

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)

※ 申請案號：94/06099

※ 申請日期：94-3-1

※IPC 分類：C07D²⁰⁹/02(2006.01)

A61K³¹/395(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

卡斯帕酶(CASPASE)抑制劑及其用途

CASPASE INHIBITORS AND USES THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商維泰克斯製藥公司

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

代表人：(中文/英文)

史蒂芬 奈斯比

NESBITT, STEPHEN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國麻薩諸塞州劍橋市威佛里街 130 號

130 WAVERLY STREET, CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS 02139,

U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 9 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 尚-達曼 查瑞

CHARRIER, JEAN-DAMIEN

2. 史帝芬 杜倫特

DURRANT, STEVEN

3. 麥可 莫提瑪

MORTIMORE, MICHAEL

4. 麥可 歐唐尼爾

O'DONNELL, MICHAEL

5. 艾莉塔爾 路斯福

RUTHERFORD, ALISTAIR

6. 尚恩 雷瑪雅

RAMAYA, SHARN

7. 約翰 R 史都德利

STUDLEY, JOHN R.

8. 馬汀 楚迪歐

TRUDEAU, MARTIN

9. 亞當 路克

LOOKER, ADAM

國 籍：(中文/英文)

1. 法國及英國 FRANCE & U. K.

2.3.5.6.7. 均英國 U. K.

4. 以色列及英國 ISRAEL & U. K.

8. 加拿大及美國 CANADA & U.S.A.

9. 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：

1. 美國；2004 年 02 月 27 日；60/548,610

2. 美國；2004 年 11 月 19 日；60/629,743

3. 美國；2004 年 11 月 19 日；60/629,661

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 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】

本發明係有關於可做為卡斯帕酶(Caspase)抑制劑之化合物及其組合物。

本發明亦有關於製備這些化合物之方法。

本發明進一步係有關於包括該化合物之醫藥組合物及以該化合物與其組合物於治療卡斯帕酶-媒介之病況相關的疾病及不適之用途。

【先前技術】

卡斯帕酶為胱胺酸蛋白酶酵素的一員，胱胺酸蛋白酶酵素為炎症中一種重要的介體。卡斯帕酶-1(ICE)可處理 pre-IL-1 β 以產生活性型式之 IL-1 β [WO 99/47545]。ICE亦與將 pro-IGIF 轉化為 IGIF 及 / 或 IFN- γ 的產生的過程有關聯性 [Id.]。IL-1 β 及 IFN- γ 二者皆會促成與炎症、傳染病及自體免疫疾病相關之病理學變化(請見如 WO 99/47545；J. Invest. Dermatology, 120(1), 164-167 頁 (2003)；Br. J. Dermatology, 141, 739-746 頁 (1999)；Science, 282, 490-493 頁 (1998)；Schweiz. Med. Wochenschr., 130, 1656-1661 頁 (2000))。

卡斯帕酶亦為凋亡及細胞去組裝(disassembly)之訊號傳遞路徑中重要的介體[N.A.索恩伯理(Thornberry), Chem. Biol., 5, R97-R103 頁 (1998)]。這些訊號傳遞路徑之變化取決於細胞種類及刺激，但所有的凋亡途徑似乎趨於共同的效應途徑，其可導致重要蛋白質之水解作用。卡斯帕酶係與訊號傳遞路徑之效應期及更上游之起動機制有關。參

與起動機制之上游卡斯帕酶活化以後再依次活化其它參與凋亡後期的卡斯帕酶。

以卡斯帕酶抑制劑來治療各種與細胞凋亡增加相關之哺乳動物疾病狀態的用途過去已經展示過，其係採用胜肽型卡斯帕酶抑制劑。如於啮齒類動物之模式中，已顯示於心肌梗塞形成後，卡斯帕酶抑制劑可降低梗塞的尺寸並抑制心肌細胞的凋亡、減少中風所產生之病灶數量與神經功能缺損、減低創傷性腦損傷之受傷後的凋亡與神經缺損、有效治療猛暴性肝破壞，並於內毒素性休克產生後增加存活率 [H. 八佰 (Yaoita) 等人，Circulation, 97, 276-281 頁 (1998); M. 安德斯 (Endres) 等人，J. Cerebral Blood Flow and Metabolism, 18, 238-247 頁 (1998); Y. 鄭 (Cheng) 等人，J. Clin. Invest., 101, 1992-1999 頁 (1998); A.G. 亞科夫烈夫 (Yakovlev) 等人，J. Neurosci., 17, 7415-7424 頁 (1997); I. 羅德里奎茲 (Rodriquez) 等人，J. Exp. Med., 184, 2067-2072 頁 (1996); 格羅梅爾 (Grobmyer) 等人，Mol. Med., 5, 585 頁 (1999)]。

然而，由於其胜肽的天性，此類抑制劑典型特徵為藥理特性不佳，如細胞穿透性與細胞活性不佳、口服吸收作用不佳、穩定性不佳及快速代謝作用不佳 [J.J. 普萊特納 (Plattner) 及 D.W. 諾爾別克 (Norbeck)，Drug Discovery Technologies, C.R. 克拉克 (Clark) 及 W.H. 摩斯 (Moos) 編，(Ellis Horwood, Chichester, England, 1990), 92-126 頁]。上述特性妨礙其發展為有效的藥物。這些及其他與胜肽型卡

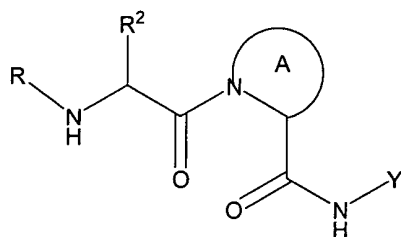
斯帕酶抑制劑有關之研究顯示天冬胺酸殘基係與卡斯帕酶酵素之重要交互作用有關 [K.P.威爾森 (Wilson) 等人, Nature, 370, 270-275 頁 (1994); 拉澤尼 (Lazebnik) 等人, Nature, 371, 346 頁 (1994)]。

因此，肽基及非-肽基之天冬胺酸化合物皆可做為卡斯帕酶抑制劑。

然而仍需要其它具有可扮演卡斯帕酶抑制劑之能力的化合物，特定言之為具有可對抗某些卡斯帕酶之選擇活性者。

【發明內容】

本發明提供一種式 I 化合物：



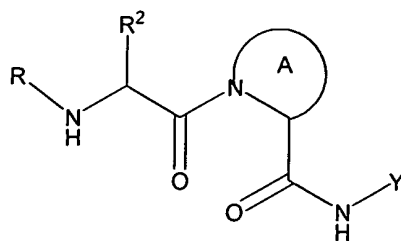
I

其中之變異如本文中所定義。

本發明亦提供可製備這些化合物、組合物、醫藥組合物之方法及使用該化合物及組合物以抑制卡斯帕酶的方法。這些化合物特定言之可有效作為選擇性卡斯帕酶-1/卡斯帕酶-8抑制劑。

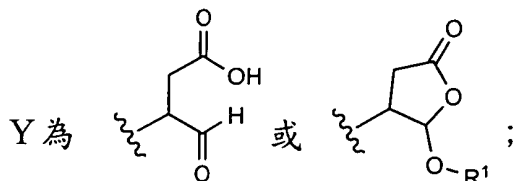
【實施方式】

本發明提供一種式 I 化合物：



I

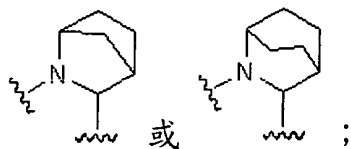
其中：



R 為 $R^3C(O)-$ 、 $HC(O)-$ 、 R^3SO_2- 、 $R^3OC(O)-$ 、 $(R^3)_2NC(O)-$ 、 $(R^3)(H)NC(O)-$ 、 $R^3C(O)C(O)-$ 、 R^3- 、 $(R^3)_2NC(O)C(O)-$ 、 $(R^3)(H)NC(O)C(O)-$ 或 $R^3OC(O)C(O)-$ ；

R^1 為 H、脂族基團、環脂族基團、芳基、雜環基、雜芳基、環烷基-脂族基團-、環烯基-脂族基團-、芳基-脂族基團-、雜環基-脂族基團-或雜芳基-脂族基團-，其中任何氫原子皆可視需要各獨立以 R^8 取代而任一組與相同原子結合之二個氫原子可視需要各獨立以羰基取代；

A 環為：



其中，於各環中，任何氫原子可視需要地各獨立以 R^4 取代而任一組與相同原子結合之二個氫原子可視需要各獨立以羰基取代；

R^3 為脂族基團、環脂族基團、芳基、雜環基、雜芳基、環脂族基團-脂族基團-、芳基-脂族基團-、雜環基-脂族基團-或雜芳基-脂族基團-；或者二個與相同原子結合之 R^3 基

團可與該原子形成3-10員之芳環或非芳環；其中任一環皆可視需要融合成為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；其中最多達3個脂族基團之碳原子可以選自O、N、NR⁹、S、SO及SO₂之基團取代，其中R³可以最多達6個各獨立選自R⁸之取代基取代；

R⁴為鹵素、-OR⁹、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃、-R⁹、1,2-亞甲二氧基、1,2-亞乙二氧基、-N(R⁹)₂、-SR⁹、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-SO₂N(R⁹)₂、-SO₃R⁹、-C(O)R⁹、-C(O)C(O)R⁹、-C(O)C(O)OR⁹、-C(O)C(O)N(R⁹)₂、-C(O)CH₂C(O)R⁹、-C(S)R⁹、-C(S)OR⁹、-C(O)OR⁹、-OC(O)R⁹、-C(O)N(R⁹)₂、-OC(O)N(R⁹)₂、-C(S)N(R⁹)₂、-(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁹、-N(R⁹)N(R⁹)COR⁹、-N(R⁹)N(R⁹)C(O)OR⁹、-N(R⁹)N(R⁹)CON(R⁹)₂、-N(R⁹)SO₂R⁹、-N(R⁹)SO₂N(R⁹)₂、-N(R⁹)C(O)OR⁹、-N(R⁹)C(O)R⁹、-N(R⁹)C(S)R⁹、-N(R⁹)C(O)N(R⁹)₂、-N(R⁹)C(S)N(R⁹)₂、-N(COR⁹)COR⁹、-N(OR⁹)R⁹、-C(=NH)N(R⁹)₂、-C(O)N(OR⁹)R⁹、-C(=NOR⁹)R⁹、-OP(O)(OR⁹)₂、-P(O)(R⁹)₂、-P(O)(OR⁹)₂或-P(O)(H)(OR⁹)；

R²為-C(R⁵)(R⁶)(R⁷)、芳基、雜芳基或C₃₋₇環烷基；

R⁵為H或C₁₋₆直鏈或支鏈烷基；

R⁶為H或C₁₋₆直鏈或支鏈烷基；

R⁷為-CF₃、-C₃₋₇環烷基、芳基、雜芳基、雜環或C₁₋₆直鏈或支鏈烷基，其中烷基之各個碳原子可視需要各獨立以R¹⁰取代；

或者，R⁵及R⁷可與其所附著之碳原子共同形成3-10員之

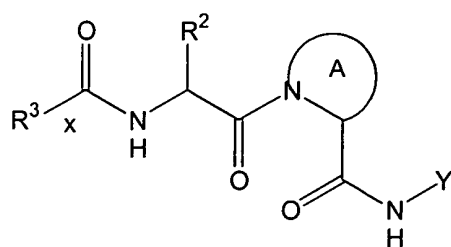
環脂族基團；

R^8 及 $R^{8'}$ 為各獨立之鹵素、 $-OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^9$ 、1,2-亞甲二氧基、1,2-亞乙二氧基、 $-N(R^9)_2$ 、 $-SR^9$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2N(R^9)_2$ 、 $-SO_3R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)C(O)R^9$ 、 $-C(O)C(O)OR^9$ 、 $-C(O)C(O)N(R^9)_2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^9$ 、 $-C(S)R^9$ 、 $-C(S)OR^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-OC(O)N(R^9)_2$ 、 $-C(S)N(R^9)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^9$ 、 $-N(R^9)N(R^9)COR^9$ 、 $-N(R^9)N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-N(R^9)N(R^9)CON(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)SO_2R^9$ 、 $-N(R^9)SO_2N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-N(R^9)C(S)R^9$ 、 $-N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(S)N(R^9)_2$ 、 $-N(COR^9)COR^9$ 、 $-N(OR^9)R^9$ 、 $-C(=NH)N(R^9)_2$ 、 $-C(O)N(OR^9)R^9$ 、 $-C(=NOR^9)R^9$ 、 $-OP(O)(OR^9)_2$ 、 $-P(O)(R^9)_2$ 、 $-P(O)(OR^9)_2$ 及 $-P(O)(H)(OR^9)$ ；

R^9 為氫、脂族基團、環脂族基團、芳基、雜環基、雜芳基、環脂族基團-脂族基團-、芳基-脂族基團-、雜環基-脂族基團-或雜芳基-脂族基團-；其中任一氫原子可視需要及各獨立以 R^8 取代而任一組與相同原子結合之二個氫原子可視需要各獨立以羰基取代；

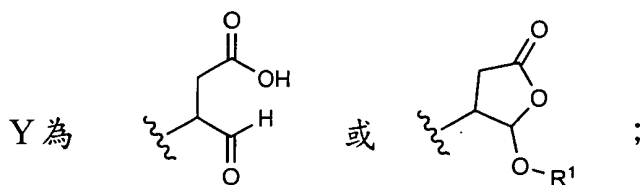
R^{10} 為鹵素、 $-OR^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^{11}$ 或 $-SR^{11}$ ；其中 R^{11} 為 C_{1-4} -脂族基團-。

本發明亦提供一種式II化合物：



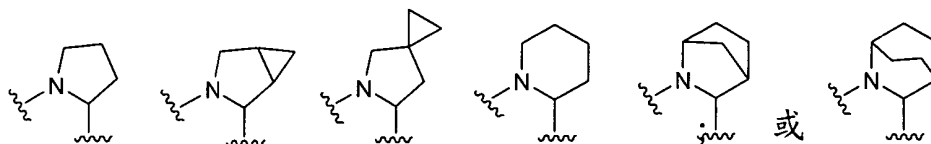
II

其中：



R^1 為 H、脂族基團、環烷基(如環戊基)、環烯基、芳基、雜環基、雜芳基、環烷基-脂族基團-環烯基-脂族基團-、芳基-脂族基團-、雜環基-脂族基團-或雜芳基-脂族基團-，其中任何氫原子可視需要各獨立以 R^8 取代而任一組與相同原子結合之二個氫原子可視需要各獨立以羰基取代；

A 環為：



其中，於各環中，任一氫原子可視需要各獨立以 R^4 取代而任一組與相同原子結合之二個氫原子可視需要各獨立以羰基取代(或於一具體實施例中，為羰基或(C3-C6)螺環基；)

R^4 為鹵素、 $-OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^9$ 、1,2-亞甲二氧基、1,2-亞乙二氧基、 $-N(R^9)_2$ 、 $-SR^9$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2N(R^9)_2$ 、 $-SO_3R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)C(O)R^9$ 、 $-C(O)C(O)OR^9$ 、 $-C(O)C(O)N(R^9)_2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^9$ 、 $-C(S)R^9$ 、 $-C(S)OR^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-OC(O)N(R^9)_2$ 、

-C(S)N(R⁹)₂、-(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁹、-N(R⁹)N(R⁹)COR⁹、
 -N(R⁹)N(R⁹)C(O)OR⁹、-N(R⁹)N(R⁹)CON(R⁹)₂、-N(R⁹)SO₂R⁹
 、-N(R⁹)SO₂N(R⁹)₂、-N(R⁹)C(O)OR⁹、-N(R⁹)C(O)R⁹、
 -N(R⁹)C(S)R⁹、-N(R⁹)C(O)N(R⁹)₂、-N(R⁹)C(S)N(R⁹)₂、
 -N(COR⁹)COR⁹、-N(OR⁹)R⁹、-C(=NH)N(R⁹)₂、-C(O)N(OR⁹)R⁹
 、-C(=NOR⁹)R⁹、-OP(O)(OR⁹)₂、-P(O)(R⁹)₂、-P(O)(OR⁹)₂
 或 -P(O)(H)(OR⁹)；

R²為 -C(R⁵)(R⁶)(R⁷)、芳基、雜芳基或 -C₃₋₇環烷基；

R⁵為 H 或 C₁₋₆直鏈或支鏈烷基；

R⁶為 H 或 C₁₋₆直鏈或支鏈烷基；

R⁷為 -CF₃、-C₃₋₇環烷基、芳基、雜芳基、雜環基或 C₁₋₆
 直鏈或支鏈烷基，其中各個烷基之碳原子可視需要各獨立
 以 R¹⁰取代；

(或於一具體實施例中，R⁵及 R⁷可與所附著之碳原子共同
 形成 3-10 員之環脂族基團)；

R³為苯基、噻吩或吡啶，其中各環可視需要以最多達 5
 個各獨立選自 R^{8'}之基團取代，而其中鄰接於 x 鍵之苯基、噻
 吩或吡啶上至少有一個位置可以 R¹²取代，其中 R¹²含有不超
 過 5 個直鏈原子；

R⁸及 R^{8'}為各獨立之鹵素、-OR⁹、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃
 、-R⁹、1,2-亞甲二氧基、1,2-亞乙二氧基、-N(R⁹)₂、-SR⁹
 、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-SO₂N(R⁹)₂、-SO₃R⁹、-C(O)R⁹、-C(O)C(O)R⁹
 、-C(O)C(O)OR⁹、-C(O)C(O)N(R⁹)₂、-C(O)CH₂C(O)R⁹、-C(S)R⁹
 、-C(S)OR⁹、-C(O)OR⁹、-OC(O)R⁹、-C(O)N(R⁹)₂、-OC(O)N(R⁹)₂

、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{N}(\text{R}^9)\text{COR}^9$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{N}(\text{R}^9)\text{CON}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2\text{R}^9$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{S})\text{R}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、
 $-\text{N}(\text{COR}^9)\text{COR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^9)\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^9)\text{R}^9$ 、
 $-\text{C}(=\text{NOR}^9)\text{R}^9$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^9)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^9)_2$ 及
 $-\text{P}(\text{O})(\text{H})(\text{OR}^9)$ ；

R^9 為氫、脂族基團、環烷基、環烯基、芳基、雜環基、雜芳基、環脂族基團-脂族基團-、芳基-脂族基團-、雜環基-脂族基團-或雜芳基-脂族基團-；(於某些具體實施例中，任何 R^9 之氫原子皆可視需要各獨立以 R^8 取代且任一組與相同原子結合之二個氫原子可視需要各獨立以羰基取代；若 R^9 以 R^8 取代，且 R^8 包含 R^9 ，那麼該 R^9 不可以另一 R^8 取代)；

R^{10} 為鹵素、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{R}^{11}$ 或 $-\text{SR}^{11}$ ；

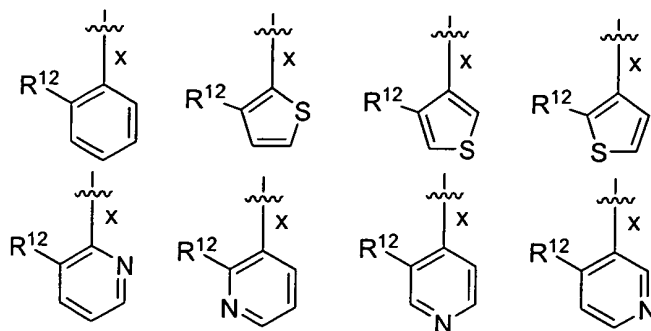
R^{11} 為 C_{1-4} -脂族基團-；而

R^{12} 為鹵素、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SR}^9$ 。

當用來定義 R^{12} 時，"直鏈原子"一辭意指以線狀結合之原子，無論那些原子是否同時具有以支鏈型式結合之原子。根據此定義，乙基及三氟甲氧基各含有三個直鏈之原子，而甲基則含二個直鏈原子。於上述具體實施例中， R^{12} 含有不超過5個直鏈原子。於其他二個具體實施例中， R^{12} 含有不超過4個直鏈原子及不超過3個直鏈原子。於其它具體實施例中， R^{12} 含有個直鏈原子或1個原子。

在此所提及之鄰接於x鍵的位置意指緊鄰著位於x所結合

之位置。於一芳環中，該位置通常稱為"鄰位"或者，於苯環中，其可稱為"位置2"。做為實例之用，於緊接著的下列構造中， R^{12} 係結合至苯基、噻吩及吡啶環之"鄰接x鍵的位置"。

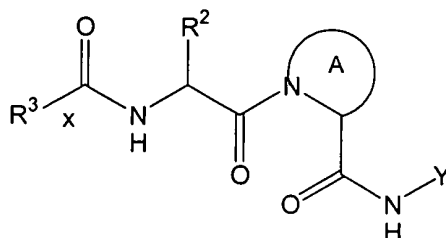


於一本發明具體實施例中，R為 $R^3C(O)-$ 。

於某些具體實施例中， R^3 可視需要取代 C_{6-10} 芳基或雜芳基。於其它具體實施例中， R^3 可視需要取代苯基。於其它具體實施例中， R^3 為8-10員之可視需要取代的雜芳基(即喹啉、異喹啉或喹啉)。於其它具體實施例中， R^3 為可視需要取代5-6員之雜芳基(即吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、硫苯基、呋喃基、噻唑基)。

於某些具體實施例中， R^3 可視需要各獨立以0-5個 $R^{8'}$ 基團取代。

於一具體實施例中，本發明化合物係以式II表示：

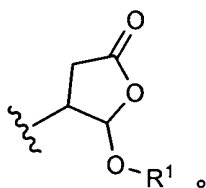


II

其中：

- a) R^3 為苯基、噻吩或吡啶；
- b) 各環可視需要以最多達5個各獨立選自 $R^{8'}$ 之基團取代；而
- c) 苯基、噻吩或吡啶上至少一個鄰接於x鍵之位置可以 R^{12} 取代，其中 R^{12} 含不超過5個直鏈原子。

本發明另一具體實施例提供一種化合物，其中Y為：



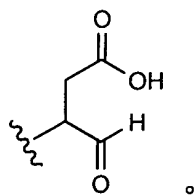
於本發明一具體實施例中， R^1 係以最多達3個各獨立選自羰基及 R^8 之基團取代。

於一具體實施例中， R^1 為 C_{1-12} 脂族基團或 C_{3-10} 環烷基，其中各 R^1 可視需要以1-3個各獨立選自 R^8 之基團取代。於另一具體實施例中， R^1 為一直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷基，其可視需要以1-3個各獨立選自 R^8 之基團取代。

於一具體實施例中， R^1 為未取代之直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷基(如乙基、異丙基、正丙基或正丁基)。於另一具體實施例中， R^1 為乙基。

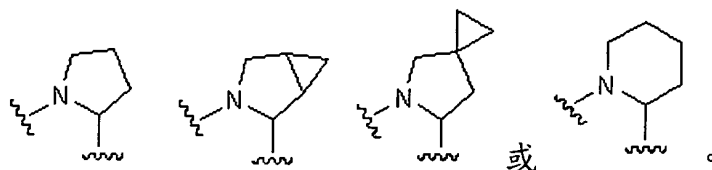
於任一這些具體實施例中， R^8 為鹵素、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 或 $-R^9$ 。於另一具體實施例中，其中之 R^8 為 $-R^9$ ， R^9 為苯甲基。

於另一具體實施例中，Y為

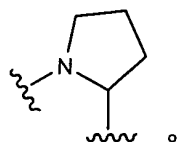


於另一具體實施例中，A環係以最多達3個(較佳為1個)各獨立選自羰基及 R^4 之基團所取代。

於一具體實施例中，A環為可視需要以 R^4 取代之：

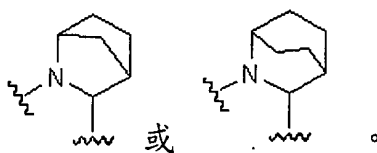


於另一具體實施例中，A環為可視需要以 R^4 取代之：

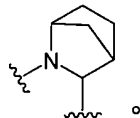


於另一型式之具體實施例中，A環為未取代之脯胺酸(即 R^4 為氫)。

於另一具體實施例中，A環為視需要 R^4 以取代之：



於一具體實施例中，A環為視需要 R^4 以取代之：



於任一這些具體實施例中， R^4 為鹵素、 $-OR^9$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^9$ 或 $-SR^9$ 。於某些具體實施例中 R^4 為H。

於一具體實施例中， R^2 為 C_{3-4} 支鏈烷基。

於另一具體實施例中， R^5 為H或 $-CH_3$ ， R^6 為 $-CH_3$ ，而 R^7 為 $-CH_3$ 。

於另一具體實施例中， R^{12} 為 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{Cl}$ 或 $-\text{F}$ 。

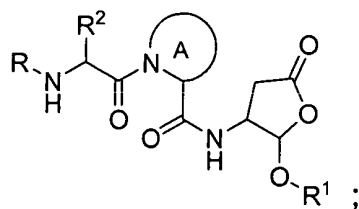
於另一具體實施例中， R^{12} 為 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Cl}$ 或 $-\text{F}$ 。

於另一具體實施例中， R^{12} 為 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Cl}$ 或 $-\text{F}$ 。

於另一具體實施例中，若 $R^{8'}$ 存在，則其為各獨立之鹵素、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{R}^9$ 、1,2-亞甲二氧基、1,2-亞乙二氧基、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{SOR}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 或 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 。

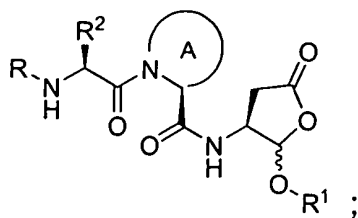
於另一具體實施例中， $R^{8'}$ 為 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{R}^9$ 、 $-\text{SR}^9$ 或鹵素。於此具體實施例中，鹵素較佳為 Cl 或 F 而 R^9 較佳為直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷基。

如一具體實施例中，本發明提供一式I化合物：



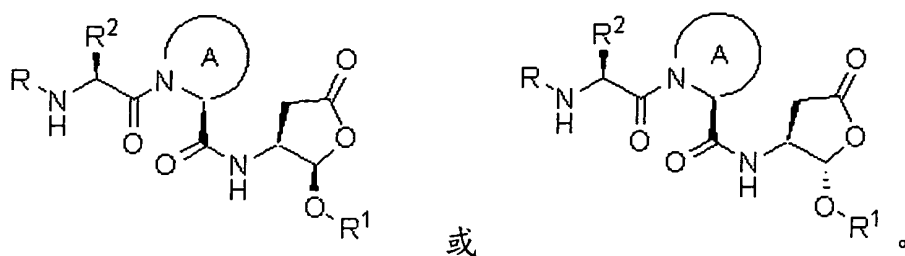
其中之變異如本文中任一具體實施例所定義。

於本具體實施例之一型式中，該化合物之立體化學顯示如下：



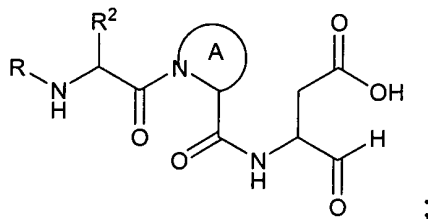
其中之變異如本文中任一具體實施例所定義。

於本具體實施例之其它型式中，該化合物之立體化學顯示如下：



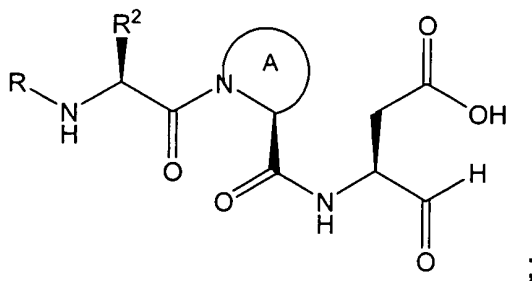
其中之變異如本文中任一具體實施例所定義。

如另一具體實施例，本發明提供式II化合物：



其中之變異如本文中任一具體實施例所定義。

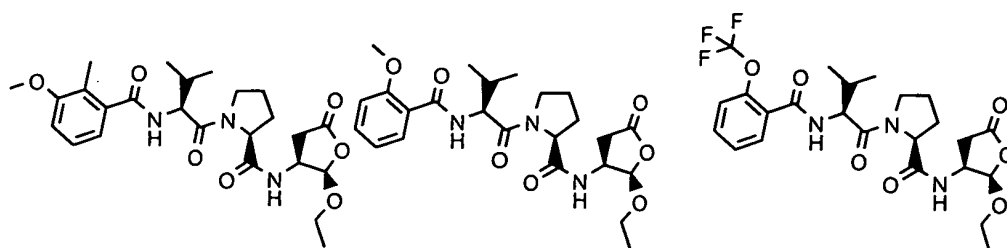
於本具體實施例之一型式中，該化合物之立體化學顯示如下：



其中之變異如本文中任一具體實施例所定義。

本文中之具體實施例可加以結合以提供如本發明之化合物。

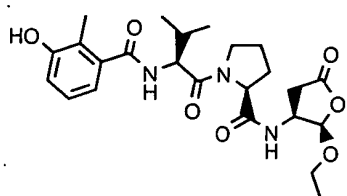
表 1



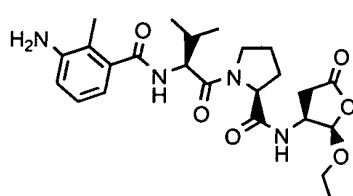
I-1

I-2

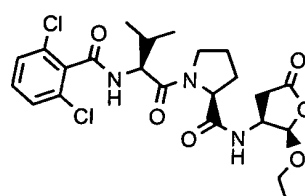
I-3



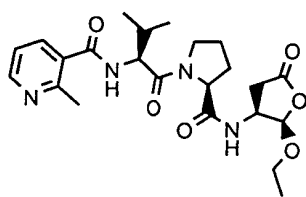
I-4



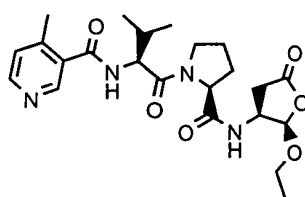
I-5



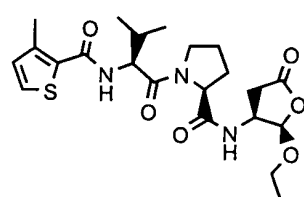
I-6



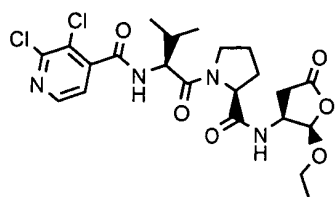
I-7



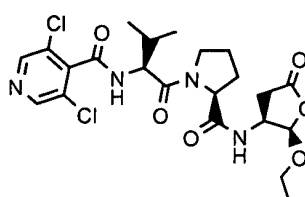
I-8



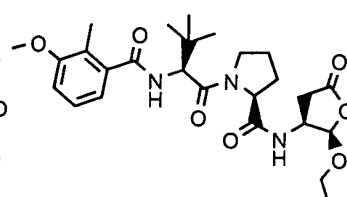
I-9



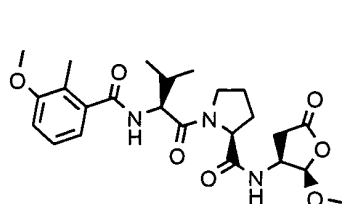
I-10



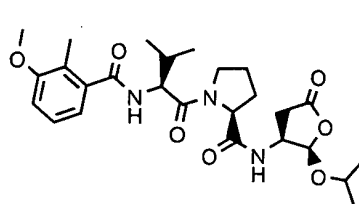
I-11



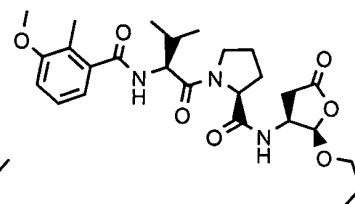
I-12



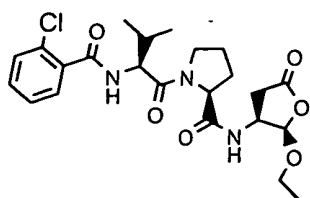
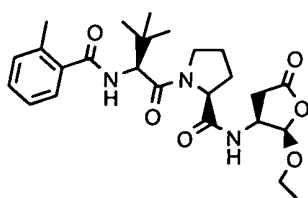
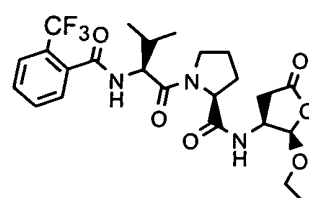
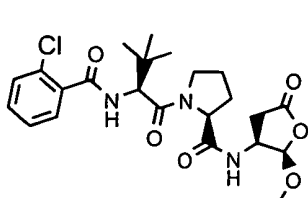
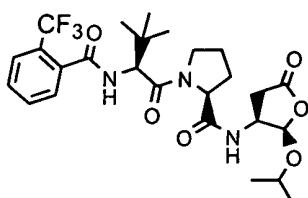
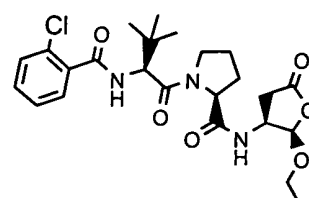
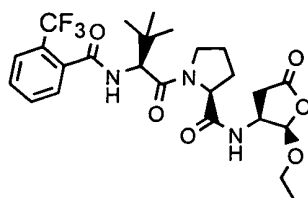
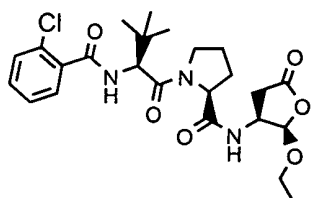
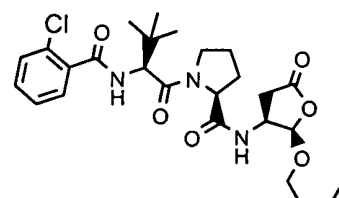
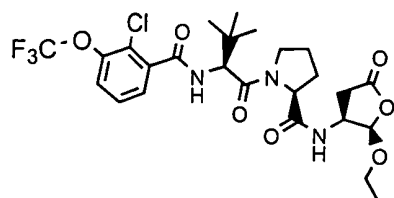
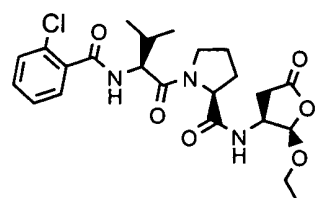
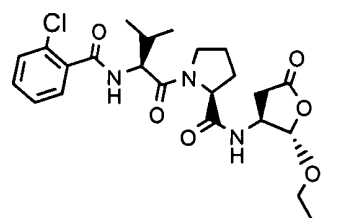
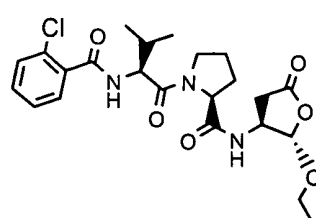
I-13

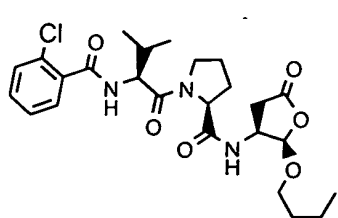
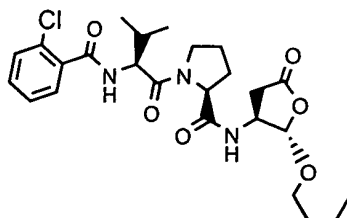
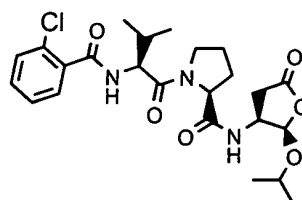
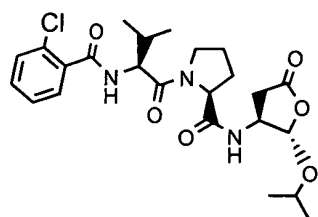
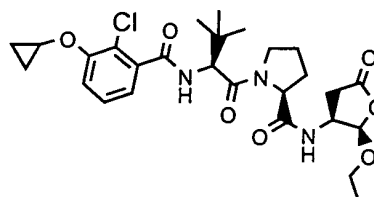
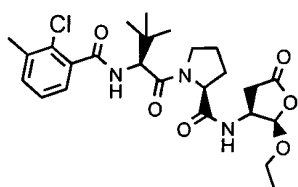
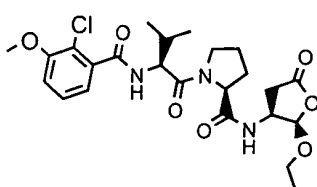
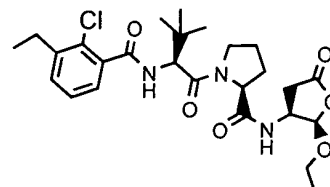
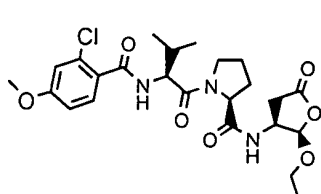
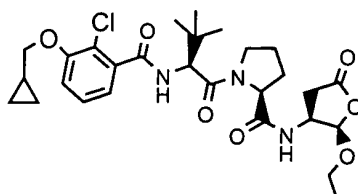
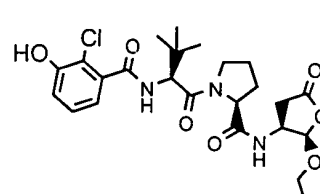
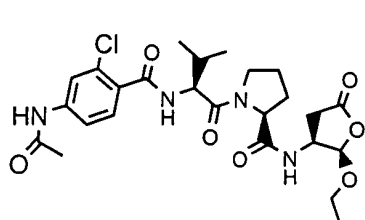
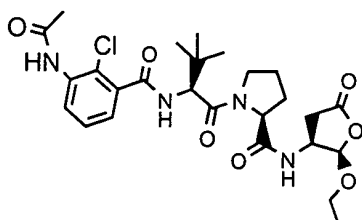
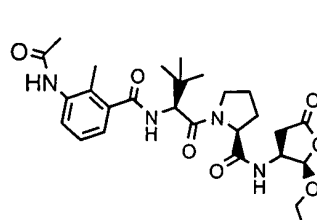


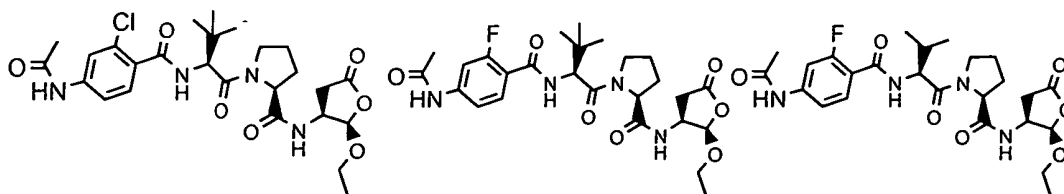
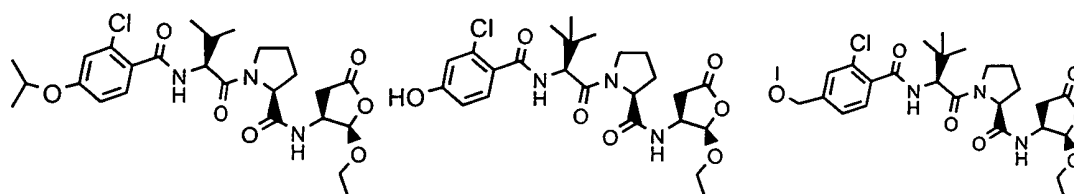
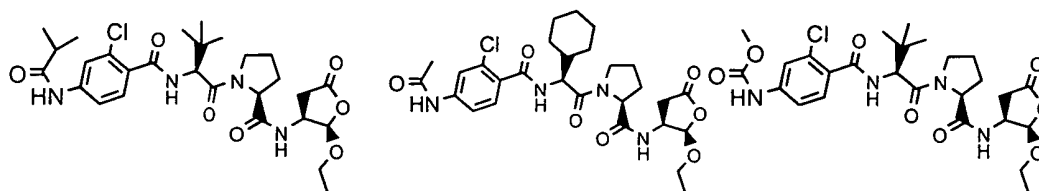
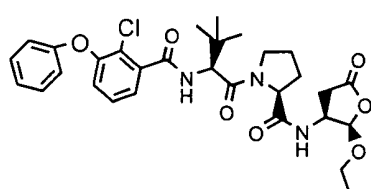
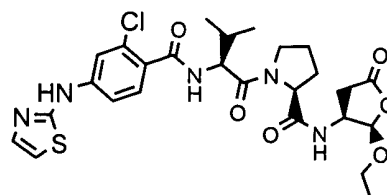
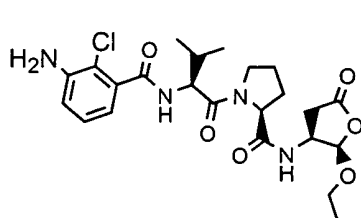
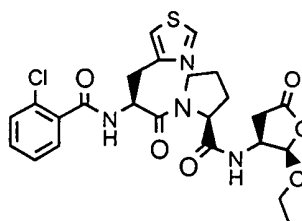
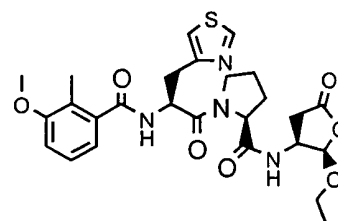
I-14

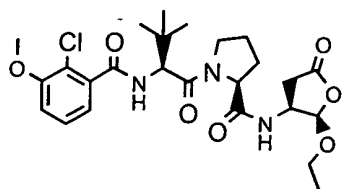
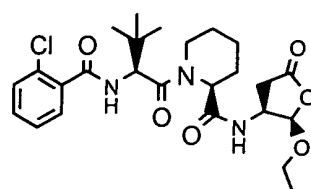
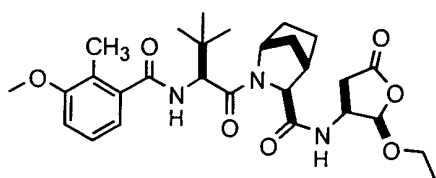
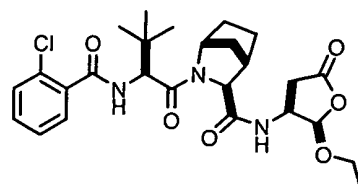
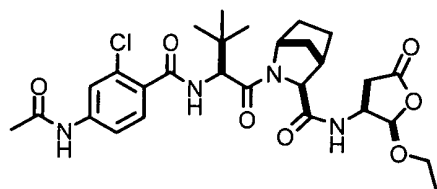
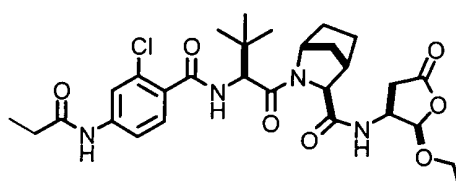
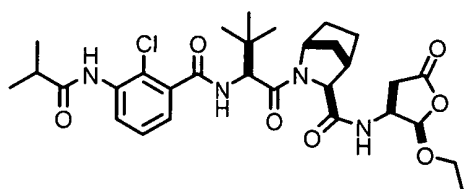
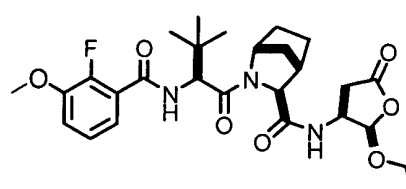
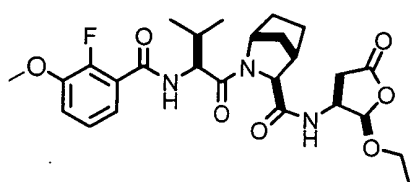
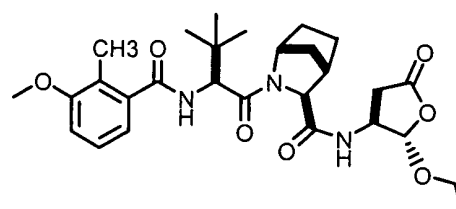


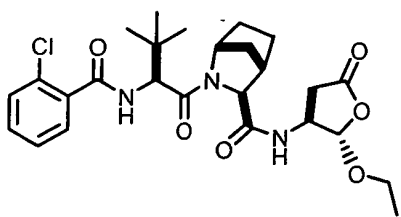
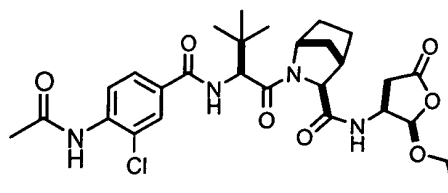
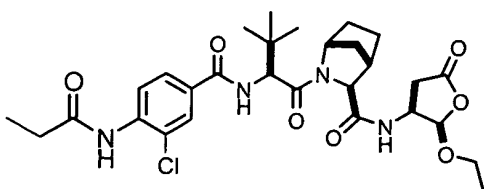
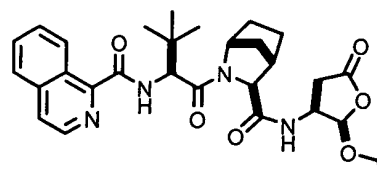
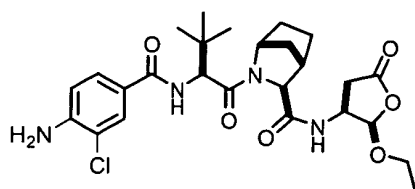
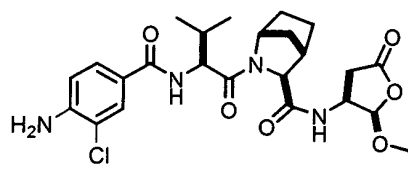
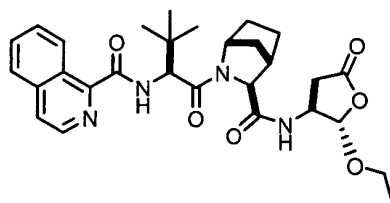
I-15

**I-16****I-17****I-18****I-19****I-20****I-21****I-22****I-23****I-24****I-25****I-26****I-27****I-28**

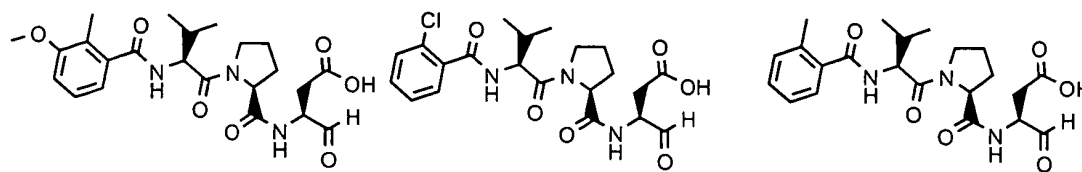
**I-29****I-30****I-31****I-32****I-33****I-34****I-35****I-36****I-37****I-38****I-39****I-40****I-41****I-42**

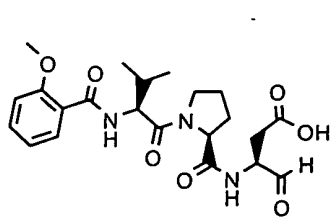
**I-43****I-44****I-45****I-46****I-47****I-48****I-49****I-50****I-51****I-52****I-53****I-54****I-55****I-56**

**I-57****I-58****I-59****I-60****I-61****I-62****I-63****I-64****I-65****I-66**

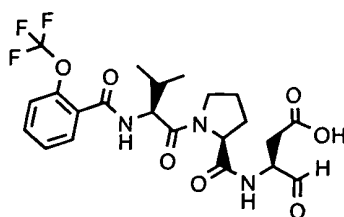
**I-67****I-68****I-69****I-70****I-71****I-72****I-73**

如另一具體實施例，本發明提供一種選自下表2中之式II化合物：

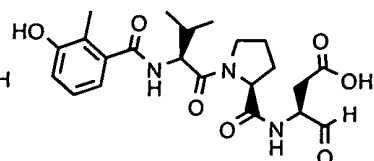
表 2**II-1****II-2****II-3**



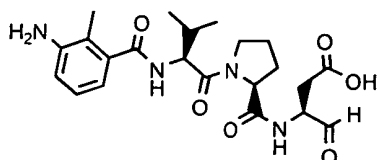
II-4



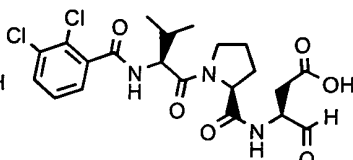
II-5



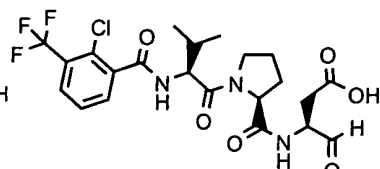
II-6



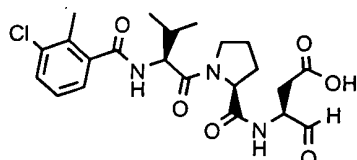
II-7



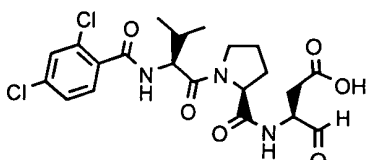
II-8



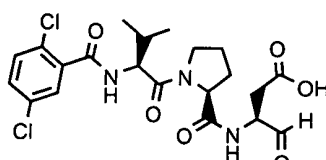
II-9



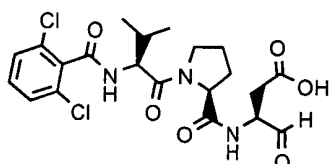
II-10



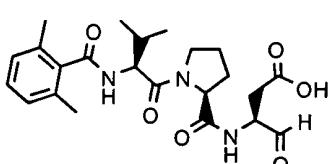
II-11



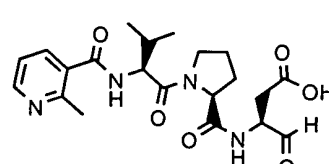
II-12



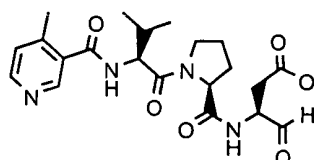
II-13



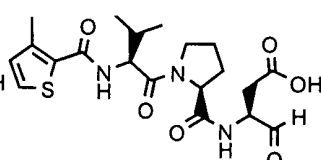
II-14



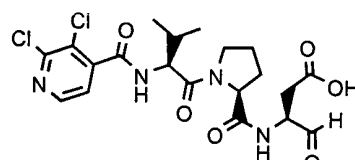
II-15



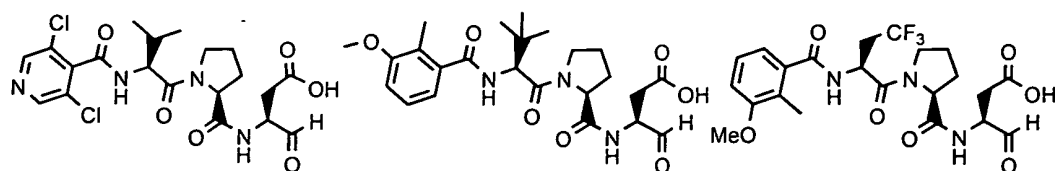
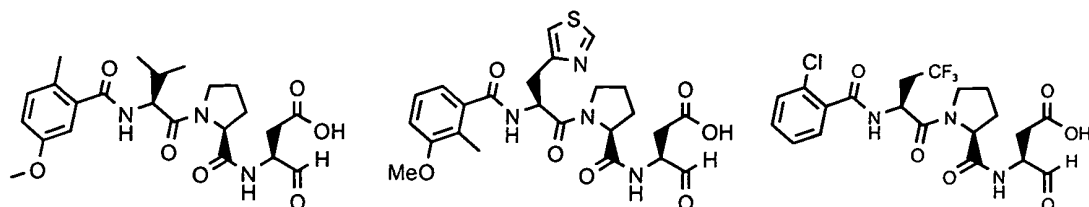
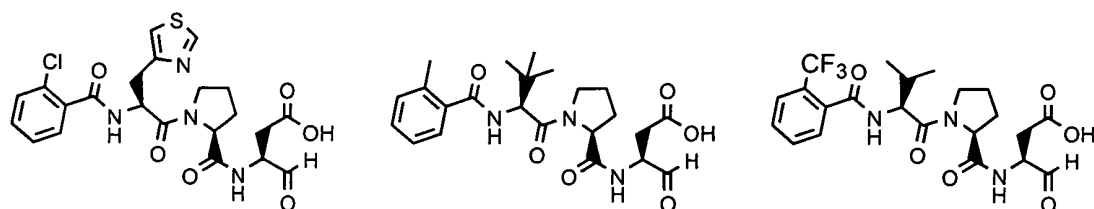
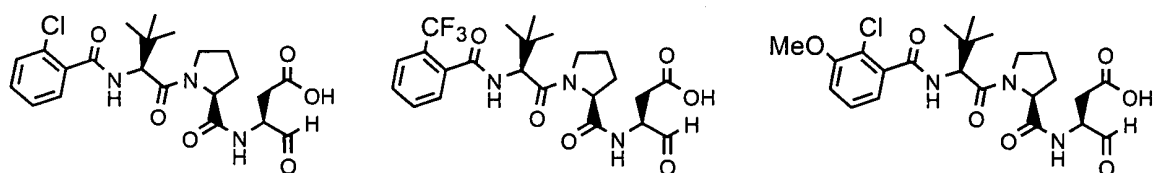
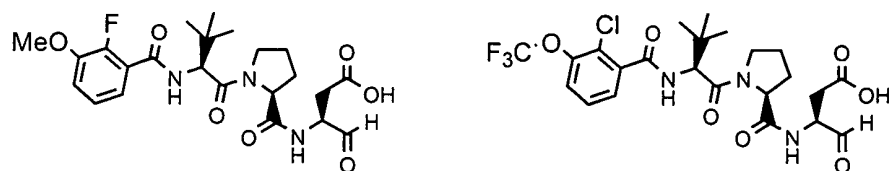
II-16

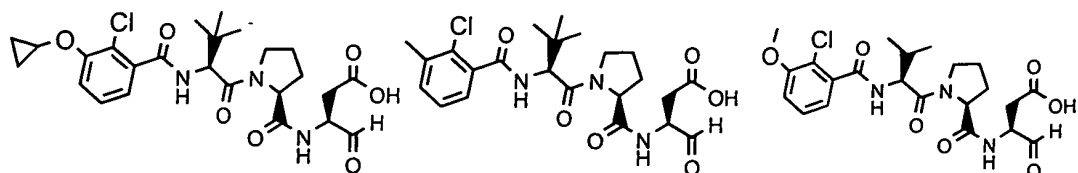


II-17



II-18

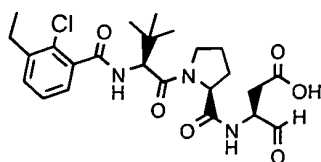
**II-19****II-20****II-21****II-22****II-23****II-24****II-25****II-26****II-27****II-28****II-29****II-30****II-31****II-32**



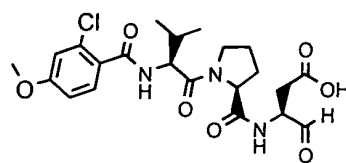
II-33

II-34

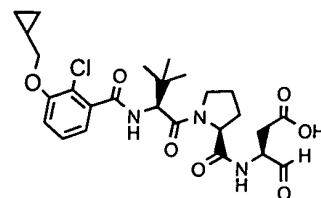
II-35



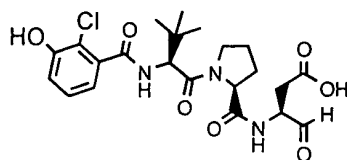
II-36



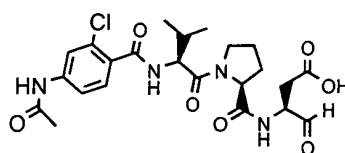
II-37



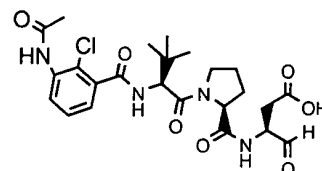
II-38



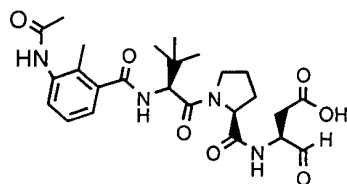
II-39



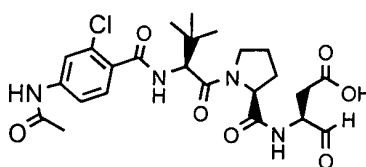
II-40



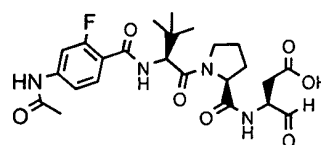
II-41



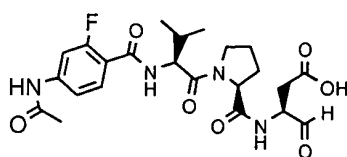
II-42



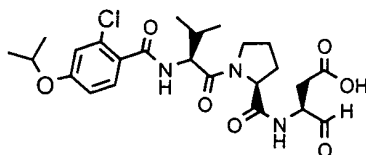
II-43



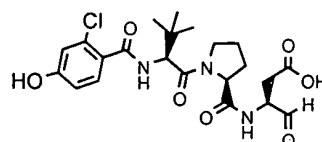
II-44



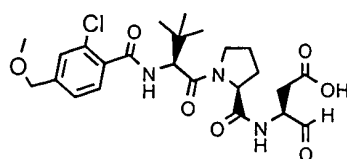
II-45



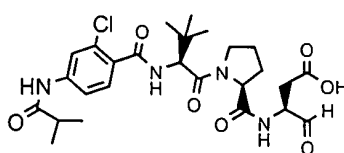
II-46



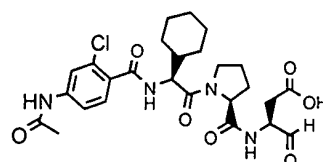
II-47



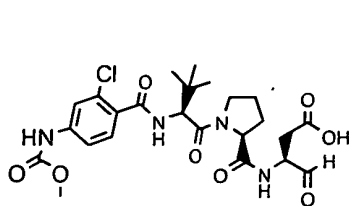
II-48



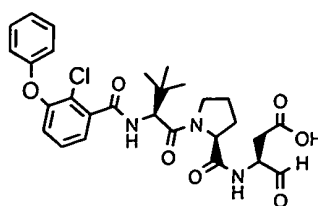
II-49



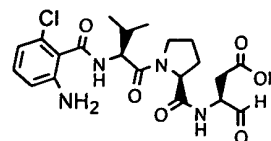
II-50



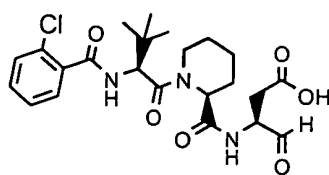
II-51



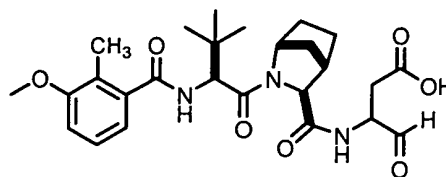
II-52



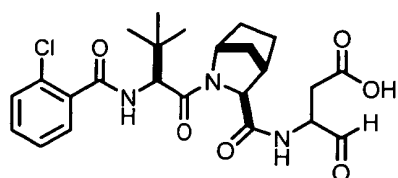
II-53



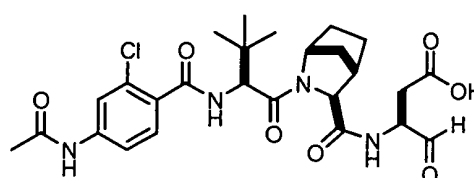
II-54



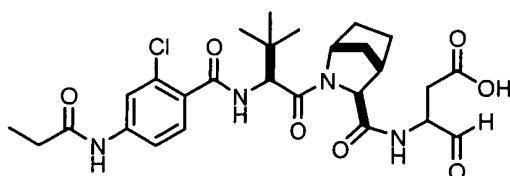
II-55



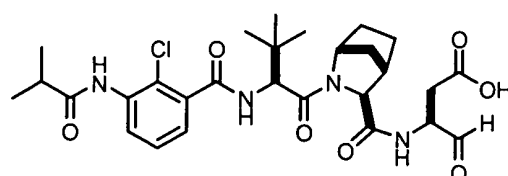
II-56



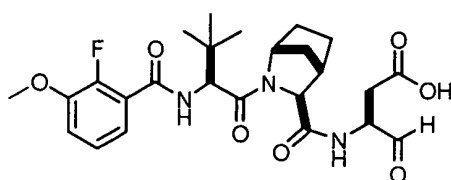
II-57



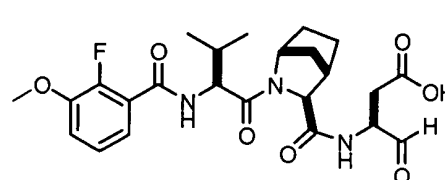
II-58



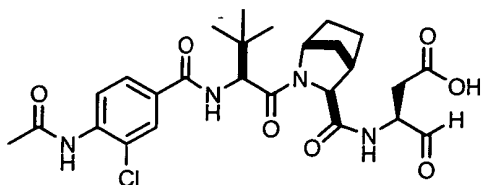
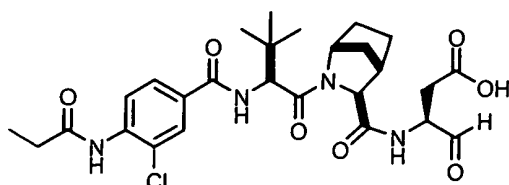
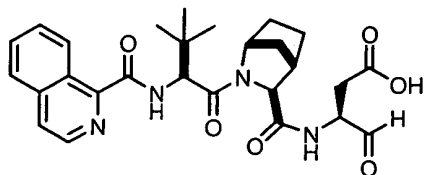
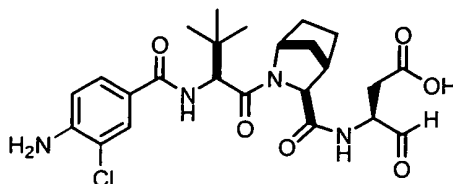
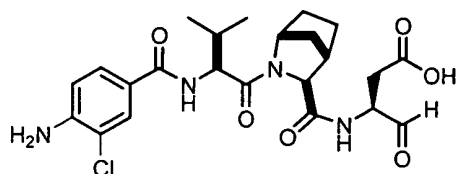
II-59



II-60



II-61

**II-62****II-63****II-64****II-65****II-66**

於本發明某些具體實施例中，其各種定義係選自表1及/或表2中所述之化合物。

在此所用之指定原子數量包含該指定範圍中的任一整數。如包含由1-4個原子之群指含1、2、3或4個原子。

在此所用之脂族基團包含具有指定原子數量之直鏈與支鏈基團。若未指定原子數量，脂族基團含有由1至12個碳原子。應瞭解，烯基及/或炔基脂族基團最少具有2個碳原子。較佳脂族基團為烷基(較佳為含由至1-6個原子)。

環烷基及環烯基環烯基含有介於3至10個碳原子且其為單環或雙環，包含線性融合、橋式或螺環。

在此所用之"芳基(aromatic group)"或"芳基(aryl)"意指包含至少一個芳環之6-10-員的環狀系統。芳環實例包含苯基

及萘基。

在此所用之"雜芳基"意指包含5-10員及1、2或3個各獨立選自N、N(R⁹)、O、S、SO及SO₂中之雜原子的環狀系統，其中至少一環為雜芳基(如吡啶基、噻吩或噻唑)。

在此所用之"雜環"意指一環狀系統，其具有3-10員及1、2或3個各獨立選自N、N(R⁹)、O、S、SO及SO₂之雜原子，其中之環皆非芳環(如哌啶及嗎林)。

其它雜芳環實例包含2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、苯并咪唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、N-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、噻嗪基(如3-噻嗪基)、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、四唑基(如5-四唑基)、三唑基(如2-三唑基及5-三唑基)、2-噻吩基、3-噻吩基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、吲哚基(如2-吲哚基)、吡唑基(如2-吡唑基)、異噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、嘌呤基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、喹啉基(如2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基)及異喹啉基(三如1-異喹啉基、3-異喹啉基或4-異喹啉基)。

其它雜環實例包含3-1H-苯并咪唑-2-酮、3-(1-烷基)-苯并咪唑-2-酮、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫硫苯基、3-四氫硫苯基、2-嗎林代、3-嗎林代、4-嗎林代、2-硫嗎林代、3-硫嗎林代、4-硫嗎林代、1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、

3-吡咯啉基、1-四氫哌啶基、2-四氫哌啶基、3-四氫哌啶基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、1-吡唑林基、3-吡唑林基、4-吡唑林基、5-吡唑林基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2-噻唑烷基、3-噻唑烷基、4-噻唑烷基、1-咪唑烷基、2-咪唑烷基、4-咪唑烷基、5-咪唑烷基、二氫吡啶基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、苯并硫蘭(benzothiolane)、苯并二噻烷及1,3-二氫-咪唑-2-酮。

上述各脂族基團、芳基、環脂族基團、雜芳基及雜環基可包含適當之取代基(較佳為最多達5個)，其係各獨立選自如羰基及 R^8 。較佳取代基為鹵素、 $-OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^9$ 、氧、 $-OR^9$ 、 $-O$ -苯甲基、 $-O$ -苯基、1,2-亞甲二氧基、1,2-亞乙二氧基、 $-N(R^9)_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-COOR^9$ 或 $-CON(R^9)_2$ ，其中 R^9 如本文中所定義(且較佳為H、(C1-C6)-烷基或(C2-C6)-烯基及炔基)，其中最佳者為(C1-C6)-烷基)。應瞭解該定義可包含一全氟化烷基。

熟諳此藝者應瞭解某些本發明化合物可以互變或水化型式存在，所有此類型式之化合物皆包含於本發明範圍中。除非另外指定，本文所述之構造亦包含所有立體化學型式構造；即各不對稱中心之R與S組態。因此，本發明之單一立體化學異構物以及對映異構物與非對映異構物的混合物皆包含於本發明範圍中。

除非另外指定，本文中之構造亦欲包含僅有一或多個異構性原子差異之化合物。如具有本發明構造之化合物，除了以氘或氚取代氫或以含 ^{13}C -或 ^{14}C 的碳所取代碳者，皆包

含於本發明範圍內。

本發明化合物可藉由任何方法獲得，其包含為熟諳此藝者已知之類似化合物的一般合成方法（請見如 WO 99/47545）。為供說明之目的，提供下列合成本發明化合物之圖解。

採用下列縮寫：

EDC為1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺

HOBt為1-羥基苯并三唑

THF為四氫呋喃

TFA為三氟醋酸

DCM為二氯甲烷

DMAP為4-二甲基胺基吡啶

DIPEA為二異丙基乙胺

DMF為二甲基甲醯胺

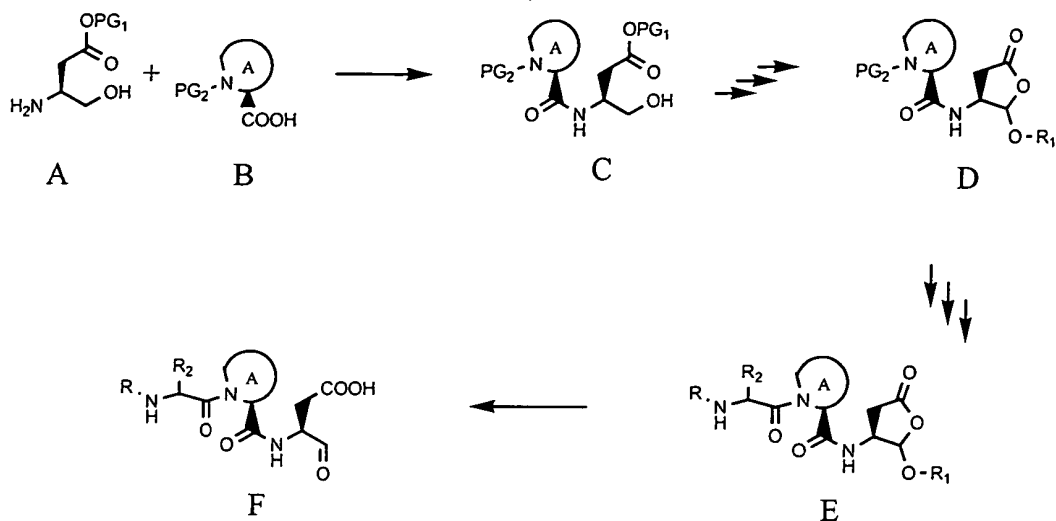
TFA為三氟醋酸

Z為一苄氧羰基保護基團；Z亦為另一為熟諳此藝者已知之合適氮保護基團。

^1H NMR為核磁共振

TLC為薄層層析

圖解 I. 製備 E 及 F 之一般圖解



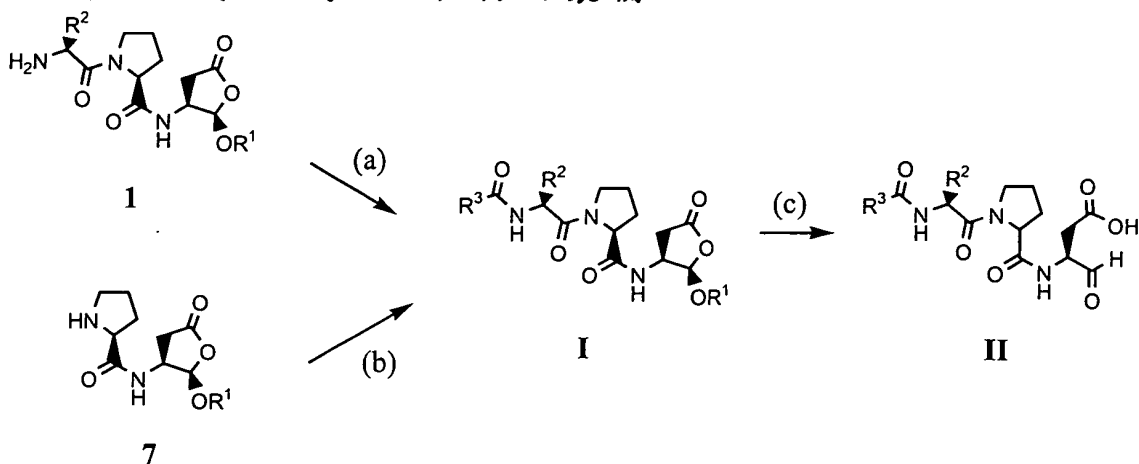
圖解 I 中描述一種可製備本發明揭示之化合物 E 及 F 的一般途徑。將由還原天冬胺酸(以 PG₁ 保護成為酯類)之 α -羧基而獲得之 A 胺基組與 B 之羧酸部分(N-以 PG₂ 保護)結合以產生 C。PG₁ 及 PG₂ 為正交(orthogonal)保護基團,如 PG₁ 可於 PG₂ 存在下移除,且反之亦然。接著以氧化作用/縮酮化作用/去保護作用/環化作用之循環來處理該分子之天冬胺酸部分以產生 D。接著將 D 之 A 環部分加以功能化以產生 E, 其為本發明之一部分。縮酮之去保護作用可產生 F, 其代表本發明之另一部分。

於不同之本發明具體實施例中, PG₂ 為一合適的胺基保護基團, 其包含(但不限於)T.W. 葛林(Greene)及 P.G.M 伍茲(Wutz) ("Protective Groups in Organic Synthesis", 第 3 版, John Wiley & Sons, Inc.(1999 及其他版本)("葛林(Greene)")) 所述之胺基保護基團。"Z" 保護基團(苄氧羰基)為一可與本發明併用之特別有效的 N-保護基團。

於不同之本發明具體實施例中, PG₁ 為一合適之羧酸保護

基團，其包含(但不限於)葛林所述之酸性保護基團。於某些具體實施例中， PG_1 為 C_{1-6} 直鏈或支鏈烷基。第三-丁基為一可與本發明併用之特別有效的酸保護基團。

圖解II. 式I及式II化合物之製備

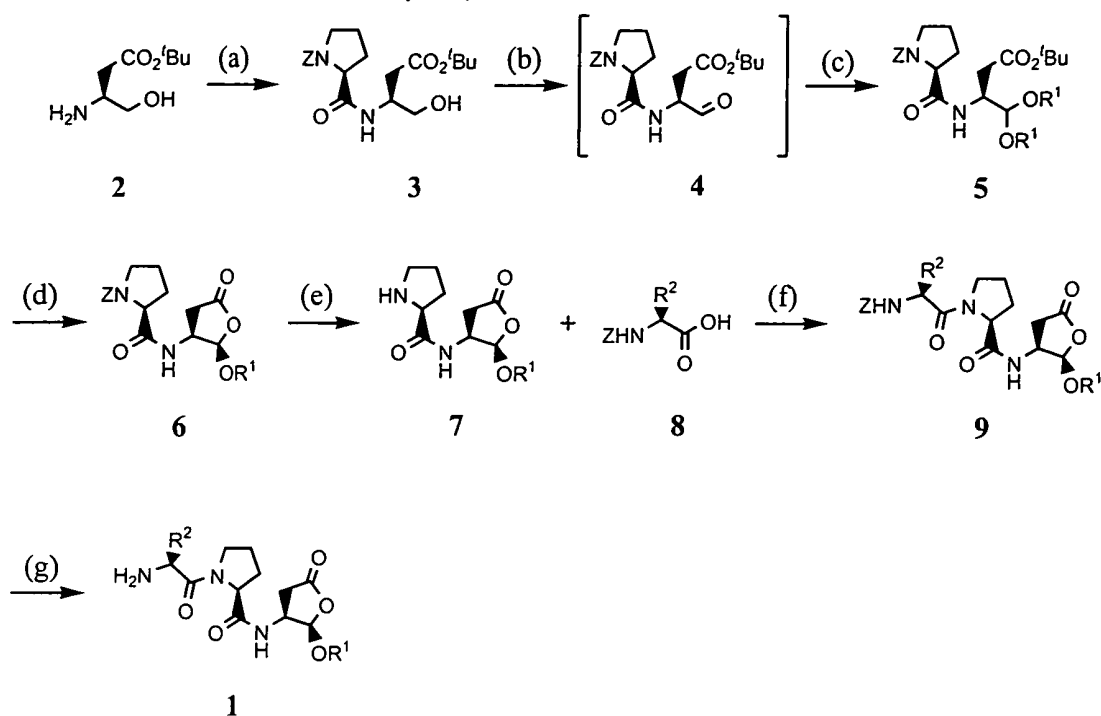


試劑及反應條件：(a) R^3COOH , HOBt, DMAP, EDC, THF；(b) $R^3CONHCH(R^2)COOH$, HOBt, DMAP, EDC, THF；(c) 2M HCl, MeCN。

圖解II中描述式I及式II化合物的形成，其中A環為未取代之脯胺酸。在此本發明化合物之環狀縮醛型式如式I所示，而乙醛型式如式II。含有除了未取代脯胺酸以外之A環的化合物可以見述於圖解I中之方法進行取代。

圖解II中描述可用於製備式I及式II化合物之途徑。化合物I可由化合物1來製備，以適當功能化之羧酸(或衍生物)將化合物1之胺基濃縮而成。於該步驟中可形成醯胺鍵之標準耦合劑已經陳述；亦可使用其它此項技藝中已知可形成醯胺鍵的反應條件。

圖解 III. 化合物 1 之製備

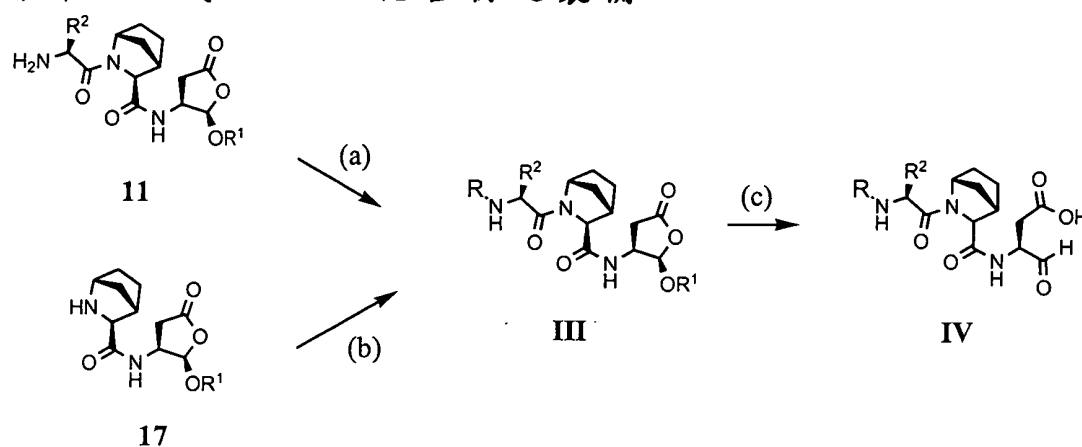


試劑及反應條件：(a) Cbz-Pro-OH, EDC, HOBt, DMAP, DIPEA, THF；(b) 斯吳爾反應(Swern)；(c) R^1OH , 3Å 篩, DCM, TsOH；(d) TFA, DCM；(e) H_2 , $Pd(OH)_2$, EtOAc, DMF, Et_3N ；(f) EDC, HOBt, Et_3N , EtOAc, DMF；(g) H_2 , Pd/C , 檸檬酸。

圖解 III 係描述圖解 I 所述之化合物 7 及化合物 1 的可能製備途徑。將直接還原天冬胺酸之 α -羧基所獲得的化合物 2 連接至 N-保護之脯胺酸(或其它環，其中 A 環非為未取代之脯胺酸)以形成化合物 3。在此，脯胺酸係以 Z(苄氧羰基)基團作為 N-保護。接著將化合物 3 氧化為乙醛 4，並於原處進行縮醛化以產生縮醛 5。第三-丁酯之去保護作用伴隨著自發性環化作用以產生非對映異構物混合物，其可藉柱狀層析法分離以產生純對映異構物化之同(*syn*)縮酮 6 及逆(*anti*)縮酮(未表現於此圖解中)。為求圖解之清晰，下一步驟中僅顯

示出同縮酮形成化合物7及1，但可使用相同的順序以形成逆縮酮。化合物6進行氫解作用並將所產生之化合物7與Z-保護之胺基酸反應，使用此項技藝中已知之反應條件來製備醯胺鍵以獲得化合物9。或者，化合物7可用於製備化合物I，如圖解II中所述。最後將化合物9進行氫解作用以產生化合物1，其可直接用於製備化合物I，如圖解II中所述。

圖解IV. 式III及IV化合物之製備

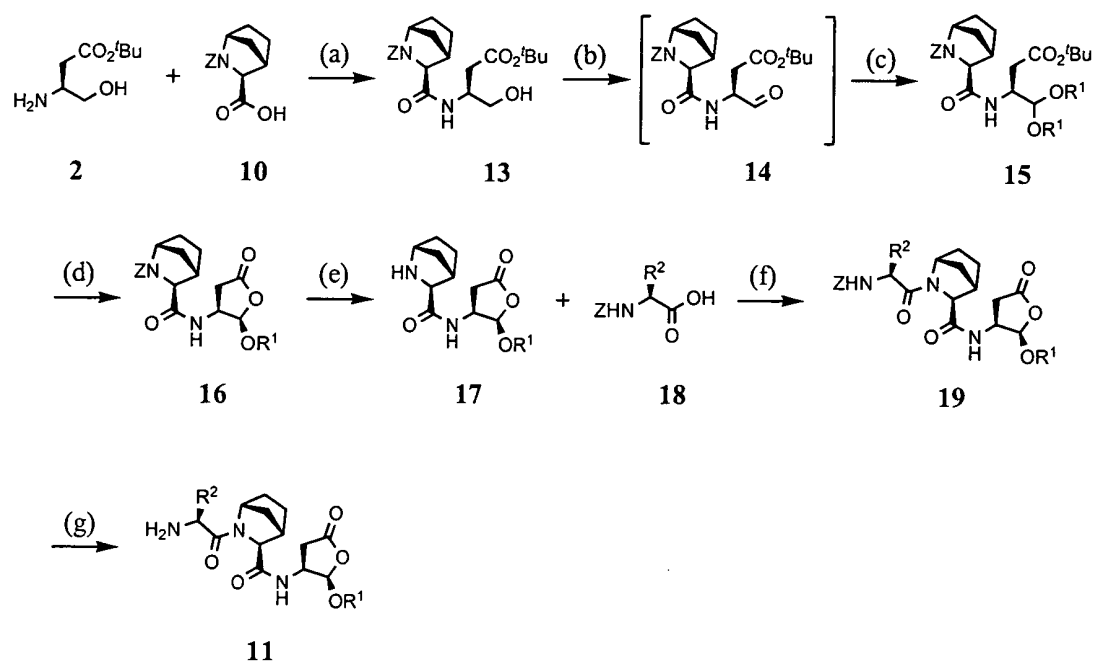


試劑及反應條件：(a) ROH / HOBt / DMAP / EDC/ THF 或 RCl / Et₃N / DCM；(b) RNHCH(R²)COOH, HOBt, DMAP, EDC, THF；(c) 2M HCl, MeCN。

圖解IV中描述式III及式IV化合物之形成，其中之A環為2-氮雜-雙環[2.2.1]-庚烷-3-羧酸。在此之環狀縮醛型式的本發明化合物稱為式III而乙醛型式稱為式IV。圖解IV中描述可用於製備式III及式IV化合物之途徑。化合物III可由化合物11進行製備，藉由使用適當之功能化羧酸(或衍生物)、磺酸(或衍生物)、氯甲酸鹽或胺甲醯氯(或異氰酸鹽)濃縮化合物11中之胺基而成。於該步驟中描述了可形成CO-NH鍵之標準耦聯劑；亦可使用其他此項技藝中已知可形成CO-NH

鍵之反應條件。或者，化合物I可藉由以適當之功能化羧酸(或衍生物)、磺酸(或衍生物)、氯甲酸鹽或胺甲醯氯(或異氰酸鹽)濃縮化合物17之位置17的胺基來製備。於該步驟中敘述了可形成CO-NH鍵之標準耦聯劑；亦可使用其他此項技藝中已知之反應條件以形成CO-NH鍵。

圖解V. 化合物11之製備



試劑及反應條件：(a) EDC, HOBt, DMAP, DIPEA, THF；(b) 斯吳爾反應；(c) R¹OH, 3Å篩, DCM, TsOH；(d) TFA, DCM；(e) H₂, Pd(OH)₂, EtOAc, DMF, Et₃N；(f) EDC, HOBt, Et₃N, EtOAc, DMF；(g) H₂, Pd/C, 檸檬酸。

圖解V中描述可製備化合物17之可能途徑而化合物11見述於圖解III。容易地由還原天冬胺酸之α-羧基所獲得的化合物2可結合2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-3-羧酸10(其製備如 Tetrahedron: Asymmetry, 13, 2002, 25-28)以形成13。接著將化合物13氧化為乙醛14，其於原處進行縮醛化以產生

縮醛 15。第三-丁酯之去保護作用係伴隨著自發性環化作用以產生非對映異構體之混合物，其可藉由管柱層析法進行分離以產生對映結合之純同縮酮 16 及逆縮酮(未呈現於本圖解中)。

為求圖解之清晰，下一步驟中僅以同縮酮表現形成化合物 17 及 11，但相同之順序可用於形成逆縮酮。對化合物 16 進行氫解反應，並將所產生之化合物 17 與 Z-保護之胺基酸反應，使用此項技藝中已知之反應條件供製備醯胺鍵以產生化合物 19。

或者，化合物 17 可用於製備化合物 III，如圖解 IV 所述。化合物 19 最後進行氫解作用以產生化合物 11，其可直接用於製備化合物 III，如圖解 IV 所述。

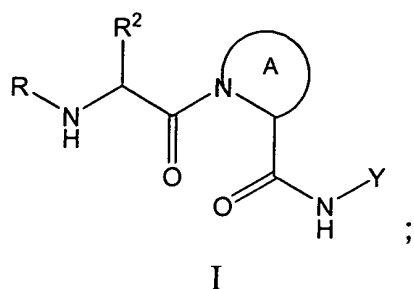
替代性 A 環基團可為市售商品、文獻中有報告者或可依文獻中已知之方法製備。如 2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-3-羧酸之製備係如 Tetrahedron: Asymmetry, 13, 2002, 25-28。

圖解 II 中所用之 R^3COOH 可為市售商品、文獻中有報告者或可依文獻中已知之方法製備。對化合物 II-30 而言，2-氯-3-甲氧基苯甲酸之製備係如 J.Org.Chem, 59, 1994, 2939-2944。

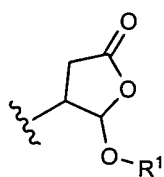
對化合物 II-32 而言，2-氯-3-三氟甲氧基苯甲酸係由 2-胺基-3-三氟甲氧基苯甲酸製備而得(其製備係如 J.Org.Chem, 68, 2003, 4693-4699)使用桑德邁爾(Sandmeyer)取代法，以氯取代胺基，如實質上類似見述於 J.Org.Chem, 59, 1994, 2939-2944 中之方法。

因此，本發明亦提供一種可供製備本發明化合物之方法。

於一具體實施例係提供一種製備式I化合物之方法：

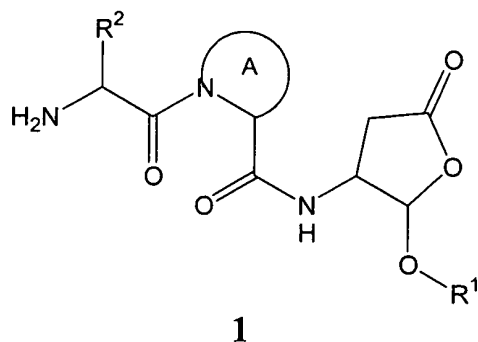


其中 Y 為：



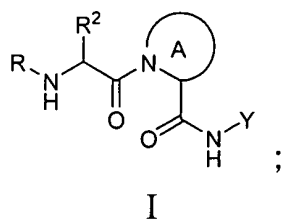
且其它變異如本文中任一具體實施例所定義；

其包括將式化合物 1 (其中之變異如本文中任一具體實施例所定義)：

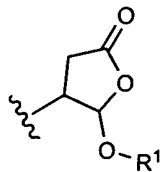


與式 RX 化合物 (其中 X 為 OH 或一種適當之衍生物) 進行反應，其反應條件須適於耦合胺基與酸 (當 X 為 OH) 或一種適當之酸衍生物 (當 X 並非 OH；如 X 為 Cl 時)，而產生式 I 化合物。

另一具體實施例係提供一種製備式 I 化合物之方法：

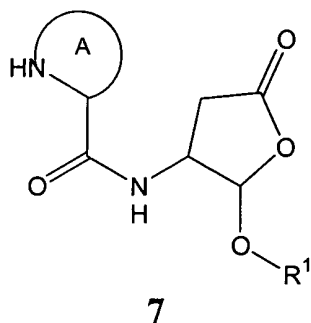


其中 Y 為：



且其它變異如本文中任一具體實施例所定義；

其包括將式 7 化合物(其中之變異係如本文中任一具體實施例所定義)：

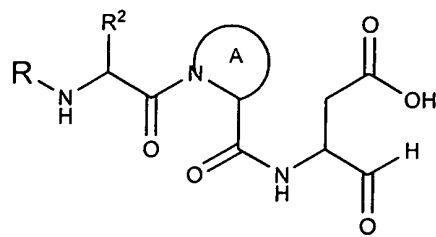


與式 $\text{RNHCH(R}^2\text{)C(O)X}$ 化合物(其中 X 為 OH 或一適當衍生物)進行反應，其反應條件須適於耦合胺基與酸(當 X 為 OH)或一適當之酸衍生物(當 X 並非 OH；如 X 為 Cl 時)，以產生式 I 化合物。

典型耦合胺基及酸之反應條件包含合適溶劑、羧酸、鹼類及胜肽性耦合劑。合適反應條件之實例見述於 WO 01/81330 中，其全文係以引用的方式併入本文中。

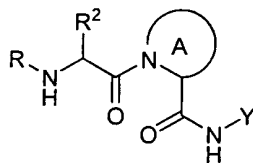
適當之衍生物實例包含(但不限於)式 RX 化合物，其中 X 為 Cl、F、 OC(=O)R'' (R'' 為脂族基團或芳基)、SH、SR、SAr 或 SeAr。於某些具體實施例中 R 為 C(=O)。使用這些適當衍生物之合適反應條件為本技藝中已知。

本發明另一具體實施例提供一種製備式 II 化合物之方法：

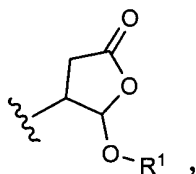


II

其中之變異係如本文中之具體實施例所定義，其包括將式I化合物(其中R及R¹之定義各獨立如本文之任一具體實施例所定義)：

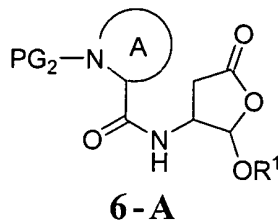


其中Y為：



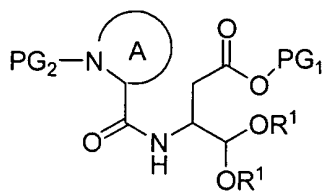
於水解反應條件下進行反應，以產生式II化合物。於某些具體實施例中，R為R³C(=O)。於另一其它之具體實施例中，當A為脯胺酸時，R為R³C(=O)。

另一具體實施例係提供一種製備式6-A化合物之方法：



6-A

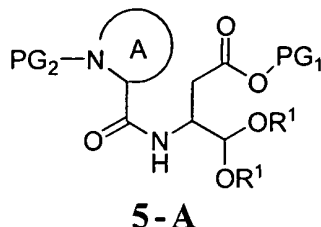
其中PG₂為一合適之氮保護基團而R¹定義如本文之任一具體實施例，其包括將式5-A化合物：



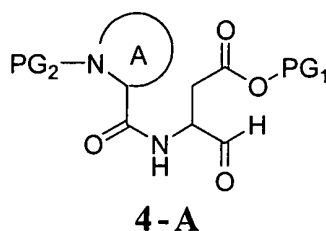
5-A

於適合環化反應條件下進行反應，以產生式6-A化合物。合適環之環化反應條件包含酸及合適溶劑；如含TFA之DCM。

另一具體實施例係提供一種製備式5-A化合物之方法：

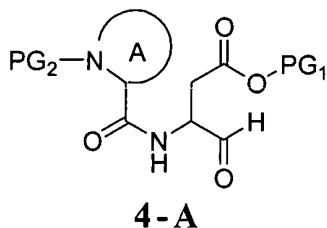


其包括將式4-A化合物：

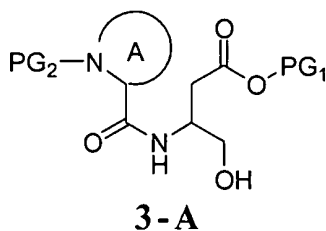


於R¹-OH(或合適縮醛形成劑)、質子酸或路易士酸(Lewis acid)(如TsOH)及合適溶劑存在的情況下進行反應，以產生式5-A化合物。合適縮醛形成劑實例包含(但不限於)原甲酸三乙酯或二乙基縮醛，如(CH₃)₂C(OCH₂CH₃)₂。較佳地，該溶劑為CH₂Cl₂、甲苯或氯。

另一具體實施例係提供一種製備式4-A化合物之方法：



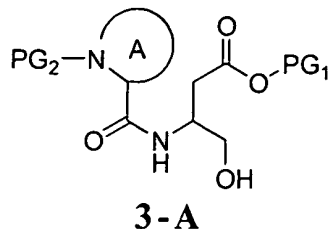
其包括將式3-A化合物：



於合適氧化作用之反應條件(如斯吳爾氧化反應：曼庫索

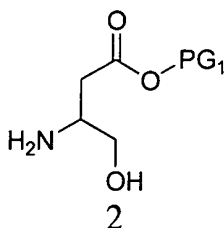
(Mancuso), A.J.; 斯吳爾, D. *Synthesis*, **1981**, 165-185)下進行反應，而產生式4-A化合物。

另一具體實施例提供一種製備式3-A化合物之方法：

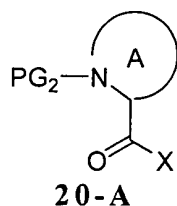


其包括：

將式2化合物：

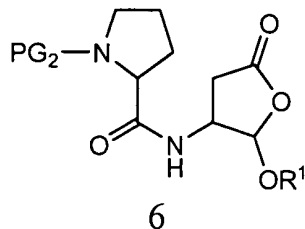


與式20-A化合物進行反應：

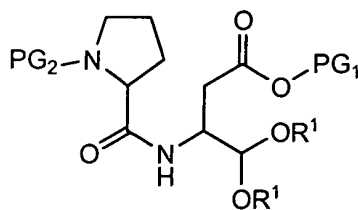


其反應條件須適於耦合胺基與羧酸(當X為OH時)或胺基與適當之羧酸(當X並非OH時)，而產生3-A式化合物。

另一具體實施例提供一種製備式6化合物之方法：



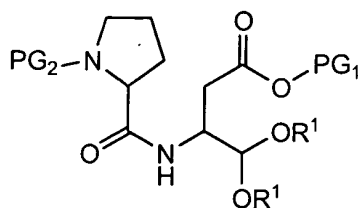
其中PG₂為一合適之氮保護基團而R¹係如本文中任一具體實施例所定義，其包括將式5化合物：



5

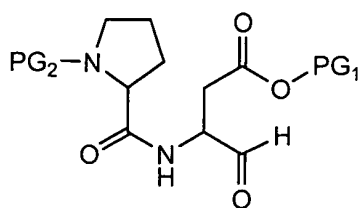
於適合環化反應條件下進行反應，以產生式6化合物。

另一具體實施例提供一種製備式5化合物之方法：



5

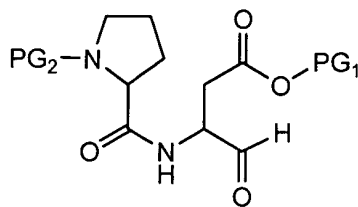
其包括將式4化合物：



4

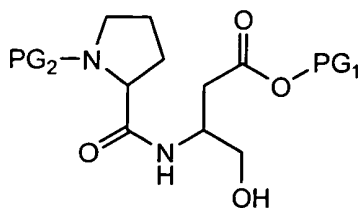
於 R^1 -OH(或合適縮醛形成劑)、質子酸或路易士酸(如 TsOH)及合適溶劑存在的情況下進行反應，以產生式5化合物。溶劑較佳為 CH_2Cl_2 、甲苯或氯苯。

另一具體實施例提供一種製備式化合物之方法4：



4

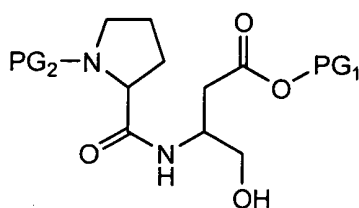
其包括將式3化合物：



3

於合適之氧化反應條件(如斯吳爾氧化反應)下進行反應，而產生式4化合物。

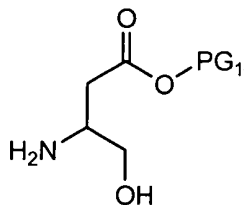
另一具體實施例提供一種製備式3化合物之方法：



3

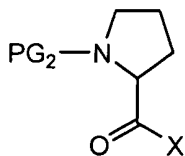
其包括：

將式2化合物：



2

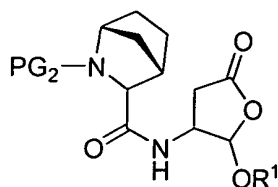
與式20化合物進行反應：



20

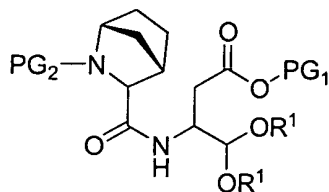
其反應條件須適於耦合胺基與羧酸(當X為OH時)或胺基與適當之羧酸(當X並非OH時)，以產生式3化合物。

另一具體實施例提供一種製備式16化合物之方法：



16

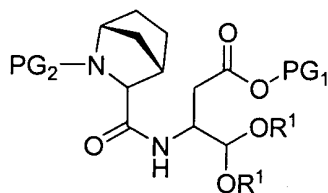
其中 PG_2 為一合適之氮保護基團而 R^1 係如本文中任一具體實施例所定義，其包括將式 15 化合物：



15

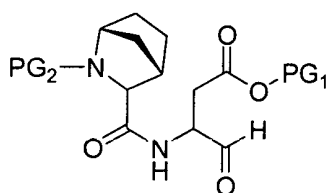
於合適之環化反應條件下進行反應，而產生式 16 化合物。

另一具體實施例係提供一種製備式 15 化合物之方法：



15

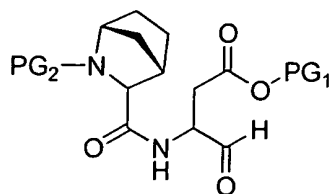
其包括將式 14 化合物：



14

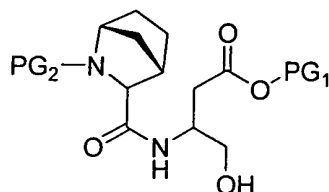
於 R^1-OH (或合適縮醛形成劑)、質子酸或路易士酸 (如 $TsOH$) 及合適溶劑存在的情況下進行反應，以產生式 15 化合物。

另一具體實施例提供一種製備式 14 化合物之方法：



14

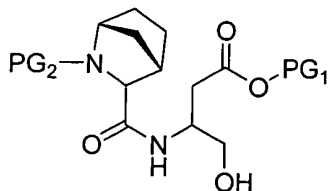
其包括將式13化合物：



13

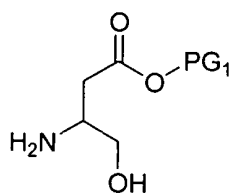
於合適氧化反應條件(實例如斯吳爾氧化反應)下進行反應，以產生式14化合物。

另一具體實施例提供一種製備式13化合物之方法：

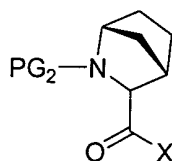


13

，其包括將式2化合物與式21化合物反應：



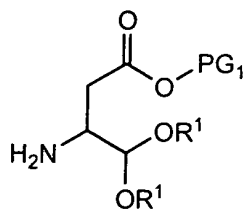
2



21

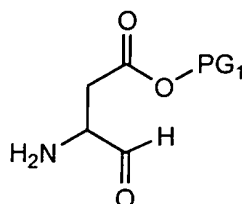
其反應條件須適於耦合胺基與羧酸(當X為OH時)或胺基與適當之羧酸(當X並非OH時)，以產生式13化合物。

另一具體實施例提供一種製備式22化合物之方法：



22

其包括將式23化合物：

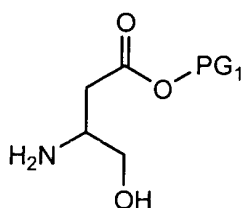


23

於R¹-OH(或一合適之縮醛形成劑)、質子酸或路易士酸(如TsOH)及合適溶劑存在下進行反應，以產生式22化合物。

可形成縮醛之相同物包含(但不限於)原甲酸三乙酯、二乙基縮醛，如(CH₃)₂C(OCH₂CH₃)₂。該溶劑較佳為CH₂Cl₂、甲苯或氯苯。

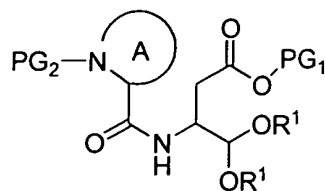
另一具體實施例提供製備式23化合物之方法，其包括將式2化合物：



2

於合適之氧化反應條件下(實例如斯吳爾反應)進行反應以產生式23化合物。

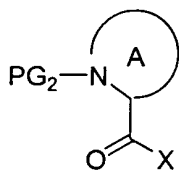
另一具體實施例提供製備式5-A化合物之方法，



5-A

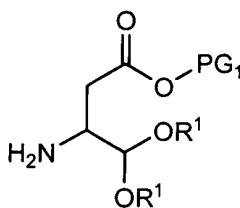
其中 PG_1 為一合適之羧酸保護基團， PG_2 為一合適之氮-保護基團，而 R^1 係如請求項 1 或 5-9 中任一項所定義，其包括：

將式 20-A 化合物：



20-A

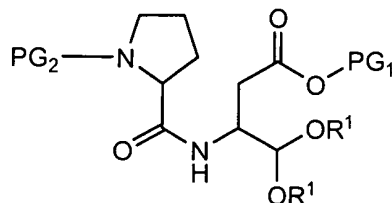
與式 22 化合物



22

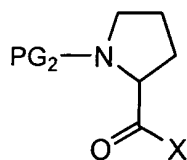
其反應條件須適於耦合胺基與羧酸(當 X 為 OH 時)或適當之羧酸(當 X 為一適當之離去基團時)，而產生式 5-A 化合物。

另一具體實施例提供一種製備式 5 化合物之方法：



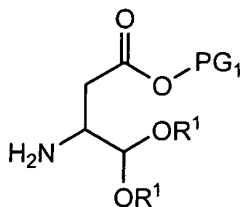
5

其包括將式 20 化合物：



20

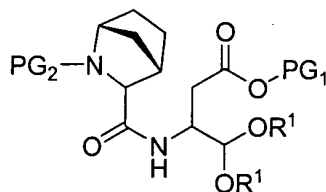
與式22化合物進行反應



22

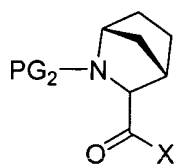
，其反應條件須適於耦合胺基與羧酸(當X為OH時)或胺基與適當之羧酸(當X並非OH時)，而產生式5化合物。

另一具體實施例係提供一製備式5-A化合物之方法：



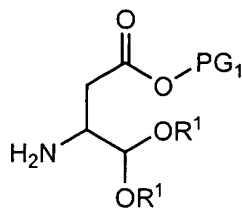
5-A，

其包括將式21化合物：



21

與式22化合物進行反應



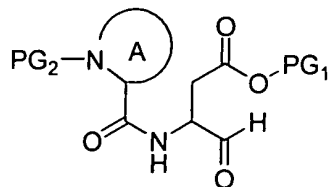
22

，其反應條件須適於耦合胺基與羧酸(當X為OH時)或胺基

與適當之羧酸(當X並非OH時)，以產生式5-A化合物。

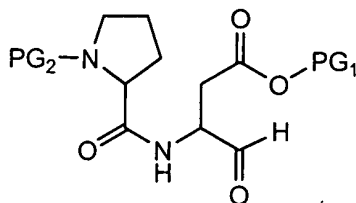
本發明另一具體實施例係提供式3至6、3-A至6-A或13-16化合物。

本發明一具體實施例係提供式4A化合物：



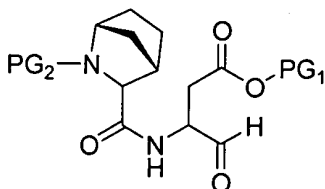
4A。

另一本發明具體實施例係提供式4化合物：



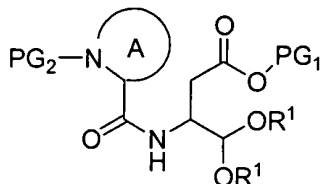
4。

本發明另一具體實施例係提供式14化合物：



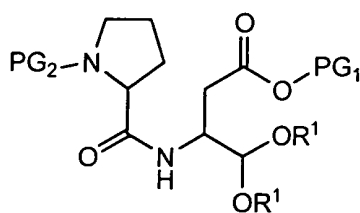
14。

本發明一具體實施例係提供式5-A化合物：



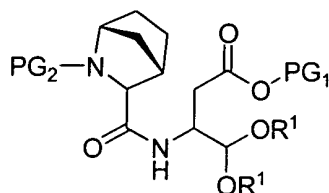
5-A。

另一本發明具體實施例係提供式5化合物：



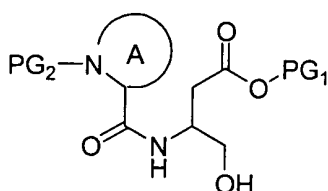
5。

另一本發明具體實施例係提供式15化合物：



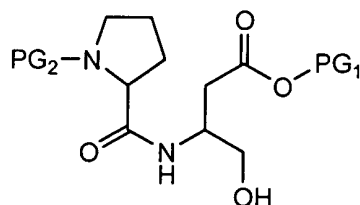
15。

本發明一具體實施例係提供式3-A化合物：



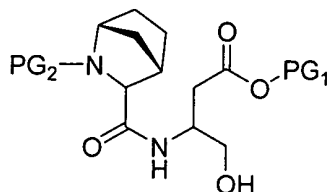
3-A。

本發明另一具體實施例係提供式3化合物：



3。

另一本發明具體實施例係提供式13化合物：



13。

於上述所有具體實施例中，其變異如本文中任一具體實施例所定義。

如熟諳此藝之施行者所了解的，某些方法之步驟可於分離之步驟中或於原處達成。如胺基之去保護作用及後續反應可藉逐步或於單一步驟方法中完成。

於某些具體實施例中，上述方法係如本文中所述進行(如於圖解、實例及附帶敘述中)。

化合物(如3)可用於製備含脯胺酸之化合物(如卡斯帕酶抑制劑)方法中。含脯胺酸之卡斯帕酶抑制劑包含(但不限於)見述於WO 99/47545、WO 01/81330及WO 01/90063中者(其全文係以引用的方式併入本文中)。如WO 01/90063之化合物IA(及其立體異構物)(請見如13頁)可如本文中所述進行製備。

可用於本發明之組合物及方法中的化合物亦可藉由附加適當之功能以提高選擇性生物之特性來進行修飾。此類修飾作用為本技藝中已知且其包含可增加生物穿透至指定生物系統中(如血液、淋巴系統、中樞神經系統)、增加口服有效性、增加可溶性以供注射投藥、改變代謝作用並改變排泄率。

如本發明化合物中之羧酸基團可衍生為，如酯類。較佳酯類可為起源自：

C₁₋₆直鏈或支鏈烷基、烯基或炔基，其中之烷基、烯基或炔基可視需要以C₆₋₁₀芳基、CF₃、Cl、F、OMe、OEt、OCF₃、CN或NMe₂取代；

C₁₋₆環烷基，其中該環烷基中之1-2個碳原子可視需要以-O-或-NR⁹-取代。

含有羰基之本發明化合物可同樣地衍生為，如縮醛、縮酮、肟(=NOR⁹)、聯胺(=NN(R⁹)₂)、硫縮醛或硫縮酮。

適當之胺類衍生物為此項技藝中已知且亦包含於本發明範圍中。

某些上述衍生物可包含熟諳此藝者所熟知之保護基團(請見如 T.W. 葛林及 P.G.M 伍茲, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第 3 版, John Wiley & Sons, Inc. (1999))。如熟諳此藝者所認可的, 這些保護基團亦可應用於本發明方法中。

本發明化合物可對其抑制凋亡、釋出 IL-1 β 或卡斯帕酶活性的能力直接進行分析。各種活性之分析法為此項技藝中已知。然而, 如熟諳此藝者所知者, 本發明之前驅藥化合物僅於可分解前驅藥功能部分之分析法中呈現出活性, 典型地係於活體內分析法中。

卡斯帕酶活性之分析法見述於 WO 99/47545 中。

如另一具體實施例, 本發明係提供一種醫藥組合物, 其包括:

a) 本發明之化合物(如本文中所定義)或其醫藥可接受鹽類; 及

b) 一種醫藥可接受載體、佐劑或載劑。

若本發明化合物之醫藥可接受鹽類可用於這些組合物中, 這些鹽類較佳係源自無機酸或有機酸及無機鹼或有機鹼。此類酸性鹽類中包含如下: 醋酸鹽、乙二酸鹽、藻酸鹽、天冬胺酸、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、重硫酸鹽、酪酸鹽、

檸檬酸鹽、樟腦、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、高硫酸鹽、3-苯丙酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。鹼性鹽類包含銨鹽、鹼金屬鹽類(如鈉鹽及鉀鹽)、鹼土族金屬鹽類(如鈣鹽及鎂鹽)、含有機鹼(如二環己胺鹽類、N-甲基-D-葡萄糖胺)之鹽類及含胺基酸(如精胺酸、離胺酸)之鹽類等。

同樣地，鹼性含氮基團可以如下作用劑加以四級化：低碳烷基鹵化物(如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸鹽(如二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸鹽)、長鏈鹵化物(如癸基、十二烷基、十四烷基十八烷基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(如苯甲基及苯乙基溴化物及其它類似物)。如此可獲得水溶性或油溶性或可分散性產物。

可用於這些組合物中之醫藥可接受載體包含(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(如人類血清白蛋白)、緩衝物質(如磷酸鹽、胺基乙酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽類或電解質，如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯烷

酮、纖維素為基礎的物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚乙二醇-嵌段共聚物、聚乙二醇及羊毛脂。

如一較佳具體實施例，本發明組合物係調配來投藥給哺乳動物(較佳為人類)。

此類本發明之醫藥組合物可口服投藥、腸道外投藥、藉吸入劑噴霧、局部投藥、直腸投藥、鼻腔投藥、頰內投藥、陰道內投藥或藉由植入貯存器投藥。在此所用之"腸道外投藥"一詞包含皮下注射、靜脈注射、肌肉注射、關節內注射、滑囊內注射、胸骨內注射、腦脊髓膜內注射、肝內注射、病灶內藥物注射及顱內注射或輸注技術。本組合物較佳係以口服或靜脈注射投藥。

無菌注射型式之本發明組合物可為水性或油性懸浮液。這些懸浮液可依此項技藝中已知之技術使用合適之分散劑或濕潤劑與懸浮劑進行調配。無菌注射用製備物亦可為以無毒腸胃道外-可接受稀釋劑或溶劑所製成之無菌注射溶液或懸浮液，如以1,3-丁二醇製成的溶液。可應用之可接受載劑及溶劑為水、林格氏液(Ringer's solution)及等張性氯化鈉溶液。此外，無菌之固定油可照慣例使用做為溶劑或懸浮劑。為此目的，任何無刺激性之固定油皆可應用，其包含合成之單或雙甘油酯。脂肪酸，如油酸及其甘油酯衍生物可用於製備注射劑，如天然之醫藥可接受油類，如橄欖油或蓖麻油，特別係其聚氧乙烯化型式。這些油性溶液或懸浮液亦可包含長鏈醇類稀釋劑或分散劑，如羧甲基纖

維素或常用於調配包含乳液及懸浮液之醫藥可接受劑型的類似分散劑。其它常用表面活性劑，如吐溫(Tweens)、司潘(Spans)及常用於製造醫藥可接受固體、液體或其他劑型之其它乳化劑或生物利用性促進劑亦可運用來達成調配之目的。

本發明醫藥組合物可口服投藥以任何口服可接受劑型包含(但不限於)膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。至於口服使用之錠劑，常用之載體包含乳糖及玉米澱粉。典型地亦可添加潤滑劑(如硬脂酸鎂)。對口服投藥之膠囊劑型而言，可用之稀釋劑包含乳糖及乾燥玉米澱粉。當需要口服使用之水性懸浮液時，活性成分可與乳化劑或懸浮劑混合。若有需要，亦可使用某些香化劑、調味劑或著色劑。

或者，本發明醫藥組合物可以栓劑型式供直腸投藥。其可藉由混合藥劑與合適之無刺激性賦形劑進行製備，其於室溫下為固體但於直腸溫度下為液體，因此可於直腸中溶化以釋出藥物。此類物質包含可可脂、蜜蠟及聚乙二醇。

本發明醫藥組合物亦可局部投藥，特別當治療標的物包含容易地藉局部應用進入之區域或器官，包含眼睛、皮膚或下消化道疾病。合適之局部調配物可容易地製備用於這些區域或器官。

下消化道之局部應用可採用直腸栓劑調配物(見上述)或合適之灌腸調配物。亦可使用局部用之經皮吸收貼片。

為供局部使用，該醫藥組合物可調配於包含懸浮或溶於一或多種載體中之活性組分的合適藥膏中。可供局部投予

本發明化合物之載體包含(但不限於)礦物油、液態石蠟、白色凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，該醫藥組合物可調配為含包含懸浮或溶於一或多種醫藥可接受載體中之活性組分的合適塗劑或乳膏。合適載體包含(但不限於)礦物油、山梨醇酐單硬脂酸酯、聚山梨醇酐脂肪酸酯 60、鯨蠟酯、鯨蠟醇(cetearyl alcohol)、2-辛基十二碳醇、苯甲醇及水。

對眼科用途而言，該醫藥組合物可調配為等張性之經pH調節的無菌食鹽水中之微粒化懸浮液，或者，較佳為等張性之經pH調節的無菌食鹽水溶液，可含或不含防腐劑(如氯化苯二甲羥銨)。或者，供眼睛使用之醫藥組合物可調配為藥膏，如凡士林。於一具體實施例中，本組合物可如美國專利號6,645,994 及/或美國專利號6,630,473進行調配。

本發明之醫藥組合物亦可藉鼻內氣溶膠或吸入法投藥。此類組合物可依本醫藥調配物技藝中為吾人所熟知之技術進行製備並可製備為食鹽水溶液，應用苯甲醇或其他合適之防腐劑、可增加生體利用率之吸收促進劑、氟碳及/或其它慣用之加溶劑或分散劑。

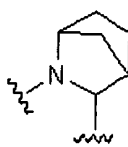
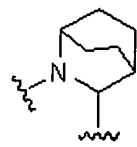
上述之化合物及組合物對與下列疾病有關之治療應用特別有效：IL-1媒介疾病、凋亡媒介疾病、炎症、自體免疫疾病、破壞性骨病、增殖性疾病、傳染病(如細菌感染，特定言之為眼部感染)、退化性疾病、與細胞死亡相關之疾病、過量攝取酒精症、病毒媒介疾病、網膜疾病、葡萄膜炎、炎症性腹膜炎、骨關節炎、胰臟炎、氣喘、成人呼吸

窘迫症候群、腎小球腎炎、類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、硬皮病、慢性甲狀腺炎、格雷武司氏症(Grave's disease)、自體免疫性胃炎、糖尿病、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性嗜中性白血球減少症、血小板減少症、慢性活動性肝炎、重症肌無力、炎症性腸病、克隆氏症(Crohn's disease)、牛皮癬、異位性皮膚炎、結疤、移植物對抗宿主疾病、器官移植排斥、腦損傷後之器官凋亡、骨質疏鬆症、白血病及相關病症、骨髓發育不良徵候群、多發性骨髓細胞瘤-相關之骨病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、轉移性黑細胞癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、多發性骨髓細胞瘤、出血性休克、敗血症、敗血性休克、燒傷、桿菌性痢疾、阿滋海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、亨丁頓氏病(Huntington's disease)、甘迺迪氏症(Kennedy's disease)、普里昂疾病(prion disease)、腦缺血、癲癇、心肌缺血、急性及慢性心臟病、心肌梗塞、充血性心衰竭、動脈硬化、冠狀動脈繞道手術、脊髓性肌肉萎縮症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、多發性硬化症、HIV-相關性腦炎、老化、禿髮症、因中風引起之神經損傷、潰瘍性大腸炎、創傷性腦損傷、脊髓神經損傷、B型肝炎、C型肝炎、G型肝炎、黃熱病、登革熱、日本腦炎、各種型式之肝病、腎病、多囊性腎病、幽門螺旋桿菌(H. pylori)-相關之胃潰瘍及十二指腸潰瘍、HIV感染、結核病、腦膜炎、毒性表皮壞死、天皰瘡及自身炎症疾病(有時稱為自身炎症熱症候群)及相關併發症，如馬可-威爾症候群

(Muckle-wells Syndrome)(MWS)、家族性寒冷性蕁麻疹(FCU)、家族性地中海熱(FMF)、慢性嬰兒神經皮膚關節症候群(CINCAS)，亦稱為新生兒期發病的多系統炎症疾病(NOMID)、TNFR1-相關之週期性症候群(TRAPS)及超量-IgD週期熱症候群(HIDS)。本化合物及組合物亦可用於治療與冠狀動脈繞道手術相關之併發症。本化合物及組合物亦可用於減少IGIF或IFN- γ 產生。本化合物及組合物亦可用於作為癌症治療之免疫療法中。

本化合物及組合物亦可用於保存細胞之方法。這些方法可用於保存器官，特定言之為意欲做為移植物或血液產物者。

本發明化合物可同時作為卡斯帕酶-1及卡斯帕酶-8抑制劑。在不受限於理論之前題下，本發明化合物之 R^2 及 R^3 基團似乎與此驚人的活性有關。本發明化合物之含架橋的A

類，如  或  亦顯示與此驚人活性有關。因此，本發明化合物及組合物對治療或預防炎症特別有效。

如另一具體實施例，本發明組合物可進一步包括另一種治療劑(即一或多種添加劑)。此類藥劑包含(但不限於)血栓溶解劑，如組織血漿蛋白原活化劑及鏈激酶。當使用添加劑時，該添加劑可以分離劑型或含本發明化合物或組合物之單一劑型投藥。

存於本發明組合物中之化合物含量應足以對疾病的嚴重性或卡斯帕酶活性及/或細胞凋亡產生可察覺的減輕，其係

藉由任何此技藝中熟知之分析法進行測量。

單一療法中所使用之每日劑量濃度介於約0.01至約50或約100 mg/kg體重，較佳為每日約0.5至約75 mg/kg體重且最佳係介於每日約1至約25或約50 mg/kg體重之活性成分化合物。

典型地，本發明化合物或組合物每日投藥約1至約5次，或替代性地以持續性輸注。此類投藥方式可用於慢性或急性療法。能與載體物質混合以製備單一劑型之活性成分含量的變化係取決於治療對象及特定投藥方式。典型的製備物可包含由約5%至約95%之活性化合物(w/w)。較佳地，此類製備物可包含由約20%至約80%之活性化合物。

當本發明組合物包括本發明化合物及一或多種附加之治療劑或預防劑的混合物時，該化合物及附加藥劑二者之劑量濃度皆介於約10%至約100%，且更佳為介於單一治療攝生法中所投予之正常劑量之約10%至約80%。

當病患狀況改善時，可視需要投予維持劑量之本發明化合物、組合物或混合物。接著，投藥劑量或頻率或二者皆可依症狀減輕而減少至可保持病況進步的程度，當症狀減輕至所需程度時，可停止治療。然而，病患可能需要長期週期性治療以防任何疾病症狀的復發。

如熟悉此藝之臨床人員所應了解，有時可能需要較上述更低或更高之劑量。應瞭解對任何特定病患之特定劑量及治療攝生法可取決於各種因素，包含所應用之特定化合物活性、年齡、體重、整體健康狀態、性別、飲食、投藥時

間、排泄率、藥物混合物、特定疾病之嚴重性及過程、病患對欲治療疾病之心態及治療者的判斷。活性成為用量亦取決於特定化合物及其他治療劑，若存在於組合物中。

於一較佳為具體實施例中，本發明係提供一種治療患有上述疾病之一的病患(較佳為為哺乳動物)之方法，其步驟包括對該病患投予上述之化合物或醫藥可接受組合物。於本具體實施例中，若亦對病患投予另一治療劑或卡斯帕酶抑制劑，其可與本發明化合物於單一劑型中共同遞送，或於分離劑型中遞送。當以分離劑型遞送時，其它卡斯帕酶抑制劑或藥劑可於投予包括本發明化合物之醫藥可接受組合物之前，同時或之後投藥。

本發明化合物亦可併用組合物供塗覆於植入性醫療裝置，如義肢、人工瓣膜、人工血管、支架及導管。因此，於本發明另一觀點係包含一種可塗覆植入性裝置之組合物，其包括本發明化合物及適於塗覆該植入性裝置之載體。於另一觀點中，本發明包含一種塗覆以包括本發明化合物之組合物的植入性裝置及適於塗覆該植入性裝置之載體。

另一本發明之觀點係有關於生物樣本中抑制卡斯帕酶活性，該方法包括將該生物樣本與式I化合物或包括該化合物之組合物接觸。在此所用之"生物樣本"一詞包含(不限於)細胞培養或其提取物、由動物獲得之生檢物質或其提取物及血液、唾液、尿液、排泄物、精液、淚液或其它體液或其提取物。

於生物樣本中抑制卡斯帕酶活性可運用於各種為熟諳此藝者所熟知之目的。此類目的之實例包含(但不限於)輸血、器官移植、生物樣本的貯藏及生物分析法。

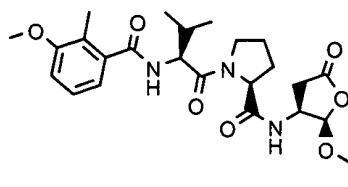
本發明化合物可用於保存細胞的方法，如器官移植或保存血液產品時可能需要。類似卡斯帕酶抑制劑用途已有報告[史基爾(Schierle)等人，Nature Medicine, 5, 97 (1999)]。本方法包含以包括卡斯帕酶抑制劑之溶液處理欲保存之細胞或組織。所需之卡斯帕酶抑制劑用量取決於指定細胞類型的抑制劑有效性及保存細胞免於凋零性細胞死亡所需之時間長度。

在不受限於理論之前題下，本發明之環狀縮醛化合物咸信可為前驅藥。亦即，縮醛部分可於活體內分裂以產生相對之酸性-乙醛化合物。如熟諳此藝者所知者，化學化合物可於活體內進行代謝作用，如於該前趨藥分裂部位以外之處。任何此類代謝物皆包含於本發明範圍內。

為使本發明更完整了解，提出下列製備性及試驗性實例。這些實例僅係說明之用且不可以任何方式解釋為限制本發明之範圍。

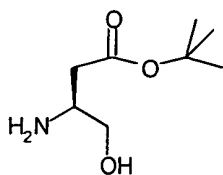
實例 I-1

(*S,S,S,R*)-1-[(*2S*)-(3-甲氧基-2-甲基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(*2S*)-羧酸[(*2R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(*3S*)-基]-醯胺



方法 A

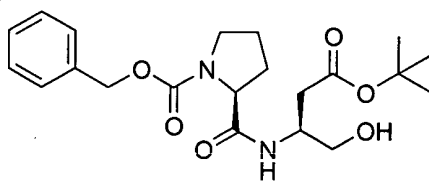
(S)-3-胺基-4-羥基-丁酸第三-丁酯



含(S)-苄氧羰基胺基-4-羥基-丁酸第三-丁酯(其製備見述於麥克(Michel)等人, Helvetica Chimica Acta 1999, 1960) (0.94 g)之醋酸乙酯(15 ml)溶液通過氫氧化鈹/碳(20% w/w, 160 mg)進行氫化作用。藉過濾法通過矽藻土移除催化劑。濾出物於真空中濃縮以產生無色油狀之標題化合物(486 mg, 91%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 1.95 (3H, brs), 2.28 (1H, dd), 2.46 (1H, dd), 3.29 (1H, brm), 3.42 (1H, m), 3.60 (1H, m)。

方法 B

(1S)-2-((S)-2-第三-丁氧羰基-1-羥基甲基-乙基胺甲鹽基)-吡咯啉-1-羧酸苄酯

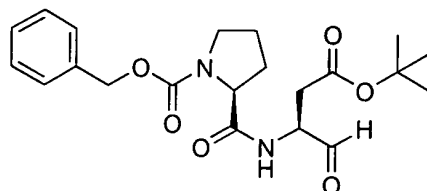


將2-羥基苯并三唑氫氧化物(741 mg, 1.2 eq.)、DMAP(698 mg, 1.25 eq.)、二異丙基乙胺(1.03 ml, 1.3 eq.)及1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺氫氯化物(EDC, 1.05 g, 1.2 eq.)加入攪拌之(S)-3-胺基-4-羥基-丁酸第三-丁酯(800 mg, 4.57 mmol)及含Z-Pro-OH(1.14g, 4.57 mmol)之THF(30 ml)溶液。所生成之混合物於環境溫度下攪拌18小時, 再接著

以醋酸乙酯稀釋。混合物接著以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及濃鹽水沖洗、通過硫酸鎂進行乾燥、過濾並於減壓下濃縮。殘餘物藉快速色譜法(flash chromatography)(60%醋酸乙酯/汽油)進行純化以產生無色固狀標題化合物(1.483 g, 90%); MS ES (+) 407.3。

方法 C

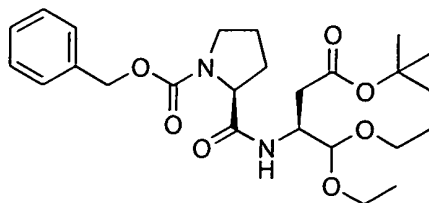
(1S)-2-((S)-2-第三-丁氧羰基-1-甲醯-乙基胺甲醯基)-吡咯啉-1-羧酸苄酯



將含(1S)-2-((S)-2-第三-丁氧羰基-1-羥基甲基-乙基胺甲醯基)-吡咯啉-1-羧酸苄酯(10 g)之DCM(100 ml)溶液於氮氣壓下冷卻至0°C。接著加入2,2,6,6-四甲基哌啶氧基(TEMPO, 38 mg)，再以30分鐘以上的時間逐份加入三氯異氰尿酸(6 g)。混合物於環境溫度下攪拌2小時，接著再通過矽藻土進行過濾。將濾出物以水、1M硫代硫酸鈉溶液及水沖洗。通過硫酸鎂進行乾燥並於減壓下濃縮以產生淺黃色油狀標題化合物(9.92 g, 99%); ¹H NMR (400 MHz, d-6 DMSO) δ 1.38 (9H, d), 1.79-1.86 (3H, m), 2.08-2.23 (1H, m), 2.36-2.51 (1H, 2 x dd), 2.61-2.86 (1H, 2 x dd), 3.88-3.46 (2H, m), 4.24-4.30 (2H, m), 5.05 (2H, quin), 7.28-7.37 (5H, m), 8.59-8.64 (1H, 2 x d), 9.21 (0.57H, s), 9.37 (0.43H, s)。

方法 D

(1S)-2-((S)-1-第三-丁氧羰基甲基-2,2-二乙氧基-乙基胺甲鹽基)-吡咯啉-1-羧酸苄酯

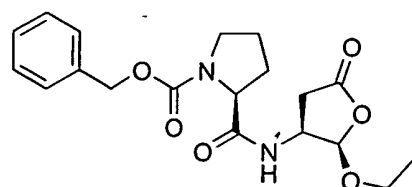


將原甲酸三乙酯(6.2 mL)及對-甲苯磺酸一水合物(47 mg)加入含(1S)-2-((S)-2-第三-丁氧羰基-1-甲鹽-乙基胺甲鹽基)-吡咯啉-1-羧酸苄酯(4.98 g)之二氯甲烷(70 mL)溶液中。生成之混合物於環境溫度攪拌直到藉TLC檢測無乙醛殘留。該混合物於真空中濃縮，再溶於二氯甲烷(35 mL)中。接著加入飽和碳酸氫鈉水溶液(35 mL)並移除有機相。將其以水及濃鹽水沖洗、乾燥(硫酸鎂)、過濾並於減壓下進行濃縮。其可產生淺黃色油狀標題化合物(4.85 g, 82%)；¹H NMR (400 MHz, d-6 DMSO) δ 1.04-1.11 (6H, m), 1.35-1.37 (9H, m), 1.73-1.89 (3H, m), 2.01-2.49 (3H, m), 3.43-3.52 (6H, m), 4.05-4.29 (3H, m), 4.96-5.06 (2H, m), 7.27-7.38 (5H, m), 7.80 (0.5H, d), 7.88 (0.5H, d)。

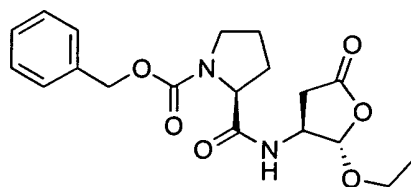
方法 E

(1S)-2-((2R,3S)-2-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-3-基胺甲鹽基)-吡咯啉-1-羧酸苄酯 6.1

(1S)-2-((2S,3S)-2-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-3-基胺甲鹽基)-吡咯啉-1-羧酸苄酯 6.2



6.1



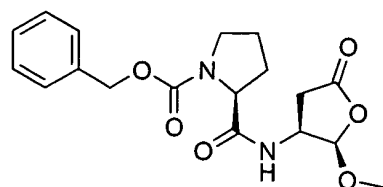
6.2

將含(1S)-2-((S)-1-第三-丁氧羰基甲基-2,2-二乙氧基-乙基胺甲酯基)-吡咯啉-1-羧酸苄酯(4.85 g)之二氯甲烷 (25 ml)溶液於氮氣壓下冷卻至0°C。接著加入三氟醋酸(6 ml)並於0°C攪拌混合物15分鐘，接著加熱至環境溫度並攪拌直到以TLC檢測反應完成為止。接著以二氯甲烷(90 ml)及飽和碳酸氫鈉水溶液(130 ml)稀釋混合物並攪拌15分鐘。接著移除有機相並以1：1飽和水性碳酸氫鈉/濃鹽水(100 ml)沖洗，混合之水性洗滌物以DCM (100 ml)進行再提取並將混合之有機層乾燥(硫酸鎂)、過濾並於減壓下進行濃縮。其可產生標題化合物，其為以縮酮中心(C2)為準之表異構物的混合物。該表異構物於矽膠凝體上進行分離，以30%丙酮/汽油洗提。同-異構物**6.1**(白色固體)；¹H NMR (400 MHz, d-6 DMSO) δ 1.08-1.17 (3H, m), 1.78-2.01 (3H, m), 2.08-2.12 (1H, m), 2.37-2.57 (1H, 2 x dd), 2.61-2.79 (1H, 2 x dd), 3.35-3.51 (2H, m), 3.55-3.68 (1H, m), 3.71-3.82 (1H, d), 4.20-4.32 (1H, m), 4.52-4.61 (1H, m), 4.98-5.11 (2H, m), 5.53-5.58 (1H, m), 7.24-7.42 (5h, m), 8.25-8.31 (1H, m)；MS ES + 377.3 (100%), ES - 375.3 (10%)；逆-異構物**6.2**(無色油狀)；¹H NMR (400 MHz, d-6 DMSO) δ 1.08-1.19 (3H, m), 1.78-1.89 (3H, m), 2.10-2.34 (1H, m), 2.92-3.07 (1H, 2 x dd),

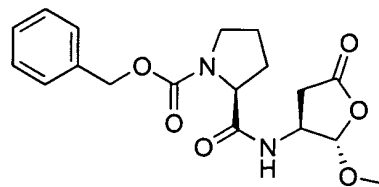
3.36-3.51 (3H, m), 3.62-3.78 (2H, m), 4.12-4.21 (2H, m),
4.97-5.12 (3H, m), 7.28-7.40 (5H, m), 8.51-8.58 (1H, m);
MS ES + 377.4 (100%), ES - 375.3 (10%)。

(1S)-2-((2R,3S)-2-甲氧基-5-氧-四氫-呋喃-3-基胺甲醯基)-吡咯啉-1-羧酸苄酯 6.3

(1S)-2-((2S,3S)-2-甲氧基-5-氧-四氫-呋喃-3-基胺甲醯基)-吡咯啉-1-羧酸苄酯 6.4



6.3

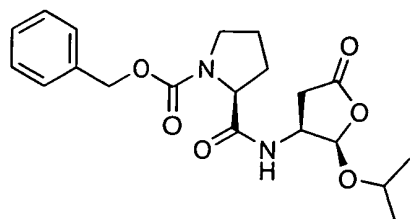


6.4

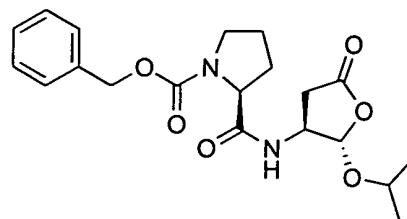
以類似見述於方法A-E中之方式製備，於步驟D中使用甲酸烯丙酯原甲酸三甲酯可產生標題化合物as表異構物6.3及6.4之混合物。將表異構物於矽膠凝體上進行分離，以30%至40%之2-丁酮/汽油至70%丙酮/汽油洗提。同-異構物6.3(黏性無色油狀)；¹H NMR (400 MHz, d-6 DMSO) δ 1.77-1.89 (3H, m), 2.07-2.12 (1H, m), 2.32-2.43 (1H, 2 x d), 2.55-2.61 (1H, 2 x d), 2.71-2.81 (1H, 2 x d), 3.39-3.62 (4H, m), 4.21-4.30 (1H, m), 4.57-4.64 (1H, m), 5.01-5.09 (2H, m), 5.42-5.47 (1H, m), 7.27-7.42 (5H, m), 8.24-8.31 (1H, m)；逆-異構物6.4(白色固體)；¹H NMR (400 MHz, d-6 DMSO) δ 1.79-1.90 (3H, m), 2.09-2.21 (1H, m), 2.23-41 (1H, 2 x d), 2.91-3.05 (1H, 2 x dd), 3.35-3.71 (5H, m), 4.09-4.21 (2H, m), 4.98-5.19 (3H, m), 7.28-7.41 (5H, m), 8.51-8.58 (1H, m)。

(1S)-2-((2R,3S)-2-異丙氧基-5-氧-四氫-呋喃-3-基胺甲酯基)-吡咯啉-1-羧酸苄酯 6.5

(1S)-2-((2S,3S)-2-異丙氧基-5-氧-四氫-呋喃-3-基胺甲酯基)-吡咯啉-1-羧酸苄酯 6.6



6.5

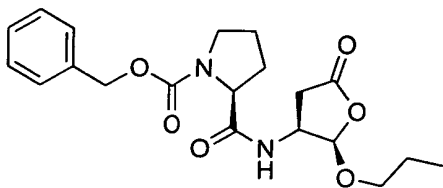


6.6

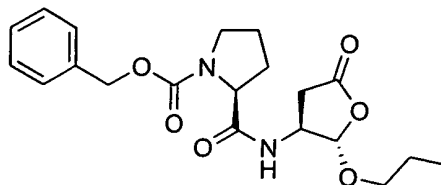
以類似方法A-E中所述之方式製備，於步驟D中使用原甲酸三異丙酯以產生標題化合物as表異構物6.5及6.6之混合物。表異構物於上進行矽膠凝體分離，以30%至40% 2-丁酮/汽油洗提。同-異構物6.5(無色膠狀)； ^1H NMR (400 MHz, d-6 DMSO) δ 1.07-1.16 (6H, m), 1.81-1.86 (2H, m), 2.37-2.71 (2H, m), 3.35-3.53 (2H, m), 3.86-3.90 (1H, m), 4.18-4.24 (1H, m), 4.46-4.55 (1H, m), 4.95-5.10 (2H, m), 5.63 (1H, d), 7.27-7.38 (5H, m), 8.22-8.30 (1H, m)；MS ES + 391.3 (100%)；逆-異構物6.6(白色固體)； ^1H NMR (400 MHz, d-6 DMSO) δ 1.07-1.15 (6H, m), 1.78-1.82 (3H, m), 2.07-2.41 (2H, m), 2.87-3.01 (1H, m), 3.35-3.50 (2H, m), 3.74-3.96 (1H, m), 4.07-4.18 (2H, m), 4.95-5.11 (2H, m), 5.22 (1H, 2 x s), 7.24-7.39 (5H, m), 8.48-8.53 (1H, m)；MS ES + 391.4 (100%)。

(1S)-2-((2R,3S)-2-丙氧基-5-氧-四氫-呋喃-3-基胺甲酯基)-吡咯啉-1-羧酸苄酯 6.7

(1S)-2-((2S,3S)-2-丙氧基-5-氧-四氫-呋喃-3-基胺甲鹽基)-吡咯啉-1-羧酸苄酯 6.8



6.7

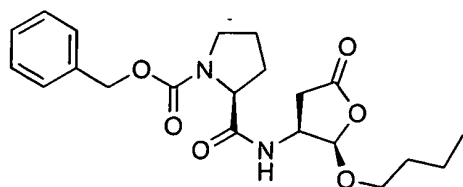


6.8

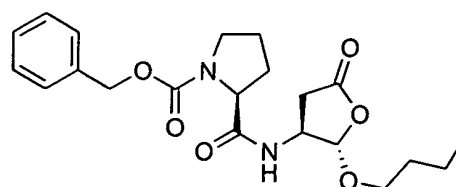
以類似方法 A-E 中所述之方式製備，於步驟 D 中使用原甲酸三丙酯以產生標題化合物 as 表異構物 6.7 及 6.8 之混合物。表異構物係於矽膠凝體上分離，以 30% 至 40% 之 2-丁酮/汽油洗提。同-異構物 6.7 (無色膠狀)； ^1H NMR (400 MHz, d-6 DMSO) δ 0.84-0.93 (3H, m), 1.55 (2H, m), 1.81-1.89 (3H, m), 2.08-2.22 (1H, m), 2.37-2.61 (1H, 2 x dd), 2.71-2.80 (1H, 2 x dd), 3.31-3.53 (2H, m), 3.60-3.69 (1H, m), 4.20-4.29 (1H, m), 4.52-4.61 (1H, m), 4.95-5.11 (2H, m), 5.50 (1H, m), 7.27-7.36 (5H, m), 8.27 (1H, m)；逆-異構物 6.8 (無色油狀)； ^1H NMR (400 MHz, d-6 DMSO) δ 0.82-0.90 (3H, m), 1.46-1.57 (2H, m), 1.77-1.89 (3H, m), 2.06-2.41 (1H, m), 2.90-3.05 (1H, 2 x dd), 3.33-3.66 (5H, m), 4.11-4.20 (2H, m), 4.94-5.10 (3H, m), 7.28-7.37 (5H, m), 8.51 (1H, m)。

(1S)-2-((2R,3S)-2-丁氧-5-氧-四氫-呋喃-3-基胺甲鹽基)-吡咯啉-1-羧酸苄酯 6.9

(1S)-2-((2S,3S)-2-丁氧-5-氧-四氫-呋喃-3-基胺甲鹽基)-吡咯啉-1-羧酸苄酯 6.10



6.9

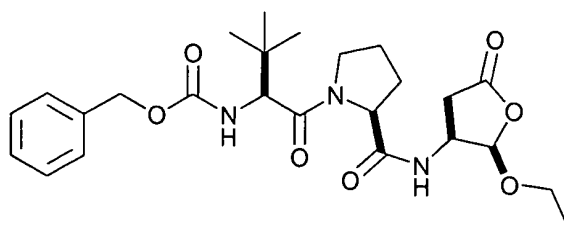


6.10

以類似見述於方法A-E之方式製備，於步驟D中使用原甲酸三丁酯以產生如表異構物6.9及6.10混合物之標題化合物。表異構物係於矽膠凝體上分離，以30%至40%之2-丁酮/汽油洗提。同-異構物6.9(無色膠狀)； ^1H NMR (400 MHz, d-6 DMSO) δ 0.86-0.92 (3H, m), 1.28-1.37 (2H, m), 1.45-1.54 (2H, m), 1.79-1.88 (3H, m), 2.07-2.21 (1H, m), 2.35-2.78 (2H, m), 3.31-3.54 (2H, m), 3.63-3.70 (1H, m), 4.21-4.29 (1H, m), 4.51-4.61 (1H, m), 4.95-5.09 (2H, m), 5.50 (1H, m), 7.27-7.37 (5H, m), 8.25 (1H, m)；逆-異構物6.10(無色油狀)； ^1H NMR (400 MHz, d-6 DMSO) δ 0.85-0.93 (3H, m), 1.26-1.36 (2H, m), 1.44-1.56 (2H, m), 1.77-1.90 (3H, m), 2.08-2.40 (1H, m), 2.89-3.05 (1H, 2 x dd), 3.34-3.70 (5H, m), 4.08-4.19 (2H, m), 4.95-5.10 (3H, m), 7.28-7.39 (5H, m), 8.53(1H, m)。

方法 F

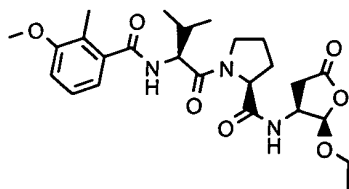
{(S)-1-[(1R,3S,4S)-3-((2R,3S)-2-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-3-基胺甲醯基)-2-吡咯啉-2-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-胺甲酸苄酯



將三乙胺(2.5 g)加入含(1*S*)-2-((2*R*, 3*S*)-2-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-3-基胺甲醯基)-吡咯啉-1-羧酸苄酯 **6.1**(4.68 g)之醋酸乙酯(160 ml)及DMF(25 ml)溶液中，再加入氫氧化鈣/碳(20% w/w, 1 g)。混合物於氫氣壓下攪拌直到以TLC檢測無初始物質出現為止。藉通過矽藻土以過濾法移除催化劑。將(*S*)-2-苄氧羰基胺基-3,3-二甲基-丁酸(4.93 g)、羥基苯并三唑氫氧化物(2.01 g)及1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺氫氧化物(EDC, 2.85 g)加入濾出物中。於環境溫度下攪拌生成之混合物隔夜。接著加入飽和碳酸氫鈉水溶液(180 ml)並移除有機相。將其先後以飽和水性氯化銨(180 ml)及濃鹽水(180 ml)沖洗，乾燥(硫酸鎂)、過濾並於減壓下濃縮。粗產物於矽膠凝體進行純化，以40-75%醋酸乙酯/汽油洗提。可獲得白色泡沫狀標題化合物(4.02 g, 66%)；¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (9H, s), 1.14 (3H, t), 1.79-1.94 (3H, m), 2.02-2.10 (1H, m), 2.44 (1H, dd), 2.75 (1H, dd), 3.52-3.66 (2H, m), 3.70-3.79 (2H, m), 4.22 (1H, d), 4.38-4.41 (1H, m), 4.48-4.58 (1H, m), 5.03 (2H, q), 5.56 (1H, d), 7.26 (1H, d), 7.29-7.40 (5H, m), 8.24 (1H, d)；MS ES + 490.6 (100%), ES - 488.8 (10%)。

方法 G

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(3-甲氧基-2-甲基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺

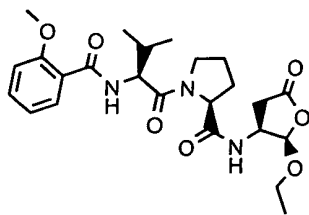


將氫氧化鈣 / 碳 (20% w/w , 74 mg) 加至含 {(S)-1-[(1R,3S,4S)-3-((2R,3S)-2-乙氧基-5-氧-四氫-咪喃-3-基)胺甲酯基]-2-吡咯啉-2-羧基]-2,2-二甲基-丙基}-胺甲酯(344 mg)之醋酸乙酯(20 ml)溶液中。混合物於氫氣壓下攪拌直到以TLC檢測無初始物質出現為止。藉過濾法通過矽藻土移除催化劑使濾出物於減壓下濃縮以產生棕色泡沫狀胺類(260 mg)。將部分之該物質(153 mg)溶於THF中並加入3-甲氧基-2-甲基苯甲酸(146 mg)、二異丙胺(191 μ l)、羥基苯并三唑氫氧化物(77 mg)及1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺 氫氯化物(EDC, 109 mg)。所生成之混合物於環境溫度下攪拌24小時，接著以飽和水性碳酸氫鈉稀釋。移除有機相並先以飽和水性氯化銨，再以濃鹽水沖洗、乾燥(硫酸鎂)，過濾並於減壓下進行濃縮。粗產物於矽膠凝體上純化，以醋酸乙酯洗提。其可產生白色固狀之標題化合物(138 mg, 62%)；分析數據概述於表3中。

式I-2至I-58化合物之製備係採用實質上類似見述於實例I-1中之方法。

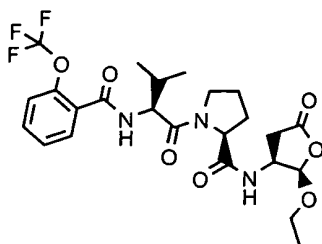
實例 I-2

(S,S,S,R)-1-[(2S)-(2-甲氧基-苯甲酯胺基)-3-甲基-丁酯基]-吡咯啉-(2S)-羧酸[(2R)-乙氧基-5-氧-四氫-咪喃-(3S)-基]-酯胺



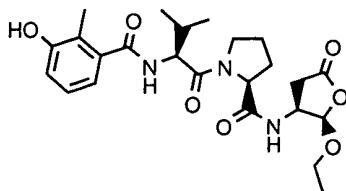
實例 I-3

(*S,S,S,R*)-1-[3-甲基-(2*S*)-(2-三氟甲氧基-苯甲醯胺基)-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



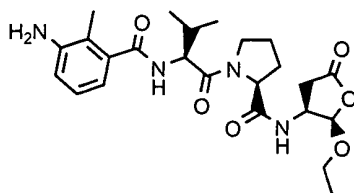
實例 I-4

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(3-羥基-2-甲基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



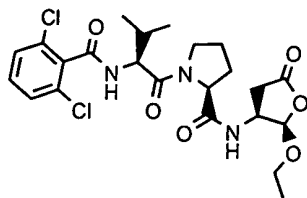
實例 I-5

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(3-胺基-2-甲基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



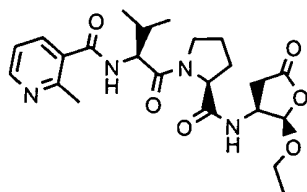
實例 I-6

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2,6-二氯-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



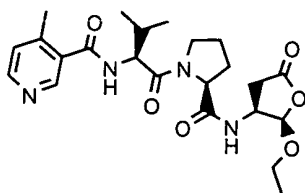
實例 I-7

(*S,S,S,R*)-*N*-{(1*S*)-[(2*S*)-((2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基胺甲醯基)-吡咯啉-1-羰基]-2-甲基-丙基}-2-甲基-菸鹼醯胺



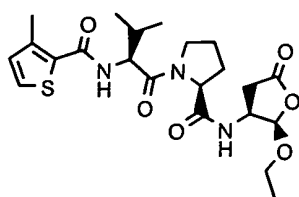
實例 I-8

(*S,S,S,R*)-*N*-{(1*S*)-[(2*S*)-((2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基胺甲醯基)-吡咯啉-1-羰基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-菸鹼醯胺



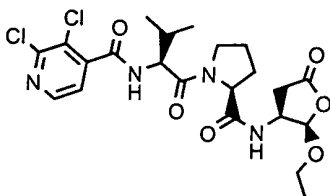
實例 I-9

(*S,S,S,R*)-1-{3-甲基-(2*S*)-[(3-甲基-噻吩-2-羰基)-胺基]-丁醯基}-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



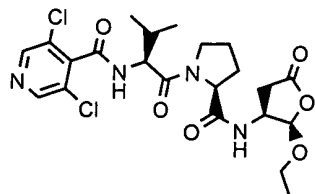
實例 I-10

(*S,S,S,R*)-2,3-二氯-*N*-{(1*S*)-[(2*S*)-((2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基胺甲醯基)-吡咯啉-1-羰基]-2-甲基-丙基}-異菸鹼醯胺



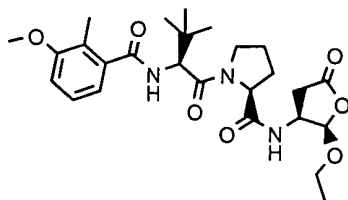
實例 I-11

(*S,S,S,R*)-3,5-二氯-*N*-{(1*S*)-[(2*S*)-((2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基胺甲醯基)-吡咯啉-1-羰基]-2-甲基-丙基}-異菸鹼醯胺



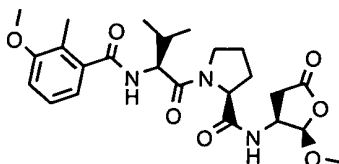
實例 I-12

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-[3-甲氧基-2-甲基-苯基]-胺基]-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



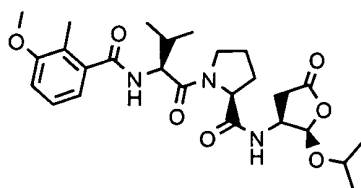
實例 I-13

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(3-甲氧基-2-甲基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-甲氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



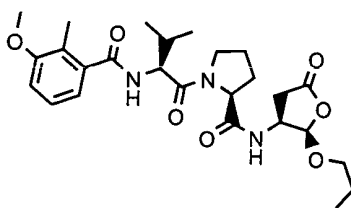
實例 I-14

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(3-甲氧基-2-甲基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-異丙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



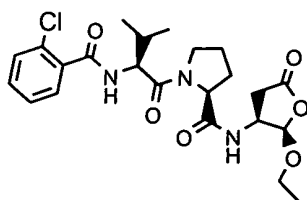
實例 I-15

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(3-甲氧基-2-甲基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[5-氧-(2*R*)-丙氧基-5-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



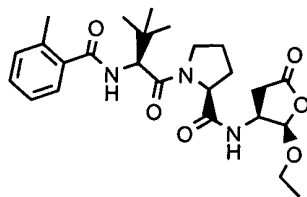
實例 I-16

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氯-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



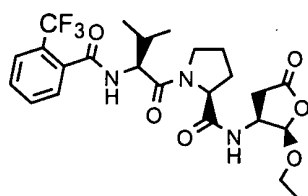
實例 I-17

(*S,S,S,R*)-1-[3,3-二甲基-(2*S*)-(2-甲基-苯甲醯胺基)-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸 [(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



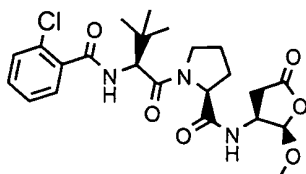
實例 I-18

(*S,S,S,R*)-1-[3-甲基-2(*S*)-(2-三氟甲基-苯甲醯胺基)-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸 [(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-3(*S*)-基]-醯胺



實例 I-19

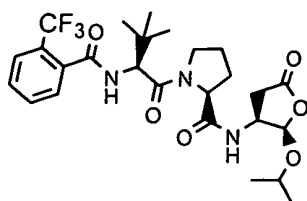
(*S,S,S,R*)-1-[2(*S*)-(2-氯-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸 [(2*R*)-甲氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



實例 I-20

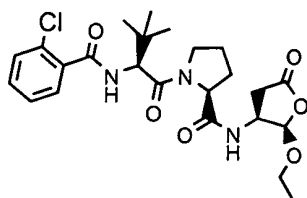
(*S,S,S,R*)-1-[3,3-二甲基-(2*S*)-(2-三氟甲基-苯甲醯胺基)-

丁醯基]-吡咯啉-(2S)-羧酸[(2R)-異丙氧基-5-氧-四氫-呋喃
-(3S)-基]-醯胺



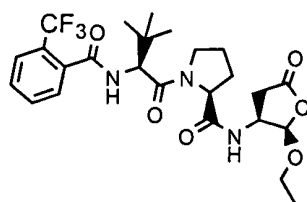
實例 I-21

(S,S,S,R)-1-[(2S)-(2-氯-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯
基]-吡咯啉-(2S)-羧酸[(2R)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3S)-
基]-醯胺



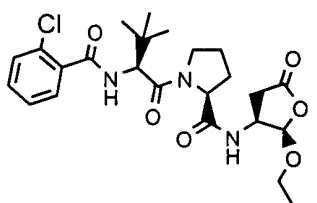
實例 I-22

(S,S,S,R)-1-[3,3-二甲基-(2S)-(2-三氟甲基-苯甲醯胺基)-
丁醯基]-吡咯啉-(2S)-羧酸[(2R)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃
-(3S)-基]-醯胺



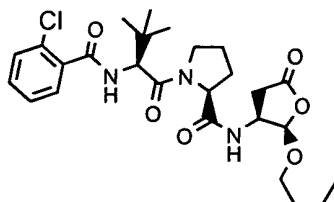
實例 I-23

(S,S,S,R)-1-[(2S)-(2-氯-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯
基]-吡咯啉-(2S)-羧酸[5-氧-(2R)-丙氧基-四氫-呋喃-(3S)-
基]-醯胺



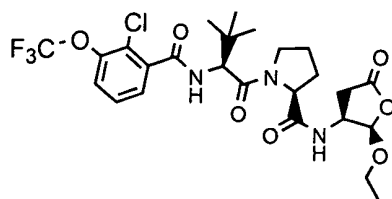
實例 I-24

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氯-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-丁氧-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



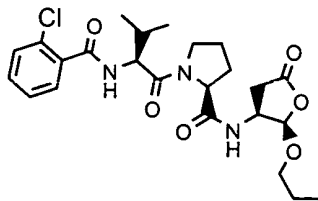
實例 I-25

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氯-3-三氟甲氧基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



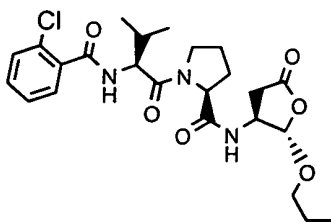
實例 I-26

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氯-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[5-氧-(2*R*)-丙氧基-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



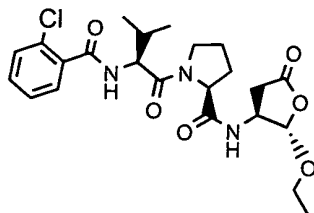
實例 I-27

(*S,S,S,S*)-1-[(2*S*)-(2-氯-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[5-氧-(2*S*)-丙氧基-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



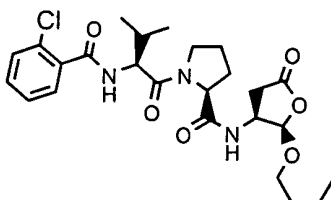
實例 I-28

(*S,S,S,S*)-1-[(2*S*)-(2-氯-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*S*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



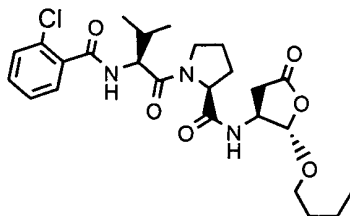
實例 I-29

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氯-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-丁氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



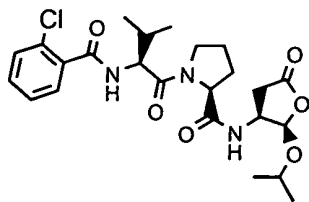
實例 I-30

(*S,S,S,S*)-1-[(2*S*)-(2-氯-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*S*)-丁氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



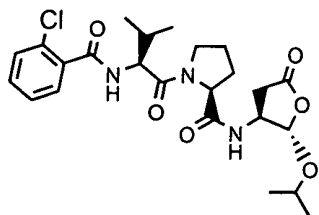
實例 I-31

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氯-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-異丙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



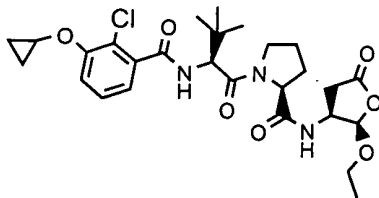
實例 I-32

(*S,S,S,S*)-1-[(2*S*)-(2-氯-3-甲基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*S*)-異丙氧基-5-氧-四氫-咪喃-(3*S*)-基]-醯胺



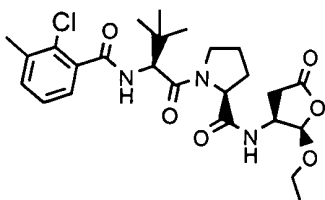
實例 I-33

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氯-3-環丙氧基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-咪喃-(3*S*)-基]-醯胺



實例 I-34

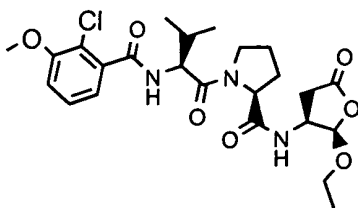
(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氯-3-甲氧基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-咪喃-(3*S*)-基]-醯胺



實例 I-35

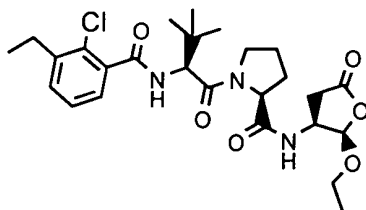
(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氯-3-甲氧基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁

醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



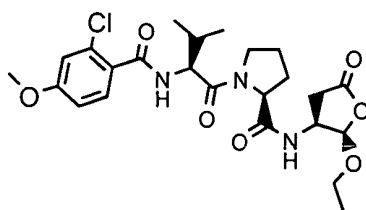
實例 I-36

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氯-3-乙基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



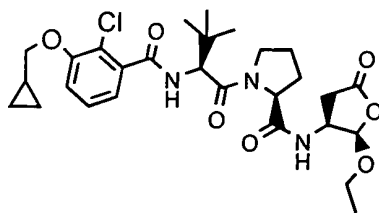
實例 I-37

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氯-4-甲氧基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



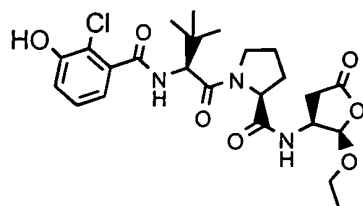
實例 I-38

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氯-3-環丙基甲基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



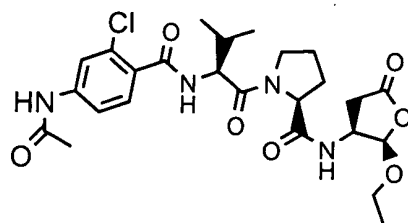
實例 I-39

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氯-3-羥基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸 [(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



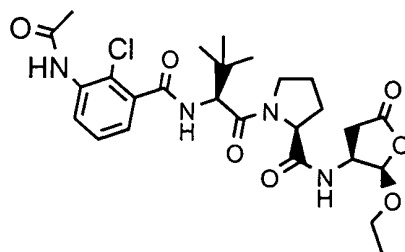
實例 I-40

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氯-4-乙醯胺基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸 [(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



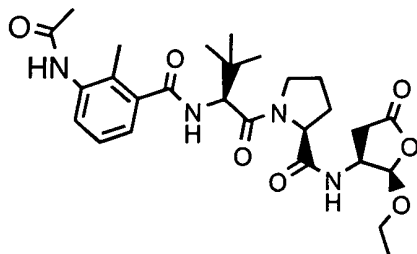
實例 I-41

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氯-3-乙醯胺基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸 [(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



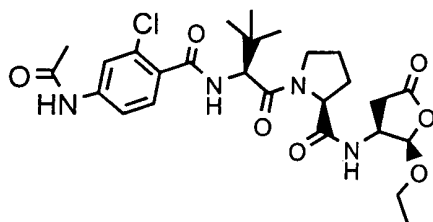
實例 I-42

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-甲基-3-乙醯胺基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



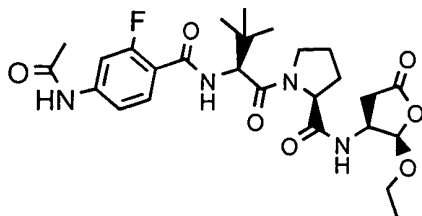
實例 I-43

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氯-4-乙醯胺基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



實例 I-44

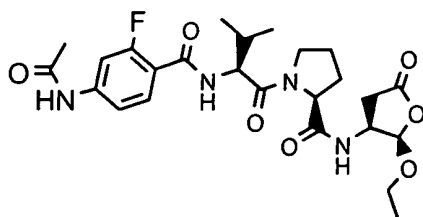
(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氟-4-乙醯胺基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



實例 I-45

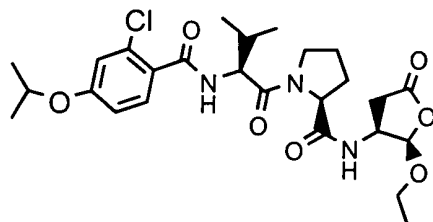
(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氟-4-乙醯胺基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺

-(3S)-基]-醯胺



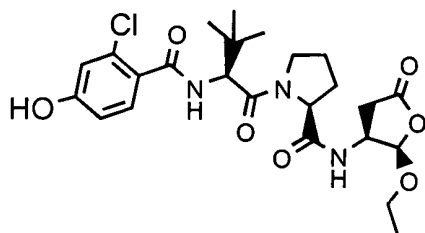
實例 I-46

(S,S,S,R)-1-[(2S)-(2-氯-4-異丙氧基-苯甲醯胺基)-3-甲基-4-(3-乙氧基)-2-吡咯啉-2-羧基]-吡咯啉-(2S)-羧酸[(2R)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3S)-基]-醯胺



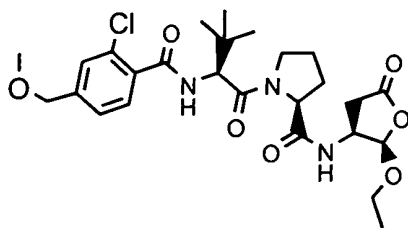
實例 I-47

(S,S,S,R)-1-[(2S)-(2-氯-4-羥基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-4-(3-乙氧基)-2-吡咯啉-2-羧基]-吡咯啉-(2S)-羧酸[(2R)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3S)-基]-醯胺



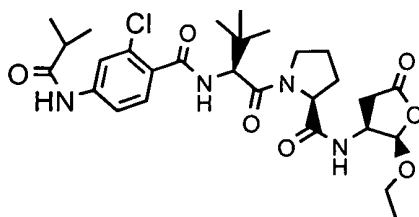
實例 I-48

(S,S,S,R)-1-[(2S)-(2-氯-4-甲氧基-3-甲基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-4-(3-乙氧基)-2-吡咯啉-2-羧基]-吡咯啉-(2S)-羧酸[(2R)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3S)-基]-醯胺



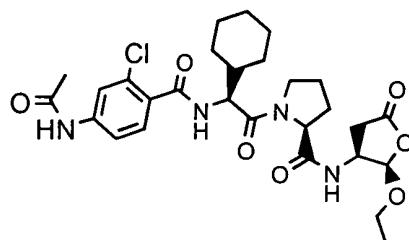
實例 I-49

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氯-4-異丁醯胺基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸 [(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



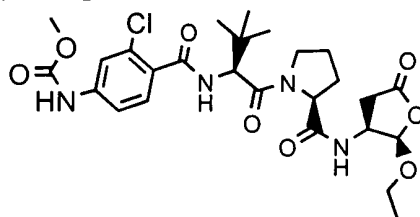
實例 I-50

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氯-4-乙醯胺基-苯甲醯胺基)-3-環己基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸 [(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



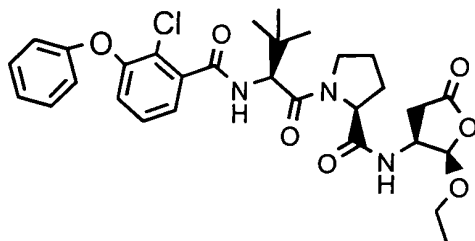
實例 I-51

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氯-4-甲氧基羰基胺基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸 [(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



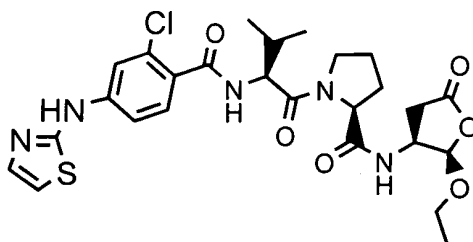
實例 I-52

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氯-3-苯氧基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



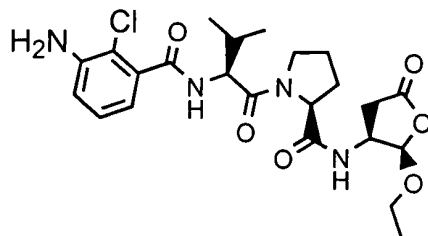
實例 I-53

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氯-4-噻唑基胺基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



實例 I-54

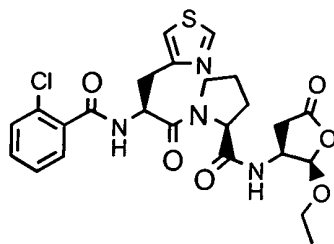
(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(3-胺基-2-氯-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



實例 I-55

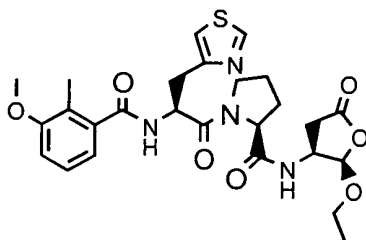
(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氯-苯甲醯胺基)-3-噻唑-4-基-丙醯]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸[(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-

醯胺



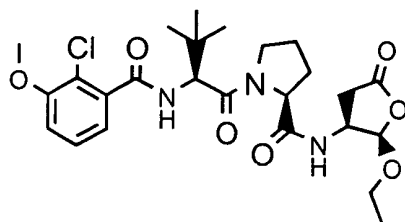
實例 I-56

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(3-甲氧基-2-甲基-苯甲醯胺基)-3-噻唑-4-基-丙基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸 [(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



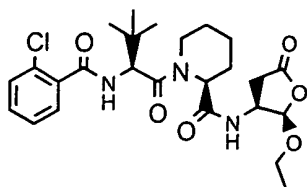
實例 I-57

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氯-3-甲氧基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸 [(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



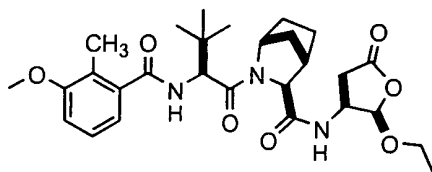
實例 I-58

(*S,S,S,R*)-1-[(2*S*)-(2-氯-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁基]-吡咯啉-(2*S*)-羧酸 [(2*R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3*S*)-基]-醯胺



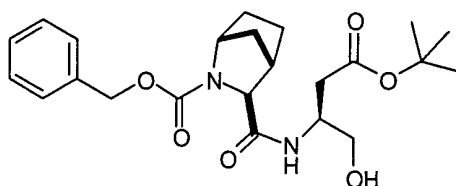
實例 I-59

2-[(2S)-(3-甲氧基-2-甲基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧酸[(2R)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3S)-基]-醯胺



方法 H

(1R,3S,4S)-3((S)-2-第三-丁氧羰基-1-羥基甲基-乙基胺甲醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸苄酯

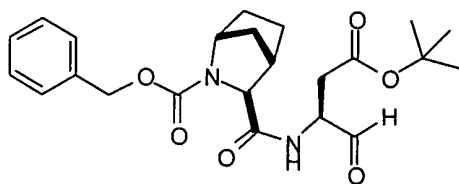


將2-羥基苯并三唑氫氧化物(452 mg)、DMAP(426 mg)、二異丙基乙胺(631 ml)及1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺氫化物(EDC, 641 mg)加入攪拌之含(S)-3-胺基-4-羥基-丁酸 第三-丁酯(486 mg)及(1R,3S,4S)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2,3-二羧酸2苄酯(其製備見述於塔拉羅夫(Tararov)等人, *Tett. Asymm.* 2002, 13, 25-28) (767 mg)之THF溶液(18 ml)。於環境溫度下攪拌所生成之混合物18小時, 接著以醋酸乙酯稀釋。該混合物接著以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及濃鹽水沖洗、通過硫酸鎂乾燥、過濾並於減

壓下進行濃縮。殘餘物藉快速色譜法(60%醋酸乙酯/汽油)進行純化以產生無色油狀標題化合物 (1.1g, 91%); ^1H NMR (400 MHz, d-6 DMSO) δ 1.13-1.25 (1H, m), 1.30-1.48 (9H, m), 1.49-1.88 (6H, m), 2.20-2.52 (2H, m), 3.09-3.34 (2H, m), 3.64 (1H, d), 4.00-4.16 (2H, brm), 4.80 (1H, m), 4.90-5.15 (2H, m), 7.21-7.41 (5H, m), 7.50-7.75 (1H, m); MS ES (+) 433.37。

方法 I

(1R,3S,4S)-3-((S)-2-第三-丁氧羰基-1-甲醯-乙基胺甲醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸苄酯

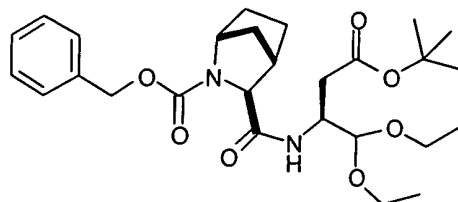


將含 (1R,3S,4S)-3-((S)-2-第三-丁氧羰基-1-羥基甲基-乙基胺甲醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸苄酯 (1.1 g) 之 DCM (10 ml) 溶液於氮氣下冷卻至 0°C 。接著加入 2,2,6,6-四甲基哌啶基氧 (TEMPO, 4 mg)，再以 30 分鐘以上的時間逐份加入三氯異氰尿酸 (621 mg)。混合物於環境溫度下攪拌 1 小時，接著通過矽藻土進行過濾。濾出物以水、1M 硫代硫酸鈉溶液及濃鹽水沖洗。通過硫酸鎂進行乾燥並於減壓下濃縮以產生無色油狀之標題化合物 (698 mg, 64%); ^1H NMR (400 MHz, d-6 DMSO) δ 1.16-1.89 (16H, m), 2.30-2.80 (2H, m), 3.68-3.81 (1H, m), 4.19 (1H, brm), 4.39 (1H, m), 4.91-5.16 (2H, m), 7.21-7.43 (5H, m), 8.45 (0.4H, d), 8.60

(0.6, d), 9.19 (0.6H, s), 9.37 (0.4H, s)。

方法 J

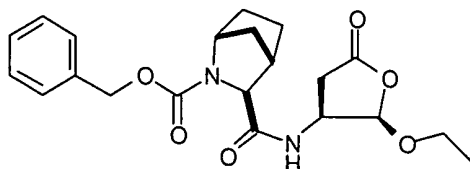
(1R,3S,4S)-3-((S)-1-第三-丁氧羰基甲基-2,2-二乙氧基-乙基胺甲鹽基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸苄酯



將原甲酸三乙酯(720 mg)及對-甲苯磺酸一水合物(6 mg)加入含(1R,3S,4S)-3-((S)-2-第三-丁氧羰基-1-甲鹽基-乙基胺甲鹽基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸苄酯(698 mg)之二氯甲烷溶液(10 ml)中。所生成之混合物於環境溫度下攪拌直到以TLC檢測無乙醛殘留為止。接著加入飽和碳酸氫鈉水溶液並移除有機相。將其以水及濃鹽水沖洗、乾燥(硫酸鎂)、過濾並於減壓下進行濃縮。其可產生淺黃色油狀標題化合物(635 mg, 78%); ^1H NMR (400 MHz, d-6 DMSO) δ 0.96-1.15 (6H, m), 1.26-1.84 (16H, m), 2.20-2.50 (2H, m), 3.40-3.81 (5H, m), 4.10-4.28 (2H, m), 4.37 (1H, m), 4.88-5.14 (2H, m), 7.20-7.40 (5H, m), 7.65 (0.5H, d), 7.80 (0.5H, d)。

方法 K

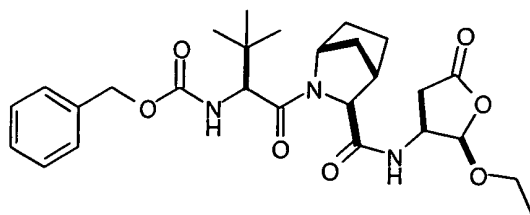
(1R,3S,4S)-3-((2R,3S)-2-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-3-基胺甲鹽基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸苄酯



將含(1R,3S,4S)-3-((S)-1-第三-丁氧羰基甲基-2,2-二乙氧基-乙基胺甲鹽基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸苄酯(635 mg)之二氯甲烷(3 ml)溶液於氮氣下冷卻至0°C。接著加入三氟醋酸(0.7 ml)並於0°C下將混合物攪拌15分鐘，接著加熱至環境溫度並攪拌直到以TLC檢測反應完成為止。接著將混合物以二氯甲烷(10 ml)及飽和碳酸氫鈉水溶液(14 ml)稀釋。接著以1:1飽和水性碳酸氫鈉/濃鹽水(8 ml)移除有機相，進行乾燥(硫酸鎂)、過濾並於減壓下進行濃縮。其可產生標題化合物，其為以縮酮中心為準之表異構物的混合物。表異構物係於矽膠凝體上進行分離，以30%2-丁酮/汽油洗提。同-異構物(油狀)(115 mg, 23%); ¹H NMR (400 MHz, d-6 DMSO) δ 0.80-1.91 (10 H, m), 2.35-2.79 (2H, m), 3.56 (1H, m), 3.66-3.80 (2H, m), 4.18 (1H, m), 4.59 (1H, m), 4.94-5.11 (2H, m), 5.53 (1H, d), 7.20-7.40 (5H, m), 8.18 (0.5 H, d), 8.27 (0.5 H, d); MS ES + 403.31(100%), ES - 401.37(15%); 逆-異構體(油狀)(103 mg, 20%); ¹H NMR (400 MHz, d-6 DMSO) δ 0.80-1.85 (10H, m), 2.25-2.60 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.42 (1H, m), 3.5-3.75 (2H, m), 4.88-5.15 (3H, m), 7.21-7.40 (5H, m), 8.50 (0.4H, d), 8.59 (0.6H, d)。

方法 L

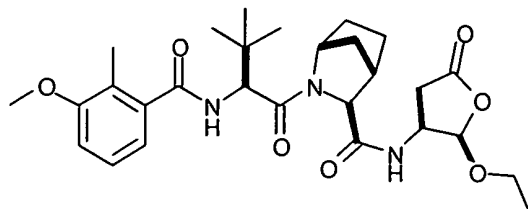
{(S)-1-[(1R,3S,4S)-3-((2R,3S)-2-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-3-基胺甲鹽基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧基]-2,2-二甲基-丙基}-胺甲羧酸苄酯



將三乙胺(2.5 g)加入含(1R,3S,4S)-3-((2R,3S)-2-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-3-基胺甲醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸苄酯(5 g)之醋酸乙酯(160 ml)及DMF(25 ml)溶液中，再加入氫氧化鈣/碳(20% w/w, 1 g)。於氫氣壓下攪拌混合物直到以TLC檢測無初始物質出現為止。催化劑藉過濾法通過矽藻土移除。將(S)-2-苄氧羰基胺基-3,3-二甲基-丁酸(4.93 g)、羥基苯并三唑水合物(2.01 g)及1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺氫氯化物(EDC, 2.85 g)加入濾出物中。所生成之混合物於環境溫度下攪拌隔夜。接著加入飽和碳酸氫鈉水溶液(180 ml)並移除有機相。此先以飽和水性氯化銨(180 ml)，再接著以濃鹽水(180 ml)沖洗、乾燥(硫酸鎂)、過濾並於減壓下進行濃縮。粗產物於矽膠凝體進行純化，以40-75%醋酸乙酯/汽油洗提。可獲得白色泡沫狀標題化合物(5.25g, 81%)；¹H NMR (400 MHz, d-6 DMSO) δ 0.85-1.03 (10H, m), 1.07-1.20 (3H, t), 1.30 (1H, m), 1.40 (1H, m), 1.50-1.80 (3H, m), 1.93 (1H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 2.78 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.89 (1H, s), 4.26 (1H, d), 4.52 (2H, m), 4.96-5.12 (2H, m), 5.56 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.24-7.40 (5H, m), 8.27 (1H, d)；MS ES + 516.93 (100%), ES - 515.05 (100%)。

方法 M

(1R,3S,4S)-2-[(S)-2-(3-甲氧基-2-甲基苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-3-羧酸
((2R,3S)-2-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-3-基)-醯胺



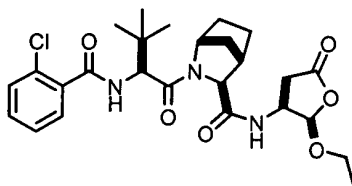
將氫氧化鈣 / 碳 (20% w/w, 74 mg) 加入含 {(S)-1-[(1R,3S,4S)-3-((2R,3S)-2-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-3-基胺甲醯基)-2-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-2-羧基]-2,2-二甲基-丙基}-胺甲羧酸苄酯 (370 mg) 之醋酸乙酯溶液 (20 ml)。將混合物於氫氣壓下攪拌直到以 TLC 檢測無初始物質出現為止。藉過濾法通過矽藻土移除催化劑並使濾出物於減壓下濃縮以產生棕色泡沫狀的胺類 (272 mg)。將部分之該物質 (167 mg) 溶於 THF，並加入 3-甲氧基-2-甲基苯甲酸 (146 mg)、二異丙胺 (191 l)、羥基苯并三唑氫氧化物 (77 mg) 及 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺氫氯化物 (EDC, 109 mg)。所生成之混合物於環境溫度下攪拌 24 小時，接著以飽和水性碳酸氫鈉稀釋。移除有機相並先後以飽和水性氯化銨、濃鹽水沖洗、乾燥 (硫酸鎂)、過濾並於減壓下進行濃縮。粗產物於矽膠凝體上進行純化，以醋酸乙酯洗提。其可產生白色固狀之標題化合物 (121 mg, 52%)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.10 (9H, s), 1.28 (3H, t), 1.43-1.56 (1H, m), 1.79-1.86 (3H, m), 1.99 (1H, brd), 2.29 (3H, s), 2.30-2.37 (1H, m), 2.83 (1H, dd), 3.02 (1H, brs), 3.66-3.74

(1H, m), 3.87 (3H, s), 3.88-3.94 (1H, m), 4.16 (1H, brs), 4.54 (1H, brs), 4.66-4.74 (1H, m), 4.97 (1H, d), 5.46 (1H, d), 6.44 (1H, brd), 6.93 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.22 (1H, t), 7.78 (1H, brd); IR (solid) cm^{-1} 2960, 1791, 1624, 1505, 1438, 1261, 1115, 975; MS ES + 530; ES - 528。

式 I-60 至 I-73 化合物可藉實質上類似見述於實例 I-59 中之方法製備。

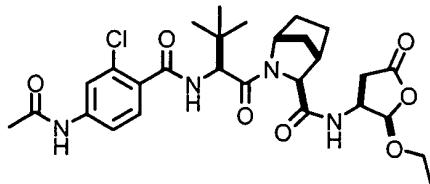
實例 I-60

2-[(2S)-(2-氯-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧酸[(2R)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3S)-基]-醯胺



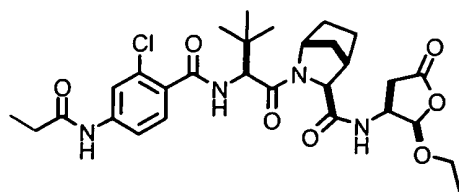
實例 I-61

2-[(2S)-(4-乙醯胺基-2-氯-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧酸[(2R)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3S)-基]-醯胺



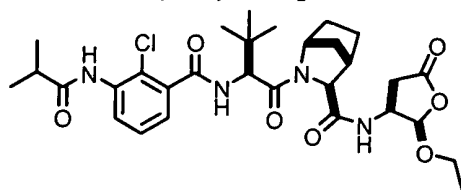
實例 I-62

2-[(2S)-(2-氯-4-丙醯胺基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧酸[(2R)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3S)-基]-醯胺



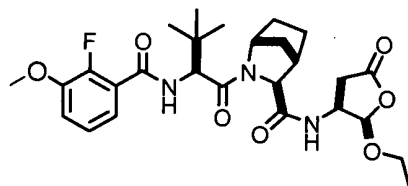
實例 I-63

2-[(2S)-(2-氯-3-異丁醯基胺基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧酸[(2R)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3S)-基]-醯胺



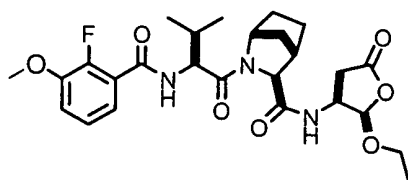
實例 I-64

2-[(2S)-(2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧酸[(2R)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3S)-基]-醯胺



實例 I-65

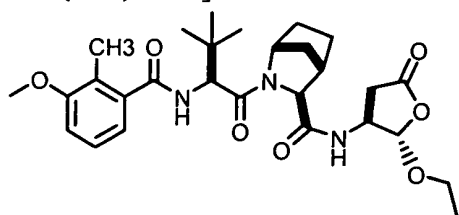
2-[(2S)-(2-氟-3-甲氧基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧酸[(2R)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3S)-基]-醯胺



實例 I-66

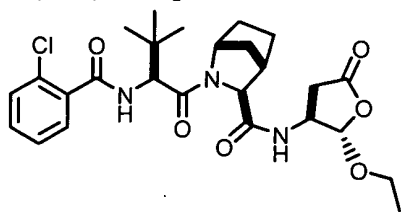
2-[(2S)-(3-甲氧基-2-甲基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧酸[(2R)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3S)-基]-醯胺

基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧酸[(2S)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3S)-基]-醯胺



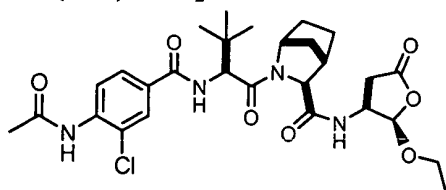
實例 I-67

2-[(2S)-(2-氯-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧酸[(2S)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3S)-基]-醯胺



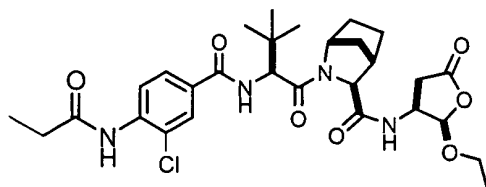
實例 I-70

2-[(2S)-(4-乙醯胺基-3-氯-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧酸[(2R)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3S)-基]-醯胺



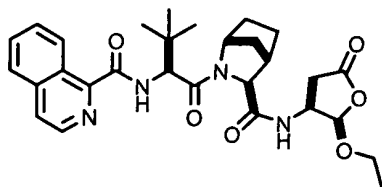
實例 I-69

2-[(2S)-(3-氯-4-丙醯胺基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧酸[(2R)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3S)-基]-醯胺



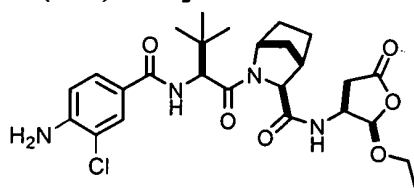
實例 I-70

2-[(2S)-(異喹啉-1-基羧基胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧酸[(2R)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3S)-基]-醯胺



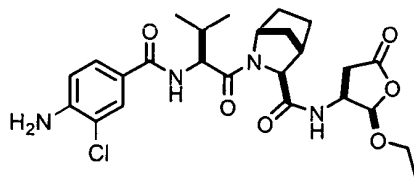
實例 I-71

2-[(2S)-(4-胺基-3-氯-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧酸[(2R)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3S)-基]醯胺



實例 I-72

2-[(2S)-(4-胺基-3-氯-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧酸[(2R)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3S)-基]-醯胺



實例 I-73

2-[(2S)-(異喹啉-1-基羧基胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧酸[(2S)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(3S)-基]-醯胺

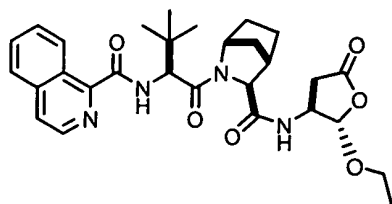


表 3. 經挑選式I化合物(以化合物編號為準)之特性資料

編號	M+1 (obs)	¹ H-NMR
I-1	490.1	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0.94-0.95 (3H, m), 0.98-0.99 (3H, m), 1.13-1.16 (3H, m), 1.80-2.0 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.47-2.51 (2H, m), 2.73 (1H, m), 3.34-3.61 (2H, m), 3.73-3.77 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.90 (1H, m), 4.39 (1H, m), 4.55 (1H, m), 5.55 (1H, d), 6.83 (1H, d), 6.99 (1H, d), 7.19 (1H, m), 8.27 (1H, d), 8.34 (1H, d)
I-2	476.0	(CDCl ₃) 1.01-1.15 (6H, m), 1.26 (3H, t), 1.90-2.29 (5H, m), 2.55-2.59 (1H, m), 2.75-2.83 (1H, m), 3.65-3.98 (3H, m), 4.04 (3H, s), 4.44-4.49 (1H, m), 4.62-4.69 (1H, m), 4.75-4.80 (1H, m), 5.60 (1H, d), 7.09 (1H, t), 7.19 (1H, d), 7.52 (1H, t), 7.97 (1H, d)
I-3	530.0	(CDCl ₃) 1.02-1.10 (6H, m), 1.23-1.34 (3H, m), 1.88-2.19 (5H, m), 2.32-2.44 (2H, m), 2.81-2.89 (1H, m), 3.66-3.72 (2H, m), 3.83-3.98 (2H, m), 4.56-4.73 (2H, m), 4.84-4.90 (1H, m), 5.46 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.35-7.60 (4H, m), 7.99 (1H, d)
I-4	476.1	(CDCl ₃) 1.02 (3H, d), 1.09 (3H, d), 1.29 (3H, t), 1.93-2.19 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.39 (2H, dd), 2.84 (1H, dd), 3.66-3.71 (2H, m), 3.88-3.95 (2H, m), 4.63 (1H, dd), 4.68-4.74 (1H, m), 4.85 (1H, dd), 5.32 (1H, s), 5.47 (1H, d), 6.44 (1H, d), 6.87 (1H, d), 6.98-7.00 (1H, m), 7.07-7.12 (1H, m), 7.36 (1H, d)
I-5	475.0	(CDCl ₃) 0.95-1.10 (6H, m), 1.31 (3H, t), 1.93-2.21 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.34-2.41 (2H, m), 2.80-2.88 (1H, m), 3.63-3.75 (4H, m), 3.87-3.93 (2H, m), 4.65-4.75 (2H, m), 4.82-4.88 (1H, m), 5.47 (1H, d), 6.43 (1H, d), 6.74 (1H, d), 6.81 (1H, d), 7.04 (1H, t), 7.40 (1H, d)

編號	M+1 (obs)	¹ H-NMR
I-6	514.4	(CDCl ₃) 1.03-1.05 (3H, m), 1.09-1.13 (3H, m), 1.22-1.30 (3H, m), 1.95 (1H, m), 2.14-2.17 (2H, m), 2.44-2.51 (2H, m), 2.79 (1H, m), 3.65-3.68 (2H, m), 3.86-3.90 (2H, m), 4.12 (1H, m), 4.60-4.61 (2H, m), 4.86 (1H, m), 5.47 (1H, m), 6.4 (1H, 2 x d), 7.29-7.37 (3H, m), 7.54 (1H, m)
I-7	461.1	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0.95-1.01 (6H, m), 1.13-1.16 (3H, m), 1.80-2.10 (4H, m), 2.45-2.51 (5H, m), 2.74 (1H, m), 3.33-3.59 (2H, m), 3.68 (1H, m), 3.95 (1H, m), 4.38-4.44 (2H, m), 4.55 (1H, m), 5.55 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.27 (1H, m), 8.48 (1H, m), 8.63 (1H, m)
I-8	461.1	(CDCl ₃) 1.02 (3H, d), 1.08 (3H, d), 1.28 (3H, t), 1.95-2.2 (4H, m), 2.4-2.5 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.8-2.9 (1H, m), 3.7-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 4.7-4.85 (2H, m), 4.9-4.95 (1H, m), 5.55 (1H, d), 6.6-6.65 (1H, m), 7.2-7.25 (1H, m), 7.35-7.4 (1H, m), 8.6 (1H, d), 8.7 (1H, s)
I-9	465.6	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0.93-0.95 (3H, m), 0.99-1.00 (3H, m), 1.13-1.16 (3H, m), 1.80-2.10 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.40-2.47 (2H, m), 2.73 (1H, m), 3.59-3.61 (2H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 4.37-4.43 (2H, m), 4.55 (1H, m), 5.53 (1H, d), 6.97 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.81 (1H, d), 8.28 (1H, d)
I-10	515.0	(CDCl ₃) 1.01 (3H, d), 1.25 (3H, d), 1.27 (3H, t), 1.97-2.10 (2H, m), 2.14-2.26 (1H, m), 2.38 (2H, dd), 2.84 (1H, dd), 3.67-3.71 (2H, m), 3.81-3.87 (1H, m), 3.90-3.98 (1H, m), 4.58-4.61 (1H, m), 4.65-4.73 (1H, m), 4.86-4.90 (1H, dd), 5.47 (1H, d), 6.78 (1H, d), 7.23 (1H, d), 7.42 (1H, d), 8.40 (1H, d)
I-11	515.0	(CDCl ₃) 1.01 (3H, d), 1.14 (3H, d), 1.28 (3H, t), 1.96-2.12 (2H, m), 2.17-2.23 (2H, m), 2.38 (2H, dd), 2.83 (1H, dd), 3.66-3.71 (2H, m), 3.82-3.95 (2H, m), 4.59-4.62 (1H, m), 4.65-4.71 (1H, m), 4.91 (1H, dd), 5.47 (1H, d), 6.54 (1H, br dd), 7.21 (1H, br dd), 8.57 (2H, s)

編號	M+1 (obs)	¹ H-NMR
I-12	504.4	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0.9-1.08 (9H, s), 1.12 (3H, t), 1.75-2.00 (3H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.34-2.50 (1H, m), 2.80 (1H, m), 3.48-3.91 (7H, m), 4.40 (1H, m), 4.46-4.70 (2H, m), 5.58 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.19 (1H, dd), 8.07 (1H, d), 8.27 (1H, d).
I-13	476.0	(CDCl ₃) 0.98-1.09 (6H, m), 1.90-2.05 (4H, m), 2.35-2.56 (2H, m), 2.70-2.85 (1H, m), 3.49+3.55 (3H, 2xs), 3.55-3.67 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.00-4.09 (1H, m), 4.58-4.90 (3H, m), 5.34-5.37 (1H, m), 6.25+6.40 (1H, 2xd), 6.90-7.01 (2H, m), 7.18-7.25 (1H, m), 7.37+7.54 (1H, 2xd).
I-14	504.0	(CDCl ₃) 0.99-1.11 (6H, m), 1.18-1.30 (6H, m), 1.86-2.15 (4H, m), 1.28+1.30 (3H, 2xs), 2.36-2.86 (3H, m), 3.56-3.68 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.87-4.05 (2H, m), 4.50-4.84 (3H, m), 5.55+5.59 (1H, 2xd), 6.86-7.01 (2H, m), 7.16-7.23 (1H, m), 7.37+7.54 (1H, 2xd)
I-15	504.0	(CDCl ₃) 0.85-1.11 (9H, m), 1.55-1.73 (2H, m), 1.89-2.20 (4H, m), 2.28+2.29 (3H, 2xs), 2.35-2.55 (2H, m), 2.71-2.87 (1H, m), 3.48-3.76 (3H, m), 3.86 (3H, s), 3.98-4.06 (1H, m), 4.52-4.86 (3H, m), 5.44-5.49 (1H, m), 6.24+6.35 (1H, 2xd), 6.88-6.99 (2H, m), 7.14-7.21 (1H, m), 7.41+7.55 (1H, 2xd)
I-16	480.5	(CDCl ₃) 1.0-1.15 (6H, m), 1.3-1.4 (3H, m), 1.9-2.2 (4H, m), 2.4-2.5 (2H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 3.7-3.8 (2H, m), 3.9-4.0 (2H, m), 4.65-4.75 (2H, m), 4.88-4.92 (1H, m), 5.5-5.52 (1H, m), 6.85-6.9 (1H, m), 7.4-7.55 (1H, m), 7.7-7.75 (1H, m)
I-17	474.6	(DMSO- <i>d</i> ₆) 1.05 (9H, s), 1.15 (3H, t), 1.8-2.1 (4H, m), 2.3 (3H, s), 2.4-2.5 (1H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 4.4-4.45 (1H, m), 4.5-4.7 (2H, m), 5.55-5.6 (1H, m), 7.2-7.4 (4H, m), 8.1 (1H, d), 8.25 (1H, d)
I-18	514.5	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0.9-1.0 (6H, m), 1.15 (3H, t), 1.8-2.1 (4H, m), 2.4-2.5 (1H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 3.6-3.85 (3H, m), 3.9-3.95 (1H, m), 4.4-4.6 (3H, m), 5.55-5.6 (1H, m), 7.4-7.45 (1H, m), 7.6-7.8 (3H, m), 8.22 (1H, d), 8.75 (1H, d)

編號	M+1 (obs)	¹ H-NMR
I-19	480.5	(CDCl ₃) 1.13 (9H, s), 1.90-2.20 (3H, m), 2.35-2.44 (2H, m), 2.86 (1H, dd), 3.56 (3H, s), 3.72-3.74 (1H, m), 3.90-3.99 (1H, m), 4.62-4.65 (1H, m), 4.69-4.70 (1H, m), 4.90 (1H, d), 5.36 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.28-7.46 (4H, m), 7.71 (1H, dd)
I-20	542.5	(CDCl ₃) 1.09 (9H, s), 1.27 (6H, m), 1.93-2.14 (3H, m), 2.34-2.42 (2H, m), 2.79-2.83 (1H, m), 3.71 (1H, m), 3.90-3.94 (1H, m), 4.01-4.04 (1H, m), 4.62-4.67 (2H, m), 4.88-4.91 (1H, m), 5.56 (1H, m), 6.46 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.54-7.62 (3H, m), 7.74 (1H, m)
I-21	494.5	(CDCl ₃) 1.12 (9H, s), 1.29 (3H, t), 1.90-2.20 (3H, m), 2.36-2.43 (2H, m), 2.85 (1H, dd), 3.67-3.72 (2H, m), 3.90-3.96 (2H, m), 4.62-4.65 (2H, m), 4.91 (1H, d), 5.46 (1H, d), 6.95 (1H, d), 7.34-7.46 (4H, m), 7.71 (1H, dd)
I-22	528.4	(CDCl ₃) 1.10 (9H, s), 1.29 (3H, t), 1.90-2.20 (3H, m), 2.35-2.42 (2H, m), 2.84 (1H, dd), 3.68-3.72 (2H, m), 3.90-3.95 (2H, m), 4.62-4.80 (2H, m), 4.89 (1H, d), 5.47 (1H, d), 6.45 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.54-7.61 (3H, m), 7.73 (1H, dd)
I-23	508.5	(CDCl ₃) 0.95 (3H, t), 1.12 (9H, s), 1.60-1.70 (2H, m), 1.88-2.20 (3H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 2.77-2.85 (1H, m), 3.53-3.61 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.76-3.84 (1H, m), 3.88-3.96 (1H, m), 4.60-4.73 (2H, m), 4.91 (1H, d), 5.44 (1H, d), 6.96 (1H, d), 7.30-7.50 (4H, m), 7.73 (1H, d)
I-24	522.5	(CDCl ₃) 0.86 (3H, t), 1.18 (9H, s), 1.21-1.65 (4H, m), 1.85-2.17 (3H, m), 2.36-2.59 (2H, m), 2.68-2.78 (1H, m), 3.44-3.54 (1H, m), 3.56-3.72 (2H, m), 3.98-4.10 (1H, m), 4.56-4.85 (3H, m), 5.44 (1H, d), 6.95-7.02 (1H, m), 7.32-7.74 (5H, m)
I-25	578.3	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0.99-1.21 (12H, m), 1.70-2.00 (3H, m), 2.01-2.17 (1H, m), 2.40-2.51 (1H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 3.50-3.88 (4H, m), 4.40 (1H, m), 4.55 (1H, m), 4.65 (1H, m), 5.58 (1H, d), 7.36 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.21 (1H, d), 8.70 (1H, d)

編號	M+1 (obs)	¹ H-NMR
I-26	494.5	(CDCl ₃) 0.95 (3H, t), 1.05-1.15 (6H, m), 1.55-1.8 (3H, m), 2.0-2.25 (4H, m), 2.4-2.5 (1H, m), 2.6-2.9 (2H, m), 3.55-3.8 (3H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.05-4.1 (1H, m), 4.7-4.85 (2H, m), 5.5-5.55 (1H, m), 6.85-6.9 (1H, m), 7.4-7.6 (3H, m), 7.7-7.8 (1H, m)
I-27	494.5	(CDCl ₃) 0.95 (3H, t), 1.05-1.15 (6H, m), 1.5-1.7 (3H, m), 2.0-2.2 (4H, m), 2.4-2.6 (2H, m), 2.9-3.1 (1H, m), 3.4-3.5 (1H, m), 3.55-3.7 (2H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 4.35-4.5 (2H, m), 4.6-4.75 (1H, m), 4.8-4.9 (0.5H, m), 5.35-5.38 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.4-7.55 (3H, m), 7.64-7.8 (1.5H, m)
I-28	480.3	(CDCl ₃) 1.02-1.19 (7H, m), 1.22-1.28 (2H, m), 1.90-2.21 (3H, m), 2.32-2.53 (2H, m), 2.95 (1H, 2 x dd), 3.44-3.50 (1H, m), 3.59-78 (2H, m), 3.83-3.92 (1H, m), 4.02-4.09 (1H, m), 4.29-4.41 (1H, m), 5.34 (1H, 2 x s), 6.88 (1H, 2 x brd d), 7.31-7.42 (4H, m), 7.57 (1H, 2 x brd d), 7.70 (1H, 2 x dd)
I-29	508	(CDCl ₃) 0.83-0.97 (3H, m), 1.02-1.14 (6H, m), 1.26-1.53 (3H, m), 1.55-1.66 (1H, m), 1.91-2.20 (4H, m), 2.35-2.61 (2H, m), 2.73-2.90 (1H, m), 3.54-3.74 (3H, m), 3.84-3.90 (0.5H, m), 3.99-4.06 (0.5H, m), 4.61-4.75 (2H, m), 4.77-4.93 (0.5H, m), 5.45-5.51 (1H, m), 6.87 (1H, brd), 7.34-7.45 (4H, m), 7.55 (0.5H, brd), 7.70-7.22 (1H, m).
I-30	508	(400 MHz, CDCl ₃) 0.87-0.97 (3H, m), 0.99-1.16 (6H, m), 1.27-1.40 (2H, m), 1.48-1.59 (1H, m), 1.91-2.19 (4H, m), 2.30-2.52 (2H, m), 2.90-3.07 (1H, m), 3.39-3.45 (0.5H, m), 3.54-3.71 (2H, m), 3.78-3.82 (0.5H, m), 3.86-3.92 (0.5H, m), 4.04-4.09 (0.5H, m), 4.31-4.35 (1H, m), 4.39-4.43 (1H, m), 4.56-4.59 (0.5H, m), 4.66-4.68 (1H, m), 4.80-4.86 (0.5H, m), 5.32-5.41 (1H, m), 6.87-6.91 (1H, m), 7.31-7.45 (4H, m), 7.55-7.76 (2H, m).
I-31	494.4	(CDCl ₃) 1.04-1.19 (8H, m), 1.25-1.28 (3H, m), 1.92-2.18 (4H, m), 2.32-2.43 (1H, m), 2.62-2.87 (2H, m), 3.59-3.71 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.00-4.05 (1H, m), 4.60-4.67 (3H, m), 5.60 (1H, 2 x d), 6.88 (1H, brd d), 7.36-7.50 (4H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.76 (1H, 2 x dd)

編號	M+1 (obs)	¹ H-NMR
I-32	494.3	(CDCl ₃) 0.87-1.24 (10H, m), 1.88-2.07 (3H, m), 2.13-2.21 (1H, m), 2.32-2.54 (2H, m), 2.94 (1H, 2 x dd), 3.57-3.68 (1H, m), 3.83-3.87 (1H, m), 4.02-4.09 (1H, m), 4.27-4.30 (1H, m), 4.41 (1H, dd), 4.51-4.69 (1H, m), 5.43 (1H, 2 x s), 6.89 (1H, 2 x brd d), 7.30-7.45 (4H, m), 7.52 (1H, 2 x brd d), 7.70 (1H, 2 x dd)
I-33	550.5	(DMSO) 0.70 (2H, m, CH ₂), 0.89 (2H, m, CH ₂), 0.95-1.20 (12H, m, CH ₃ , tbutyl), 1.71-2.13 (4H, m, CH ₂), 2.45 (1H, m, asp CH ₂), 2.75 (1H, m, asp CH ₂), 3.35-3.89 (4H, m, CH ₂ , CH), 3.99 (1H, m, CH), 4.37 (1H, m, CH), 4.51 (1H, m, CH), 4.65 (1H, m, CH), 5.58 (1H, d, CHO), 6.90 (1H, m, 芳基 H), 7.35 (1H, m, 芳基 H), 7.45 (1H, m, 芳基 H), 8.25 (1H, d, NH), 8.35 (1H, d, NH).
I-34	508.5	DMSO) 0.99-1.21 (12H, m, CH ₃ , tBu), 1.75-2.14 (4H, m, CH ₂), 2.38 (3H, s, CH ₃), 2.40-2.51 (1H, m, asp CH ₂), 2.70-2.82 (1H, m, asp CH ₂), 3.37-3.90 (4H, m, CH ₂ , CH), 4.39 (1H, m, CH), 4.55 (1H, m, CH), 4.67 (1H, m, CH), 5.58 (1H, d, CH), 7.15 (1H, m, 芳基 H), 7.28 (1H, m, 芳基 H), 7.38 (1H, m, 芳基 H), 8.25 (1H, m, NH), 8.38 (1H, m, NH).
I-35	510	CDCl ₃ 1.00 (3H, d), 1.10 (3H, d), 1.27 (3H, t), 1.90-2.19 (4H, m), 2.34-2.45 (2H, m), 2.79-2.87 (1H, m), 3.65-3.71 (2H, m), 3.84-4.93 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.56-4.70 (2H, m), 4.82-4.88 (1H, m), 4.45 (1H, d), 6.69 (1H, d), 6.99 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.37 (1H, d)
I-36	522.5	(DMSO) 0.95-1.25 (15H, m, tBu, CH ₃), 1.78-2.13 (4H, m, CH ₂), 2.43 (1H, m, CH ₂), 2.65-2.80 (3H, m, CH ₂), 3.50-3.88 (4H, m, CH ₂ , CH), 4.42 (1H, m, CH), 4.58 (1H, m, CH), 4.70 (1H, d, CH), 5.58 (1H, d, CH), 7.15 (1H, m, 芳基 H), 7.27 (1H, m, 芳基 H), 7.38 (1H, m, 芳基 H), 8.27 (1H, d, NH), 8.39 (1H, d, NH).

編號	M+1 (obs)	¹ H-NMR
I-37	510.5	CDC13 1.05-1.12 (6H,m), 1.25-1.3 (3H,m), 1.9-2.2 (2H,m), 2.4-2.5 (2H,m), 2.8-2.9 (1H,m), 3.65-3.75 (2H,m), 3.85 (3H,s), 3.9-4.0 (1H,m), 4.65-4.75 (2H,m), 4.85-4.9 (1H,m), 6.9-6.93 (1H,m), 6.98 (1H,s), 7.05-7.1 (1H,m), 7.4-7.45 (1H,m), 7.75-7.8 (1H,d)
I-38	564	CDC13 0.38-0.42 (2H, m), 0.63-0.71 (2H, m), 1.11 (9H, s), 1.23-1.35 (4H, m), 1.88-2.20 (3H, m), 2.34-2.45 (2H, m), 2.76-2.87 (1H, m), 3.66-3.75 (2H, m), 3.87-3.96 (4H, m), 4.62-4.73 (2H, m), 4.89 (1H, d), 5.47 (1H, d), 6.80 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.19-7.29 (2H, m), 7.48 (1H, d)
I-39	510	(DMSO) 1.11 (9H, s), 1.28 (3H, t), 1.83-2.22 (3H, m), 2.36-2.43 (2H, m), 2.82-2.87 (1H, m), 3.66-3.76 (2H, m), 3.86-3.97 (2H, m), 4.62-4.71 (2H, m), 4.88 (1H, d), 5.45 (1H, d), 6.31 (1H, s), 6.73 (1H, d), 7.05-7.20 (3H, m), 7.38 (1H, d)
I-40	537.4	(CDC13) 1.06 (6H, dd), 1.28-1.31 (4H, m), 1.91-2.20 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.39 (1H, dd), 2.84 (1H, dd), 3.65-3.72 (2H, m), 3.86-3.94 (2H, m), 4.61-4.73 (2H, m), 4.87 (1H, dd), 5.46 (1H, dd), 7.00-7.04 (1H, m), 7.22 (1H, brd s), 7.38-7.45 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.80 (1H, brd s)
I-41	551.5	(DMSO) 0.95-1.20 (12H, m, tBu, CH ₃), 2.75-2.15 (7H, m, CH ₂ , COCH ₃), 2.42 (1H, m, CH ₂), 2.77 (1H, m, CH ₂), 3.50-3.88 (4H, m, CH ₂ , CH), 4.37 (1H, m, CH), 4.55 (1H, m, CH), 4.67 (1H, d, CH), 5.58 (1H, d, CH), 7.09 (1H, m, 芳基 H), 7.32 (1H, m, 芳基 H), 7.71 (1H, m, 芳基 H), 8.26 (1H, m, NH), 8.49 (1H, m, NH), 9.58 (1H, m, NH).
I-42	531.6	(DMSO) 0.95-1.20 (12H, m, tBu, CH ₃), 1.75-2.17 (10H, m, CH ₃ , COCH ₃ , CH ₂), 2.45 (1H, m, CH ₂), 2.77 (1H, m, CH ₂), 3.48-3.91 (4H, m, CH ₂ , CH), 4.31-4.70 (3H, m, CH), 5.55 (1H, d, CH), 7.04 (1H, m, 芳基 H), 7.18 (1H, m, 芳基 H), 7.41 (1H, m, 芳基 H), 8.20 (1H, d, NH), 8.27 (1H, d, NH), 9.39 (1H, brs, NH).

編號	M+1 (obs)	¹ H-NMR
I-43	551.4	DMSO) 1.04 (9H, s), 1.12-1.17 (3H, m), 1.78-1.95 (4H, m), 2.06 (3H, s), 2.45 (1H, dd), 2.72 (1H, dd), 3.52-3.81 (4H, m), 4.36-4.39 (1H, m), 4.47-4.54 (1H, m), 4.64 (1H, d), 5.54 (1H, dd), 7.33-7.35 (1H, m), 7.43-7.46 (1H, m), 7.81 (1H, brd s), 8.21-8.25 (2H, m), 10.23 (1H, brd s)
I-44	535.4	(DMSO) 1.02 (9H, s), 1.14 (3H, t), 1.78-1.98 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.48 (1H, dd), 2.79 (1H, dd), 3.51-3.82 (4H, m), 4.36-4.39 (1H, m), 4.49-4.58 (1H, m), 4.71 (1H, d), 5.54 (1H, d), 7.31-7.34 (1H, m), 7.65-7.72 (3H, m), 8.49 (1H, d), 10.38 (1H, s)
I-45	521.4	(DMSO) 0.95 (6H, dd), 1.12-1.16 (4H, m), 1.72-1.97 (4H, m), 2.07 (3H, s), 2.48 (1H, dd), 2.73 (1H, dd), 3.51-3.62 (2H, m), 3.71-3.83 (2H, m), 4.35-4.38 (1H, m), 4.48-4.59 (2H, m), 5.53 (1H, d), 7.29-7.31 (1H, m), 7.59-7.67 (2H, m), 8.01-8.05 (1H, m), 8.28 (1H, d), 10.35 (1H, s)
I-46	538.5	(CDCl ₃) 1.1-1.12 (6H, m), 1.3 (3H, m), 1.4 (6H, d), 2.0-2.2 (2H, m), 2.4-2.5 (2H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 3.7-3.75 (2H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.6-4.75 (3H, m), 4.85-4.95 (1H, m), 6.85-6.9 (1H, m), 6.95 (1H, s), 7.05-7.1 (1H, m), 7.4-7.45 (1H, m), 7.8 (1H, d)
I-47	510.5	(CDCl ₃) 1.15 (9H, m), 1.25 (3H, t), 2.0-2.2 (4H, m), 2.4-2.5 (2H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 3.7-3.85 (2H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.05-4.1 (1H, m), 4.7-4.8 (1H, m), 4.85 (1H, d), 5.5 (1H, m), 6.5 (1H, d), 6.8 (1H, s), 7.2 (1H, d), 7.4 (1H, d), 7.55 (1H, d)
I-48	538.5	(CDCl ₃) 1.12 (9H, s), 1.29 (3H, t), 1.90-2.20 (3H, m), 2.36-2.43 (2H, m), 2.85 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.68-3.74 (2H, m), 3.91-3.95 (2H, m), 4.48 (2H, s), 4.62-4.75 (2H, m), 4.90 (1H, m), 5.47 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.43-7.54 (2H, m), 7.72 (1H, m)
I-49	579.5	(CDCl ₃) 1.12 (9H, s), 1.28-1.31 (9H, m), 1.90-2.20 (3H, m), 2.36-2.43 (2H, m), 2.54 (1H, m), 2.85 (1H, m), 3.68-3.72 (2H, m), 3.91-3.95 (2H, m), 4.62-4.69 (2H, m), 4.88 (1H, d), 5.47 (1H, m), 7.14 (1H, d), 7.27 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.50 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.87 (1H, m)

編號	M+1 (obs)	¹ H-NMR
I-50	577.3	(DMSO) 1.12-1.16 (7H, m), 1.58-1.81 (5H, m), 1.83-1.92 (5H, m), 2.04-2.08 (4H, m), 2.50 (1H, dd), 2.75 (1H, dd), 3.57-3.66 (2H, m), 3.72-3.78 (1H, m), 3.82-3.91 (1H, m), 4.33-4.36 (1H, m), 4.46 (1H, t), 4.52-4.61 (1H, m), 5.54 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.43 (1H, dd), 7.81 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.47 (1H, d), 10.22 (1H, s)
I-51	567.4	(DMSO) 0.98-1.25 (12H, m, tBu, CH ₃), 1.78-2.14 (4H, m, CH ₂), 2.44 (1H, m, CH ₂), 2.78 (1H, m, CH ₂), 3.50-3.88 (7H, m, CH ₃ , CH ₂ , CH), 4.38 (1H, m, CH), 4.55 (1H, m, CH), 4.67 (1H, d, CH), 5.58 (1H, d, CH), 7.30-7.42 (2H, m, 芳基 H), 7.60 (1H, brs, NH), 8.21 (2H, m, 芳基 H, NH), 9.99 (1H, brs, NH).
I-52	586.4	(DMSO) 0.95-1.24 (12H, m, tBu, CH ₃), 1.70-2.13 (4H, m, CH ₂), 2.44 (1H, m, CH ₂), 2.75 (1H, m, CH ₂), 3.45-3.90 (4H, m, CH ₂ , CH), 4.37 (1H, m, CH), 4.55 (1H, m, CH), 4.70 (1H, d, CH), 5.57 (1H, d, CH), 6.91 (2H, d, 芳基 H), 7.06-7.19 (3H, m, 芳基 H), 7.30-7.45 (3H, m, 芳基 H), 8.20 (1H, d, NH), 8.55 (1H, d, NH).
I-53	578.5	(DMSO) 0.9-1.0 (6H, m), 1.18 (3H, t), 1.8-2.15 (4H, m), 2.4-2.5 (1H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 3.6-3.85 (4H, m), 4.4-4.6 (3H, m), 5.55 (1H, d), 7.05 (1H, d), 7.3-7.35 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.3 (1H, d), 8.45 (1H, d), 10.7 (1H, s)
I-54	495.0	(DMSO) 0.94-0.98 (6H, m), 1.13-1.18 (3H, m), 1.80-2.10 (5H, m), 2.50 (1H, m), 2.73 (1H, m), 3.58-3.61 (2H, m), 3.74 (1H, m), 3.9 (1H, m), 4.38-4.41 (2H, m), 4.60 (1H, m), 5.46 (2H, s), 5.54 (1H, m), 6.48 (1H, m), 6.80 (1H, m), 7.04 (1H, m), 8.27 (1H, d), 8.40 (1H, d)
I-55	535.0	(CDCl ₃) 1.25 (3H, t), 1.99-2.01 (3H, s), 2.30-2.39 (1H, m), 2.68 (1H, dd), 2.79 (1H, dd), 3.21-3.27 (1H, m), 3.39 (1H, dd), 3.47-3.51 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.88-3.94 (1H, m), 4.64-4.68 (1H, m), 4.70-4.78 (1H, m), 5.56 (1H, d), 7.31-7.35 (5H, m), 7.63-7.65 (1H, m), 8.00 (1H, d), 8.76 (1H, d)

編號	M+1 (obs)	¹ H-NMR
I-56	545.0	(CDCl ₃) 1.25 (3H, t), 2.01-2.03 (3H, m), 2.25 (3H, s), 2.30-2.37 (1H, m), 2.65 (1H, dd), 2.80 (1H, dd), 3.27-3.41 (2H, m), 3.47 (1H, dd), 3.65-3.79 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.86-3.90 (1H, m), 4.64-4.67 (1H, m), 4.71-4.80 (1H, m), 5.18-5.22 (1H, m), 5.54 (1H, d), 6.83 (1H, d), 6.90-6.97 (2H, m), 7.19 (1H, t), 7.24-7.28 (1H, m), 7.90 (1H, d), 8.77 (1H, d)
I-57	524.0	(CDCl ₃) 1.12 (9H, s), 1.31 (3H, t), 1.93-2.20 (3H, m), 2.35-2.46 (2H, m), 2.79-2.86 (1H, m), 3.65-3.74 (2H, m), 3.87-3.96 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.65-4.74 (2H, m), 4.89 (1H, d), 5.47 (1H, d), 6.76 (1H, d), 7.03 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.48 (1H, d)
I-58	530.4	(CDCl ₃) 1.10 (9H, s), 1.28 (3H, t), 1.43-1.56 (1H, m), 1.79-1.86 (3H, m), 1.99 (1H, brd), 2.29 (3H, s), 2.30-2.37 (1H, m), 2.83 (1H, dd), 3.02 (1H, brs), 3.66-3.74 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.88-3.94 (1H, m), 4.16 (1H, brs), 4.54 (1H, brs), 4.66-4.74 (1H, m), 4.97 (1H, d), 5.46 (1H, d), 6.44 (1H, brd), 6.93 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.22 (1H, t), 7.78 (1H, brd)
I-59	520.5	(CDCl ₃) 1.13 (9H, s), 1.29 (3H, t), 1.76-1.90 (3H, m), 2.00 (1H, brd), 2.35 (1H, dd), 2.83 (1H, dd), 3.66-3.74 (1H, m), 3.87-3.94 (1H, m), 4.15 (1H, s), 4.54 (1H, brs), 4.62-4.78 (1H, m), 4.99 (1H, d), 5.46 (1H, d), 6.92 (1H, brd), 7.33-7.46 (3H, m), 7.69 (1H, brdd), 7.77 (1H, brd)
I-60	577.5	(CDCl ₃) 1.12 (9H, s), 1.26-1.31 (3H, m), 1.43-1.45 (1H, m), 1.83 (3H, brs), 1.99 (1H, brd), 2.06 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.34 (1H, brdd), 2.83 (1H, brdd), 3.01 (1H, brs), 3.66-3.74 (1H, m), 3.87-3.95 (1H, m), 4.12-4.19 (1H, m), 4.53 (1H, brs), 4.65-4.76 (1H, m), 4.98 (1H, d), 5.45-5.47 (1H, m), 7.08 (1H, brd), 7.30 (1H, m), 7.37 (1H, brd), 7.73-7.75 (1H, m), 7.80-7.82 (2H, m)

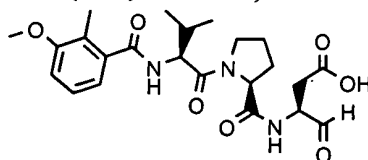
編號	M+1 (obs)	¹ H-NMR
I-61	591.5	(CDCl ₃) 1.14 (9H, s), 1.22-1.30 (6H, m), 1.54-1.57 (1H, m), 1.77-1.85 (3H, m), 1.97 (1H, d), 2.30-2.45 (3H, m), 2.75-2.84 (1H, m), 3.00 (1H, s), 3.63-3.72 (1H, m), 3.84-3.93 (1H, m), 4.10-4.16 (1H, m), 4.51 (1H, s), 4.64-4.71 (1H, m), 4.96 (1H, d), 5.45 (1H, d), 7.05 (1H, d), 7.26 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.80 (1H, d), 7.82 (1H, s)
I-62	605.6	(CDCl ₃) 1.15 (9H, s), 1.3 (3H, t), 1.35 (6H, d), 1.4-1.55 (3H, m), 1.8-1.95 (3H, m), 2.0-2.1 (1H, m), 2.3-2.4 (1H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 3.05 (1H, s), 3.7-3.8 (1H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.2 (1H, s), 4.55 (1H, s), 4.7-4.8 (1H, m), 5.0 (1H, d), 5.5 (1H, d), 6.6 (1H, d), 7.3-7.45 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.85 (1H, s), 8.55 (1H, d)
I-63	534.4	(CDCl ₃) 1.13 (9H, s), 1.31 (3H, t), 1.42-1.48 (1H, m), 1.56 (1H, brs), 1.77-1.83 (3H, m), 1.99 (1H, brd), 2.35 (1H, dd), 2.83 (1H, dd), 3.01 (1H, brs), 3.67-3.76 (1H, m), 3.88-3.99 (4H, m), 4.14 (1H, brs), 4.52 (1H, brs), 4.65-4.73 (1H, m), 5.00 (1H, dd), 5.47 (1H, d), 7.10-7.21 (2H, m), 7.34-7.39 (1H, m), 7.56-7.61 (1H, m), 7.89 (1H, d)
I-64	520.5	(CDCl ₃) 1.03 (3H, d), 1.10 (3H, d), 1.32 (3H, t), 1.50 (1H, m), 1.59 (1H, m), 1.812-1.84 (3H, m), 2.0 (1H, m), 2.15 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.83 (1H, m), 3.02 (1H, br s), 3.69 (1H, m), 3.90-3.95 (4H, m), 4.13 (1H, br s), 4.40 (1H, br s), 4.67 (1H, m), 4.97 (1H, m), 5.47 (1H, d), 7.12-7.21 (2H, m), 7.28 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.80 (1H, m)
I-65	530.9	(DMSO) 0.91-2.40 (23H, m), 2.95-3.40 (2H, m), 3.51-3.81 (5H, m), 4.00-4.71 (3H, m), 5.29 (1H, m), 6.80 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.19 (1H, t), 7.94 (1H, d), 8.48 (1H, d).
I-66	522.8	(DMSO) 0.95-1.20 (12H, m), 1.24-1.40 (2H, m), 1.41-2.40 (6H, m), 3.05 (1H, m), 3.50-3.80 (3H, m), 4.15 (1H, m), 4.60 (1H, m), 4.70 (1H, d), 5.30 (1H, s), 7.28-7.50 (4H, m), 8.35 (1H, d), 8.48 (1H, d).

編號	M+1 (obs)	¹ H-NMR
I-67	577.5	(CDCl ₃) δ 1.10 (9H, s), 1.26-1.33 (3H, m), 1.43-1.45 (1H, m), 1.74-1.83 (2H, m), 2.01 (1H, brd), 2.06 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.37 (1H, brdd), 2.85 (1H, brdd), 2.99 (1H, brs), 3.69-3.76 (1H, m), 3.89-3.97 (1H, m), 4.11-4.31 (2H, m), 4.53 (1H, brs), 4.65-4.76 (1H, m), 4.95 (1H, d), 5.45-5.47 (1H, m), 6.75 (1H, brd), 7.67-7.69 (2H, m), 7.78 (1H, brs), 7.92 (1H, m), 8.55 (1H, brd).
I-68	577.5	(CDCl ₃) 1.10 (9H, s), 1.26-1.33 (3H, m), 1.43-1.45 (1H, m), 1.74-1.83 (2H, m), 2.01 (1H, brd), 2.06 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.37 (1H, brdd), 2.85 (1H, brdd), 2.99 (1H, brs), 3.69-3.76 (1H, m), 3.89-3.97 (1H, m), 4.11-4.31 (2H, m), 4.53 (1H, brs), 4.65-4.76 (1H, m), 4.95 (1H, d), 5.45-5.47 (1H, m), 6.75 (1H, brd), 7.67-7.69 (2H, m), 7.78 (1H, brs), 7.92 (1H, m), 8.55 (1H, brd)
I-69	591.5	(CDCl ₃) 1.10 (9H, s), 1.26-1.33 (6H, m), 1.42-1.16 (1H, m), 1.55-1.83 (4H, m), 2.01 (1H, brd), 2.36 (1H, dd), 2.53 (2H, q), 2.83 (1H, dd), 2.99 (1H, brs), 3.69-3.76 (1H, m), 3.89-3.96 (1H, m), 4.11 (1H, s), 4.53 (1H, brs), 4.66-4.77 (1H, m), 4.95 (1H, d), 5.48 (1H, d), 6.76 (1H, d), 7.67-7.74 (2H, m), 8.80 (1H, s), 7.90 (1H, d), 8.58 (1H, d)
I-70	537.4	(CDCl ₃) 1.12 (9H, s), 1.23-1.30 (3H, m), 1.36-1.41 (1H, m), 1.73-1.84 (3H, m), 1.98-2.03 (1H, m), 2.33-2.41 (1H, m), 2.75-2.83 (1H, m), 2.96 (1H, brs), 3.65-3.73 (1H, m), 3.84-3.93 (1H, m), 4.11 (1H, brs), 4.56 (1H, s), 4.63-4.71 (1H, m), 4.96-4.99 (1H, m), 5.43-5.46 (1H, m), 7.64-7.72 (2H, m), 7.79-7.87 (3H, m), 8.48-8.52 (1H, m), 8.90 (1H, brd), 9.51 (1H, d)
I-71	535.6	(CDCl ₃) 1.09 (9H, s), 1.32 (3H, t), 1.41-1.71 (5H, m), 1.76-1.87 (3H, m), 2.00 (1H, brd), 2.37 (1H, dd), 2.83 (1H, dd), 2.98 (1H, brs), 3.68-3.77 (1H, m), 3.89-3.97 (1H, m), 4.11 (1H, s), 4.54 (1H, brs), 4.67-4.74 (1H, m), 4.95 (1H, d), 5.48 (1H, d), 6.64 (1H, brd), 6.78 (1H, d), 7.54 (1H, dd), 7.71 (1H, brd), 7.78 (1H, d)

編號	M+1 (obs)	¹ H-NMR
I-72	521.5	(CDCl ₃) 1.05 (3H,d), 1.15 (3H,d), 1.35 (3H,t), 1.5-1.6 (1H,m), 1.6-1.7 (1H,m), 1.8-1.9 (2H,s), 2.0-2.05 (1H,m), 2.15-2.25 (1H,m), 2.35-2.45 (1H,m), 2.8-2.9 (1H,m), 2.95 (1H,s), 3.7-3.8 (1H,m), 3.9-4.0 (1H,m), 4.1 (1H,s), 4.45 (3H,s), 4.7-4.8 (1H,m), 4.9-4.95 (1H,m), 5.55 (1H,d), 6.7 (1H,d), 6.85 (1H,d), 7.65 (1H,d), 7.75 (1H,d), 7.82 (1H,s)
I-73	537.4	(CDCl ₃) 1.14 (9H, s), 1.25 (3H, t), 1.40-1.46 (1H, m), 1.77-1.89 (3H, m), 1.98-2.02 (1H, m), 2.34 (1H, dd), 2.99-3.05 (1H, m), 3.62-3.69 (1H, m), 3.83-3.91 (1H, m), 4.12 (1H, s), 4.29-4.34 (1H, m), 4.59 (1H, s), 4.99 (1H, d), 5.38 (1H, s), 7.67-7.76 (2H, m), 7.86 (2H, dd), 8.13 (1H, d), 8.56 (1H, d), 8.96 (1H, d), 9.56 (1H, d).

實例 II-1

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(*2S*)-(3-甲氧基-2-甲基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(*2S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



方法 I

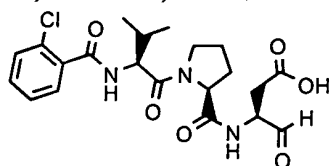
將(*S,S,S,R*)-1-[(*2S*)-(3-甲氧基-2-甲基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(*2S*)-羧酸 [(*2R*)-乙氧基-5-氧-四氫-呋喃-(*3S*)-基]-醯胺(97.6 mg, 0.20 mmol)溶於2M HCl(2 ml)及MeCN (2 ml)之混合物中。反應混合物於室溫下攪拌2.5小時。所產生之粗混合物以EtOAc稀釋後再以水沖洗。將水層以EtOAc提取二次。以濃鹽水沖洗混合之有機提取物，通過硫酸鎂進行乾燥、過濾並於真空中濃縮。殘餘物以DCM/汽油共同揮發以產生白色固體之標的化合物(81.3 mg, 產率

為 88%)。

藉由實質上類似見述於實例 II-1 中之方法製備式 II-2 至 II-61 化合物。

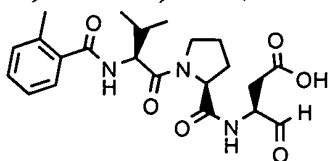
實例 II-2

(*S,S,S*)-(3*S*)-({1-[(2*S*)-(2-氯-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



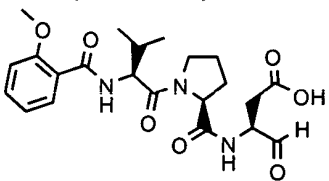
實例 II-3

(*S,S,S*)-(3*S*)-({1-[3-甲基-(2*S*)-(2-甲基-苯甲醯胺基)-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



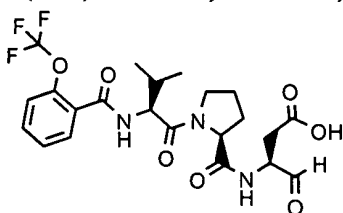
實例 II-4

(*S,S,S*)-(3*S*)-({1-[(2*S*)-(2-甲氧基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



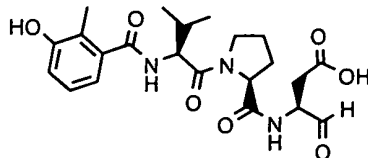
實例 II-5

(*S,S,S*)-(3*S*)-({1-[3-甲基-(2*S*)-(2-三氟甲氧基-苯甲醯胺基)-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



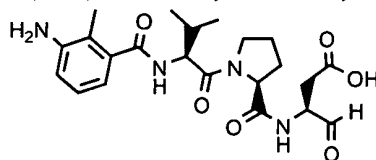
實例 II-6

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(*2S*)-(3-羥基-2-甲基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(*2S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



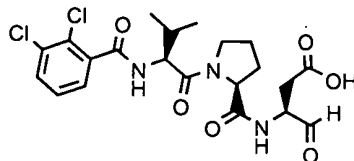
實例 II-7

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(*2S*)-(3-胺基-2-甲基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(*2S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



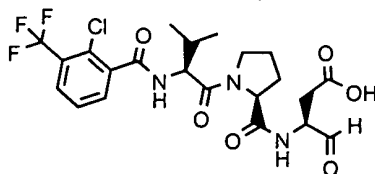
實例 II-8

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(*2S*)-(2,3-二氯-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(*2S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



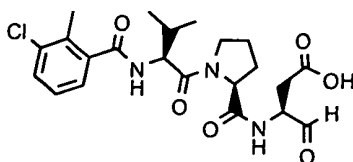
實例 II-9

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(*2S*)-(2-氯-3-三氟甲基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(*2S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



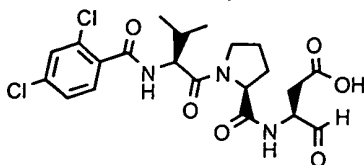
實例 II-10

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(*2S*)-(3-氯-2-甲基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(*2S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



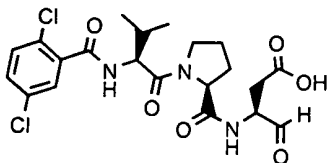
實例 II-11

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(*2S*)-(2,4-二氯-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁
醯基]-吡咯啉-(*2S*)-羰基}-胺基)-4-氧-丁酸



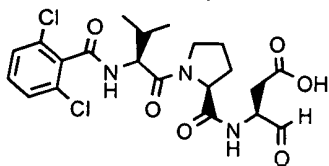
實例 II-12

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(*2S*)-(2,5-二氯-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁
醯基]-吡咯啉-(*2S*)-羰基}-胺基)-4-氧-丁酸



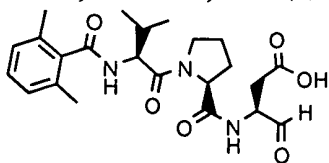
實例 II-13

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(*2S*)-(2,6-二氯-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁
醯基]-吡咯啉-(*2S*)-羰基}-胺基)-4-氧-丁酸



實例 II-14

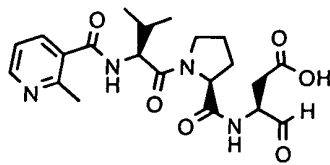
(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(*2S*)-(2,6-甲基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁
醯基]-吡咯啉-(*2S*)-羰基}-胺基)-4-氧-丁酸



實例 II-15

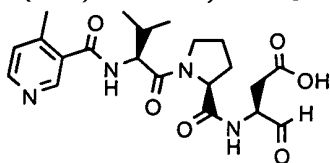
(*S,S,S*)-(*3S*)-[(1-{3-甲基-(*2S*)-[(2-甲基-吡啶-3-羰基)-胺

基]-丁醯基}-吡咯啉-(2*S*)-羧基)-胺基]-4-氧-丁酸



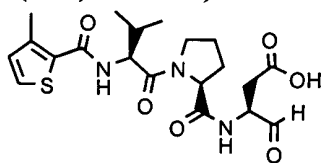
實例 II-16

(*S,S,S*)-(3*S*)-[(1-{3-甲基-(2*S*)-[(4-甲基-吡啶-3-羧基)-胺基]-丁醯基}-吡咯啉-(2*S*)-羧基)-胺基]-4-氧-丁酸



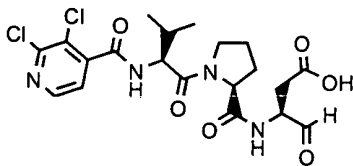
實例 II-17

(*S,S,S*)-(3*S*)-[(1-{3-甲基-(2*S*)-[(3-甲基-噻吩-2-羧基)-胺基]-丁醯基}-吡咯啉-(2*S*)-羧基)-胺基]-4-氧-丁酸



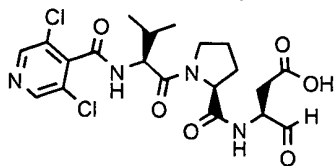
實例 II-18

(*S,S,S*)-(3*S*)-[(1-{(2*S*)-[(2,3-二氯-吡啶-4-羧基)-胺基]-3-甲基-丁醯基}-吡咯啉-(2*S*)-羧基)-胺基]-4-氧-丁酸



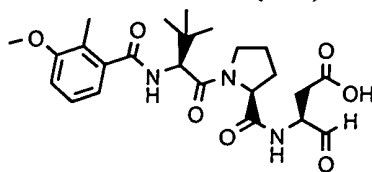
實例 II-19

(*S,S,S*)-(3*S*)-[(1-{(2*S*)-[(3,5-二氯-吡啶-4-羧基)-胺基]-3-甲基-丁醯基}-吡咯啉-(2*S*)-羧基)-胺基]-4-氧-丁酸



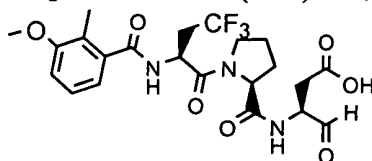
實例 II-20

(*S,S,S*)-(3*S*)-({1-[(2*S*)-(3-甲氧基-2-甲基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



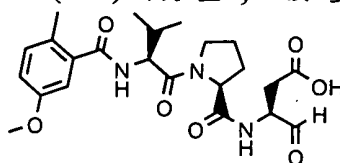
實例 II-21

(*S,S,S*)-4-氧-(3*S*)-({1-[4,4,4-三氟-(2*S*)-(2-甲基-3-甲氧基-苯甲醯胺基)-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧基}-胺基)-丁酸



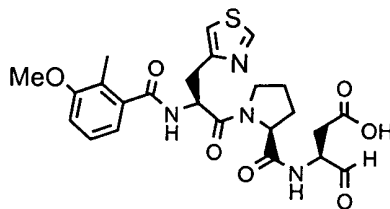
實例 II-22

(*S,S,S*)-(3*S*)-({1-[(2*S*)-(5-甲氧基-2-甲基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



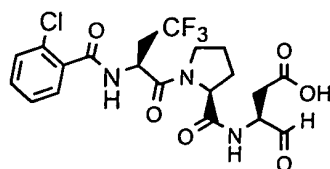
實例 II-23

(*S,S,S*)-(3*S*)-({1-[(2*S*)-(3-甲氧基-2-甲基-苯甲醯胺基)-3-噻唑-4-基-丙醯]-吡咯啉-(2*S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



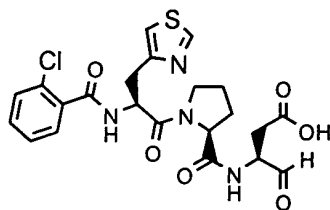
實例 II-24

(*S,S,S*)-(3*S*)-({1-[(2*S*)-(2-氯-苯甲醯胺基)-4,4,4-三氟-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



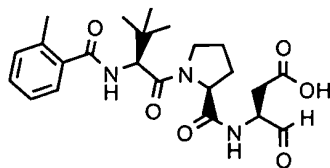
實例 II-25

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(*2S*)-(2-氯-苯甲醯胺基)-3-噻唑-4-基-丙醯]-吡咯啉-(*2S*)-羰基}-胺基)-4-氧-丁酸



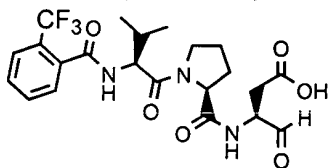
實例 II-26

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[3,3-二甲基-(*2S*)-(2-甲基-苯甲醯胺基)-丁醯基]-吡咯啉-(*2S*)-羰基}-胺基)-4-氧-丁酸



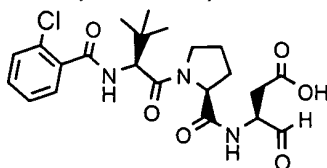
實例 II-27

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[3-甲基-(*2S*)-(2-三氟甲基-苯甲醯胺基)-丁醯基]-吡咯啉-(*2S*)-羰基}-胺基)-4-氧-丁酸



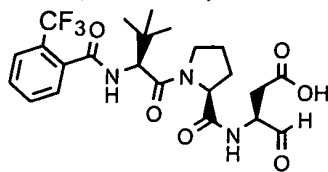
實例 II-28

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(*2S*)-(2-氯-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(*2S*)-羰基}-胺基)-4-氧-丁酸



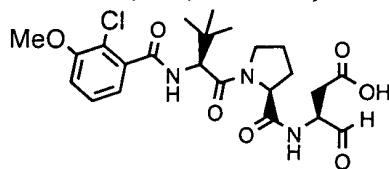
實例 II-29

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[3,3-二甲基-(2*S*)-(2-三氟甲基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



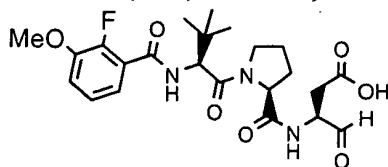
實例 II-30

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(2*S*)-(2-氯-3-甲氧基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



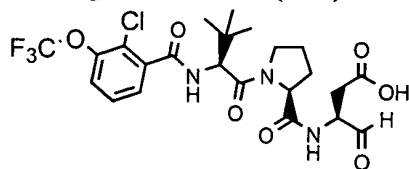
實例 II-31

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(2*S*)-(2-氯-3-甲氧基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



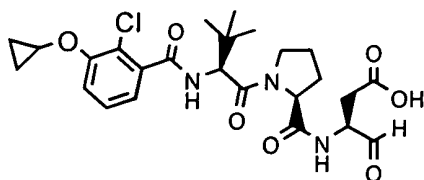
實例 II-32

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(2*S*)-(2-氯-3-三氟甲氧基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



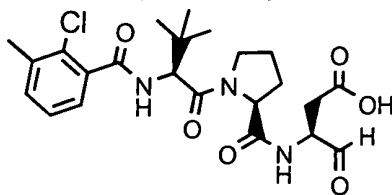
實例 II-33

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(2*S*)-(2-氯-3-環丙氧基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



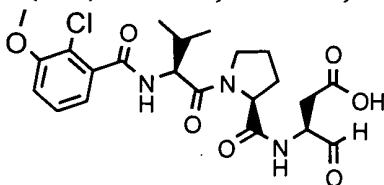
實例 II-34

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(*2S*)-(2-氯-3-甲基-苯甲醯胺基)-3,3-二
甲基-丁醯基]-吡咯啉-(*2S*)-羰基}-胺基)-4-氧-丁酸



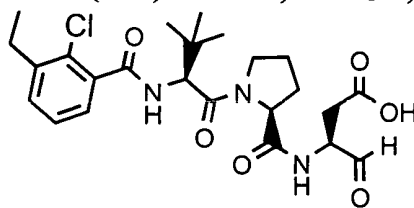
實例 II-35

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(*2S*)-(2-氯-3-甲氧基-苯甲醯胺基)-3-甲
基-丁醯基]-吡咯啉-(*2S*)-羰基}-胺基)-4-氧-丁酸



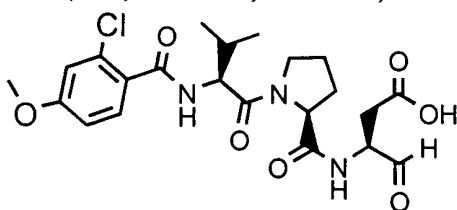
實例 II-36

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(*2S*)-(2-氯-3-乙基-苯甲醯胺基)-3,3-二
甲基-丁醯基]-吡咯啉-(*2S*)-羰基}-胺基)-4-氧-丁酸



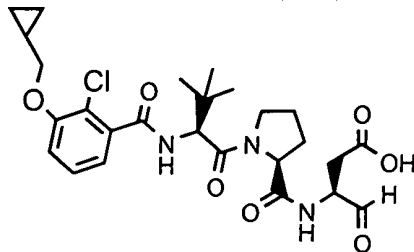
實例 II-37

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(*2S*)-(2-氯-4-甲氧基-苯甲醯胺基)-3-甲
基-丁醯基]-吡咯啉-(*2S*)-羰基}-胺基)-4-氧-丁酸



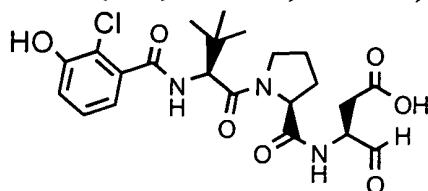
實例 II-38

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(2*S*)-(2-氯-3-環丙基甲氧基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



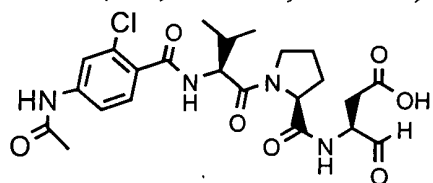
實例 II-39

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(2*S*)-(2-氯-3-羥基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



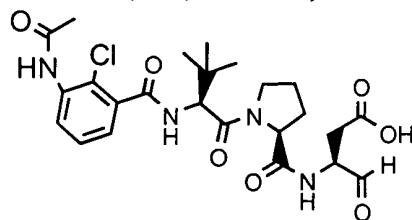
實例 II-40

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(2*S*)-(2-氯-4-乙醯胺基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



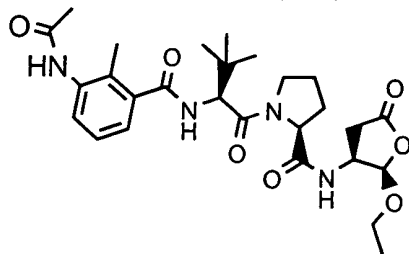
實例 II-41

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(2*S*)-(2-氯-3-乙醯胺基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



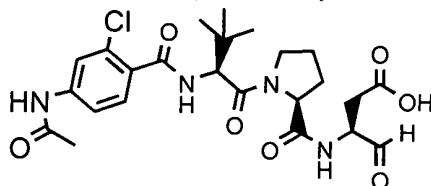
實例 II-42

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(2*S*)-(2-甲基-3-乙醯胺基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羰基}-胺基)-4-氧-丁酸



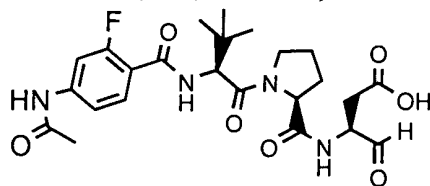
實例 II-43

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(2*S*)-(2-氯-4-乙醯胺基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羰基}-胺基)-4-氧-丁酸



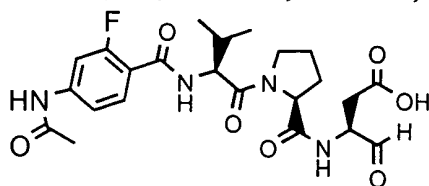
實例 II-44

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(2*S*)-(2-氟-4-乙醯胺基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羰基}-胺基)-4-氧-丁酸



實例 II-45

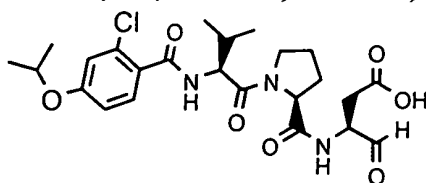
(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(2*S*)-(2-氟-4-乙醯胺基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羰基}-胺基)-4-氧-丁酸



實例 II-46

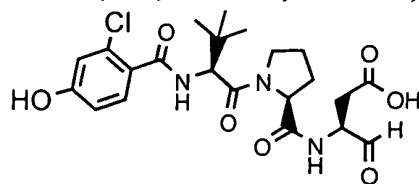
(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(2*S*)-(2-氯-4-異丙氧基-苯甲醯胺基)-3-

甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



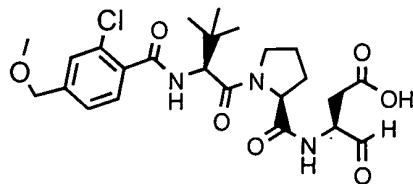
實例 II-47

(*S,S,S*)-(3*S*)-({1-[(2*S*)-(2-氯-4-羥基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



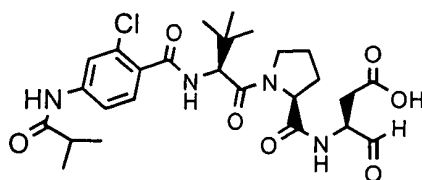
實例 II-48

(*S,S,S*)-(3*S*)-({1-[(2*S*)-(2-氯-4-甲氧基甲基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



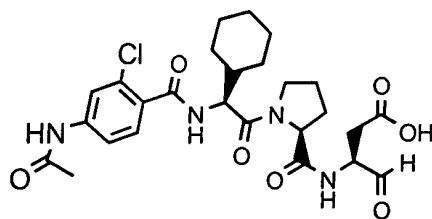
實例 II-49

(*S,S,S*)-(3*S*)-({1-[(2*S*)-(2-氯-4-異丁醯基醯胺基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(2*S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



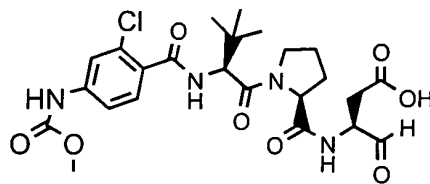
實例 II-50

(*S,S,S*)-(3*S*)-({1-[(2*S*)-(2-氯-4-乙醯胺基-苯甲醯胺基)-3-環己基]-吡咯啉-(2*S*)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



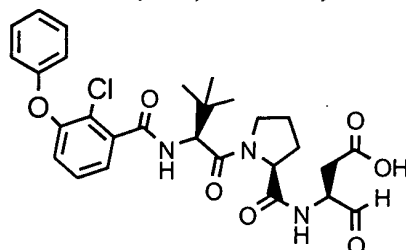
實例 II-51

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(*2S*)-(2-氯-4-甲氧基羰基胺基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(*2S*)-羰基}-胺基)-4-氧-丁酸



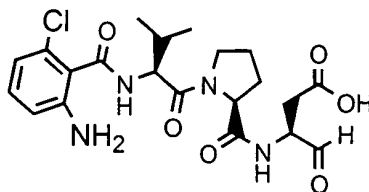
實例 II-52

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(*2S*)-(2-氯-3-苯氧基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(*2S*)-羰基}-胺基)-4-氧-丁酸



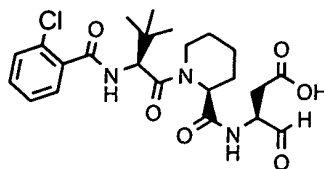
實例 II-53

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(*2S*)-(2-氯-6-胺基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-吡咯啉-(*2S*)-羰基}-胺基)-4-氧-丁酸



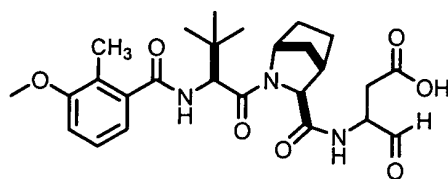
實例 II-54

(*S,S,S*)-(*3S*)-({1-[(*2S*)-(2-氯-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-(*2S*)-羰基}-胺基)-4-氧-丁酸



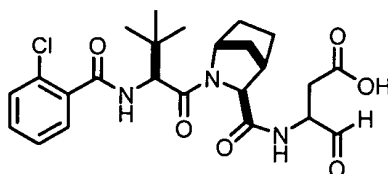
實例 I-55

(3S)-({2-[(2S)-(3-甲氧基-2-甲基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羰基}-胺基)-4-氧-丁酸



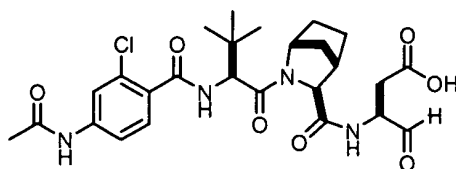
實例 II-56

(3S)-({2-[(2S)-(2-氯-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羰基}-胺基)-4-氧-丁酸



實例 II-57

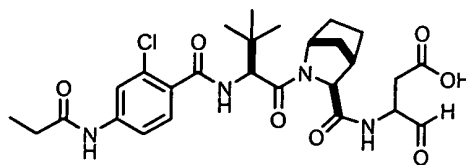
(3S)-({2-[(2S)-(4-乙醯胺基-2-氯-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羰基}-胺基)-4-氧-丁酸



實例 II-58

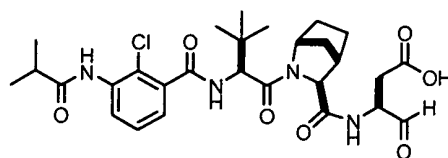
(3S)-({2-[(2S)-(2-氯-4-丙醯胺基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羰基}-胺基)-4-氧-丁酸

基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



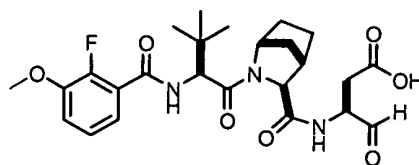
實例 II-59

(3S)-({2-[(2S)-(2-氯-3-異丁醯基胺基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



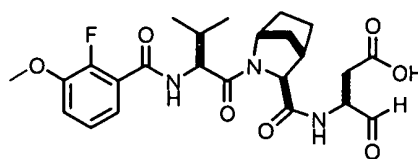
實例 II-60

(3S)-({2-[(2S)-(2-氯-3-甲氧基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



實例 II-61

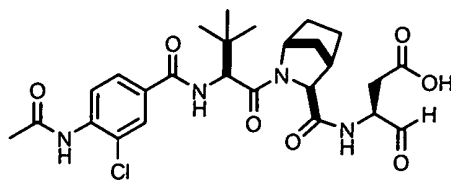
(3S)-({2-[(2S)-(2-氯-3-甲氧基-苯甲醯胺基)-3-甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



實例 II-62

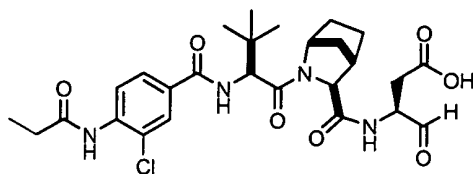
(3S)-({2-[(2S)-(4-乙醯胺基-3-氯-苯甲醯胺基)-3,3-二甲

基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



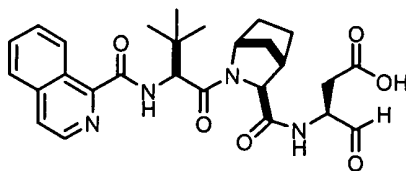
實例 II-63

(3S)-({2-[(2S)-(3-氯-4-丙醯胺基-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



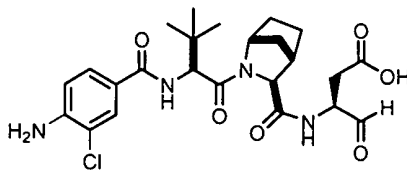
實例 II-64

(3S)-({2-[(2S)-(異喹啉-1-基羧基胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



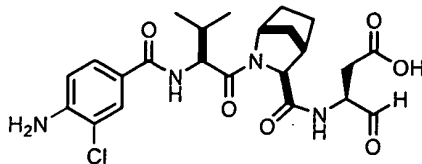
實例 II-65

(3S)-({2-[(2S)-(4-胺基-3-氯-苯甲醯胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



實例 II-66

(3S)-({2-[(2S)-(4-氨基-3-氯-苯甲酰氨基)-3-甲基-丁酰基]-2-(1S,4R)-氮雜-雙環[2.2.1]庚烷-(3S)-羧基}-胺基)-4-氧-丁酸



化合物 II-1 至 II-66 之特性資料概述於下表 4 中並包含 HPLC、LC/MS(觀察值)及 ^1H NMR 資料。 ^1H NMR 資料係於 400 MHz 獲得，且發現與構造一致。

表 4. 選擇性式 II 化合物之特性資料(按化合物編號)

編號	M+1 (obs)	^1H -NMR
II-1	462.1	(DMSO- d_6) 0.82-0.98 (6H, m), 1.89-2.07 (5H, m), 2.10 (3H, s), 3.0 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.88 (1H, m), 4.00 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.40-4.44 (2H, m), 5.45 (1H, br s), 6.83 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.19 (1H, t), 7.77 (1H, br s), 8.32-8.50 (2H, m)
II-2	452.0	(DMSO- d_6) 0.95-0.99 (6H, m), 1.87-2.09 (5H, m), 3.00 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.85 (1H, m), 4.04 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.40 (1H, m), 4.47 (1H, m), 5.45 (1H, m), 7.34-7.49 (4H, m), 7.78 (1H, m), 8.40 (1H, m), 8.64 (1H, m)
II-3	432.1	(DMSO- d_6) 0.94-0.99 (6H, m), 1.87-2.09 (5H, m), 2.30 (3H, s), 2.90 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.03 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.44 (1H, m), 5.45 (1H, m), 7.19-7.33 (4H, m), 7.77 (1H, br s), 8.35-8.40 (2H, m)
II-4	448.0	(CD $_3$ OD) 1.05-1.18 (6H, m), 2.00-2.30 (5H, m), 2.52-2.75 (2H, m), 3.66-3.83 (1H, m), 3.92-4.03 (1H, m), 4.26-4.35 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 4.61-4.70 (1H, m), 4.78-4.85 (1H, m), 7.13 (1H, t), 7.21 (1H, d), 7.57 (1H, t), 8.00 (1H, d), 8.69 (1H, d)

編號	M+1 (obs)	¹ H-NMR
II-5	502.0	(CD ₃ OD) 0.98-1.15 (6H, m), 1.95-2.26 (5H, m), 2.54-2.76 (2H, m), 3.73-3.84 (1H, m), 3.99-4.06 (1H, m), 4.21-4.32 (1H, m), 4.45-4.53 (1H, m), 4.60-4.70 (2H, m), 7.30-4.47 (2H, m), 7.54-7.64 (2H, m)
II-6	448.1	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0.92-0.98 (6H, m), 1.85-2.04 (5H, m), 2.07 (3H, s), 3.00 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.87 (1H, m), 4.03 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.41 (1H, m), 5.45 (1H, m), 6.68 (1H, m), 6.82 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.81 (1H, m), 8.25 (1H, d), 8.40 (1H, m), 9.5 (1H, m)
II-7	447.0	(CD ₃ OD) 1.02-1.18 (6H, m), 1.88-2.28 (5H, m), 2.39 (3H, s), 2.50-2.78 (2H, m), 3.75-3.83 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.21-4.32 (1H, m), 4.45-4.52 (1H, m), 4.60-4.65 (2H, m), 7.39-7.54 (3H, m)
II-8	446.0	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0.94-0.99 (6H, m), 1.71-2.12 (4H, m), 2.33 (1H, br s), 2.67 (1H, br s), 2.94-3.07 (1H, m), 3.61-3.69 (1H, m), 3.82-3.87 (1H, m), 4.03-4.10 (1H, m), 4.19-4.28 (1H, m), 4.30-4.43 (2H, m), 5.42-5.47 (1H, m), 7.28-7.30 (1H, m), 7.37-7.40 (1H, m), 7.68-7.82 (2H, m), 8.77 (1H, d)
II-9	519.9	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0.94-0.99 (6H, m), 1.86-2.09 (5H, m), 3.00 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.84 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.24 (1H, m), 4.40 (1H, m), 4.51 (1H, m), 5.45 (1H, m), 7.57-7.62 (2H, m), 7.77 (1H, d), 7.90 (1H, m), 8.40 (1H, d), 8.87 (1H, d)
II-10	466.0	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0.93-0.99 (6H, 2 x d), 1.77-2.19 (5H, m), 2.29 (3H, s), 2.97 (1H, br s), 3.62-3.65 (1H, m), 3.85-3.88 (1H, m), 4.00-4.32 (2H, br m), 4.41-4.53 (2H, m), 5.45 (1h, br s), 7.18-7.27 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.85 (1h, br d), 8.41 (1H, br d), 8.57 (1H, d)
II-11	485.9	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0.82-0.86 (3H, m), 0.93-0.98 (3H, m), 1.87-2.08 (5H, m), 3.00 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.82 (1H, m), 4.10 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.45 (1H, m), 4.47 (1H, m), 5.44 (1H, d), 7.37 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.77 (1H, m), 8.40 (1H, m), 8.72 (1H, m)

編號	M+1 (obs)	¹ H-NMR
II-12	485.9	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0.94-0.99 (6H, m), 1.91-2.09 (5H, m), 3.00 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.83 (1H, m), 4.03 (1H, m), 4.20 (1H, m), 4.40 (1H, m), 4.47 (1H, m), 5.45 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.50-7.52 (2H, m), 7.78 (1H, m), 8.44 (1H, m), 8.79 (1H, m)
II-13	486.3	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0.82-0.86 (3H, m), 0.92-0.99 (3H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 1.99-2.02 (4H, m), 2.48 (0.5 H, m), 2.95 (0.5 H, m), 3.51 (1H, m), 3.80-4.56 (4H, m), 5.00 及 5.47 (1H, 2 x m), 7.37-7.48 (3H, m), 7.76-8.32 (1H, m), 8.95-9.39 (1H, 3 x dd)
II-14	446.0	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0.93-0.99 (6H, m), 1.80-2.09 (5H, m), 2.17 (6H, d), 2.95 (1H, br s), 3.63-3.65 (1H, m), 3.96-3.99 (1H, m), 4.10 (1H, br s), 4.30 (1H, br s), 4.44 (1H, t), 5.48 (1H, br s), 7.00 (2H, d), 7.14 (1H, t), 7.78 (1H, br s), 8.50 (1H, br s), 8.55 (1H, d).
II-15	433.1	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0.91-1.02 (6H, m), 1.80-2.20 (5H, m), 2.66-2.68 (3H, s), 3.00 (1H, m), 3.62-3.85 (3H, m), 4.10 (1H, m), 4.24 (1H, m), 4.51 (1H, m), 5.72 (1H, m), 7.73-7.76 (2H, m), 8.19 (1H, m), 8.52 (1H, m), 8.75 (1H, d), 8.90 (1H, m)
II-16	433.1	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0.9-1.05 (6H, m), 1.8-2.2 (6H, m), 2.3-2.4 (1H, m), 2.7-2.75 (1H, m), 2.9-3.0 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.1-4.15 (1H, m), 4.3-4.4 (1H, m), 4.45-4.65 (1H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 8.7-8.8 (2H, d), 8.9.8.95 (1H, m)
II-17	438.0	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0.83-0.99 (6H, m), 1.80-2.20 (5H, m), 2.40 (3H, s), 3.00 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.81 (1H, m), 4.10 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.42-4.46 (2H, m), 5.44 (1H, br s), 6.97 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.81 (1H, m), 8.49 (1H, m)
II-18	487.0	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0.92-1.00 (6H, m), 1.75-2.08 (5H, m), 2.30-2.34 (1H, m), 2.99 (1H, dd), 3.62-3.67 (1H, m), 3.78-3.82 (1H, m), 3.78-3.82 (1H, m), 4.05-4.26 (1H, m), 4.38-4.54 (2H, m), 5.44-5.72 (1H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 8.41-8.43 (2H, m), 8.97-9.00 (1H, d)
II-19	487.0	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0.94-1.00 (6H, m), 1.77-2.15 (5H, m), 3.02 (1H, dd), 3.61-3.70 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.03-4.08 (1H, m), 4.52-4.56 (1H, m), 4.95 (2H, br s), 5.45 (1H, s), 8.42 (1H, d), 8.67 (2H, s), 9.17 (1H, d)

編號	M+1 (obs)	¹ H-NMR
II-20	476.4	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0.91-1.11 (9H, m), 1.70-2.14 (7H, m), 2.31 (1H, m), 3.01 (1H, m), 3.50-3.97 (5H, m), 4.00-4.62 (3H, m), 5.50 (1H, m), 6.77 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.18 (1H, dd), 7.50-8.50 (3H, m).
II-21	502.1	(DMSO- <i>d</i> ₆) 1.80-2.00 (3H, m), 2.11 (4H, overlapping s 及 m), 2.60-2.80 (2H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.10 (1H, vbrs), 4.30 (1H, vbrs), 5.00 (1H, m), 6.86 (1H, d), 7.03 (1H, d), 7.22 (1H, t), 8.45 (1H, vbrs), 8.81 (1H, d)
II-22	462.4	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0.93-1.00 (6H, m), 1.70-2.15 (5H, m), 2.22 (3H, s), 2.33 (1H, d), 2.99 (1H, dd), 3.60-3.65 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.04-4.08 (1H, m), 4.21-4.27 (1H, m), 4.40-4.58 (2H, m), 5.46 (1H, brd d), 6.78-6.81 (1H, m), 6.85-6.91 (1H, m), 7.09-7.14 (1H, m), 8.37 (2H, 2 x brd d)
II-23	517.0	(DMSO- <i>d</i> ₆) 1.77-2.19 (5H, m), 2.95-3.28 (3H, m), 3.60 (1H, brd d), 3.71-3.78 (4H, m), 4.10-4.42 (6H, m), 4.97 (1H, brd s), 5.45-72 (1H, m), 6.74 (1H, d), 6.97 (1H, d), 7.10-7.22 (1H, m), 7.44 (1H, m), 8.37-8.68 (2H, m), 9.05 (1H, brd s)
II-24	492.0	(DMSO- <i>d</i> ₆) 1.75-1.98 (3H, m), 2.08-2.13 (1H, m), 2.64-2.77 (2H, m), 2.99 (0.5H, dd), 3.63-3.73 (2H, m), 4.08 (0.5H, brt), 4.20 (0.5H, dd), 4.23-4.49 (3 多重譜線, 1H 全值), 5.00-5.10 (1H, m), 5.42 (0.5H, s), 7.36-7.52 (4H, m), 7.77 (1H, m), 8.30 (0.5H, d), 9.09 (1H, d)
II-25	507.0	(DMSO- <i>d</i> ₆) 1.79-1.96 (5H, m), 2.94-3.28 (3H, m), 3.58 (1H, brd d), 3.73 (1H, brd d), 4.04-4.59 (2H, m), 4.98-5.02 (1h, m), 5.54-5.74 (2H, m), 7.26-7.46 (5H, m), 8.43 (1H, d), 8.82 (1H, d), 9.39 (1H, brd s)
II-26	446.6	(DMSO- <i>d</i> ₆) 1.05 (9H, s), 1.15 (3H, t), 1.8-2.1 (4H, m), 2.3 (3H,s), 2.4-2.5 (1H, m), 2.9-3.0 (1H, m), 3.7-3.75 (1H, m), 3.8-3.85 (1H,m), 4.1-4.15 (0.5H,m), 4.25-4.3 (1H, m), 4.4-4.5 (0.5H, m), 4.7-4.75 (1H,m), 5.55-5.6 (1H, m), 7.2-7.4 (4H, m), 7.7-7.75 (1H,m), 8.1-8.15 (1H,m), 8.35-8.4 (1H,m)

編號	M+1 (obs)	¹ H-NMR
II-27	486.5	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0.95-1.05 (6H, m), 1.8-2.1 (4H, m), 2.4-2.5 (1H, m), 3.0-3.1 (1H, m), 3.7-3.75 (1H, m), 3.8-3.85 (1H, m), 4.1-4.15 (0.5H, m), 4.25-4.3 (1H, m), 4.4-4.5 (0.5H, m), 5.55-5.6 (1H, m), 7.4-7.45 (1H, m), 7.6-7.8 (3H, m), 8.4-8.45 (1H, m), 8.75-8.8 (1H, m)
II-28	466.1	(CDCl ₃) 1.11-1.16 (9H, m), 1.94-2.22 (4H, m), 2.38-2.50 (2H, m), 2.77-2.87 (1H, m), 3.71-3.79 (1H, m), 3.96-4.06 (1H, m), 4.56-4.67 (2H, m), 4.85-4.91 (1H, m), 6.99-7.02 (1H, m), 7.28-7.45 (3H, m), 7.60-7.84 (2H, m)
II-29	500.2	(CDCl ₃) 1.07 (9H, s), 1.85-2.19 (2H, m), 2.37-2.40 (2H, m), 2.81-3.07 (1H, m), 3.37 (1H, brs), 4.01 (1H, brs), 4.46-4.67 (2H, m), 4.87 (1H, d), 5.73 (1H, brs), 6.68 (1H, brs), 7.38-7.74 (5H, m)
II-30	496.2	(CD ₃ OD) 1.15 (9H, s), 1.85-2.20 (4H, m), 2.46-2.72 (2H, m), 3.74-3.81 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.93-4.03 (1H, m), 4.20-4.31 (1H, m), 4.45-4.52 (1H, m), 4.60-4.75 (1H, m), 4.83 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.33 (1H, t)
II-31	480.5	(DMSO- <i>d</i> ₆) 1.05 (9H, s), 1.8-2.1 (4H, m), 2.4-2.5 (1H, m), 3.75-3.8 (1H, m), 3.8-3.85 (1H, m), 3.9 (3H, s), 4.1-4.3 (1H, m), 4.7 (1H, d), 5.3-5.5 (0.5H, br s), 7.1-7.3 (3H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 8.0-8.1 (1H, m), 8.35-8.45 (1H, m)
II-32	550.3	(DMSO- <i>d</i> ₆) 0.91-1.10 (9H, m), 1.70-2.15 (5H, m), 2.60-3.08 (1H, m), 3.60-3.90 (2H, m), 3.98-4.71 (3H, m), 5.40-5.80 (1H, m), 7.30-7.91 (3H, m), 8.30-8.80 (3H, m)
II-33	523.3	(DMSO) 0.60-0.90 (4H, m, 環丙基 CH ₂), 0.92-1.10 (9H, m, tBu), 1.71-2.21 (5H, m, CH ₂), 2.65-3.10 (1H, brm, CH ₂), 3.36-3.50 (1H, m, CH), 3.60-4.75 (6H, m, CH), 6.92 (1H, d, 芳基 H), 7.36 (1H, m, 芳基 H), 7.45 (1H, m, 芳基 H), 7.65-8.60 (3H, m, NH, OH).
II-34	480.3	(DMSO) 0.99-1.10 (9H, m, tBu), 1.70-2.12 (5H, m, CH ₂), 2.35 (3H, s, CH ₃), 2.60-3.08 (1H, m, CH ₂), 3.58-3.87 (2H, m, CH), 4.00-4.70 (3H, m, CH), 5.38-5.79 (1H, m, CH), 7.12 (1H, d, 芳基 H), 7.24 (1H, m, 芳基 H), 7.38 (1H, m, 芳基 H), 7.69-8.55 (3H, m, NH, OH).

編號	M+1 (obs)	¹ H-NMR
II-35	482	CD3OD 1.01-1.15 (6H, m), 1.95-2.22 (5H, m), 2.48-2.69 (2H, m), 3.73-3.80 (1H, m), 4.92 (3H,s), 3.99-4.19 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.58-4.67 (2H, m), 7.00 (1H, d), 7.14 (1H, d), 7.31 (1H, t).
II-36	494.4	(DMSO) 0.94-1.08 (9H,s, tBu), 1.19 (3H, t, CH3), 1.70-2.40 (5H, m, CH2), 2.60-3.08 (3H, m, CH2), 3.69 (1H, m, CH), 3.81 (1H, m, CH), 4.04-4.71 (3H, m, CH), 5.40-5.80 (1H, m, CH), 7.14 (1H, m, 芳基 H), 7.31 (1H, m, 芳基 H), 7.39 (1H, m, 芳基 H), 7.70-8.50 (3H, m, NH, OH).
II-37	482.5	(DMSO) 0.9-1.0 (6H,m), 1.85-2.3 (4H, m), 3.0-3.1 (1H, m), 3.65-3.7 (1H, m), 3.78 (3H,s), 3.8-3.85 (1H, m), 4.1-4.15 (0.5H,m), 4.25-4.3 (0.5H,m), 4.5-4.55 (1H, m), 5.5-5.55 (1H, m), 6.93 (1H, d), 6.98 (1H,s), 7.35 (1H,d), 7.75-7.8 (1H, m), 8.45 (1H, d)
II-38	536	(CD3OD) 0.34-0.40 (2H, m), 0.60-0.67 (2H, m), 1.16 (9H, s), 1.25-1.32 (1H, m), 1.93-2.22 (4H, m), 2.50-2.66 (2H, m), 3.74-3.84 (1H, m), 3.91-4.03 (3H, m), 4.22-4.32 (1H, m), 4.45-4.54 (1H, m), 4.61-4.69 (1H, m), 4.82 (1H, d), 6.99 (1H, d), 7.12 (1H, d), 7.32 (1H, t), 8.40 (1H, d)
II-39	482	(CD3OD) 1.12 (9H, s), 1.90-2.22 (4H, m), 2.51-2.70 (2H, m), 3.75-3.83 (1H, m), 3.97-4.05 (1H, m), 4.23-4.30 (1H, m), 4.46-4.54 (1H, m), 4.63-4.70 (1H, m), 4.83 (1H, d), 6.91 (1H, d), 6.99 (1H, d), 7.17 (1H,t), 8.36 (1H, d)
II-40	509.3	(DMSO) 0.93-0.98 (6H, m) 1.71-2.09 (10H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 3.61-3.64 (1H, m), 4.02-4.04 (1H, m), 4.06-4.35 (2H, m), 4.43-4.46 (1H, m), 7.33 (1H, d), 7.43-7.46 (1H, m), 7.80 (1H, brd s), 8.28-8.49 (2H, m), 10.25 (1H, brd s)
II-41	523.3	(DMSO) 0.95-1.08 (9H, s, tBu), 1.70-2.38 (8H, m, COCH3, CH2), 2.58-3.08 (1H, m, CH2), 3.65 (1H, m, CH), 3.82 (1H, m, CH0), 3.95-4.69 (3H, m, CH), 5.40-5.60 (1H, m, CH), 7.09 (1H, m, 芳基 H), 7.31 (1H, m, 芳基 H), 7.64-8.60 (4H, m, 芳基 H, NH), 9.55 (1H, m, CH).

編號	M+1 (obs)	¹ H-NMR
II-42	503.4	(DMSO) 0.91-1.08 (9H, s, tBu), 1.70-2.40 (11H, m, CH ₃ , COCH ₃ , CH ₂), 2.60-3.08 (1H, m, CH ₂), 3.66 (1H, m, CH), 3.87 (1H, m, CH), 4.00-4.65 (3H, m, CH), 5.40-5.78 (1H, m, CH), 7.04 (1H, m, 芳基 H), 7.18 (1H, m, 芳基 H), 7.38 (1H, m, 芳基 H), 7.65-7.88 (1H, m, NH), 8.07-8.70 (2H, m, NH), 9.34 (1H, m, CH).
II-43	523.3	(DMSO) 1.03 (9H, s), 1.71-2.00 (3H, m), 2.07 (3H, s), 2.55-2.73 (1H, m), 2.97 (1H, dd), 3.60-3.67 (1H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 3.98-4.04 (1H, m), 4.19-4.24 (1H, m), 4.37-4.45 (1H, m), 4.63 (1H, d), 5.45 (1H, d), 7.33-7.35 (1H, m), 7.43-7.45 (1H, d), 7.76-7.83 (2H, m), 8.25-8.28 (1H, m), 8.41-8.58 (1H, m), 10.27 (1H, s)
II-44	507.4	(DMSO) 1.01 (9H, 2 x s), 1.72-1.99 (4H, m), 2.05-2.09 (4H, m), 2.35-2.57 (2H, m), 2.71-3.00 (1H, brd m), 3.60-3.65 (1H, m), 3.71-3.80 (1H, m), 4.08-4.37 (2H, brd m), 4.70 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 7.65-7.80 (3H, m), 8.33-8.52 (1H, brd m), 10.37 (1H, s)
II-45	493.4	(DMSO) 0.94 (6H, dd), 1.72-1.99 (10H, m), 2.36-2.52 (2H, m), 3.57-3.68 (1H, m), 3.76-3.88 (1H, m), 4.20-4.43 (2H, m), 4.51-4.55 (1H, m), 7.30 (1H, dd), 7.58-7.77 (3H, m), 8.00-8.04 (1H, m), 10.34 (1H, s)
II-46	510.5	(DMSO) 0.95-1.0 (6H, m), 1.25 (6H, d), 1.85-2.2 (4H, m), 3.0-3.1 (1H, m), 3.9-4.0 (3H, m), 4.2-4.3 (0.5H, m), 4.4-4.5 (0.5H, m), 4.7-4.8 (1H, m), 6.9-6.95 (1H, d), 6.99 (1H, s), 7.3 (1H, d), 8.3-8.4 (1H, m)
II-47	482.5	(DMSO) 1.05 (9H, m), 1.8-2.1 (4H, m), 2.6-2.7 (1H, m), 2.9-3.0 (2H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 4.2-4.3 (1H, m), 4.6-4.65 (1H, m), 5.5-5.55 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.35 (1H, d), 7.75 (1H, d), 8.0-8.1 (1H, m), 8.35 (1H, m), 10.25 (1H, s)
II-48	510.5	(DMSO) 1.03 (9H, s), 1.80-2.10 (4H, m), 3.00 (1H, br s), 3.30 (3H, s), 3.66 (1H, m), 3.81 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.44 (2H, s), 4.65 (1H, d), 5.46 (1H, br s), 7.29-7.39 (3H, m), 7.77 (1H, br s), 8.43 (1H, m)

編號	M+1 (obs)	¹ H-NMR
II-49	551.5	(DMSO) 1.03 (9H, s), 1.09 (3H, m), 1.11 (3H, m), 1.79-2.15 (4H, m), 2.32 (1H, m), 2.98 (1H, m), 3.51 (1H, m), 3.79 (1H, m), 4.10 (1H, m), 4.23 (1H, m), 4.40-4.65 (2H, m), 5.45-5.73 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.76-7.84 (2H, m), 8.23-8.60 (2H, m), 10.11 (1H, s)
II-50	493.3	(DMSO) 0.92-1.19 (4H, m), 1.49-1.90 (9H, m), 1.91-1.99 (2H, m), 2.06 (4H, brd s), 2.49-2.52 (2H, m), 3.57-3.68 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.01-4.28 (2H, m), 4.46 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.43 (1H, dd), 7.81 (2H, brd s), 8.31-8.78 (1H, m), 8.46 (1H, d), 10.22 (1H, s)
II-51	539.3	(DMSO) 0.90-1.07 (9H, s, tBu), 1.70-2.40 (4H, brm, CH ₂), 2.54-3.07 (1H, m, CH ₂), 3.52-3.88 (5H, m, CH ₃ , CH), 4.00-4.65 (3H, m, CH), 5.40-5.80 (1H, m, CH), 7.30-7.44 (2H, m, 芳基 H), 7.60 (1H, m, 芳基 H), 7.67 (1H, br, NH), 8.10-8.70 (2H, m, NH), 10.00 (1H, m, CH).
II-52	558.3	(DMSO) 0.91-1.11 (9H, s, tBu), 1.70-2.41 (4H, m, CH ₂), 2.56-3.09 (1H, m, CH ₂), 3.60-3.90 (2H, m, CH), 4.14-4.72 (3H, m, CH), 5.38-5.80 (1H, m, CH), 6.98 (2H, m, 芳基 H), 7.07-7.20 (3H, m, 芳基 H), 7.31-7.46 (3H, m, 芳基 H), 7.66-8.67 (3H, m, NH, OH).
II-53	467	(DMSO) 0.83-1.04 (6H, m), 1.81-2.08 (5H, m), 3.34-3.63 (1H, m), 3.84-3.90 (1H, m), 4.00-4.60 (3H, m), 5.29-5.75 (2H, m), 6.53-6.59 (1H, m), 6.70-6.90 (1H, m), 7.20-7.35 (0.5H, m), 7.78 (0.5H, brs), 8.43-8.60 (2H, m).
II-55	502.6	(DMSO) 0.96 (1H, s), 1.03 (9H, s), 1.30-1.39 (2H, m), 1.68-1.71 (2H, m), 1.79-1.82 (1H, m), 1.97 (1H, brd), 2.11 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.84 (1H, vbrs), 4.09 (1H, vbrs), 4.56-4.58 (1H, m), 4.67 (1H, d), 6.81 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.19 (1H, t), 7.79 (0.5H, vbrs), 7.93 (1H, brd), 8.42 (0.5H, vbrs)

編號	M+1 (obs)	¹ H-NMR
II-56	492.5	(CDCl ₃) 1.08-1.14 (9H, m), 1.85-2.05 (4H, m), 2.32-2.45 (1H, m), 2.79-2.85 (1H, m), 3.01-3.07 (1H, m), 4.13-4.17 (1H, m), 4.53-4.70 (1H, m), 4.98 (1H, t), 5.70 及 5.81 (1H 全值, brs 及 brd), 6.91-7.00 (1H, m), 7.34-7.44 (3H, m), 7.67-7.75 (1H, m)
II-57	549.5	(DMSO) 1.03 (9H, s), 1.31-1.38 (2H, m), 1.62-1.74 (3H, m), 1.98 (1H, brt), 2.07 (3H, s), 2.36 (1H, vbrs), 2.83 (1H, vbrs), 3.84 (1H, brs), 4.17 (1H, vbrs), 4.54-4.57 (1H, m), 4.70 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.42-7.45 (1H, m), 8.16 (1H, t), 8.37 (1H, brs), 10.23 (1H, s)
II-58	563.5	(CD ₃ OD) 1.17 (9H, s), 1.21 (3H, t), 1.41-1.55 (2H, m), 1.75-1.90 (3H, m), 2.03-2.19 (1H, m), 2.37-2.50 (3H, m), 2.58-2.78 (2H, m), 3.87-4.02 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.55-4.70 (2H, m), 4.91 (1H, 暗線), 7.45 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.85 (1H, s), 8.29 (1H, d)
II-59	577.5	(DMSO) 1.05 (9H, s), 1.15 (6H, d), 1.35-1.5 (2H, m), 1.75-1.9 (3H, m), 2.0-2.1 (1H, m), 2.3-2.45 (1H, m), 2.7-2.9 (1H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.65 (1H, s), 4.7-4.75 (1H, m), 7.15 (1H, d), 7.35 (1H, t), 7.7 (1H, d), 8.4-8.55 (2H, m), 9.5 (1H, s)
II-60	506.5	(DMSO) 1.03 (9H, s), 1.31-1.38 (2H, m), 1.68 (3H, m), 2.30-2.33 (2H, m), 2.67 (0.5H, brs), 2.99 (0.5H, brs), 3.34 (0.5H, brs), 3.76 (3H, s), 4.04 (0.5H, m), 4.58 (1H, s), 4.72 (1H, d), 7.09-7.12 (1H, m), 7.16-7.20 (1H, m), 7.26-7.30 (1H, m), 7.78 (0.5H, vbrs), 8.02 (1H, brs), 8.42 (0.5H, vbrs)
II-61	492.8	(DMSO) 0.95 (3H, d), 0.10 (3H, d), 1.17 (1H, m), 1.32 (1H, m), 1.64-1.80 (3H, m), 2.00 (1H, m), 2.30 (1H, br s), 2.67 (0.5H, br s), 2.99 (0.5H, br s), 3.75 (0.5H, br s), 3.85 (3H, s), 4.06 (0.5H, m), 4.50-4.55 (2H, m), 5.42 (1H, br s), 7.07 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.80 (1H, br s), 8.35 (1H, m)

編號	M+1 (obs)	¹ H-NMR
II-62	549.5	(DMSO) δ 1.04 (9H, s), 1.29-1.34 (2H, m), 1.59-1.67 (3H, m), 1.91-1.97 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.96 (1H, vbrs), 3.77 (1H, vbrs), 4.10 (1H, vbrs), 4.72 (1H, s), 4.76 (1H, d), 7.80-7.83 (1H, m), 7.88-7.91 (1H, m), 8.00-8.02 (1H, m), 8.18-8.24 (12H, m), 8.39 (1H, vbrs), 9.62 (1H, s)
II-63	563.5	(DMSO) 1.05 (9H, s), 1.09 (3H, t), 1.19-1.37 (3H, m), 1.47-1.77 (3H, m), 1.91-1.99 (1H, m), 2.28 (0.5H, brdd), 2.48 (2H, q), 2.63-2.74 (1H, m), 3.01 (0.5H, dd), 3.63 (0.5H, s), 3.78-4.37 (2H, 全值, m), 4.42-4.59 (1H, m), 4.75 (1H, d), 5.42 (0.5H, d), 7.76 (0.5H, d), 7.80-7.83 (1H, m), 7.87 (1H, d), 8.01 (1H, m), 8.08-8.15 (1H, m), 8.36 (0.5H, d), 9.53 (1H, s)
II-64	509.5	(DMSO) 1.07 (9H, s), 1.34-1.37 (2H, m), 1.64-1.72 (3H, m), 1.95-2.04 (1H, m), 2.31-2.35 (1H, m), 2.65-2.70 (1H, m), 3.01-3.03 (1H, m), 3.99 (0.5H, m), 4.26-4.28 (0.5H, m), 4.68 (1H, s), 4.82 (1H, d), 5.45 (0.5H, s), 7.73-7.86 (3H, m), 8.05-8.08 (2H, m), 8.49 (0.5H, d), 8.57-8.59 (1H, m), 8.69 (0.5H, d), 9.15 (1H, d)
II-65	507.5	(DMSO) 1.02 (9H, s), 1.28-1.34 (2H, m), 1.57-1.64 (3H, m), 1.90-1.96 (1H, m), 3.72-3.80 (1H, m), 4.50 (1H, brs), 4.72-4.74 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.76 (1H, d), 7.58-7.61 (1H, m), 7.81-7.83 (1H, m)
II-66	493.5	/

實例 III

生物方法

本發明化合物可使用下述方法進行分析。表5中列舉化合物II-1-II-25之卡斯帕酶-1及卡斯帕酶-8酵素抑制資料。於該表中， $K_i < 10$ 之化合物歸於A類， K_i 介於10-20之化合物歸於B類，而 K_i 介於21-30之化合物歸於C類。

試管內分析

酵素抑制作用

含卡斯帕酶-1及卡斯帕酶-8之受試化合物的 K_i 值可由馬格林 (Margolin) 等人之方法獲得 (J. Biol. Chem., 272 7223-7228頁(1997))。其它卡斯帕酶可同樣地進行分析(請見如 WO 99/47545)。分析係於37 °C下10 mM Tris(西格瑪公司 (Sigma Corp), St Louis MO)pH 7.5、1 mM二硫代蘇糖醇 (DTT, Research Organic INC, Cleveland, OH) 及 0.1% CHAPS(皮爾斯(Pierce), Rockford IL)中進行。針對卡斯帕酶-3, 將8%甘油溶液加入分析緩衝液中以增進酵素穩定性。將65 μ L等量樣本之分析緩衝液及5 μ L等量樣本之含適當抑制劑的DMSO稀釋液定量滴入96孔之培養盤中, 以10 μ L之卡斯帕酶處理, 接著稀釋於分析緩衝液(以活性部位滴定測定為0.5-40 nM之活性蛋白質)中。每個測定中皆包括包含DMSO而不含化合物之控制組。接著於添加適當基質(20 μ L, 最終濃度為1-4 $\times K_M$, 最終分析容積為100 μ L)前將培養盤於37 °C下培養15分鐘以起始反應。於37°C下測量反應速率, 可利用追蹤隨時間而增加的405 nM吸收率(即pNA基質增加率)或是螢光(Ex 390, Em 460)增加率(即AMC基質增加率)。將所獲得之速率相對於抑制劑濃度來加以標繪並將這些資料代入莫理斯(Morrison)緊密束縛方程式(tight-binding equation)以供競爭性抑制劑的計算(莫理斯, J.F., Biochem. Biophys. Acta, 185 269-286頁(1969))。各獨立分析法中所用之基質如下:

卡斯帕酶-1 Suc-YVAD-pNA(Bachem, King of Prussia, PA)
(分析最終濃度為80 μ M);

卡斯帕酶-8 Ac-DEVD-pNA(Bachem, King of Prussia, PA)

(分析最終濃度為 80 μ M)。

表 5：卡斯帕酶-1(c1)及卡斯帕酶-8(c8)抑制性資料。

化合物	Ki C1 (nM)	Ki C8 (nM)
II-1	A	A
II-2	A	A
II-3	A	A
II-4	A	B
II-5	A	B
II-6	A	A
II-7	A	B
II-8	A	B
II-9	A	B
II-10	A	B
II-11	A	C
II-12	A	B
II-13	B	B
II-14	B	A
II-15	A	C
II-16	A	C
II-17	A	A
II-18	A	B
II-19	B	A
II-20	A	A
II-21	A	C
II-22	A	C
II-23	A	C
II-24	A	C
II-25	A	C
II-26	A	A
II-27	A	A
II-28	A	A
II-29	A	A
II-30	A	A
II-31	A	A
II-32	A	A
II-33	A	A
II-34	A	A
II-35	A	A

II-36	A	A
II-37	A	B
II-38	A	A
II-39	A	A
II-40	A	B
II-41	A	A
II-42	A	B
II-43	A	A
II-44	A	A
II-45	A	A
II-46	A	C
II-47	A	A
II-48	A	A
II-49	A	A
II-50	A	C
II-51	A	A
II-52	A	A
II-53	A	C
II-55	A	A
II-56	A	A
II-57	A	A
II-58	A	A
II-59	A	A
II-60	A	A
II-61	A	A
II-62	A	B
II-63	A	B
II-64	B	B
II-65	A	A
II-66	B	A

PBMC細胞分析

人類周邊血液單核細胞 (PBMC) 或富集黏著性單核細胞混合族群之 IL-1 β 分析

藉 ICE 處理 pre-IL-1 β 可使用各種細胞來源於細胞培養中進行測量。由健康供體所獲得之人類 PBMC 可提供摻雜族群之淋巴球亞族及可對許多種類之生理刺激產生反應以製造白細胞介素及細胞素光譜之單核細胞。源自 PBMC 之黏著性

單核細胞可提供正常單核球的豐富來源以供選擇性研究由活化細胞產生之細胞素。

實驗步驟：

製備DMSO或乙醇中之受試化合物的初始稀釋組，隨後再分別稀釋入RPMI-10% FBS培養基(包含2 mM L-麩醯胺酸、10 mM HEPES、50 U及50 ug/ml pen/strep)以產生4倍於最終測試濃度之藥物，其中包含0.4% DMSO或0.4%乙醇。所有藥物稀釋液中之DMSO最終濃度為0.1%。可歸納(參加ICE抑制分析法檢測之)受試化合物的表面 K_i 值之濃縮滴定法通常用來篩檢原始化合物。

一般來說，5-6化合物稀釋液經測試且該分析之細胞組分經重覆測試，各細胞培養之上清液經多次ELISA檢測。

PBMC分離及IL-1分析：

以培養基將由一品脫人類血液(可產生最終體積為40-45 ml之血漿及細胞)所分離之白血球層(Buffy coat)細胞稀釋至80 ml並於LeukoPREP分離管(Becton Dickinson)中各覆蓋上10 ml之細胞懸浮液。於1500-1800 xg下離心15 min後，吸出血漿/培養基層接著再以巴斯德定量吸管(Pasteur pipette)採集單核細胞層並移至15 ml之圓椎形離心管(康寧(Corning))。加入培養基以使體積達到15 ml，藉由倒置溫和混合細胞並於300 x g離心15 min。將PBMC顆粒再懸浮於少量培養基中，計算細胞並調整至 6×10^6 細胞/ml。

進行細胞分析法時，將1.0 ml之細胞懸浮液加入24孔之平底組織培養盤(康寧)之各孔中，0.5 ml受試化合物稀釋液

及 0.5 ml 之 LPS 溶液 (西格瑪 #L-3012; 20 ng/ml 溶液製備於完全 RPMI 培養基中; 最終 LPS 濃度為 5 ng/ml)。添加 0.5 ml 之受試化合物及 LPS 通常即足以混合小孔中的內容物。每個實驗有三組控制組混合物, 可僅以 LPS、溶劑載劑控制組及/或額外培養基將最終培養容積調整為 2.0 ml。細胞培養係於 5% CO₂ 存在的情況下於 37°C 中培養 16-18 hr。

於培養期結束, 採集細胞並移至 15 ml 之圓錐形離心管中。於 200 xg 下離心 10 min 後, 採集上清液並移至 1.5 ml 微量離心管 (Eppendorf tubes)。應注意細胞顆粒可用於生化評估細胞質液抽出物中的前-IL-1 β 及/或成熟 IL-1 β 含量, 可利用西方墨點法 (Western blotting) 或含 pre-IL-1 β 特異性抗血清之 ELISA 法。

黏著單核細胞之分離:

PBMC 之分離及製備係如上述。首先將培養基 (1.0 ml) 加入孔中, 再接著加入 0.5 ml 之 PBMC 懸浮液。於培養 1 小時後, 輕輕搖動培養盤並由各孔中吸除未附著之細胞。接著以 1.0 ml 之培養基輕輕沖洗小孔三次最後再懸浮於 1.0 ml 之培養基中。黏著細胞之增富通常可產生每孔 2.5-3.0 x 10⁵ 個細胞。添加受試化合物、LPS、細胞培養條件及上清液之處理步驟如上述。

ELISA:

匡提動套組 (Quantikine kits, R&D 系統) 可用於測量成熟 IL-1 β 。依廠商說明進行分析。在 PBMC 及黏著單核細胞陽性控制組中皆可觀察到成熟 IL-1 β 濃度為約 1-3 ng/ml。以

ELISA分析法分別測試來自 LPS-陽性控制組之上清液的 1 : 5、1 : 10及1 : 20稀釋倍數以選出該測試盤中最佳之上清液稀釋倍數。

該化合物之抑制效力可以 IC_{50} 值表示，該值所代表的抑制劑濃度可使上清液中所檢測出之成熟IL-1 β 僅為陽性控制組之50%。

精於此藝之臨床人員應瞭解由細胞分析所獲得之數值取決於多種因素。該數值未必代表精密定量結果。

經選出之本發明化合物經測試可抑制IL-1 β 自PBMC釋出， IC_{50} 值介於300 nM至4 μ M。

IL-1 β 產生之全血分析

本發明化合物之全血分析 IC_{50} 值可使用下述方法獲得：

目的：

全血分析法為一種簡單的方法，其可測量IL-1 β (或其它細胞素)的產生與可能之抑制劑的活性。該分析系統之複雜性以及其完整配合淋巴細胞及炎症細胞種類、血漿蛋白及紅血球範圍使其成為能反應人類活體內生理狀況之一種理想的試管內表現。

材料：

無熱原注射器(~ 30 cc)

含凍乾Na₂EDTA(4.5 mg/10 ml試管)之無熱原無菌真空管

人類全血樣本(~ 30-50 cc)

1.5 ml微量離心管

受試化合物儲備溶液(~ 25mM in DMSO或其它溶劑)

不含內毒素之氯化鈉溶液(0.9%)及HBSS

脂多醣(西格瑪；Cat.# L-3012)儲備溶液，濃度1 mg/ml
之HBSS溶液

IL-1 β ELISA套組 (R & D系統；Cat # DLB50)

TNF α ELISA套組 (R & D系統；Cat # DTA50)

水浴或培養器

全血分析法之實驗步驟：

將培養器或水浴設定於30°C。將等量樣本之0.25 ml血液裝入1.5 ml微量離心管中。注意：每裝入二個等量樣本後須倒置全血樣本試管。若細胞有沉澱且未均勻懸浮，則於複製樣本中可產生差異。使用容積式滴定管亦可將等量複製樣本間之差異減至最小。

藉連續稀釋於無菌無熱源食鹽水中製備藥物稀釋液。可歸納(參加ICE抑制分析法檢測之)受試化合物的表面K_i值之稀釋序列通常用來篩檢原始化合物。對極端疏水性之化合物而言，製備化合物稀釋液時可採用由相同供血者所獲得之新鮮血漿或含PBS之5% DMSO以增加可溶性。

添加25 μ l之受試化合物稀釋液或載劑控制組並輕輕地混合樣本。接著加入5.0 μ l LPS溶液(250 ng/ml新鮮製備庫存：5.0 ng/ml最終濃度LPS)並再次混合。將該試管於30°C下水浴中培養16-18 hr並偶爾混合一下。或者，將該試管置於設定於4 rpm之旋轉器中，培養期相同。該分析應連同下列控制組一式雙份或一式三份：負控制組-不含LPS；正控制組-不含受試抑制劑；載劑控制組-用於本實驗中最高濃度

之DMSO或化合物溶劑。於所有控制組試管中添加額外的食鹽水使控制組及實驗組全血受試樣本之容積符合標準。

於培養期後，將全血樣本於微量離心管中於~2000 rpm下離心10分鐘，將血漿移至新的微量離心管中，若有需要可於1000 x g離心以使殘留之血小板顆粒化。於以ELISA測定細胞素濃度前血漿樣本可冷凍貯存於-70°C。

ELISA：

R & D系統(614 McKinley Place N.E. Minneapolis, MN 55413)匡提勤套組可用於測量IL-1 β 及TNF- α 。分析係按照廠商說明進行。自一系列的個體之陽性控制組中可觀察到IL-1 β 濃度為~ 1-5 ng/ml。所有樣本之1：200稀釋之血漿通常足供使ELISA實驗結果落在ELISA標準曲線之線性範圍內。若於全血分析中觀察到差異，可能必須將標準稀釋液最佳化。尼拉德(Nerad), J.L.等人，J. Leukocyte Biol., 52, 第687-692頁(1992)。

經選出之本發明化合物在測試對全血中釋出的IL-1 β 之抑制性後IC₅₀值介於1 μ M至40 μ M。

活體內分析法

本發明化合物可於如見述於WO 99/47545中之活體內分析法進行測試。

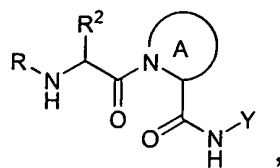
WO 99/47545及所有其它在此引用的文件在此以引用的方式併入本文中。

當吾人敘述一些本發明具體實施例時，顯而易見的我們所提供之基本實例可加以改變以提供其它可利用本發明化

合物及方法之具體實施例。因此，應瞭解本發明範圍係由所附申請專利範圍所定義而非上述實例所提出之特定具體實施例。

五、中文發明摘要：

本發明係提供如下式I之化合物：



其中之變數如本文中所定義。本發明亦提供用於製備式I化合物及其中間產物的方法、包括這些化合物之醫藥組合物，及使用該化合物及組合物之方法。

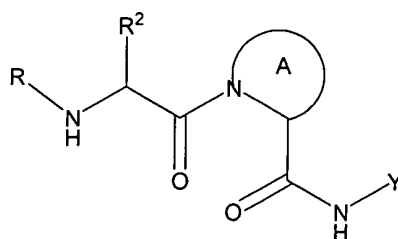
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

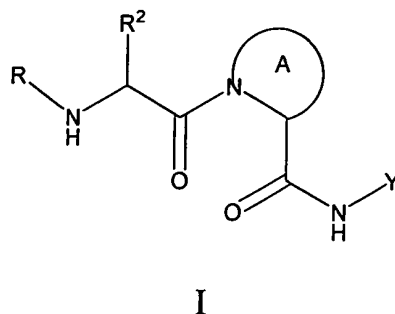


I

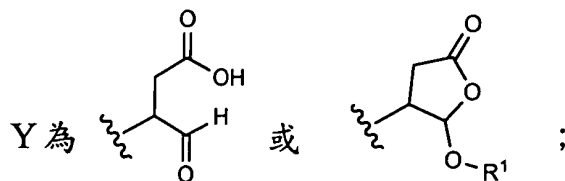
十、申請專利範圍：

公告本

1. 一種式I化合物：

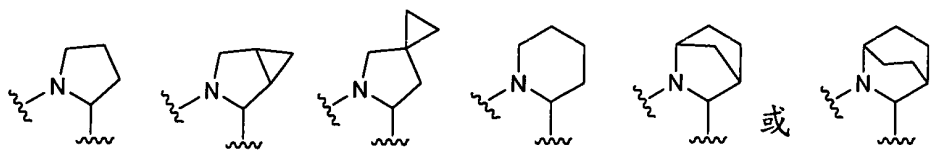


其中：

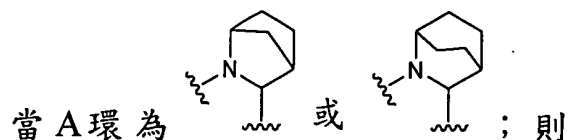


R^1 為 H、 C_{1-12} 脂族基團、 C_{3-10} 環脂族基團、 C_{6-10} 芳基、5-10 員之雜環基、5-10 員之雜芳基、(C_{3-10} 環烷基)-(C_{1-12} 脂族基團)-、環烯基-(C_{1-12} 脂族基團)-、(C_{6-10} 芳基)-(C_{1-12} 脂族基團)-、(5-10 員之雜環基)-(C_{1-12} 脂族基團)-或(5-10 員之雜芳基)-(C_{1-12} 脂族基團)-，其中任何氫原子可視需要各獨立以 R^8 取代而任一組與相同原子結合之二個氫原子可視需要各獨立以羰基取代；

A 環為：

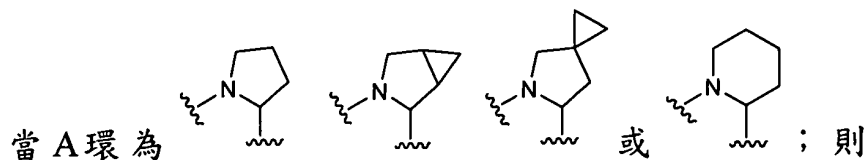


其中於各環中，任何氫原子可視需要各獨立以 R^4 取代而任一組與相同原子結合之二個氫原子可視需要各獨立以羰基取代；

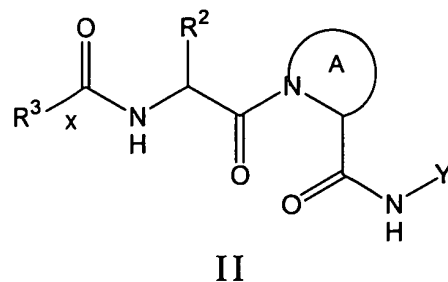


R 為 $R^3C(O)-$ 、 $HC(O)-$ 、 R^3SO_2- 、 $R^3OC(O)-$ 、 $(R^3)_2NC(O)-$ 、 $(R^3)(H)NC(O)-$ 、 $R^3C(O)C(O)-$ 、 R^3- 、 $(R^3)_2NC(O)C(O)-$ 、 $(R^3)(H)NC(O)C(O)-$ 或 $R^3OC(O)C(O)-$ ；

R^3 為 C_{1-12} 脂族基團、 C_{3-10} 環脂族基團、 C_{6-10} 芳基、5-10 員之雜環基、5-10 員之雜芳基、 $(C_{3-10}$ 環脂族基團)- $(C_{1-12}$ 脂族基團)-、 $(C_{6-10}$ 芳基)- $(C_{1-12}$ 脂族基團)-、(5-10 員之雜環基)- $(C_{1-12}$ 脂族基團)- 或 (5-10 員之雜芳基)- $(C_{1-12}$ 脂族基團)-；或二個與相同原子結合之 R^3 基團與該原子共同形成 3-10 員之芳環或非芳環；其中任一環可視需要與 C_{6-10} 芳基、5-10 員之雜芳基、 C_{3-10} 環烷基或 5-10 員之雜環基稠合；其中最多達 3 個脂族基團碳原子可以選自由 O、N、 NR^9 、S、SO 及 SO_2 組成之基團取代，其中 R^3 係以最多達 6 個各獨立選自 $R^{8'}$ 之取代基取代；



R 為 $R^3C(O)-$ ，如式 II 所示，



而 R^3 為苯基、噻吩或吡啶，其中各環可視需要以最多達 5 個獨立選自 $R^{8'}$ 之基團取代，而其中鄰接於 x 鍵之苯基、噻吩或吡啶上的至少一個位置係以 R^{12} 取代，其中 R^{12} 含有不超過 5 個直鏈原子；

R^4 為鹵素、 $-OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^9$ 、1,2-亞甲二氧基、1,2-亞乙二氧基、 $-N(R^9)_2$ 、 $-SR^9$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2N(R^9)_2$ 、 $-SO_3R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)C(O)R^9$ 、 $-C(O)C(O)OR^9$ 、 $-C(O)C(O)N(R^9)_2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^9$ 、 $-C(S)R^9$ 、 $-C(S)OR^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-OC(O)N(R^9)_2$ 、 $-C(S)N(R^9)_2$ 、 $-(CH_2)_{0.2}NHC(O)R^9$ 、 $-N(R^9)N(R^9)COR^9$ 、 $-N(R^9)N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-N(R^9)N(R^9)CON(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)SO_2R^9$ 、 $-N(R^9)SO_2N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-N(R^9)C(S)R^9$ 、 $-N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(S)N(R^9)_2$ 、 $-N(COR^9)COR^9$ 、 $-N(OR^9)R^9$ 、 $-C(=NH)N(R^9)_2$ 、 $-C(O)N(OR^9)R^9$ 、 $-C(=NOR^9)R^9$ 、 $-OP(O)(OR^9)_2$ 、 $-P(O)(R^9)_2$ 、 $-P(O)(OR^9)_2$ 或 $-P(O)(H)(OR^9)$ ；

R^2 為 $-C(R^5)(R^6)(R^7)$ 、 C_{6-10} 芳基、5-10員之雜芳基或 C_{3-7} 環烷基；

R^5 為 H 或 C_{1-6} 直鏈或支鏈烷基；

R^6 為 H 或 C_{1-6} 直鏈或支鏈烷基；

R^7 為 $-CF_3$ 、 $-C_{3-7}$ 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10員之雜芳基、雜環或 C_{1-6} 直鏈或支鏈烷基，其中烷基之各碳原子可視需要各獨立以 R^{10} 取代；

或者 R^5 及 R^7 可與其所附著之碳原子共同形成 3-10員之環脂族基團；

R^8 及 $R^{8'}$ 各獨立為鹵素、 $-OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^9$ 、1,2-亞甲二氧基、1,2-亞乙二氧基、 $-N(R^9)_2$ 、 $-SR^9$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2N(R^9)_2$ 、 $-SO_3R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、
 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{N}(\text{R}^9)\text{COR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{N}(\text{R}^9)\text{CON}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{S})\text{R}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(\text{COR}^9)\text{COR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^9)\text{R}^9$ 、
 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^9)\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^9)\text{R}^9$ 、
 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^9)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^9)_2$ 及 $-\text{P}(\text{O})(\text{H})(\text{OR}^9)$ ；

R^9 為氫、 C_{1-12} 脂族基團、 C_{3-10} 環脂族基團、 C_{6-10} 芳基、
 5-10員之雜環基、5-10員之雜芳基、(C_{3-10} 環脂族基團)-、(C_{1-12} 脂族基團)-、(C_{6-10} 芳基)-、(C_{1-12} 脂族基團)-、(5-10員之雜環基)-、(C_{1-12} 脂族基團)-或雜芳基-(C_{1-12} 脂族基團)-；其中任何氫原子可視需要及各獨立以 R^8 取代而任一組與相同原子結合之二個氫原子可視需要各獨立以羰基取代；

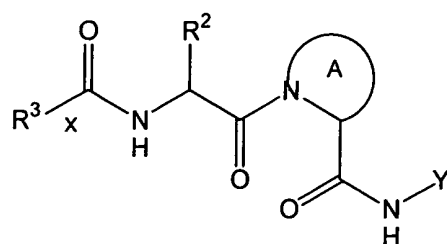
R^{10} 為鹵素、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{R}^{11}$ 或 $-\text{SR}^{11}$ ；其中 R^{11} 為 C_{1-4} -脂族基團-；且

R^{12} 為鹵素、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SR}^9$ ；

其中雜環基係包含1、2或3個各自獨立選自 N 、 $\text{N}(\text{R}^9)$ 、 O 、 S 、 SO 及 SO_2 之雜原子；且

其中雜芳基係包含1、2或3個各自獨立選自 N 、 $\text{N}(\text{R}^9)$ 、 O 、 S 、 SO 及 SO_2 之雜原子。

2. 如請求項1之化合物，其中之R為 $R^3C(O)-$ ；而 R^3 為 C_{6-10} 芳基或5-10員之雜芳基，其中 R^3 之任何氫原子可視需要各獨立以 $R^{8'}$ 取代。
3. 如請求項1之化合物，其為式II化合物：



II

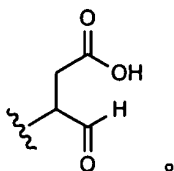
- 其中 R^3 為苯基、噻吩或吡啶，其中各環可視需要以最多達5個各獨立選自 $R^{8'}$ 之基團取代，而其中鄰接於x鍵之苯基、噻吩或吡啶上至少有一個位置可以 R^{12} 取代，其中 R^{12} 含有不超過5個直鏈原子。
4. 如請求項1-3項中任一項之化合物，其中Y為
-
5. 如請求項4之化合物，其中 R^1 為 C_{1-12} 脂族基團或 C_{3-10} 環烷基，其中各基團可視需要以1-3個獨立選自 R^8 之基團取代。
6. 如請求項5之化合物，其中 R^1 為可視需要以1-3個各獨立選自 R^8 之基團取代的直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷基。
7. 如請求項6之化合物，其中 R^1 為未取代之直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷基。
8. 如請求項7之化合物，其中 R^1 為乙基、異丙基、正丙基或正丁基。

9. 如請求項8之化合物，其中 R^1 為乙基。

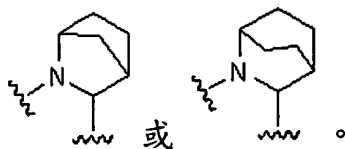
10. 如請求項4之化合物，其中 R^8 為鹵素、 $-OR^9$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 或 $-R^9$ 。

11. 如請求項10之化合物，其中 R^8 為苯甲基。

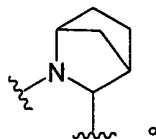
12. 如請求項1-3中任一項之化合物，其中Y為



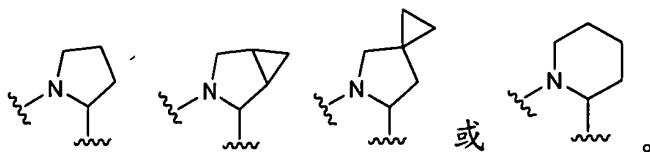
13. 如請求項1-3中任一項之化合物，其中A環為



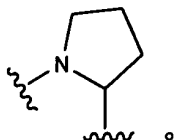
14. 如請求項13之化合物，其中A環為可視需要以 R^4 取代之



15. 如請求項1-3中任一項之化合物，其中A環為可視需要以 R^4 取代之



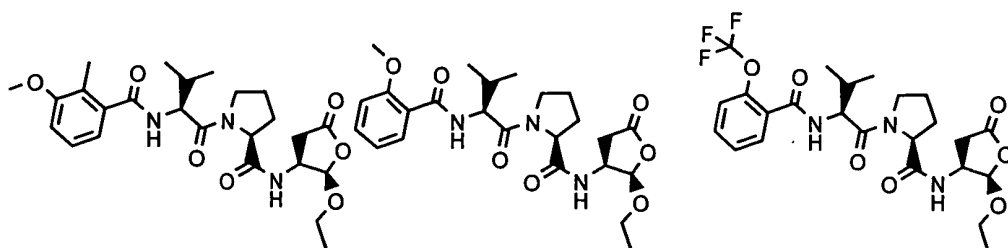
16. 如請求項15之化合物，其中A環為可視需要以 R^4 取代之

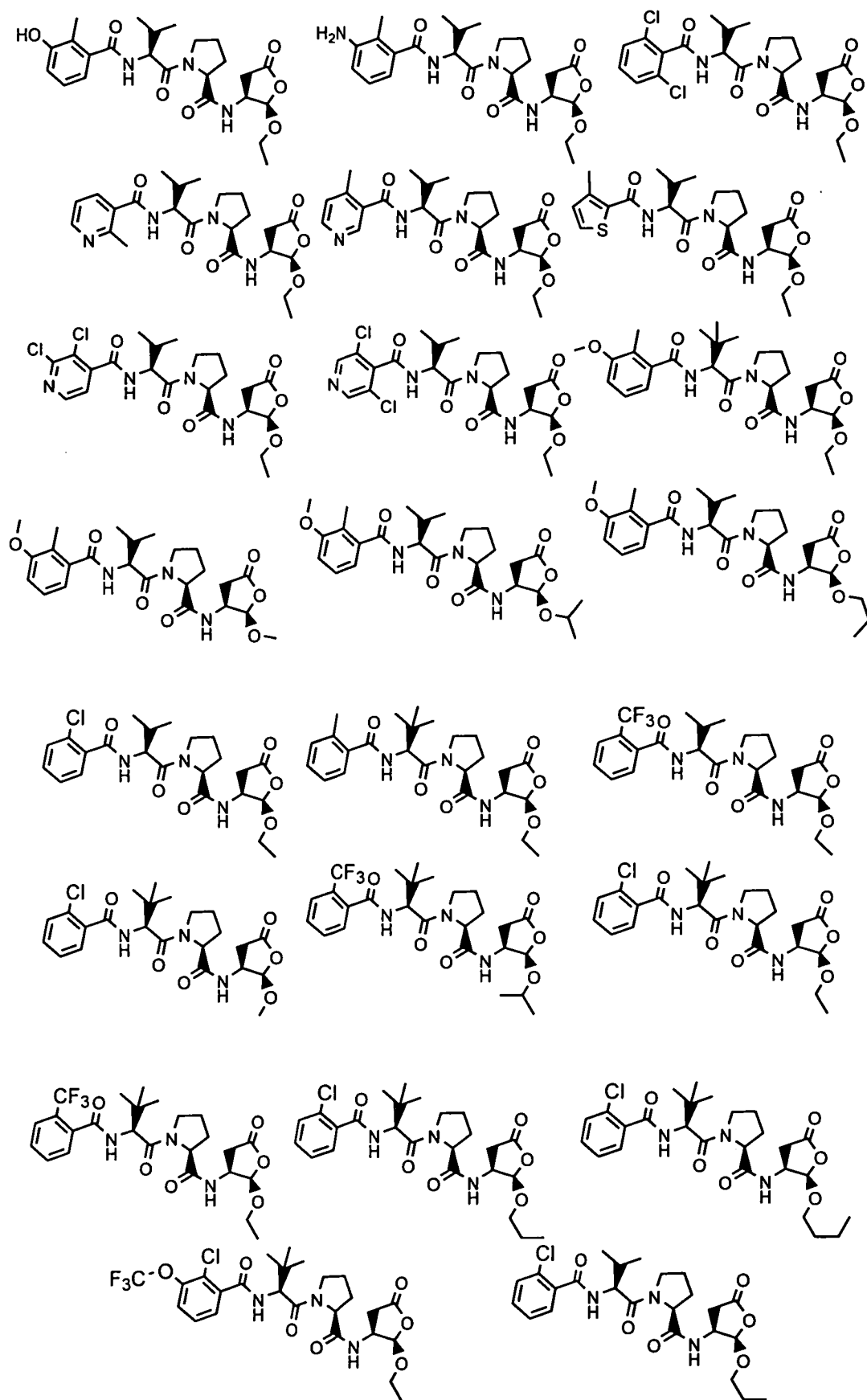


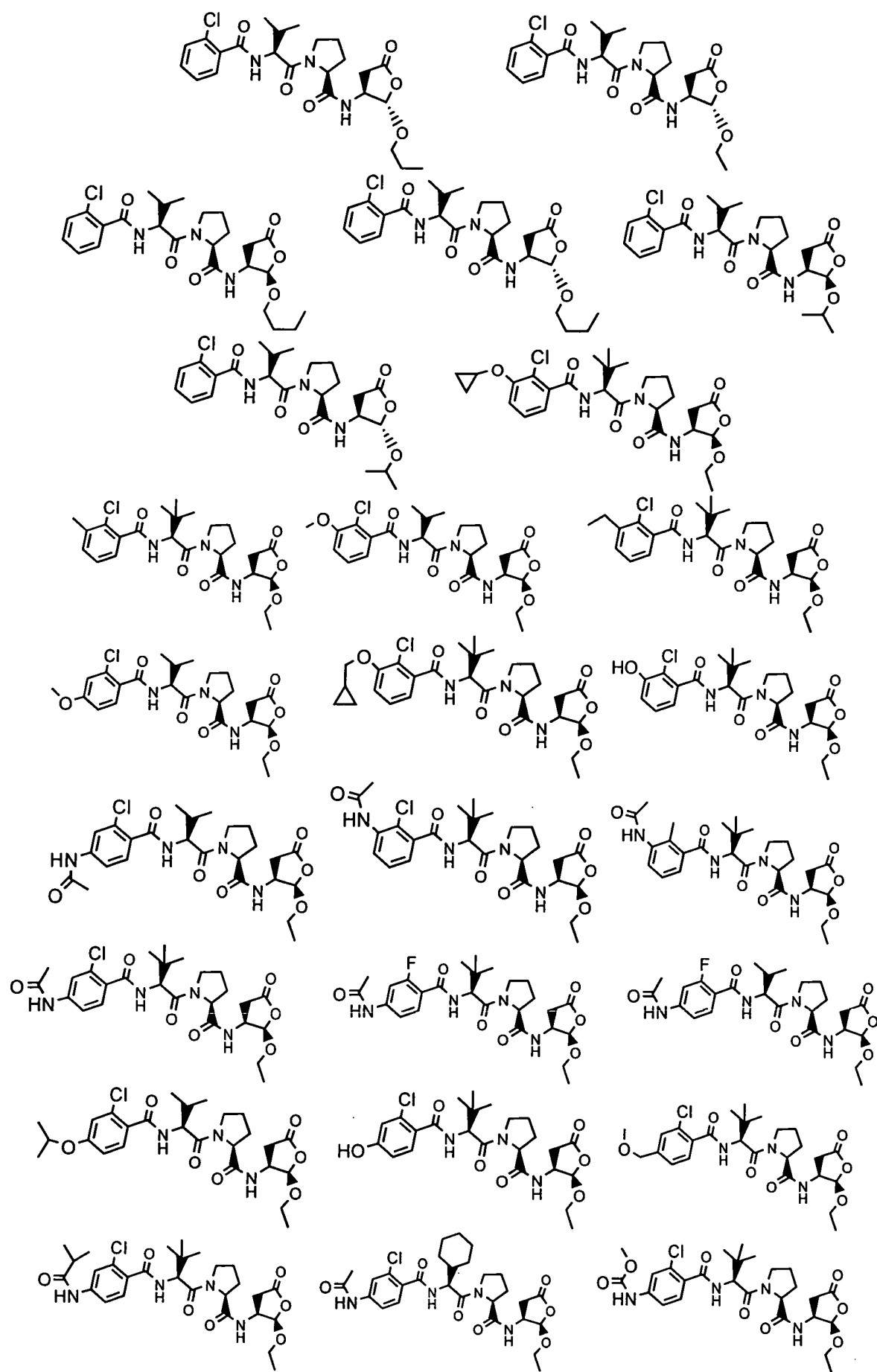
17. 如請求項13之化合物，其中 R^4 為鹵素、 $-OR^9$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^9$ 或 $-SR^9$ 。

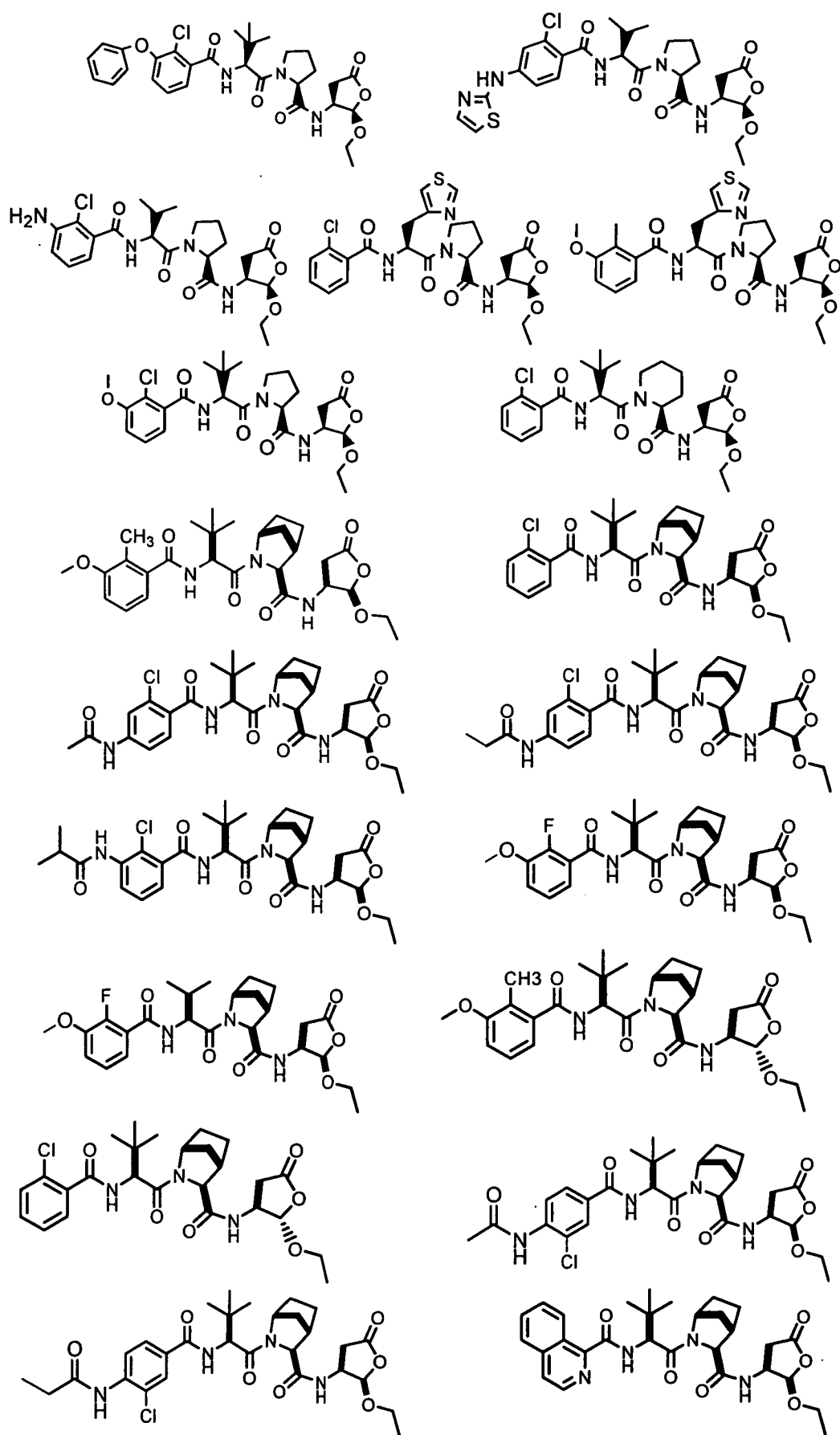
18. 如請求項17之化合物，其中 R^4 為H。

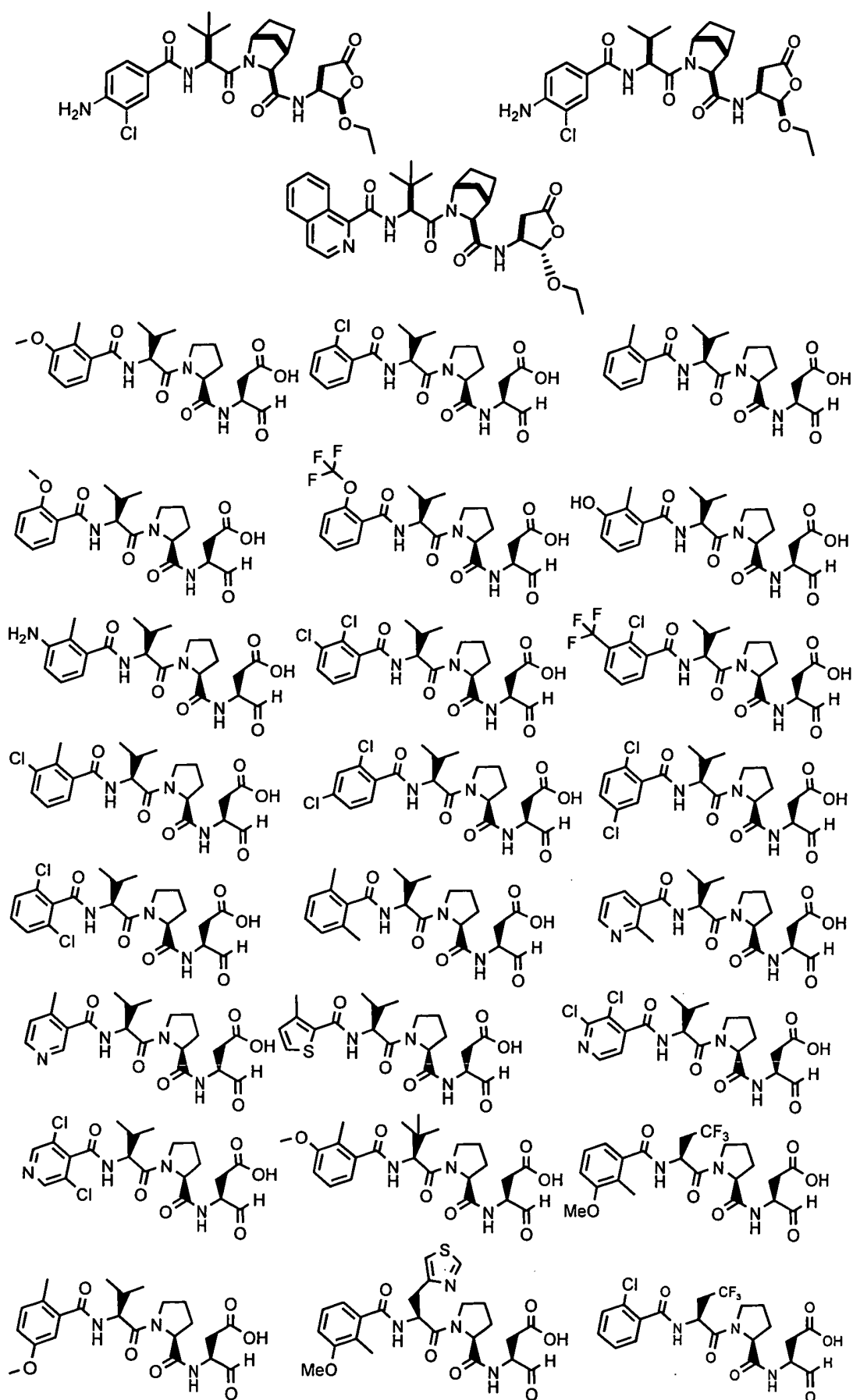
19. 如請求項1-3中任一項之化合物，其中 R^2 為 C_{3-4} 支鏈烷基。
20. 如請求項1-3中任一項之化合物，其中 R^5 為H或 $-CH_3$ ， R^6 為 $-CH_3$ ，而 R^7 為 $-CH_3$ 。
21. 如請求項1-3中任一項之化合物，其中 R^{12} 含有不超過4個直鏈原子。
22. 如請求項21之化合物，其中 R^{12} 含有不超過3個直鏈原子。
23. 如請求項22之化合物，其中 R^{12} 為 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-Cl$ 或 $-F$ 。
24. 如請求項23之化合物，其中 R^{12} 為 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-Cl$ 或 $-F$ 。
25. 如請求項24之化合物，其中 R^{12} 為 $-CH_3$ 、 $-Cl$ 或 $-F$ 。
26. 如請求項1-3中任一項之化合物，其中各 $R^{8'}$ 各獨立為鹵素、 $-OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R^9$ 、1,2-亞甲二氧基、1,2-亞乙二氧基、 $-N(R^9)_2$ 、 $-SR^9$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2N(R^9)_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)C(O)N(R^9)_2$ 、 $-C(O)N(R^9)_2$ 、 $-OC(O)N(R^9)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^9$ 、 $-N(R^9)SO_2R^9$ 、 $-N(R^9)SO_2N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 、 $-N(R^9)C(O)R^9$ 或 $-N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ 。
27. 如請求項26之化合物，其中各 $R^{8'}$ 各獨立為 $-NH_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(O)R^9$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^9$ 、 $-CF_3$ 、 $-R^9$ 、 $-SR^9$ 或鹵素。
28. 一種化合物，其係選自

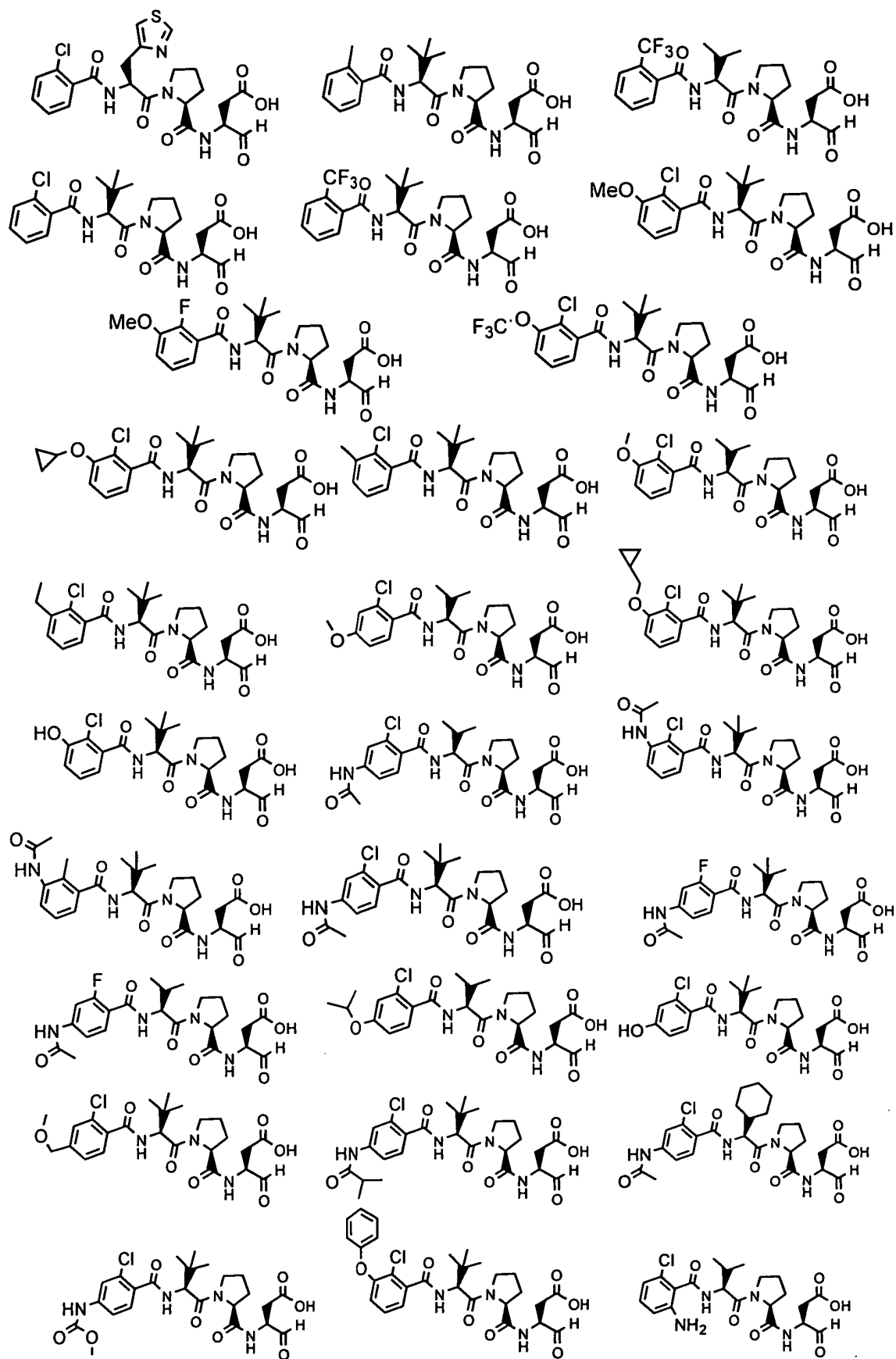


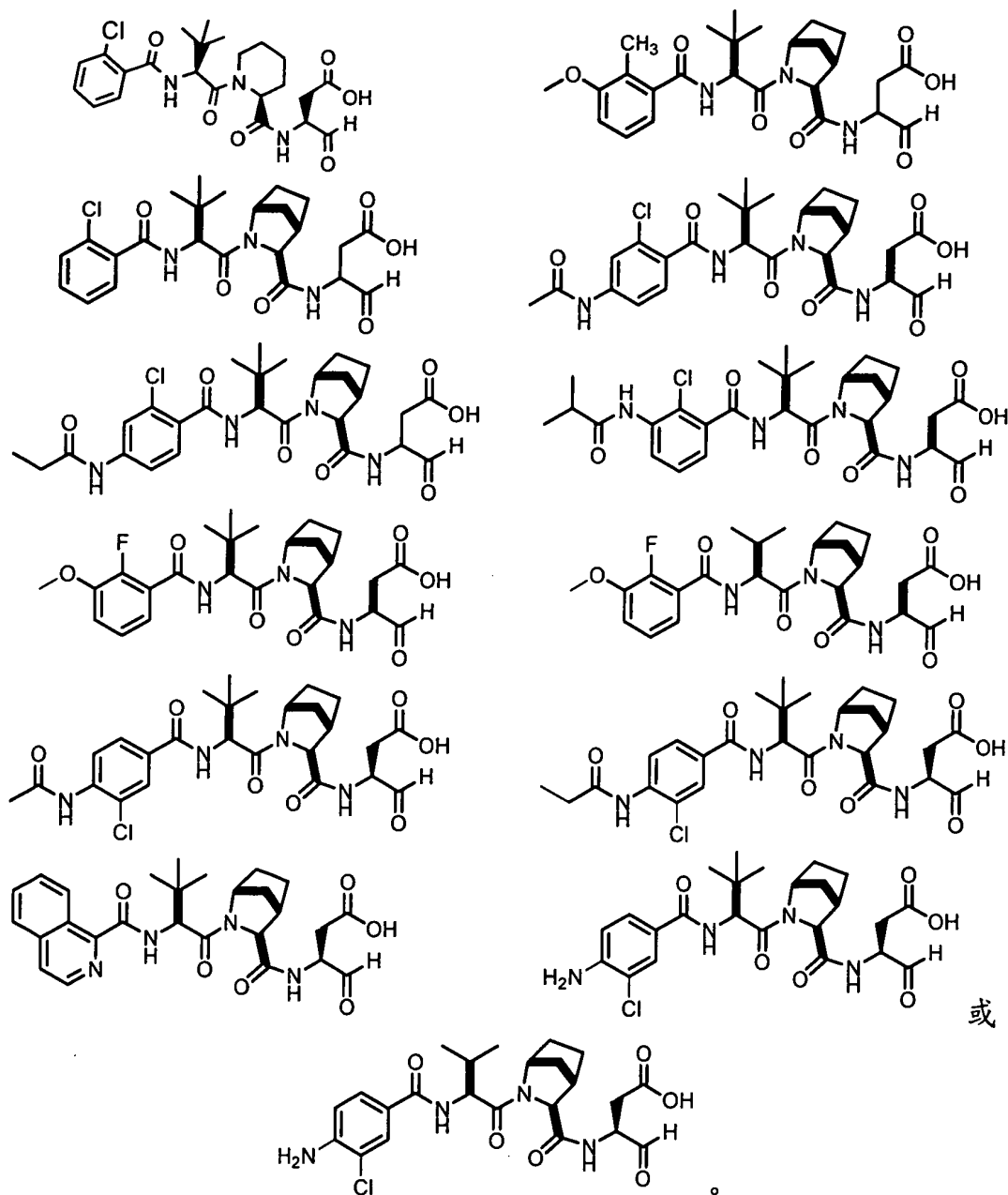












29. 一種醫藥組合物，其包括：

- a) 一種如請求項1-28中任一項之化合物；及
- b) 一種醫藥可接受載體、佐劑或載劑。

30. 一種如請求項1-28中任一項之化合物或如請求項29之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療下列疾病之藥劑：
骨關節炎、胰臟炎、成人呼吸窘迫症候群、類風濕性關節炎、硬皮病、糖尿病、肝炎、炎症性腸病、克隆氏症、

牛皮癬、移植物對抗宿主疾病、器官移植排斥、骨質疏鬆症、多發性骨髓細胞瘤-相關之骨質流失、敗血症、敗血性休克、阿滋海默氏症、亨丁頓氏病、心肌缺血、心肌梗塞、動脈硬化、冠狀動脈繞道手術相關之併發症、肌萎縮性脊髓側索硬化症 (ALS)、多發性硬化症、因中風引起之神經損傷、潰瘍性大腸炎、創傷性腦損傷或腎病。

31. 一種如請求項1-28中任一項之化合物或如請求項29之醫藥組合物之用途，其係用於製備抑制卡斯帕酶-媒介功能之藥劑。

32. 一種保存細胞之方法，該方法之步驟包括將細胞浸浴於如請求項1-28中任一項之化合物或其醫藥可接受衍生物的組合物中。

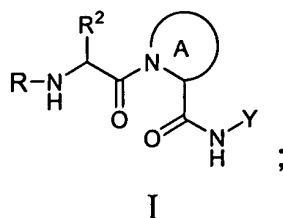
33. 如請求項32之方法，其中該細胞為：

- a) 器官；或
- b) 血液產物。

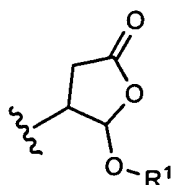
34. 如請求項32或33之方法，其中該組合物包括一附加之治療劑。

35. 如請求項30之用途，其中該藥劑包括一附加之治療劑。

36. 一種製備如下式I化合物之方法：

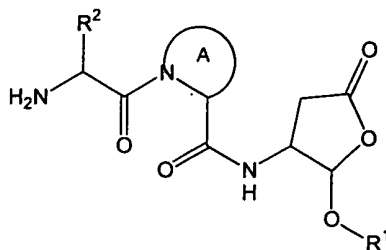


其中 Y 為：



而其它變數定義如請求項2-11或13-27中任一項；

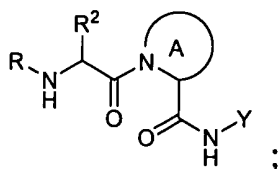
其包括將式1化合物(其中之變數定義如請求項2-11或13-27中任一項)：



1

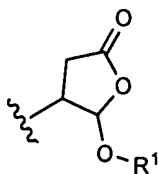
；與式RX化合物(其中X為OH或適當之衍生物或離去基團)反應，其反應條件須適於耦合胺與酸(當X為OH時)或胺與適當之酸衍生物(當X為一適當之離去基團時)，以產生式I化合物。

37. 一種製備式I化合物之方法：



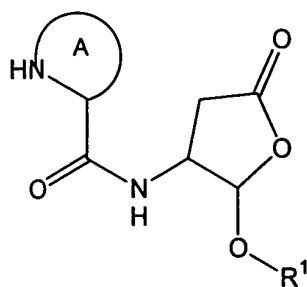
I

其中Y為：



而其它變數定義如請求項1-11或13-27中任一項；

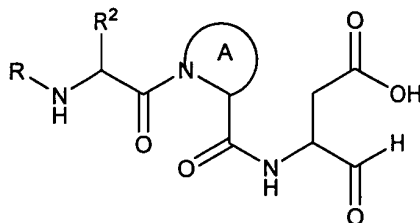
其包括將式7-A化合物(其中之變數如請求項1、5-9中任一項所定義)：



7-A

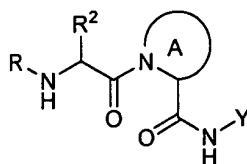
與式 $\text{RNHCH(R}^2\text{)C(O)X}$ 化合物 (其中 X 為 OH 或適當之衍生物或離去基團) 反應，其反應條件須適於耦合胺與酸 (當 X 為 OH 時) 或胺與適當之酸衍生物 (當 X 並非 OH 時)，以產生式 I 化合物。

38. 一種製備式 II 化合物之方法：



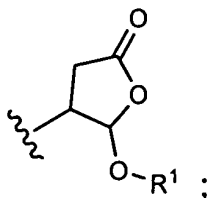
II

其中變數之定義如請求項 1-3 或 12-27 中任一項，其包括將式 I 化合物：



I

其中 Y 為：



其中 R^1 定義如請求項 1 或 5-9 中任一項，於水解反應條件下進行反應，以產生式 II 化合物。