甘胺酸 將甘胺酸，
 鈉鹽(112毫克，1.16毫莫耳)於室溫下加到實例32a)化合物
 (241毫克，0.58毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(1.5毫升)溶液中。將
 反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入
 5 H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將固體濾出
 並以H₂O及己烷清洗，得到標題化合物(220毫克，85%)。1H
 NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.08 (br. s., 1 H) 10.23 (t,
 J=5.43 Hz, 1 H) 7.72 - 7.78 (m, 2 H) 7.18 (tt, J=9.38, 2.37 Hz,
 1 H) 7.01 - 7.12 (m, 4 H) 5.37 (s, 2H) 4.13 (d, J=5.56 Hz, 2H)
 10 3.81 (s,3H).

實例 33

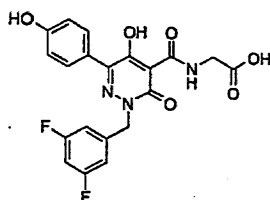


N-[(2-[(2-氯苯基)甲基]-1,5-二氫基-6-(4-羥基苯基)-3-酮基-2,3-
二氫-4-嗒咩基]羰基}甘胺酸

將實例 31e)化合物之冰乙酸(1.6 毫升)溶液加熱回流，
 接著加入 48% HBr 水溶液(0.4 毫升)。回流攪拌 6.5 小時後，
 讓反應冷卻至室溫並加入 H₂O。將沉澱濾出，得到標題化
 合物為褐色固體(35 毫克，54%)。1H NMR (400 MHz,
 20 DMSO-d₆) δ ppm 16.41 (s, 1 H) 13.00 (s, 1 H) 10.24 (t,
 J=5.56 Hz, 1 H) 9.85 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.51
 (dd, J=7.71, 1.64 Hz, 1 H) 7.26 - 7.39 (m, 2 H) 7.20 (dd,

$J=7.45, 1.89$ Hz, 1 H) 6.80 - 6.87 (m, 2 H) 5.43 (s, 2 H) 4.13 (d, $J=5.56$ Hz, 2 H).

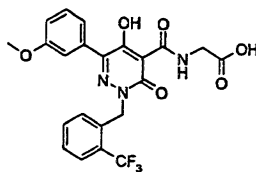
實例 34



N-[(2-[(3,5-二氟苯基)甲基]5-羥基-6-(4-羥基苯基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嘓啉基]羰基}甘胺酸

將實例 32b) 化合物之冰乙酸 (2.6 毫升) 溶液加熱回流，接著加入 48% HBr 水溶液 (0.6 毫升)。回流攪拌至隔夜後，讓反應冷卻至室溫並加入 H₂O。將沉澱濾出，以 H₂O 及己烷，得到標題化合物 (70 毫克，78%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.37 (s, 1 H) 13.00 (s, 1 H) 10.23 (t, $J=5.56$ Hz, 1 H) 9.86 (s, 1 H) 7.65 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.18 (tt, $J=9.44, 2.31$ Hz, 1 H) 7.07 (ddd, $J=14.84, 6.63, 2.27$ Hz, 2 H) 6.85 (ddd, $J=9.22, 2.78, 2.40$ Hz, 2H) 5.36 (s, 2H) 4.13 (d, $J=5.81$ Hz, 2H).

實例 35



N-[(5-羥基-6-[3-(甲氧基)苯基]-3-酮基-2-[(2-(三氟甲基)]]

苯基[甲基]-2,3-二氫-4-嗒吡基)羧基]甘胺酸

35a) 3-(2-{2-(乙基氧基)-1-[3-(甲基氧基)苯基]-2-酮基亞乙基}胼基)-3-酮基丙酸乙酯 將草酸二乙酯(2.0毫升, 15.0毫莫耳)之THE (30毫升)及Et₂O(30毫莫耳)溶液冷卻至-78°C。逐滴加入3,5-甲氧基苯基溴化鎂(1.0 M之THF溶液, 18毫升, 18.0毫莫耳)並將溶液於-78°C氮氣壓下攪拌2小時。讓反應達到0°C並以6N HCl中止反應。加入另外的Et₂O及H₂O並進行分層。以Et₂O反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。將生成的殘餘物溶於EtOH(40毫升)。加入3-胼基-3-酮基丙酸乙酯(2.63克, 18.0毫莫耳)和催化性AcOH (0.2毫升, 3.49毫莫耳)及以扁平棒頂端加入些許的MgSO₄。將反應加熱回流並攪拌至隔夜。然後將反應冷卻至室溫並過濾。將濾液濃縮並與甲苯共沸數次。以管柱層析純化產物(SiO₂, 15-45% EtOAc/己烷)得到標題化合物(3.56克, 70%於2個步驟)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.53 - 11.65 (m, 1 H) 7.27 - 7.49 (m, 1 H) 6.67 - 7.21 (m, 3 H) 4.00 - 4.50 (m, 4 H) 3.45 - 3.85 (m, 5 H) 1.08 - 1.38 (m, 6 H).

35b) 5-羥基-6-[3-(甲基氧基)苯基]-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將KHMDs(2.67克, 13.38毫莫耳)於室溫下分成數次加到實例35a)化合物(3.00克, 8.92毫莫耳)之1,4-二噁烷(20毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌3.5小時。將反應冷卻至室溫並加入1N HCl以沉澱產物。將產物濾出並

以H₂O及己烷清洗，得到標題化合物(1.28克, 49%)。LCMS (ES⁺) m/z 290.9 (MHO⁺)。

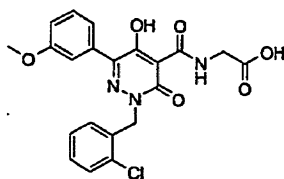
5 35c) 5-羥基-6-[3-(甲基氧基)苯基]-3-酮基-2-[2-(三氟甲
基)苯基]甲基}-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(103毫
克, 2.58毫莫耳)於0°C下加到實例35b)化合物(300毫克,
1.03毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(2.5毫升)溶液中。
讓反應到達室溫並攪拌45分鐘。然後將溫度降至0°C並加入
2-(三氟甲基)-苯甲基溴(247毫克, 1.03毫莫耳)。讓反應到達
10 室溫並攪拌2.5小時，接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀
釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的
有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。以管柱
層析純化產物(SiO₂, 35-60% EtOAc/己烷)得到標題化合物
為白色固體(329毫克, 71%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)
15 δppm 12.71 (br. s., 1 H) 7.79 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.65 (t,
J=7.45 Hz, 1 H) 7.52 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.36 (t, J=7.96 Hz, 1
H) 7.15 - 7.27 (m, 3 H) 7.02 (ddd, J=8.27, 2.59, 1.01 Hz, 1 H)
5.45 (s, 2 H) 4.32 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 3.76 (s, 3H) 1.29 (t,
J=7.20 Hz, 3 H).

20 35d) N-[5-羥基-6-[3-(甲基氧基)苯基]-3-酮基-2-[2-(三氟
甲基)苯基]甲基}-2,3-二氫-4-嗒吡(基)羧基]甘胺酸 將甘胺
酸,鈉鹽(137毫克, 1.41毫莫耳)於室溫下加到實例35c)化合
物(316毫克, 0.71毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(2.5毫升)溶液

中。將反應加熱回流並攪拌 2 小時。讓反應冷卻回到室溫並加入 H₂O。將溶液過濾並加入 1N HCl 以沉澱產物。將固體濾出並以 H₂O 及己烷清洗，得到標題化合物(266 毫克, 79%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.00 (s, 1 H) 10.18 (t, J=5.31 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.64 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 7.53 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.23 - 7.45 (m, 4 H) 6.99 - 7.11 (m, 1 H) 5.55 (s, 2H) 4.13 (d, J=5.81 Hz, 2H) 3.77 (s, 3H).

10

實例 36



N-((2-((2-氯苯基)甲基)-5-羥基-6-[3-(甲基氧基)苯基]-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羰基)甘胺酸

36a) 2-((2-氯苯基)甲基)-5-羥基-6-[3-(甲基氧基)苯基]-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯

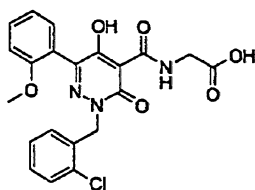
將氫化鈉(103 毫克, 2.58 毫莫耳)於 0°C 下加到實例 35b)化合物(300 毫克, 1.03 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(2.5 毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌 45 分鐘。然後將溫度降至 0°C 並加入 2-氯苯甲基溴(0.13 毫升, 1.03 毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌 2.5 小時，接著加入 1N HCl。以 EtOAc 及 H₂O 稀釋溶液並進行分層。以 EtOAc 反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。以管柱層析

20

純化產物(SiO₂, 40-65% EtOAc/己烷)得到標題化合物為白色固體(294 毫克, 69%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.67 (s, 1 H) 7.50 (td, J=3.60, 2.15 Hz, 1 H) 7.29- 7.40 (m, 3 H) 7.15 - 7.27 (m, 3 H) 7.02 (ddd, J=8.27, 2.59, 1.01 Hz, 1 H) 5.35 (s, 2 H) 4.31 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 3.76 (s, 3 H) 1.29 (t, J=7.07 Hz, 3 H).

36b) N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羥基-6-[3-(甲基氧基)苯基]-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡啶基}羧基)甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(129 毫克, 1.33 毫莫耳)於室溫下加到實例 36a)化合物(275 毫克, 0.66 毫莫耳)之 2-甲氧基乙醇(2.5 毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌 2 小時。讓反應冷卻回到室溫並加入 H₂O。將溶液過濾並加入 1N HCl 以沉澱產物。將固體濾出並以 H₂O 及己烷清洗, 得到標題化合物(232 毫克, 79%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.02 (s, 1 H) 10.21 (t, J=4.29 Hz, 1 H) 7.48 - 7.57 (m, 1 H) 7.24 - 7.42 (m, 6 H) 7.02 - 7.08 (m, 1 H) 5.46 (s, 2 H) 4.14 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 3.77 (s, 3 H).

實例 37



N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羥基-6-[2-(甲基氧基)苯基]-3-酮

基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羰基)甘胺酸

37a) 3-(2-{2-(乙基氧基)-1-[2-(甲基氧基)苯基]-2-酮基亞乙基}胼基)-3-酮基丙酸乙酯 將草酸二乙酯(2.7 毫升, 20.0 毫莫耳)之 THE (40 毫升)及 Et₂O(40 毫莫耳)溶液冷卻至

5 -78°C。逐滴加入 2-甲氧基苯基溴化鎂(1.0 M 之 Et₂O 溶液, 24 毫升, 24.0 毫莫耳)並將溶液於-78°C 氮氣壓下攪拌 2 小時。讓反應達到 0°C 並以 6N HCl 中止反應。加入另外的 Et₂O 及 H₂O 並進行分層。以 Et₂O 反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。將生

10 成的殘餘物溶於 EtOH(40 毫升)。加入 3-胼基-3-酮基丙酸乙酯(3.22 克, 22.0 毫莫耳)和催化性 AcOH(0.2 毫升, 3.49 毫莫耳)及以扁平棒頂端加入些許的 MgSO₄。將反應加熱回流並攪拌至隔夜。將反應冷卻至室溫並過濾。將濾液濃縮並與甲苯共沸數次。以管柱層析純化產物(SiO₂, 20-45%

15 EtOAc/己烷), 得到標題化合物(3.98 克, 59%於 2 步驟)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.41 - 11.75 (m, 1 H) 7.31 - 7.56 (m, 2 H) 6.88 - 7.26 (m, 2 H) 3.98 -4.37 (m, 4H) 3.23-3.82 (m, 5H) 0.95-1.30 (m, 6H).

20 37b) 5-羥基-6-[2-(甲基氧基)苯基]-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將KHMDs(1.78克, 8.92毫莫耳)於室溫下分成數次加到實例37a)化合物(2.00克, 5.95毫莫耳)之1,4-二噁烷(13毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌1小時。加入另外的KHMDs(595毫克, 2.98毫莫耳)並將反應攪拌3小時。

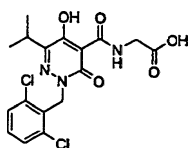
將反應冷卻至室溫並加入1N HCl以沉澱產物。以管柱層析純化產物(SiO₂, 0-4% MeOH/CH₂Cl₂)，然後以CH₂Cl₂/己烷沉澱，得到標題化合物(384毫克, 22%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.94 (s, 1 H) 11.96 (s, 1 H) 7.40 - 7.49 (m, 1 H) 7.24 (dd, J=7.33, 1.77 Hz, 1 H) 7.10 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.02 (td, J=7.39, 0.88 Hz, 1 H) 4.29 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 1.28 (t, J=7.07 Hz, 3 H).

37c) 2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羥基-6-[2-(甲基氧基)苯基]-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡羧酸乙酯 將氫化鈉(70毫克, 1.75毫莫耳)於0°C下加到實例37b)化合物(203毫克, 0.70毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(2.5毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌45分鐘。然後將溫度降至0°C並加入2-氯苯甲基溴(0.13毫升, 1.03毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌4小時，接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 30-55% EtOAc/己烷)得到標題化合物(79毫克, 27%)。LCMS (ES⁺) m/z 415.1 (MH⁺).

37d) N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羥基-6-[2-(甲基氧基)苯基]-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基}羧基)甘胺酸 將甘胺酸，鈉鹽(35毫克, 0.36毫莫耳)於室溫下加到實例37c)化合物(75毫克, 0.18毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(1.5毫升)溶液中。將反應

加熱回流並攪拌1.5小時。讓反應冷卻回到室溫並加入 H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將產物過濾然後溶於MeOH。將溶液濃縮並加入Et₂O。將產物濾出得到標題化合物為灰-白色固體(38毫克, 48%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.76 (s, 1 H) 12.98 (s, 1 H) 10.12 (t, J=5.68 Hz, 1 H) 7.41 - 7.56 (m, 2 H) 7.30 - 7.40 (m, 2 H) 7.29 (dd, J=7.33, 1.77 Hz, 1 H) 7.09 - 7.22 (m, 2 H) 7.04 (td, J=7.45, 0.76 Hz, 1 H) 5.42 (s, 2 H) 4.11 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 3.76 (s, 3 H).

實例 38



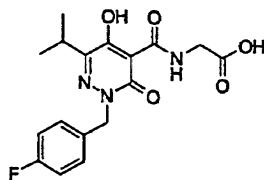
N-[(2,6-二氯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羧基}甘胺酸

38a) 2-[(2,6-二氯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(66 毫克, 1.66 毫莫耳)於 0°C 下加到實例 14a)化合物(150 毫克, 0.66 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(2.5 毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌 30 分鐘。然後將溫度降至 0°C 並加入 2,6-二氯苯甲基溴(159 毫克, 0.66 毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌 3 小時, 接著加入 1N HCl。以 EtOAc 及 H₂O 稀釋溶液並進行分層。以 EtOAc 反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化(SiO₂,

20-50% EtOAc/己烷)得到標題化合物(157 毫克, 62%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 7.47 - 7.55 (m, 2 H) 7.36 - 7.44 (m, 1 H) 5.35 (s, 2 H) 4.29 (q, J=7.16 Hz, 2 H) 3.02 (sept, J=6.74 Hz, 1 H) 1.28 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 0.89 (d, J=6.82 Hz, 6 H).

38b) N-[[2-[(2,6-二氯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基]羰基}甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(74 毫克, 0.76 毫莫耳)於室溫下加到實例 38a)化合物(146 毫克, 0.38 毫莫耳)之 2-甲氧基乙醇(1.5 毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌 2 小時。讓反應冷卻回到室溫並加入 H₂O。將溶液過濾並加入 1N HCl 以沉澱產物。將產物濾出並以 H₂O 及己烷清洗, 到標題化合物(124 毫克, 79%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.83 (s, 1 H) 13.09 (s, 1 H) 10.21 (t, J=5.56 Hz, 1 H) 7.49 - 7.57 (m, 2 H) 7.36 - 7.47 (m, 1 H) 5.47 (s, 2 H) 4.11 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 3.04 (sept, J=6.78 Hz, 1 H) 0.93 (d, J=6.82 Hz, 6 H).

實例 39



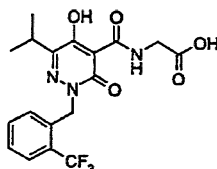
N-[[2-[(4-氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基]羰基}甘胺酸

39a) 2-[(4-氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯 將氫化鈉(66毫克, 1.66毫莫耳)於0°C下加到實例14a)化合物(150毫克, 0.66毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(2.5毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌45分鐘。然後將溫度降至0°C並加入4-氟苯甲基溴(0.08毫升, 0.66毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 20-50% EtOAc/己烷)得到標題化合物(106毫克, 48%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.26 (s, 1 H) 7.33 (ddd, J=12.00, 5.43, 3.03 Hz, 2 H) 7.11 - 7.22 (m, 2 H) 5.12 (s, 2 H) 4.26 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 3.15 (sept, J=6.82 Hz, 1 H) 1.25 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.16 (d, J=6.82 Hz, 6 H).

39b) N-[2-[(4-氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羧基}甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(57毫克, 0.59毫莫耳)於室溫下加到實例39a)化合物(98毫克, 0.29毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(1.5毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將產物濾出並以H₂O及己烷清洗, 得到標題化合物(86毫克, 82%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.87 (s, 1 H) 12.98 (s, 1 H) 10.18 (t, J=5.18 Hz, 1 H) 7.36 (ddd, J=11.87, 5.31, 2.78 Hz, 2 H) 7.10

- 7.24 (m, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 4.10 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 3.18 (sept, J=6.82 Hz, 1 H) 1.20 (d, J=6.82 Hz, 6 H).

實例 40

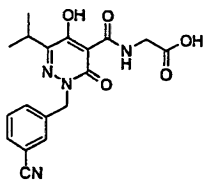


N-[(5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氫-4-嗒吡基)羰基]甘胺酸

40a) 5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(53毫克, 1.33毫莫耳)於0°C下加到實例14a)化合物(120毫克, 0.53毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(2.5毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌30分鐘。然後將溫度降至0°C並加入2-(三氟甲基)-苯甲基溴(127毫克, 0.53毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 20-50% EtOAc/己烷)得到標題化合物(144毫克, 71%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.40 (s, 1 H) 7.77 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.64 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.51 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.10 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 5.34 (s, 2 H) 4.28 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 3.16 (sept, J=6.78 Hz, 1 H) 1.26 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.10 (d, J=6.82 Hz, 6 H).

40b) N-[5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氫-4-噻吡基]羧基]甘胺酸 將甘胺酸，鈉鹽(69 毫克, 0.71 毫莫耳)於室溫下加到實例 40a)化合物(137 毫克, 0.36 毫莫耳)之 2-甲氧基乙醇(1.5 毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌 2 小時。讓反應冷卻回到室溫並加入 H₂O。將溶液過濾並加入 1N HCl 以沉澱產物。將產物濾出並以 H₂O 及己烷清洗，得到標題化合物(136 毫克, 91%)。⁵
¹⁰ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.19 (t, J=3.92 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.62 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 7.51 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 5.42 (s, 2 H) 4.04 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 3.19 (sept, J=7.07 Hz, 1 H) 1.13 (d, J=6.82 Hz, 6 H).

實例 41



N-{[2-[(3-氰基苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羧基}甘胺酸

41a) 2-[(3-氰基苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯 將氫化鈉(53 毫克, 1.33 毫莫耳)於 0°C 下加到實例 14a)化合物(120 毫克, 0.53 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(2.5 毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌 30 分鐘。然後將溫度降至 0°C 並加入 α-溴-間甲

5 苯-脞(104 毫克, 0.53 毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌 3 小時, 接著加入 1N HCl。以 EtOAc 及 H₂O 稀釋溶液並進行分層。以 EtOAc 反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 30-60% EtOAc/己烷)得到標題化合物(95 毫克, 52%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 12.35 (s, 1 H) 7.78 (dt, *J*=6.88, 1.74 Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.52 - 7.63 (m, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 4.27 (q, *J*=7.16 Hz, 2 H) 3.16 (sept, *J*=6.82 Hz, 1 H) 1.26 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.16 (d, *J*=6.82 Hz, 6 H).

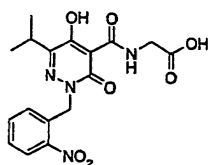
10

41b) N-}[2-[(3-氰基苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基]羧基}甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(54 毫克, 0.56 毫莫耳)於室溫下加到實例41a)化合物(95毫克, 0.28毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(1.5毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將產物濾出並以H₂O及己烷清洗, 得到標題化合物(49毫克, 47%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.92 (s, 1 H) 12.97 (s, 1 H) 10.13 (t, *J*=5.31 Hz, 1 H) 7.73 - 7.82 (m, 2 H) 7.52 - 7.66 (m, 2 H) 5.31 (s, 2 H) 4.09 (d, *J*=5.56 Hz, 2 H) 3.18 (sept, *J*=6.95 Hz, 1 H) 1.19 (d, *J*=6.82 Hz, 6 H).

15

20

實例42



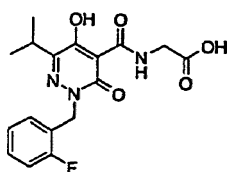
N-({5-羥基-6-(1-甲基乙基)-2-[(2-硝基苯基)甲基]-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羧基)甘胺酸

42a) 5-羥基-6-(1-甲基乙基)-2-[(2-硝基苯基)甲基]-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(88毫克, 2.21毫莫耳)於0°C下加到實例14a)化合物(200毫克, 0.88毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(3.5毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌30分鐘。然後將溫度降至0°C並加入2-硝基苯甲基溴(191毫克, 0.88毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 30-60% EtOAc/己烷)得到標題化合物(206毫克, 65%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 12.37 (s, 1 H) 8.07 (dd, J=8.21, 1.14 Hz, 1 H) 7.72 (td, J=7.58, 1.26 Hz, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 1 H) 7.29 (dd, J=7.71, 1.14 Hz, 1 H) 5.46 (s, 2 H) 4.27 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 3.13 (sept, J=6.78 Hz, 1 H) 1.25 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.09 (d, J=6.82 Hz, 6 H).

42b) N-({5-羥基-6-(1-甲基乙基)-2-[(2-硝基苯基)甲基]-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羧基)甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(107毫克, 1.10毫莫耳)於室溫下加到實例42a)化合物(200毫克, 0.55毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(1.5毫升)溶液中。將反應加

熱回流並攪拌 2 小時。讓反應冷卻回到室溫並加入 H₂O。將溶液過濾並加入 1N HCl 以沉澱產物。將產物濾出並以 H₂O 及己烷清洗，得到標題化合物(157 毫克, 73%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 15.94 (s, 1 H) 12.98 (s, 1 H) 10.08 (t, J=5.43 Hz, 1 H) 8.10 (dd, J=8.08, 1.26 Hz, 1 H) 7.72 (td, J=7.58, 1.26 Hz, 1 H) 7.55 - 7.64 (m, 1 H) 7.31 (dd, J=7.58, 1.01 Hz, 1 H) 5.57 (s, 2 H) 4.10 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 3.16 (sept, J=6.78 Hz, 1 H) 1.13 (d, J=6.82 Hz, 6 H).

10 實例 43



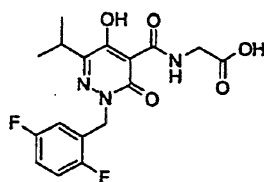
N-([2-[(2-氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-吡啶基]羰基}甘胺酸

43a) 2-[(2-氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-吡啶羧酸乙酯 將氫化鈉(53毫克, 1.33毫莫耳)於0°C下加到實例14a)化合物(120毫克, 0.53毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(2.5毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌30分鐘。然後將溫度降至0°C並加入2-氟苯甲基溴(0.06毫升, 0.53毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時，接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 20-50%

EtOAc/己烷)得到標題化合物(110毫克, 62%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 12.30 (s, 1 H) 7.30 - 7.39 (m, 1 H) 7.10 - 7.26 (m, 3 H) 5.20 (s, 2 H) 4.27 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 3.15 (sept, *J*=6.82 Hz, 1 H) 1.26 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.13 (d, *J*=6.82 Hz, 6 H).

43b) N-{[2-[(2-氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸 將甘胺酸，鈉鹽(64毫克, 0.66毫莫耳)於室溫下加到實例43a)化合物(110毫克, 0.33毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(1.5毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將產物濾出並以H₂O及己烷清洗，得到標題化合物(108毫克, 90%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 15.90 (s, 1 H) 12.96 (s, 1 H) 10.15 (t, *J*=5.56 Hz, 1 H) 7.32 - 7.41 (m, 1 H) 7.13 - 7.30 (m, 3 H) 5.31 (s, 2 H) 4.10 (d, *J*=5.56 Hz, 2 H) 3.17 (sept, *J*=6.86 Hz, 1 H) 1.17 (d, *J*=6.82 Hz, 6 H).

實例44



N-{[2-[(2,5-二氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸

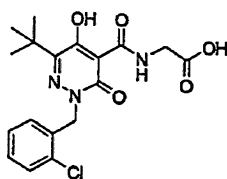
44a) 2-[(2,5-二氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯 將氫化鈉(53毫克, 1.33毫莫耳)於0°C下加到實例14a)化合物(120毫克, 0.53毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(2.5毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌30分鐘。然後將溫度降至0°C並加入2,5-二氟苯甲基溴(0.07毫升, 0.53毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 15-30% EtOAc/己烷)得到標題化合物(133毫克, 71%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.35 (s, 1 H) 7.28 (td, J=9.22, 4.55 Hz, 1 H) 7.15 - 7.25 (m, 1 H) 7.05 (ddd, J=8.84, 5.68, 3.16 Hz, 1 H) 5.18 (s, 2 H) 4.27 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 3.15 (sept, J=6.82 Hz, 1 H) 1.26 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.13 (d, J=6.82 Hz, 6 H).

44b) N-{[2-[(2,5-二氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(69毫克, 0.71毫莫耳)於室溫下加到實例44a)化合物(125毫克, 0.35毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(1.5毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將產物濾出並以H₂O及己烷清洗, 得到標題化合物(112毫克, 84%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.92 (s, 1 H) 12.97 (s, 1 H)

10.12 (t, J=5.56 Hz, 1 H) 7.29 (td, J=9.22, 4.55 Hz, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 1 H) 7.12 (ddd, J=8.91, 5.62, 3.16 Hz, 1 H) 5.29 (s, 2 H) 4.10 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 3.17 (sept, J=6.86 Hz, 1 H) 1.16 (d, J=6.82 Hz, 6 H).

5

實例 45



N-[(2-(2-氯苯基)甲基)-6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-吡啶基]羰基}甘胺酸

10

45a) 3,3-二甲基-2-酮基丁酸乙酯 將DBU(2.1毫升, 14.0毫莫耳)緩慢地加到三甲基丙酮酸(60%水溶液, 2.17克, 10.0毫莫耳)之MTBE (15毫升)懸浮液中。然後加入溴乙烷(1.8毫升, 24.0毫莫耳)。將反應於100°C微波中加熱30分鐘。將反應冷卻並加入10% NaHCO₃(水溶液)。進行分層並以10% NaHCO₃(水溶液)再次清洗有機層。以Et₂O反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮, 得到標題化合物淡黃色油狀物(1.44克, 91%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 4.34 (q, J=7.07 Hz, 4 H) 1.38 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.28(s,9H).

20

45b) 2-[(3-(乙基氧基)-3-酮基丙醯基]亞胼基}-3,3-二甲基丁酸乙酯 將3-胼基-3-酮基丙酸乙酯(2.38克, 16.31毫莫耳)

及催化性AcOH(0.15毫升, 2.62毫莫耳)加到實例45a)化合物(2.15克, 13.59毫莫耳)之EtOH(20毫升)溶液中。將反應於150°C微波中加熱30分鐘。然後將反應冷卻至室溫並於減壓下移除溶劑。以管柱層析純化產物(SiO₂, 15-30% EtOAc/己烷)得到標題化合物(1.66克, 43%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 10.76 - 11.13 (m, 1 H) 4.01 - 4.38 (m, 4 H) 3.39 - 3.61 (m, 2 H) 1.07 - 1.33 (m, 15 H).

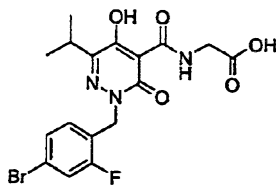
45c) 6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡羧酸乙酯 將KOtBu (1M之t-BuOH溶液, 9.4毫升, 9.38毫莫耳)加到實例45b)化合物(1.79克, 6.25毫莫耳)中。將反應於150°C微波中加熱20分鐘。將反應冷卻並加入H₂O, 接著加入1N HCl以沉澱產物。將固體濾出到標題化合物(1.04克, 69%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.73 (s, 1 H) 12.64 (s, 1 H) 4.30 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 1.30 (s, 9 H) 1.28 (t, J=7.20 Hz, 3 H).

45d) 2-[(2-氯苯基)甲基]-6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡羧酸乙酯 將氫化鈉(42毫克, 1.00毫莫耳)於0°C下加到實例45c)化合物(10毫克, 0.42毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(2毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌30分鐘。然後將溫度降至0°C並加入2-氯苯甲基溴(0.05毫升, 0.42毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以

EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 20-50% EtOAc/己烷)得到標題化合物(106毫克, 69%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 12.67 (s, 1 H) 7.48 (ddd, J=7.14, 5.75, 3.54 Hz, 1 H) 7.28 - 7.37 (m, 2 H) 7.11 - 7.19 (m, 1 H) 5.23 (s, 2 H) 4.29 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 1.23 - 1.30 (m, 12 H).

45e) N-{[2-[(2-氯苯基)甲基]-6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽 (49毫克, 0.51毫莫耳)於室溫下加到實例45d)化合物(93毫克, 0.25毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(1.5毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將產物濾出並以H₂O及己烷清洗，得到標題化合物(79毫克, 81%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.43 (s, 1 H) 12.99 (s, 1 H) 10.26 (t, J=5.56 Hz, 1 H) 7.44-7.53 (m, 1 H) 7.28-7.39 (m, 2H) 7.18-7.24 (m, 1 H) 5.34 (s, 2 H) 4.11 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 1.28 (s, 9 H).

實例46



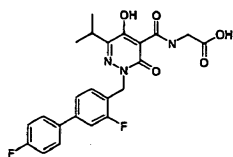
N-{[2-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸

46a) 2-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡乙酯 於5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯(9.5克, 42.0毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(250毫升)溶液於0°C分次加入氫化鈉(60%油溶液, 2.52克, 63.0毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌45分鐘然後冷卻回到0°C並加入4-溴-2-苯甲基溴(12.38克, 46.2毫莫耳)。將反應於周圍溫度攪拌2.5小時, 然後以1N HCl(10毫升)中止反應, 並以水(30毫升)稀釋。以乙酸乙酯(2 x100毫升)萃取水溶液。將有機層組合以水(100毫升)及鹽水(100毫升)清洗, 以硫酸鎂乾燥, 過濾並以旋轉蒸發移除溶劑。以管柱層析純化粗油狀物(10-100%乙酸乙酯之己烷溶液)得到粗產物(8克, 約75%純度, 35%產率)為淡黃色固體。將此物質以rp HPLC純化(C18, 75-90% 乙腈/0.3 M甲酸銨水溶液)得到標題化合物為白色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 1.13 (d, J=6.82 Hz, 6 H) 1.26 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 3.09 - 3.17 (m, 1 H) 4.26 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 5.16 (s, 2 H) 7.21 (t, J=8.08 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J=8.34, 1.77 Hz, 1 H) 7.57 (dd, J=9.73, 1.89 Hz, 1 H) 12.31 (s, 1 H). MS(ES+) m/e 413 [M+H]⁺. 46b)

46b) N-{[2-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸 於500毫升圓

底燒瓶中加入2-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯(9克, 21.78毫莫耳)及甘胺酸鈉鹽(5.28克, 54.4毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(150毫升)溶液並將混合物於135°C回流2小時。將反應混合物以水(50毫升)稀釋並以1N HCl酸化, 得到灰白色沉澱, 將其以過濾收集並以水、己烷及乙醚清洗, 得到N-{[2-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羧基}甘胺酸(7.20克, 16.20毫莫耳, 74.4%產率)。將98%純度之物質於乙醇中再結晶, 產生7.0克的白色晶體粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.91 (s, 1 H)、12.97 (s, 1 H)、10.11 (t, J=5.56 Hz, 1 H)、7.58 (dd, J=9.60, 2.02 Hz, 1 H)、7.40 (dd, J=8.21, 1.64 Hz, 1 H)、7.25 (t, J=8.21 Hz, 1 H)、5.26 (s, 2 H)、4.10 (d, J=5.56 Hz, 2 H)、3.16 (sept, J=6.85, 6.69 Hz, 1 H)、1.16 (d, J=6.82 Hz, 6 H)。MS(ES+) m/e 444 [M+H]⁺。

實例47

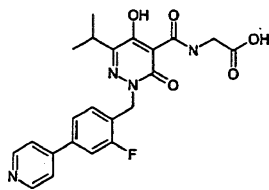


N-{[2-[(3,4'-二氟-4-聯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羧基}甘胺酸

於 5 毫升的微波試管中加入 N-{[2-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羧基}甘胺酸(實例 46(b), 40 毫克, 0.09 毫莫耳)、4-氟苯硼

酸(15.2 毫克, 0.11 毫莫耳)、碳酸鉀(38 毫克, 0.272 毫莫耳)、肆(三苯基膦)鈀(0)(3 毫克, 2.7 微莫耳)、1,4-二噁烷(1.5 毫升)及水(0.500 毫升)。將混合物於 100°C 微波 20 分鐘。將反應混合物以水(5 毫升)稀釋, 以 1N HCl(2 毫升)酸化並以乙酸乙酯(20 毫升)萃取。將有機層以 MgSO₄ 乾燥, 過濾並於減壓下移除溶劑。將粗殘餘物以 HPLC 層析純化(ODS 矽石, 梯度 25-95%乙腈/水(0.1% TFA))得到標題化合物(23.5 毫克, 0.051 毫莫耳, 57 %產率)為白色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.91 (s, 1 H)、12.96 (s, 1 H)、10.15 (t, J=5.31 Hz, 1 H)、7.69 - 7.80 (m, 2 H)、7.55 (dd, J=11.62, 1.77 Hz, 1 H)、7.48 (dd, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H)、7.23 - 7.38 (m, 3 H)、5.34 (s, 2 H)、4.10 (d, J=5.56 Hz, 2 H)、3.19 (m, 1 H)、1.19 (d, J=6.82 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 458 [M+H]⁺.

實例 48



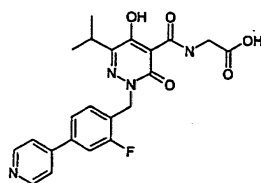
N-{12-[[2-氟-4-(4-吡啶基)苯基]甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸

於 5 毫升的微波試管中加入 N-[[2-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸(實例 46(b), 40 毫克, 0.09 毫莫耳)、(4-硝基苯基)

硼酸(18.1 毫克, 0.11 毫莫耳)、碳酸鉀(38 毫克, 0.272 毫莫耳)、肆(三苯基膦)鈀(0)(3 毫克, 2.7 微莫耳)、1,4-二噁烷(1.5 毫升)及水(0.500 毫升)。將混合物於 100°C 微波 20 分鐘。將反應混合物以水(5 毫升)稀釋, 以 1N HCl(2 毫升)酸化並以乙酸乙酯(20 毫升)萃取。將有機層以 MgSO₄ 乾燥, 過濾並於減壓下移除溶劑。將粗殘餘物以 HPLC 層析純化(ODS 矽石, 梯度 15-95%乙腈/水(0.1% TFA))得到標題化合物(10 毫克, 0.023 毫莫耳, 25 %產率)為白色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 15.93 (s, 1 H)、12.99 (s, 1 H)、10.13 (t, J=5.43 Hz, 1 H)、8.73 (d, J=5.81 Hz, 2 H)、7.91 (d, J=5.56 Hz, 2 H)、7.81 (dd, J=11.37, 1.52 Hz, 1 H)、7.70 (dd, J=8.08, 1.52 Hz, 1 H)、7.43 (t, J=8.08 Hz, 1 H)、5.38 (s, 2 H)、4.10 (d, J=5.56 Hz, 2 H)、3.19 (m, 1 H)、1.19 (d, J=6.82 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 441 [M+H]⁺.

15

實例 49



N-[(6-(1,1-二甲基乙基)-2-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基)羰基]甘胺酸

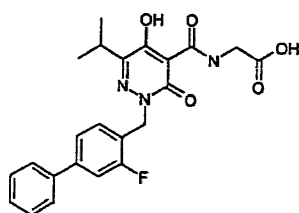
20

49a) 6-(1,1-二甲基乙基)-2-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(42 毫克, 1.00 毫莫耳)於 0°C 下加到實例 45c) 化合物(100 毫克,

0.42毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(2毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌30分鐘。然後將溫度降至0°C並加入4-第三丁基苯甲基溴(0.08毫升, 0.42毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 20-50% EtOAc/己烷)得到標題化合物(116毫克, 72%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.56 (s, 1 H) 7.36 (ddd, J=8.46, 2.15, 2.02 Hz, 2 H) 7.23 (d, J=8.59 Hz, 2H) 5.08 (s, 2H) 4.27 (q, J=7.16 Hz, 2H) 1.33 (s, 9 H) 1.22 - 1.29 (m, 12 H).

49b) N-[(6-(1,1-二甲基乙基)-2-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基)羰基]甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(54毫克, 0.55毫莫耳)於室溫下加到實例49a)化合物(107毫克, 0.28毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(1.5毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將產物濾出並以H₂O及己烷清洗, 得到標題化合物(68毫克, 59%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.36 (s, 1 H) 12.98 (s, 1 H) 10.30 (t, J=5.43 Hz, 1 H) 7.37 (ddd, J=8.46, 2.15, 2.02 Hz, 2 H) 7.25 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 4.09 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 1.35 (s, 9 H) 1.25 (s, 9 H).

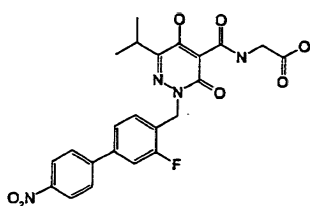
實例 50



N-[[2-[(3-氟-4-聯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基 1 羰基}甘胺酸

- 5 於 5 毫升的微波試管中加入 N-[[2-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸(實例 46(b), 40 毫克, 0.09 毫莫耳)、苯基硼酸(13.2 毫克, 0.11 毫莫耳)、碳酸鉀(38 毫克, 0.272 毫莫耳)、肆(三
- 10 苯基磷)鈣(0)(3 毫克, 2.7 微莫耳)、1,4-二噁烷(1.5 毫升)及水(0.500 毫升)。將混合物於 100°C 微波 20 分鐘。將反應混合物以水(5 毫升)稀釋, 以 1N HCl(2 毫升)酸化並以乙酸乙酯(20 毫升)萃取。將有機層以 MgSO₄ 乾燥, 過濾並於減壓下移除溶劑。將粗殘餘物以 HPLC 層析純化(ODS 矽石, 梯度 15-95%乙腈/水(0.1% TFA)), 得到標題化合物(10 毫克, 0.023 毫莫耳, 25 %產率)為白色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.91 (s, 1 H)、12.97 (br. s., 1 H)、10.16 (t, J=5.56 Hz, 1 H)、7.69 (d, J=7.33 Hz, 2 H)、7.55 (dd, J=11.62, 1.52 Hz, 1 H)、7.51 - 7.43 (m, 3 H)、7.38 - 7.42 (m, 1 H)、7.35 (t, J=7.96 Hz, 1 H)、5.34 (s, 2 H)、4.10 (d, J=5.81 Hz, 2 H)、3.18 (sept, J=6.82 Hz, 1 H)、1.19 (d, J=6.82 Hz, 6 H).
- 20 MS(ES⁺) m/e 440 [M+H]⁺.

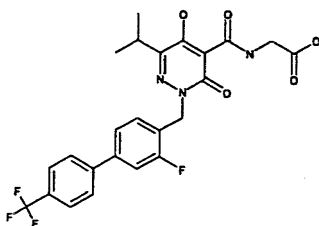
實例 51



N-{[2-[(3-氟-4'-硝基-4-聯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸

- 5 於 5 毫升的微波試管中加入 *N*-{[2-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸(實例 46(b), 1 克, 2.261 毫莫耳)、4-硝基苯硼酸(0.377 克, 2.261 毫莫耳)、碳酸鉀(0.938 克, 6.78 毫莫耳)、肆(三苯基膦)鈀(0)(0.078 克, 0.068 毫莫耳)、1,4-二噁烷(5 毫升)及
- 10 水(1.667 毫升)。將混合物於 100°C 微波 20 分鐘。將反應混合物以水(10 毫升)稀釋及以 1N HCl 酸化, 得到灰白色沉澱將其過濾收集。將產物之混合物以 HPLC 層析純化(ODS 矽石, 梯度 10-100%乙腈/水(0.1% TFA)), 得到標題化合物(450 毫克, 0.920 毫莫耳, 40.7 %產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15.93 (s, 1 H)、12.97 (br. s., 1 H)、10.14 (t, *J*=5.68 Hz, 1 H)、8.30 (td, *J*=9.16, 2.65, 2.34 Hz, 2 H)、8.01 (td, *J*=9.16, 2.65, 2.34 Hz, 2 H)、7.73 (dd, *J*=11.37, 1.77 Hz, 1 H)、7.63 (dd, *J*=7.96, 1.89 Hz, 1 H)、7.41 (t, *J*=7.96 Hz, 1 H)、5.37 (s, 2 H)、4.10 (d, *J*=5.56 Hz, 2 H)、3.19 (sept, *J*=6.86
- 20 Hz, 1 H)、1.19 (d, *J*=6.82 Hz, 6 H). MS(ES⁺) *m/e* 485 [M+H]⁺.

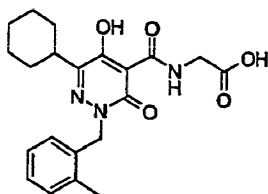
實例 52



N-([2-([3-氟-4'-(三氟甲基)-4-聯苯基]甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸

- 5 於 5 毫升的微波試管中加入 N-([2-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸(實例 46(b), 40 毫克, 0.09 毫莫耳)、(4-三氟甲基-苯基)硼酸(18.1 毫克, 0.11 毫莫耳)、碳酸鉀(38 毫克, 0.272 毫莫耳)和肆(三苯基膦)鈾(0)(3 毫克, 2.7 微莫耳)、1,4-二噁烷
- 10 (1.5 毫升)及水(0.500 毫升)。將混合物於 100°C 微波 20 分鐘。將反應混合物以水(5 毫升)稀釋, 以 1N HCl(2 毫升)酸化並以乙酸乙酯(20 毫升)萃取。將有機層以 MgSO₄ 乾燥, 過濾並於減壓下移除溶劑。將粗殘餘物以 HPLC 層析
- 15 純化(ODS 矽石, 梯度 15-95% 乙腈/水(0.1% TFA)), 得到標題化合物(25 毫克, 0.049 毫莫耳, 55 %產率)為白色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.88 (s, 1 H)、12.95 (s, 1 H)、10.15 (t, J=6.06 Hz, 1 H)、7.93 (d, J=8.08 Hz, 2 H)、7.83 (d, J=8.59 Hz, 2 H)、7.67 (dd, J=11.37, 1.77 Hz, 1 H)、7.58 (dd, J=7.96, 1.89 Hz, 1 H)、7.39 (t, J=7.96 Hz, 1 H)、
- 20 5.36 (s, 2 H)、4.09 (d, J=5.56 Hz, 2 H)、3.19 (m, 1 H)、1.19 (d, J=6.82 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 508 [M+H]⁺.

實例 53



N-({6-環己基-5-羥基-2-[(2-甲基苯基)甲基]-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基}羰基)甘胺酸

- 5 53a) 3-{2-[1-環己基-2-(乙基氧基)-2-酮基亞乙基]胼基}-3-酮基丙酸乙酯 將草酸二乙酯(4.1毫升, 30.0毫莫耳)之THF環己基溴化鎂(1.0 M之THF溶液, 36毫升, 36.0毫莫耳)並將溶液於-78°C氮氣壓下攪拌1.5小時。讓反應達到0°C並以6N HCl中止反應。加入Et₂O及H₂O並進行分層。以Et₂O反萃取
- 10 水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。將生成的殘餘物溶於EtOH(20毫升)並置於二支微波小瓶中分溶。於各小瓶加入3-胼基-3-酮基丙酸乙酯(2.41克, 18.0毫莫耳)和催化性AcOH (0.2毫升, 3.50毫莫耳)。將反應於150°C加熱1小時。將反應冷卻並於圓底燒瓶中組合。於減壓下移除溶劑並將生成的殘餘物與甲苯共沸數次。以管柱層析純化產物(SiO₂, 10-30% EtOAc/己烷)得到標題化合物(1.93克, 21%於2個步驟)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.44 - 11.78 (m, 1 H) 3.99 - 4.34 (m, 4 H) 3.44 - 3.67 (m, 2H) 2.52-2.63 (m, 1H) 1.52- 1.84 (m, 5 H)
- 20 1.04 - 1.37 (m, 11 H).

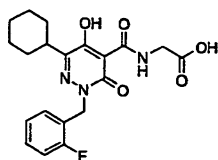
53b) 6-環己基-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯

將KHMDs(1.24克, 6.19毫莫耳)於室溫下分成數次加到實例53a)化合物(1.29克, 4.13毫莫耳)之1,4-二噁烷溶液中。將反應加熱回流並攪拌3小時。將反應冷卻至室溫並加入6N HCl以沉澱產物。將固體濾出並以H₂O及己烷清洗數次, 得到標題化合物(795毫克, 72%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.64 (s, 1 H) 12.29 (s, 1 H) 4.28 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 2.69 - 2.88 (m, 1 H) 1.60 - 1.88 (m, 5 H) 1.29 - 1.41 (m, 4 H) 1.27 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 0.97 - 1.24 (m, 1 H).

53c) 6-環己基-5-羥基-2-[(2-甲基苯基)甲基]-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯 將氫化鈉(38毫克, 0.94毫莫耳)於0°C下加到實例53b)化合物(100毫克, 0.38毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(1.5毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌30分鐘。然後將溫度降至0°C並加入2-甲基苯基溴(0.05毫升, 0.38毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 15-30% EtOAc/己烷)得到標題化合物(88毫克, 62%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.22 (s, 1 H) 7.06 - 7.22 (m, 3 H) 7.01 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 5.14 (s, 2 H) 4.26 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 2.77 - 2.91 (m, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 1.55 - 1.89 (m, 5 H) 1.28 - 1.42 (m, 4 H) 1.25 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.05 - 1.23 (m, 1 H).

53d) N-({6-環己基-5-羥基-2-[(2-甲基苯基)甲基]-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基}羰基)甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(45 毫克, 0.46 毫莫耳)於室溫下加到實例 53c)化合物(86 毫克, 0.23 毫莫耳)之 2-甲氧基乙醇(1.5 毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌 2 小時。讓反應冷卻回到室溫並加入 H₂O。將溶液過濾並加入 1N HCl 以沉澱產物。將產物濾出並以 H₂O 及己烷清洗, 得到標題化合物(43 毫克, 47%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.87 (s, 1 H) 12.97 (s, 1 H) 10.19 (t, J=5.56 Hz, 1 H) 7.08 - 7.25 (m, 3 H) 7.02 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 5.25 (s, 2 H) 4.10 (d, J=5.81 Hz, 2H) 2.80-2.94 (m, 1H) 2.38 (s, 3H) 1.63-1.91 (m, 5H) 1.12- 1.45 (m, 5 H).

實例 54



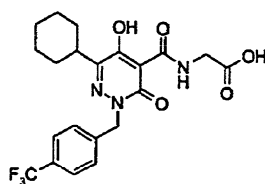
15 N-({6-環己基-2-[(2-氟苯基)甲基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基}羰基)甘胺酸

54a) 6-環己基-2-[(2-氟苯基)甲基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡羧酸乙酯 將氫化鈉(38 毫克, 0.94 毫莫耳)於 0°C 下加到實例 53b)化合物(100 毫克, 0.38 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(1.5 毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌 30 分鐘。然後將溫度降至 0°C 並加入 2-氟苯甲基溴(0.05 毫升, 0.38 毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌 3 小時, 接著加入 1N HCl。以 EtOAc 及 H₂O 稀釋溶液並進行分層。以

EtOAc 反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗，乾燥 (MgSO₄)，過濾並濃縮。以管柱層析純化產物 (SiO₂, 15-30% EtOAc/己烷) 得到標題化合物 (64 毫克, 45%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.27 (s, 1 H) 7.31 - 7.39 (m, 1 H) 7.11 - 7.24 (m, 3 H) 5.20 (s, 2 H) 4.26 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 2.78 - 2.89 (m, 1 H) 1.61 - 1.87 (m, 5 H) 1.28 - 1.40 (m, 4 H) 1.25 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.08-1.22 (m, 1 H).

54b) N-({6-環己基-2-[(2-氟苯基)甲基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基}羰基)甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽 (32 毫克, 0.33 毫莫耳) 於室溫下加到實例 54a) 化合物 (61 毫克, 0.16 毫莫耳) 之 2-甲氧基乙醇 (1.5 毫升) 溶液中。將反應加熱回流並攪拌 2 小時。讓反應冷卻回到室溫並加入 H₂O。將溶液過濾並加入 1N HCl 以沉澱產物。將產物濾出並以 H₂O 及己烷清洗，得到標題化合物 (30 毫克, 46%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.90 (s, 1 H) 12.96 (s, 1 H) 10.14 (t, J=5.68 Hz, 1 H) 7.31 - 7.41 (m, 1 H) 7.11 - 7.29 (m, 3 H) 5.30 (s, 2 H) 4.09 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 2.78 - 2.93 (m, 1 H) 1.61 - 1.91 (m, 5 H) 1.08 - 1.44 (m, 5 H).

實例 55



N-[(6-環己基-5-羥基-3-酮基-2-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氫-4-噻吡基)羰基]甘胺酸

55a) 6-環己基-5-羥基-3-酮基-2-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯 將氫化鈉(38毫克, 0.94毫莫耳)

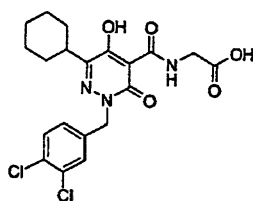
5 耳)於0°C下加到實例53b)化合物(100毫克, 0.38毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(1.5毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌30分鐘。然後將溫度降至0°C並加入4-(三氟甲基)-
10 苯甲基溴(90毫克, 0.38毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 15-30% EtOAc/己烷)得到標題化合物(103毫克, 64%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.30 (s, 1 H) 7.72 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.46 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 4.26 (q, J=7.07 Hz, 2H) 2.79-2.89 (m, H) 1.61-1.90 (m, 5H) 1.29-1.44 (m, 4 H) 1.25 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.12 - 1.22 (m, 1 H).

55b) N-[(6-環己基-5-羥基-3-酮基-2-{[4-(三氟甲基)苯基]

20 甲基}-2,3-二氫-4-噻吡基)羰基]甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(45毫克, 0.47毫莫耳)於室溫下加到實例55a)化合物(99毫克, 0.23毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(1.5毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將產物濾出並以H₂O

及己烷清洗，得到標題化合物(49 毫克, 47%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.40 (br. s., 1 H) 7.70 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.46 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 5.27 (s, 2 H) 3.93 (d, J=5.31 Hz, 2 H) 2.81 - 2.97 (m, 1 H) 1.61 - 1.90 (m, 5H) 1.12-1.45 (m,5H).

實例 56



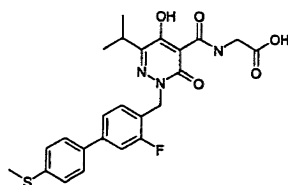
N-({6-環己基-2-[(3,4-二氯苯基)甲基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-吡啶基}羰基)甘胺酸

56a) 6-環己基-2-[(3,4-二氯苯基)甲基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-吡啶羧酸乙酯 將氫化鈉(38毫克, 0.94毫莫耳)於0°C下加到實例53b)化合物(100毫克, 0.38毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(1.5毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌30分鐘。然後將溫度降至0°C並加入3,4-二氯苯甲基溴(0.07毫升, 0.48毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時，接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 15-35% EtOAc/己烷)得到標題化合物(113毫克, 70%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.32 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.23 (dd, J=8.34, 2.02 Hz, 1 H) 5.14

(s, 2 H) 4.26 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 2.78 - 2.91 (m, 1 H)
1.62-1.87(m,5 H) 1.29-1.44 (m, 4H) 1.25 (t, J=7.07 Hz, 3H)
1.13-1.22 (m, 1H).

- 5 56b) N-({6-環己基-2-[(3,4-二氯苯基)甲基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基}羧基)甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(44毫克, 0.45毫莫耳)於室溫下加到實例56a)化合物(96毫克, 0.23毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(1.5毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾
- 10 並加入1N HCl以沉澱產物。將產物濾出並以H₂O及己烷清洗, 得到標題化合物(77毫克, 74%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.91 (s, 1 H) 12.98 (s, 1 H) 10.12 (t, J=5.56 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.26 (dd, J=8.34, 2.02 Hz, 1 H) 5.25 (s, 2 H) 4.09 (d, =5.81 Hz, 2 H) 2.76 - 2.93 (m, 1 H) 1.62 - 1.93 (m, 5 H) 1.10 -1.50 (m, 5H).
- 15

實例 57

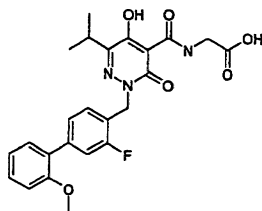


- 20 N-([2-([3-氟-4'-(甲基硫基)-4-聯苯基]甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基]羧基}甘胺酸

於 5 毫升的微波試管中加入 N-([2-[(4-溴-2-氟苯基)甲

基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羧基}甘胺酸(實例 46(b), 75 毫克, 0.17 毫莫耳)、[4-(甲基硫基)苯基]硼酸(34 毫克, 0.20 毫莫耳)、碳酸鉀(70 毫克, 0.51 毫莫耳)和肆(三苯基膦)鈰(0)(6 毫克, 5 微莫耳)、1,4-二噁烷(1.5 毫升)及水(0.500 毫升)。將混合物於 100°C 微波 20 分鐘。將反應混合物以水(5 毫升)稀釋, 以 1N HCl(2 毫升)酸化並以乙酸乙酯(20 毫升)萃取。將有機層以鹽水清洗, 以 MgSO₄ 乾燥, 過濾並於減壓下移除溶劑。將粗殘餘物以低壓逆相 c18 純化(ODS 矽石, 梯度 15-95% 乙腈/水), 得到標題化合物(5 毫克, 0.010 毫莫耳, 6%產率)為灰白色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.92 (s, 1 H)、12.95 (s, 1 H)、10.16 (t, J=5.43 Hz, 1 H)、7.65 (d, J=8.34 Hz, 2 H)、7.54 (dd, J=11.62, 1.52 Hz, 1 H)、7.48 (dd, J=7.96, 1.64 Hz, 1 H)、7.30 - 7.38 (m, 3 H)、5.33 (s, 2 H)、4.10 (d, J=5.81 Hz, 2 H)、3.31 - 3.34 (m, 3 H)、3.18 (m, 1 H)、1.19 (d, J=6.82 Hz, 6 H). MS(ES⁺) m/e 486 [M+H]⁺.

實例 58

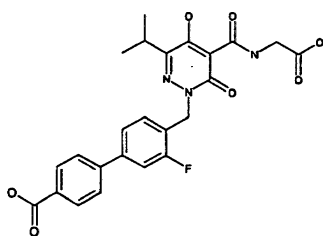


N-[[2-[[3-氟-2'-(甲基氧基)-4-聯苯基]甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羧基}甘胺酸

於 5 毫升的微波試管中加入 N-[[2-[(4-溴-2-氟苯基)甲

基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羧基} 甘胺酸(實例 46(b), 75 毫克, 0.17 毫莫耳)、2-甲氧基苯基硼酸(31 毫克, 0.20 毫莫耳)、碳酸鉀(70 毫克, 0.51 毫莫耳)和 5 肆(三苯基膦)鈀(0)(6 毫克, 5 微莫耳)、1,4-二噁烷(1.5 毫升)及水(0.500 毫升)。將混合物於 100°C 微波 20 分鐘。將反應混合物以水(5 毫升)稀釋, 以 1N HCl(2 毫升)酸化並以乙酸乙酯(20 毫升)萃取。將有機層以鹽水清洗, 以 MgSO₄ 乾燥, 過濾並於減壓下移除溶劑。將粗殘餘物以 HPLC 層析純化(ODS 矽石, 梯度 15-95%乙腈/水), 得到標題化合物 10 (25 毫克, 0.053 毫莫耳, 31 %產率)為白色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.91 (s, 1 H)、12.93 (br. s., 1 H)、10.16 (t, J=5.56 Hz, 1 H)、7.23 - 7.41 (m, 5 H)、7.12 (d, J=7.83 Hz, 1 H)、7.03 (dt, J=7.39, 0.88 Hz, 1 H)、5.33 (s, 2 H)、4.10 (d, J=5.81 Hz, 2 H)、3.77 (s, 3 H)、3.19 (sept, J=6.86 Hz, 1 H)、1.20 (d, J=6.82 Hz, 6 H). MS(ES⁺) m/e 470 [M+H]⁺.

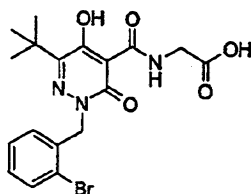
實例 59



20 4'-([5-{{(羧基甲基)胺基}羧基}-4-羥基-3-(1-甲基乙基)-6-酮基-1(6H)-噻吡基]甲基}-3'-氟-4-聯苯羧酸

於5毫升的微波試管中加入N- $\{[2-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基]羰基\}$ 甘胺酸(實例46(b), 75毫克, 0.17毫莫耳)、4-羧基苯硼酸(34毫克, 0.20毫莫耳)、碳酸鉀(70毫克, 0.51毫莫耳)和肆(三苯基膦)鈣(0)(6毫克, 5微莫耳)、1,4-二噁烷(1.5毫升)及水(0.500毫升)。將混合物於100°C微波20分鐘。將反應混合物以水(5毫升)稀釋, 以1N HCl(2毫升)酸化並以乙酸乙酯(20毫升)萃取。將有機層以鹽水清洗, 以MgSO₄乾燥, 過濾並於減壓下移除溶劑。將粗殘餘物以HPLC層析純化(ODS矽石, 梯度15-95%乙腈/水(0.1% TFA)), 得到標題化合物(20毫克, 0.041毫莫耳, 24 %產率)為白色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.93 (s, 1 H)、13.03 (br. s., 2 H)、10.15 (t, J=5.43 Hz, 1 H)、8.01 (d, J=8.34 Hz, 2 H)、7.83 (d, J=8.59 Hz, 2 H)、7.64 (dd, J=11.37, 1.77 Hz, 1 H)、7.57 (dd, J=7.96, 1.64 Hz, 1 H)、7.38 (t, J=7.96 Hz, 1 H)、5.35 (s, 2 H)、4.10 (d, J=5.81 Hz, 2 H)、3.19 (sept, J=6.86 Hz, 1 H)、1.19 (d, J=6.82 Hz, 6 H). MS(ES⁺) m/e 484 [M+H]⁺.

實例 60



N- $\{[2-[(2-溴苯基)甲基]-6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基]羰基\}$ 甘胺酸

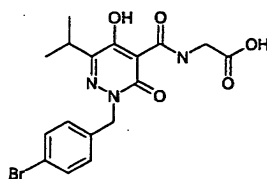
60a) 2-[(2-溴苯基)甲基]-6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯 將氫化鈉(37毫克, 0.92毫莫耳)於0°C下加到實例45c)化合物(100毫克, 0.42毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(1.5毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌30分鐘。然後將溫度降至0°C並加入2-溴苯甲基溴(104毫克, 0.42毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 10-30% EtOAc/己烷)得到標題化合物(96毫克, 56%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.68 (s, 1 H) 7.65 (dd, J=8.08, 1.26 Hz, 1 H) 7.36 (td, J=7.52, 1.14 Hz, 1 H) 7.25 (td, J=7.64, 1.64 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=7.71, 1.64 Hz, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 4.29 (q, J=7.16 Hz, 2 H) 1.25(s,9H) 1.23 - 1.30 (m, 3 H).

60b) N-[[2-[(2-溴苯基)甲基]-6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羧基]甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(44毫克, 0.45毫莫耳)於室溫下加到實例60a)化合物(93毫克, 0.23毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(2毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將產物濾出並以H₂O及己烷清洗, 得到標題化合物(29毫克, 29%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.43 (s, 1 H) 12.99 (s, 1 H) 10.26 (t,

J=5.18 Hz, 1 H) 7.67 (dd, J=7.96, 1.14 Hz, 1 H) 7.37 (td, J=7.58, 1.26 Hz, 1 H) 7.27 (td, J=7.71, 1.77 Hz, 1 H) 7.16 (dd, J=7.71, 1.64 Hz, 1 H) 5.31 (s, 2 H) 4.11 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 1.27 (s, 9H).

5

實例61



N-[[2-[(4-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸

10

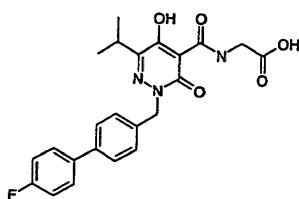
於 0°C 於 5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯(實例 46a, 1.32 克, 5.83 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(30 毫升)溶液中分次加入氫化鈉(0.5 克, 14.58 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 30 分鐘, 然後冷卻回到 0°C 並加入 4-溴苯甲基溴(1.46 克, 5.83 毫莫耳)。將混合物於周圍溫度下攪拌 2 小時, 然後以 1N HCl(10 毫升)中止反應。以酸乙酯萃取(2 x 50 毫升)水溶液, 將有機層組合, 以硫酸鎂乾燥, 過濾並以旋轉蒸發移除溶劑。將粗殘餘物溶於 2-甲氧基乙醇(10 毫升), 置於 20 毫升微波試管中並加入甘胺酸鈉鹽(0.75 克, 7.7 毫莫耳)。將混合物於 150°C 微波 20 分鐘, 以水(15 毫升)稀釋並以 1N HCl 酸化以產生沉澱。過濾收集沉澱並乾燥, 得到產物為灰白色固體(0.750 克, 1.77 毫莫耳, 30.3%)。¹H NMR (400 MHz,

20

DMSO-d₆) δ ppm 15.89 (s, 1 H)、12.97 (s, 1 H)、10.16 (t, J=5.31 Hz, 1 H)、7.55 (d, J=8.34 Hz, 2 H)、7.26 (d, J=8.34 Hz, 2 H)、5.22 (s, 2 H)、4.10 (d, J=5.81 Hz, 2 H)、3.18 (m, 1 H)、1.19 (d, J=6.82 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 425 [M+H]⁺.

5

實例 62



N-([2-((4'-氟-4-聯苯基)甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸

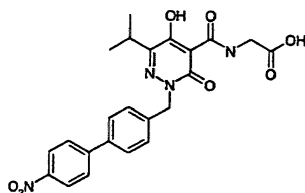
10

於 5 毫升的微波試管中加入 N-([2-((4-溴苯基)甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸(實例 61, 40 毫克, 0.094 毫莫耳)、4-氟苯硼酸(14 毫克, 0.10 毫莫耳)、碳酸鉀(40 毫克, 0.290 毫莫耳)及肆(三苯基膦)鈰(0)(6 毫克, 5 微莫耳)之 1,4-二噁烷(1.5 毫升)及水(0.500 毫升)溶液。將混合物於 100°C 微波 20 分鐘, 以水(5 毫升)稀釋, 以 1N HCl(2 毫升)酸化並以乙酸乙酯(20 毫升)萃取。將有機層以鹽水清洗, 以 MgSO₄ 乾燥, 過濾並於減壓下移除溶劑。將粗殘餘物以 HPLC 層析純化(ODS 矽石, 梯度 15-95% 乙腈/水(0.1% TFA)), 得到標題化合物(16.6 毫克, 0.038 毫莫耳, 40 % 產率)為白色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.88 (s, 1 H)、12.99 (br. s., 1 H)、10.20 (t, J=5.56 Hz, 1 H)、7.65 - 7.74 (m, 2 H)、7.62 (d, J=8.08 Hz, 2

20

H)、7.39 (d, J=8.34 Hz, 2 H)、7.23 - 7.33 (m, 2 H)、5.29 (s, 2 H)、4.10 (d, J=5.81 Hz, 2 H)、3.20 (sept, J=6.78 Hz, 1 H)、1.22 (d, J=6.82 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 440 [M+H]⁺.

5 實例 63

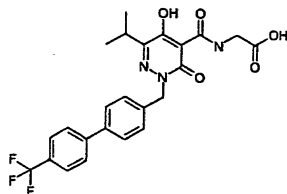


N-({5-羥基-6-(1-甲基乙基)-2-1(4'-硝基-4-聯苯基)甲基]-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羰基)甘胺酸

於 5 毫升的微波試管中加入 N-{{2-[(4-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸(實例 61, 40 毫克, 0.094 毫莫耳)、4-硝基苯硼酸(19 毫克, 0.10 毫莫耳)、碳酸鉀(40 毫克, 0.290 毫莫耳)和肆(三苯基膦)鈰(0)(6 毫克, 5 微莫耳)之 1,4-二噁烷(1.5 毫升)及水(0.500 毫升)溶液。將混合物於 100°C 微波 20 分鐘, 以水(5 毫升)稀釋, 以 1N HCl(2 毫升)酸化並以乙酸乙酯(20 毫升)萃取。將有機層以鹽水清洗, 以 MgSO₄ 乾燥, 過濾並於減壓下移除溶劑。將粗殘餘物以 HPLC 層析純化(ODS 矽石, 梯度 15-95% 乙腈/水(0.1% TFA)), 得到標題化合物(16.8 毫克, 0.036 毫莫耳, 38 % 產率)為白色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.90 (s, 1 H)、12.96 (br. s., 1 H)、10.19 (t, J=5.05 Hz, 1 H)、8.30 (ddd, J=9.09, 2.53, 2.27 Hz, 2 H)、7.95 (ddd, J=9.35, 2.53, 2.27 Hz, 2 H)、7.78 (d, J=8.34 Hz, 2 H)、

7.45 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H)、5.33 (s, 2 H)、4.10 (d, $J=5.56$ Hz, 2 H)、3.20 (qq, $J=7.07, 6.87$ Hz, 1 H)、1.22 (d, $J=6.82$ Hz, 6 H).
MS(ES+) m/e 467 [M+H]⁺.

5 實例 64

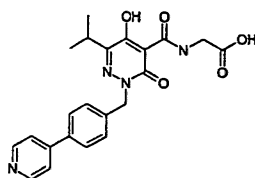


N-[(5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡啶基)羰基]甘胺酸
4'-{(三氟甲基)-4-聯苯基}甲基

於 5 毫升的微波試管中加入 *N*-{[2-[(4-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡啶基]羰基}甘胺酸(實例 61, 40 毫克, 0.094 毫莫耳)、4-三氟甲基苯基硼酸(22 毫克, 0.10 毫莫耳)、碳酸鉀(40 毫克, 0.290 毫莫耳)和肆(三苯基膦)鈣(0)(6 毫克, 5 微莫耳)之 1,4-二噁烷(1.5 毫升)及水(0.500 毫升)溶液。將混合物於 100°C 微波 20 分鐘，以水(5 毫升)稀釋，以 1N HCl(2 毫升)酸化並以乙酸乙酯(20 毫升)萃取。將有機層以鹽水清洗，以 MgSO₄ 乾燥，過濾並於減壓下移除溶劑。將粗殘餘物以 HPLC 層析純化(ODS 矽石，梯度 15-95%乙腈/水(0.1% TFA))，得到標題化合物(17.1 毫克, 0.035 毫莫耳, 37 %產率)為白色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15.89 (s, 1 H)、12.98 (br. s., 1 H)、10.19 (t, $J=5.68$ Hz, 1 H)、7.88 (d, 2 H)、7.81 (d, 2 H)、7.72 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H)、7.43 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H)、5.32 (s,

2 H)、4.10 (d, J=5.56 Hz, 2 H)、3.20 (sept, J=6.78 Hz, 1 H)、1.22 (d, J=6.82 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 490 [M+H]⁺.

實例 65

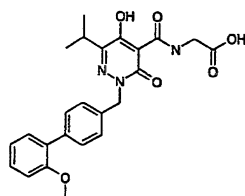


N-[(5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-吡啶基)羰基]甘胺酸
甲基}-2,3-二氫-4-吡啶基)羰基]甘胺酸

於 5 毫升的微波試管中加入 N-{[2-[(4-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-吡啶基]羰基}甘胺酸(實例 61, 40 毫克, 0.094 毫莫耳)、4-吡啶基硼酸(14 毫克, 0.10 毫莫耳)、碳酸鉀(40 毫克, 0.290 毫莫耳)和肆(三苯基膦)鈰(0)(6 毫克, 5 微莫耳)之 1,4-二噁烷(1.5 毫升)及水(0.500 毫升)溶液。將混合物於 100°C 微波 20 分鐘, 以水(5 毫升)稀釋, 以 1N HCl(2 毫升)酸化並以乙酸乙酯(20 毫升)萃取。將有機層以鹽水清洗, 以 MgSO₄ 乾燥, 過濾並於減壓下移除溶劑。將粗殘餘物以 HPLC 層析純化(ODS 矽石, 梯度 15-95%乙腈/水(0.1% TFA)), 得到標題化合物(11.0 毫克, 0.026 毫莫耳, 28 %產率)為白色粉末。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.91 (s, 1 H)、13.01 (s, 1 H)、10.17 (t, J=5.56 Hz, 1 H)、8.80 (d, J=6.32 Hz, 2 H)、8.04 (d, J=6.32 Hz, 2 H)、7.91 (d, J=8.34 Hz, 2 H)、7.49 (d, J=8.34 Hz, 2 H)、5.35 (s, 2 H)、4.10 (d, J=5.56 Hz, 2 H)、3.20 (m, 1 H)、1.22

(d, J=6.82 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 423 [M+H]⁺.

實例 66

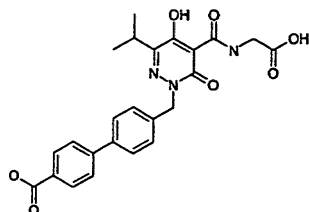


5 N-[(5-羥基-6-(1-甲基乙基)-2-{[2'-(甲基氧基)-4-聯苯基]甲基}-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基)羧基]甘胺酸

於 5 毫升的微波試管中加入 N-[[2-[(4-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羧基]甘胺酸(實例 61, 40 毫克, 0.094 毫莫耳)、2-甲氧基苯基硼酸(17.2 毫克, 0.10 毫莫耳)、碳酸鉀(40 毫克, 0.290 毫莫耳)和肆(三苯基膦)鈀(0)(6 毫克, 5 微莫耳)之 1,4-二噁烷(1.5 毫升)及水(0.500 毫升)溶液。將混合物於 100°C 微波 20 分鐘, 以水(5 毫升)稀釋, 以 1N HCl(2 毫升)酸化並以乙酸乙酯(20 毫升)萃取。將有機層以鹽水清洗, 以 MgSO₄ 乾燥, 過濾並於減壓下移除溶劑。將粗殘餘物以 HPLC 層析純化(ODS 矽石, 梯度 15-95%乙腈/水(0.1% TFA)), 得到標題化合物(15.0 毫克, 0.033 毫莫耳, 35 %產率)為白色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.88 (s, 1 H)、12.97 (s, 1 H)、10.21 (t, J=5.94 Hz, 1 H)、7.41 - 7.47 (m, 2 H)、7.31 - 7.37 (m, 3 H)、7.26 (dd, J=7.58, 1.77 Hz, 1 H)、7.10 (d, J=7.58 Hz, 1 H)、7.01 (dt, .7.45, 1.01 Hz, 1 H)、5.28 (s, 2 H)、4.10 (d, J=5.81 Hz, 2 H)、3.74 (s, 3 H)、3.20 (m, 1 H)、1.23 (d, J=6.82

Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 452 [M+H]⁺.

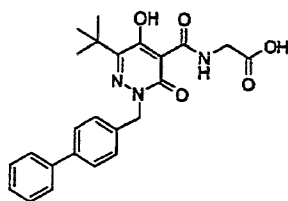
實例 67



5 4'-{[5-{(羧基甲基)胺基]羰基}-4-羥基-3-(1-甲基乙基)-6-
酮基-1(6H)-嗒吡基]甲基}-4-聯苯羧酸

於 5 毫升的微波試管中加入 N-{[2-[(4-溴苯基)甲基]-5-
羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺
酸(實例 61, 40 毫克, 0.094 毫莫耳)、4-羧基苯硼酸(19 毫克,
10 0.10 毫莫耳)、碳酸鉀(40 毫克, 0.290 毫莫耳)和肆(三苯基
磷)鈾(0)(6 毫克, 5 微莫耳)之 1,4-二噁烷(1.5 毫升)及水
(0.500 毫升)溶液。將混合物於 100°C 微波 20 分鐘, 以水
(5 毫升)稀釋, 以 1N HCl(2 毫升)酸化並以乙酸乙酯(20 毫
升)萃取。將有機層以鹽水清洗, 以 MgSO₄ 乾燥, 過濾並
於減壓下移除溶劑。將粗殘餘物以 HPLC 層析純化(ODS
矽石, 梯度 15-95%乙腈/水(0.1% TFA)), 得到標題化合物
(16.0 毫克, 0.034 毫莫耳, 36 %產率)為白色粉末。1H NMR
(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.89 (s, 1 H)、12.99 (br. s., 1
H)、10.19 (t, J=5.68 Hz, 1 H)、8.01 (m, 2 H)、7.78 (m, 2 H)、
7.72 (d, J=8.34 Hz, 2 H)、7.42 (d, J=8.59 Hz, 2 H)、5.31 (s,
20 2 H)、4.10 (d, J=5.56 Hz, 2 H)、3.20 (qq, J=6.85, 6.69 Hz, 1
H)、1.22 (d, J=6.82 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 466 [M+H]⁺.

實例 68



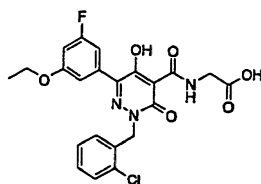
N-([2-(4-聯苯基甲基)-6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸

- 5 68a) 2-(4-聯苯基甲基)-6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯 將氫化鈉(34毫克, 0.86毫莫耳)於0°C下加到實例45c)化合物(94毫克, 0.39毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(1.5毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌30分鐘。然後將溫度降至0°C並加入4-(溴甲基)-聯苯
- 10 (97毫克, 0.39毫莫耳))。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 20-50% EtOAc/己烷)得到標題化合物(108毫克, 68%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 12.60 (s, 1 H) 7.60 - 7.68 (m, 4 H) 7.31 - 7.51 (m, 5 H) 5.17 (s, 2 H) 4.28 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 1.33 (s, 9 H) 1.27 (t, J=7.20 Hz, 3 H).

- 20 68b) N-([2-(4-聯苯基甲基)-6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基}羰基}甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(52毫克, 0.53毫莫耳)於室溫下加到實例68a)化合物(108毫克, 0.27毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(2毫升)溶液中。將反應加熱回

流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將產物濾出並以H₂O及己烷清洗。藉由以熱AcOH再結晶將產物純化，得到標題化合物(44毫克, 37%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.40 (s, 1 H) 12.97 (s, 1 H) 10.31 (t, J=5.43 Hz, 1 H) 7.59 - 7.70 (m, 4H) 7.39-7.50 (m, 4H) 7.31- 7.39 (m ,1H) 5.28 (s, 2H) 4.11 (d,J=5.56 Hz, 2H) 1.36 (s, 9 H).

實例69



N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-6-[3-(乙基氧基)-5-氟苯基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羰基)甘胺酸

69a) 6-[3-(乙基氧基)-5-氟苯基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將KHMDs(7.28克, 36.50毫莫耳)於室溫下分成數次加到實例30a)化合物(5.00克, 14.60毫莫耳)之1,4-二噁烷(55毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌3小時。將反應冷卻至室溫並加入1N HCl以沉澱產物。將固體濾出並以H₂O及己烷清洗，得到實例30b)化合物及標題化合物之混合物。將產物以製備式逆相HPLC純化(80% NH₄OAc(水溶液)pH 6.8)得到標題化合物(263毫克, 6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.11 (s, 1 H) 7.01 - 7.13 (m, 2 H) 6.91 (dt, J=10.93, 2.37 Hz, 1 H) 4.31 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.07

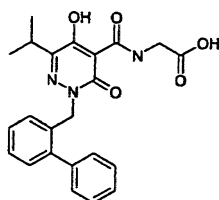
(q, J=7.07 Hz, 2 H) 1.34 (t, J=6.95 Hz, 3 H) 1.29 (t, J=7.07 Hz, 3 H).

5 69b) 2-[(2-氯苯基)甲基]-6-[3-(乙基氧基)-5-氟苯基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡啶羧酸乙酯 將氫化鈉(31毫克, 0.78毫莫耳)於0°C下加到實例69a)化合物(100毫克, 0.31毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(1.5毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌30分鐘。然後將溫度降至0°C並加入2-氯苯甲基溴(0.04毫升, 0.31毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小
10 時, 接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 25-55% EtOAc/己烷)得到標題化合物(69毫克, 50%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 7.47 - 7.54 (m, 1 H) 7.28 - 7.39 (m, 2 H) 7.17 - 7.24 (m, 1 H) 7.03 - 7.10 (m, 2 H) 6.91 (dt, J=11.05, 2.31 Hz, 1 H) 5.34 (s, 2 H) 4.30 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.04 (q, J=6.82 Hz, 2 H) 1.33 (t, J=6.95 Hz, 3 H) 1.28 (t, J=7.20 Hz, 3 H).

20 69c) N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-6-[3-(乙基氧基)-5-氟苯基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡啶基)羰基)甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(29毫克, 0.30毫莫耳)於室溫下加到實例69b)化合物(66毫克, 0.15毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(1.5毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入

H₂O，接著加入1N HCl以沉澱產物。將產物濾出並以H₂O及己烷清洗，得到標題化合物(61毫克，86%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 13.02 (s, 1 H) 10.19 (t, J=5.18 Hz, 1 H) 7.52 (dd, J=7.71, 1.64 Hz, 1 H) 7.30 - 7.40 (m, 2 H) 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 7.10 - 7.20 (m, 2 H) 6.95 (dt, J=11.05, 2.31 Hz, 1 H) 5.46 (s, 2 H) 4.14 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 4.04 (q, J=6.99 Hz, 2 H) 1.33 (t, J=6.95 Hz, 3 H).

實例 70



N-[[2-(2-聯苯基甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸

70a) 2-(2-聯苯基甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 於0°C於5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯(實例46(a), 125毫克, 0.55毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(5毫升)分次加入氫化鈉(55毫克, 0.138毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌45分鐘然後冷卻回到0°C並加入2-苯基苯甲基溴(101微升, 0.55毫莫耳)。將反應於周圍溫度攪拌3小時，然後以1N HCl(3毫升)中止反應，並以乙酸乙酯(2 x 20毫升)萃取。將有機層組合以硫酸鎂乾燥，過濾並以旋轉蒸發移除溶劑。以管柱層析純化粗油狀物(10-100%乙酸乙酯之己烷溶液)得到標題化

合物2-(2-聯苯基甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯(126毫克, 0.32毫莫耳, 58 %產率)為淡黃色油狀物, 將其立即用於下個步驟。MS(ES+) m/e 393 [M+H]⁺.

5

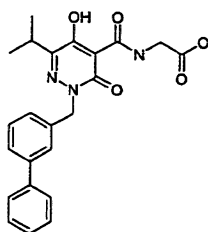
70b) N-{12-(2-聯苯基甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基}羧基}甘胺酸 於20毫升微波試管中加入實例70a)產物(0.125克, 0.318毫莫耳)及甘胺酸鈉鹽(0.046克, 0.477毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(2ml)溶液並將混合物於150°C微波20分鐘。將反應混合物以水(4毫升)稀釋並以1N HCl酸化以產生沉澱。將明膠狀水溶液以乙酸乙酯萃取。將有機層以MgSO₄乾燥, 過濾並於減壓下移除溶劑。以HPLC層析純化粗殘餘物(ODS矽石, 梯度25-95%乙腈/水(0.1% TFA)), 得到標題化合物(84.0毫克, 0.199毫莫耳, 62 %產率)為灰白色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.83 (s, 1 H)、12.94 (s, 1 H)、10.09 (t, J=5.68 Hz, 1 H)、7.29 - 7.50 (m, 7 H)、7.22 - 7.28 (m, 1 H)、7.10 - 7.16 (m, 1 H)、5.25 (s, 2 H)、4.07 (d, J=5.56 Hz, 2 H)、3.13 (sept, J=6.78 Hz, 1 H)、1.13 (d, J=6.82 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 422 [M+H]⁺.

10

15

20

實例71



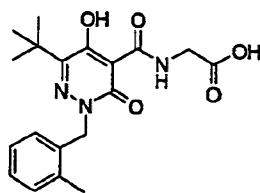
N-{[2-(3-聯苯基甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基]羰基}甘胺酸

71a) 2-(3-聯苯基甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡羧酸乙酯 於0°C於5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡羧酸乙酯(實例46(a), 0.125克, 0.55毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(5毫升)溶液中分次加入氫化鈉(0.055克, 0.138毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌45分鐘然後冷卻回到0°C並加入3-苯基苯甲基溴(0.137毫克, 0.55毫莫耳)。將反應於周圍溫度攪拌3小時, 然後以1N HCl(3毫升)中止反應, 並以乙酸乙酯(2 x 20毫升)萃取。將有機層組合以硫酸鎂乾燥, 過濾並以旋轉蒸發移除溶劑。以管柱層析純化粗油狀物(10-100%乙酸乙酯之己烷溶液)得到標題化合物2-(2-聯苯基甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡羧酸乙酯(125毫克, 0.32毫莫耳, 58%產率)為淡黃色固體, 將其立即用於下個步驟。MS(ES+) m/e 393 [M+H]⁺.

71b) N-{[2-(3-聯苯基甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基]羰基}甘胺酸 於20毫升微波試管中加入實例18a)產物(0.125克, 0.318毫莫耳)及甘胺酸鈉鹽(0.046克, 0.477毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(2ml)溶液並將混合物於150°C微波20分鐘。將反應混合物以水(4毫升)稀釋並以1N HCl酸化及以乙酸乙酯萃取。將有機層以MgSO₄乾燥, 過濾並於減壓下移除溶劑。以HPLC層析純化粗殘餘物

(ODS矽石, 梯度25-95%乙腈/水(0.1% TFA)), 得到標題化合物(94.0毫克, 0.223毫莫耳, 70%產率)為灰白色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.88 (s, 1 H)、12.97 (br. s., 1 H)、10.19 (t, J=5.56 Hz, 1 H)、7.54 -7.70 (m, 4 H)、7.40 - 7.51 (m, 3 H)、7.37 (tt, J=7.33, 1.26 Hz, 1 H)、7.28 (d, J=7.83 Hz, 1 H)、5.33 (s, 2 H)、4.09 (d, J=5.81 Hz, 2 H)、3.19 (sept, J=6.82 Hz, 1 H)、1.21 (d, J=6.82 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 422 [M+H]⁺.

10 實例 72



N-((6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-2-[(2-甲基苯基)甲基]-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羧基)甘胺酸

72a) 6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-2-[(2-甲基苯基)甲基]-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(42毫克, 1.05毫莫耳)於0°C下加到實例45c)化合物(100毫克, 0.416毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(1.5毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌40分鐘。然後將溫度降至0°C並加入1-(溴甲基)-2-甲基苯(0.06毫升, 0.45毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N HCl。以H₂O及EtOAc稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂,

10-25% EtOAc/己烷)得到標題化合物(74毫克, 52%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.57 (s, 1 H) 7.05 - 7.23 (m, 4 H) 5.14 (s, 2 H) 4.28 (q, J=7.16 Hz, 2 H) 2.36 (s, 3H) 1.23-1.31 (m,12H).

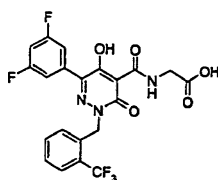
5

72b) N-({6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-2-(2-甲基苯基)甲基}-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基)羧基)甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(37毫克, 0.38毫莫耳)於室溫下加到實例72a)化合物(66毫克, 0.19毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(1.5毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將產物濾出並藉由以CH₂Cl₂/己烷沉澱將產物純化, 得到標題化合物為灰-白色固體(54毫克, 75%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 12.99 (s, 1 H) 10.31 (t, J=5.43 Hz, 1 H) 7.07 - 7.23 (m, 4 H) 5.25 (s, 2 H) 4.10 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 2.37 (s, 3 H) 1.31 (s,9H).

10

15

實例 73



20 N-[(6-(3,5-二氟苯基)-5-羥基-3-酮基-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氫-4-噻吡基)羧基]甘胺酸

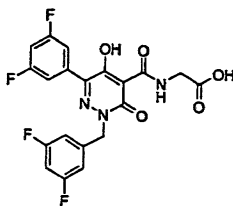
73a) 6-(3,5-d氟苯基)-5-羥基-3-酮基-2-{[2-(三氟甲基)苯基]

甲基}-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(33.8毫克, 0.844毫莫耳)於0°C下加到實例30b)化合物(100毫克, 0.338毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(2毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌40分鐘。然後將溫度降至0°C並加入2-(三氟甲基)-苯甲基溴(0.05毫升, 0.328毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N HCl。以H₂O及EtOAc稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 30-70% EtOAc/己烷)得到標題化合物(99毫克, 65%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.79 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.65 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.53 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.39 - 7.46 (m, 2 H) 7.36 (tt, J=9.25, 2.37 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 5.45 (s, 2 H) 4.30 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 1.28 (t, J=7.07 Hz, 3 H).

73b) N-[(6-(3,5-二氟苯基)-5-羥基-3-酮基-2-{2-(三氟甲基)苯基}甲基}-2,3-二氫-4-嗒吡基)羧基]甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(40毫克, 0.412毫莫耳)於室溫下加到實例73a)化合物(94毫克, 0.207毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(1.5毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將固體濾出並以H₂O及己烷清洗。藉由以熱CH₂Cl₂再結晶沉澱將產物純化, 得到標題化合物為白色固體(39毫克, 39%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 13.03 (s, 1 H) 10.07 - 10.18 (m,

1 H) 7.81 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.64 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 7.47 - 7.59 (m, 3 H) 7.41 (tt, J=9.32, 2.31 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 5.57 (s, 2 H) 4.12 (d, J=5.81 Hz, 2H).

5 實例 74



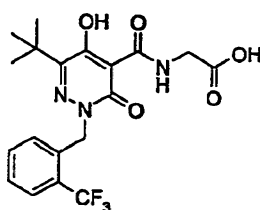
N-({6-(3,5-二氟苯基)-2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基}羰基)甘胺酸

74a) 6-(3,5-二氟苯基)-2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-5-羥基-3-

10 酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯 將氫化鈉(34毫克, 0.850毫莫耳)於0°C下加到實例30b)化合物(100毫克, 0.338毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(2毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌40分鐘。然後將溫度降至0°C並加入3,5-二氟苯甲基溴(0.044毫升, 0.338毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N HCl。以H₂O及EtOAc稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化粗產物(SiO₂, 30-70% EtOAc/己烷)得到標題化合物(98毫克, 69%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.42 - 7.51 (m, 2 H) 7.37 (tt, J=9.32, 2.31 Hz, 1 H) 7.19 (tt, J=9.47, 2.40 Hz, 1 H) 7.01 - 7.11 (m, J=14.91, 6.57, 2.27 Hz, 2 H) 5.28 (s, 2 H) 4.29 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 1.28 (t, J=7.07 Hz, 3 H).

74b) N-({6-(3,5-二氟苯基)-2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基)羧基}甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽 (45毫克, 0.464毫莫耳) 於室溫下加到實例74a) 化合物 (98毫克, 0.232毫莫耳) 之 2-甲氧基乙醇 (1.5毫升) 溶液中。將反應
 5 加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將固體濾出並以 H₂O及己烷清洗。藉由以熱CH₂Cl₂再結晶將產物純化, 得到標題化合物為白色固體 (53毫克, 51%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.01 (s, 1 H) 10.15 (t, J=5.18 Hz, 1 H) 7.50 - 7.62 (m, 2 H) 7.41 (tt, J=9.25, 2.37 Hz, 1 H) 7.19 (tt, J=9.47, 2.27 Hz, 1 H) 7.05 - 7.15 (m, 2H) 5.39 (s, 2H) 4.13 (d, J=5.56 Hz, 2H).

實例 75



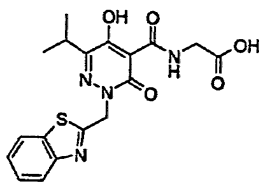
N-[(6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-3-酮基-2-{12-(三氟甲基)苯基}甲基}-2,3-二氫-4-噻吡基)羧基]甘胺酸

75a) 6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-3-酮基-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯 將氫化鈉 (41.6毫克, 1.041毫莫耳) 於 0°C 下加到實例 45c) 化合物 (100毫克, 0.416毫莫耳) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF) (2毫升) 溶液中。讓反應
 20

到達室溫並攪拌1小時。然後將溫度降至0°C並加入2-(三氟甲基)-苯甲基溴(99毫克, 0.416毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N HCl。以H₂O及EtOAc稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 10-25% EtOAc/己烷)得到標題化合物為無色油狀物(129毫克, 78%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.72 (s, 1 H) 7.77 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.65 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 7.52 (t, J=7.58 Hz, 1H) 7.17 (d, J=7.58 Hz, 1H) 5.33 (s, 2H) 4.29 (q, J=7.16 Hz, 2H) 1.20-1.32 (m, 12 H).

75b) N-[(6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-3-酮基-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氫-4-噻吡基)羧基]甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(61毫克, 0.629毫莫耳)於室溫下加到實例75a)化合物(125毫克, 0.314毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(2毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物為褐色膠狀物。將膠狀物濾出並以H₂O及己烷清洗。藉由以熱CH₂Cl₂再結晶將產物純化, 得到標題化合物為白色固體(103毫克, 77%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.98 (s, 1 H) 10.23 (t, J=5.31 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.64 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 7.53 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 5.43 (s, 2 H) 4.10 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 1.28 (s, 9 H).

實例 76



N-[[2-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸

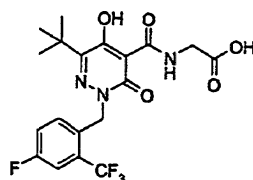
5 76a) 2-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯 將氫化鈉(53毫克, 1.326毫莫耳)於0°C下加到實例14a)化合物(120毫克, 0.53毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(3毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌40分鐘。然後將溫度降至0°C並加入2-(溴甲基)-1,3-
10 苯并噻唑(112毫克, 0.491毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 35-60% EtOAc/己烷)得到標題化合物為橙色油狀物(61毫克, 0.163毫莫耳, 31%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 12.48 (s, 1 H) 8.05 - 8.11 (m, 1 H) 7.97 - 8.02 (m, 1 H) 7.52 (ddd, J=8.21, 7.20, 1.26 Hz, 1 H) 7.44 (td, J=7.58, 1.26 Hz, 1 H) 5.59 (s, 2 H) 4.27 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 3.20 (sept, J=6.82 Hz, 1 H) 1.26 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.19 (d, J=6.82 Hz, 6 H).

20

76b) N-[[2-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸 將甘胺酸, 鈉

鹽(29毫克, 0.299毫莫耳)於室溫下加到實例76a)化合物(56毫克, 0.150毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(2.5毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將固體濾出並以H₂O及己烷清洗。藉由以CH₂Cl₂/己烷沉澱將產物純化, 得到標題化合物為淡黃色固體(41毫克, 68%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.22 (d, J=6.82 Hz, 6 H) 3.14 - 3.29 (m, 1 H) 4.10 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 5.70 (s, 2 H) 7.41 - 7.48 (m, 1 H) 7.48 - 7.56 (m, 1 H) 7.96 - 8.04 (m, 1 H) 8.06 - 8.12 (m, 1 H) 10.07 (t, J=5.43 Hz, 1 H) 12.99 (s, 1 H) 16.06 (s, 1 H).

實例77



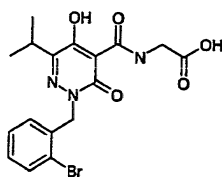
N-[(6-(1,1-二甲基乙基)-2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基)羧基]甘胺酸

77a) 6-(1,1-二甲基乙基)-2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(46毫克, 1.150毫莫耳)於0°C下加到實例45c)化合物(110毫克, 0.458毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(2.5毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌40分鐘。然後將溫度降至0°C並加入4-氟-2-(三氟甲基)-苯甲基溴(118毫克, 0.458毫莫

耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時，接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 25-50% EtOAc/己烷)得到標題化合物為無色油狀物(136毫克, 71%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.71 (s, 1 H) 7.68 (dd, J=9.35, 2.78 Hz, 1 H) 7.54 (td, J=8.53, 2.65 Hz, 1 H) 7.30 (dd, J=8.72, 5.43 Hz, 1 H) 5.29 (s, 2 H) 4.29 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 1.27 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.24 (s, 9 H).

77b) N-[(6-(1,1-二甲基乙基)-2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基)羧基]甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(27毫克, 0.365毫莫耳)於室溫下加到實例77a) 化合物(75毫克, 0.180毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(2毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將固體濾出然後溶於1N NaOH之MeOH/THF溶液。於室溫下攪拌1小時後於減壓下移除溶劑並加入H₂O。加入1N HCl以沉澱產物，將其過濾為褐色膠狀物。將此膠狀物溶於熱CH₂Cl₂並將溶液濃縮，得到標題化合物為灰-白色固體(60毫克, 75%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.23 (t, J=5.31 Hz, 1 H) 7.69 (dd, J=9.09, 2.78 Hz, 1 H) 7.53 (td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H) 7.34 (dd, J=8.59, 5.31 Hz, 1H) 5.39 (s, 2H) 4.09 (d, J=5.81 Hz, 2H) 1.26 (s, 9H).

實例 78



N-[(2-(2-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸

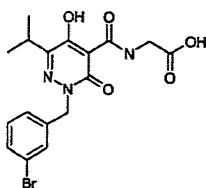
5 78a) 2-[(2-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 於 0°C 於 5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 (實例 46(a), 3 克, 13.26 毫莫耳) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF) (50 毫升) 溶液分次加入 10 氫化鈉 (0.796 克, 19.89 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 45 分鐘然後冷卻回到 0°C 並逐滴加入 2-溴苯甲基溴 (3.31 克, 13.26 毫莫耳)。將反應於周圍溫度攪拌 2.5 小時, 然後以 15 1N HCl (10 毫升) 中止反應, 並以水 (30 毫升) 稀釋。以乙酸乙酯 (2 x 100 毫升) 萃取水溶液, 將有機層組合以水 (100 毫升) 及鹽水 (100 毫升) 清洗, 以硫酸鎂乾燥, 過濾並以旋轉蒸發 15 移除溶劑。將粗固體以乙醚濕磨並過濾。此固體物質為 100% 起始物 (1g)。以快速管柱層析純化濾液 (10-100% 乙酸乙酯之己烷溶液) 得到標題化合物 (2-[(2-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 (1.3 克, 2.96 毫莫耳, 22.32 % 產率) 為淡黃色固體。1H NMR (400 20 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.33 (br. s., 1 H)、7.66 (dd, J=8.08, 1.26 Hz, 1 H)、7.35 (td, J=7.52, 1.14 Hz, 1 H)、7.25 (td, J=7.58, 1.77 Hz, 1 H)、7.03 (dd, J=7.83, 1.52 Hz, 1 H)、5.20 (s, 2 H)、4.28 (q, J=7.07 Hz, 2 H)、3.15 (sept, J=6.82 Hz, 1

H)、1.26 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H)、1.11 (d, $J=6.82$ Hz, 6 H).
MS(ES+) m/e 396 [M+H]⁺.

78b) N-{[2-[(2-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸 於20毫升微波試管中
 5 加入2-[(2-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯(1.2克, 3.04毫莫耳)及甘胺酸鈉鹽(0.589克, 6.07毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(8毫升)溶液並將混合物於150°C微波20分鐘。將反應混合物以水(10毫升)稀釋
 10 並以1N HCl酸化以得到白色沉澱。將其過濾收集並以水、己烷和乙醚清洗, 得到N-{[2-[(2-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸(1.06克, 2.499毫莫耳, 82 %產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.94 (s, 1 H)、12.99 (s, 1 H)、10.15 (t, $J=5.43$ Hz, 1 H)、7.67 (dd, $J=7.83, 1.26$ Hz, 1 H)、7.35 (td, $J=7.52, 1.14$ Hz, 1 H)、7.26 (td, $J=7.58, 1.77$ Hz, 1 H)、7.08 (dd, $J=7.71, 1.64$ Hz, 1 H)、5.31 (s, 2 H)、4.10 (d, $J=5.81$ Hz, 2 H)、3.17 (sept, $J=6.82$ Hz, 1 H)、1.14 (d, $J=6.82$ Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 425 [M+H]⁺.

20

實例79



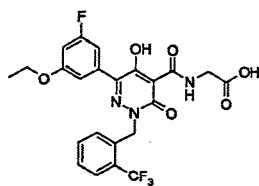
N-{[2-[(3-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基]羰基}甘胺酸

79a) 2-[(3-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡羧酸乙酯 於0°C於5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡羧酸乙酯(實例46(a), 3克, 13.26毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(50毫升)溶液中分次加入氫化鈉(0.796克, 19.89毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌45分鐘然後冷卻回到0°C並逐滴加入3-溴苯甲基溴(3.31克, 13.26毫莫耳)。將反應於周圍溫度攪拌2.5小時, 然後以1N HCl(10毫升)中止反應並以水(30毫升)稀釋。以乙酸乙酯(2 x 100毫升)萃取水溶液, 將有機層組合以水(100毫升)及鹽水(100毫升)清洗, 以硫酸鎂乾燥, 過濾並以旋轉蒸發移除溶劑。將粗油狀物以快速管柱層析純化濾液(10-100%乙酸乙酯之己烷溶液)得到標題化合物(2-[(3-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡羧酸乙酯(890毫克, 1.801毫莫耳, 13.58 %產率)為淡黃色固體。分離的產物為所欲單烷化與雙-烷化(4-O-苯甲基)之5:1混合物(LCMS = 564)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.33 (s, 1 H)、7.46 - 7.53 (m, 2 H)、7.24 - 7.35 (m, 2 H)、5.14 (s, 2 H)、4.26 (q, J=7.07 Hz, 2 H)、3.17 (sept, J=6.78 Hz, 1 H)、1.26 (t, J=7.20 Hz, 3 H)、1.16 (d, J=6.82 Hz, 6 H)。MS(ES+) m/e 396 [M+H]⁺。

79b) N-{12-[(3-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮

基-2,3-二氫-4-嗒咩基]羧基}甘胺酸 於20毫升微波試管中
 加入2-[(3-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基
 -2,3-二氫-4-嗒咩羧酸乙酯(700毫克, 1.771毫莫耳)及甘胺
 酸鈉鹽(172毫克, 1.771毫莫耳)之甲氧基乙醇(8毫升)溶液
 5 並將混合物於150°C微波20分鐘。將反應混合物以水(10毫
 升)稀釋並以1N HCl酸化以得到灰白色沉澱, 將其過濾收集
 並以水、己烷和乙醚清洗, 得到N-{[2-[(3-溴苯基)甲基]-5-
 羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒咩基]羧基}甘胺
 酸(270毫克, 0.636毫莫耳, 35.9%產率)。¹H NMR (400 MHz,
 10 DMSO-d₆) δ ppm 15.91 (s, 1 H)、12.98 (s, 1 H)、10.15 (t,
 J=5.43 Hz, 1 H)、7.53 (t, J=1.52 Hz, 1 H)、7.50 (dt, J=7.58,
 1.77 Hz, 1 H)、7.32 (t, J=7.71 Hz, 1 H)、7.28 (ddd, J=7.71,
 1.39, 1.26 Hz, 1 H)、5.25 (s, 2 H)、4.10 (d, J=5.56 Hz, 2 H)、
 3.19 (sept, J=6.78 Hz, 1 H)、1.20 (d, J=7.07 Hz, 6 H).
 15 MS(ES+) m/e 425 [M+H]⁺.

實例80



N-[(6-[3-(乙基氧基)-5-氟苯基]1,5-羥基-3-酮基-2-{[2-(三氟
 20 甲基)苯基]甲基}-2,3-二氫-4-嗒咩基)羧基]甘胺酸

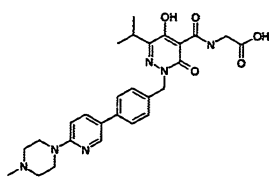
80a) 6-[3-(乙基氧基)-5-氟苯基]1,5-羥基-3-酮基-2-{[2-(三
 氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氫-4-嗒咩羧酸乙酯 將氫化鈉(24

毫克, 0.600毫莫耳)於0°C下加到實例69a)化合物(78毫克, 0.242毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(2毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌40分鐘。然後將溫度降至0°C並加入2-(三氟甲基)-苯甲基溴(58毫克, 0.243毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N HCl。以H₂O及EtOAc稀釋反應並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 25-50% EtOAc/己烷)得到標題化合物(104毫克, 89%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.79 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.65 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 7.53 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.03 - 7.10 (m, 2 H) 6.91 (dt, J=10.86, 2.27 Hz, 1H) 5.44 (s, 2H) 4.30 (q, J=7.16 Hz, 2H) 4.04 (q, J=6.99 Hz, 2 H) 1.32 (t, J=6.95 Hz, 3H) 1.28 (t, J=7.07 Hz, 3H).

80b) N-[(6-[3-(乙基氧基)-5-氟苯基]-5-羥基-3-酮基-2-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫-4-噻吡基)羧基]甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(41毫克, 0.422毫莫耳)於室溫下加到實例80a)化合物(101毫克, 0.210毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(2毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將固體濾出並以H₂O及己烷清洗。藉由以熱EtOH再結晶將產物純化, 得到標題化合物為白色固體(77毫克, 72%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.01 (s, 1 H)

10.15 (t, $J=5.18$ Hz, 1 H) 7.81 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H) 7.64 (t, $J=7.45$ Hz, 1 H) 7.54 (t, $J=7.58$ Hz, 1 H) 7.29 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.12 - 7.19 (m, 2 H) 6.95 (dt, $J=10.93, 2.37$ Hz, 1 H) 5.56 (s, 2 H) 4.13 (d, $J=5.81$ Hz, 2 H) 4.05 (q, $J=6.91$ Hz, 2 H) 1.33 (t, $J=6.95$ Hz, 3 H).

實例 81

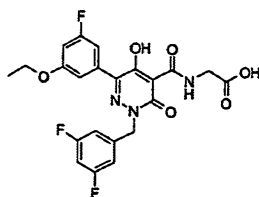


N-[[5-羥基-6-(1-甲基乙基)-2-((4-[6-(4-甲基-1-哌啶基)-3-吡啶基]苯基)甲基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸

於 5 毫升的微波試管中加入 N-[[2-[(4-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸(實例 61, 31 毫克, 0.073 毫莫耳)、1-甲基-4-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2-吡啶基]哌啶(22.16 毫克, 0.073 毫莫耳)、碳酸鉀(30.3 毫克, 0.219 毫莫耳)和肆(三苯基膦)鈀(0)(2.53 毫克, 2.192 微莫耳)之 1,4-二噁烷(1.5 毫升)及水(0.500 毫升)溶液。將混合物於 100°C 微波 20 分鐘, 以水(4 毫升)稀釋並以 1N HCl(1 毫升)酸化, 然後過濾以移除任何殘餘物, 接著以 HPLC 層析純化(ODS 矽石, 梯度 10-75%乙腈/水(0.1% TFA)), 得到標題化合物 N-[[5-羥基-6-(1-甲基乙基)-2-((4-[6-(4-甲基-1-哌啶基)-3-吡啶基]苯基)甲基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺

酸(23 毫克, 0.036 毫莫耳, 49.7 %產率)為白色粉末 tfa 鹽。
 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.87 (s, 1 H)、10.19
 (t, J=5.68 Hz, 1 H)、9.94 (s, 1 H)、8.48 (d, J=2.53 Hz, 1 H)、
 7.94 (dd, J=9.09, 2.53 Hz, 1 H)、7.62 (d, J=8.34 Hz, 2 H)、
 7.38 (d, J=8.34 Hz, 2 H)、7.06 (d, J=9.09 Hz, 1 H)、5.28 (s,
 2 H)、4.47 (d, J=13.39 Hz, 2 H)、4.10 (d, J=5.56 Hz, 2 H)、
 3.53 (dd, J=10.23, 6.44 Hz, 2 H)、2.99 - 3.26 (m, 5 H)、2.85
 (s, 3 H)、1.22 (d, J=6.82 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 521
 [M+H]⁺.

實例 82



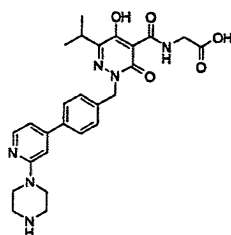
N-((2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-6-[3-(乙基氧基)-5-氟苯基]-1,5-
 羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羰基)甘胺酸

82a) 2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-6-[3-(乙基氧基)-5-氟苯基]-1,5-
 羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸 將氫化鈉(23毫克, 0.575
 毫莫耳)於0°C下加到實例69a)化合物(75毫克, 0.233毫莫耳)
 之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(2毫升)溶液中。讓反應到達室
 溫並攪拌40分鐘。然後將溫度降至0°C並加入3,5-二氟苯甲
 基溴(0.030毫升, 0.232毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小
 時, 接著加入1N HCl以沉澱產物。將固體濾出以管柱層析
 純化產物(SiO₂, 25-50% EtOAc/己烷)得到標題化合物為白

色固體(66毫克, 63%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm
 7.19 (tt, J=9.44, 2.31 Hz, 1 H) 7.00 - 7.13 (m, 4 H) 6.93 (dt,
 J=11.12, 2.27 Hz, 1 H) 5.27 (s, 2 H) 4.30 (q, J=7.07 Hz, 2 H)
 4.07 (q, J=6.99 Hz, 2 H) 1.34 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.28 (t,
 J=7.20 Hz, 3 H).

82b) N-({2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-6-[3-(乙基氧基)-5-氟苯基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒啉基}羰基)甘胺酸 將甘
 胺酸, 鈉鹽(27毫克, 0.278毫莫耳)於室溫下加到實例82a)化
 合物(63毫克, 0.141毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(1.5毫升)溶液
 中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並
 加入H₂O, 接著以1N HCl沉澱產物。將固體濾出並以H₂O及
 己烷清洗。藉由以熱EtOH再結晶將產物純化, 得到標題化
 合物為白色固體(15毫克, 22%)。¹H NMR (400 MHz,
 DMSO-d₆) δ ppm 13.01 (s, 1 H) 10.16 (t, J=5.31 Hz, 1 H)
 7.15 - 7.24 (m, 3 H) 7.05-7.14 (m, 2 H) 6.97 (dt, J=11.05,
 2.31 Hz, 1H) 5.39 (s, 2H) 4.13 (d, J=5.81 Hz, 2H) 4.08 (q,
 J=7.07 Hz, 2 H) 1.34 (t, J=6.95 Hz, 3H).

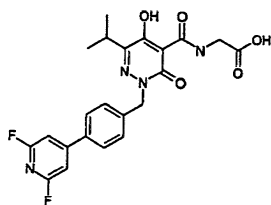
實例 83



N-{{[5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2-({4-[2-(1-哌啶基)-4-吡啶基]苯基}甲基)-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸

於5毫升的微波試管中加入N-{{[2-[(4-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸(實例61, 31毫克, 0.073毫莫耳)、1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2-吡啶基]哌啶(21.13毫克, 0.073毫莫耳)、碳酸鉀(30.3毫克, 0.219毫莫耳)和肆(三苯基膦)鈀(0)(2.53毫克, 2.192微莫耳)之1,4-二噁烷(1.5毫升)及水(0.500毫升)溶液。將混合物於100°C微波20分鐘, 以水(10毫升)稀釋並以1N HCl酸化。然後將混合物以酸乙酯萃取(2x50mL)並將有機層組合, 以硫酸鎂乾燥, 過濾並以旋轉蒸發移除溶劑。將產物之混合物藉由tlc以HPLC層析純化(ODS矽石, 梯度10-100%乙腈/水(0.1% TFA)), 然而產物卻不在其中, 發現產物係在水性萃取液中, 將其蒸發得到標題化合物N-{{[5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2-({4-[2-(1-哌啶基)-4-吡啶基]苯基}甲基)-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸(26毫克, 0.049毫莫耳, 66.7%產率)為tfa鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.89 (s, 1 H)、10.18 (t, J=5.81 Hz, 1 H)、8.80 (br. s., 2 H)、8.21 (d, J=5.56 Hz, 1 H)、7.78 (d, J=8.34 Hz, 2 H)、7.43 (d, J=8.34 Hz, 2 H)、7.23 (s, 1 H)、7.09 (dd, J=5.31, 1.01 Hz, 1 H), 5.32 (s, 2H), 4.11 (d, J=5.81 Hz, 2 H), 3.76 - 3.87 (m, 4 H)、3.13 - 3.29 (m, 5 H)、1.22 (d, J=7.07 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 507 [M+H]⁺.

實例 84



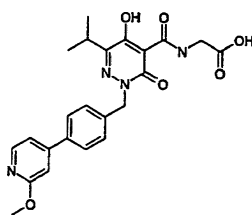
N-([2-([4-(2,6-二氟-4-吡啶基)苯基]甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸

5 於 5 毫升的微波試管中加入 N-([2-([4-溴苯基]甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸(實例 61, 31 毫克, 0.073 毫莫耳)、2,6-二氟吡啶-4-硼酸(11.61 毫克, 0.073 毫莫耳)、碳酸鉀(30.3 毫克, 0.219 毫莫耳)和肆(三苯基膦)鈾(0)(2.53 毫克, 2.192 微莫耳)之 1,4-二噁烷

10 (1.5 毫升)及水(0.500 毫升)溶液。將混合物於 100°C 微波 20 分鐘, 以水(4 毫升)稀釋, 以 1N HCl(1 毫升)酸化並以甲醇(2 毫升)稀釋, 然後過濾移除任何殘餘物, 接著以 HPLC 層析純化(ODS 矽石, 梯度 10-75%乙腈/水(0.1% TFA)), 得到標題化合物 N-([2-([4-(2,6-二氟-4-吡啶基)苯基]甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸(15 毫克, 0.033 毫莫耳, 44.8 %產率)為白色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15.91 (s, 1 H)、12.98 (s, 1 H)、10.17 (t, J=5.56 Hz, 1 H)、7.89 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.57(s, 2H), 7.45(d, J=8.34 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.10(d, J=5.56 Hz, 2H), 3.20 (sept, J=6.82 Hz, 1 H), 1.21 (d, J=6.82 Hz, 6 H).

20 MS(ES⁺) m/e 459 [M+H]⁺.

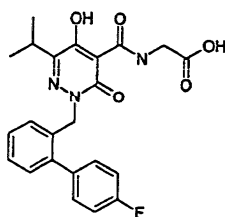
實例 85



N-{{5-羥基-6-(1-甲基乙基)-2-({4-[2-(甲基氧基)-4-吡啶基]苯基}甲基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸

- 5 於 20 毫升的微波試管中加入 N-{{2-[(4-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸(實例 61, 31 毫克, 0.073 毫莫耳)、[2-(甲基氧基)-4-吡啶基]硼酸(11.18 毫克, 0.073 毫莫耳)、碳酸鉀(30.3 毫克, 0.219 毫莫耳)和肆(三苯基膦)鈾(0)(2.53 毫克, 2.192 微莫耳)之 1,4-二噁烷(1.5 毫升)及水(0.500 毫升)溶液。將混合物於 100°C 微波 20 分鐘。將混合物以水(4 毫升)稀釋並以 1N HCl(1 毫升)酸化, 然後過濾移除任何殘餘物, 接著以 HPLC 層析純化(ODS 矽石, 梯度 10-75%乙腈/水(0.1% TFA)), 得到標題化合物 N-{{[5-羥基-6-(1-甲基乙基)-2-({4-[2-(甲基氧基)-4-吡啶基]苯基}甲基)-3-酮基-2, 3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸(15 毫克, 0.031 毫莫耳, 43.1 %產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.89 (s, 1 H)、12.96 (br. s., 1 H)、10.18 (t, J=5.56 Hz, 1 H)、8.22 (d, J=5.31 Hz, 1 H)、7.76 (d, J=8.34 Hz, 2 H)、7.42 (d, J=8.34 Hz, 2 H)、7.30 (dd, J=5.43, 1.39 Hz, 1 H)、7.10 (s, 1 H)、5.31 (s, 2 H)、4.10 (d, J=5.81 Hz, 2 H)、3.89 (s, 3 H)、3.19 (sept, J=6.78 Hz, 1 H)、1.21 (d, J=6.82 Hz, 6 H)。MS(ES⁺) m/e 453 [M+H]⁺。
- 10
- 20

實例 86



N-([2-((4'-氟-2-聯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸

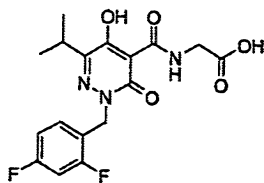
5 於 5 毫升的微波試管中加入 N-([2-((2-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸(實例 78(b)、75 毫克, 0.177 毫莫耳)、4-氟苯硼酸(24.74 毫克, 0.177 毫莫耳)、碳酸鉀(73.3 毫克, 0.530 毫莫耳)和肆(三苯基膦)鈦(0)(6.13 毫克, 5.30 微莫耳)之 1,4-二噁

10 烷(1.5 毫升)及水(0.500 毫升)溶液。將混合物於 100°C 微波 20 分鐘。將混合物以水(5 毫升)稀釋, 以 1N HCl(2 毫升)酸化, 並以乙酸乙酯(20 毫升)萃取。將有機層以 MgSO₄ 乾燥, 過濾並於減壓下移除溶劑。將粗產物以 HPLC 層析純化(ODS 矽石, 梯度 10-75%乙腈/水(0.1% TFA)), 得到標題化合物 N-([2-((4'-氟-2-聯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸(42 毫克, 0.095 毫莫耳, 53.5 %產率)為白色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.83 (s, 1 H)、12.95 (s, 1 H)、10.08 (t, J=5.68 Hz, 1 H)、7.44 (ddd, J=11.94, 5.37, 2.91 Hz, 2 H)、7.31 - 7.38 (m, 2 H)、7.22 - 7.30 (m, 3 H)、7.11 - 7.19 (m, 1 H)、5.24 (s, 2 H)、4.07 (d, J=5.81 Hz, 2 H)、3.13 (sept, J=6.82 Hz, 1 H)、1.12 (d, J=6.82 Hz, 6 H). MS(ES⁺) m/e 440

20

[M+H]⁺.

實例 87



5 N-[[2-[(2,4-二氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸

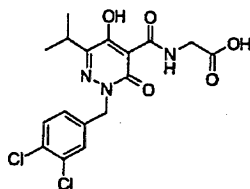
87a) 2-[(2,4-二氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(46毫克, 1.150毫莫耳)於0°C下加到實例14a)化合物(105毫克, 0.464毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(3毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌40分鐘。然後將溫度降至0°C並加入2,4-二氟苯甲基溴(0.06毫升, 0.468毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋溶液並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 15-35% EtOAc/己烷)得到標題化合物為白色固體(132毫克, 81%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.30 (s, 1 H) 7.33 (td, J=8.59, 6.82 Hz, 1 H) 7.26 (ddd, J=10.29, 9.54, 2.65 Hz, 1 H) 7.03 - 7.11 (m, J=8.56, 8.56, 2.59, 1.01 Hz, 1 H) 5.16 (s, 2 H) 4.26 (q, J=7.16 Hz, 2H) 3.14 (qq, J=6.95, 6.80 Hz, 1 H) 1.26 (t, J=7.20 Hz, 3H) 1.12 (d, J=6.82 Hz, 6 H).

87b) N-[[2-[(2,4-二氯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羧基}甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(71毫克, 0.732毫莫耳)於室溫下加到實例87a)化合物(128毫克, 0.363毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(2毫升)溶液中。將反應

5 加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。藉由以熱EtOH再結晶將產物純化, 得到標題化合物為白色固體(61毫克, 44%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 15.90 (s, 1 H) 12.97 (s, 1 H) 10.14 (t, J=5.56 Hz, 1 H) 7.37 (td, J=8.53, 6.69

10 Hz, 1 H) 7.27 (ddd, J=10.42, 9.41, 2.65 Hz, 1 H) 7.02 - 7.12 (m, J=8.53, 8.53, 2.53, 0.88 Hz, 1 H) 5.27 (s, 2 H) 4.09 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 3.17 (m, 1 H) 1.16 (d, J=7.07 Hz, 6 H)。

實例 88



N-[[2-[(3,4-二氯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羧基}甘胺酸

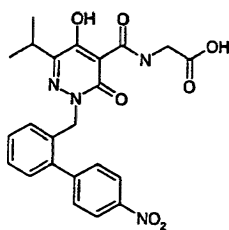
88a) 2-[(3,4-二氯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯 將氫化鈉(46毫克, 1.150毫莫耳)於0°C下加到實例14a)化合物(105毫克, 0.464毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(3毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌40分鐘。然後將溫度降至0°C並加入3,4-二氯苯甲基

20

溴(0.07毫升, 0.481毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3小時, 接著加入1N HCl。以EtOAc及H₂O稀釋反應並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂,
 5 15-35% EtOAc/己烷)得到標題化合物為白色固體(136毫克, 76%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 12.35 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.24 (dd, J=8.34, 2.02 Hz, 1 H) 5.14 (s, 2 H) 4.26 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 3.16 (sept, J=6.82 Hz, 1 H) 1.26 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.16 (d, J=6.82 Hz, 6 H).

88b) N-[[2-[(3,4-二氯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羧基}甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(68.0毫克, 0.701毫莫耳)於室溫下加到實例88a)化合物(135毫克, 0.350毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(2.5毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。然後讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl以沉澱產物。將產物濾出然後以熱EtOH再結晶純化, 得到標題化合物為淡粉紅色固體(81毫克, 56%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.92 (s, 1 H) 12.98 (s, 1 H) 10.13 (t, J=5.31 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.27 (dd, J=8.34, 2.02 Hz, 1 H) 5.25 (s, 2 H) 4.09 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 3.18 (sept, J=6.82 Hz, 1 H) 1.19 (d, J=6.82 Hz, 6 H).

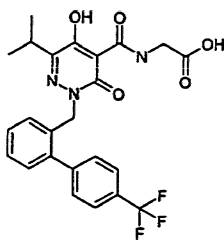
實例 89



N-({5-羥基-6-(1-甲基乙基)-2-[(4'-硝基-2-聯苯基)甲基]-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基}羰基)甘胺酸

- 5 於 5 毫升的微波試管中加入 N-{{2-[(2-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基}羰基}甘胺酸(實例 78(b), 75 毫克, 0.177 毫莫耳)、(4-硝基苯基)硼酸(29.5 毫克, 0.177 毫莫耳)、碳酸鉀(73.3 毫克, 0.530 毫莫耳)和肆(三苯基膦)鈾(0)(6.13 毫克, 5.30 微莫耳)之 1,4-二噁烷
- 10 (1.5 毫升)及水(0.500 毫升)溶液。將混合物於 100°C 微波 20 分鐘。將混合物以水(4 毫升)稀釋, 以 1N HCl(1 毫升)酸化並以甲醇(2 毫升)稀釋, 然後過濾以移除任何的殘餘物, 接著以 HPLC 層析純化(ODS 矽石, 梯度 10-75%乙腈/水(0.1% TFA)), 得到標題化合物 N-({5-羥基-6-(1-甲基乙基)-2-[(4'-硝基-2-聯苯基)甲基]-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基}羰基)甘胺酸(41 毫克, 0.087 毫莫耳, 49.2 %產率)為白色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.04 (t, J=5.43 Hz, 1 H)、8.27 (ddd, J=9.03, 2.40, 2.21 Hz, 2 H)、7.69 (ddd, J=9.03, 2.40, 2.21 Hz, 2 H)、7.37 - 7.48 (m, 2 H)、7.20 - 7.34 (m, 2 H)、5.27 (s, 2 H)、4.03 (d, J=5.81 Hz, 2 H)、3.10 (sept, J=6.86 Hz, 1 H)、1.09 (d, J=6.82 Hz, 6 H). MS(ES⁺) m/e 467 [M+H]⁺.
- 15
- 20

實例 90

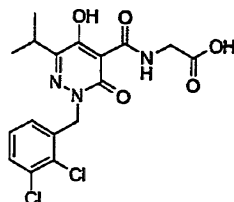


N-[(5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2-[[4'-(三氟甲基)-2-聯
苯基]甲基]-2,3-二氫-4-嗒吡基)羰基]甘胺酸

- 5 於 5 毫升的微波試管中加入 N-[[2-[(2-溴苯基)甲
基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基]
甘胺酸(實例 78(b), 75 毫克, 0.177 毫莫耳)、4-三氟甲基苯
基硼酸(33.6 毫克, 0.177 毫莫耳)、碳酸鉀(73.3 毫克, 0.530
毫莫耳)和肆(三苯基膦)鈹(0)(6.13 毫克, 5.30 微莫耳)之
10 1,4-二噁烷(1.5 毫升)及水(0.500 毫升)溶液。將混合物於
100°C 微波 20 分鐘。將混合物以水(5 毫升)稀釋, 以 1N
HCl(2 毫升)酸化, 並以乙酸乙酯(20 毫升)萃取。將有機層
以 MgSO₄ 乾燥, 過濾並於減壓下移除溶劑。將粗殘餘物以
15 HPLC 層析純化(ODS 矽石, 梯度 10-75% 乙腈/水(0.1%
TFA)), 得到標題化合物 N-[(5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基
-2- [[4'-(三氟甲基)-2-聯苯基]甲基]-2,3-二氫-4-嗒吡基)羰
基]甘胺酸(44 毫克, 0.081 毫莫耳, 45.8 % 產率)為白色粉
末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.81 (s, 1 H)、
12.99 (s, 1 H)、10.05 (t, J=5.56 Hz, 1 H)、7.77 (d, J=8.08 Hz,
2 H)、7.61 (d, J=8.08 Hz, 2 H)、7.35 - 7.49 (m, 2 H)、7.21 -
20 7.35 (m, 2 H)、5.27 (s, 2 H)、4.06 (d, J=5.56 Hz, 2 H)、3.09

(sept, $J=6.82$ Hz, 1 H)、1.09 (d, $J=6.82$ Hz, 6 H).. MS(ES+) m/e 490 $[M+H]^+$.

實例 91



5

N-{[2-[(2,3-二氯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羧基}甘胺酸

91a) 2-[(2,3-二氯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(44 毫克, 1.100 毫莫耳)於 0°C 下加到實例 14a)化合物(100 毫克, 0.442 毫莫耳)之 *N,N*-二甲基甲醯胺(DMF)(3 毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌 40 分鐘。然後將溫度降至 0°C 並加入 2,3-二氯苯甲基溴(106 毫克, 0.442 毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌 3 小時, 加入 H_2O 接著加入 1N HCl 以沉澱產物。將產物濾出並以管柱層析純化(SiO_2 , 15-40% EtOAc/己烷)得到標題化合物為白色固體(130 毫克, 76%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.38 (s, 1 H) 7.60 (dd, $J=8.08, 1.52$ Hz, 1 H) 7.35 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.06 (dd, $J=7.71, 1.39$ Hz, 1 H) 5.27 (s, 2 H) 4.27 (q, $J=7.24$ Hz, 2 H) 3.15 (sept, $J=6.82$ Hz, 1 H) 1.26 (t, $J=7.20$ Hz, 3 H) 1.11 (d, $J=6.82$ Hz, 6 H).

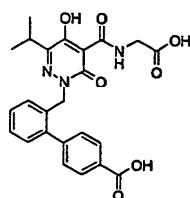
10

20

91b) *N*-{[2-[(2,3-二氯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙

基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸 將甘胺酸，鈉鹽(35 毫克, 0.361 毫莫耳)於室溫下加到實例 91a)化合物(90 毫克, 0.234 毫莫耳)之乙醇(2 毫升)溶液中。將反應於 150°C 微波中加熱 20 分鐘。讓反應冷卻回並加入 H₂O，接著加入 1N HCl 以沉澱產物。將產物濾出並以 H₂O 及己烷清洗，得到標題化合物為白色固體(72 毫克, 74%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.96 (s, 1 H) 12.98 (s, 1 H) 10.11 (t, J=5.43 Hz, 1 H) 7.61 (dd, J=8.08, 1.52 Hz, 1 H) 7.34 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=7.83, 1.26 Hz, 1 H) 5.37 (s, 2 H) 4.10 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 3.17 (m, 1 H) 1.14 (d, J=6.82 Hz, 6 H).

實例 92

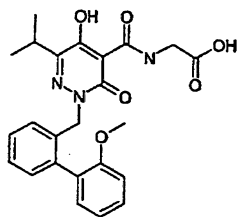


2'-{[5-{(羧基甲基)胺基]羰基}-4-羥基-3-(1-甲基乙基)-6-酮基-1(6H)-嗒吡基]甲基}-4-聯苯羧酸

於 5 毫升的微波試管中加入 N-{{2-[(2-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸(實例 78(b), 75 毫克, 0.177 毫莫耳)、4-羧基苯硼酸(29.3 毫克, 0.177 毫莫耳)、碳酸鉀(73.3 毫克, 0.530 毫莫耳)和肆(三苯基膦)鈰(0)(6.13 毫克, 5.30 微莫耳)之 1,4-二噁烷(1.5 毫升)及水(0.500 毫升)溶液。將混合物於 100°C 微波 20 分

鐘。將反應混合物以水(5 毫升)稀釋，以 1N HCl(2 毫升)酸化，並以乙酸乙酯(20 毫升)萃取。將有機層以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並於減壓下移除溶劑。將粗殘餘物以 HPLC 層析純化(ODS 矽石，梯度 10-75% 乙腈/水(0.1% TFA))，得到標題化合物 2'-{[5-{[(羧基甲基)胺基]羰基}-4-羥基-3-(1-甲基乙基)-6-酮基-1(6H)-嗒吡基]甲基}-4-聯苯羧酸(非較佳名稱)(30 毫克, 0.064 毫莫耳, 36.1 % 產率)為白色粉末。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 15.82 (s, 1 H)、12.99 (br. s., 2 H)、10.06 (t, $J=5.68$ Hz, 1 H)、7.99 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H)、7.52 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H)、7.38 (dt, $J=4.36, 2.24$ Hz, 2 H)、7.25 - 7.32 (m, 1 H)、7.17 - 7.24 (m, 1 H)、5.26 (s, 2 H)、4.06 (d, $J=5.56$ Hz, 2 H)、3.11 (sept, $J=6.82$ Hz, 1 H)、1.10 (d, $J=6.82$ Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 466 $[M+H]^+$.

15 實例 93

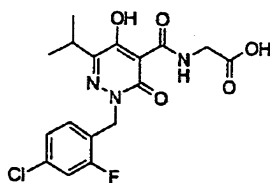


N-[(5-羥基-6-(1-甲基乙基)-2-{[2'-(甲氧基)-2-聯苯基]甲基}-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基)羰基]甘胺酸

於 5 毫升的微波試管中加入 N-{[2-[(2-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸(實例 78(b), 75 毫克, 0.177 毫莫耳)、2-甲氧基苯基硼酸

(26.9 毫克, 0.177 毫莫耳)、碳酸鉀(73.3 毫克, 0.530 毫莫耳)和肆(三苯基膦)鈀(0)(6.13 毫克, 5.30 微莫耳)之 1,4-二噁烷(1.5 毫升)及水(0.500 毫升)溶液。將混合物於 100°C 微波 20 分鐘。將反應混合物以水(5 毫升)稀釋, 以 1N HCl(2 毫升)酸化, 並以乙酸乙酯(20 毫升)萃取。將有機層以 MgSO₄ 乾燥, 過濾並於減壓下移除溶劑。將粗殘餘物以 HPLC 層析純化(ODS 矽石, 梯度 10-75%乙腈/水(0.1% TFA)), 得到標題化合物 N-[(5-羥基-6-(1-甲基乙基)-2-[[2'-(甲基氧基)-2-聯苯基]甲基]-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡啶基]羰基]甘胺酸(40 毫克, 0.088 毫莫耳, 49.6 %產率)為白色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.80 (s, 1 H)、12.99 (br. s., 1 H)、10.09 (t, J=4.93 Hz, 1 H)、7.26 - 7.39 (m, 3 H)、7.04 - 7.19 (m, 4 H)、6.98 (td, J_{7.45}, 0.76 Hz, 1 H)、5.00 - 5.16 (m, 旋轉異構物, 2 H)、4.06 (d, J_{5.81} Hz, 2 H)、3.74 (s, 3 H)、3.08 (m, 1 H)、1.03 - 1.13 (m, 旋轉異構物, 6 H)。MS(ES+) m/e 452 [M+H]⁺。

實例 94



N-[(2-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡啶基]羰基]甘胺酸

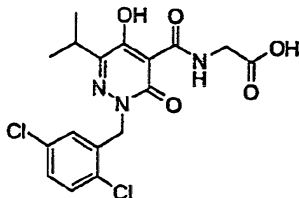
94a) 2-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮

基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯 將氫化鈉(44 毫克, 1.100 毫莫耳)於 0°C 下加到實例 14a)化合物(100 毫克, 0.442 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(3 毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌 40 分鐘。然後將溫度降至 0°C 並加入 4-氯-2-氟苯甲基溴(99 毫克, 0.442 毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌 3 小時, 接著加入 1N HCl。加入 EtOAc 及 H₂O 並進行分層。以 EtOAc 反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。將產物濾出以管柱層析純化(SiO₂, 15-35% EtOAc/己烷)得到標題化合物為白色固體(124 毫克, 76%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.32 (s, 1 H) 7.45 (dd, J=9.73, 1.14 Hz, 1 H) 7.24 - 7.31 (m, 2 H) 5.17 (s, 2 H) 4.26 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 3.14 (sept, J=6.82 Hz, 1 H) 1.26 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.12 (d, J=6.82 Hz, 6 H).

94b) N-{{2-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(49 毫克, 0.505 毫莫耳)於室溫下加到實例 94a)化合物(94 毫克, 0.255 毫莫耳)之乙醇(2 毫升)溶液中。將反應於 150°C 微波中加熱 20 分鐘。讓反應冷卻並加入 H₂O。將溶液過濾並加入 1N HCl 以沉澱產物。將產物濾出並以熱 EtOH 再結晶純化, 得到標題化合物為白色固體(48 毫克, 47%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.92 (s, 1 H) 12.97 (s, 1 H) 10.12 (t, J=5.56 Hz, 1 H) 7.47 (dd, J=9.98, 1.89 Hz, 1 H) 7.22 - 7.36 (m, 2 H) 5.28 (s, 2 H) 4.10 (d, J=5.56 Hz, 2 H)

3.16 (qq, $J=6.85, 6.69$ Hz, 1 H) 1.16 (d, $J=6.82$ Hz, 6 H).

實例 95



5 N-([2-((2,5-二氯苯基)甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸

● 95a) 2-((2,5-二氯苯基)甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 將氫化鈉(44 毫克, 1.100 毫莫耳)於 0°C 下加到實例 14a)化合物(100 毫克, 0.442 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(3 毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌 40 分鐘。然後將溫度降至 0°C 並加入 2,5-二氯苯甲基溴(106 毫克, 0.442 毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌 3 小時, 接著加入 1N HCl。以 EtOAc 及 H₂O 稀釋反應並進行分層。以 EtOAc 反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 15-30% EtOAc/己烷)得到標題化合物為白色固體(122 毫克, 0.317 毫莫耳, 72%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.40 (s, 1 H) 7.51 - 7.55 (m, 1 H) 7.43 (dd, $J=8.59, 2.53$ Hz, 1 H) 7.22 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 5.22 (s, 2 H) 4.28 (q, $J=7.07$ Hz, 2 H) 3.15 (qq, $J=7.07, 6.82$ Hz, 1 H) 1.27 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H) 1.11 (d, $J=6.82$ Hz, 6 H).

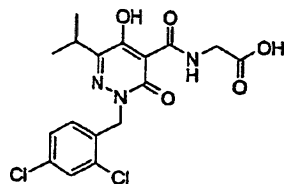
10

●

20

95b) N-[[2-[(2,5-二氯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸 將甘胺酸，鈉鹽(41毫克, 0.422毫莫耳)於室溫下加到實例 95a)化合物(82毫克, 0.213毫莫耳)之乙醇(2毫升)溶液中。將反應於微波中加熱 15 分鐘。讓反應冷卻並加入 H₂O。將溶液過濾並加入 1N HCl 沉澱產物。將產物出並藉由以熱 EtOH 再結晶純化，得到標題化合物為白色固體(17毫克, 19%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 15.95 (s, 1 H) 12.97 (s, 1 H) 10.11 (t, J=5.56 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.44 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 5.32 (s, 2 H) 4.10 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 3.17 (sept, J=6.82 Hz, 1 H) 1.14 (d, J=6.82 Hz, 6 H).

實例 96



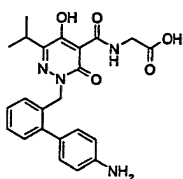
N-[[2-[(2,4-二氯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸

96a) 2-[(2,4-二氯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯 將氫化鈉(50毫克, 1.250毫莫耳)於 0°C 下加到實例 14a)化合物(113毫克, 0.499毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(3毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌 40 分鐘。然後將溫度降至 0°C 並加入 2,4-二氯苯

甲基氯(0.07 毫升, 0.501 毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌 3
 小時, 接著加入 1N HCl。以 EtOAc 及 H₂O 稀釋反應並進
 行分層。以 EtOAc 反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽
 水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。以管柱層析純化產物
 5 (SiO₂, 15-30% EtOAc/己烷)得到標題化合物為白色固體(90
 毫克, 47%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.36 (s, 1
 H) 7.66 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.34, 2.27 Hz, 1 H)
 7.16 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 5.21 (s, 2 H) 4.27 (q, J=7.24 Hz, 2 H)
 3.14 (sept, J=6.78 Hz, 1 H) 1.26 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.11 (d,
 10 J=6.82 Hz, 6 H).

96b) N-[[2-[(2,4-二氯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙
 基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基]羰基}甘胺酸 將甘胺酸, 鈉
 鹽(44 毫克, 0.453 毫莫耳)於室溫下加到實例 86a)化合物(88
 15 毫克, 0.228 毫莫耳)之 2-甲氧基乙醇(2 毫升)溶液中。將反
 應加熱回流 2 小時。然後讓反應冷卻回到室溫並加入 H₂O。
 將溶液過濾並加入 1N HCl 沉澱產物。將產物濾出並以 H₂O
 及己烷清洗數次, 得到標題化合物為灰白色固體(43 毫克,
 45%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.94 (s, 1 H)
 20 12.98 (s, 1 H) 10.12 (t, J=5.56 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=2.02 Hz, 1
 H) 7.41 (dd, J=8.34, 2.27 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=8.34 Hz, 1 H)
 5.32 (s, 2 H) 4.10 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 3.16 (sept, J=6.78 Hz, 1
 H) 1.14 (d, J=6.82 Hz, 6 H).

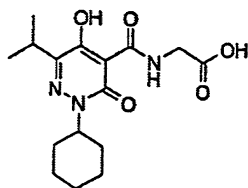
實例 97



N-([2-((4'-氨基-2-聯苯基)甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸

- 5 於氮氣壓下於帕爾震盪燒瓶(Parr shaker flask)中加入
 N-({5-羥基-6-(1-甲基乙基)-2-[(4'-硝基-2-聯苯基)甲基]-3-
 10 酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羰基)甘胺酸(實例 89, 65 毫克,
 0.139 毫莫耳)及鈹碳(7.41 毫克, 0.070 毫莫耳)之甲醇(10 毫
 升)及乙酸乙酯(2.500 毫升)溶液。將混合物於 50 psi 氮氣下
 置於帕爾震盪器上 1 小時。將反應混合物過濾以移除鈹
 15 碳，接著以旋轉蒸發移除溶劑並以 HPLC 層析純化(ODS
 矽石，梯度 10-85%乙腈/水(0.1% TFA))得到標題化合物
 N-([2-((4'-氨基-2-聯苯基)甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-
 20 酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸(29 毫克, 0.063 毫莫
 耳, 45.3 %產率)為白色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ ppm 15.86 (s, 1 H)、10.11 (t, J=5.56 Hz, 1 H)、7.19 - 7.36
 (m, 5 H)、7.05 (d, J=7.07 Hz, 1 H)、6.93 (d, J=7.33 Hz, 2
 H)、5.25 (s, 2 H)、4.08 (d, J=5.56 Hz, 2 H)、3.16 (sept, J=6.82
 Hz, 1 H)、1.15 (d, J=-6.82 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 437
 [M+H]⁺.

實例 98



N-([2-環己基-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-吡啶基]羰基}甘胺酸

98a) 2-(環己基亞胼基)-3-甲基丁酸乙酯 將3-甲基-2-酮基
 5 丁酸乙酯(1毫升, 6.78毫莫耳)及DBU(1.23毫升, 8.16毫莫耳)
 於室溫下加到環己基胼鹽酸鹽(1.23克, 8.16毫莫耳)之乙醇
 (10毫升)溶液中。將反應於150°C微波中加熱45分鐘。讓反
 應冷卻並以H₂O及EtOAc稀釋。進行分層及以EtOAc反萃取
 水層數次。將組合的有機層以1N HCl(2x)和鹽水清洗。將溶
 10 液乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂,
 5-20% EtOAc/己烷s)得到標題化合物為無色油狀物(1.21克,
 74%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.94 (d, J=5.05
 Hz, 1 H) 4.15 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 3.16 - 3.31 (m, J=13.89,
 9.35, 4.80 Hz, 1 H) 2.82 (sept, J=6.78 Hz, 1 H) 1.78 - 1.92 (m,
 2 H) 1.46 - 1.73 (m, 3 H) 1.26 - 1.38 (m, 4 H) 1.24 (t, J=7.07
 Hz, 3 H) 1.08 - 1.21 (m, 1 H) 1.02 (d, J=6.82 Hz, 6 H).

98b) 2-{環己基[3-(乙基氧基)-3-酮基丙醯基]亞胼基}-3-甲
 20 基丁酸乙酯 將DBU(0.35毫升, 2.322毫莫耳)於0°C加到實
 例98a)化合物(0.51克, 2.122毫莫耳)之四氫呋喃(THF)(1毫
 升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌10分鐘。然後將溫度降
 至0°C並加入乙基丙二醯氣(0.32毫升, 2.374毫莫耳)。讓反

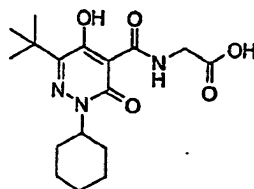
應到達室溫並攪拌2.5小時。加入1N HCl並以EtOAc及H₂O稀釋溶液。進行分層及以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。以管柱層析純化物(SiO₂, 10-25% EtOAc/己烷)得到標題化合物及環化產物55c)之混合物(126毫克, 13%)。LCMS (ES⁺) m/z 355.2, 309.2 (MH⁺)。5

98c) 2-環己基-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡啶羧酸乙酯 將DBU(.06毫升, 0.398毫莫耳)於室溫下逐滴加到實例98b)化合物(92毫克, 0.260毫莫耳)之1,4-二噁烷(1.5毫升)溶液中。將反應於130°C微波中加熱20分鐘。讓反應冷卻並加入H₂O及EtOAc。進行分層及以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 10-20% EtOAc/己烷)15 得到標題化合物為無色油狀物(36毫克, 45%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.06 (s, 1 H) 4.66 (tt, J=11.37, 4.04 Hz, 1 H) 4.26 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 3.15 (sept, J=6.78 Hz, 1 H) 1.51 - 1.89 (m, 7 H) 1.29 - 1.44 (m, 2 H) 1.26 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.16 (d, J=6.82 Hz, 6H) 1.08-1.22 (m, 1H)。20

98d) N-{{2-環己基-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡啶基}羧基}甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(19毫克, 0.196毫莫耳)於室溫下加到實例98c)化合物(30毫克, 0.097毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(1毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2

小時。然後讓反應冷卻回並以 H₂O 稀釋。將溶液過濾並加入 1N HCl 沉澱產物。將產物濾出並以 H₂O 及己烷清洗數次，得到標題化合物為白色固體(24 毫克, 73%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.77 (s, 1 H) 13.01 (s, 1 H) 10.35 (t, J=4.80 Hz, 1 H) 4.67 - 4.83 (m, 1 H) 4.11 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 3.18 (sept, J=6.86 Hz, 1 H) 1.55 - 1.91 (m, 7 H) 1.31 - 1.48 (m, 2 H) 1.20 (d, J=6.82 Hz, 6 H) 1.14 - 1.25 (m, 1 H).

實例 99



N-[[2-環己基-6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-吡啶基]羰基}甘胺酸

99a) 2-(環己基亞胼基)-3,3-二甲基丁酸乙酯 於室溫下於三甲基丙酮酸(0.6 克, 2.77 毫莫耳)之 MTBE(4.0 毫升)溶液中加入 DBU(0.58 毫升, 3.85 毫莫耳)接著加入溴乙烷(0.5 毫升, 6.70 毫莫耳)。將反應於 120°C 微波中加熱 20 分鐘。讓反應冷卻並加入 10% NaHCO₃(溶液)。進行分層及以 10% NaHCO₃(溶液)再次清洗有機層。以 EtOAc 反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。將生成的油狀物再溶解於乙醇(5.0 毫升)中並加入環己基胼鹽酸鹽(0.500 克, 3.32 毫莫耳)及 DBU(0.500 毫升, 3.32 毫莫耳)。將反應於 150°C 微波中加熱 25 分鐘。讓反

應冷卻至室溫並加入以 1N HCl。以 H₂O 及 EtOAc 稀釋溶液並進行分層。以 EtOAc 反萃取水層數次。將組合的有機層以和鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 5-15% EtOAc/己烷)得到標題化合物為無色油狀物(0.403 克, 57%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.32 (d, J=4.80 Hz, 1 H) 4.20 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 3.08 - 3.26 (m, 1 H) 1.79- 1.94 (m, 2 H) 1.48 - 1.74 (m, 3 H) 1.26 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.22-1.37 (m, 5 H) 1.15 (s, 9 H).

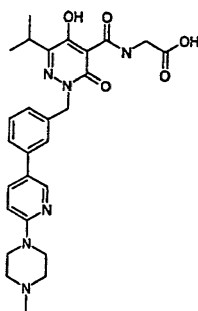
99b) 2-{環己基[3-(乙基氧基)-3-酮基丙醯基]亞胼基}-3,3-二甲基丁酸乙酯 將 DBU(0.21 毫升, 1.393 毫莫耳)於 0°C 下加到實例 99a) 化合物 (0.323 克, 1.270 毫莫耳) 之四氫呋喃 (THF)(1 毫升) 溶液中。讓反應到達室溫並攪拌 10 分鐘。然後將溫度降至 0°C 並加入乙基丙二醯氯 (0.19 毫升, 1.410 毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌 2.5 小時接著加入 1N HCl。將溶液以 H₂O 及 EtOAc 稀釋溶液並進行分層。以 EtOAc 反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 5-25% EtOAc/己烷)得到標題化合物及環化產物 56c) 之混合物 (197 毫克, 42%)。LCMS (ES) m/z 369.0, 323.0 (MH⁺).

99c) 2-環己基-6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸 將 DBU (0.11 毫升, 0.730 毫莫耳) 於室溫下加到實例 99b) 化合物 (173 毫克, 0.470 毫莫耳) 之 1,4-二噁烷

(2.5毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌2小時。讓反應冷卻至室溫並加入H₂O。將溶液過濾並加入1N HCl沉澱產物為褐色膠狀物。將膠狀物濾出並以H₂O及己烷清洗。以熱CH₂Cl₂再結晶將產物純化，得到標題化合物為白色固體
5 (103毫克, 77%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.39 (s, 1 H) 4.65 (tt, J=11.49, 3.79 Hz, 1 H) 4.27 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 1.52 - 1.87 (m, 7 H) 1.33 - 1.44 (m, 2 H) 1.32 (s, 9 H) 1.26 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.06 - 1.21 (m, 1H).

10 99d) N-[[2-環己基-6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基]甘胺酸 將甘胺酸, 鈉鹽(58毫克, 0.598毫莫耳)於室溫下加到實例99c)化合物(97毫克, 0.301毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(1.5毫升)溶液中。將反應加熱回流並攪拌1.5小時。然後讓反應冷卻回到室溫並加入H₂O。將
15 溶液過濾及再溶解於CH₂Cl₂中。將溶液於減壓下濃縮並加入己烷。將產物濾出，得到標題化合物為灰白色固體(79毫克, 75%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 16.27 (s, 1 H) 13.01 (s, 1 H) 10.45 (t, J=5.43 Hz, 1 H) 4.66 - 4.83 (m, 1 H) 4.12 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 1.57 - 1.89 (m, 7 H) 1.36 -
20 1.52 (m, 2 H) 1.34 (s, 9H) 1.05-1.30 (m, 1H).

實例100



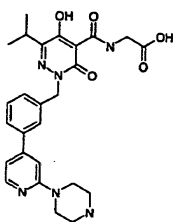
N-{{[5-羥基-6-(1-甲基乙基)-2-({3-[6-(4-甲基-1-哌啶基)-3-吡啶基]苯基}甲基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸

5 於 5 毫升的微波試管中加入 N-{{[2-[(3-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸(實例 79, 31 毫克, 0.073 毫莫耳)、1-甲基-4-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2-吡啶基]哌啶(22.16 毫克, 0.073 毫莫耳)、碳酸鉀(303 毫克, 2.192 毫莫耳)和肆(三苯基膦)鈦(0)(2.53 毫克, 2.192 微莫耳)之 1,4-二噁烷(1.5 毫升)及水(0.500 毫升)溶液。將混合物於 100°C 微波 20 分鐘。將反應混合物以水(4 毫升)稀釋,以 1N HCl(1 毫升)酸化然後過濾以移除任何殘餘物,接著以 HPLC 層析純化(ODS 矽石, 梯度 10-75%乙腈/水(0.1% TFA)),得到標題化合物 N-{{[5-羥基-6-(1-甲基乙基)-2-({3-[6-(4-甲基-1-哌啶基)-3-吡啶基]苯基}甲基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸(32 毫克, 0.048 毫莫耳, 65.7 %產率)為白色粉末。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.88 (s, 1 H)、12.98 (br. s., 1 H)、10.18 (t, J=5.56 Hz, 1 H)、9.71 (br. s., 1 H)、8.46 (d, J=2.27 Hz, 1 H)、7.91 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H)、7.52 - 7.61 (m, 2 H)、7.42 (t, J=8.08 Hz, 1 H)、7.23 (d,

J=7.58 Hz, 1 H)、7.07 (d, J=9.09 Hz, 1 H)、5.32 (s, 2 H)、4.48 (d, J=12.63 Hz, 2 H)、4.09 (d, J=5.56 Hz, 2 H)、3.52 (d, J=10.36 Hz, 2 H)、3.00 - 3.26 (m, 5 H)、2.86 (d, J=4.04 Hz, 3 H)、1.21 (d, J=6.82 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 521 [M+H]⁺.

5

實例 101



N-([5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2-(3-[2-(1-哌啶基)-4-吡啶基]苯基)甲基)-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸

10

於 5 毫升的微波試管中加入 N-([2-[(3-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸(實例 79, 31 毫克, 0.073 毫莫耳)、1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2-吡啶基]哌啶(21.13 毫克, 0.073 毫莫耳)、碳酸鉀(30.3 毫克, 0.219 毫莫耳)和肆(三苯基膦)鈹(0)(2.53 毫克, 2.192 微莫耳)之 1,4-二噁烷(1.5 毫升)及水(0.500 毫升)溶液。將混合物於 100°C 微波 20 分鐘。將反應混合物以水(3 毫升)稀釋, 以 1N HCl(1 毫升)酸化。然後將混合物過濾以移除殘餘鹽類並以 HPLC 層析純化(ODS 矽石, 梯度 10-75%乙腈/水(0.1% TFA))。得到標題化合物 N-([5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2-(3-[2-(1-哌啶基)-4-吡啶基]苯基)甲基)-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸

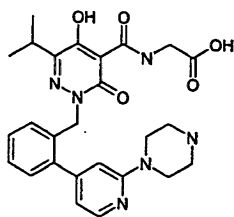
15

20

(22 毫克, 0.034 毫莫耳, 46.2 % 產率) 為白色固體 tfa 鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.88 (s, 1 H)、12.90 (br. s., 1 H)、10.17 (t, J=5.81 Hz, 1 H)、8.75 (br. s., 2 H)、8.22 (d, J=5.56 Hz, 1 H)、7.72 (s, 1 H)、7.70 (d, J=8.59 Hz, 1 H)、7.48 (t, J=7.71 Hz, 1 H)、7.35 (d, J=7.58 Hz, 1 H)、7.14 (s, 1 H)、7.01 (dd, J=5.31, 1.01 Hz, 1 H)、5.34 (s, 2 H)、4.09 (d, J=5.56 Hz, 2 H)、3.75 - 3.84 (m, 4 H)、3.13 - 3.27 (m, 5 H)、1.21 (d, J=6.82 Hz, 6 H)。MS(ES⁺) m/e 507 [M+H]⁺。

10

實例 102



N-([5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-吡啶基]苄基)甲基)-2,3-二氫-4-嗒吡基]羧基}甘胺酸

於 5 毫升的微波試管中加入 N-([2-[(2-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羧基}甘胺酸(實例 78(b), 75 毫克, 0.177 毫莫耳)、1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2-吡啶基]哌啶(51.1 毫克, 0.177 毫莫耳)、碳酸鉀(73.3 毫克, 0.530 毫莫耳)和肆(三苯基膦)鈀(0)(6.13 毫克, 5.30 微莫耳)之 1,4-二噁烷(1.5 毫升)及水(0.500 毫升)溶液。將混合物於 100°C 微波 20 分鐘。將反應混合物以水(3 毫升)及 1N HCl(1 毫升)稀釋。然後將混合物過濾以移除殘餘鹽類並以 HPLC 層析純化(ODS 矽石, 梯

20

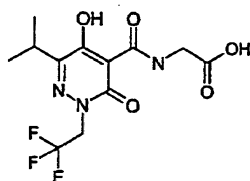
以 EtOAc 反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮得到黃色油狀物。將油狀物溶於乙醇(60 毫升)並於室溫加入 DBU(7.4 毫升, 49.1 毫莫耳)。將反應加熱回流並攪拌 2 小時。讓反應冷卻接著加入 6N HCl 沉澱產物。將懸浮液冷卻至 0°C 並放置 15 分鐘。將固體濾出並以 H₂O 及己烷清洗數次。以熱 EtOH 再結晶將產物純化，得到標題化合物為棕色固體(1.73 克, 21%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.53 (s, 1 H) 4.34 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 4.27 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 1.31 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.26 (t, J=7.20 Hz, 3 H).

103b) 1-[(2-氯苯基)甲基]-4-羥基-6-酮基-1,6-二氫-3,5-嗒吡二羧酸二乙酯 將氫化鈉(273毫克, 6.83毫莫耳)於0°C下加到實例103a)化合物(700毫克, 2.73毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(10毫升)溶液中。讓反應到達室溫並攪拌30分鐘。然後將溫度降至0°C並加入2-氯苯甲基溴(0.36毫升, 2.77毫莫耳)。讓反應到達室溫並攪拌3.5小時，接著加入1N HCl。加入EtOAc及H₂O並進行分層。以EtOAc反萃取水層數次。將組合的有機層以鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。以管柱層析純化產物(SiO₂, 0-5% MeOH/CH₂Cl₂)得到標題化合物為淡黃色固體(681毫克, 66%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 7.48 - 7.53 (m, 1 H) 7.24 - 7.42 (m, 2 H) 7.03 - 7.15 (m, 1 H) 5.34 (s, 2 H) 4.33 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.27 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 1.28 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.26 (t,

$J=7.07$ Hz, 3 H).

103c) 2,2'-{1-[(2-氯苯基)甲基]-4-羥基-6-酮基-1,6-二氫嗒
 吡-3,5-二基}雙[(酮基甲烷二基)亞胺基]}二乙酸 將甘胺
 5 酸，鈉鹽(175毫克, 1.799毫莫耳)於室溫下加到實例103b)
 化合物(571毫克, 1.500毫莫耳)之乙醇(10毫升)溶液中。將
 反應於 150°C 微波中加熱20分鐘。讓反應冷卻並於減壓下移
 除溶劑。加入 H_2O 接著加入1N HCl以沉澱產物。將固體濾
 出然後再溶於DMSO中。以HPLC純化產物(10-85%
 10 ACN/ H_2O)得到標題化合物為白色固體(13毫克, 2%)。 ^1H
 NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 16.26 (s, 1 H) 12.99 (s, 1
 H) 12.75 (s, 1 H) 10.00 (t, $J=5.43$ Hz, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 7.51
 (dd, $J=7.71, 1.39$ Hz, 1 H) 7.27 - 7.39 (m, 2 H) 7.10 - 7.16 (m,
 1 H) 5.40 (s, 2 H) 4.11 (d, $J=5.56$ Hz, 2 H) 3.95 (d, $J=5.81$ Hz,
 15 2 H).

實例 104



N-[[5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-
 20 二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸

104a) 3-甲基-2-[(2,2,2-三氟乙基)亞胼基]丁酸乙酯 於微波
 試管中加入 3-甲基-2-酮基丁酸乙酯(2.212 克, 15.34 毫莫耳)

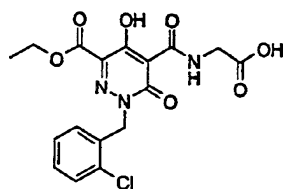
及 2,2,2-三氟乙基胼(2.5 克, 15.34 毫莫耳)之乙醇(10 毫升)和乙酸(0.5 毫升)溶液。將反應於 150°C 微波 20 分鐘。將反應混合物置於水(15 毫升)及乙酸乙酯(25 毫升)間分溶, 將有機層分離出。另一次萃取後將有機層組合, 以 MgSO₄ 乾燥, 過濾然後蒸發得到澄清油狀物。將此粗油狀物品以快速管柱層析純化(5%-25% EtOAc : 己烷)得到產物為澄清油狀物(3-甲基-2-[(2,2,2-三氟乙基)亞胼基]丁酸乙酯(2.55 克, 10.51 毫莫耳, 68.5 %產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.07 (s, 1 H)、4.26 (q, J=7.07 Hz, 2 H)、3.92 (dq, J=8.88, 5.18 Hz, 2 H)、2.91 (sept, J=6.78 Hz, 1 H)、1.35 (t, J=7.20 Hz, 3 H)、1.10 (d, J=6.82 Hz, 6 H)。MS(ES+) m/e 241 [M+H]⁺。

104b) 5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯 於微波試管中加入 3-甲基-2-[(2,2,2-三氟乙基)亞胼基]丁酸乙酯(2.5克, 10.41毫莫耳)及乙基丙二醯氯(1.539毫升, 11.45毫莫耳)之 1,4-二噁烷(15 毫升)溶液。將反應於 150°C 微波 20 分鐘。蒸發粗反應混合物, 得到黃色油狀物。將粗油狀物懸浮於 1,4-二噁烷(20 毫升)中並加入 DBU(1.726 毫升, 11.45 毫莫耳)。將溶液於 150°C 微波 20 分鐘, 以水(5 毫升)稀釋並以 6N HCl 酸化。將此粗油狀物品以快速管柱層析純化(5%-25% EtOAc : 己烷)。所欲的產物無法分離出, 但以 LCMS 檢測其存在, 將此物質帶至下個步驟。5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基

-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯(50毫克, 0.162毫莫耳, 1.559 %產率)。MS(ES+) m/e 309 [M+H]⁺.

104c) N-{[5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫-4-嗒吡基]羧基}甘胺酸 於20毫升微波試管中加入5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯(35毫克, 0.114毫莫耳)及甘胺酸鈉鹽(27.5毫克, 0.284毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(2毫升)溶液並將混合物於150°C微波20分鐘。將反應混合物以水(10毫升)稀釋並以1N HCl酸化, 得到灰白色沉澱, 將其過濾收集並以水、己烷和乙醚清洗, 得到N-{[5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫-4-嗒吡基]羧基}甘胺酸(21毫克, 0.062毫莫耳, 54.3 %產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 16.25 (br. s., 1 H)、13.01 (br. s., 1 H)、10.01 (t, J=5.68 Hz, 1 H)、4.95 (q, J=9.01 Hz, 2 H)、4.12 (d, J=5.56 Hz, 2 H)、3.12 - 3.25 (m, 1 H)、1.19 (d, J=6.82 Hz, 6 H)。MS(ES+) m/e 338 [M+H]⁺.

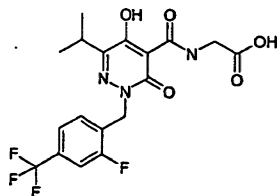
實例 105



N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(乙基氧基)羧基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羧基)甘胺酸

將甘胺酸，鈉鹽(175 毫克, 1.799 毫莫耳)於室溫下加到實例 103b)化合物(571 毫克, 1.500 毫莫耳)之乙醇(10 毫升)溶液中。將反應於 120°C 微波中加熱 25 分鐘。讓反應冷卻並於減壓下移除溶劑。加入 H₂O 接著加入 1N HCl 以沉澱產物。將固體濾出然後再溶於 DMSO 中。以 HPLC 純化產物(10-85% ACN/H₂O)得到標題化合物為白色固體(75 毫克, 12%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.01 (s, 1 H) 9.96 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 7.51 (dd, J=7.71, 1.39 Hz, 1 H) 7.27 - 7.40 (m, 2 H) 7.17 (dd, J=7.58, 1.52 Hz, 1 H) 5.41 (s, 2 H) 4.32 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.10 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 1.28 (t, J=7.20 Hz, 3 H).

實例 106



N-[(2-((2-氟-4-(三氟甲基)苯基)甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基]羰基}甘胺酸

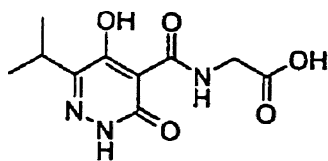
106a) 2-[(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡羧酸乙酯 於 5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡羧酸乙酯(實例 14(a), 0.5 克, 2.210 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(50 毫升)溶液中於 0°C 分次加入氫化鈉(0.133 克, 3.32 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 45 分鐘, 然後冷卻回到 0°C 並逐滴加

入 1-(溴甲基)-2-氟-4-(三氟甲基)苯(0.568 克, 2.210 毫莫耳)。將混合物於環境溫度攪拌 2.5 小時, 然後以 1N HCl(2 毫升)中止反應並以水(10 毫升)稀釋。以乙酸乙酯(2 x 30 毫升)萃取水溶液, 將有機層組合及以水(100 毫升)和鹽水(100 毫升)清洗, 以硫酸鎂乾燥, 過濾並以旋轉蒸發移除溶劑。將粗油狀物以快速管柱層析純化(5-100%乙酸乙酯之己烷溶液)得到標題化合物(2-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯(335 毫克, 0.749 毫莫耳, 33.9 %產率)為澄清油狀物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.36 (s, 1 H)、7.67 - 7.73 (m, 1 H)、7.58 (d, J=8.84 Hz, 1 H)、7.45 (t, J=7.58 Hz, 1 H)、5.27 (s, 2 H)、4.27 (q, J=7.07 Hz, 2 H)、3.15 (sept, J=6.78 Hz, 1 H)、1.26 (t, J=7.07 Hz, 3 H)、1.13 (d, J=6.82 Hz, 6 H)。MS(ES+) m/e 403 [M+H]⁺。

106b) N-{[2-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羧基}甘胺酸 於 5 毫升微波試管中加入 2-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸乙酯(275 毫克, 0.684 毫莫耳)及甘胺酸鈉鹽(166 毫克, 1.709 毫莫耳)之 2-甲氧基乙醇(2 毫升)溶液並將混合物於 150°C 微波 20 分鐘。粗反應混合物轉變為紫藍色。將混合物以水(10 毫升)稀釋並以 1N HCl 酸化。然後以乙酸乙酯萃取(40 毫升)水溶液, 以 MgSO₄ 乾燥有機層, 過濾並蒸發移除溶劑。將粗

藍色油狀物以 HPLC 層析純化(ODS 矽石, 梯度 25-95% 乙腈/水(0.1% TFA))得到標題化合物 N-{[2-{[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羧基}甘胺酸(45 毫克, 0.103 毫莫耳, 15.11 % 產率), 為白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.94 (s, 1 H)、12.97 (br. s., 1 H), 10.09 (t, J=5.18 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=10.11 Hz, 1 H), 7.54 - 7.62 (m, 1 H), 7.49 (t, J=7.45 Hz, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 4.09 (d, J=5.56 Hz, 2 H), 3.17 (sept, J=6.82 Hz, 1 H), 1.17 (d, J=6.82 Hz, 6 H). MS(ES+) m/e 432 [M+H]⁺.

實例 107

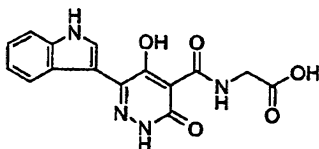


N-{[5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羧基}甘胺酸

於 100 毫升圓底燒瓶中加入 5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡羧酸(實例 14(a), 55 毫克, 0.243 毫莫耳)及甘胺酸鈉鹽(59.0 毫克, 0.608 毫莫耳)之 2-甲氧基乙醇(10 毫升)溶液並將混合物於 130°C 回流 2 小時。將混合物以水(10 毫升)稀釋並以 1N HCl 酸化。然後以乙酸乙酯萃取(40 毫升)水溶液, 以 MgSO₄ 乾燥有機層, 過濾並蒸發移除溶劑。將粗油狀物以 HPLC 層析純化(ODS 矽石, 梯度 25-95% 乙腈/水(0.1% TFA))得到標題化合物 N-{[5-羥基

-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸
 (45 毫克, 0.175 毫莫耳, 71.8 % 產率) 為白色固體。¹H NMR
 (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.74 (br. s., 1 H)、13.07 (s, 1
 H)、10.19 (t, J=5.68 Hz, 1 H)、4.11 (d, J=5.81 Hz, 2 H)、3.14
 5 (sept, J=6.82 Hz, 1 H)、1.17 (d, J=6.82 Hz, 6 H). MS(ES+)
 m/e 256 [M+H]⁺.

實例 108

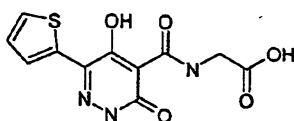


10 N-[[5-羥基-6-(1H-吲哚-3-基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸

於微波試管中加入 1H-吲哚-3-基(酮基)乙酸酯(1 克,
 4.60 毫莫耳)及乙基丙二醯肼(0.807 克, 5.52 毫莫耳)之乙醇
 (5 毫升)和乙酸(0.5 毫升)溶液。將反應於 150°C 微波 20 分
 鐘。蒸發粗反應混合物, 得到黃色油狀物。將粗油狀物懸
 15 浮於 1,4-二噁烷(20 毫升)中並加入 DBU(1.041 毫升, 6.91 毫
 莫耳)。將溶液於 150°C 微波 20 分鐘, 以水(5 毫升)稀釋並
 以 6N HCl 酸化以產生沉澱。過濾收集此橙色沉澱並乾燥。
 以 LCMS 測定此沉澱含有所欲中間物酯, 且不需純化帶至
 20 下個反應。於 5 毫升微波試管, 將粗中間物酯(50 毫克, 0.167
 毫莫耳)、甘胺酸鈉鹽(40.5 毫克, 0.418 毫莫耳)及 2-甲氧基
 乙醇(2 毫升)之混合物於 150°C 回流 20 分鐘。將混合物以
 水(10 毫升)稀釋並以 1N HCl 酸化。然後以乙酸乙酯萃取(40

毫升)水溶液，以 MgSO_4 乾燥有機層，過濾並蒸發移除溶劑。將粗油狀物以 HPLC 層析純化(ODS 矽石，梯度 10-85% 乙腈/水(0.1% TFA))得到標題化合物 N-{[5-羥基-6-(1H-吡啶 3-基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吩基]羰基}甘胺酸(11 毫克, 0.032 毫莫耳, 19.05 %產率)為黃色固體。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.23 (s, 1 H)、12.99 (br. s., 1 H)、11.47 - 11.77 (m, 1 H)、10.22 - 10.55 (m, 1 H)、8.02 - 8.37 (m, 2 H)、7.48 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H)、7.17 - 7.24 (m, 1 H)、7.09 - 7.17 (m, 1 H)、4.16 (d, $J=5.56$ Hz, 2 H)。MS(ES+) m/e 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

實例 109



N-{[5-羥基-3-酮基-6-(2-噻吩)-2,3-二氫-4 噻吩基]羰基}甘胺酸

109a) 3-{(2E)-2-[2-(乙基氧基)-2-酮基-1-(2-噻吩)亞乙基]胍基}-3-酮基丙酸乙酯 於微波試管中加入酮基(2-噻吩)乙酸乙酯(2 克, 10.86 毫莫耳)及乙基丙二醯胍(1.904 克, 13.03 毫莫耳)之乙醇(5 毫升)和乙酸(0.5 毫升)溶液。將反應於 150°C 微波 20 分鐘。將反應混合物蒸發得到黃色油狀物。將此粗油狀物品以快速管柱層析純化(5%-25% EtOAc : 己烷)得到產物為澄清油狀物 3-{(2E)-2-[2-(乙基氧基)-2-酮基-1-(2-噻吩)亞乙基]胍基}-3-酮基丙酸乙酯(0.6 克, 1.921 毫莫耳, 17.69 %產率)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.52 (s,

1 H), 7.67 (dd, $J=5.05$, 1.01 Hz, 1 H), 7.39 (dd, $J=3.79$, 1.01 Hz, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 4.41 (q, $J=7.24$ Hz, 2 H), 4.11 (q, $J=7.24$ Hz, 2 H), 3.69 (s, 2 H), 1.33 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H), 1.19 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H). MS(ES+) m/e 313 [M+H]⁺.

5

109b) 5-羥基-3-酮基-6-(2-噻吩)-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯 於微波試管中加入3-{(2E)-2-[2-(乙基氧基)-2-酮基-1-(2-噻吩)亞乙基]胍基}-3-酮基丙酸乙酯(600毫克, 1.921毫莫耳)及碳酸鉀(133毫克, 0.960毫莫耳)之乙醇(2毫升)溶液。將反應於150°C微波20分鐘。將粗反應以水(10毫升)稀釋並以1N HCl酸化, 得到沉澱。將沉澱過濾並乾燥得到產物, 5-羥基-3-酮基-6-(2-噻吩)-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯(450毫克, 1.690毫莫耳, 88%產率)為灰白色粉末。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.02 (s, 1 H)、7.83 (dd, $J=3.66$, 1.14 Hz, 1 H)、7.65 (dd, $J=5.05$, 1.26 Hz, 1 H)、7.15 (dd, $J=5.05$, 3.79 Hz, 1 H)、4.31 (q, $J=7.07$ Hz, 2 H)、1.29 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H). MS(ES+) m/e 267 [M+H]⁺.

10

15

20

109c) N-{[5-羥基-3-酮基-6-(2-噻吩)-2,3-二氫-4-嗒吡基]羧基}甘胺酸 於5毫升微波試管中加入5-羥基-3-酮基-6-(2-噻吩)-2,3-二氫-4-嗒吡羧酸乙酯(60毫克, 0.225毫莫耳)及甘胺酸鈉鹽(54.7毫克, 0.563毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(2毫升)溶液並將混合物於150°C微波20分鐘。將反應混合物以水(10毫升)稀釋並以1N HCl酸化。過濾收集並於乙醇中再結晶,

得到標題化合物N- {[5-羥基-3-酮基-6-(2-噻吩)-2,3-二氫-4-
 噁吡基]羰基}甘胺酸(30毫克, 0.101毫莫耳, 44.6 %產率)為
 灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.41 (s,
 1 H), 13.00 (s, 1 H), 10.25 (t, J=5.81 Hz, 1 H), 7.79 - 7.97 (m,
 5 1 H), 7.70 (d, J=4.55 Hz, 1 H)、7.18 (dd, J=5.05, 3.79 Hz, 1
 H), 4.16 (d, J=5.81 Hz, 2 H). MS(ES+) m/e 296 [M+H]⁺.

生物學背景：

下列參考文獻係列出有關目標酵素HIF脯胺醯基羥化
 10 酶之資料及藉由小分子測量相同抑制作用之方法和物質。

M. Hirsilä, P. Koivunen, V. Giinzler, K. I. Kivirikko 及
 J. Myllyharju "修正缺氧誘導因子之人類脯胺醯基 4-羥化酶
 羥基之定性" *J. Biol. Chem.*, **2003**, 278, 30772-30780.

C. Willam, L. G. Nicholls, P. J. Ratcliffe, C. W. Pugh,
 15 P.H. Maxwell "脯胺醯基羥化酶酵素作為調節缺氧誘導因子
 α 破壞作用之氧感應器氧基" *Advan. Enzyme Regul.*, **2004**,
 44, 75—92

M. S. Wiesener, J. S. Jorgensen, C. Rosenberger, C. K.
 Scholze, J.H. Hörstrup, C. Warnecke, S. Mandriota, I.
 20 Bechmann, U. A. Frei, C. W. Pugh, P. J. Ratcliffe, S.
Bachmann, P.H. Maxwell及K.-U. Eckardt "HIF-2 α 於不同器
 官之不同細胞群族中普遍的缺氧誘導表現" *FASEB J.*, **2003**,
 17, 271-273.

S. J. Klaus, C. J. Molineaux, T. B. Neff, V.

Guenzler-Pukall, I. Lansetmo Parobok, T. W. Seeley, R. C. Stephenson "缺氧誘導因子(HIF α)安定劑用於促進紅血球生成之用途" PCT Int. Appl. (2004), WO 2004108121 A1

C. Warnecke, Z. Zaborowska, J. Kurreck, V. A. Erdmann, U. Frei, M. Wiesener及K.-U. Eckardt "藉由使用RNA干擾區別缺氧誘導因子(HIF)-1 α 及HIF-2 α (EPAS-1)之功能上角色：紅血球生成素為Hep3B及凱利細胞(Kelly cell)中之HIF-2 α 目標基因" *FASEB J.*, 2004, 18, 1462-1464.

EGLN3 之表現請參見：

R. K. Bruick 及 S. L. McKnight "修正 HIF 的脯胺醯基-4-羥化酶之保守家族" *Science*, 2001, 294, 1337-1340.

HIF2 α -CODD 之表現請參見：

a)P. Jaakkola, D. R. Mole, Y.-M. Tian, M. A. Wilson, J. Kielbert, S. J. Gaskell, A. von Kriegsheim, H. F. Hebestreit, M. Mukherji, C. J. Schofield, P.H. Maxwell, C. W. Pugh, P. J. Ratcliffe "藉由O₂-調節的脯胺醯基羥化，HIF- α 之目標為逢希伯-林道泛素化複合物" *Science*, 2001, 292, 468-472.

b)M. Ivan, K. Kondo, H. Yang, W. Kim, J. Valiando, M. Ohh, A. Salic, J. M. Asara, W. S. Lane, W. G. Kaelin Jr. "藉由脯胺酸羥化作用HIF α 以VHL-介導破壞為目標：O₂偵查之意涵" *Science*, 2001, 292, 464-468.

VHL、*延伸素b (elongin b)*及*延伸素c*之表現請參見：

A. Pause, S. Lee, R. A. Worrell, D. Y. T. Chen, W.H. Burgess, W. M. Linehan, R. D. Klausner "逢希伯-林道腫瘤

抑制基因產物與人類CUL-2(Cdc53蛋白家族之成員)形成穩定複合物" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 2156-2161.

5 生物分析

物質：

將His-MBP-EGLN3 (6HisMBPAttB1EGLN3(1-239))表現於大腸桿菌(*E. Coli*)並由澱粉酶親合柱純化。生物素-VBC [6HisSumoCysVHL(2-213)、6HisSumoElonginB(1-118)及 6HisSumoElonginC(1-112)] 和 His-GB1-HIF2a-CODD (6HisGB1tevHIF2A(467-572))以大腸桿菌表現。

方法：

使用Cy5-標定的HIF2 α CODD及生物素-標定的VBC複合物測定EGLN3抑制作用。Cy5CODD基質之EGLN3羥化使其可藉由生物素-VBC辨識。加入鎔/鏈親和素(Eu/SA)螯合物使得Eu與Cy5於產物中親近，以便能藉由能量轉移來偵測。Cy5與Eu放射之比率(LANCE比率)為最終的讀數，當此正常化參數比Cy5單獨放射具有顯著較低差異時。

然後將50nL的抑制劑之DMSO溶液(或DMSO對照)印入384-孔低量康寧NBS盤中，接著加入2.5 μ L的酵素[50毫升緩衝液(50 mM HEPES/50 mM KCl) + 1毫升的10毫克/毫升BSA之緩衝溶液 + 6.25微升的10毫克/毫升FeCl₂水溶液 + 100微升的200 mM抗壞血酸水溶液 + 15.63微升EGLN3]或對照組[50毫升緩衝液 + 1毫升的10毫克/毫升BSA之緩衝

溶液 + 6.25微升的10毫克/毫升FeCl₂水溶液 + 100微升的200 mM抗壞血酸水溶液]。培養3分鐘後，加入2.5微升的基質[50mL緩衝液 + 68.6微升生物素-VBC + 70.4微升Eu (於710微克/毫升儲存液) + 91.6微升Cy5Codd + 50微升的20 mM 2-氧戊二酸水溶液 + 0.3mM CHAPS]並培養30分鐘。將此盤載入PerkinElmer Viewlux中顯影。就劑量反應實驗，係將正常化數據藉由ABASE/XC50使用方程式 $y = a + (b-a)/(1+(10^x/10^c)^d)$ 來擬合，其中a為最小%活性，b為最大%活性，c為pIC₅₀，而d為斜率。

在EGLN3分析中示例化合物之IC₅₀範圍係從約1 - 100奈莫耳濃度(nanomolar)。此範圍係代表此最初申請書申請時之累積數據。後來的試驗因為上文所給予之試劑、條件改變及所用的方法改變，IC₅₀數據可能顯示變化。所以此範圍應視為說明性而非絕對的數字組。

使用 ELISA 法測量由 Hep3B 細胞株所產生之 Epo 蛋白

將得自美國菌種中心(ATCC)之Hep3B細胞以 2×10^4 細胞/孔種入96-孔盤之DMEM培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium) + 10% FBS中。將細胞於37度C/5% CO₂/90%溼度(標準細胞培養條件)下培養。隔夜黏附後，移除培養基並以無血清含試驗化合物或DMSO負性對照之DMEM取代。培養48小時後，收集細胞培養基並以ELISA分析來定量Epo蛋白。

在Hep3B ELISA分析中，使用試劑及於上文中概述之

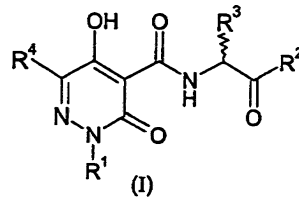
5 條件下，示例化合物之 EC_{50} 範圍(實例26除外)係從約0.4-100微莫耳濃度。在Hep3B ELISA分析中已驗證實例26之 EC_{50} 係大於100微莫耳濃度(最大試驗濃度)。此範圍係代表此最初申請書申請時之累積數據。後來的試驗，因為上文所給予之試劑、條件改變及所用的方法改變， IC_{50} 數據可能顯示變化。所以此範圍應視為說明性而非絕對的的數字組。

10 當依從許可的治療療法使用時，咸信這些化合物可有效用於如上定義之治療且不具有不可接受或不適當的效用。

前述的實例及分析係用來說明本發明，而非限制本發明。發明者等所保留的事項係應參照申請專利範圍來確定。

五、中文發明摘要：

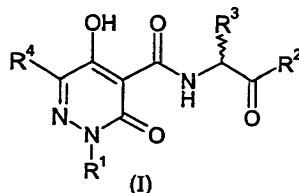
文中所述之本發明係關於式(I)之特定的嗒吡二酮 N-經取代甘胺酸衍生物：



5 其為 HIF 脯胺醯基羧化酶之拮抗劑且可有效的用於治療因
抑制此酵素而得利之疾病，貧血即為一實例。

六、英文發明摘要：

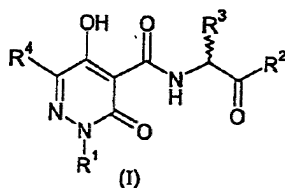
10 The invention described herein relates to certain
pyridazinedione N-substituted glycine derivatives of formula
(I):



15 which are antagonists of HIF prolyl hydroxylases and are
useful for treating diseases benefiting from the inhibition of
this enzyme, anemia being one example.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物：



其中：

5 R^1 係由下列組成之群中選出：氫、 $-NR^5R^6$ 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 環烷基、 C_5-C_8 環烯基、 C_1-C_{10} 烷基- C_5-C_8 環烯基、 C_3-C_8 雜環烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 雜環烷基、芳基、 C_1-C_{10} 烷基-芳基、雜芳基及 C_1-C_{10} 烷基-雜芳基；

10 R^4 係由下列組成之群中選出：氫、 $COOR^9$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $-NR^5R^6$ 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 環烷基、 C_5-C_8 環烯基、 C_1-C_{10} 烷基- C_5-C_8 環烯基、 C_3-C_8 雜環烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 雜環烷基、芳基、 C_1-C_{10} 烷基-芳基、雜芳基及 C_1-C_{10} 烷基-雜芳基；

R^2 為 $-NR^7R^8$ 或 $-OR^9$ ；

R^3 為 H 或 C_1-C_4 烷基；

15 R^5 及 R^6 各自獨立地係由下列組成之群中選出：氫、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 環烷基、 C_3-C_8 雜環烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 雜環烷基、芳基、 C_1-C_{10} 烷基-芳基、雜芳基、 C_1-C_{10} 烷基-雜芳基、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CO(C_3-C_6$ 環烷基)、 $-CO(C_3-C_6$ 雜環烷基)、 $-CO(芳基)$ 、

-CO(雜芳基)及-SO₂(C₁-C₄ 烷基); 或 R⁵ 及 R⁶ 共同與其相連結之氮形成一個 5-或 6-或 7-員飽和環, 視需要含有一個由氧、氮及硫組成之群中選出之其他雜原子;

R⁷ 及 R⁸ 各自獨立地係由下列組成之群中選出: 氫、
5 C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 烯基、C₂-C₁₀ 炔基、C₃-C₈ 環烷基、C₃-C₈ 雜環烷基、芳基及雜芳基;

R⁹ 為 H 或陽離子, 或 C₁-C₁₀ 烷基, 其為未經取代或經一或多個獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代:
C₃-C₆ 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基; 及

10 其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ 之任何碳或雜原子係為未取代或(若可能)經一或多個獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代: C₁-C₆ 烷基、芳基、雜芳基、鹵素、-OR¹⁰、-NR⁵R⁶、氰基、硝基、-C(O)R¹⁰、
-C(O)OR¹⁰、-SR¹⁰、-S(O)R¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-NR⁵R⁶、
15 -CONR⁵R⁶、N(R⁵)C(O)R¹⁰、-N(R⁵)C(O)OR¹⁰、
-OC(O)NR⁵R⁶、-N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶、-SO₂NR⁵R⁶、
-N(R⁵)SO₂R¹⁰、C₂-C₁₀ 烯基、C₂-C₁₀ 炔基、C₃-C₆ 環烷基、
C₃-C₆ 雜環烷基、芳基及雜芳基基團, 其中 R⁵ 及 R⁶ 係同
上述定義, 且 R¹⁰ 為氫、C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 烯基、C₂-C₁₀
20 炔基、-CO(C₁-C₄ 烷基)、-CO(芳基)、-CO(雜芳基)、
-CO(C₃-C₆ 環烷基)、-CO(C₃-C₆ 雜環烷基)、-SO₂(C₁-C₄ 烷基)、
C₃-C₈ 環烷基、C₃-C₈ 雜環烷基、C₆-C₁₄ 芳基、C₁-C₁₀
烷基-芳基、雜芳基或 C₁-C₁₀ 烷基-雜芳基;
或其醫藥上可接受鹽或溶劑化物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

R^1 係由下列組成之群中選出：氫、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 環烷基、 C_5-C_8 環烯基、 C_1-C_{10} 烷基- C_5-C_8 環烯基、 C_3-C_8 雜環
5 烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 雜環烷基、芳基、 C_1-C_{10} 烷基-芳基、雜芳基及 C_1-C_{10} 烷基-雜芳基；

R^4 係由下列組成之群中選出：氫、 $COOR^9$ 、 $CONR^7R^8$ 、
10 $-NR^5R^6$ 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_8 環
烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 環烷基、 C_5-C_8 環烯基、 C_1-C_{10} 烷
基- C_5-C_8 環烯基、 C_3-C_8 雜環烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 雜環
烷基、芳基、 C_1-C_{10} 烷基-芳基、雜芳基及 C_1-C_{10} 烷基-雜芳
基；

R^2 為 $-NR^7R^8$ 或 $-OR^9$ ；

R^3 為 H 或 C_1-C_4 烷基；

15 R^9 為 H 或陽離子，或 C_1-C_{10} 烷基，其為未經取代或經
一或多個獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：
20 C_3-C_6 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基；及

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 之任何碳或雜原子係為未
取代或(若可能)經一或多個獨立地由下列組成之群中選出
20 之取代基取代： C_1-C_6 烷基、芳基、雜芳基、鹵素、 $-OR^{10}$ 、
 $-NR^5R^6$ 、氰基、硝基、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、
 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $N(R^5)C(O)R^{10}$ 、
 $-N(R^5)C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ 、
 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)SO_2R^{10}$ 、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_6

環烷基、C₃-C₆ 雜環烷基、芳基及雜芳基基團，其中 R⁵ 及 R⁶ 係同上述定義，且 R¹⁰ 為氫、C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 烯基、C₂-C₁₀ 炔基、-CO(C₁-C₄ 烷基)、-CO(芳基)、-CO(雜芳基)、-CO(C₃-C₆ 環烷基)、-CO(C₃-C₆ 雜環烷基)、-SO₂(C₁-C₄ 烷基)、C₃-C₈ 環烷基、C₃-C₈ 雜環烷基、C₆-C₁₄ 芳基、C₁-C₁₀ 烷基-芳基、雜芳基或 C₁-C₁₀ 烷基-雜芳基；

或其醫藥上可接受鹽或溶劑化物。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中：

R¹ 係由下列組成之群中選出：氫、C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 烯基、C₂-C₁₀ 炔基、C₃-C₈ 環烷基、C₁-C₁₀ 烷基-C₃-C₈ 環烷基、C₅-C₈ 環烯基、C₁-C₁₀ 烷基-C₅-C₈ 環烯基、C₃-C₈ 雜環烷基、C₁-C₁₀ 烷基-C₃-C₈ 雜環烷基、芳基、C₁-C₁₀ 烷基-芳基、雜芳基及 C₁-C₁₀ 烷基-雜芳基；

R⁴ 係由下列組成之群中選出：氫、COOR⁹、CONR⁷R⁸、-NR⁵R⁶、C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 烯基、C₂-C₁₀ 炔基、C₃-C₈ 環烷基、C₁-C₁₀ 烷基-C₃-C₈ 環烷基、C₅-C₈ 環烯基、C₁-C₁₀ 烷基-C₅-C₈ 環烯基、C₃-C₈ 雜環烷基、C₁-C₁₀ 烷基-C₃-C₈ 雜環烷基、芳基、C₁-C₁₀ 烷基-芳基、雜芳基及 C₁-C₁₀ 烷基-雜芳基；

R² 為 -NR⁷R⁸ 或 -OR⁹；

R³ 為 H；

R⁹ 為 H 或陽離子；

其中 R¹、R²、R³、R⁴ 之任何碳或雜原子係為未取代或(若可能)經一或多個獨立地由下列組成之群中選出之取

代基取代： C_1-C_6 烷基、芳基、雜芳基、鹵素、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^5R^6$ 、氰基、硝基、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $N(R^5)C(O)R^{10}$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)SO_2R^{10}$ 、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_6 環烷基、 C_3-C_6 雜環烷基、芳基及雜芳基基團，其中 R^5 及 R^6 係同上述定義，且 R^{10} 為氫、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CO$ (芳基)、 $-CO$ (雜芳基)、 $-CO(C_3-C_6$ 環烷基)、 $-CO(C_3-C_6$ 雜環烷基)、 $-SO_2(C_1-C_4$ 烷基)、 C_3-C_8 環烷基、 C_3-C_8 雜環烷基、 C_6-C_{14} 芳基、 C_1-C_{10} 烷基-芳基、雜芳基及 C_1-C_{10} 烷基-雜芳基；

或其醫藥上可接受鹽。

4. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中：

R^1 係由下列組成之群中選出：氫、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 環烷基、 C_5-C_8 環烯基、 C_1-C_{10} 烷基- C_5-C_8 環烯基、 C_3-C_8 雜環烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 雜環烷基、芳基、 C_1-C_{10} 烷基-芳基、雜芳基及 C_1-C_{10} 烷基-雜芳基；

R^4 係由下列組成之群中選出：氫、 $COOR^9$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $-NR^5R^6$ 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 環烷基、 C_5-C_8 環烯基、 C_1-C_{10} 烷基- C_5-C_8 環烯基、 C_3-C_8 雜環烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 雜環烷基、芳基、 C_1-C_{10} 烷基-芳基、雜芳基及 C_1-C_{10} 烷基-雜芳基；

R^2 為 $-OR^9$;

R^3 為 H ;

R^9 為 H 或陽離子 ;

其中 R^1 、 R^4 之任何碳或雜原子係為未取代或(若可能)經一或多個獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：
 C_1 - C_6 烷基、芳基、雜芳基、鹵素、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^5R^6$ 、
 氰基、硝基、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、
 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $N(R^5)C(O)R^{10}$ 、
 $-N(R^5)C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ 、
 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)SO_2R^{10}$ 、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_6
 環烷基、 C_3 - C_6 雜環烷基、芳基及雜芳基基團，其中 R^5 及
 R^6 係同上述定義，且 R^{10} 為氫、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、
 C_2 - C_{10} 炔基、 $-CO(C_1$ - C_4 烷基)、 $-CO$ (芳基)、 $-CO$ (雜芳基)、
 $-CO(C_3$ - C_6 環烷基)、 $-CO(C_3$ - C_6 雜環烷基)、 $-SO_2(C_1$ - C_4 烷
 基)、 C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_8 雜環烷基、 C_6 - C_{14} 芳基、 C_1 - C_{10}
 烷基-芳基、雜芳基及 C_1 - C_{10} 烷基-雜芳基；

或其醫藥上可接受鹽。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

R^1 為 2-氟-4-溴苯甲基、4-溴苯甲基、4-(鹵苯基)苯甲
 基、2-氟-4-(鹵苯基)苯甲基、2-氟-4-三氟甲基苯甲基、4-
 三氟苯甲基或 2-氟-4-(C_1 - C_4 烷氧基苯基)苯甲基；

R^2 為 OH；

R^3 為 H；

R^4 為異丙基、第三丁基或環己基；或

其醫藥上可接受鹽。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為：

N-{{5-羥基-6-甲基-3-酮基-2-(苯基甲基)-2,3-二氫-4-
 嗒吡基]羰基}甘胺酸；

5 N-{{5-羥基-3-酮基-6-苯基-2-(苯基甲基)-2,3-二氫-4-
 嗒吡基]羰基}甘胺酸；

N-{{5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2-(苯基甲基)-2,3-
 二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

10 N-{{(5-羥基-3-酮基-6-苯基-2,3-二氫-4-嗒吡基)羰基}甘
 胺酸；

N-{{(2-{{(4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-5-羥基-3-酮基
 -6-苯基-2,3-二氫-4-嗒吡基)羰基}甘胺酸；

N-{{(5-羥基-3-酮基-6-苯基-2-(2-苯基乙基)-2,3-二氫嗒
 吡-4-基]羰基}甘胺酸；

15 N-{{(2-(2-環丙基乙基)-5-羥基-3-酮基-6-苯基-2,3-二氫
 -4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

N-{{(2-(2-氯苯甲基)-5-羥基-3-酮基-6-苯基-2,3-二氫嗒
 吡-4-基]羰基}甘胺酸；

20 N-{{(5-羥基-3-酮基-2-(苯基甲基)-6-(三氟甲基)-2,3-二
 氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

N-{{(6-環己基-5-羥基-3-酮基-2-(苯基甲基)-2,3-二氫
 -4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

N-{{(6-環己基-2-{{(4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-5-羥
 基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基)羰基}甘胺酸；

N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-6-環己基-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基)羰基)甘胺酸；

N-[(2,6-二環己基-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基)羰基]甘胺酸；

5 N-{{2-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸；

N-{{2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸；

10 N-{{2-[(3,5-二氯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸；

N-{{2-(4-聯苯基甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸；

N-{{2-(2-環己基乙基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}；

15 N-{{2-(4-聯苯基甲基)-6-(4-氯苯基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸；

N-[(6-(4-氯苯基)-2-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基)羰基]甘胺酸；

20 N-{{2-(4-聯苯基甲基)-6-(4-氯苯基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸；

N-{{2-[(2-氯苯基)甲基]-6-(4-氯苯基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸；

N-({6-(4-氯苯基)-2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基)羰基)甘胺酸；

N-{{6-(4-氯苯基)-2-(2-環己基乙基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基}羰基}甘胺酸；

N-{{2-(2-環丙基乙基)-6-(4-氯苯基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基}羰基}甘胺酸；

5 N-{{6-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-2-{{4-(1,1-二甲基乙基)苯基}甲基}-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基}羰基}甘胺酸；

N-{{2-{{2-(2-氯苯基)甲基}-6-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基}羰基}甘胺酸；

10 N-{{5-羥基-6-甲基-2-{{2-(2-硝基苯基)甲基}-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基}羰基}甘胺酸；

N-{{6-(4-氯苯基)-5-羥基-3-酮基-2-{{2-(三氟甲基)苯基}甲基}-2,3-二氫-4-噁吡基}羰基}甘胺酸；

15 N-{{2-{{2-(2-氯苯基)甲基}-6-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基}羰基}甘胺酸；

N-{{2-{{2-(2-氯苯基)甲基}-5-羥基-6-[4-(甲基氧基)苯基]-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基}羰基}甘胺酸；

N-{{2-{{3,5-二氯苯基}甲基}-5-羥基-6-[4-(甲基氧基)苯基]-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基}羰基}甘胺酸；

20 N-{{2-{{2-(2-氯苯基)甲基}-5-羥基-6-(4-羥基苯基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基}羰基}甘胺酸；

N-{{2-{{3,5-二氯苯基}甲基}-5-羥基-6-(4-羥基苯基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噁吡基}羰基}甘胺酸；

N-{{5-羥基-6-[3-(甲基氧基)苯基]-3-酮基-2-{{2-(三氟

甲基)苯基]甲基}-2,3-二氫-4-嗒吡基)羰基]甘胺酸；

N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羥基-6-[3-(甲基氧基)苯基]-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羰基)甘胺酸；

5 N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-5-羥基-6-[2-(甲基氧基)苯基]-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羰基)甘胺酸；

N-{{2-[(2,6-二氯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羰基}甘胺酸；

N-{{2-[(4-氯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羰基}甘胺酸；

10 N-[(5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2-{{2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氫-4-嗒吡基)羰基]甘胺酸；

N-{{2-[(3-氟基苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羰基}甘胺酸；

15 N-({5-羥基-6-(1-甲基乙基)-2-[(2-硝基苯基)甲基]-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羰基)甘胺酸；

N-{{2-[(2-氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羰基}甘胺酸；

N-{{2-[(2,5-二氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羰基}甘胺酸；

20 N-{{2-[(2-氯苯基)甲基]-6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羰基}甘胺酸；

N-{{2-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羰基}甘胺酸；

N-{{2-[(3,4'-二氟-4-聯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙

基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

N-{[2-{[2-氟-4-(4-吡啶基)苯基]甲基}-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

5 N-[(6-(1,1-二甲基乙基)-2-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基)羰基]甘胺酸；

N-{[2-[(3-氟-4-聯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

N-{[2-[(3-氟-4'-硝基-4-聯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

10 N-{[2-{[3-氟-4'-(三氟甲基)-4-聯苯基]甲基}-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

N-({6-環己基-5-羥基-2-[(2-甲基苯基)甲基]-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羰基)甘胺酸；

15 N-({6-環己基-2-[(2-氟苯基)甲基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羰基)甘胺酸；

N-[(6-環己基-5-羥基-3-酮基-2-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氫-4-嗒吡基)羰基]甘胺酸；

N-({6-環己基-2-[(3,4-二氯苯基)甲基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基)羰基)甘胺酸；

20 N-{[2-{[3-氟-4'-(甲基硫基)-4-聯苯基]甲基}-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

N-{[2-{[3-氟-2'-(甲基氧基)-4-聯苯基]甲基}-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

4'-{[5-{[(羧基甲基)胺基]羰基}-4-羥基-3-(1-甲基乙

基)-6-酮基-1(6H)-嗒吡基]甲基}-3'-氟-4-聯苯羧酸；

N-{{2-[(2-溴苯基)甲基]-6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

5

N-{{2-[(4-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

N-{{2-[(4'-氟-4-聯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

N-{{5-羥基-6-(1-甲基乙基)-2-[(4'-硝基-4-聯苯基)甲基]-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羰基)甘胺酸；

10

N-[(5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2-{{4'-(三氟甲基)-4-聯苯基}甲基}-2,3-二氫-4-嗒吡基)羰基]甘胺酸；

N-[(5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2-{{4-(4-吡啶基)苯基}甲基}-2,3-二氫-4-嗒吡基)羰基]甘胺酸；

15

N-[(5-羥基-6-(1-甲基乙基)-2-{{2'-(甲基氧基)-4-聯苯基}甲基}-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基)羰基]甘胺酸；

4'-{{5-{{[(羧基甲基)胺基]羰基}-4-羥基-3-(1-甲基乙基)-6-酮基-1(6H)-嗒吡基]甲基}-4-聯苯羧酸；

N-{{2-(4-聯苯基甲基)-6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

20

N-{{2-[(2-氯苯基)甲基]-6-[3-(乙基氧基)-5-氟苯基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羰基)甘胺酸；

N-{{2-(2-聯苯基甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

N-{{2-(3-聯苯基甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基

-2,3-二氫-4-嗒咩基]羰基}甘胺酸；

N-({6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-2-[(2-甲基苯基)甲基]-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒咩基}羰基)甘胺酸；

5 N-[(6-(3,5-二氟苯基)-5-羥基-3-酮基-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氫-4-嗒咩基)羰基]甘胺酸；

N-({6-(3,5-二氟苯基)-2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒咩基}羰基)甘胺酸；

N-[(6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-3-酮基-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氫-4-嗒咩基)羰基]甘胺酸；

10 N-{[2-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒咩基]羰基}甘胺酸；

N-[(6-(1,1-二甲基乙基)-2-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒咩基)羰基]甘胺酸；

15 N-{[2-[(2-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒咩基]羰基}甘胺酸；

N-{[2-[(3-溴苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒咩基]羰基}甘胺酸；

20 N-[(6-[3-(乙基氧基)-5-氟苯基]-5-羥基-3-酮基-2-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-2,3-二氫-4-嗒咩基)羰基]甘胺酸；

N-{[5-羥基-6-(1-甲基乙基)-2-({4-[6-(4-甲基-1-哌咩基)-3-吡啶基]苯基}甲基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒咩基]羰基}甘胺酸；

N-({2-[(3,5-二氟苯基)甲基]-6-[3-(乙基氧基)-5-氟苯

基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羰基)甘胺酸；

N- {[5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2-({4-[2-(1-哌吡基)-4-吡啶基]苯基}甲基)-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

5 N- {[2- {[4-(2,6-二氫-4-吡啶基)苯基]甲基}-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

N- {[5-羥基-6-(1-甲基乙基)-2-({4-[2-(甲基氧基)-4-吡啶基]苯基}甲基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

10 N- {[2- [(4'-氟-2-聯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

N- {[2- [(2,4-二氫苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

15 N- {[2- [(3,4-二氫苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

N- ({5-羥基-6-(1-甲基乙基)-2- [(4'-硝基-2-聯苯基)甲基]-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基}羰基)甘胺酸；

N- [(5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2- { [4'-(三氟甲基)-2-聯苯基]甲基 } -2,3-二氫-4-嗒吡基)羰基]甘胺酸；

20 N- {[2- [(2,3-二氫苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

2'- {[5- { [(羰基甲基)胺基]羰基 } -4-羥基-3-(1-甲基乙基)-6-酮基-1(6H)-嗒吡基]甲基}-4-聯苯羧酸；

N- [(5-羥基-6-(1-甲基乙基)-2- { [2'-(甲基氧基)-2-聯苯

基]甲基}-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基)羰基}甘胺酸；

N-{[2-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

5

N-{[2-[(2,5-二氯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

N-{[2-[(2,4-二氯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

N-{[2-[(4'-胺基-2-聯苯基)甲基]-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

10

N-{[2-環己基-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

N-{[2-環己基-6-(1,1-二甲基乙基)-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

15

N-{[5-羥基-6-(1-甲基乙基)-2-({3-[6-(4-甲基-1-哌吡基)-3-吡啶基]苯基}甲基)-3-酮基-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

N-{[5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2-({3-[2-(1-哌吡基)-4-吡啶基]苯基}甲基)-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

20

N-{[5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2-({2-[2-(1-哌吡基)-4-吡啶基]苯基}甲基)-2,3-二氫-4-嗒吡基]羰基}甘胺酸；

2,2'-{{1-[(2-氯苯基)甲基]-4-羥基-6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3,5-二基}雙[(酮基甲烷二基)亞胺基]}二乙酸；

N- {[5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸；

N-({2-[(2-氯苯基)甲基]-6-[(乙基氧基)羰基]-5-羥基-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基}羰基)甘胺酸；

5 N- {[2- {[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸；

N- {[5-羥基-6-(1-甲基乙基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸；

10 N- {[5-羥基-6-(1H-吡啶-3-基)-3-酮基-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸；

N- {[5-羥基-3-酮基-6-(2-噻吩基)-2,3-二氫-4-噻吡基]羰基}甘胺酸；

或其醫藥上可接受鹽。

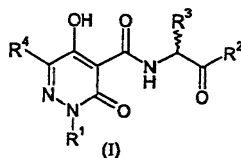
15 7. 一種用於治療貧血之醫藥組合物，其中貧血可藉由抑制哺乳動物之 HIF 脯胺醯基羥化酶來治療，該組合物係包括一有效量之如申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽或溶劑化物。

20 8. 一種如申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物用於治療哺乳動物貧血之用途，其方法係包括投予一有效量之如申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物或其鹽或溶劑化物於患有貧血之哺乳動物，其中貧血可藉由抑制 HIF 脯胺醯基羥化酶來治療。

9. 一種醫藥組合物，係包含如申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物或鹽、溶劑化物及一或多種醫藥上可接受載劑、稀釋

劑和賦形劑。

10. 一種製備式(I)化合物之方法



其中：

5 R^1 及 R^4 係各自獨立地由下列組成之群中選出：氫、
 $-NR^5R^6$ 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_8 環
 烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 環烷基、 C_5-C_8 環烯基、 C_1-C_{10} 烷
 基- C_5-C_8 環烯基、 C_3-C_8 雜環烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 雜環
 10 烷基、芳基、 C_1-C_{10} 烷基-芳基、雜芳基及 C_1-C_{10} 烷基-雜芳
 基；

R^2 為 $-NR^7R^8$ 或 $-OR^9$ ；

R^3 為 H 或 C_1-C_4 烷基；

R^5 及 R^6 各自獨立地係由下列組成之群中選出：氫、
 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 環烷基、 C_3-C_8
 雜環烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 雜環烷基、芳基、 C_1-C_{10} 烷基
 雜環烷基、 C_1-C_{10} 烷基-芳基、雜芳基、 C_1-C_{10} 烷基-雜芳基、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、
 $-CO(C_3-C_6$ 環烷基)、 $-CO(C_3-C_6$ 雜環烷基)、 $-CO(芳基)$ 、
 $-CO(雜芳基)$ 及 $-SO_2(C_1-C_4$ 烷基)；或 R^5 及 R^6 共同與其相連
 20 結之氮形成一個 5-或 6-或 7-員飽和環，視需要含有一個由
 氧、氮及硫組成之群中選出之其他雜原子；

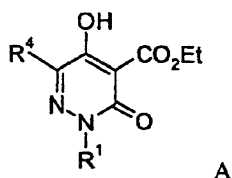
R^7 及 R^8 各自獨立地係由下列組成之群中選出：氫、
 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_8 環烷基、 C_3-C_8

雜環烷基、芳基及雜芳基；

R^9 為 H 或陽離子，或 C_1 - C_{10} 烷基，其為未經取代或經一或多個獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代：
 C_3 - C_6 環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基；及

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 之任何碳或雜原子係為未取代或(若可能)經一或多個獨立地由下列組成之群中選出之取代基取代： C_1 - C_6 烷基、芳基、雜芳基、鹵素、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^5R^6$ 、氰基、硝基、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $N(R^5)C(O)R^{10}$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)SO_2R^{10}$ 、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 雜環烷基、芳基及雜芳基基團，其中 R^5 及 R^6 係同上述定義，且 R^{10} 為氫、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 $-CO(C_1$ - C_4 烷基)、 $-CO$ (芳基)、 $-CO$ (雜芳基)、 $-CO(C_3$ - C_6 環烷基)、 $-CO(C_3$ - C_6 雜環烷基)、 $-SO_2(C_1$ - C_4 烷基)、 C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_8 雜環烷基、 C_6 - C_{14} 芳基、 C_1 - C_{10} 烷基-芳基、雜芳基或 C_1 - C_{10} 烷基-雜芳基；

該方法包括將式 A 化合物：



(其中 R^1 及 R^4 係如同式(I)中該等基團之定義)以 α -胺基酸鈉鹽，在適當的溶劑中(例如 2-甲氧基乙醇)，於習用的溫

度條件下或微波照射下處理，形成其中 R^2 為-OH 之式(I) 化合物。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(無)圖。

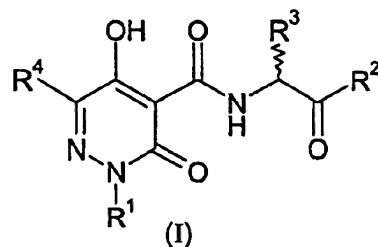
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

5

10

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



15