



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201716390 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：105121791

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 11 日

(51)Int. Cl.：

C07D307/68 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

C07D407/12 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

C07F9/655 (2006.01)

C07F9/6558 (2006.01)

A61K31/341 (2006.01)

A61K31/357 (2006.01)

A61K31/4025(2006.01)

A61K31/4155(2006.01)

A61K31/4178(2006.01)

A61K31/4196(2006.01)

A61K31/422 (2006.01)

A61K31/443 (2006.01)

A61K31/455 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61K31/538 (2006.01)

A61K31/665 (2006.01)

A61K31/675 (2006.01)

(30)優先權：2015/07/09

美國

62/190,345

(71)申請人：葛蘭素史克智慧財產（第二）有限公司（英國）GLAXOSMITHKLINE

INTELLECTUAL PROPERTY (NO. 2) LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：多納特利 卡拉 DONATELLI, CARLA A. (US)；多戴爾 莎拉 DOWDELL, SARAH

E. (US)；艾爾邦 馬克 ELBAN, MARK (US)；希爾菲克 馬克 HILFIKER, MARK

A. (US)；黃 特拉姆 HOANG, TRAM H. (US)；賀特 丹尼斯 HOLT, DENNIS

ALAN (US)；曼斯 莎拉達 MANN, SHARADA (US)；馬克斯 安卓 MARCUS,

ANDREW (US)；波特吉 克瑞格 POTTEIGER, CRAIG (US)；山傑 雷諾

SHENJE, RAYNOLD (ZW)；瓦許布恩 大衛 WASHBURN, DAVID G. (US)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：64 項 圖式數：0 共 408 頁

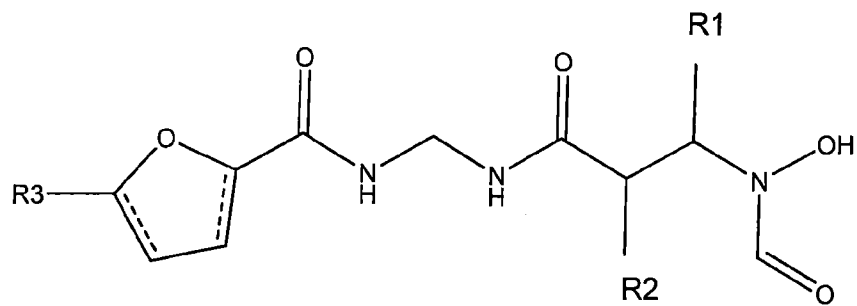
(54)名稱

化合物、組成物及方法

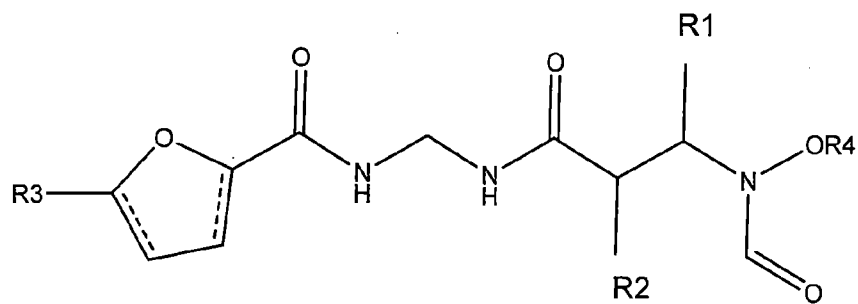
COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS

(57)摘要

一種式(I)與(II)化合物：



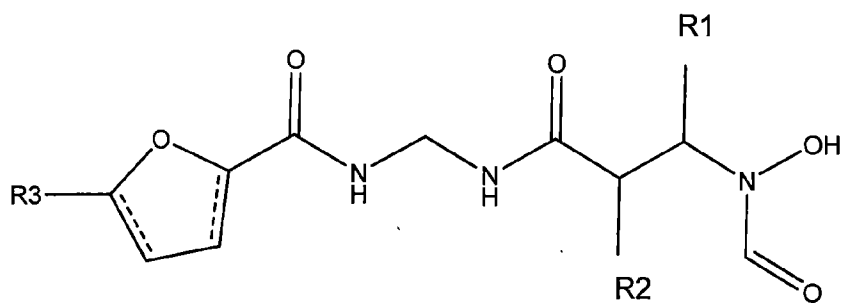
(I)



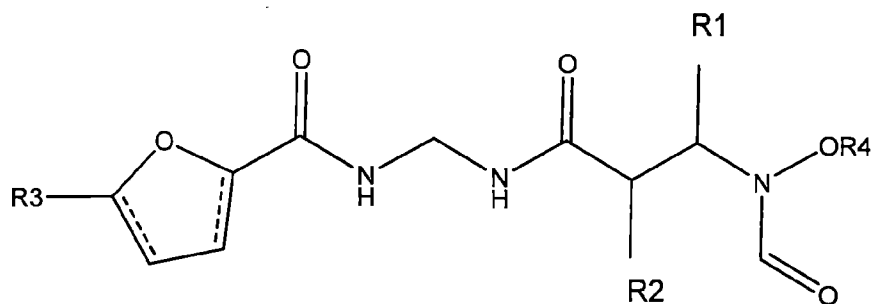
(II)

及其鹽類；其等之製造方法與使用方法，包括其於抑制 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 及於治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關疾病上之用途。

Compounds of Formulas (I) and (II):



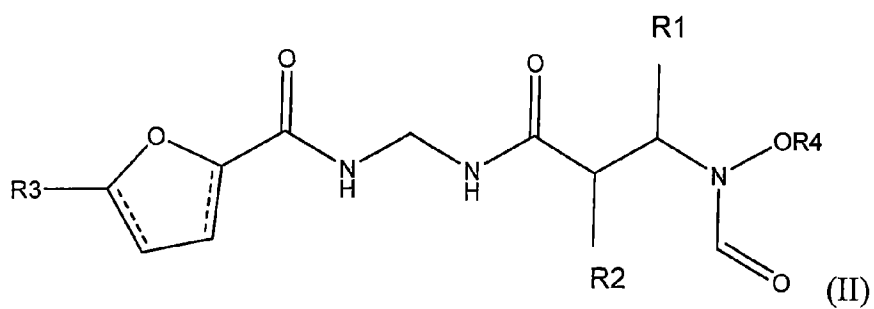
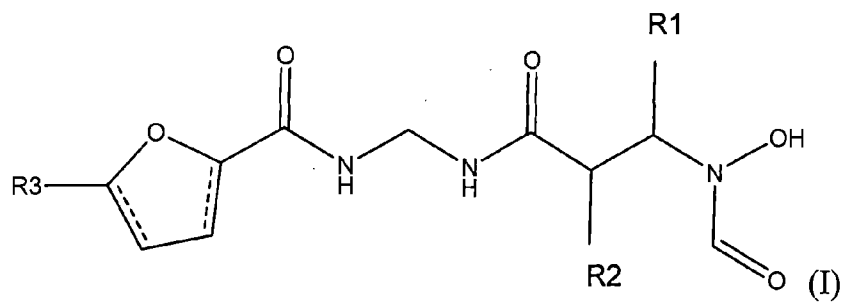
(I)



(II)

and salts thereof; methods of making and using the same, including use for inhibiting BMP1, TLL1 and/or TLL2 and in treatment of diseases associated with BMP1, TLL1 and/or TLL2 activity.

特徵化學式：



201716390

發明摘要

※ 申請案號：105121791

※ 申請日：105/07/11

※IPC 分類：

C07D 307/68 (2006.01) A61K 31/4178 (2006.01)
 C07D 405/12 (2006.01) A61K 31/4196 (2006.01)
 C07D 407/12 (2006.01) A61K 31/422 (2006.01)
 C07D 413/12 (2006.01) A61K 31/443 (2006.01)
 C07F 9/655 (2006.01) A61K 31/455 (2006.01)
 C07F 9/6558 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
 A61K 31/341 (2006.01) A61K 31/538 (2006.01)
 A61K 31/357 (2006.01) A61K 31/665 (2006.01)
 A61K 31/4025 (2006.01) A61K 31/675 (2006.01)
 A61K 31/4155 (2006.01)

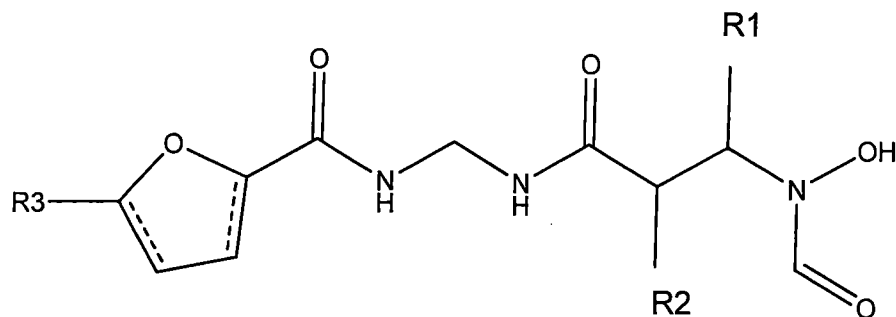
【發明名稱】（中文/英文）

化合物、組成物及方法

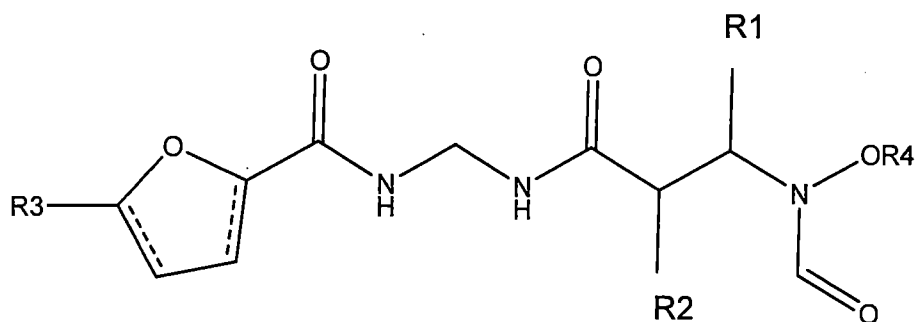
COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS

【中文】

一種式(I)與(II)化合物：



(I)

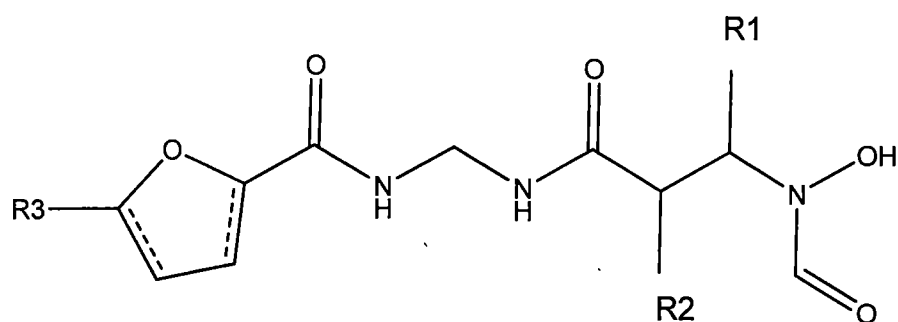


(II)

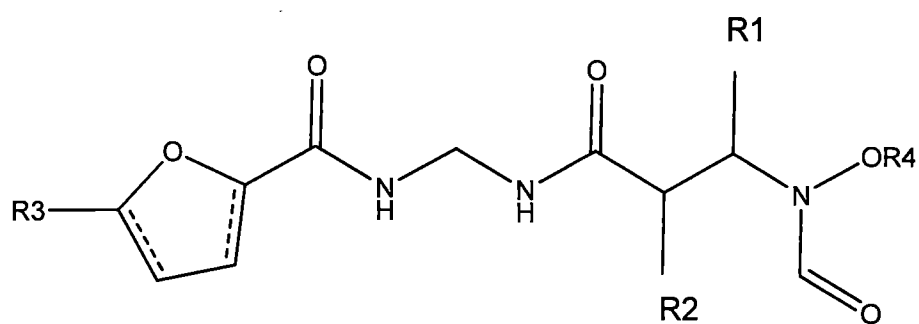
及其鹽類；其等之製造方法與使用方法，包括其於抑制 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 及於治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關疾病上之用途。

【英文】

Compounds of Formulas(I)and(II):



(I)



(II)

and salts thereof; methods of making and using the same, including use for inhibiting BMP1, TLL1 and/or TLL2 and in treatment of diseases associated with BMP1, TLL1 and/or TLL2 activity.

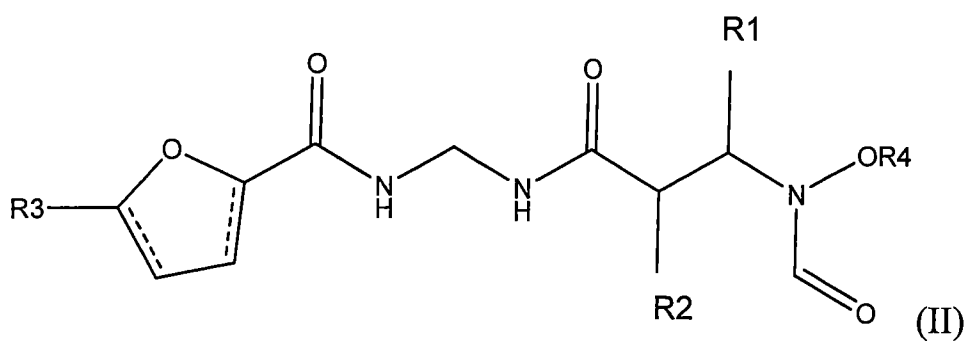
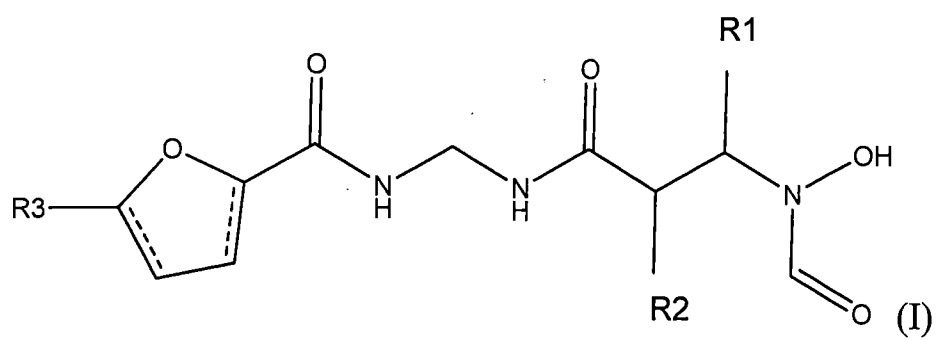
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

化合物、組成物及方法

COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS

【技術領域】

【0001】 本發明係有關一種抑制 BMP1(亦稱為 BMP-1、骨形態形成蛋白質 1(bone morphogenic protein 1)、骨形態發生蛋白質 1(bone morphogenetic protein 1)、膠原蛋白原 C-蛋白酶、與膠原蛋白原 C-內切肽酶)、Tolloid-樣 1(TLL1)及/或 Tolloid-樣 2(TLL2)金屬蛋白酶(包括同型，特定言之由 RNA 剪接變體編碼之多種同型)之化合物及/或其組成物，及其等之製造與使用方法。

【先前技術】

【0002】 纖維膠原蛋白為支持組織整體性及維持細胞微環境之正常生理功能之細胞外基質之必要部份。膠原蛋白 I-III 係纖維膠原蛋白蛋白質家族之主要同型，其係呈包含 N-末端及 C-末端前肽之膠原蛋白原前體合成。膠原蛋白原在轉錄後再經脯胺酸羥基化修飾，並分泌至血管周間隙，進一步處理。膠原蛋白之 N-末端前肽隨後再被 ADAMTS(帶有凝血酶敏感蛋白重複序列之整合素與金屬蛋白酶(A Distintegrin and Metalloproteinase with ThromboSpondin repeats))家族蛋白酶裂解，而 C-末端前肽則被 Tolloid 金屬蛋白酶家族(包括 BMP1、TLL1 與 TLL2)處理(Hopkins, D.R.等人之 Matrix Biology, 2007, 26, 508-523)。裂解 N-末端與 C-末端兩個前肽可以進一步使膠原蛋白成熟，在離胺酸殘基上造成交鏈，形成不可溶之原纖維結構(Shoulders, M.D.等人之 Annual Review of Biochemistry, 2009, 78, 929-958)。

【0003】 其中 BMP1、TLL1 與 TLL2 蛋白質係由不同基因編碼，此家族亦包括 BMP1 同型，包括由相同基因產物交替剪切形成之 BMP1 之多重同型(參見例如：Takahara, K.等人之 The Journal of Biological Chemistry, 1994, 269.

32572-32578；及 Cvetjeticanin, B.等人之 Medical Hypotheses, 2014, 83, 656-658)。最初發現之 BMP1 型稱為 BMP-1-1 或 BMP1-1。其他由剪切變體 RNA 轉錄本編碼之 BMP1 同型已依其轉錄程度說明，並以連續字尾稱呼，例如，如：BMP-1-2、BMP-1-3、BMP-1-4、BMP-1-5、BMP-1-6、與 BMP-1-7(參見例如：Wozney 等人之 Science(1988), 242: 1528-1534；Kessler 等人之 Science,(1996)271: 360-362；Li 等人之 Proc. Natl. Acad. Sci. USA(1996), 93: 5127-5130；Janitz 等人之 J. Mol. Med.(1998), 76: 141-146；Takahara 等人之 J. Biol. Chem.(1994), 269: 32572-32578；及 Ge 與 Greenspan, Birth Defect Res.(2006), 78: 47-68)。

【0004】亦已在罹患各種不同疾病之患者及健康人類之血液中循環之蛋白質中確認許多 BMP1 同型(參見例如：國際專利公告案案號 WO2008/011193 A2 及 WO2013/163479 A1、與 Grgurevic 等人之 J. Am. Soc. Nephrol.(2011), 21:681-692)。此外，BMP1 於處理膠原蛋白原造成纖維化及在各種不同疾病中形成結疤組織之角色，以及在罹患各種不同疾病之患者中發現包含各 BMP1 同型之血液型態已使得 BMP1 成為可用於開發新療法之值得注意之目標(參見例如：WO2008/011193 A2；WO2013/163479 A1；Grgurevic 等人之 J. Am. Soc. Nephrol.(2011), 21:681-692；Cvetjeticanin, B.等人之 Medical Hypotheses, 2014, 83, 656-658；及 Turtle 等人之 Expert Opin. Ther. Patents(2004), 14(8)：1185-1197)。

【0005】針對 TLL1，可能存在至多 6 種理論上之 RNA 剪接變體(www.ensembl.org；基因編號 ENSG00000038295)，且已有報告提出至少兩種表現蛋白質(www.uniprot.org，蛋白質編號 O43897)。已有報告提出該編碼 TLL2 之基因有三種 RNA 剪接變體(www.ensembl.org；基因編號 ENSG00000095587)，其中一種被認為係編碼功能性蛋白質(www.uniprot.org，蛋白質編號 Q9Y6L7)。

【0006】細胞外基質(ECM)蛋白質(包括膠原蛋白)過度產生所造成各種不同器官或組織之纖維化病變可能與增加組織僵硬度、實質置換、異常電傳導、硬皮傷口癒合(例如：梗塞及燒傷)、與/或異常之細胞-細胞交互作用有

關。例如：增加纖維化及膠原蛋白產生經常出現在罹患下列疾病之患者中：急性與慢性心臟病，例如：心臟衰竭、心律不整、肥大型心肌病變、與心肌梗塞(Lopez, B.等人之 *Circulation*, 2010, 121, 1645-1654；Ho, C.Y.等人之 *New England Journal of Medicine*, 2010, 363, 552-563；Kostin, S.等人之 *Cardiovascular Research*, 2002, 54, 361-379；參見 F.等人之 *Current Pharmaceutical Design*, 2005, 11, 477-487；Cvetjeticanin, B.等人之 *Medical Hypotheses*, 2014, 83, 656-658)、慢性阻塞性肺病(「COPD」)(Salazar, L.M.等人之 *Lung*, 2011, 189, 101-109)、肝硬化及非酒精性脂肪性肝炎(「NASH」)(Bataller, R.等人之 *Journal of Clinical Investigation*, 2005, 115, 209-218)、原發性肺纖維化(Chakraborty, S 等人之 *Expert Opin Investig Drugs*, 2014, 23, 893-910)、膠原蛋白脈管疾病，例如：全身紅斑性狼瘡、類風濕關節炎及硬皮症(Eckes, B.等人之 *J Mol Med*, 2014, 92, 913-924)、肌肉萎縮(例如：Serrano, A.C.等人之 *Experimental Cell Research*, 2010, 316, 3050-3058；Klingler, W.等人之 *Acta Myologica*, XXXI, 2012, 184-195)、慢性腎臟疾病(Liu, Y., *Nature Reviews Nephrology*, 2011, 7, 684-696)、急性腎臟損傷(Molitoris, B., *The Journal of clinical Investigation*, 2014, 124, 2355-2363；Venkatachalam, M.A.等人之 *Am J Physiol Renal Physiol* 298: F1078-F1094, 2010)、糖尿病性腎病變(Sun, Y.M.等人之 *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2013, 433, 359-361)、與例如：燒傷、手術及其他創傷有關之癍痕瘤、傷口癒合、沾黏、肥大及其他結疤(Meier K.等人之 *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 2006, 11, 39-47；Malecaze, F.等人之 *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2014, 55, 6712-6721；van der Weer, W.等人之 *Burns*, 2009, 35,15-29)、中風、多發性硬化及脊柱損傷(Fernández-Klett, F. 與 Piller, J. *Brain Pathology*, 2014, 24, 404-13；Rimar, D.等人之 *Arthritis & Rheumatology*, Vol. 66, No. 3, March 2014, 726-730)。因此，藉由靶向 BMP1、TLL1 與/或 TLL2 途徑(群)來降低過量膠原蛋白之產生與成熟，可作為治療如：此等疾病之纖維化病變之有效療法。此點已在最近公開的研究，利用抑制 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性之藥劑在小動物之心臟與腎臟疾病模式

中得到支持(Grgurevic, L.等人之 Journal of the American Society of Nephrology, 2011, 21, 681-692 ; He, W.等人之 Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010, 107, 21110-21115 ; Cvetjeticanin, B.等人之 Medical Hypotheses, 2014, 83, 656-658 ; 國際專利公告案案號 WO2008/011193 A2 及 WO2013/163479 A1)。

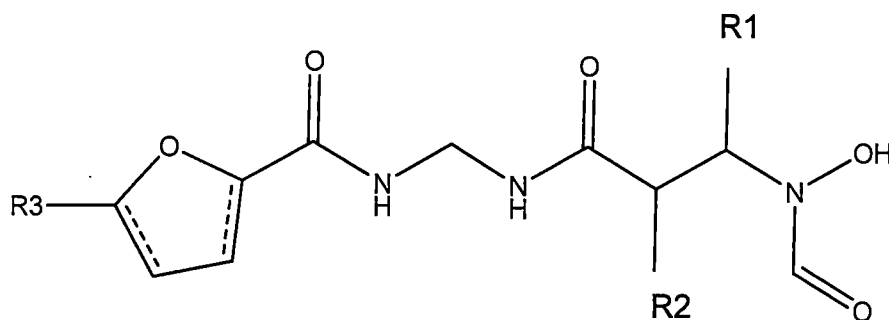
【0007】 Tolloid 金屬蛋白酶家族(BMP1、TLL1 及 TLL2)除了膠原蛋白外還有其他受質，亦可能影響其在促進 ECM 蛋白質生產上之角色。例如：離胺基氧化酶 1(LOX1)之原型已顯示為 BMP1 之受質，且被 BMP1 裂解後，加強 LOX 酵素活性，藉以誘發膠原蛋白交鏈(Uzel, M.I.等人之 Journal of Biological Chemistry, 2001, 276, 22537-22543)。因此，BMP1 亦會影響病態組織僵硬經由此機轉之發展，例如：青光眼(Tovar-Vidales, T.等人之 Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2013, 54, 4741-4748)及心臟之舒張性功能障礙(López, B.等人之 American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology, 2010, 299, H1-H9)。BMP1 亦會裂解其他膠原蛋白，例如：膠原蛋白原 V 與 XII(其等會影響原纖維大小與形狀)、與非原纖維膠原蛋白原 VII(Hopkins, D.R.等人之 Matrix Biology, 2007, 26, 508-523)。亦已顯示 BMP1 會裂解潛轉化 TGF- β 結合蛋白質(Latent TGF-beta binding protein(LTBP))，讓加強之 TGF- β 作用得以誘發其他膠原蛋白產生(Ge, G.等人之 Journal of Cell Biology, 2006, 175, 111-120)。TGF- β 受到 BMP1 之調節作用亦會影響其他病理，如：控制癌細胞轉移及侵襲(Wu, X.等人 Oncogene, 2014, 33, 1506-1514)。同樣地，BMP1、TLL1 及/或 TLL2 亦會藉由蛋白質分解性處理交互作用之蛋白質來活化許多種其他 TGF- β 樣分子：BMP2 與 4(Hopkins, D.R.等人之 Matrix Biology, 2007, 26, 508-523)。BMP1 與其各種不同受質之組合作用顯示，BMP1、TLL1 及 TLL2 為組織 ECM 生產/成熟之關鍵調節劑，且 Tolloid 金屬蛋白酶家族成員為抗纖維化干預療法之特別有效目標。

【0008】 BMP1、TLL1 及 TLL2 亦可能藉由其他受質處理過程來影響其他生物途徑。特定言之，可能經由促進肌肉生長抑制素(myostatin)之活化來影

響肌肉生物學。肌肉生長抑制素為一種負向調節肌肉生長之激素(Lee, S. J., 2004, Annual Review of Cell & Developmental Biology, 20, 61-86)。BMP1 已證實會裂解肌肉生長抑制素之抑制性前肽，因此加強肌肉生長抑制素活性(Wolfman N.M.等人之 Proceedings of the National Academy of Sciences, 2003, 100, 15842-15846)。剔除小鼠 TLL2 已證實會加強肌肉質量，藉此提供支持 tolloid 金屬蛋白酶與肌肉生長抑制素之間之相關性(Lee, S.J., PLoS one, 2008, 3, e1628)。因此 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 之抑制劑將有益於其中肌肉功能或肌肉質量已消滅之疾病，包括肌肉萎縮、肌少症、及與例如：心臟衰竭、CKD、COPD、癌症或年老相關之惡病質。

【0009】總言之，BMP1、TLL1 及 TLL2 之生物學強力支持其在膠原蛋白處理、組裝與交鏈中之關鍵角色，造成形成原纖維膠原蛋白網絡，維持組織完整性與適當之細胞微環境。此蛋白質家族亦可能在纖維化病症之病因學中扮演重要角色，例如：心臟、肺部、骨骼肌、腎臟、肝臟、皮膚、脈管、神經系統、與眼睛，且此等金屬蛋白酶之抑制劑可能提供作為抗纖維化劑之廣大效益，用於治療與纖維化有關之疾病，如：心肌梗塞、心臟衰竭、心律不整、肥大型心肌病變、慢性腎臟病(CKD)、急性後腎損傷、糖尿病性腎病變、移植後移植功能延遲、慢性阻塞性肺病(COPD)、原發性肺纖維化(IPF)、肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肌肉萎縮(例如：裘馨氏型(Duchenne)、貝克型(Becker)、肢-帶型、先天性、顏面肩胛肱骨型、肌強直型、眼咽型、末梢型、及埃-德二氏型(Emery-Dreifuss))、青光眼、角膜瘢痕形成、瘢痕瘤、傷口癒合、沾黏、蟹足腫、其他結疤(例如：與燒傷、手術或其他創傷相關者)、中風、膠原蛋白脈管疾病(如：全身紅斑性狼瘡、類風濕關節炎及硬皮症)、脊柱損傷及多發性硬化。此外，BMP1、TLL1 及 TLL2 抑制劑基於其對肌肉生長抑制素生物學之影響，可能在肌肉疾病上具有其他醫療用途，特定言之肌肉萎縮(例如：裘馨氏型(Duchenne)、貝克型(Becker)、肢-帶型、先天性、顏面肩胛肱骨型、肌強直型、眼咽型、末梢型、及埃-德二氏型(Emery-Dreifuss))、肌少症，及與例如：心臟衰竭、CKD、COPD、癌症或年老相關之惡病質。

【0010】 最近已發現小分子 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑，且說明於 PCT 申請案案號 PCT/IB2015/050179，2015 年 1 月 9 日申請，2015 年 7 月 16 日公開之 PCT 公告案案號 WO2015/104684，其已分別以引用之方式併入本文中。例如：PCT 申請案案號 PCT/IB2015/050179 及 WO2015/104684 揭示式 I 化合物：



(I)

其中：

R1 係選自下列組成之群組：H、(C₁-C₄)直鏈烷基、與經經基取代之(C₁-C₄)直鏈烷基；

R2 係選自：H、(C₁-C₁₁)烷基、(C₁-C₃)烷基-(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₃)烷基-苯基、(C₁-C₃)烷基-萘基及(C₁-C₃)烷基-雜環基，其中雜環基為具有 5-6 個環原子之單環系環，其中 1-2 個環原子係選自氮、氧與硫，且其中該(C₁-C₁₁)烷基、環烷基、苯基、萘基及雜環基可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、鹵基、與氰基；及

R3 係選自：

a) 苯基，其可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：
(C₁-C₆)烷基，其可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：氟(例如：-CF₃)；-CO₂H；-P(O)R^fR^g；NR^aR^b，其中 R^a 係選自：H 及(C₁-C₄)烷基，及 R^b 係選自：經-CO₂H 或-P(O)R^fR^g 取代之(C₁-C₄)烷基；及-C(O)NR^aR^b，其中 R^a 及 R^b 係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)烷基，其中(C₁-C₄)烷基可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：經基、-CO₂H、-C(O)O(C₁-C₄)烷基及 -P(O)R^fR^g；

環丙基，其可視需要經 1 個 $-\text{CO}_2\text{H}$ 取代；

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ ，其中 R^a 及 R^b 係分別獨立選自：H 及 (C_1-C_4) 烷基，其中 (C_1-C_4) 烷基可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^f\text{R}^g$ 、 NR^cR^d 及 $\text{N}^+\text{R}^c\text{R}^d\text{R}^e$ ；

(C_1-C_6) 烷氧基，其可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵基、羥基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 (C_3-C_6) 環烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、與吡咯啉基；

(C_3-C_6) 環烷氧基，其可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵基、羥基、與 $-\text{CO}_2\text{H}$ ；

$-\text{NR}^a\text{R}^b$ ，其中 R^a 及 R^b 係分別獨立選自：H 及 (C_1-C_4) 烷基，其中 (C_1-C_4) 烷基可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：側氧基及 $-\text{CO}_2\text{H}$ ；

$-\text{SR}^a$ ，其中 R^a 係選自：H 及 (C_1-C_4) 烷基；

$-\text{CO}_2\text{H}$ ； $-\text{C}(\text{NOH})\text{NH}_2$ ；氰基； $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基； $-\text{C}(\text{O})\text{CO}_2\text{H}$ ； $-\text{P}(\text{O})\text{R}^f\text{R}^g$ ；

$-\text{OP}(\text{O})\text{R}^f\text{R}^g$ ；鹵基；羥基；硝基； $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1-\text{C}_2)$ 烷基； $-\text{SO}_3\text{H}$ ； $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_2)$ 烷基； $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ； $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_2)$ 烷基；及 $-\text{B}(\text{OH})_2$ ；

及

b) 雜芳基，其可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：

(C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、側氧基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^f\text{R}^g$ 、與 $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^f\text{R}^g$ ；

其中在每次出現時： R^c 、 R^d 及 R^e 係分別獨立選自：H 及 (C_1-C_2) 烷基；及 R^f 及 R^g 係分別獨立選自：羥基、 (C_1-C_2) 烷基及 (C_1-C_2) 烷氧基；

及其鹽類，特定言之醫藥上可接受之鹽類。

【0011】 已發現本文所揭示化合物對 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 具有抑制活性。

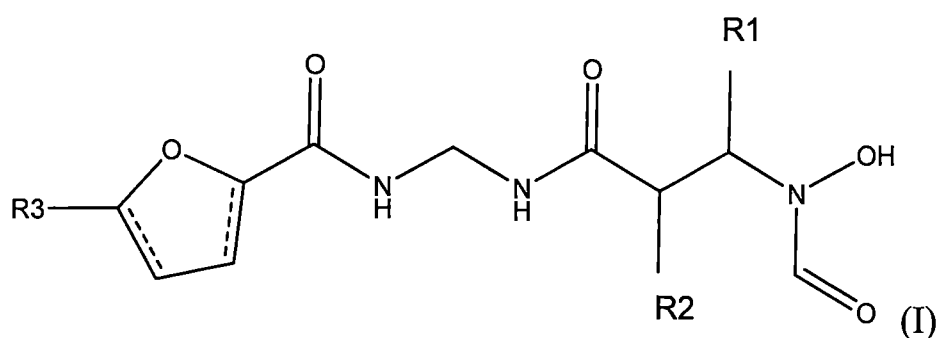
【0012】 本發明揭示之新穎化合物為 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑及/或其於活體內、活體外或試管內顯現(轉化成或產生)BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑。有些具體實施例中，該化合物為 PCT 申請案案號 PCT/IB2015/050179 或 PCT 公告案案號 WO2015/104684 所揭示 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑之衍生物。有些具體實施例中，該化合物顯現 PCT 申請

案案號 PCT/IB2015/050179 或 PCT 公告案案號 WO2015/104684 所揭示之 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑。

【發明內容】

【0013】 本發明揭示之新穎化合物為 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑及/或其於活體內、活體外或試管內顯現(轉化成)BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑。有些具體實施例中，該化合物為 PCT 申請案案號 PCT/IB2015/050179 或 PCT 公告案案號 WO2015/104684 所揭示 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑之衍生物。有些具體實施例中，該化合物顯現 PCT 申請案案號 PCT/IB2015/050179 或 PCT 公告案案號 WO2015/104684 所揭示之 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑。

【0014】 一項態樣中，本發明係有關一種式(I)化合物：



或其鹽，

其中：

R1 係選自下列組成之群組：H、(C₁-C₄)直鏈烷基、與經一個羥基取代之(C₁-C₄)直鏈烷基；

R2 係選自：H、(C₁-C₁₁)烷基、(C₁-C₃)烷基-(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₃)烷基-苯基、(C₁-C₃)烷基-萘基及(C₁-C₃)烷基-雜環基，其中雜環基為具有 5-6 個環原子之單環系環，其中 1-2 個環原子係選自氮、氧與硫，且其中該(C₁-C₁₁)烷基、(C₁-C₃)烷基-(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₃)烷基-苯基、(C₁-C₃)烷基-萘基及(C₁-C₃)烷基-雜環基可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、鹵基、與氰基；及

R3 係選自：苯基及雜芳基，其中該苯基及雜芳基係經 1-3 個分別獨立選自下列之取代基取代：

(C₁-C₆)烷基，其可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：氟；-CO₂R'；-P(O)R"R"；-NR^aR^b，其中 R^a 係選自：H 及(C₁-C₄)烷基，及 R^b 係選自：(C₁-C₄)烷基，其係經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：-CO₂R'及-P(O)R"R"；及-C(O)NR^{a1}R^{b1}，其中 R^{a1} 及 R^{b1} 係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)烷基，其中(C₁-C₄)烷基可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、-CO₂R'、與-P(O)R"R"；

環丙基，其可視需要經 1 個-CO₂R'取代；

-C(O)NR^{a2}R^{b2}，其中 R^{a2} 及 R^{b2} 係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)烷基，其中(C₁-C₄)烷基可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、-CO₂R'、-P(O)R"R"、-NR^cR^d及-N⁺R^cR^dR^e；

(C₁-C₆)烷氧基，其可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵基、羥基、-CO₂R'、(C₃-C₆)環烷基、-C(O)NH₂ 及吡咯啉基；

(C₃-C₆)環烷氧基，其可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵基、羥基、與-CO₂R'；

-NR^{a3}R^{b3}，其中 R^{a3} 及 R^{b3} 係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)烷基，其中(C₁-C₄)烷基可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：側氧基及-CO₂R'；

-SR^{a4}，其中 R^{a4} 係選自：H 及(C₁-C₄)烷基；

-CO₂R'；-C(NOH)NH₂；氰基；-P(O)R"R"；-OP(O)R"R"；鹵基；羥基；硝基；

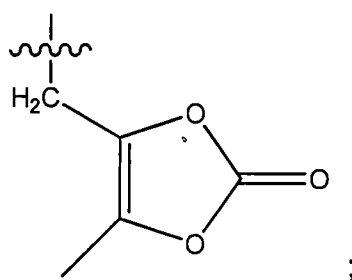
-NH₂SO₂(C₁-C₂)烷基；-SO₃H；-SO₂(C₁-C₂)烷基；-SO₂NR^cR^d；

-SO₂NHC(O)(C₁-C₂)烷基；及-B(OH)₂；

其中在每次出現時：

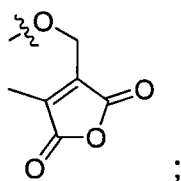
R^c、R^d 及 R^e 係分別獨立選自：H 及(C₁-C₂)烷基；

R'係分別獨立選自：H、苯基、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基；



與(C₁-C₄)烷基，其中該(C₁-C₄)烷基可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：苯基、雜芳基、-NR^fR^f(其中各 R^f係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)烷基)、雜環烷基(其可視需要經一個側氧基取代)、-OC(O)O(C₁-C₄)烷基、-OC(O)R^g(其中 R^g為(C₁-C₄)烷基或苯基)、與-C(O)NR^hR^h(其中 R^h係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)烷基)；

R''係分別獨立選自下列所組成之群組中：-OH；(C₁-C₄)烷基；(C₁-C₄)烷氧基；苯甲基氧基；苯氧基；(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基：



與-OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z，其中：R^{a5}及 R^{b5}係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基、苯基、(C₁-C₄)烷氧基、與(C₃-C₆)環烷基，或 R^{a5}及 R^{b5}與其所附接之碳共同形成(C₃-C₆)環烷基；及 R^z係選自：(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷氧基、與苯基；但其限制條件為該 1-3 個苯基與雜芳基取代基中至少一個包含至少一個選自下列之基團：

-CO₂R'，其中 R'為苯基、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基、或(C₁-C₄)烷基，其中該(C₁-C₄)烷基可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：苯基、雜芳基、NR^fR^f(其中各 R^f係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)烷基)、雜環烷基、-OC(O)O(C₁-C₄)烷基、-OC(O)R^g(其中 R^g為(C₁-C₄)烷基或苯基)、與-C(O)NR^hR^h(其中 R^h係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)烷基)；

-P(O)R''R''，其中一個 R''係選自：(C₁-C₄)烷氧基；苯甲基氧基；苯氧基；(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基；及-OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z，及另

一個 R^{''} 係選自：OH；(C₁-C₄)烷基；(C₁-C₄)烷氧基；苯甲基氧基；苯氧基；(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基；及 -OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z，其中在每次出現時：R^{a5} 及 R^{b5} 係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基、苯基、(C₁-C₄)烷氧基、與(C₃-C₆)環烷基，或 R^{a5} 及 R^{b5} 與其所附接之碳共同形成(C₃-C₆)環烷基；及 R^z 係選自：(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷氧基、與苯基；及 -OP(O)R^{''}R^{''}，其中一個 R^{''} 係選自：(C₁-C₄)烷氧基；苯甲基氧基；苯氧基；(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基；及 -OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z，及另一個 R^{''} 係選自：OH；(C₁-C₄)烷基；(C₁-C₄)烷氧基；苯甲基氧基；苯氧基；(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基；及 -OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z，其中在每次出現時：R^{a5} 及 R^{b5} 係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基、苯基、(C₁-C₄)烷氧基、與(C₃-C₆)環烷基，或 R^{a5} 及 R^{b5} 與其所附接之碳共同形成(C₃-C₆)環烷基；及 R^z 係選自：(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷氧基、與苯基。

【0015】 有些式(I)化合物之具體實施例中：

R1 係選自下列組成之群組：H、(C₁-C₄)直鏈烷基、與經一個羥基取代之(C₁-C₄)直鏈烷基；

R2 係選自：H、(C₁-C₁₁)烷基、(C₁-C₃)烷基-(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₃)烷基-苯基、(C₁-C₃)烷基-萘基及(C₁-C₃)烷基-雜環基，其中雜環基為具有 5-6 個環原子之單環系環，其中 1-2 個環原子係選自氮、氧與硫，且其中該(C₁-C₁₁)烷基、(C₁-C₃)烷基-(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₃)烷基-苯基、(C₁-C₃)烷基-萘基及(C₁-C₃)烷基-雜環基可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、鹵基、與氰基；及

R3 係選自：苯基及雜芳基，其中該苯基及雜芳基係經 1-3 個分別獨立選自下列之取代基取代：

(C₁-C₆)烷基，其可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：氟(例如：-CF₃)；-CO₂R'；-P(O)R^{''}R^{''}；NR^aR^b，其中 R^a 係選自：H 及(C₁-C₄)烷基，及 R^b 係選自：經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代之(C₁-C₄)烷基：-CO₂R' 及 -P(O)R^{''}R^{''}；及 -C(O)NR^{a1}R^{b1}，其中 R^{a1} 及 R^{b1} 係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)烷基，其中(C₁-C₄)烷基可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：羥

基、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ 、與 $-\text{P}(\text{O})\text{R}''\text{R}''$ ；

環丙基，其可視需要經一個 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 取代；

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$ ，其中 $\text{R}^{\text{a}2}$ 及 $\text{R}^{\text{b}2}$ 係分別獨立選自： H 及 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ ，其中 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ 可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}''\text{R}''$ 、 $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 及 $\text{N}^+\text{R}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$ ；

$(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷氧基}$ ，其可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵基、羥基、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{環烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 及吡咯啉基；

$(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{環烷氧基}$ ，其可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵基、羥基、與 $-\text{CO}_2\text{R}'$ ；

$-\text{NR}^{\text{a}3}\text{R}^{\text{b}3}$ ，其中 $\text{R}^{\text{a}3}$ 及 $\text{R}^{\text{b}3}$ 係分別獨立選自： H 及 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ ，其中 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ 可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：側氧基及 $-\text{CO}_2\text{R}'$ ；

$-\text{SR}^{\text{a}4}$ ，其中 $\text{R}^{\text{a}4}$ 係選自： H 及 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ ；

$-\text{CO}_2\text{R}'$ ； $-\text{C}(\text{NOH})\text{NH}_2$ ；氰基； $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ ； $-\text{P}(\text{O})\text{R}''\text{R}''$ ； $-\text{OP}(\text{O})\text{R}''\text{R}''$ ；

鹵基；羥基；硝基； $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{烷基}$ ； $-\text{SO}_3\text{H}$ ； $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{烷基}$ ； $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ；

$-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{烷基}$ ；及 $-\text{B}(\text{OH})_2$ ；

其中在每次出現時：

R^{c} 、 R^{d} 及 R^{e} 係分別獨立選自： H 及 $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{烷基}$ ；

R' 係分別獨立選自： H 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ 及苯甲基；

R'' 係分別獨立選自下列所組成之群組： OH ； $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ ； $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷氧基}$ ；

苯甲基氧基；及 $-\text{OCR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{b}5}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{z}}$ ，其中： $\text{R}^{\text{a}5}$ 及 $\text{R}^{\text{b}5}$ 係分別獨立選自： H 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ 、苯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷氧基}$ 、與 $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{環烷基}$ ，或 $\text{R}^{\text{a}5}$ 及 $\text{R}^{\text{b}5}$ 與其所附接之碳共同形成 $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{環烷基}$ ；及 R^{z} 係選自： $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{烷基}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{烷氧基}$ 、與苯基；

但其限制條件為該 1-3 個苯基與雜芳基取代基中至少一個包含至少一個選自下列之基團：

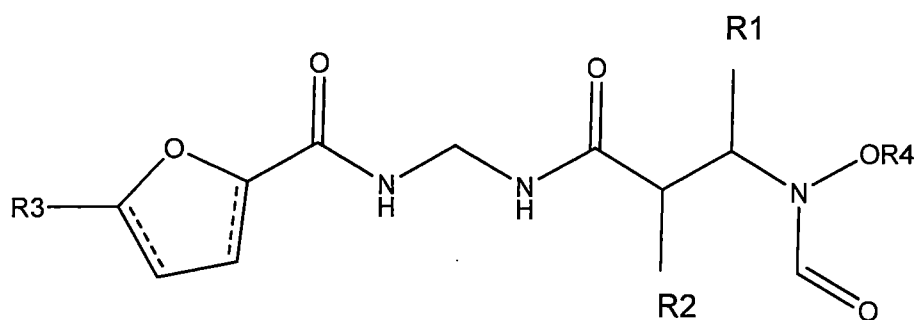
$-\text{CO}_2\text{R}'$ ，其中 R' 為 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ 或苯甲基；

$-\text{P}(\text{O})\text{R}''\text{R}''$ ，其中一個 R'' 係選自：該 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷氧基}$ ；苯甲基氧基；及

$-\text{OCR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{b}5}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{z}}$ ，及另一個 R'' 係選自上述 R'' 所定義之基團(亦即 OH ；

(C₁-C₄)烷基；(C₁-C₄)烷氧基；苯甲基氧基；及 $-\text{OCR}^{\text{a5}}\text{R}^{\text{b5}}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{z}}$ ，其中：
 R^{a5} 及 R^{b5} 係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基、苯基、(C₁-C₄)烷氧基、與(C₃-C₆)環烷基，或 R^{a5} 及 R^{b5} 與其所附接之碳共同形成(C₃-C₆)環烷基；及 R^{z} 係選自：
 (C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷氧基、與苯基)；及
 $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^{\text{r}}\text{R}^{\text{r}}$ ，其中一個 R^{r} 係選自該(C₁-C₄)烷氧基；苯甲基氧基；及
 $-\text{OCR}^{\text{a5}}\text{R}^{\text{b5}}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{z}}$ ，及另一個 R^{r} 係選自如上述 R^{r} 所定義之基團(亦即 OH；
 (C₁-C₄)烷基；(C₁-C₄)烷氧基；苯甲基氧基；及 $-\text{OCR}^{\text{a5}}\text{R}^{\text{b5}}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{z}}$ ，其中：
 R^{a5} 及 R^{b5} 係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基、苯基、(C₁-C₄)烷氧基、與(C₃-C₆)環烷基，或 R^{a5} 及 R^{b5} 與其所附接之碳共同形成(C₃-C₆)環烷基；及 R^{z} 係選自：
 (C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷氧基、與苯基)。

【0016】 另一態樣中，本發明係有關一種式(II)化合物：



(II)

及其鹽，

其中：

R1 係選自下列組成之群組：H、(C₁-C₄)直鏈烷基、與經一個羥基取代之(C₁-C₄)直鏈烷基；

R2 係選自：H、(C₁-C₁₁)烷基、(C₁-C₃)烷基-(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₃)烷基-苯基、(C₁-C₃)烷基-萘基及(C₁-C₃)烷基-雜環基，其中雜環基為具有 5-6 個環原子之單環系環，其中 1-2 個環原子係選自氮、氧與硫，且其中該(C₁-C₁₁)烷基、(C₁-C₃)烷基-(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₃)烷基-苯基、(C₁-C₃)烷基-萘基及(C₁-C₃)烷基-雜環基可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：(C₁-C₄)烷基、

(C₁-C₄)烷氧基、鹵基、與氰基；及

R³ 係選自：苯基及雜芳基，其中該苯基及雜芳基可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之取代基取代：

(C₁-C₆)烷基，其可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：氟；-CO₂R'；-P(O)R''R''；-NR^aR^b，其中 R^a 係選自：H 及(C₁-C₄)烷基，及 R^b 係選自：經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代之(C₁-C₄)烷基：-CO₂R'及-P(O)R''R''；及-C(O)NR^{a1}R^{b1}，其中 R^{a1} 及 R^{b1} 係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)烷基，其中(C₁-C₄)烷基可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、-CO₂R'、及-P(O)R''R''；

環丙基，其可視需要經一個-CO₂R'取代；

-C(O)NR^{a2}R^{b2}，其中 R^{a2} 及 R^{b2} 係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)烷基，其中(C₁-C₄)烷基可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、-CO₂R'、-P(O)R''R''、-NR^cR^d及-N⁺R^cR^dR^e；

(C₁-C₆)烷氧基，其可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵基、羥基、-CO₂R'、(C₃-C₆)環烷基、-C(O)NH₂ 及吡咯啉基；

(C₃-C₆)環烷氧基，其可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵基、羥基、與-CO₂R'；

-NR^{a3}R^{b3}，其中 R^{a3} 及 R^{b3} 係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)烷基，其中(C₁-C₄)烷基可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：側氧基及-CO₂R'；

-SR^{a4}，其中 R^{a4} 係選自：H 及(C₁-C₄)烷基；

-CO₂R'；-C(NOH)NH₂；氰基；-P(O)R''R''；-OP(O)R''R''；鹵基；羥基；硝基；-NHSO₂(C₁-C₂)烷基；-SO₃H；-SO₂(C₁-C₂)烷基；-SO₂NR^cR^d；

-SO₂NHC(O)(C₁-C₂)烷基；及-B(OH)₂；

其中在每次出現時：

R^c、R^d及 R^e 係分別獨立選自：H 及(C₁-C₂)烷基；

R' 係分別獨立選自：H、苯基、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基、及(C₁-C₄)烷基，其中該(C₁-C₄)烷基可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：苯基、雜芳基、-NR^fR^f(其中各 R^f 係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)

烷基)、雜環烷基(其可視需要經 1 個側氧基取代)、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^g$ (其中 R^g 為 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或苯基)、與 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^h$ (其中 R^h 係分別獨立選自： H 及 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基)；

R'' 係分別獨立選自下列組成之群組： $-\text{OH}$ ； $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基； $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基；苯甲基氧基；苯氧基；(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基；及 $-\text{OCR}^{a5}\text{R}^{b5}\text{OC}(\text{O})\text{R}^z$ ，其中 R^{a5} 及 R^{b5} 係分別獨立選自： H 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、苯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、與 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基，或 R^{a5} 及 R^{b5} 與其所附接之碳共同形成 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基；及 R^z 係選自： $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ 烷氧基、與苯基；及 R^4 係選自下文所定義之基團 A-G：

A. $-\text{C}(\text{O})\text{R}^x$ ，其中 R^x 係選自：

a. $-\text{NR}^i\text{R}^i$ ，其中一個 R^i 為 H 或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基，且另一個為 $-\text{C}_2\text{H}_4\text{NH}$ -三肽基；或其中各 R^i 係分別獨立選自： H 、苯基、可視需要經 1-2 個經基或苯基取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷氧基、與苯基；

b. 苯基，其可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：

經基；

鹵基；

$(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基，其可視需要經 1 個 NR^vR^v 基團取代，其中各 R^v 係分別獨立選自： H 及 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基；

$-\text{CO}_2\text{H}$ ；

$(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基；

$-\text{PO}_3\text{H}_2$ ；

$-\text{OPO}_3\text{H}_2$ ；

$-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基；

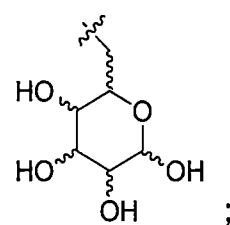
$-\text{NR}^j\text{R}^j$ ，其中各 R^j 係分別獨立選自： H 及 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基，其中 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基可視需要經 1-4 個分別獨立選自下列之基團取代： $-\text{NHMe}$ 及 $-\text{NMe}_2$ ；

$-\text{CF}_3$ ；

$-\text{OCF}_3$ ；

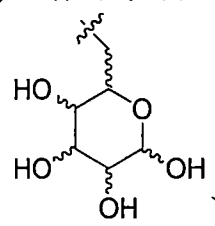
$-\text{NO}_2$ ；

- B(OH)₂ ;
- OC(O)NR^kR^k , 其中各 R^k 係分別獨立選自 : H 及(C₁-C₄)烷基 ;
- (CH₂)₀₋₁ 雜環烷基, 其包含 1-2 個環氮及/或 1-2 個環氧, 其可視需要經 1 個側氧基取代 ;



雜芳基, 其可視需要經 C-連接之呋喃糖基取代 :

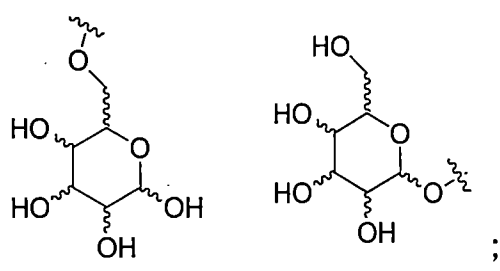
-O(C₁-C₄)烷基, 其係經 1 個選自下列之基團取代 : -NR^lR^l(其中各 R^l係分別獨立選自 : H 及(C₁-C₄)烷基)、雜環烷基、雜芳基(其中雜芳基可視需要經 1



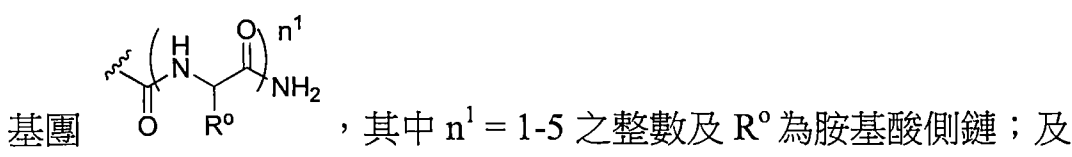
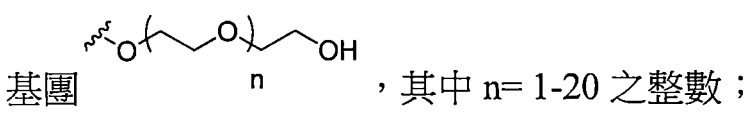
個 C-連接之呋喃糖基取代 :)、及經一個-OH 基團取代之-O(C₁-C₄)烷基 ;

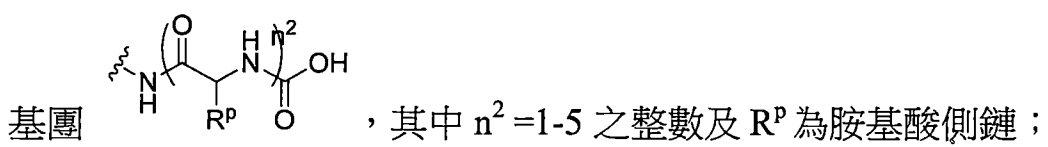
-NR^mSO₂R^m , 其中各 R^m 係分別獨立選自 : H 及(C₁-C₄)烷基 ;

-OCH₂OPO₃H₂ ;



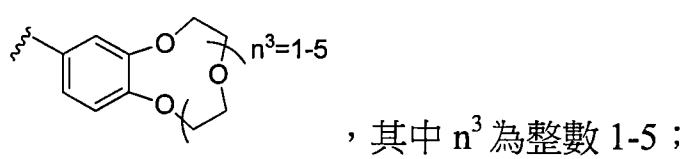
選自下列之 O-連接之呋喃糖基 :





c. 包含苯基環部份基團與雜環烷基環部份基團稠合之雙環系雜芳基，其中該雜環烷基環具有 1-4 個選自氮與氧之環原子且可視需要經 1-2 個(C₁-C₄)烷基取代；

d. 如下式基團：



e. $NR^qC_2H_4OC(O)R^r$ ，其中 R^q 為 H 或(C₁-C₄)烷基，及 R^r 係選自：(C₁-C₅)烷基；苯基，其可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、鹵基、(C₁-C₄)烷基、-CO₂H、(C₁-C₄)烷氧基、-PO₃H₂、及-OC(O)Me；吡啶基，其可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、鹵素、(C₁-C₄)烷基、-CO₂H、(C₁-C₄)烷氧基、-PO₃H₂、及-OC(O)Me；及(C₁-C₄)烷氧基；

f. (C₁-C₁₀)烷基，其可視需要經 1-2 個苯基取代；

g. (C₁-C₄)烷氧基；

h. 包含 5 或 6 個環原子之單環系雜芳基，其包含 1-3 個選自 N 與 O 之雜原子，其可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、鹵素、(C₁-C₄)烷基、-CO₂H、(C₁-C₄)烷氧基、-PO₃H₂、及-OC(O)Me；

i. 萘基；

j. (C₁-C₄)烷基，其可視需要經 1 個-NR^sR^s取代，其中 R^s 係分別獨立選自：H、Me、及苯氧基，其可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：鹵素、(C₁-C₄)烷基、-CO₂H、(C₁-C₄)烷氧基、-PO₃H₂、與-OC(O)Me；

k. 哌啶基；

l. 吡咯啶基；與

m. (C₃-C₆)環烷基，其可視需要經 1 個(C₁-C₄)烷基取代；

B. -CR^{a6}R^{b6}OR^y，其中各 R^{a6} 與 R^{b6} 係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基、苯

基、與(C₃-C₆)環烷基，或R^{a6}及R^{b6}與其所附接之碳共同形成(C₃-C₆)環烷基，及R^y係選自：

a. -COR^{z1}，其中R^{z1}係選自：

-NR^tR^t，其中一個R^t為H或(C₁-C₄)烷基，且另一個為-C₂H₄NH-三肽基；
 苯基，其可視需要經1-2個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、鹵基、(C₁-C₄)
 烷基、-CO₂H、(C₁-C₄)烷氧基、-PO₃H₂、及-OC(O)Me；

苯甲基；

(C₁-C₅)烷基；

(C₁-C₄)烷氧基；

(C₁-C₄)烷基，其可視需要經1個-NR^uR^u取代，其中R^u係分別獨立選自：H、
 Me、及苯氧基，其可視需要經1-2個分別獨立選自下列之基團取代：鹵素、
 (C₁-C₄)烷基、-CO₂H、(C₁-C₄)烷氧基、-PO₃H₂、及-OC(O)Me；

吡啶基，其可視需要經1-2個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、鹵素、
 (C₁-C₄)烷基、-CO₂H、(C₁-C₄)烷氧基、-PO₃H₂、及-OC(O)Me；

吡咯啶基；與

-CH=CHCO₂H；

b. -P(O)R^{z2}R^{z2}，其中各R^{z2}係分別獨立選自：

H；

-OH；

(C₁-C₅)烷基；

(C₁-C₅)烷氧基；

苯氧基，其可視需要經1-2個分別獨立選自下列之基團取代：鹵基、-OMe、
 及-OEt；

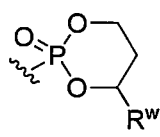
苯甲基氧基；

-NR^{a7}R^{b7}，其中R^{a7}係選自：H及(C₁-C₄)烷基，及R^{b7}係選自：(C₁-C₄)烷基，
 其係經1-3個分別獨立選自下列之基團取代：-CO₂R^{'A}，其中R^{'A}係分別獨
 立選自：H、(C₁-C₄)烷基及苯甲基；苯基；-OH；-SH；-SMe；及經一個-OH、
 -NH₂、-C(O)NH₂、咪唑-4-基、或吡啶-3-基取代之苯基；

-NR^{a8}R^{b8}，其中 R^{a8} 及 R^{b8} 與其所附接之氮共同形成 4 至 6 員雜環烷基，其可視需要經 1 個-CO₂R^B 基團取代，其中 R^B 係選自：H、(C₁-C₄)烷基及苯甲基；

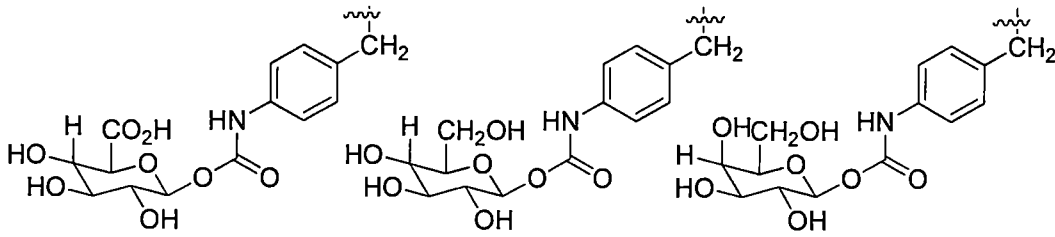
-OCR^{a9}R^{b9}OC(O)R^{p1}，其中 R^{a9} 及 R^{b9} 係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基、苯基、(C₁-C₄)烷氧基、與(C₃-C₆)環烷基，或 R^{a9} 及 R^{b9} 與其所附接之碳共同形成(C₃-C₆)環烷基；及 R^{p1} 係選自：(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷氧基、與苯基；

c. 如下基團：



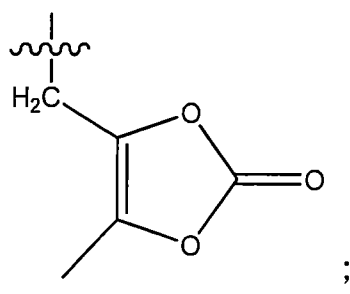
其中 R^w 係選自：可視需要經一個鹵基取代之苯基、與吡啶基；及

d. 選自下列之基團：



；與

C. (5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基：



D. -P(O)R^{z3}R^{z3}，其中各 R^{z3} 係分別獨立選自：

- H；
- OH；
- (C₁-C₅)烷基；

(C₁-C₅)烷氧基；

苯氧基，其可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：鹵基、-OMe、及-OEt；

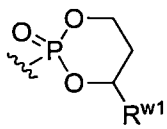
苯甲基氧基；

-NR^{a10}R^{b10}，其中 R^{a10}係選自：H 及(C₁-C₄)烷基，及 R^{b10}係選自：(C₁-C₄)烷基，其係經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：-CO₂R'^c，其中 R'^c係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基及苯甲基；苯基；-OH；-SH；-SMe；及苯基，其係經 1 個選自下列之基團取代：-OH、-NH₂、-C(O)NH₂、咪唑-4-基、與呋喃-3-基；

-NR^{a11}R^{b11}，其中 R^{a11}及 R^{b11}與其所附接之氮共同形成 4 至 6 員雜環烷基，其可視需要經 1 個-CO₂R'^d基團取代，其中 R'^d係選自：H、(C₁-C₄)烷基及苯甲基；及

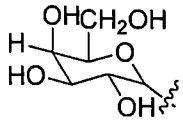
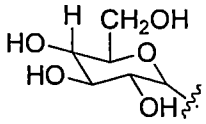
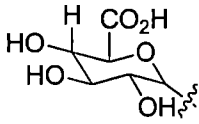
-OCR^{a12}R^{b12}OC(O)R^{p2}，其中 R^{a12}及 R^{b12}係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基、苯基、(C₁-C₄)烷氧基、與(C₃-C₆)環烷基，或 R^{a12}及 R^{b12}與其所附接之碳共同形成(C₃-C₆)環烷基；及 R^{p2}係選自：(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷氧基、與苯基；

E. 如下基團：



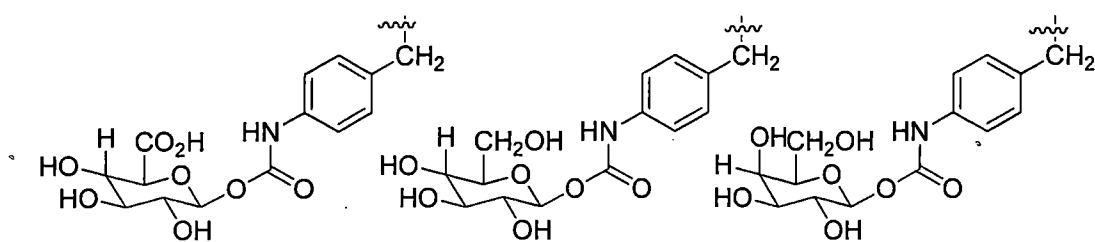
其中 R^{w1}係選自：苯基、經一個鹵基取代之苯基、與吡啶基；

F. 選自下列之基團：



及

G. 選自下列之基團：



【0017】 式(II)化合物之有些具體實施例中：

R1 係選自下列組成之群組：H、(C₁-C₄)直鏈烷基、與經一個羥基取代之(C₁-C₄)直鏈烷基；

R2 係選自：H、(C₁-C₁₁)烷基、(C₁-C₃)烷基-(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₃)烷基-苯基、(C₁-C₃)烷基-萘基及(C₁-C₃)烷基-雜環基，其中雜環基為具有 5-6 個環原子之單環系環，其中 1-2 個環原子係選自氮、氧與硫，且其中該(C₁-C₁₁)烷基、(C₁-C₃)烷基-(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₃)烷基-苯基、(C₁-C₃)烷基-萘基及(C₁-C₃)烷基-雜環基可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、鹵基、與氰基；及

R3 係選自：苯基及雜芳基，其中該苯基及雜芳基可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之取代基取代：

(C₁-C₆)烷基，其可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：氟(例如：-CF₃)；-CO₂R'；-P(O)R''R'''；NR^aR^b，其中 R^a係選自：H 及(C₁-C₄)烷基，及 R^b係選自：(C₁-C₄)烷基，其係經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：CO₂R' 及-P(O)R''R'''；及-C(O)NR^{a1}R^{b1}，其中 R^{a1}及 R^{b1}係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)烷基，其中(C₁-C₄)烷基可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、-CO₂R'、-C(O)O(C₁-C₄)烷基、與-P(O)R''R'''；

環丙基，其可視需要經 1 個-CO₂R'取代；

-C(O)NR^{a2}R^{b2}，其中 R^{a2}及 R^{b2}係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)烷基，其中(C₁-C₄)烷基可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、-CO₂R'、-C(O)O(C₁-C₄)烷基、-P(O)R''R'''、NR^cR^d及 N⁺R^cR^dR^e；

(C₁-C₆)烷氧基，其可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵基、

羥基、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、與吡咯啉基；

$(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷氧基，其可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵基、羥基、與 $-\text{CO}_2\text{R}'$ ；

$-\text{NR}^{\text{a}3}\text{R}^{\text{b}3}$ ，其中 $\text{R}^{\text{a}3}$ 及 $\text{R}^{\text{b}3}$ 係分別獨立選自：H 及 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基，其中 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：側氧基及 $-\text{CO}_2\text{R}'$ ；

$-\text{SR}^{\text{a}4}$ ，其中 $\text{R}^{\text{a}4}$ 係選自：H 及 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基；

$-\text{CO}_2\text{R}'$ ； $-\text{C}(\text{NOH})\text{NH}_2$ ；氰基； $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基； $-\text{P}(\text{O})\text{R}''\text{R}''$ ； $-\text{OP}(\text{O})\text{R}''\text{R}''$ ；

鹵基；羥基；硝基； $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烷基； $-\text{SO}_3\text{H}$ ； $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烷基； $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{c}d}$ ；

$-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烷基；及 $-\text{B}(\text{OH})_2$ ；

其中在每次出現時：

R^{c} 、 R^{d} 及 R^{e} 係分別獨立選自：H 及 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烷基；

R' 係分別獨立選自：H、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基及苯甲基；

R'' 係分別獨立選自下列組成之群中： $-\text{OH}$ ； $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基； $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基；

苯甲基氧基；及 $-\text{OCR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{b}5}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{z}}$ ，其中 $\text{R}^{\text{a}5}$ 及 $\text{R}^{\text{b}5}$ 係分別獨立選自：H、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、苯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、與 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基，或 $\text{R}^{\text{a}5}$ 及 $\text{R}^{\text{b}5}$ 與其所附接之碳共同形成 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基；及 R^{z} 係選自： $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ 烷氧基、與苯基；

R_4 係選自下文所定義之基團 A-G：

A. $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{x}}$ ，其中 R^{x} 係選自：

$-\text{NR}^{\text{i}}\text{R}^{\text{i}}$ ，其中一個 R^{i} 為 H 或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基，且另一個為 $-\text{C}_2\text{H}_4\text{NH}$ -三肽基[例如：

$-\text{C}_2\text{H}_4\text{NH}(\text{Lys-Leu-DVal})$ 或 $-\text{C}_2\text{H}_4\text{NH}(\text{Lys-Phe-DAla})$]；

苯基，其可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、鹵素、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$

烷基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、及 $-\text{OC}(\text{O})\text{Me}$ ；

$-\text{NR}^{\text{q}}\text{C}_2\text{H}_4\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{r}}$ ，其中 R^{q} 為 H 或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基，及 R^{r} 係選自： $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ 烷基；

苯基，其可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、鹵素、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$

烷基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、及 $-\text{OC}(\text{O})\text{Me}$ ；吡啶基，其可視需

要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、鹵素、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、

$(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、及 $-\text{OC}(\text{O})\text{Me}$ ；及 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基；

苯甲基；

(C₁-C₅)烷基；

(C₁-C₄)烷氧基；

(C₁-C₄)烷基，其可視需要經 1 個-NR^sR^s取代，其中 R^s係分別獨立選自：H、Me、及苯氧基，其可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：鹵素、(C₁-C₄)烷基、-CO₂H、(C₁-C₄)烷氧基、-PO₃H₂、及-OC(O)Me；

吡咯啉基；

吡啶基，其可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、鹵素、(C₁-C₄)烷基、-CO₂H、(C₁-C₄)烷氧基、-PO₃H₂、及-OC(O)Me；及

-NRⁱRⁱ，其中各 Rⁱ係分別獨立選自：H、Me、CH₂OH、及 C(O)Me；

B. -CR^{a6}R^{b6}OR^y，其中各 R^{a6}與 R^{b6}係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基、苯基、與(C₃-C₆)環烷基，或 R^{a6}與 R^{b6}與其所附接之碳共同形成(C₃-C₆)環烷基，及 R^y係選自：

a. -COR^{z1}，其中 R^{z1}係選自：

-NR^tR^t，其中一個R^t為H或(C₁-C₄)烷基，且另一個為-C₂H₄NH-三肽基[例如：-C₂H₄NH(Lys-Leu-DVal)或-C₂H₄NH(Lys-Phe-DAla)]；

苯基，其可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、鹵素、(C₁-C₄)烷基、-CO₂H、(C₁-C₄)烷氧基、-PO₃H₂、及-OC(O)Me；

苯甲基；

(C₁-C₅)烷基；

(C₁-C₄)烷氧基；

(C₁-C₄)烷基，其可視需要經 1 個-NR^uR^u取代，其中 R^u係分別獨立選自：H、Me、及苯氧基，其可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：鹵素、(C₁-C₄)烷基、-CO₂H、(C₁-C₄)烷氧基、-PO₃H₂、及-OC(O)Me；

吡啶基，其可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、鹵素、(C₁-C₄)烷基、-CO₂H、(C₁-C₄)烷氧基、-PO₃H₂、及-OC(O)Me；

吡咯啉基；與

-CHCHCO₂H；

b. $-P(O)R^{z2}R^{z2}$ ，其中各 R^{z2} 係分別獨立選自：

H；

OH；

(C₁-C₅)烷基；

(C₁-C₅)烷氧基；

苯氧基；

苯氧基，其係經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：鹵基、OMe、及 OEt；

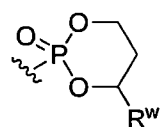
苯甲基氧基；

$NR^{a7}R^{b7}$ ，其中 R^{a7} 係選自：H 及 (C₁-C₄)烷基，及 R^{b7} 係選自：(C₁-C₄)烷基，其係經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代： $-CO_2R'^A$ ，其中 R'^A 係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基及苯甲基；(C₁-C₄)烷基；苯基；OH；SH；SMe；及經一個 OH、NH₂、C(O)NH₂、4-咪唑、或 3-吡啶基團取代之苯基；

$NR^{a8}R^{b8}$ ，其中 R^{a8} 及 R^{b8} 與其所附接之氮共同形成 4-6 員雜環烷基，其可視需要經 1 個 $-CO_2R'^B$ 基團取代，其中 R'^B 係選自：H、(C₁-C₄)烷基及苯甲基；

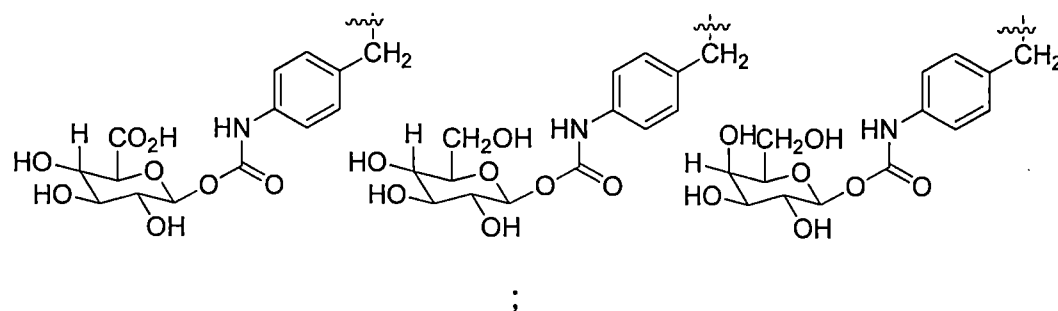
$-OCR^{a9}R^{b9}OC(O)R^{p1}$ ，其中 R^{a9} 及 R^{b9} 係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基、苯基、(C₁-C₄)烷氧基、與(C₃-C₆)環烷基，或 R^{a9} 及 R^{b9} 與其所附接之碳共同形成(C₃-C₆)環烷基；及 R^{p1} 係選自：(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷氧基、與苯基；

c. 2-連接之 1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物基團：

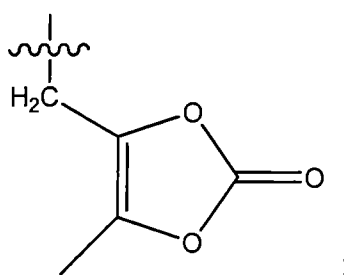


其中 R^w 係選自：苯基；經一個鹵基取代之苯基；及吡啶基；與

d. 經取代之苯甲基，其選自下列：



C. (5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基：



D. $-P(O)R^{z3}R^{z3}$ ，其中各 R^{z3} 係分別獨立選自：

H；

OH；

(C₁-C₅)烷基；

(C₁-C₅)烷氧基；

苯氧基；

苯氧基，其係經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：鹵基、OMe、及 OEt；

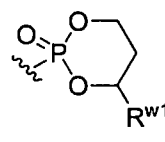
苯甲基氧基；

$NR^{a10}R^{b10}$ ，其中 R^{a10} 係選自：H 及 (C₁-C₄)烷基，及 R^{b10} 係選自：(C₁-C₄)烷基，其係經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代： $-CO_2R^c$ ，其中 R^c 係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基及苯甲基；(C₁-C₄)烷基；苯基；OH；SH；SMe；及苯基，其係經 1 個選自下列之基團取代：OH、NH₂、C(O)NH₂、4-咪唑、及 3-呋喃；

$NR^{a11}R^{b11}$ ，其中 R^{a11} 及 R^{b11} 與其所附接之氮共同形成 4-6 員雜環烷基，其可視需要經 1 個 $-CO_2R^d$ 基團取代，其中 R^d 係選自：H、(C₁-C₄)烷基及苯甲基；

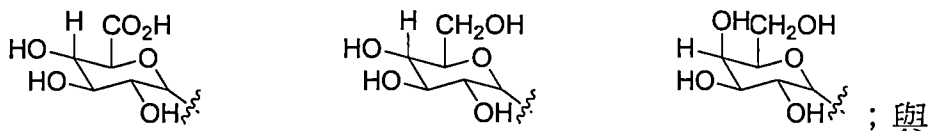
$-OCR^{a12}R^{b12}OC(O)R^{p2}$ ，其中 R^{a12} 及 R^{b12} 係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基、苯基、(C₁-C₄)烷氧基、與(C₃-C₆)環烷基，或 R^{a12} 及 R^{b12} 與其所附接之碳共同形成(C₃-C₆)環烷基；及 R^{p2} 係選自：(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷氧基、與苯基；

E. 2-連接之 1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物基團：

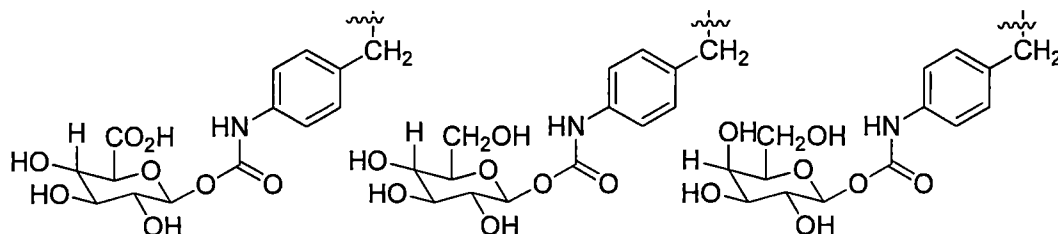


其中 R^{w1} 係選自：苯基；經一個鹵基取代之苯基；及吡啶基；

F. β -糖苷基，其選自下列：



G. 經取代之苯甲基，其選自下列：



【0018】 根據式(I)與(II)化合物、或其鹽類，特定言之其醫藥上可接受之鹽類，為 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑及/或可於活體內、活體外或試管內產生 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑，例如：當投與個體時及/或當與一種或多種合適賦形劑組合後再投與個體時。有些具體實施例中，該化合物產生 PCT 申請案案號 PCT/IB2015/050179 或 PCT 公告案案號 WO2015/104684 中所揭示之 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑。

【0019】 因此，本發明亦有關一種抑制 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 之方法，該方法包括由包含蛋白質(群)之生物材料與根據式(I)或(II)化合物、或其鹽(特定言之醫藥上可接受之鹽)接觸。

【0020】 本發明進一步係有關一種為有需要之個體(例如：人類或其他哺乳動物，特定言之人類)治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關之疾病之方法，包括例如：治療可因抑制 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 而具有醫療效益之疾病，其包括對該個體投與醫療有效量之根據式(I)或(II)化合物、或其鹽，特定言之其醫藥上可接受之鹽。本發明亦提供一種式(I)或(II)化合物、或其

鹽，特定言之其醫藥上可接受之鹽，用於醫療，例如：作為治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關之疾病之活性醫療物質。本發明亦提供一種以式(I)或(II)化合物、或其鹽，特定言之其醫藥上可接受之鹽，於製造用於治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關之疾病之醫藥上之用途。本發明進一步有關一種醫藥組成物，其包含根據式(I)或(II)化合物、或其鹽，特定言之其醫藥上可接受之鹽，與一或多種醫藥上可接受之賦形劑。特定言之，本發明係有關一種用於治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關之疾病之醫藥組成物，其中該組成物包含根據式(I)或(II)化合物、或其鹽，特定言之其醫藥上可接受之鹽，與一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

【0021】 本發明亦有關一種組成物，例如：醫藥組成物，其係由本發明化合物與至少一種醫藥上可接受之賦形劑組合形成，並有關一種類似上述說明之方法與用途，其包括投與或使用該組成物。

【0022】 有些具體實施例中，與 BMP1、TLL1 與/或 TLL2 活性相關之疾病係選自：彼等與身體器官或組織中病理性纖維化病症相關者，例如，如：心臟(例如：心肌梗塞(「MI」)、心臟衰竭(例如：低射出分率之心臟衰竭、正常射出分率之心臟衰竭)、心律不整(例如：心房纖維顫動)、肥大型心肌病變)、肺部(例如：慢性阻塞性肺病(「COPD」)、原發性肺纖維化(「IPF」))、腎臟(例如：糖尿病性腎病變、急性後腎損傷、慢性腎臟疾病(「CKD」)、移植後移植功能延遲)、肝臟(例如：肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎(「NASH」))、眼睛(例如：青光眼、角膜瘢痕形成)、骨骼肌(例如：肌肉萎縮，包括裘馨氏型(Duchenne)、貝克型(Becker)、肢-帶型、先天性、顏面肩胛肱骨型、肌強直型、眼咽型、末梢型、與埃-德二氏型(Emery-Dreifuss))、皮膚(例如：瘢痕瘤、傷口癒合、沾黏、蟹足腫及其他結疤，例如：與燒傷、手術或其他創傷相關者)、脈管系統(例如：中風、及膠原蛋白脈管疾病，如：全身紅斑性狼瘡、類風濕關節炎及硬皮症)、與神經系統(例如：脊柱損傷、多發性硬化)等疾病。有些具體實施例中，與 BMP1、TLL1 與/或 TLL2 活性相關之疾病係選自：特徵在於肌肉功能與/或質量降低之肌肉疾病，例如：肌肉萎縮(例如：裘馨氏型(Duchenne)、貝克型(Becker)、肢-帶型、先天性、顏面肩胛肱骨型、肌強直型、眼咽型、末梢型、及埃-德二氏型(Emery-Dreifuss))、

肌少症、及與例如：心臟衰竭、CKD、COPD、癌症或年老相關之惡病質。依據本揭示內容將可了解本發明其他態樣。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0023】 本說明書全文所提供式(I)與(II)之各種不同基團與取代基之替代定義將針對本文所揭示各化合物物種及一或多種化合物物種之基團特別說明。本發明之範圍包括此等基團與取代基定義之任何組合。本發明化合物僅指彼等習此相關技藝者咸了解之「化學上安定」之彼等化合物。

【0024】 本文所採用術語「烷基」代表飽和烴部份基團，除非另有說明，否則其可能為直鏈或分支鏈。術語「C₁-C₂ 烷基」、「C₁-C₃ 烷基」、「C₁-C₄ 烷基」、「C₁-C₆ 烷基」、及「C₁-C₁₁ 烷基」係指分別包含 1-2、1-3、1-4、1-6、或 1-11 個碳原子之烷基或部份基團。烷基實例包括(但不限於)：甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、異丙基(iPr)、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基(亦稱為正戊基)、及 2-乙基丁基，及己基、庚基、辛基、壬基、癸基及十一碳烷基，包括此等基團之分支異構物。

【0025】 本文所採用術語「環烷基」係指非芳香系、飽和、環狀烴環部份基團。術語「(C₃-C₆)環烷基」係指具有 6 個環碳原子之非芳香系環狀烴環部份基團。「(C₃-C₆)環烷基」基團實例包括環丙基、環丁基、環戊基、與環己基。

【0026】 「烷氧基」係指利用氧連接原子附接之烷基。術語「(C₁-C₄)烷氧基」及「(C₁-C₆)烷氧基」係分別指包含 1-4 或 1-6 個碳原子利用氧連接原子附接之直鏈或分支鏈烴基。「(C₁-C₄)烷氧基」及「(C₁-C₆)烷氧基」亦可分別稱為-O(C₁-C₄ 烷基)及-O(C₁-C₆ 烷基)。烷氧基實例包括包括(但不限於)：甲氧基(或稱「OMe」)、乙氧基(或稱「OEt」)、正丙氧基、異丙氧基、正

丁氧基、第二丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、及己氧基，包括此等基團之分支異構物

【0027】 「環烷氧基」係指利用氧連接原子附接之環烷基。術語「(C₃-C₆)環烷氧基」係指具有 3 至 6 個環碳原子，利用氧連接原子附接之環烷基。

「(C₃-C₆)環烷氧基」亦可稱為-O(C₃-C₆)環烷基。環烷氧基實例包括環丙基氧基、環丁基氧基、環戊基氧基、及環己基氧基。

【0028】 雜環(亦可稱為雜環基)基團或部份基團為具有至少兩個不同元素(碳與一或多個氮、氧及/或硫)作為環組員原子之單環-或雙環基團或部份基團。該(等)環可為飽和或部份不飽和(非芳香系)或完全不飽和(芳香系)。雜環包括雜環烷基及雜芳基。例如：雜環基可為具有 5-10 個環原子(亦即「5-10 員」)之環狀基團或部份基團，其中 1-4 個環原子為選自氮、氧、與硫之雜原子，例如：具有 5-6 個環原子之單環系環，其中 1-2 個環原子為選自氮、氧、與硫之雜原子，或具有 9-10 個環原子之雙環狀環，其中 1-4 個環原子為選自氮、氧、與硫之雜原子。

【0029】 「雜環烷基」代表具有 5-6 個環原子之非芳香系、單環系之基團或部份基團，其係飽和或部份不飽和，其中 1-2 個環原子為選自氮、氧、與硫之雜原子。雜環烷基實例包括(但不限於)：哌啶基(piperidyl 或 piperidinyl)、哌啉基、吡咯啶基、嗎啉基、四氫呋喃基(tetrahydrofuryl 或 tetrahydrofuranyl)、四氫哌喃基、四氫噻吩基、與硫嗎啉基，包括上述部份基團之各種不同位置異構物。

【0030】 「雜芳基」係指具有 5- 10 個環原子之單環或雙環基團或部份基團，其中至少一個環為芳香系，其中 1-4 個環原子為選自氮、氧、與硫之雜原子。雙環系雜芳基中，至少一個環為芳香系，及另一個環可為芳香系，或飽和或不飽和非芳香系，及至少一個環為雜環，及另一個環可為雜環或碳環。因此，此術語包括(但不限於)：包含至少一個芳香系碳環或雜環部份基團之雙環系雜環化合物，例如：與雜環烷基環部份基團稠合之苯基環部份基團。雜芳基實例包括(但不限於)：噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、呋喃基(furyl 或 furanyl)、異噻唑基、異𠵼唑基、𠵼唑基、𠵼二唑基、噻唑

基、吡啶基((pyridyl 或 pyridinyl)、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、三嗪基、三唑基、四唑基、呋唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并喹唑基、苯并喹啉基、苯并喹二唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、2,3-二氫苯并異噻唑基、與 1,1-二氧離子基-2,3-二氫苯并異噻唑基(例如：1,1-二氧離子基-2,3-二氫苯并[d]異噻唑基)、二氧雜環戊烯基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯基，包括上述部份基團之各種不同位置異構物。

【0031】 有些具體實施例中，本發明化合物包含 5-員或 6-員單環系雜芳基，其包含至少一個氮環原子，例如：本文特別揭示之基團。選定之 5-員雜芳基包含一個氮，且可視需要包含一個氧環原子或另包含 1、2 或 3 個其他氮環原子。選定之 6-員雜芳基包含 1、2 或 3 個氮環雜原子。

【0032】 其他具體實施例中，本發明化合物包含 9-員或 10-員雙環系雜芳基，例如：本文特別揭示之基團。選定之 9-10 員雜芳基包含一個氮、氧或硫環雜原子，且可視需要另包含 1、2 或 3 個氮環原子。

【0033】 咸了解，術語雜環、雜芳基、與雜環烷基係計畫包含安定之雜環基團，其中一個環氮雜原子可視需要氧化(例如：包含 N-氧化物之雜環基，例如：吡啶-N-氧化物)，或其中一個環硫雜原子可視需要氧化(例如：含砷或亞砷部份基團之雜環，例如：四氫噻吩基-1-氧化物[四氫噻吩基亞砷]、四氫噻吩基-1,1-二氧化物[四氫噻吩基砷]、或 1,1-二氧離子基-2,3-二氫苯并異噻唑基[例如：1,1-二氧離子基-2,3-二氫苯并[d]異噻唑基])。

【0034】 當提及特定雜環、雜環烷基或雜芳基(例如：吡啶基)時，其計畫包含任何各種不同位置異構物(例如：2-吡啶基、3-吡啶基，等等)。除非另有指明，否則碳環及雜環環部份基團可利用任何其環原子(包括例如：環氮原子)連接其餘分子。

【0035】 當術語「烷基」與其他基團組合使用時，例如：「(C₁-C₃)烷基-(C₃-C₆)環烷基」、「(C₁-C₃)烷基-苯基」及「(C₁-C₃)烷基-雜環基」，該烷基部份基團係計畫包括二價直鏈或分支鏈烴基，且環烷基、苯基、與雜環基部份基團係如本文定義。例如：在「(C₁-C₃)烷基-苯基」中，其(C₁-C₃)烷基部份基團為連接至芳基苯基之二價直鏈或分支鏈碳基團，且係由苯甲基

(-CH₂-苯基)所呈現之鍵結排列代表。此等基團之特定實例包括(環戊基)甲基、2-苯基乙基、3-苯基丙基、與 2-萘基乙基。

【0036】 「側氧基」代表雙鍵結之氧部份基團；例如：若直接附接碳原子形成羰基部份基團(C=O)時。術語「鹵素」及「鹵基」代表氯、氟、溴或碘取代基。「羟基(hydroxy 或 hydroxy)」係指基團-OH。「氰基」意指基團-CN。「硝基」意指基團-NO₂。「COO」及「CO₂」可在本文中交換使用(例如：COOH 與 CO₂H；COOEt 與 CO₂Et 可分別交換使用)。PO₃H₂ 及 P(O)(OH)₂ 可在本文中交換使用。

【0037】 本文所採用「胺基酸側鏈」為衍生自 D-或 L-型丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺、甘胺酸、組胺酸、羥基離胺酸、羥基脯胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯基丙胺酸、脯胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸、或纈胺酸之側鏈。

【0038】 本文所採用「三肽」為由選自 D-及/或 L-型丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺、甘胺酸、組胺酸、羥基離胺酸、羥基脯胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯基丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸、及/或纈胺酸中之 3 個胺基酸所形成。有些具體實施例中，該三肽為(L-離胺酸-L-白胺酸-D-纈胺酸)或(L-離胺酸-L-苯基丙胺酸-D-丙胺酸)。

【0039】 其中若指示數字範圍，例如：碳數範圍或雜原子數範圍，該範圍計畫包括對應於該範圍內特定整數及最廣義所述範圍內任何整數範圍之特定具體實施例。

【0040】 本文採用術語「本發明化合物(群)」或「此發明化合物(群)」意指如上述(包括更特定具體實施例)定義之式(I)或(II)化合物，其係呈任何型式，亦即任何鹽或非鹽型(例如：呈游離酸或鹼型，或呈鹽，特定言之其醫藥上可接受之鹽)及其任何物理型式(例如：包括非固體型(例如：液體或半固體型)、及固體型(例如：非晶型或結晶型，特定多晶型、溶劑合物型，包括水合物型(例如：單-、二-與半-水合物))、及各種不同型式之混合物。

【0041】 因此本發明內包括如本文(包括更特定具體實施例)所定義之呈任何鹽或非鹽型及任何物理型式、及各種不同型式之混合物之式(I)與(II)化合物。雖然此等均包括在本發明內，但咸了解如本文所定義之呈任何鹽或非鹽型及任何物理型式之式(I)與(II)化合物均可能具有不同活性程度、不同生體可用率、及用於調配目的之不同操作性質。

【0042】 本文所採用術語「可視需要經取代」係指該基團、環或部份基團(如：烷基、環烷基、烷氧基、環烷氧基、雜環烷基、苯基、雜芳基、碳環或雜環基團、環或部份基團)可能未經取代，或該基團、環或部份基團可經一個或多個所定義之取代基取代。若其中超過一個基團、環或部份基團可能經數個可替換之取代基取代時，各基團、環或部份基團所選定之取代基可能相同或不同，亦即各基團、環或部份基團係分別獨立選擇該(等)取代基。若其中超過一個取代基係選自許多可能取代基中時，彼等取代基可能相同或不同，亦即該等取代基係分別獨立選出。

【0043】 本文所採用術語「一個」、「一種」及「該」係計畫包括一或多個所指定之部份基團，除非另有說明。

【0044】 本文所採用「至少一個」包括依據本揭示內容所容許之一個與其他特定更高數量，除非另有說明。例如：當該基團經「至少一個」取代基取代時，其中基團可能經 1-3 個取代基取代，其可分別獨立經一、二或三個取代基取代。

【0045】 本文所採用「BMP1、TLL1 及/或 TLL2」包括 BMP1、TLL1 及 TLL2 中一或多者，包括其同型(特別包括由 RNA 剪接變體編碼之同型)。因此例如：本文所採用 BMP1 可包括一或多種同型 BMP-1-1、BMP-1-2、BMP-1-3、BMP-1-4、BMP-1-5、BMP-1-6、及 BMP-1-7。

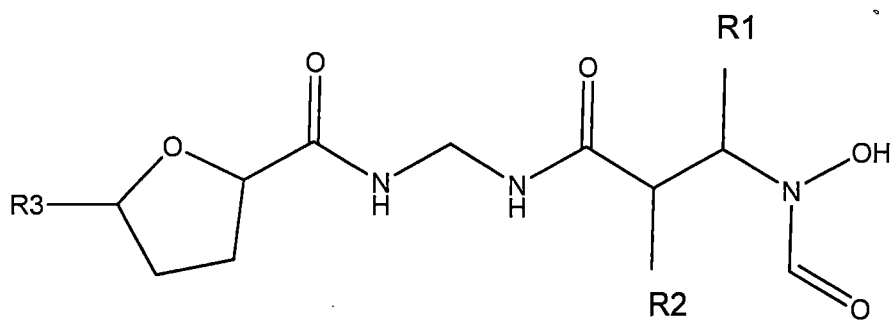
【0046】 所有參考文獻/公告案均以引用之方式完整併入本文中。

【0047】 一項態樣中，本發明係有關一種如上述定義之式(I)化合物、或其鹽。

【0048】 另一態樣中，本發明係有關一種如上述定義之式(II)化合物、或其鹽。

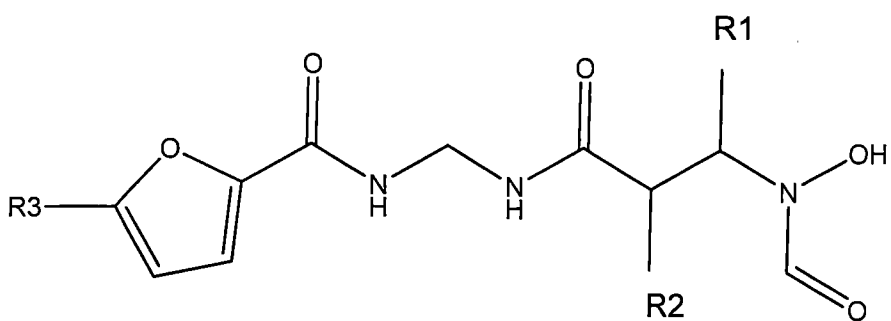
【0049】 式(I)化合物

【0050】 有些具體實施例中，根據式(I)化合物具有式(I)(a)：



(I)(a)。

【0051】 其他具體實施例中，根據式(I)化合物具有式(I)(b)：



(I)(b)。

【0052】 有些式(I)化合物之具體實施例中，R1 為(C₁-C₄)直鏈烷基。有些具體實施例中，R1 為 H、甲基、乙基、或-CH₂OH；在更特定具體實施例中，為 H、乙基或-CH₂OH，更特定言之 H 或乙基，及尤指乙基。有些具體實施例中，R1 為經一個羥基取代之(C₁-C₄)直鏈烷基。

【0053】 有些式(I)化合物之具體實施例中，R2 為(C₁-C₁₁)烷基。有些具體實施例中，R2 為 H、正戊基、2-乙基丁基、(環戊基)甲基、苯甲基、2-苯基乙基、或 3-苯基丙基(在更特定具體實施例中，為正戊基、(環戊基)甲基、2-苯基乙基、或 3-苯基丙基，甚至更特定言之，為正戊基)，其中此等基團可視需要依據上述式(I)之定義經取代。有些式(I)化合物之具體實施例中，

R2 為 2-萘基乙基，可視需要依據上述式(I)之定義經取代。有些具體實施例中，此等基團未經取代。有些具體實施例中，R2 為正戊基。

【0054】 有些具體實施例中，R1 為 H，及 R2 具有(R)立體化學。其他具體實施例中，R1 為-CH₂OH，且具有(S)立體化學，及 R2 具有(R)立體化學。其他具體實施例中，R1 為(C₁-C₄)直鏈烷基或經一個羥基取代之(C₂-C₄)直鏈烷基，且 R1 與 R2 均具有(R)立體化學。

【0055】 有些具體實施例中，R'係分別獨立選自：苯基、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基、與(C₁-C₄)烷基，其中該(C₁-C₄)烷基可視需要依據上述式(I)之定義經取代。有些具體實施例中，至少一個 R3 苯基或雜芳基取代基包含至少一個-CO₂R'基團，其中 R'為苯基、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基或(C₁-C₄)烷基，其中該(C₁-C₄)烷基可視需要依據上述式(I)之定義經取代。

【0056】 有些具體實施例中，R''係分別獨立選自：(C₁-C₄)烷基；(C₁-C₄)烷氧基；苯甲基氧基；苯氧基；(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基；及-OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z，其中 R^{a5}、R^{b5}及 R^z係分別獨立選自依據上述式(I)之定義之基團。有些具體實施例中，至少一個 R3 苯基或雜芳基取代基包含至少一個 -P(O)R''R''或-OP(O)R''R''基團，其中一個或兩個 R''係分別獨立選自：苯氧基、苯甲基氧基、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基、與-OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z，其中 R^{a5}、R^{b5}及 R^z係分別獨立選自依據上述式(I)所定義之基團。

【0057】 有些具體實施例中，R'係分別獨立選自：(C₁-C₄)烷基及苯甲基，及 R''係分別獨立選自下列所組成之群組中：(C₁-C₄)烷基；(C₁-C₄)烷氧基；苯甲基氧基；及-OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z。

【0058】 有些具體實施例中，至少一個 R3 苯基或雜芳基取代基包含至少一個 -CO₂R'基團，其中 R'為(C₁-C₄)烷基或苯甲基。

【0059】 有些具體實施例中，至少一個 R3 苯基或雜芳基取代基包含至少一個 -P(O)R''R''或-OP(O)R''R''基團，其中該-P(O)R''R''或-OP(O)R''R''中一個或兩個 R''係分別獨立選自：C₃及 C₄烷基。

【0060】 有些具體實施例中，至少一個 R³ 苯基或雜芳基取代基包含至少一個 -P(O)R''R''或-OP(O)R''R''基團，其中該-P(O)R''R''或-OP(O)R''R''中一個或兩個 R''係分別獨立選自：該苯甲基氧基及 -OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z。

【0061】 有些式(I)化合物之具體實施例中，R³ 為苯基、吡啶基、嗒咭基、嘧啶基、嘮唑基、四唑基、吡唑基、呋唑基、或 1,1-二氧離子基-2,3-二氫苯并[d]異噻唑基(更特定具體實施例中，為苯基、吡啶基、呋唑基、或 1,1-二氧離子基-2,3-二氫苯并[d]異噻唑基)，包括其各種不同位置異構物，其中此等基團可視需要依據上述式(I)之定義經取代，包括式(I)之更特定具體實施例。

【0062】 在更特定具體實施例中，R³ 為苯基，其可視需要依據上述式(I)之定義經取代，包括式(I)之更特定具體實施例。

【0063】 在更特定具體實施例中，R³ 為 3,4-或 3,5-二取代之苯基，其中取代基係依據式(I)(包括式(I)之更特定具體實施例)之定義選出(該等位置係相對於苯基環與其餘式(I)化合物之附接位置)。

【0064】 有些具體實施例中，R³ 為苯基，其 3-位置經乙氧基取代，及 4-或 5-位置(更特定言之 5-位置)經-P(O)R''R''取代，其中一個或兩個 R''係分別獨立選自：(C₁-C₄)烷氧基；苯甲基氧基；苯氧基；(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基；及該-OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z(其中 R^{a5}、R^{b5} 及 R^z係分別獨立選自依據式(I)所定義之基團)。咸了解，其中僅一個該 R''基團依此方式選出，另一個 R''則可選自彼等如式(I)所定義之基團。特定具體實施例中，該 R''基團係分別獨立選自：-OH、苯氧基、-OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z(其中 R^{a5} 及 R^{b5}係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)烷基)及 R^z係選自：(C₁-C₅)烷基及(C₁-C₅)烷氧基)、及(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基，但其限制條件為至少一個 R''必需不為-OH。有些上述具體實施例中，該等 R''基團相同；其他具體實施例中，一個 R''為 OH 及另一個選自上述基團。有些具體實施例中，該-OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z為-OCH₂OC(O)R^z。

【0065】 有些具體實施例中，R³ 為苯基，其 3-位置經乙氧基取代，及 4-或 5-位置(更特定言之 4-位置)經-C(O)NHCH(CO₂R')(CH₂CO₂R')取代，其中

一個或兩個 R' 分別獨立為苯甲基、苯基，或(C₁-C₄)烷基，其中該烷基可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：-OC(O)R^g(其中 R^g 為(C₁-C₄)烷基或苯基)、與(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基。咸了解，其中僅一個該 R' 基團依此方式選出，另一個 R' 則可選自彼等如式(I)所定義之基團。特定具體實施例中，該 R' 基團係分別獨立選自：-H、苯基及(C₁-C₄)烷基，其可視需要如上述說明經取代，但其限制條件為至少一個 R' 必需不為 H。

【0066】 有些具體實施例中，R₃ 為苯基，其 3-位置經-OCH₂CO₂R' 取代，及 4-或 5-位置(更特定言之 4-位置)經-C(O)NHCH(CO₂R')(CH₂CO₂R') 取代，其中-OCH₂CO₂R' 之 R'、及/或-C(O)NHCH(CO₂R')(CH₂CO₂R') 之一個或兩個 R' 係分別獨立選自：(C₁-C₄)烷基及苯甲基。

【0067】 有些具體實施例中，R₃ 為苯基，其 3-位置經 OCH₂CO₂CH₂ 苯基取代及 4-位置經-C(O)NHCH(CO₂CH₂ 苯基)(CH₂CO₂CH₂ 苯基)取代；或 3-位置經-OCH₂CO₂CH₃ 取代及 4-位置經-C(O)NHCH(CO₂CH₃)(CH₂CO₂CH₃) 取代。

【0068】 其他具體實施例中，R₃ 為經一個-CO₂R' 基團取代之苯基，其中 R' 為苯基或(C₁-C₄)烷基，其中該(C₁-C₄)烷基可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：苯基、雜芳基、NR^fR^f(其中各 R^f 係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)烷基、雜環烷基、-OC(O)O(C₁-C₄)烷基、-OC(O)R^g(其中 R^g 為(C₁-C₄)烷基或苯基)、與-C(O)NR^hR^h(其中 R^h 係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)烷基)。在更特定具體實施例中，-CO₂R' 之 R' 為(C₁-C₄)烷基，其可視需要經 1-2 個選自下列之基團取代：苯基、NR^fR^f(其中各 R^f 係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)烷基)、雜環烷基、與-C(O)NR^hR^h(其中 R^h 係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)烷基)；在更特定具體實施例中，該 R' 為苯乙基。

【0069】 R₃ 苯基取代基之其他特定實例包括：-OCH₃、-OC₂H₅、-OC₃H₇、-OCH(CH₃)₂、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CHF₂、-OC₂H₄ - 吡咯啉、-OCH₂CO₂H、-OCH₂C(O)NH₂、-CO₂H、-CH₃、環丙烷-1-羧酸、-CH₂CO₂H、-C(CH₃)₂CO₂H、-CH(CH₃)CO₂H、-CF₂CO₂H、

-CH₂C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)、-CH₂P(O)(OH)₂、-CH₂N(CH₃)(CH₂CO₂H)、
 -CH₂NHCH₂P(O)(OH)₂、-C(NH₂)(NOH)、氰基、硝基、羥基、-SO₂NH₂、
 -SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NH(CH₃)、-SO₂CH₃、-SO₂NHC(O)C₂H₅、-SCH₃、-SC₂H₅、
 -C(O)OCH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)NHCH₃、-C(O)NH(C₂H₄NH₂)、
 -C(O)NHC₂H₄N⁺(CH₃)₃、-C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)、
 -C(O)NHCH(CO₂H)(C₂H₄CO₂H)、-C(O)NHCH₂CO₂H、-C(O)N(CH₂CO₂H)₂、
 -C(O)NHCH₂P(O)(OH)₂、-C(O)NHC(CH₂OH)₃、氟、-NH₂、-N(CH₃)₂、
 -P(O)(CH₃)(OC₂H₅)、-P(O)(OCH₃)₂、-P(O)(CH₃)(OH)、-P(O)(OH)(OCH₃)、
 及-P(O)(OH)₂。有些具體實施例中，其他特定 R3 苯基取代基係選自下列：
 -OC₂H₅、羥基、-CO₂H、-OCH₂CO₂H、-P(O)(OH)₂、
 -C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)及-C(O)NHCH₂P(O)(OH)₂，或其組合。

【0070】 有些式(I)化合物之具體實施例中，R3 為經 1-2 個選自下列之基團取代之苯基：

OEt，
 OCH₂COOMe，
 COOEt，
 COObut，
 COOEtPh，
 COOEt 嗎啉基(尤指 N-連接)，
 COOEtN(Me)₂，
 COOCH₂CON(Me)₂，
 CONHCH(CH₂COOH)(COOEt)，
 CONHCH(CH₂COOH)(COOC(Me)₃)，
 CONHCH(CH₂COOH)(COOPh)，
 CONHCH(CH₂COOH)(COOCH₂-[5-Me-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基])，
 CONHCH(CH₂COOH)(COOCH₂OC(O)iPr)，
 CONHCH(CH₂COOH)(COOCH₂OC(O)Ph)，
 CONHCH(CH₂COOMe)(COOMe)，

$\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{COOEt})(\text{COOEt})$,
 $\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{COOC}(\text{Me})_3)(\text{COOC}(\text{Me})_3)$,
 $\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{iPr})(\text{COOCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{iPr})$,
 $\text{PO}(\text{OH})(\text{OPh})$,
 $\text{PO}(\text{OH})(\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{iPr})$,
 $\text{PO}(\text{OH})(\text{OCH}_2\text{--[5-Me-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基]})$,
 $\text{PO}(\text{OH})(\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OiPr})$,
 $\text{PO}(\text{OPh})_2$,
 $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{Me})_2$,
 $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{iPr})_2$, 及
 $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OiPr})_2$ 。

(有些更特定具體實施例中，取代基包括具有環 N 原子之雜環，該環係由 N 連接其餘分子)。有些上述具體實施例中，一個基團為 OEt，及另一個係選自上述基團。

【0071】 上述 R3 苯基及 R3 經取代之苯基之各特定具體實施例中，有些具體實施例中，R1 為(C₁-C₄)直鏈烷基(尤指乙基)，及 R2 為(C₁-C₁₁)烷基(尤指戊基)。

【0072】 有些式(I)化合物之具體實施例中，R3 為可視需要經取代之雜芳基，例如：吡啶基、嗒啡基、嘧啶基、嘮唑基、四唑基、吡唑基、呋唑基、或 1,1-二氧離子基-2,3-二氫苯并[d]異噻唑基。有些具體實施例中，R3 為可視需要經取代之吡啶基、呋唑基、或 1,1-二氧離子基-2,3-二氫苯并[d]異噻唑基，特別包括吡啶-3-基、吡啶-2-基、1,1-二氧離子基-2,3-二氫苯并[d]異噻唑-6-基、與呋唑-6-基)。此等具體實施例中，此等 R3 基團可視需要依據式(I)(包括式(I)之更特定具體實施例)之定義經取代。

【0073】 有些具體實施例中，雜芳基或苯基 R3 基團係經 1-3(例如：1-2)個分別獨立選自下列之基團取代：乙氧基；P(O)R''R''；-OCH₂CO₂R'；及-C(O)NHCH(CO₂R')(CH₂CO₂R')；其中至少一個 R'為(C₁-C₄)烷基或苯甲基；

及至少一個 R''係選自：(C₁-C₄)烷氧基、苯甲基氧基、與該 -OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z。

【0074】 有些具體實施例中，雜芳基或苯基 R₃ 基團係經乙氧基及 P(O)R''R''或-C(O)NHCH(CO₂R')(CH₂CO₂R')；或-OCH₂CO₂R'及-C(O)NHCH(CO₂R')(CH₂CO₂R')取代；其中各基團之至少一個 R'為(C₁-C₄)烷基或苯甲基(若適用時，一個或兩個 R'可為此等基團)；及至少一個 R''係選自：(C₁-C₄)烷氧基、苯甲基氧基、與該-OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z(一個或兩個可為此等基團)。

【0075】 咸了解，與式(I)之特定具體實施例相關時，當部份基團中之 R'或 R''基團其中之一特別定義，其他基團未定義時，該等其他基團可分別選自根據式(I)所定義之 R'或 R''基團。

【0076】 有些具體實施例中，特定部份基團及/或式(I)化合物中所有 R'基團均相同。有些具體實施例中，特定部份基團及/或式(I)化合物中所有 R''基團均相同。有些具體實施例中，特定部份基團及/或式(I)化合物中 R'基團可能不同。有些具體實施例中，特定部份基團及/或式(I)化合物中 R''基團可能不同。有些具體實施例中，特定部份基團及/或式(I)化合物中所有 R'與 R''基團均相同。有些具體實施例中，特定部份基團及/或式(I)化合物中 R'與 R''基團可能不同。

【0077】 有些具體實施例中，R₃ 雜芳基係經-OCH₂CO₂CH₂ 苯基及 -C(O)NHCH(CO₂CH₂ 苯基)(CH₂CO₂CH₂ 苯基)；或-OCH₂CO₂CH₃ 及 -C(O)NHCH(CO₂CH₃)(CH₂CO₂CH₃)取代。

【0078】 R₃ 雜芳基取代基之其他特定實例包括：-OCH₃、-OC₂H₅、-OC₃H₇、-OCH(CH₃)₂、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CHF₂、-OC₂H₄ - 吡咯啉、-OCH₂CO₂H、-OCH₂C(O)NH₂、-CO₂H、-CH₃、環丙烷-1-羧酸、-CH₂CO₂H、-C(CH₃)₂CO₂H、-CH(CH₃)CO₂H、-CF₂CO₂H、-CH₂C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)、-CH₂P(O)(OH)₂、-CH₂N(CH₃)(CH₂CO₂H)、-CH₂NHCH₂P(O)(OH)₂、-C(NH₂)(NOH)、氰基、硝基、羥基、-SO₂NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NH(CH₃)、-SO₂CH₃、-SO₂NHC(O)C₂H₅、-SCH₃、-SC₂H₅、

-C(O)OCH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)NHCH₃、-C(O)NH(C₂H₄NH₂)、
-C(O)NHC₂H₄N⁺(CH₃)₃、-C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)、
-C(O)NHCH(CO₂H)(C₂H₄CO₂H)、-C(O)NHCH₂CO₂H、-C(O)N(CH₂CO₂H)₂、
-C(O)NHCH₂P(O)(OH)₂、-C(O)NHC(CH₂OH)₃、氟、-NH₂、-N(CH₃)₂、
-P(O)(CH₃)(OC₂H₅)、-P(O)(OCH₃)₂、-P(O)(CH₃)(OH)、-P(O)(OH)(OCH₃)、
及-P(O)(OH)₂。有些具體實施例中，其他 R₃ 雜芳基取代基係分別獨立選自
下列：-OCH₃、-OC₂H₅、-OC₃H₇、-OCH(CH₃)₂、-CO₂H、-CH₃、
-P(O)(CH₃)(OC₂H₅)、-P(O)(OCH₃)₂、-P(O)(CH₃)(OH)、-P(O)(OH)(OCH₃)、
及-P(O)(OH)₂、或其組合；更特定言之 -OCH₃、-CH₃、及-CO₂H 或其組合。

【0079】 有些具體實施例中，本文之式(I)不包括 PCT/IB2015/050179 或
PCT 公告案案號 WO2015/104684 中所揭示之化合物。有些具體實施例中，
本文之式(I)化合物不為 PCT/IB2015/050179 或 PCT 公告案案號
WO2015/104684 中所揭示之化合物。PCT/IB2015/050179 及 PCT 公告案案
號 WO2015/104684 已以引用之方式併入本文中，包括用於定義本發明具體
實施例之目的，其中不包括本文所揭示之任何主題。

【0080】 因此，本發明化合物可為式(I)化合物、或其鹽，特定言之其醫
藥上可接受之鹽。代表性本發明化合物包括本文說明之明確化合物，例如：
實例之式(I)化合物，及其適用之任何替代之立體異構型、游離酸/鹼型、鹽
型、及替代之鹽型(特定言之其醫藥上可接受之鹽或替代鹽型)。因此，有些
具體實施例中，本發明化合物為選自下列之式(I)化合物：

2-(4-(5-(((2-(1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸二甲基酯
4-(5-(((2-(1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸乙基酯
4-(5-(((2-(1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸丁基酯
4-(5-(((2-(1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)

苯甲酸苯乙基酯
4-(5-(((2-(1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸 2-嗎啉基乙基酯
4-(5-(((2-(1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸 2-(二甲基胺基)乙基酯
4-(5-(((2-(1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸 2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基酯
3-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)-4-((異丁醯基氧)甲氧基)-4-側氧基丁酸
二碳酸(((3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷醯基)雙(氧))雙(亞甲基)二異丙基酯
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯基酯
雙(2-甲基丙酸)(((3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷醯基)雙(氧))雙(亞甲基)酯
3-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)-4-側氧基-4-苯氧基丁酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸雙((異丁醯基氧)甲基)酯
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯
4-乙氧基-3-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)-4-側氧基丁酸
4-(第三丁氧基)-3-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)-4-側氧基丁酸
二乙酸(((3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷醯基)雙(氧))雙(亞甲基)酯
4-((苯甲醯基氧)甲氧基)-3-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)-4-側氧基丁酸

2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二乙基酯
3-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)-4-((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基)-4-側氧基丁酸
異丁酸(((3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)(羥基)磷醯基)氧)甲基酯
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸氫(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯
碳酸(((3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)(羥基)磷醯基)氧)甲基酯異丙基酯；與
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸氫苯基酯

或其鹽(在更特定具體實施例中，指其醫藥上可接受之鹽)。

【0081】 有些具體實施例中，本發明化合物為選自下列之式(I)化合物：
(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸二甲基酯；

4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸乙基酯
4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸丁基酯
4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸苯乙基酯
4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸 2-嗎啉基乙基酯
4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸 2-(二甲基胺基)乙基酯
4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋

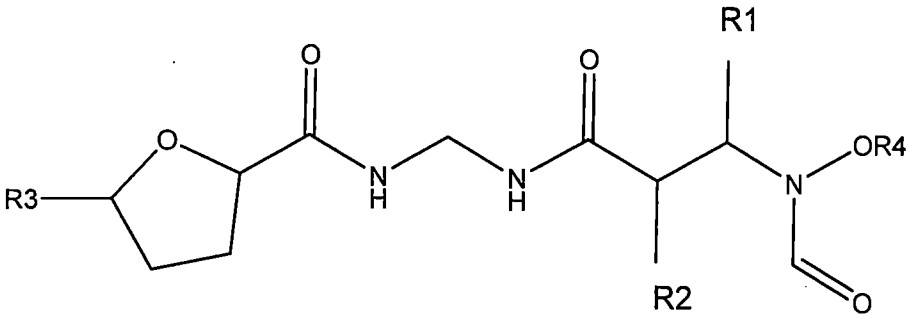
喃-2-基)苯甲酸 2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基酯
(S)-3-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)-4-((異丁醯基氧)甲氧基)-4-側氧基丁酸
二碳酸(((3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷醯基)雙(氧))雙(亞甲基)二異丙基酯
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯基酯
雙(2-甲基丙酸)(((3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷醯基)雙(氧))雙(亞甲基)酯
(S)-3-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)-4-側氧基-4-苯氧基丁酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸雙((異丁醯基氧)甲基)酯
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯
(S)-4-乙氧基-3-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)-4-側氧基丁酸
(S)-4-(第三丁氧基)-3-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)-4-側氧基丁酸
二乙酸(((3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷醯基)雙(氧))雙(亞甲基)酯
(S)-4-((苯甲醯基氧)甲氧基)-3-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)-4-側氧基丁酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二乙基酯
(S)-3-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)-4-((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環

戊烯-4-基)甲氧基)-4-側氧基丁酸
異丁酸(((3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)(羥基)磷醯基)氧)甲基酯
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸氫(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯
碳酸(((3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)(羥基)磷醯基)氧)甲基酯異丙基酯；與
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸氫苯基酯

或其鹽(在更特定具體實施例中，其醫藥上可接受之鹽)。

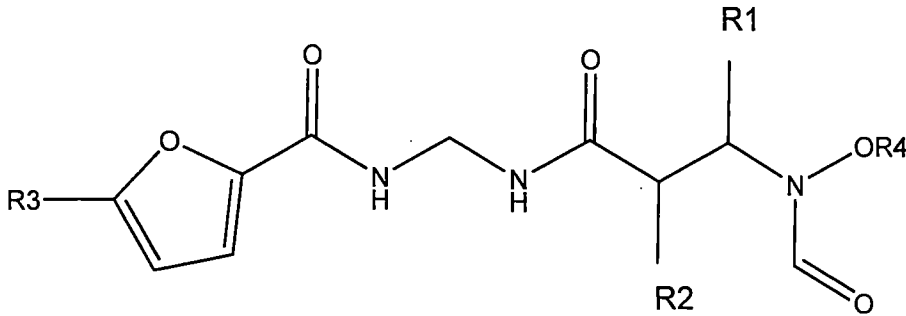
【0082】 式(II)化合物：

【0083】 有些具體實施例中，根據式(II)化合物具有式(II)(a)：



(II)(a)。

【0084】 其他具體實施例中，根據式(II)化合物具有式(II)(b)：



(II)(b)。

【0085】 有些式(II)化合物之具體實施例中，R1 為(C₁-C₄)直鏈烷基。有些具體實施例中，R1 為 H、甲基、乙基、或-CH₂OH；在更特定具體實施例中，為 H、乙基、或-CH₂OH，更特定言之為 H 或乙基，及尤指乙基。有些具體實施例中，R1 為經一個羥基取代之(C₁-C₄)直鏈烷基。

【0086】 有些式(II)化合物之具體實施例中，R2 為(C₁-C₁₁)烷基。有些具體實施例中，R2 為 H、正戊基、2-乙基丁基、(環戊基)甲基、苯甲基、2-苯基乙基、或 3-苯基丙基(在更特定具體實施例中，為正戊基、(環戊基)甲基、2-苯基乙基，或 3-苯基丙基，甚至更特定具體實施例中，為正戊基)，其中此等基團可視需要依據上述式(II)之定義經取代。有些式(II)化合物之具體實施例中，R2 為 2-萘基乙基、可視需要依據上述式(II)之定義經取代。有些具體實施例中，此等基團未經取代。有些具體實施例中，R2 為正戊基。

【0087】 有些具體實施例中，R1 為 H，及 R2 具有(R)立體化學。其他具體實施例中，R1 為-CH₂OH 且具有(S)立體化學，及 R2 具有(R)立體化學。其他具體實施例中，R1 為(C₁-C₄)直鏈烷基或經一個羥基取代之(C₂-C₄)直鏈烷基，及 R1 與 R2 二者均具有(R)立體化學。

【0088】 有些式(II)化合物之具體實施例中，至少一個該 R3 苯基及雜芳基視需要選用之取代基包含至少一個選自下列之基團：

-CO₂R'，其中 R' 為(C₁-C₄)烷基或苯甲基；

-P(O)R''R'''，其中一個 R''係選自：(C₁-C₄)烷氧基；苯甲基氧基；及

-OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z(其中：R^{a5} 及 R^{b5} 係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基、苯基、(C₁-C₄)烷氧基、與(C₃-C₆)環烷基，或 R^{a5} 及 R^{b5} 與其所附接之碳共同形成(C₃-C₆)環烷基；及 R^z 係選自：(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷氧基、與苯基)；及另一個 R'''係選自根據式(II)之 R'''所定義之基團；及

-OP(O)R''R'''，其中一個 R''係選自：(C₁-C₄)烷氧基；苯甲基氧基；及

-OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z(其中：R^{a5} 及 R^{b5} 係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基、苯基、(C₁-C₄)烷氧基、與(C₃-C₆)環烷基，或 R^{a5} 及 R^{b5} 與其所附接之碳共同形成(C₃-C₆)環烷基；及 R^z 係選自：(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷氧基、與苯基)；及另一個 R'''係選自根據式(II)之 R'''所定義之基團。

【0089】 有些具體實施例中，R'為 H 及 R''係分別獨立選自：-OH、(C₁-C₄)烷基、與(C₁-C₄)烷氧基(有些具體實施例中，為 OH、(C₁-C₂)烷基、與(C₁-C₂)烷氧基)。

【0090】 有些具體實施例中，R₃ 為苯基、吡啶基、嗒咭基、嘧啶基、嘧啉基、四唑基、吡唑基、呋唑基、或 1,1-二氧離子基-2,3-二氫苯并[d]異噻唑基(在更特定具體實施例中，苯基、吡啶基、呋唑基、或 1,1-二氧離子基-2,3-二氫苯并[d]異噻唑基)，包括其各種不同位置異構物，其中此等基團可視需要依據上述式(II)(包括式(II)之更特定具體實施例)之定義經取代。

【0091】 有些具體實施例中，R₃ 為苯基。

【0092】 有些具體實施例中，R₃ 為依據式(II)(包括式(II)之更特定具體實施例)之定義經取代之苯基。有些具體實施例中，R₃ 為 3,4-或 3,5-二取代之苯基，其中取代基係依據式(II)(包括式(II)之更特定具體實施例)選出(該等位置係相對於苯基環與其餘式(II)化合物之附接點)。

【0093】 有些具體實施例中，R₃ 為經一個(C₁-C₆)烷氧基取代之苯基。

【0094】 有些具體實施例中，R₃ 為經一個(C₁-C₆)烷氧基及一個基團 -C(O)NR^{a2}R^{b2}(其中 R^{a2} 及 R^{b2} 係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)烷基，其中(C₁-C₄)烷基可視需要經 1-3 個 COOH 基團取代)取代之苯基。更特定之此等具體實施例中，R^{a2} 為 H，及 R^{b2} 為(C₁-C₄)烷基，其可視需要經 1-3 個 COOH 基團(例如：2 個 COOH 基團)取代。

【0095】 有些具體實施例中，R₃ 為經 1-3(例如：1-2)個分別獨立選自下列之基團取代之苯基：-OCH₃、-OC₂H₅、-OC₃H₇、-OCH(CH₃)₂、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CHF₂、-OC₂H₄- 吡咯啶基、-OCH₂CO₂H、-OCH₂C(O)NH₂、-CO₂H、-CH₃、環丙烷基-1-羧酸、-CH₂CO₂H、-C(CH₃)₂CO₂H、-CH(CH₃)CO₂H、-CF₂CO₂H、-CH₂C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)、-CH₂P(O)(OH)₂、-CH₂OP(O)(OH)₂、-CH₂N(CH₃)(CH₂CO₂H)、-CH₂NHCH₂P(O)(OH)₂、-C(NH₂)(NOH)、氰基、硝基、羥基、-SO₂NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NH(CH₃)、-SO₂CH₃、-SO₂NHC(O)C₂H₅、-SCH₃、-SC₂H₅、-C(O)OCH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)NHCH₃、-C(O)NH(C₂H₄NH₂)、-C(O)NHC₂H₄N⁺(CH₃)₃、

-C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)、-C(O)NHCH(CO₂H)(C₂H₄CO₂H)、
 -C(O)NHCH₂CO₂H、-C(O)N(CH₂CO₂H)₂、-C(O)NHCH₂P(O)(OH)₂、
 -C(O)NHC(CH₂OH)₃、-C(O)吡啶基、氟、-NH₂、-N(CH₃)₂、-P(O)(CH₃)(OC₂H₅)、
 -P(O)(OCH₃)₂、-P(O)(CH₃)(OH)、-P(O)(OH)(OCH₃)、及-P(O)(OH)₂。在更特
 定具體實施例中，R₃ 為經 1-3(例如：1-2)個分別獨立選自下列之基團取代
 之苯基：-OC₂H₅、-OCH₂CO₂H、-C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)、及-
 P(O)(OH)₂。

【0096】 有些更特定具體實施例中，R₃ 為經 1-2 個分別獨立選自下列之
 基團取代之苯基：-OC₂H₅、-OCH₂CO₂H、-CO₂H、
 -C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)、-C(O)NHCH₂P(O)(OH)₂、及-P(O)(OH)₂，甚
 至更特定具體實施例中，係分別獨立選自：-OC₂H₅、-OCH₂CO₂H、
 -C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)、及-P(O)(OH)₂，甚至更特定具體實施例中係
 分別獨立選自：-OC₂H₅、-OCH₂CO₂H、C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)、及
 -P(O)(OH)₂。

【0097】 有些具體實施例中，R₃ 為經一個乙氧基(在更特定具體實施例中，
 在 3-位置)取代之苯基。

【0098】 有些具體實施例中，R₃ 為經一個乙氧基及一個基團 -
 C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)取代之苯基。

【0099】 有些具體實施例中，R₃ 為苯基，其係經以下取代：
 乙氧基取代在 3-位置，及-P(O)(OH)₂ 或-CO₂H 取代在 4-或 5-位置(在更特定
 具體實施例中，-P(O)(OH)₂，更特定言之取代在 5-位置)；
 乙氧基取代在 3-位置，及-OCH₂CO₂H 或-C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)取代
 在 4-或 5-位置(在更特定具體實施例中，-C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)，更
 特定言之取代在 4-位置)；或
 -OCH₂CO₂H 取代在 3-位置，及-C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)取代在 4 或 5
 -位置(在更特定具體實施例中，取代在 4-位置)。

【0100】 有些具體實施例中，R₃ 為經至少一個包含至少一個 -CO₂R'基
 團之取代基取代之苯基，其中 R'為(C₁-C₄)烷基或苯甲基。

【0101】 有些具體實施例中，R³ 為經至少一個包含至少一個選自 -P(O)R^{a5}R^{b5} 及 -OP(O)R^{a5}R^{b5} 基團之取代基取代之苯基，其中該 -P(O)R^{a5}R^{b5} 及 -OP(O)R^{a5}R^{b5} 中一個或兩個 R^{a5} 係分別獨立選自下列所組成之群組中：(C₁-C₄) 烷氧基；苯甲基氧基；及 -OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z (其中：R^{a5} 及 R^{b5} 係分別獨立選自：H、(C₁-C₄) 烷基、苯基、(C₁-C₄) 烷氧基、與 (C₃-C₆) 環烷基，或 R^{a5} 及 R^{b5} 與其所附接之碳共同形成 (C₃-C₆) 環烷基；及 R^z 係選自：(C₁-C₅) 烷基、(C₁-C₅) 烷氧基、與苯基)。在更特定具體實施例中，一個或兩個 R^{a5} 係分別獨立為 C₃-或 C₄-烷氧基、及/或一個或兩個 R^{a5} 係分別獨立選自：該苯甲基氧基及 -OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z。

【0102】 有些式(II)化合物之具體實施例中，R³ 為苯基，其係未經取代或經 1-2 個選自下列之基團取代：-COOH、-OEt、-CONHCH(COOH)(CH₂COOH)、-PO(OH)₂、-OCH₂COOH 及 -CONHCH₂PO(OH)₂。

【0103】 上述 R³ 苯基與 R³ 經取代苯基之各特定具體實施例中，有些具體實施例中，R¹ 為 (C₁-C₄) 直鏈烷基 (尤指乙基)，及 R² 為 (C₁-C₁₁) 烷基 (尤指戊基)。

【0104】 有些具體實施例中，R³ 為可視需要經取代之雜芳基，例如：吡啶基、噻吩基、嘧啶基、呋喃基、四唑基、吡唑基、呋喃基、或 1,1-二氧離子基-2,3-二氫苯并[d]異噻唑基。有些具體實施例中，R³ 為可視需要經取代之吡啶基、呋喃基、或 1,1-二氧離子基-2,3-二氫苯并[d]異噻唑基 (特別包括吡啶-3-基、吡啶-2-基、1,1-二氧離子基-2,3-二氫苯并[d]異噻唑-6-基、與呋喃-6-基)。此等具體實施例中，此等 R³ 基團可視需要依據上述式 II (包括式 II 之更特定具體實施例) 之定義經取代。

【0105】 有些具體實施例中，雜芳基 R³ 係經 1-3 (例如：1-2) 個分別獨立選自下列之基團取代：-OCH₃、-OC₂H₅、-OC₃H₇、-OCH(CH₃)₂、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CHF₂、-OC₂H₄ - 吡咯啉、-OCH₂CO₂H、-OCH₂C(O)NH₂、-CO₂H、-CH₃、環丙烷-1-羧酸、-CH₂CO₂H、-C(CH₃)₂CO₂H、-CH(CH₃)CO₂H、-CF₂CO₂H、-CH₂C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)、-CH₂P(O)(OH)₂、

-CH₂N(CH₃)(CH₂CO₂H)、-CH₂NHCH₂P(O)(OH)₂、-C(NH₂)(NOH)、氰基、硝基、羥基、-SO₂NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NH(CH₃)、-SO₂CH₃、-SO₂NHC(O)C₂H₅、-SCH₃、-SC₂H₅、-C(O)OCH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)NHCH₃、-C(O)NH(C₂H₄NH₂)、-C(O)NHC₂H₄N⁺(CH₃)₃、-C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)、-C(O)NHCH(CO₂H)(C₂H₄CO₂H)、-C(O)NHCH₂CO₂H、-C(O)N(CH₂CO₂H)₂、-C(O)NHCH₂P(O)(OH)₂、-C(O)NHC(CH₂OH)₃、氟、-NH₂、-N(CH₃)₂、-P(O)(CH₃)(OC₂H₅)、-P(O)(OCH₃)₂、-P(O)(CH₃)(OH)、-P(O)(OH)(OCH₃)、及-P(O)(OH)₂。在更特定具體實施例中，R₃ 雜芳基係經 1-3(例如：1-2)個-OC₂H₅、-OCH₂CO₂H、-C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)、-P(O)(OH)₂ 或其組合取代。

【0106】 有些具體實施例中，雜芳基 R₃ 係經下列基團取代：

乙氧基與-P(O)(OH)₂ 或-CO₂H(特定言之-P(O)(OH)₂)；或

乙氧基與-OCH₂CO₂H 或-C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)(特定言之-

C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)；或-OCH₂CO₂H 與-

C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)。

【0107】 有些具體實施例中，雜芳基 R₃ 係經 1-3 個，例如：1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：-OCH₃、-OC₂H₅、-OC₃H₇、-OCH(CH₃)₂、-CO₂H、-CH₃、-P(O)(CH₃)(OC₂H₅)、-P(O)(OCH₃)₂、-P(O)(CH₃)(OH)、-P(O)(OH)(OCH₃)、及-P(O)(OH)₂。有些此等具體實施例中，雜芳基 R₃ 係經 1-3 個，例如：1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：-OCH₃、-CH₃、及-CO₂H。

【0108】 有些具體實施例中，雜芳基 R₃ 係經至少一個包含至少一個-CO₂R'基團之取代基取代，其中 R'為(C₁-C₄)烷基或苯甲基。

【0109】 有些具體實施例中，雜芳基 R₃ 係經至少一個包含至少一個選自-P(O)R''R''及-OP(O)R''R''基團之取代基取代，其中該 P(O)R''R''及-OP(O)R''R''中一個或兩個 R''係分別獨立選自下列所組成之群組中：(C₁-C₄)烷氧基；苯甲基氧基；及-OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z(其中：R^{a5}及 R^{b5}係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基、苯基、(C₁-C₄)烷氧基、與(C₃-C₆)環烷基，或 R^{a5}及 R^{b5}與其所附接之碳共同形成(C₃-C₆)環烷基；及 R^z係選自：(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷氧基、與

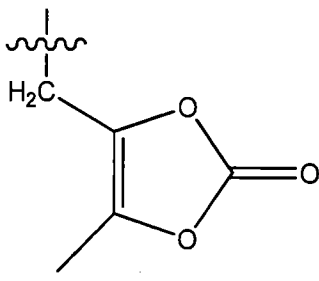
苯基)。在更特定具體實施例中，一個或兩個 R'' 為 C_3 -或 C_4 -烷氧基，及/或一個或兩個 R'' 係選自：苯甲基氧基及 $-OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z$ 。

【0110】 咸了解，在式(II)之相關之特定具體實施例中，當部份基團中一個 R' 或 R'' 基團係如特定定義，但其他基團未定義時，該(等)其他基團可能分別選自根據式(II)之 R' 或 R'' 所定義之基團。

【0111】 有些具體實施例中，特定部份基團及/或式(II)化合物中所有 R' 基團均相同。有些具體實施例中，特定部份基團及/或式(II)化合物中所有 R'' 基團均相同。有些具體實施例中，特定部份基團及/或式(II)化合物中 R' 基團可能不同。有些具體實施例中，特定部份基團及/或式(II)化合物中 R'' 基團可能不同。有些具體實施例中，特定部份基團及/或式(II)化合物中所有 R' 與 R'' 基團均相同。有些具體實施例中，特定部份基團及/或式(II)化合物中 R' 與 R'' 基團可能不同。

【0112】 有些式(II)化合物之具體實施例中， R_4 係選自基團：A. $-C(O)R^x$ ；B. $-CR^{a6}R^{b6}OR^y$ ；C. (5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基；及 D. 如上述定義之 $-P(O)R^{z3}R^{z3}$ 。在更特定具體實施例中， R_4 係選自基團：A. $-C(O)R^x$ ；B. $-CR^{a6}R^{b6}OR^y$ ，其中 R^y 為 $-COR^{z1}$ 或 $-P(O)R^{z2}R^{z2}$ ；C. (5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基；及 D. $-P(O)R^{z3}R^{z3}$ ，其中 R^{z3} 係分別獨立選自：苯氧基及如上述定義之 $NR^{a10}R^{b10}$ 。在甚至更特定具體實施例中， R_4 係選自：A. $-C(O)R^x$ ，其中 R^x 為可視需要經取代之苯基；B. $-CR^{a6}R^{b6}OR^y$ ，其中 R^{a6} 及 R^{b6} 為 H， R^y 為 $-P(O)R^{z2}R^{z2}$ ，及各 R^{z2} 為 $-OH$ 。上述具體實施例中，基團 A. 為可視需要經取代之苯基，在更特定具體實施例中，苯基取代基係分別獨立選自：(C_1 - C_4)烷基、(C_1 - C_4)烷氧基； $-(CH_2)_{0-1}$ 雜環烷基，其包含 1-2 個環氮及/或 1-2 個環氧，其可視需要經 1 個側氧基取代；及雜芳基。有些具有上述 R_4 基團之式(II)化合物之具體實施例中， R_1 為(C_1 - C_4)直鏈烷基(尤指乙基)， R_2 為(C_1 - C_{11})烷基(尤指戊基)，及 R_3 為可視需要經取代之苯基(尤指如上述定義之特定之可視需要經取代之苯基，更尤指未經取代或經 1-2 個選自下列之基團取代之苯基： $-COOH$ 、 $-OEt$ 、 $-CONHCH(COOH)(CH_2COOH)$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OCH_2COOH$ 及 $-CONHCH_2PO(OH)_2$)。

【0113】 有些式(II)化合物之具體實施例中，R4 係選自：-C(O)苯基；經取代之-C(O)苯基；-C(O)CH₂ 苯基；C(O)第三丁基；-C(O)吡啶基；-COOCH₃；-COO 第三丁基；-CH₂OC(O)第三丁基；-CH₂OPO₃H₂；與(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基：



【0114】 有些式(II)化合物之具體實施例中，R4 係選自：

- COPh(其中 Ph 可視需要經 1-2 個選自下列之基團取代：-OH、-COOH、-NO₂、Me、iPr、-CH₂ 嗎啉基(尤指 N-連接)、-CH₂NH₂、-CF₃、-OMe、-OCF₃、-OC₂H₄OC₂H₄OH、-OCH₂OPO(OH)₂、-OPO(OH)₂、-OC(O)Me、-OC(O)N(Me)₂、-NH₂、-NHMe、-NMeSO₂Me、-N(Me)₂、F、Br、Cl、吡咯啶基(其可視需要經 1 個側氧基取代，例如：2-側氧基-吡咯啶基)、嗎啉基、吡咯基、三唑基、吡唑基、及咪唑基)；
- CH₂(2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)；
- CH₂OC(O)C(Me)₃；
- CH₂OPO(OH)₂；
- COC(Me)₃；
- COC₈H₁₇；
- COCH(丙基)₂；
- COCH(Et)₂；
- COCH₂Ph；
- COCH(Ph)₂；
- CO(1-甲基-環丙基)；
- CO(2-甲基-環丙基)；
- CO 萘基；

- CO 吡啶基，其可視需要經 1-2 個 Me 基團取代；
- CO-異噁唑基，其可視需要經 1-2 個 Me 基團取代；
- CO 二氫苯并二氧雜環己烯基，其可視需要經 1 個 Me 基團取代；
- CO 哌啶基；
- CO 苯并噁呋基，其可視需要經 1 個 Me 基團取代；
- CONHMe；
- CONHCH(Me)₂；
- CONHC(Me)₃；
- CONHPh；
- CONHC(Me)₂Ph；
- CONMeC(O)OC(Me)₃；
- C(O)OMe；
- C(O)OC(Me)₃；與
- PO(OPh)NHCH₂(Me)(COOMe)

(有些更特定具體實施例中，取代基包括具有環 N 原子之雜環，該環係經 N-連接其餘分子)。

【0115】 因此，本發明化合物可為式(II)化合物、或其鹽，特定言之其醫藥上可接受之鹽。代表性之本發明化合物包括本文說明之明確化合物，例如：實例之式(II)化合物，及其適用之任何替代之立體異構型、游離酸/鹼型、鹽型、及替代鹽型(特定言之其醫藥上可接受之鹽或替代鹽型)。

【0116】 因此，有些具體實施例中，本發明化合物為選自下列所組成群組中之式(II)化合物：

2-(4-(5-(((2-(1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-(5-(((2-(1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-(2-苯基乙醯氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸

2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-(2-苯基乙醯氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-(特戊醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-((2-羥基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(4-(5-(((2-(1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(羧甲氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-((2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-((5-乙基-6-甲醯基-11,11-二甲基-3,10-二側氧基-4-戊基-7,9-二氧雜-2,6-二氮雜十二碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-((膦醯基氧)甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-((膦醯基氧)甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(4-(5-(((2-(1-(N-((2-乙醯氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(羧甲氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-(菸醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7,9-二氧雜-2,6-二氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
5-苯基-N-((2-(1-(N-(特戊醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)呋喃-2-羧醯胺
5-苯基-N-((2-(1-(N-(2-苯基乙醯氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)呋喃-2-羧醯胺
N-(6-乙基-5-甲醯基-3,8-二側氧基-7-戊基-2,4-二氧雜-5,9-二氮雜癸烷-10-基)-5-苯基呋喃-2-羧醯胺
N-(5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7,9-二氧雜-2,6-二氮

雜十一碳烷基)-5-苯基呋喃-2-羧醯胺
N-((2-(1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)-5-苯基呋喃-2-羧醯胺；及
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸；
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-((2-羥基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
2-(4-(5-(((2-(1-(N-((3-羧苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(羧甲氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-((1-甲基環丙烷羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-((2-甲基環丙烷羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-((4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((6-乙基-5-甲醯基-3,8-二側氧基-7-戊基-4-氧雜-2,5,9-三氮雜癸烷-10-基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(4-(5-(((2-(1-(N-((2-胺基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(羧甲氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-((2-(甲基胺基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-((2-乙基丁醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-((3,5-二甲基異𪗇唑-4-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-((2,4-二甲基菸醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-(2,2-二苯基乙醯氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸

2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-((2-異丙基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-(5-(((2-(1-(N-((2-((二甲基胺甲醯基)氧)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-((2-((二甲基胺甲醯基)氧)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(4-(5-(((2-(1-(N-((1-萘甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(羧甲氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(4-(5-(((2-(1-(N-((2-萘甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(羧甲氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-((4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-10-苯基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-(((1-甲氧基-1-側氧基丙-2-基)胺基)(苯氧基)磷醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-((2-氟-6-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-((4-甲氧基-2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-((3-甲基異菸醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-((2-甲基-4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸

2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-((3,4-二甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-((2-丙基戊醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-((2,4-二甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-((2-乙基丁醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-((2-氟-6-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-((4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((2-乙基丁醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((2-氟-6-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-((4-(吡咯啉-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-((2-異丙基-4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-((4-氟-2-異丙基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((4-甲氧基-2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-((5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-((5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-10-苯基-7-

氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-((4-嗎啉基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-(5-(((2-(1-(N-((4-(1H-吡唑-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-((4-(2-側氧基吡咯啉-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-((4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁咭-7-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-((2-甲基-6-((膦醯基氧)甲氧基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-((3-氟-4-(吡咯啉-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-((3-(吡咯啉-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-((2-甲基-4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((2-異丙基-4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((4-氟-2-異丙基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-((4-氟-2-異丙基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-(王醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸

2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((2-甲基-4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-((4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-10-苯基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((3-(吡咯啉-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((3-氟-4-(吡咯啉-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((4-(2-側氧基吡咯啉-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(4-(5-(((2-(1-(N-((4-(1H-吡唑-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((膦醯基氧)甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-(5-(((2-(1-(N-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7,9-二氧雜-2,6-二氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
2-(4-(5-(((2-(1-(N-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-((4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]喹啉-6-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]喹啉-6-羰基)

氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-乙氧基-4-(5-((5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7,9-二氧雜-2,6-二氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-((2-甲氧基-6-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)四氫呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-((4-甲氧基-2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-((2-異丙基-4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2-(1-(N-((苯基胺甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(4-(5-(((2-(1-(N-((3,4-二甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-((苯基胺甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-乙氧基-4-(5-((5-乙基-6-甲醯基-11,11-二甲基-3,10-二側氧基-4-戊基-7,9-二氧雜-2,6-二氮雜十二碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
N-{[2-(羧甲氧基)-4-(5-{[5-乙基-6-甲醯基-9,12,12-三甲基-3,8,10-三側氧基-4-戊基-7,11-二氧雜-2,6,9-三氮雜十三碳烷-1-基]胺甲醯基})呋喃-2-基)苯基]羧基}-L-天冬胺酸
2-(4-(5-(((2-(1-(N-((2,4-二甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-(((2-(1-(N-((2-甲基-4-嗎啉基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((2-異丙基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(4-(5-(((2-(1-(N-((2,4-二甲基菸醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺

甲酯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酯胺基)琥珀酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((4-氟-2-甲基苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((哌啶-4-羰基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((4-(三氟甲基)苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((4-硝基苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((4-羟基苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((2-氟-4-甲氧基苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((4-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸
((4-(5-(((2-(1-(N-(苯甲酯基氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酯胺基)甲基)膦酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((2-甲基-4-(三氟甲基)苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸
2-(4-(5-(((2-(1-(N-((4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酯胺基)琥珀酸
2-(4-(5-(((2-(1-(N-((3-(1H-吡咯-1-基)苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酯胺基)琥珀酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((4-(N-甲基甲基磺酯胺基)苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸
2-(4-(5-(((2-(1-(N-((4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酯胺基)琥珀酸

2-(4-(5-(((2-(1-(N-((4-(1H-咪唑-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
((2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)甲基)膦酸
((2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((4-甲氧基-2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)甲基)膦酸
((2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((2-甲基-4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)甲基)膦酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((4-(2-(2-羥基乙氧基)乙氧基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
二氫磷酸 4-乙基-3-甲醯基-6,10-二側氧基-5-戊基-10-(5-苯基呋喃-2-基)-2-氧雜-3,7,9-三氮雜癸基酯
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((2-甲基-6-(膦醯基氧)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
4-(5-(((2-(1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((苯基胺甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(4-(5-(((2-(1-(N-((2-溴-4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(4-(5-(((2-(1-(N-((2-氯-4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((4-(甲基胺基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(4-(5-(((2-(1-(N-((4-胺基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(4-(5-(((2-(1-(N-((4-(胺基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((2-甲基-4-硝基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚

醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(4-(5-(((2-(1-(N-((3-胺基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
2-(4-(5-(((2-(1-(N-((3-(二甲基胺基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸；與
2-(2-乙氧基-4-(5-(((2-(1-(N-((3-(甲基胺基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸

或其鹽(例如：醫藥上可接受之鹽)。

【0117】 有些具體實施例中，本發明化合物為選自下列所組成群組中之式(II)化合物：

(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(2-苯基乙醯氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(2-苯基乙醯氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(特戊醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-羥基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(羧甲氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-11,11-二甲基-3,10-二側氧基-4-戊基-7,9-二氧雜-2,6-二氮雜十二碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((膦醯基氧)甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯

胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((膦醯基氧)甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-乙醯氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(羧甲氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(菸醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7,9-二氧雜-2,6-二氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
5-苯基-N-(((R)-2-((R)-1-(N-(特戊醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)呋喃-2-羧醯胺
5-苯基-N-(((R)-2-((R)-1-(N-(2-苯基乙醯氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)呋喃-2-羧醯胺
N-((6R,7R)-6-乙基-5-甲醯基-3,8-二側氧基-7-戊基-2,4-二氧雜-5,9-二氮雜癸烷-10-基)-5-苯基呋喃-2-羧醯胺
N-((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7,9-二氧雜-2,6-二氮雜十一碳烷基)-5-苯基呋喃-2-羧醯胺
N-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)-5-苯基呋喃-2-羧醯胺；及
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸；
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-羥基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((3-羧苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(羧甲氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((1-甲基環丙烷羧基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸

(2S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((2R)-2-((1R)-1-(N-((2-甲基環丙烷羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((6R,7R)-6-乙基-5-甲醯基-3,8-二側氧基-7-戊基-4-氧雜-2,5,9-三氮雜癸烷-10-基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-胺基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(羧甲氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-(甲基胺基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-乙基丁醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((3,5-二甲基異𪔐唑-4-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2,4-二甲基菸醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2,2-二苯基乙醯氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-異丙基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸

(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-((二甲基胺甲鹽基)氧)苯甲鹽基)氧)甲鹽胺基)丙基)庚鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-((二甲基胺甲鹽基)氧)苯甲鹽基)氧)甲鹽胺基)丙基)庚鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)苯甲鹽胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((1-萘甲鹽基)氧)甲鹽胺基)丙基)庚鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)-2-(羧甲氧基)苯甲鹽胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-萘甲鹽基)氧)甲鹽胺基)丙基)庚鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)-2-(羧甲氧基)苯甲鹽胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(嗎啉基甲基)苯甲鹽基)氧)甲鹽胺基)丙基)庚鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)苯甲鹽胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲鹽基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-10-苯基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)苯甲鹽胺基)琥珀酸
(2S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2R)-2-((1R)-1-(N-((((S)-1-甲氧基-1-側氧基丙-2-基)胺基)(苯氧基)磷鹽基)氧)甲鹽胺基)丙基)庚鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)苯甲鹽胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-氟-6-甲基苯甲鹽基)氧)甲鹽胺基)丙基)庚鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)苯甲鹽胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-甲基苯甲鹽基)氧)甲鹽胺基)丙基)庚鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)苯甲鹽胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((3-甲基異菸鹽基)氧)甲鹽胺基)丙基)庚鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)苯甲鹽胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-(嗎啉基甲基)苯甲鹽基)氧)甲鹽胺基)丙基)庚鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)苯甲鹽胺基)琥珀酸

(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((3,4-二甲氧基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-丙基戊酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2,4-二甲氧基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-乙基丁酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-氟-6-甲基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-乙基丁酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-氟-6-甲基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(吡咯啉-1-基)苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-異丙基-4-甲氧基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-氟-2-異丙基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸

(3-乙氧基-5-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-10-苯基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-嗎啉基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(1H-吡唑-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(2-側氧基吡咯啉-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘓吩-7-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-6-((膦醯基氧)甲氧基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3-氟-4-(吡咯啉-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3-(吡咯啉-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-異丙基-4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-氟-2-異丙基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸

(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-氟-2-異丙基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(壬醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-10-苯基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((3-(吡咯啉-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((3-氟-4-(吡咯啉-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(2-側氧基吡咯啉-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸

(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(1H-吡唑-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((磷醯基氧)甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7,9-二氧雜-2,6-二氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]喹啉-6-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]喹啉-6-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7,9-二氧雜-2,6-二氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(2S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲氧基-6-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)四氫呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-異丙基-4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸

(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((苯基胺甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((3,4-二甲氧基苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((苯基胺甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲酯基-11,11-二甲基-3,10-二側氧基-4-戊基-7,9-二氧雜-2,6-二氮雜十二碳烷基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸
N-{[2-(羧甲氧基)-4-(5-{[(4R,5R)-5-乙基-6-甲酯基-9,12,12-三甲基-3,8,10-三側氧基-4-戊基-7,11-二氧雜-2,6,9-三氮雜十三碳烷-1-基]胺甲酯基})呋喃-2-基)苯基]羰基}-L-天冬胺酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2,4-二甲氧基苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-嗎啉基苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-異丙基苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2,4-二甲基菸酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-氟-2-甲基苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((哌啶-4-羰基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸

(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(三氟甲基)苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-硝基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-羟基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-氟-4-甲氧基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸
((4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲酰基氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰氨基)甲基)膦酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-(三氟甲基)苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰氨基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((3-(1H-吡咯-1-基)苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰氨基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(N-甲基甲基磺酰氨基)苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰氨基)琥珀酸

(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(1H-咪唑-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
((2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)甲基)膦酸
((2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)甲基)膦酸
((2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)甲基)膦酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(2-(2-羥基乙氧基)乙氧基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
二氫磷酸(4R,5R)-4-乙基-3-甲醯基-6,10-二側氧基-5-戊基-10-(5-苯基呋喃-2-基)-2-氧雜-3,7,9-三氮雜癸基酯
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-6-(膦醯基氧)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((苯基胺甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-溴-4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-氯-4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(甲基胺基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-胺基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸

基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(胺基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-硝基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((3-胺基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((3-(二甲基胺基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸；與
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((3-(甲基胺基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸

或其鹽(例如：醫藥上可接受之鹽)。

【0118】 有些具體實施例中，本發明化合物為選自下列所組成群組中之式(II)化合物：

(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(2-側氧基吡咯啉-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(1H-吡唑-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸；與
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((磷醯基氧)甲氧基)甲醯胺基)丙

基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸

或其鹽(更特定具體實施例中，為其醫藥上可接受之鹽)。

【0119】 有些具體實施例中，本發明係有關一種抑制 BMP1、TLL1 與/或 TLL2 之方法，其包括由包含蛋白質(群)之生物材料與本發明化合物，特定言之式(I)或(II)化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或由本發明化合物與至少一種賦形劑(例如：醫藥上可接受之賦形劑)組合形成之組成物接觸。有些具體實施例中，該接觸法係於活體外進行，且該生物材料為例如：細胞培養物或細胞組織。其他具體實施例中，該接觸法係於活體內進行。

【0120】 其他具體實施例中，本發明係有關一種為有需要之個體(例如：人類或其他哺乳動物)治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關之疾病之方法，其包括對該個體投與醫療有效量之本發明化合物(特定言之式(I)或(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽)、包含該化合物之醫藥組成物、或由該化合物與一或多種醫藥上可接受之賦形劑形成之醫藥組成物。本發明進一步有關以本發明化合物或包含本發明化合物(特定言之式(I)或(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽)、或由該化合物與一或多種醫藥上可接受之賦形劑組合形成之醫藥組成物於治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關之疾病上之用途。本發明進一步有關一種本發明化合物(特定言之式(I)或(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽)、或由該化合物與至少一種賦形劑組合形成之醫藥組成物，其係用於醫療，特定言之作為治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關之疾病之活性醫療物質。本發明進一步有關一種以本發明化合物(特定言之式(I)或(II)化合物，或其醫藥上可接受之鹽)、或由該化合物與一種賦形劑組合形成之醫藥組成物於製造用於治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關之疾病之醫藥上之用途。

【0121】 有些具體實施例中，該式(I)或(II)化合物具有治療該等疾病之活性。其他具體實施例中，該式(I)或(II)化合物係轉化成具有治療該等疾病之活性之化合物(例如：轉化成 PCT 申請案案號 PCT/IB2015/050179 或 PCT 公告案案號 WO2015/104684 中所揭示之化合物)。

【0122】 有些具體實施例中，與 BMP1、TLL1 與/或 TLL2 活性相關之疾

病係選自：彼等與身體器官或組織中病理性纖維化病症相關者，例如：心臟、肺部、腎臟、肝臟、眼睛、骨骼肌、皮膚、脈管、及神經系統之疾病，例如：心肌梗塞(「MI」)、心臟衰竭(例如：低射出分率之心臟衰竭、正常射出分率之心臟衰竭)、心律不整(例如：心房纖維顫動)、肥大型心肌病變、慢性阻塞性肺病(「COPD」)、原發性肺纖維化(「IPF」)、糖尿病性腎病變、急性後腎損傷、慢性腎臟疾病(「CKD」)、移植後移植功能延遲、肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎(「NASH」)、青光眼、角膜瘢痕形成、肌肉萎縮(包括裘馨氏型(Duchenne)、貝克型(Becker)、肢-帶型、先天性、顏面肩胛肱骨型、肌強直型、眼咽型、末梢型、及埃-德二氏型(Emery-Dreifuss))、瘢痕瘤、傷口癒合、沾黏、蟹足腫及其他結疤，例如：與燒傷、手術或其他創傷相關者、中風、膠原蛋白脈管疾病(如：全身紅斑性狼瘡、類風濕關節炎及硬皮症)、脊柱損傷、及多發性硬化。

【0123】 有些具體實施例中，與 BMP1、TLL1 與/或 TLL2 活性相關之疾病係選自：特徵在於肌肉功能與/或質量降低之肌肉疾病，例如：肌肉萎縮(例如：裘馨氏型(Duchenne)、貝克型(Becker)、肢-帶型、先天性、顏面肩胛肱骨型、肌強直型、眼咽型、末梢型、及埃-德二氏型(Emery-Dreifuss))、肌少症、及與例如：心臟衰竭、CKD、COPD、癌症或年老相關之惡病質。

【0124】 根據式(I)與(II)化合物可能包含一個或多個不對稱中心(亦稱為對掌性中心)，因此可能呈個別對映異構物、非對映異構物或其他立體異構型，或其混合物。對掌性中心(如：對掌性碳、硫或磷)亦可能出現在本發明化合物中。若本發明化合物(例如：化合物名稱或本文所示任何化學結構式)中所出現之對掌性中心未明確指明其立體化學時，該化合物、化合物名稱、或結構式均希望包括所有個別立體異構物及其所有混合物。因此包含一個或多個對掌性中心之根據式(I)與(II)化合物可呈消旋混合物、富集對映異構性之混合物，或呈純對映異構性之個別立體異構物。

【0125】 包含一個或多個不對稱中心之根據式(I)或(II)化合物之個別立體異構物可利用熟悉此相關技藝之人士已知之方法解析。例如：此等解析法可為：(1)形成非對映異構性鹽類、錯合物或其他衍生物；(2)與立體異構

物專一性試劑進行選擇性反應，例如：酶促氧化法或還原法；或(3)於對掌性環境中，例如：於對掌性擔體(如：已結合對掌性配體之矽石)或於對掌性溶劑之存在下，進行氣相-液相或液相層析法。熟悉此相關技藝之人士咸了解，若所需之立體異構物已利用上述一種分離製程轉化成另一種化學實體時，需要另一個步驟來釋出所需之型式。或者，明確之立體異構物可利用不對稱合成法，使用光學活性試劑、受質、觸媒或溶劑合成，或利用不對稱轉形法，轉化一種對映異構物形成另一種對映異構物。

【0126】 咸了解，固態型之本發明化合物可呈結晶型、非晶型、或其混合物。此等結晶型亦可能呈多晶型(亦即有能力出現不同結晶型)。此等不同結晶型通常稱為「多晶型」。多晶型具有相同化學組成，但在結晶固體狀態之堆疊、幾何排列及其他特性上出現差異。因此多晶型可能具有不同物理性質，如：形狀、密度、硬度、變形性、安定性及溶解性。多晶型通常具有不同熔點、IR 光譜及 X-射線粉末繞射型態，可用於判別。熟悉此相關技藝之人士咸了解，可能因例如：改變或調整化合物之結晶/再結晶時所使用之條件，產生不同多晶型。

【0127】 由於其有用於醫藥上之用途潛力，因此式(I)與(II)化合物之鹽最好呈其醫藥上可接受的鹽類。合適之醫藥上可接受之鹽類包括彼等由 Berge, S.M.等人之 *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19 說明者。

【0128】 當本發明化合物為鹼(包含鹼性部份基團)時，所需之鹽型可採用相關技藝上已知之任何合適方法製備，包括使用無機酸類，如：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸，等等；或使用有機酸類，如：乙酸、三氟乙酸、馬來酸、琥珀酸、扁桃酸、富馬酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水楊酸，等等；或使用哌喃糖苷酸類，如：葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸；或使用 α -羥基酸類，如：檸檬酸或酒石酸；或使用胺基酸類，如：天冬胺酸或麩胺酸；或使用芳香酸類，如：苯甲酸或肉桂酸；或使用磺酸類，如：對甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸，等等處理游離鹼。此等酸類可用於提供帶負電價之抗衡離子給具有帶正電價氮原子之式(I)或(II)化合物。

【0129】 合適之酸加成鹽類包括：乙酸鹽、對胺基苯甲酸鹽、抗壞血酸

鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、雙亞甲基水楊酸鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、乙二胺四乙酸鈣、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、棒酸鹽、檸檬酸鹽、環己胺磺酸鹽、乙二胺四乙酸鹽、乙二磺酸鹽(edisylate)、月桂硫酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽(esylate)、乙烷二磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙醇酸鹽、乙醇醯基對胺基苯肼酸鹽、己基二羥基苯甲酸鹽、哈胺(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、二鹽酸鹽、酸式富馬酸鹽、磷酸氫鹽、氫碘酸鹽、酸式馬來酸鹽、酸式琥珀酸鹽、羥基萘甲酸鹽、羥乙基磺酸鹽、衣康酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、馬來酸單鉀鹽、黏酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、*N*-甲基葡萄糖胺、草酸鹽、草醯乙酸鹽、雙羥萘酸鹽(恩波酸鹽(embonate))、棕櫚油酸鹽、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、丙酮酸鹽、多聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、糖酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、鹼式乙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽、甲苯磺酸鹽、三乙基碘(triethiodide)、三氟乙酸鹽與戊酸鹽。

【0130】 其他酸加成鹽實例包括：焦硫酸鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、癸烷酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、酞酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丙酸鹽、苯基丁酸鹽、乳酸鹽、 γ -羥基丁酸鹽、扁桃酸鹽、及磺酸鹽，如：二甲苯磺酸鹽、丙烷磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽與萘-2-磺酸鹽。

【0131】 若本發明鹼性化合物呈鹽型單離出時，可採用相關技藝上已知之任何合適方法製備該化合物之相應游離鹼型，包括使用無機或有機鹼(宜使用 pK_a 高於該化合物之游離鹼型之無機或有機鹼)處理該鹽型。

【0132】 當本發明化合物為酸(包含酸性部份基團)時，可採用相關技藝上已知之任何合適方法製備所需鹽，包括使用無機或有機鹼，如：胺類(一級、二級、三級或四級)、鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物、烷醇鹽(例如： (C_{1-4}) 烷醇

鹽)、烷酯(例如： (C_{1-4}) 烷酯、例如：乙酸酯)，等等處理該游離酸。合適鹽類實例包括：衍生自胺基酸(如：精胺酸、離胺酸、與精胺酸)、氨、一級、二級、三級、與四級胺類、環狀胺類、與胺基糖類(例如：2-胺基-2-去氧糖類，如：*N*-甲基-D-葡萄糖胺、二乙基胺、異丙基胺、三甲基胺、乙二胺、二環己胺、乙醇胺、膽鹼、吡啶、嗎啉、哌啶、Tris(亦稱為 THAM 或參(羥基甲基)胺基甲烷)、2-胺基-2-羥基甲基-丙烷-1,3-二醇、與 2-胺基-2-(羥基甲基)-1,3-丙二醇)、甲基葡萄糖胺(亦稱為 1-去氧-1-(甲基胺基)-D-葡萄糖醇)、半乳糖胺、葡萄糖胺、與 *N*-乙醯基葡萄糖胺之有機鹽類，及衍生自鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁、與鋰之無機鹽類(例如：此等鹼金屬與鹼土金屬之氫氧化物、 (C_{1-4}) 烷醇鹽、與 (C_{1-4}) 烷酯)。

【0133】 使用無機或有機鹼處理包含游離酸之式(I)或(II)化合物，或使用酸處理包含游離鹼之式(I)或(II)化合物，即可依熟悉此相關技術者習知之方法形成式(I)或(II)化合物之鹽。例如：由游離酸與合適之溶劑(例如：可溶解該游離酸之溶劑)混合，使用鹼攪拌處理，可視需要加熱與/或進行溫度循環。同樣地，若式(I)或(II)化合物包含游離鹼時，該游離鹼可與合適之溶劑(例如：可溶解該游離鹼之溶劑)混合，使用酸攪拌處理，可視需要加熱與/或進行溫度循環。某些本發明化合物可與一當量或更多當量酸(若化合物包含鹼性部份基團)或鹼(若化合物包含酸性部份基團)形成鹽類。本發明範圍內包括所有可能之化學計量及非化學計量之鹽型。

【0134】 同時具有鹼性與酸性部份基團之本發明化合物則可能呈兩性離子物、鹼性部份基團之酸加成鹽或酸性部份基團之鹼鹽。

【0135】 本發明亦提供轉化本發明化合物之一種醫藥上可接受之鹽形成本發明化合物之另一種醫藥上可接受之鹽。

【0136】 式(I)與(II)化合物、及其鹽(包括醫藥上可接受之鹽類)可呈溶劑合物型式。結晶型之式(I)與(II)化合物之溶劑合物(包括式(I)與(II)化合物之鹽之溶劑合物)中，熟悉此相關技術者咸了解可能形成醫藥上可接受之溶劑合物，其中溶劑分子在結晶期間進入晶格中。溶劑合物可能涉及非水性溶劑，如：乙醇、異丙醇、二甲亞碸、乙酸、乙醇胺、與乙酸乙酯，或其可

能涉及水作為進入晶格中之溶劑。其中水為進入晶格中之溶劑之溶劑合物通常稱為「水合物」。溶劑合物包括化學計量之溶劑合物，及包含各種不同溶劑納入量之組成物，例如：水合物包括化學計量之水合物及包含各種不同水量之組成物。本發明包括所有此等溶劑合物、特定言之水合物。咸了解，式(I)與(II)化合物中所提及之術語「其鹽類，特定言之醫藥上可接受之鹽，或其溶劑合物」，等等包括式(I)與(II)化合物之鹽、式(I)與(II)化合物之醫藥上可接受之鹽、式(I)與(II)化合物之溶劑合物、式(I)與(II)化合物之鹽之溶劑合物、及式(I)與(II)化合物之醫藥上可接受之鹽之溶劑合物(例如：若水為納入之溶劑時，則該溶劑合物為水合物)。

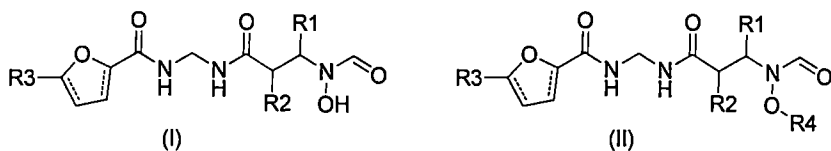
【0137】 基於本發明化合物，特定言之式(I)與(II)化合物與其醫藥上可接受之鹽、或其溶劑合物(例如：水合物)計畫用於醫藥組成物，因此咸了解其分別呈實質上純型提供，例如：至少 60%純度，更適合為至少 75%純度，且較佳為至少 85%，尤指至少 98%純度(%係基於重量比計)。可使用化合物之不純製劑來製備用於醫藥組成物中之更純型。

【0138】 一般製法：

【0139】 可採用下列反應圖之合成製程或依據熟悉此有機化學技術之知識得到式(I)與(II)化合物。此等反應圖提供之合成法可用於使用適當前體來製造具有各種不同 R1、R2 與 R3 及適用之 R4 基團之本發明化合物。彼等熟悉此相關技術者咸了解，製備本發明化合物時，可能必需及/或需要保護該分子或適當中間物中之一個或多個敏感基團，以防止不期望之副反應。根據本發明可使用之適當保護基係熟悉此相關技術者習知者，且可依習知方式使用。參見例如：T.W. Green 與 P.G.M Wuts 之“Protective groups in organic synthesis”(Wiley & Sons, 1991)或 P.J.Kocienski 之“Protecting Groups”(Georg Thieme Verlag, 1994)。隨後若需要時再脫除保護基，產生一般所揭示性質之化合物。雖然反應圖係以式(I)與(II)化合物來表示，但其係供舉例說明可能用於製造本發明化合物之製程。

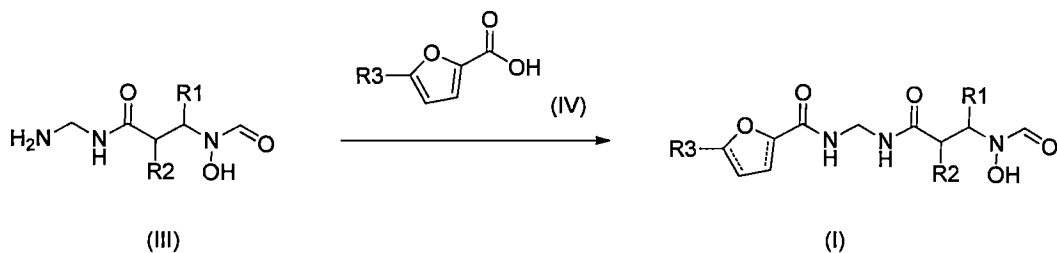
【0140】 化合物名稱係採用軟體命名程式 Chem Draw Ultra v12.0(得自 Perkin Elmer, 940 Winter Street, Waltham, Massachusetts, 02451,

USA)(<http://www.perkinelmer.com/>)產生。實例 95 及前趨中間物名稱係採用 Advanced Chemistry Development, Inc. ACD/Labs Release: 11:00 Product Version 11.01(Build 22379, 18-Oct-2007)(得自 Advanced Chemistry Development, Inc. 110 Yonge Street 14th Floor Toronto, Ontario M5C 1T4, Canada)產生。



【0141】 一般製程中，式(I)化合物可依據反應圖 1 製備：

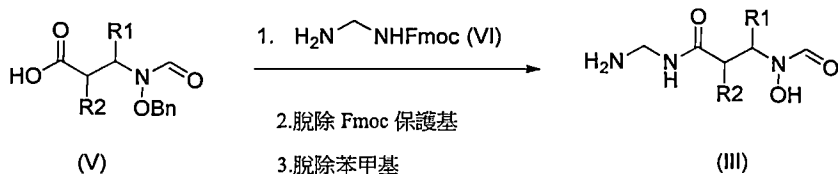
反應圖 1



由(III)及(IV)於醯胺偶合劑之存在下(例如：EDC/HOBT、HATU 或 HBTU、iPrOC(O)Cl、iBuOC(O)Cl、EtOC(O)Cl)，於鹼之存在下(例如：TEA、DIPEA 或 NMO)，於溶劑中(如：DCM 或 DMF)，於 TMSCl 之存在或不存在下，於室溫或加溫下，如：50 °C 下反應，產生終產物(I)。

【0142】 一般製程中，式(III)化合物可依據反應圖 2 製備。

反應圖 2



1. 由式(V)化合物與(VI)化合物於偶合劑之存在下(如：HATU)，於鹼之存在下(如：DIPEA)，於合適溶劑中(如：DMF)，於室溫下反應。2. 可與二級胺(如：嗎啉)，於合適溶劑(如：乙腈)中反應，脫除 Fmoc 保護基。3. 可使用觸媒(如：Pd/C)與氫源(例如：氫氣或甲酸銨)。於常壓及常溫下進行氫化反

應，脫除苯甲基。

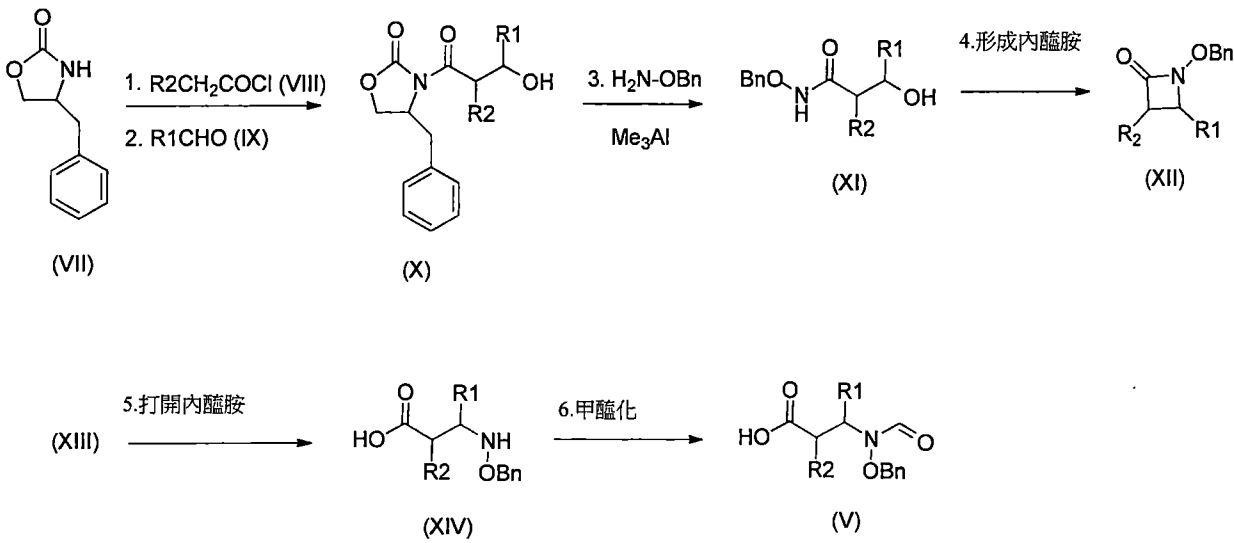
【0143】 針對上述反應圖 1-2：

【0144】 式(IV)化合物可自商品取得或採用文獻中已知方法或採用習此相關技藝者已知之方法製備。

【0145】 化合物(VI)可採用習此相關技藝者已知之方法製備。

【0146】 一般製程中，式(V)化合物可依據反應圖 3 製備：

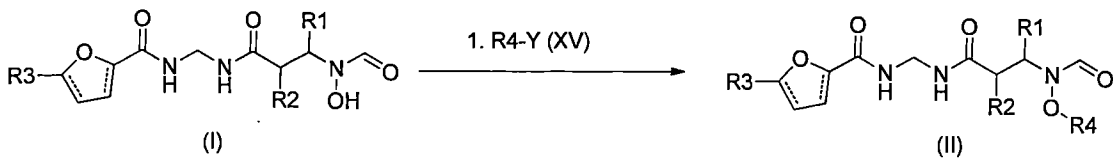
反應圖 3



1. 由適當之(VII)對映異構物與鹼(如：丁基鋰)反應，然後與適當醯基氯(VIII)於合適溶劑(如：THF)中反應。2. 由 $TiCl_4$ 與合適鹼之存在下(如：DIPEA)，與合適添加劑(如：NMP)，於合適溶劑(如：DCM)中反應，然後與適當醛(IX)反應。3. 與 O-苯甲基羥基胺鹽酸鹽於合適溶劑中(如：THF)，於三甲基鋁鎔鹽之存在下反應。4. 與甲磺醯氯使用合適鹼(如：吡啶)作為溶劑反應。5. 與四丁基銨氫氧化物於合適溶劑(如：2-甲基四氫呋喃)中反應。6. 可利用 CDI/甲酸混合物，於溶劑中(如：DCM)，於室溫下進行甲醯化反應。

【0147】 一般製程中，式(II)化合物可依據反應圖 4 製備：

反應圖 4



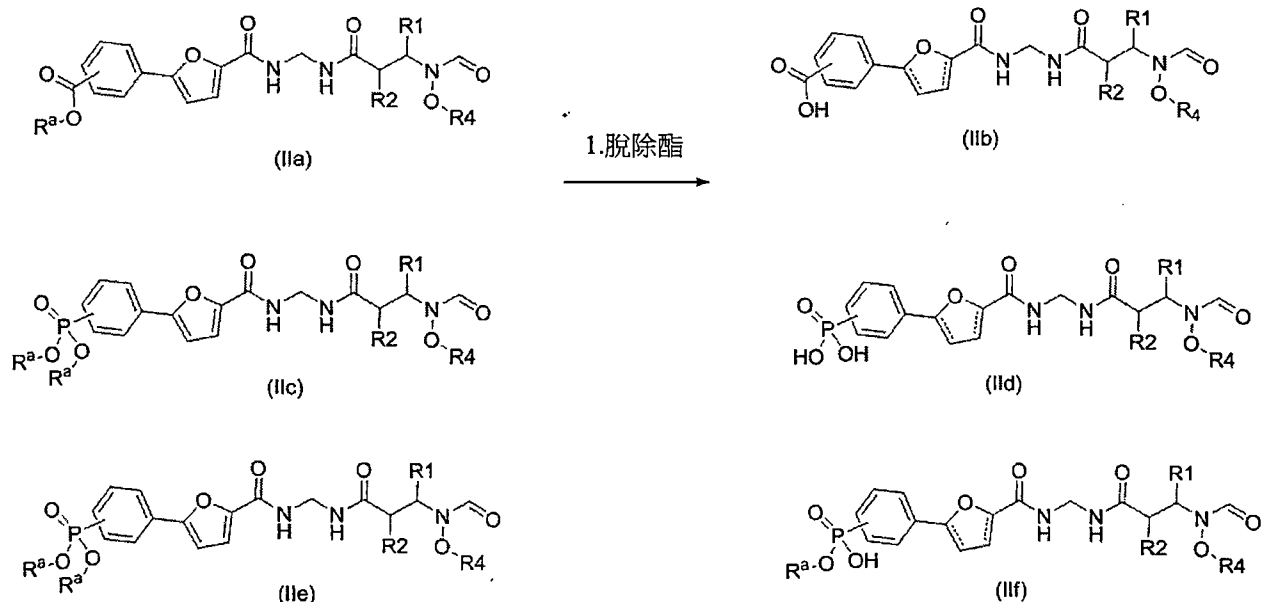
1. 由(I)與(XV)於合適鹼之存在下(Et_3N 、 DIPEA 、 K_2CO_3)，於溶劑(THF、MeCN、DMF)中反應。

【0148】 針對上述反應圖 4：

【0149】 化合物(XV)可自商品取得、可採用文獻中已知方法或採用習此相關技藝者已知之方法製備。Y 之定義可為鹵素、適當酸酐、或其他脫離基。

【0150】 一般製程中，其中 R3 包含羧酸(例如：式(IIb))或磷酸(例如：式(IIe)或(IIf))之式(II)化合物可依據上述反應圖 1-4，由其相應酯官能化合物(IIa)及(IIc)或(Iie)，依反應圖 5 所示製備。反應圖 5 中之轉化法係利用苯基環 R3 說明，然而，反應圖 5 同樣適用於製備具有本文所揭示所有 R3 具體實施例之相應式(IIa-b)分子(包括例如：其中 R3 為雜芳基及/或可視需要進一步經取代)。

反應圖 5



1. 酯之脫除法包括下列：可依反應圖 2 步驟 3 之說明脫除苯甲基。可與氫氧化鋰或化鈉於合適溶劑(如：THF/水混合物或醇溶劑(例如：EtOH 或 MeOH/水混合物))中進行酯水解反應。針對式(IIc)化合物，可改與 TMS-Br

於合適溶劑中(如：DCM)，於 0°C 至室溫下進行水解反應。此外，亦可使用 TFA，於合適溶劑(如：DCM)中處理，進行酯之水解反應。

【0151】 本發明化合物製法之進一步詳細說明可參見下文中間物與實例章節中之說明。

【0152】 本發明化合物之用途

【0153】 本發明化合物為 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑，或其於活體內、活體外或試管內顯現為(轉化成或產生)BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑。有些具體實施例中，本發明化合物本身同時為 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑並於活體內、活體外或試管內顯現為不同之 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑。有些具體實施例中，該化合物為 PCT 申請案案號 PCT/IB2015/050179 或 PCT 公告案案號 WO2015/104684 所揭示之 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑之衍生物。有些具體實施例中，該化合物顯現為 PCT 申請案案號 PCT/IB2015/050179 或 PCT 公告案案號 WO2015/104684 所揭示之 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑。

【0154】 本發明化合物可於一種或多種條件下產生 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑，例如：

- a) 本發明化合物可在投與個體後，於活體內，例如：於血漿中(例如：注射後)或口服投與後，產生 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑；及/或本發明化合物可於活體外，在單離之血漿中產生 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑(其可用於預測活體內產生之 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑，例如：在注射後)。此等本發明化合物可稱為「前藥(pro-drug)」，及/或
- b) 本發明化合物當與一或多種合適賦形劑組合時，可產生 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑，例如：在投與個體之前顯現為 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑。例如：本發明化合物可與包含促進產生 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑之製劑(例如：珠粒上之酵素、官能化樹脂，等等)之合適 pH 之溶液組合)。此等本發明化合物可稱為「前趨藥(pre-drug)」。

【0155】 前藥或前趨藥形成 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑之轉化法可分別採用本文說明之血漿安定性分析法或溶液安定性分析法評估。前藥於投藥給個體後於活體內形成 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑之轉化法可採用標準藥物動力學技術測定。

【0156】 因此本發明化合物特別適用於治療與 BMP1、TLL1 與/或 TLL2 活性相關之疾病，包括例如：治療其中可因抑制 BMP1、TLL1 與/或 TLL2 而具有醫療效益之疾病。例如：本發明化合物特別適用於治療可因抑制組織 ECM(細胞外基質)產生與/或成熟而受益之疾病，或其中可因抑制肌肉生長抑制素活性而受益之疾病。

【0157】 有些具體實施例中，與 BMP1、TLL1 與/或 TLL2 活性相關之疾病係選自：與身體器官或組織有關之病理纖維化病症，例如，如：下列病症：

心臟(例如：心肌梗塞(「MI」)、心臟衰竭(例如：低射出分率之心臟衰竭、正常射出分率之心臟衰竭)、心律不整(例如：心房纖維顫動)、肥大型心肌病變)，

肺部(例如：慢性阻塞性肺病(「COPD」)、原發性肺纖維化(「IPF」))，

腎臟(例如：糖尿病性腎病變、急性後腎損傷、慢性腎臟疾病(「CKD」)、移植後移植功能延遲)，

肝臟(例如：肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎(「NASH」))，

眼睛(例如：青光眼、角膜瘢痕形成)，

骨骼肌(例如：肌肉萎縮，包括裘馨氏型(Duchenne)、貝克型(Becker)、肢帶型、先天性、顏面肩胛肱骨型、肌強直型、眼咽型、末梢型、及埃-德二氏型(Emery-Dreifuss))，

皮膚(例如：瘢痕瘤、傷口癒合、沾黏、蟹足腫及其他結疤，例如：與燒傷、手術或其他創傷相關者)，

脈管系統(例如：中風、及膠原蛋白脈管疾病，如：全身紅斑性狼瘡、類風濕關節炎及硬皮症)，及

神經系統(例如：脊柱損傷、多發性硬化)。

【0158】 有些具體實施例中，與 BMP1、TLL1 與/或 TLL2 活性相關之疾病係選自：特徵在於肌肉功能與/或質量降低之肌肉疾病，例如：肌肉萎縮(例如：裘馨氏型(Duchenne)、貝克型(Becker)、肢-帶型、先天性、顏面肩胛肱骨型、肌強直型、眼咽型、末梢型、及埃-德二氏型(Emery-Dreifuss))、肌少症、及與例如：心臟衰竭、CKD、COPD、癌症或年老相關之惡病質。

【0159】 因此，本發明提供一種為有需要之個體(例如：人類或其他哺乳動物，特定言之人類)治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關之疾病(例如：本文說明之疾病)之方法，其包括對個體投與醫療有效量之式(I)或(II)化合物，或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽。

【0160】 有些具體實施例中，本發明化合物係在 MI 後投與(亦即已罹患 MI 之個體)，例如：治療與心肌梗塞相關之纖維化。有些具體實施例中，本發明化合物係在 MI 後投與，例如：預防與心肌梗塞相關之纖維化。

【0161】 有些具體實施例中，該治療方法包括投與本文說明之明確化合物，例如：實例化合物、或其任何可應用之替代立體異構型、游離酸/鹼型、鹽型、或替代鹽型(特定言之醫藥上可接受之鹽型或醫藥上可接受之替代鹽型)。

【0162】 本發明亦提供一種式(I)或(II)化合物、或其鹽，特別指其醫藥上可接受之鹽，其係用於醫療。本發明明確言之，提供一種式(I)或(II)化合物、或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係作為治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關之疾病(例如：本文說明之疾病)之活性醫療物質。

【0163】 本發明明確提供一種式(I)或(II)化合物、或其醫藥上可接受之鹽，用為治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關之疾病(例如：本文說明之疾病)之活性醫療物質。

【0164】 有些具體實施例中，該用於醫療，例如：用於治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關之疾病之化合物為本文說明之明確化合物，例如：實例化合物、或其任何可應用之替代立體異構型、游離酸/鹼型、鹽型、或替代鹽型(特定言之醫藥上可接受之鹽型或醫藥上可接受之替代鹽型)。

【0165】 本發明亦提供一種式(I)或(II)化合物、或其鹽，特定言之其醫藥

上可接受之鹽之用途，其係用於製造供治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關之疾病(例如：本文所說明疾病)之醫藥。

【0166】 有些具體實施例中，本發明提供一種本文所說明明確化合物之用途，例如：實例化合物、或其任何可應用之替代立體異構型、游離酸/鹼型、鹽型、或替代鹽型(特定言之醫藥上可接受之鹽型或醫藥上可接受之替代鹽型)之用途，其係用於製造供治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關之疾病之醫藥。

【0167】 與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關之疾病之治療法可採用本發明化合物之單方療法或雙重或多重組合療法進行。例如：本發明化合物可與一或多種選自下列所組成之群組中之醫療活性劑組合：抗凝血劑、血管收縮素轉化酵素(ACE)抑制劑、血管收縮素 II 受體阻斷劑(ARB)、beta(「β」)-阻斷劑、醛固酮拮抗劑、利尿劑、血管舒張劑、降低膽固醇藥物(例如：史塔汀類抑制素(statins)、纖維酸衍生物(fibrates)、菸鹼、樹脂)、史塔汀類抑制素、血小板拮抗劑、抗心律不整劑、鈣通道阻斷劑、紅血球生成刺激劑(ESA)、鐵、β 促效劑、吸入性或口服類固醇、抗膽鹼激導性劑、茶鹼、PDE4 抑制劑、抗生素、其他抗纖維化劑、PDE5 抑制劑、免疫調節劑、腦啡肽酶(neprilysin)抑制劑、與毛地黃製劑，例如：相關技藝上已知之任何此等藥劑，及其組合。此等類別中之特別醫療劑包括：彼等於美國藥典(United States Pharmacopeia(USP))說明者。咸了解，特別之活性劑可能屬於上述一或多種類別。此等藥劑可投與醫療有效量，例如：如相關技藝上已知之劑量，或可投與低於或高於相關技藝上已知之劑量，但其條件係該投藥量應具有醫療有效性。

【0168】 例如：心臟病之治療法可包括投與一或多種選自下列所組成之群組中之藥劑：抗凝血劑、ACE 抑制劑、ARB、β-阻斷劑、醛固酮拮抗劑、利尿劑、血管舒張劑(例如：硝酸鹽)、降低膽固醇藥物(例如：史塔汀類抑制素、纖維酸衍生物、菸鹼、樹脂)、血小板拮抗劑、抗心律不整劑、鈣通道阻斷劑、腦啡肽酶抑制劑、毛地黃製劑，與其組合。特定具體實施例中，心房顫動、心臟衰竭或肥大型心肌病變之治療法可包括投與一或多種此等

藥劑。

【0169】 另一項實例中，CKD 之治療法可包括投與一或多種選自下列所組成之群組中之藥劑：ESA、鐵、ACE 抑制劑、ARB、 β -阻斷劑、利尿劑、鈣通道阻斷劑、史塔汀類抑制素(statins)、與其組合。

【0170】 其他具體實施例中，COPD 之治療法可包括投與一或多種選自下列所組成之群組中之藥劑： β 促效劑、吸入性或口服類固醇、抗膽鹼激導性劑、茶鹼、PDE4 抑制劑、抗生素、與其組合。

【0171】 例如：原發性肺纖維化可包括投與一或多種選自下列所組成之群組中之藥劑：抗纖維化劑、PDE5 抑制劑、免疫調節劑、與其組合。

【0172】 其他可與一或多種本發明化合物組合用於例如：治療心臟病之醫療活性劑之特別實例包括：

抗凝血劑，如：達肝素(dalteparin)(FRAGMIN)、達那肝素(danaparoid)(ORGARAN)、依諾肝素(enoxaparin)(LOVENOX)、肝素、亭紮肝素(tinzaparin)(INNOHEP)、香豆素(COUMADIN)、阿太普酶(alteplase)、阿斯匹靈、阿地肝素(ardeparin)、戊聚糖鈉(fondaparinux)、來匹盧定(lepirudin)、地西盧定(desirudin)、比伐盧定(bivalirudin)、尿激酶、拜瑞妥(rivaroxaban)、艾必克班(apixaban)、達比加群(dabigatran)、阿加曲班(argatroban)；

ACE 抑制劑，如：貝那普利(benazepril)(LOTENSIN)、卡普利(captopril)(CAPOTEN)、安普利(enalapril)(VASOTEC)、佛普利(fosinopril)(MONOPRIL)、利辛普利(lisinopril)(PRINIVIL、ZESTRIL)、莫普利(moexipril)(UNIVASC)、培朵普利(perindopril)(ACEON)、奎普利(quinapril)(ACCUPRIL)、蘭普利(Ramipril)(ALTACE)、傳朵普利(trandolapril)(MAVIK)、英普利(imidapril)；

ARB，如：坎地沙坦(candesartan)(ATACAND)、依普沙坦(eprosartan)(TEVETEN)、抑貝沙坦(irbesartan)(AVAPRO)、洛沙坦(losartan)(COZAAR)、特米沙坦(telmisartan)(MICARDIS)、纈沙坦(valsartan)(DIOVAN)、歐米沙坦(olmesartan)、阿奇沙坦(azilsartan)；

β -阻斷劑，如：艾思布妥(acebutolol)(SECTRAL)、阿替洛爾(atenolol)(TENORMIN)、倍他洛爾(betaxolol)(KERLONE)、畢索洛爾(bisoprolol)/氫氯塞治(hydrochlorothiazide)(ZIAC)、畢索洛爾(bisoprolol)(ZEBETA)、卡替洛爾(carteolol)(CARTROL)、美托洛爾(metoprolol)(LOPRESSOR、TOPROL XL)、納多洛爾(nadolol)(CORCARD)、普萘洛爾(propranolol)(INDERAL)、索他洛爾(sotalol)(BETAPACE)、替莫洛爾(timolol)(BLOCADREN)；

醛固酮拮抗劑，如：螺內酯(spironolactone)、依普利酮(eplerenone)、刊利酮(Canrenone)(坎利酸鉀(canrenoate potassium))、Prorenone(丙利酸鉀(prorenoate potassium))、己烯酮(Mexrenone)(孕甲酯丙酸鉀(mexrenoate potassium))；

利尿劑，如：阿米洛利(amiloride)(MIDAMOR)、布美他尼(bumetanide)(BUMEX)、氯噻嗪(chlorothiazide)(DIURIL)、氯噻酮(chlorthalidone)(HYGROTON)、呋塞米(furosemide)(LASIX)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)(ESIDRIX、HYDRODIURIL)、吲達帕胺(indapamide)(LOZOL)、螺內酯(ALDACTONE)、美托拉宗(metolazone)、托拉塞米(torsemide)、三氨蝶啶(triamterene)；

血管舒張劑，如：硝基甘油、二硝基異山梨醇酯(ISORDIL)、單硝基異山梨醇酯、奈西立肽(nesiritide)(NATRECOR)、肼屈嗪(hydralazine)(APRESOLINE)；

降低膽固醇藥物，例如：史塔汀類抑制素(statins)，如：阿伐他汀(atorvastatin)、佛瓦他汀(fluvastatin)、樂瓦他汀(lovastatin)、皮瓦他汀(pitavastatin)、普瓦他汀(pravastatin)、洛瓦他汀(rosuvastatin)、辛瓦他汀(simvastatin)，包括組合產品，如：ADVICOR(樂瓦他汀(lovastatin)/菸鹼延長釋放)、SIMCOR(辛瓦他汀(simvastatin)/菸鹼延長釋放)、與 VYTORIN(辛瓦他汀(simvastatin)/依澤替米貝(ezetimibe))；菸酸(菸鹼)、纖維酸衍生物(fibrates)，如：吉非羅齊(gemfibrozil)(LOPID)、非諾貝特(fenofibrate)(TRICOR、FIBRICOR)、克洛貝特(clofibrate)；

血小板拮抗劑，如：阿斯匹靈、噻氯匹定(ticlopidine)、氯吡格雷(clopidogrel)(PLAVIX)、雙嘧達莫(dipyridamole)；

抗心律不整劑，如：奎尼丁(quinidine)、普魯卡因胺(procainamide)、磷酸丙吡胺(disopyramide)、利多卡因(lidocaine)、癩能停(phenytoin)、脈序律(mexiletine)、妥卡胺(tocainide)、恩卡胺(encainide)、氟卡胺(flecainide)、普羅帕酮(propafenone)、乙嗎噻嗪(moricizine)、卡維地洛(carvedilol)、普萘洛爾(propranolol)、艾司洛爾(esmolol)、噻嗎洛爾(timolol)、美托洛爾(metoprolol)、阿替洛爾(atenolol)、畢索洛爾(bisoprolol)、胺碘酮(amiodarone)、索他洛爾(sotalol)、依布利特(ibutilide)、多非利特(dofetilide)、決奈達隆(dronedarone)、維拉帕米(verapamil)、地爾硫卓(diltiazem)、腺苷(adenosine)、毛地黃(digoxin)、硫酸鎂；

鈣通道阻斷劑，如：氨氯地平(amlodipine)(NORVASC、LOTREL)、苕普地爾(bepridil)(VASCOR)、地爾硫卓(diltiazem)(CARDIZEM、TIAZAC)、菲可平(felodipine)(PLENDIL)、尼非待平(nifedipine)(ADALAT、PROCARDIA)、尼莫待平(nimodipine)(NIMOTOP)、尼索待平(nisoldipine)(SULAR)、維拉帕米(verapamil)(CALAN、ISOPTIN、VERELAN)、依拉待平(isradipine)、尼卡待平(nicardipine)；

腦啡肽酶(neprilysin)抑制劑，如：腦啡肽酶阻斷劑(sacubitril)，包括例如：腦啡肽酶阻斷劑(sacubitril)與巔沙坦(valsartan)之組合，如：LCZ696；

毛地黃製劑，如：毛地黃(digoxin)、毛地黃毒苷(digitoxin)。

【0173】 該組合療法包括由醫療活性劑呈分開劑型或共同形成單一劑型投與。組合療法可涉及醫療活性劑之同時投藥或分開投藥，其等可能實質上同時或實質上分開投藥。通常，該組合療法所涉及各藥劑之投藥法將會使個體體內各藥劑之醫療有效量有至少一段重疊期。

【0174】 有些具體實施例中，該組合療法包括投與本文說明之明確化合物，例如：實例化合物、或其任何可應用之替代立體異構型、游離酸/鹼型、鹽型、或替代鹽型(特定言之醫藥上可接受之鹽型或醫藥上可接受之替代鹽型)，與一或多種其他醫療活性劑。

【0175】 因此，本發明提供一種組成物，其包含 a) 式(I)或(II)化合物、或其醫藥上可接受之鹽，與 b) 組合搭檔。本文所採用合適之組合搭檔包括：一或多種其他醫療活性劑，如：彼等上述分類說明或更特定說明者。

【0176】 本發明進一步提供一種為有需要之個體(例如：人類或其他哺乳動物，特定言之人類)治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關之疾病之方法，其包括對該個體投與醫療有效量之 a) 式(I)或(II)化合物、或其醫藥上可接受之鹽，與 b) 組合搭檔。該組合之個別組份可呈分開或組合之醫藥調配物，依任何方便途徑依序或同時投藥本發明。

【0177】 本發明進一步提供一種包含 a) 式(I)或(II)化合物、或其醫藥上可接受之鹽，與 b) 組合搭檔之組合。

【0178】 包含組合搭檔之本發明組成物、方法與組合中，合適之組合搭檔包括：其他醫療活性劑，如：彼等上述分類說明或更特定說明者。

【0179】 有些包含組合搭檔之本發明組成物、方法與組合之具體實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽為本文說明之明確化合物，例如：實例化合物、或其任何可應用之替代立體異構型、游離酸/鹼型、醫藥上可接受之鹽型或醫藥上可接受之替代鹽型。

【0180】 「醫療有效量」意指對需要此等治療之個體投與之化合物用量為足以達到如本文所定義之治療效果時之用量。因此例如：本發明化合物(例如：式(I)或(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫療有效量為此等藥劑投與有此需要之個體(例如：人類)時，其用量為足以調節或抑制 BMP1、TLL1 與/或 TLL2 活性時之用量，因此得以使受到該活性調節或抑制之病症得以降低、減輕或防止。所指定化合物之用量會隨許多因素變化，如：特定化合物(例如：效力(pIC₅₀)與該特定化合物之生物半衰期)、疾病病症與其嚴重度、及需要該治療之個體之獨特性(例如：年齡、體型與體重)，但亦可由熟悉此相關技術者採用例行技術決定。同樣地，化合物之治療時間期與投藥時間期(投藥間隔時間與投藥時間點，例如：餐前/用餐時/餐後)會隨需要治療之個體之獨特性(例如：體重)、特定化合物與其性質(例如：醫藥特性)、疾病與其嚴重性、及所採用特定組成物與方法變化，但亦可由熟悉此相關

技術者決定

【0181】 有些具體實施例中，可依一天兩次、一天一次、一週一次之頻率、或其之間之頻率投與 0.1 mg 至 1000 mg(例如：0.1 至 500 mg，或 0.1 至 100 mg)之本發明化合物，特定言之式(I)或(II)化合物、或其醫藥上可接受之鹽。有些具體實施例中，本發明化合物，特定言之式(I)或(II)化合物、或其醫藥上可接受之鹽，係經皮下投與，其劑量為每劑低於 100 mg(例如：每劑 0.1 至<100 mg)。

【0182】 「治療」、「處理」或「治療法」意指至少減輕個體之疾病。該減輕疾病之治療方法包括依任何習知用於例如：防止、延遲、預防、醫療、改善或治癒疾病之可接受方式使用本發明化合物。因此，該治療法可能涉及至少減輕一或多種疾病症狀。對使用本發明化合物之治療法特別有感受之明確疾病包括彼等本文所說明者。

【0183】 本發明化合物可依任何合適投藥途徑投藥，包括全身投藥法與局部投藥法。全身投藥法包括經口投藥、非經腸式投藥、穿皮式投藥、直腸投藥、與吸入投藥。經口投藥法包括經腸(消化道)與頰內或舌下投藥。非經腸式投藥法係指除了經腸、穿皮或吸入投藥法以外之投藥途徑，且主要係採用注射或輸注至組織或血液中。非經腸式投藥法包括靜脈內、肌內、皮下、皮內、與穿皮式植入物注射或輸注。吸入式係指投藥至個體之肺部，不論係透過口部或鼻通道吸入。局部投藥法包括施用在皮膚上。

【0184】 用於醫療法之本發明化合物通常(但不一定)先調配成醫藥組成物後才投與個體。因此，本發明亦有關一種醫藥組成物，其包含本發明化合物，特定言之式(I)或(II)化合物、或其醫藥上可接受之鹽，與一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

【0185】 本發明醫藥組成物可製成大體積包裝，其中可抽出有效量之本發明化合物，然後投與該個體，如：利用粉劑、糖漿與注射用溶液。或者，本發明醫藥組成物可製成單位劑型包裝。例如：供經口施用時，可投與一個或多個錠劑或膠囊。一個醫藥組成物劑量包含至少醫療有效量之本發明化合物(亦即式(I)或(II)化合物、或其鹽，特定言之醫藥上可接受之鹽)。當

製成單位劑型時，醫藥組成物可包含 0.1 mg 至 1000 mg(例如：0.1 至 500 mg、或 0.1 至 100 mg)本發明化合物。

【0186】 該醫藥組成物可包括一或多種本發明化合物與/或一或多種醫藥上可接受之賦形劑。本發明醫藥組成物通包含一種本發明化合物。然而，某些具體實施例中，本發明醫藥組成物可包含超過一種本發明化合物。此外，本發明醫藥組成物可視需要再包含一或多種其他醫藥活性化合物，例如：如上述分類或更特別說明之醫療活性劑。

【0187】 有些具體實施例中，該醫藥組成物包含 a)0.01 至 100 mg 之式(I)或(II)化合物、或其醫藥上可接受之鹽，與 b)0.001 至 900 mg 之一或多種醫藥上可接受之賦形劑。有些具體實施例中，該醫藥組成物包含 a)0.01 至 100 mg/mL 之式(I)或(II)化合物、或其醫藥上可接受之鹽，與 b)0.001 至 900 mg/mL 之一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

【0188】 有些具體實施例中，該醫藥組成物包含本文說明之明確化合物，例如：實例化合物、或其任何可應用之替代立體異構型、游離酸/鹼型、醫藥上可接受之鹽型或醫藥上可接受之替代鹽型。

【0189】 本文所採用「醫藥上可接受的賦形劑」意指除了計畫用於治療疾病之醫藥活性成份(例如：本發明化合物)以外之材料、組成物或媒劑。醫藥上可接受之賦形劑涉及提供適用於醫藥組成物之性質或功能，例如：賦形劑可能涉及修飾組成物之物理、感官、安定性或藥物動力學性質，例如：賦與組成物呈指定型式或一致性、填充活性成份(例如：以方便且準確配送)、加強醫療(例如：促進吸收或溶解、或其他藥物動力學性質)、用於製造過程中(例如：作為操作或加工助劑)、安定組成物、或加強個體之適應性(例如：加強組成物之適口性或外觀)。當混合時，各賦形劑必需可與醫藥組合物中其他成份相容，以免交互作用在投與個體時會實質上降低本發明化合物(或任何其他可能存在之活性成份)之效力及交互作用所產生之醫藥組成物純度應高至足以達到醫藥上可接受的純度。

【0190】 本發明化合物及醫藥上可接受的賦形劑或賦形劑群通常配合所需投藥途徑調配成合適劑型投與個體。常用劑型包括：彼等配合(1)經口投

藥，如：錠劑、膠囊、膜衣錠、丸劑、糖衣錠、口含錠、粉劑、糖漿、酏劑、懸浮液、溶液、乳液、藥囊及膠囊錠；(2)非經腸式投藥，如：無菌溶液、懸浮液、冷凍乾燥物、微粒、奈米載劑、植入物、預成型之植入物及供再組成之粉劑；(3)穿皮式投藥，如：穿皮式貼布；(4)經直腸投藥，如：栓劑；(5)吸入，如：氣霧劑與溶液；及(6)局部投藥，如：乳霜、油膏、洗劑、溶液、糊劑、噴液、泡沫劑、凝膠、皮膚貼布、與穿皮式貼布或噴液。

【0191】 合適之醫藥上可接受的賦形劑將隨所選用之特定劑型變化。此外，合適醫藥上可接受的賦形劑可針對其在組合物中之特定功能來選擇。例如：可針對其促進形成均一劑型之能力、其促進形成安定劑型之能力、其在投與患者時促進所投與本發明化合物由患者之一個器官或身體之一部份承載或傳送至另一個器官或身體之一部份之能力、與/或其加強患者適應性之能力來選擇某些醫藥上可接受的賦形劑。

【0192】 合適之醫藥上可接受的賦形劑包括下列賦形劑種類：稀釋劑、填料、結合劑、崩解劑、潤滑劑、助滑劑、製粒劑、包衣劑、濕化劑、溶劑、共溶劑、懸浮劑、乳化劑、甜味劑、調味劑、遮味劑、著色劑、抗結塊劑、保濕劑、螯合劑、增塑劑、增黏劑、抗氧化劑、防腐劑、安定劑、表面活性劑、載劑與緩衝劑。熟悉此相關技藝之人士咸了解，某些醫藥上可接受的賦形劑可能具有超過一種功能，且亦可能隨賦形劑在調配物中之含量及調配物所含之其他成份而定而具有其他替代功能。

【0193】 熟悉此相關技藝之人士有能力及知識來選擇適合用於本發明之適量之合適醫藥上可接受的賦形劑。此外，有許多說明醫藥上可接受的賦形劑之資訊可供熟悉此相關技藝之人士取用，且可能適用於選擇合適之醫藥上可接受的賦形劑。其實例包括 Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Company)、The Handbook of Pharmaceutical Additives(Gower Publishing Limited)、及 The Handbook of Pharmaceutical Excipients(the American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press)，包括目前及過去的版本。

【0194】 本發明醫藥組合物係採用熟悉此相關技藝之人士已知之技術及

方法製備。有些相關技藝常用之方法已說明於 Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Company)。

【0195】 一項態樣中，本發明係有關一種固態口服劑型，如：包含有效量之本發明化合物與稀釋劑或填料，及可視需要選用之結合劑、崩解劑與/或潤滑劑之錠劑或膠囊。合適之稀釋劑與填料包括乳糖、蔗糖、右旋糖、甘露糖醇、山梨糖醇、澱粉(例如：玉米澱粉、馬鈴薯澱粉與預糊化澱粉)、纖維素與其衍生物(例如：微晶纖維素)、硫酸鈣與二鹼價磷酸鈣。合適之結合劑包括澱粉(例如：玉米澱粉、馬鈴薯澱粉與預糊化澱粉)、明膠、金合歡膠、藻酸鈉、藻酸、黃耆膠、關華豆膠、聚乙烯吡咯啉酮(povidone)及纖維素與其衍生物(例如：微晶纖維素)。合適之崩解劑包括交聯聚乙烯吡咯啉酮(crospovidone)、乙醇酸澱粉鈉、交聯羧甲基纖維素、藻酸與羧甲基纖維素鈉。合適之潤滑劑包括硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣與滑石。

【0196】 另一項態樣中，本發明係有關一種非經腸式調配物，例如：原位凝膠、微球、奈米球、奈米懸浮液或冷凍乾燥產品，可以在皮下與/或肌內投藥後控制釋放化合物，其包含本發明化合物、表面活性劑與/或聚合性載劑與/或溶解賦形劑與/或控制等滲性之賦形劑。合適之表面活性劑包括：聚山梨酸酯、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮與其組合。合適之聚合性載劑包括：聚乙二醇、聚甲基丙烯酸酯、乙烯乙酸乙烯酯共聚物、羥乙酸乳酸聚酯(polyglactin)、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚(ϵ -己內酯)、聚(對二氧雜環己酮)、聚(酸酐酯)與其組合。合適之溶解賦形劑包括：N-甲基吡咯啉酮、聚乙氧基化蓖麻油(例如：CREMOPHOR，如：CREMOPHOR EL)、聚山梨酸酯、Solutol®(Macrogol 15 Hydroxystearate Ph.Eur; Polyoxyl 15 Hydroxystearate USP)、乙醇與其組合。控制等滲性(及用在冷凍乾燥物，填充冷凍乾燥物質)之合適之賦形劑包括：甘露糖醇、蔗糖、甘油、與聚乙烯基吡咯啉酮。

【0197】 原位凝膠製法可使本發明化合物溶解於溶劑相與不可溶於水之聚合物載劑中。該溶液隨後經過殺菌，例如：經過珈瑪射線照射。

【0198】 奈米懸浮液或微米化懸浮液製法可於水相中組合本發明化合物、

表面活性劑、聚合性載劑與控制等滲性之賦形劑，然後讓該組合於水相中進行珠磨或微流化，使化合物粒子小於 5 μm ，例如：小於 1 μm ，或例如：達到 100nm 至小於 5 μm 之間或至小於 1 μm 之間。該奈米懸浮液經過殺菌，例如：採用末端加熱殺菌或珈瑪射線照射技術殺菌。

【0199】 微球與奈米球可採用相關技藝上已知各種不同方法製造，包括水/油/水乳化法、溶劑/油/水乳化法、油/水乳化法、有機相分離法或熔融擠壓法/低溫研磨技術，其涉及包埋本發明化合物與聚合物，來控制藥物傳送。微球所傳送之粒子小於 100 μm ，奈米球則在 100nm 至小於 1 μm 之間。微球與奈米球可經過進一步加工，包括冷凍乾燥，且需要殺菌，例如：利用珈瑪射線照射。

【0200】 冷凍乾燥產物適合包括濃度為 0.01 至 100 mg/mL 之本發明化合物、表面活性劑、聚合性載劑、與溶解賦形劑。形成冷凍乾燥產物之一般條件包括形成產物成份之溶液或懸浮液，讓該溶液或懸浮液降至玻璃態以下，提供差示壓力，以便拉出水相與/或溶劑相，並慢慢提高溫度，形成冷凍乾燥結塊。

【0201】 另一態樣中，該醫藥組成物為液態散裝或單位劑型，例如：供經口、局部、或非經腸投藥。例如：呈前趨藥之本發明化合物可與一或多種合適之醫藥上可接受之賦形劑組合，提供液態組成物，其中可在投與該組成物給個體之前先顯現為 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑。此等組成物中除了本發明化合物外，尚宜包含醫藥上可接受之賦形劑，其係選自(但不限於)氫氧化鈉；鹽酸、氯化鈉、甘露糖醇、聚乙二醇、環糊精、三羥甲基胺(或其他合適緩衝劑)與水。

【0202】 有些具體實施例中，本發明化合物當與一或多種醫藥上可接受之賦形劑組合時，可轉化成 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑。因此咸了解，本發明包括由本發明化合物與至少一種醫藥上可接受之賦形劑組合形成之組成物，例如：醫藥組成物。亦咸了解，本發明亦包括與本文所說明類似之治療方法、用途、組成物、與組合，其包括由本發明化合物與一或多種醫藥上可接受之賦形劑組合形成之組成物，例如：醫藥組成物之投藥法與

用途。

【0203】 實例

【0204】 下列實例說明本發明。此等實例無意限制本發明範圍，反而提供熟悉此相關技術者製備及使用本發明化合物、組成物與方法之指南。雖然說明本發明特定具體實施例，但熟悉此相關技術者咸了解，可在不偏離本發明精神與範圍下進行各種不同變化與修飾。

【0205】 熟悉此相關技術者咸了解，純化法(採用酸性或鹼性修飾劑)或化合物操作程序(採用酸性或鹼性條件)可能造成形成標題化合物之鹽(例如：標題化合物之氫溴酸鹽、甲酸鹽、鹽酸鹽、三氟乙酸鹽、或銨鹽)。本發明計畫包括此等鹽。實例中，母化合物係以結構式表示。

【0206】 下列實驗說明中採用下列縮寫：

縮寫	意義
AcOH	乙酸
aq.	水溶液
BBr ₃	三溴化硼
BCl ₃	三氯化硼
BH ₃	甲硼烷
Bn	苯甲基
鹽水	飽和氯化鈉水溶液
BuLi	丁基鋰
CDI	羰基二咪唑
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
COCl ₂	草酰氯
DCC	二環己基碳化二亞胺
DCM	二氯甲烷
DEAD	偶氮二羧酸二乙酯
DEAP	二乙基胺基吡啶
DIAD	偶氮二羧酸二異丙酯
DIPEA	N,N-二異丙基乙基胺

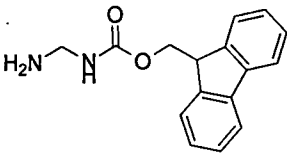
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DME	二甲氧基乙烷
DMSO	二甲亞砜
EDC	1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
Et	乙基
Et ₃ N	三乙基胺
Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Fmoc	芴基甲基氧羰基
h	小時
H ₂	氫氣
H ₂ O ₂	過氧化氫
H ₂ O	水
H ₂ SO ₄	硫酸
HATU	(O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎗六 氟磷酸鹽)
HBTU	2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎗 六氟磷酸鹽(V)
HCl	鹽酸
HCO ₂ H	甲酸
HOBt	1-羥基苯并三唑
HPLC	高效液相層析法
I ₂	碘
JLR	加套實驗室反應器
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
KHSO ₄	硫酸氫鉀
KOAc	乙酸鉀

LAH	氫化鋰鋁
LCMS	液相層析法-質譜儀
LDA	二異丙基胺化鋰
LiOH	氫氧化鋰
LHMDS	雙(三甲基矽烷基)胺化鋰
Me	甲基
MeOH	甲醇
MeCN	乙腈
MgBr ₂	溴化鎂
MgSO ₄	硫酸鎂
min 或 mins	分鐘
MS	質譜
MTBE	甲基第三丁基醚
qs	加至足量
μw	微波
N ₂	氮氣
Na(CN)BH ₃	氰基氫硼化鈉
NaCl	氯化鈉
Na ₂ CO ₃	碳酸鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NaHMDS	雙(三甲基矽烷基)胺化鈉
NaHSO ₃	亞硫酸氫鈉
NaH	氫化鈉
NaI	碘化鈉
NaOH	氫氧化鈉
Na ₂ SO ₃	亞硫酸鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
NH ₄ Cl	氯化銨
HCO ₂ •NH ₄	甲酸銨

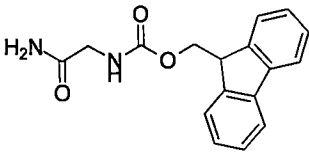
NH ₄ OH	氫氧化銨
NMO	4-甲基嗎啉 N-氧化物
NMP	N-甲基-2-吡咯啉酮
Pd/C	10%重量比鈀/碳
PdCl ₂ (dbpf)	1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂絡鐵二氯鈀
Pd(dppf)Cl ₂ / PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂絡鐵]二氯鈀(II)
Pd(Ph ₃) ₄	肆(三苯基膦)鈀(0)
Pd(OAc) ₂	乙酸鈀
Pd(OH) ₂	氫氧化鈀
Ph	苯基
PIFA	[雙(三氟乙醯氧基)碘]苯
PL HCO ₃ MP	大孔聚苯乙烯承載之碳酸鹽
POCl ₃	磷醯氯
PTFE	聚四氟乙烯
rRt 或 RT	室溫
sat.	飽和
SFC	超臨界流體層析法
Si	矽石
SPE	固相萃取法
T3P®	丙基膦酸酐
TBAF	四丁基銨化氟
TBAI	四丁基銨化碘
TBDMSCl	第三丁基二甲基矽烷基氯
TBME	第三丁基甲基醚
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TiCl ₄	四氯化鈦

TMS-Br	三甲基矽烷基溴
TMS-Cl	三甲基矽烷基氯
TMS-OTf	三甲基矽烷基三氟磺酸鹽
tR	滯留時間
UPLC	超效液相層析法

【0207】 中間物 1：(胺基甲基)胺甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯 4-甲基苯磺酸鹽乙酸鹽

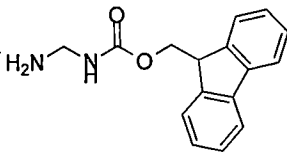


【0208】 步驟 1：(2-胺基-2-側氧基乙基)胺甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯



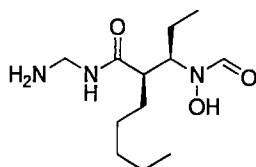
取2-胺基乙醯胺鹽酸鹽(250 g, 2148 mmol)溶於DCM(12 L)中。反應使用頂置式攪拌器混合。慢慢添加DIPEA(826 mL, 4727 mmol)，及於室溫下攪拌反應15 min。以45分鐘時間分5等份分批添加氯甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯(Fmoc-Cl)(582 g, 2256 mmol)。繼續攪拌1 h，使用DCM(1.1 L)稀釋。反應加水(1.33 L)中止反應，繼續於室溫下攪拌20分鐘。過濾單離產物，於漏斗上乾燥1 h。濾餅再使用研鉢及研杵粉碎，在不加熱之高度真空下乾燥，產生標題化合物之淡黃色固體(77%純度)(1272 g, 100%)。

【0209】 步驟 2：(胺基甲基)胺甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯 4-甲基苯磺酸鹽

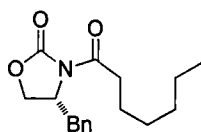


在裝備頂置式攪拌器及胡伯溫度控制器(Huber temperature control)之6 L加套實驗室反應器中添加(2-胺基-2-側氧基乙基)胺甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯(40g, 64.8 mmol)及EtOAc(384 mL)。懸浮液攪拌及加熱至50°C(內溫)。大多數固體已溶解。溫熱之混合物使用5 wt% NaHCO₃水溶液(48 mL)洗滌, 慢慢添加以控制任何氣體逸出。混合物隨後使用水(48 mL)洗滌2次。反應冷卻至20 °C, 此期間有起始物沉澱。在冷卻之混合物中一次添加全量之(雙(三氟乙醯氧基)碘)苯(PIFA)(41.9 g, 97.2 mmol)固體後, 添加水(19.2 mL)。觀察到混合物在加水後約5 min.內幾乎形成溶液。反應於20 °C下攪拌90 min。再提高攪拌混合物後, 以30分鐘時間添加對甲苯磺酸(pTsOH)(13.1 g, 68 mmol)之水(19.2 mL)溶液。在此添加期間, 當已添加約25%時, 混合物混濁度開始提高。一旦添加約66%時, 混合物成為漿狀物。該漿狀物於15 °C下攪拌30 min後, 於0 °C下40 min。經過真空過濾單離出固體。濾餅使用MeCN(48 mL)洗滌。固體於未加熱之真空烘箱中乾燥12-20 h後, 緩慢引入N₂氣流, 同時讓產物保持在真空下4 h, 產生標題化合物之無色固體(21.8 g, 76%)。

【0210】 中間物 2 : (R)-N-(胺基甲基)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺



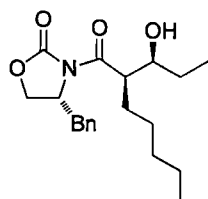
【0211】 步驟 1 : (R)-4-苯甲基-3-庚醯基噁唑啉-2-酮



取(R)-4-苯甲基噁唑啉-2-酮(9.95 g, 56.2 mmol)溶於無水THF(100 mL)中, 混合物於乾冰-丙酮浴中冷卻。於氮蒙氣下, 以5分鐘時間添加BuLi(2.7 M己烷溶液, 20.80 mL, 56.2 mmol), 造成顏色轉成深黃色。添加HCl之二噁烷溶液來滴定顏色變化後, 再使用足量BuLi處理, 使混合物轉呈淺黃色。然後添加庚醯氯(8.87 mL, 57.3 mmol)。攪拌混合物約30 min後, 再添加庚醯氯(3 mL)。隨後慢慢添加水(10 mL)中止反應。注意到有固體形成, 再添加水, 得到溶液。添加EtOAc(300 mL), 分層。有機層使用飽和碳酸鈉水溶液洗滌

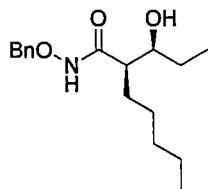
後，經硫酸鈉脫水，過濾及濃縮。殘質溶於庚烷後，濃縮成濃稠油狀物。殘質溶於庚烷(100 mL)，混合物於丙酮/乾冰浴中，在攪拌下冷卻。過濾收集所得沉澱，於真空下乾燥一夜，產生標題化合物之白色固體(15.1 g, 93 % 產率)。

【0212】 步驟 2: (R)-4-苯甲基-3-((R)-2-((S)-1-羥基丙基)庚醯基)噁唑啉-2-酮



於N₂下，於冰-丙酮浴中，在含(R)-4-苯甲基-3-庚醯基噁唑啉-2-酮(15 g, 51.8 mmol)之DCM(300 mL)溶液中添加TiCl₄(6.00 mL, 54.4 mmol)。然後依序慢慢添加DIPEA(9.96 mL, 57.0 mmol)與NMP(9.98 mL, 104 mmol)，及攪拌混合物 15 min。然後添加丙醛(7 mL, 95 mmol)，及攪拌反應1.5 h。隨後添加AcOH之DCM溶液(15 mL，50:50體積比混合物)中止反應。依序添加飽和羅雪鹽(Rochelles salt)水溶液及aq. HCl(50 % v/v)來溶解任何固體。隨後分層，及水層再使用DCM萃取。合併之有機層使用aq. NaHSO₃處理30 min，讓各層於分液漏斗中沉降一夜。然後分離有機相，及通過矽石填料(~3 cm)過濾。濾液合併，濃縮及真空乾燥，產生標題化合物(19 g, 87 %產率)，其未進一步純化即使用。

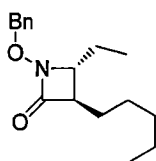
【0213】 步驟 3: (R)-N-(苯甲氧基)-2-((S)-1-羥基丙基)庚醯胺



於2L JLR中煮沸排除THF，使用N₂吹掃反應器，同時冷卻至室溫。添加O-苯甲基羥基胺鹽酸鹽(15.96 g, 100 mmol)，使用N₂吹掃容器。然後添加THF(800 mL)，混合物冷卻至0 °C。慢慢添加三甲基鋁(50 mL, 2 M甲苯溶液, 100 mmol)。該白色漿狀物攪拌15 min，得到澄清溶液。然後利用導管，以5分鐘時間添加(R)-4-苯甲基-3-((R)-2-((S)-1-羥基丙基)庚醯基)噁唑啉-2-酮(18

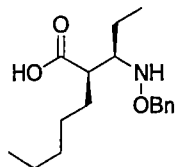
g, 51.8 mmol)之THF(200 mL)溶液，於0°C下攪拌混合物1.5 h。讓反應混合物回溫至5 °C。另外取O-苯甲基羥基胺鹽酸鹽(5 g, 31 mmol)溶於THF(100 mL)，於0 °C下使用三甲基鋁(17 mL, 2 M甲苯溶液, 34 mmol)處理。攪拌混合物直到形成溶液為止，然後利用導管加至主反應中。然後添加sat. aq. KHSO₄中止反應。添加HCl溶液(500 mL 水、500 mL conc HCl)，分層。縮減有機層之體積，再與水組合。利用旋轉蒸發器排除揮發物，並形成白色沉澱。過濾收集固體，及依序使用10 % HCl與水洗滌。隨後使用甲苯(2 x 100 mL)洗滌濾餅及風乾，產生標題化合物(10.65 g, 70 %產率)。MS(m/z)294.3(M+H)⁺

【0214】 步驟 4：(3R,4R)-1-(苯甲基氧)-4-乙基-3-戊基氮雜環丁烷-2-酮



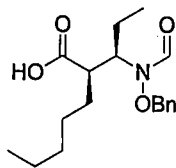
取(R)-N-(苯甲基氧)-2-((S)-1-羥基丙基)庚醯胺(4.61 g, 15.7 mmol)溶於吡啶(14 mL)，並於冰浴中冷卻。然後滴加甲磺醯氯(2.45 mL, 31.4 mmol)，同時維持內溫在10°C以下。然後攪拌反應2 h。添加TBME(23 mL)稀釋反應。稀釋後之反應溶液於冰浴中冷卻，使用1 M HCl(46 mL)處理。分層，有機層使用1 M HCl(23 mL)、sat. aq. NaHCO₃(9 mL)及鹽水(9 mL)洗滌後，濃縮至最少體積。粗產物溶於丙酮(46 mL)，使用K₂CO₃(6.51 g, 47.1 mmol)處理，所得反應於50 °C下加熱1 h。然後冷卻反應至RT，及過濾。使用丙酮(2 x 23 mL)潤洗燒瓶與濾餅。濾液濃縮，產生標題化合物(4.26 g, 98 %產率)。

【0215】 步驟 5：(R)-2-((R)-1-((苯甲基氧)胺基)丙基)庚酸



取(3R,4R)-1-(苯甲基氧)-4-乙基-3-戊基氮雜環丁烷-2-酮(356 g, 1.27 mol)溶於2-甲基四氫呋喃(3560 mL)。添加四丁基銨氫氧化物(40 %水溶液，1245 mL, 1.90 mol)。反應加熱至50 °C 2 h後，冷卻至室溫。反應加水(1780 mL)稀釋，使用6 M HCl(338 mL)酸化至pH 3-4。分相，及有機相濃縮至5份體積(1780 mL)，且未進一步純化即使用。

【0216】 步驟 6：(R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚酸



取羰基二咪唑(822 g, 5.07 mol)懸浮於 2-甲基四氫呋喃(5340 mL)及冷卻至 0 °C。利用加液漏斗滴加甲酸(88 %, 276 mL, 6.33 mol)。反應於 5 °C 下攪拌 10 min 後,再回升至室溫 30 min。反應回冷至 5 °C 及添加含(R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)胺基)丙基)庚酸之 2-甲基四氫呋喃(1780 mL, 來自前一個步驟之溶液)。反應回溫至室溫及攪拌 40 min。在另一個容器中,取羰基二咪唑(279 g, 1.72 mol)懸浮於 2-甲基四氫呋喃(1500 mL)及冷卻至 0 °C。利用加液漏斗滴加甲酸(88 %, 93.8 mL, 2.16 mol), 及於 5 °C 下攪拌 10 min 後,再回升至室溫 30 min。此混合物隨後利用加液漏斗滴加至 5 °C 下之原反應中。反應回溫至室溫,及攪拌 60 min。反應隨後冷卻至 10 °C,及添加 NaOH(4 M, 2122 mL)至 pH 9 以中止反應。分相,及有機相使用 6 M HCl 與飽和鹽水溶液(4561 mL)之 1:1 混合物(v/v)洗滌。分相,及有機相濃縮至 3.5 份體積(1246 mL),產生 30 %重量比標題化合物之 2-甲基四氫呋喃溶液(1.15 kg, 等於 346 g 粗製標題產物)。

使用(3R,4R)-1-(苯甲基氧)-4-乙基-3-戊基氮雜環丁烷-2-酮(365 g)規模重覆步驟 5 與 6,提供第二批 36 %重量比(R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚酸之 2-甲基四氫呋喃溶液(1.09 kg, 等於 363 g 粗製標題產物)。再次以 20 g 規模重覆此製程(步驟 5 與 6),產生 30 %重量比(R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚酸之 2-甲基四氫呋喃溶液(66 g, 等於 19.8 g 粗製標題產物)。

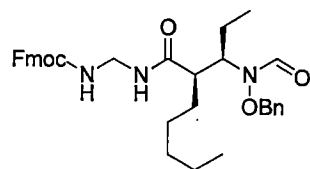
取 30 %重量比該粗製標題化合物之 2-甲基四氫呋喃溶液(1.15 kg, 346 g 粗產物)濃縮,與己烷共沸三次後,使用己烷(2500 mL)稀釋。在溶液中接種先前經過 SFC 純化所得之晶體。然後讓氮氣通過溶液並攪拌一夜。打破所得結晶材料,使用己烷稀釋及於室溫下攪拌 30 min 後過濾,產生標題化合物之淺黃色結晶固體(275 g)。

取36 %(1.09 kg, 363 g粗產物)與30 %(66.04 g, 19.8 g粗產物)重量比粗製

標題化合物溶液濃縮，與MeOH共沸三次，並與來自第一批30 %重量比溶液之濾液合併。殘質使用MeOH稀釋至濃度200 mg/ml，及利用SFC純化(Thar SFC-70，DEAP管柱，5 μ M，30 x 250 mm, i.d.，使用35 %等濃度MeOH共溶劑溶離，60 g/min，運轉7分鐘)，產生標題化合物之黃色油狀物。該油狀物使用己烷(2500 mL)稀釋，在溶液中接種先前單離所得之晶體。然後讓氮氣通過溶液並攪拌一夜。打破所得結晶材料，使用己烷稀釋及於室溫下攪拌30 min後過濾，產生標題化合物之淺黃色結晶固體(360 g)。

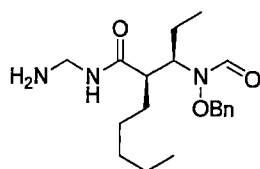
MS(m/z)322.0(M+H)⁺

【0217】 步驟 7：(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯



在使用冰浴之0°C之包含(R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚酸(47 g, 146 mmol)之THF(937 mL)溶液中依序添加HATU(55.6 g, 146 mmol)及DIPEA(77 mL, 439 mmol)。反應於0°C下攪拌10 min。分批添加(胺基甲基)胺甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯4-甲基苯磺酸鹽(64.4 g, 146 mmol)，於0°C下攪拌反應10 min後，於室溫下2 h。添加CH₃CN(500mL)，及攪拌反應一夜。反應經過寅氏鹽過濾，濾液濃縮，分溶於EtOAc與水之間。水相使用EtOAc 3X萃取。合併之有機相經MgSO₄脫水，過濾及濃縮，產生標題產物之黃色油狀物(84 g, 100 %產率)。MS(m/z)572.4(M+H)⁺

【0218】 步驟 8：(R)-N-(胺基甲基)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺

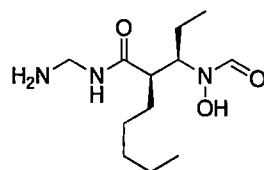


在包含(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯(84 g, 147 mmol)之THF(466 mL)溶液中添加二己基胺(317 mL, 1469 mmol)，及於室溫下攪拌反應混合物18 h。反應混合物濃縮，

所得殘質與500 mL己烷磨製。傾析己烷層，重覆此製程5次，直到油狀物轉呈非常濃稠/黏稠及膠黏之淺黃色為止。此粗產物油狀物再溶於50:50 DCM/MeOH，及於Si上濃縮。經Si(750 g)使用0-10% MeOH之DCM溶液作為溶離劑純化，產生標題化合物之黃色油狀物(35.11 g, 68.4 %產率)。

MS(m/z)350.0(M+H)⁺

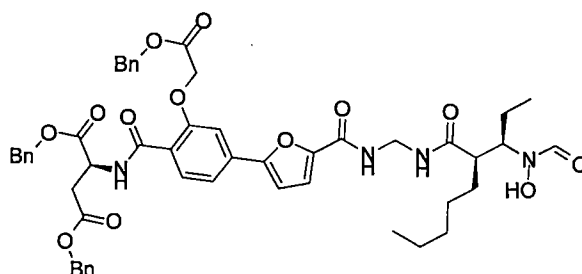
【0219】 步驟 9：(R)-N-(胺基甲基)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺



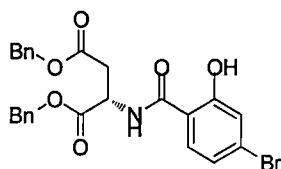
於氮氣下，在1000mL RBF中添加Pd-C(4.89 g, 4.59 mmol)，然後添加DCM(17.60 mL)。於氮氣下，慢慢添加含(R)-N-(胺基甲基)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺(32.11 g, 92 mmol)之EtOH(616 mL)混合物。然後密封反應，使用氮氣吹掃。附接氮汽球，於室溫下攪拌反應一夜。反應通過大塊厚的寅式鹽填料過濾，使用EtOAc洗滌，及濃縮得到深褐色油狀物。該油狀物與1000 mL己烷磨製。有灰白色固體沉澱，過濾，使用過量己烷洗滌後，風乾，得到標題化合物之無色固體(18.22 g, 76 %產率)。

MS(m/z)260.2(M+H)⁺

【0220】 中間物 3：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯

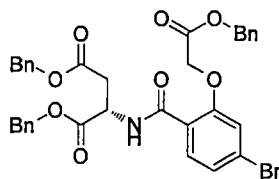


【0221】 步驟 1：(S)-2-(4-溴-2-羥基苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



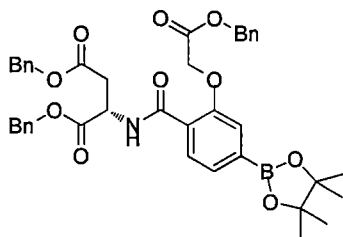
在包含(S)-2-胺基琥珀酸二苄甲基酯4-甲基苯亞磺酸鹽(56.7 g, 121 mmol)與4-溴-2-羥基苯甲酸(25 g, 115 mmol)及HATU(52.6 g, 138 mmol)之DMF(150 mL)溶液中添加DIPEA(40.2 mL, 230 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌18 h。反應混合物使用NH₄Cl aq.(450 mL)稀釋，使用EtOAc(2 X 250 mL)萃取。有機層使用NH₄Cl aq.(200 mL)、及鹽水(200 mL)洗滌，經MgSO₄脫水，過濾及於Si上濃縮。經Si(220g)使用(0-40% EtOAc/己烷)作為溶離劑純化，產生標題化合物之無色玻璃狀物(37.86 g, 64.1 %產率)。MS(m/z)512.4(M+H)⁺

【0222】 步驟 2：(S)-2-(2-(2-(苄基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-溴苯甲醯胺基)琥珀酸二苄甲基酯



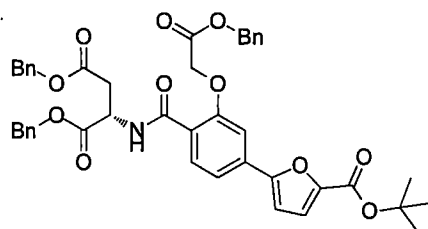
在包含(S)-2-(4-溴-2-羥基苯甲醯胺基)琥珀酸二苄甲基酯(37.86 g, 73.9 mmol)之丙酮(200 mL)溶液中添加2-溴乙酸苄甲基酯(12.88 mL, 81 mmol)及碳酸鉀(20.43 g, 148 mmol)。反應混合物攪拌5 h，加水(500 mL)稀釋，及使用EtOAc(2 X 300 mL)萃取。有機相經MgSO₄脫水，過濾及於Si上濃縮。經Si(330 g)使用(0-40% EtOAc/己烷)作為溶離劑純化，產生標題化合物之淡黃色玻璃狀物(42.26 g, 87 %產率)。MS(m/z)660.5(M+H)⁺

【0223】 步驟 3：(S)-2-(2-(2-(苄基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苄甲基酯



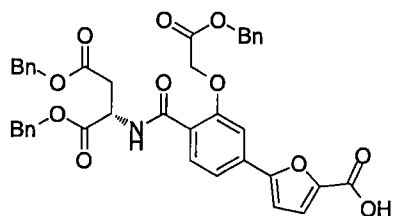
取(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-溴苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(13.18 g, 19.95 mmol)於1,4-二噁烷(110 mL)中使用N₂脫氣5分鐘。此時，添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷)(5.07 g, 19.95 mmol)、乙酸鉀(5.88 g, 59.9 mmol)、及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(1.467 g, 1.796 mmol)，及使用N₂脫氣5分鐘後，於N₂下加熱至90 °C 18 h。反應混合物冷卻，使用EtOAc(400 mL)及鹽水(400 mL)稀釋，及經寅氏鹽過濾。寅氏鹽使用EtOAc(200 mL)洗滌。分層，有機相經MgSO₄脫水，於SiO₂上過濾及濃縮。經Si(220 g)使用(0-40% EtOAc/己烷)作為溶離劑純化，產生標題化合物之黃褐色油狀物(10.05 g, 71.2 %產率)。MS(m/z)708.4(M+H)⁺

【0224】 步驟 4：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(第三丁氧基羰基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



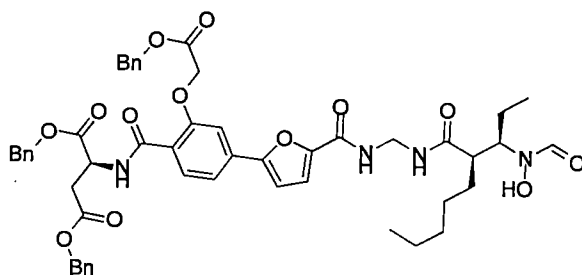
取(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(9.8 g, 13.85 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中，使用N₂脫氣10 min。此時添加5-溴呋喃-2-羧酸第三丁基酯(3.76 g, 15.24 mmol)、碳酸鈉(1M水溶液，41.6 mL, 41.6 mmol)、及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(0.622 g, 0.762 mmol)，及使用N₂脫氣5分鐘後，於N₂下加熱至50 °C 30 min。反應混合物冷卻至環境溫度，及使用EtOAc(300 mL)稀釋，及使用水(300 mL)洗滌。水相使用EtOAc(100 mL)回萃取。有機相合併，經MgSO₄脫水，過濾及於Si上濃縮。經Si(330 g)使用(0-40% EtOAc/己烷)作為溶離劑純化，產生標題化合物之淡褐色油狀物(15.67 g, 78%產率)。MS(m/z)747.9(M+H)⁺

【0225】 步驟 5：(S)-5-(3-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-((1,4-雙(苯甲基氧)-1,4-二側氧基丁烷-2-基)胺甲醯基)苯基)呋喃-2-羧酸



在包含(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(第三丁氧基羰基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(15.67 g, 20.96 mmol)之DCM(200 mL)溶液中添加TFA(32.3 mL, 419 mmol)。反應於室溫下攪拌18h。反應混合物濃縮，共沸2X DCM(100 mL)、2X甲苯(100 mL)、及1X CH₃CN(100 mL)，產生標題化合物之褐色泡沫狀物(14.49 g, 100 %產率)。MS(m/z)691.9(M+H)⁺

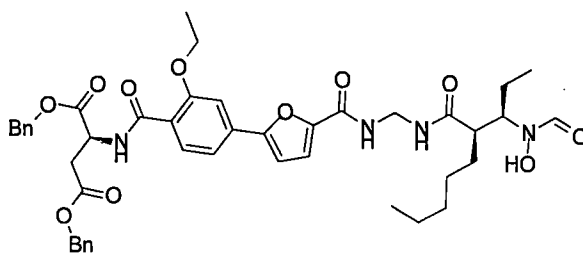
【0226】 步驟 6：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



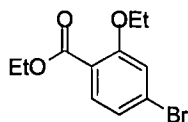
在包含(S)-5-(3-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-((1,4-雙(苯甲基氧)-1,4-二側氧基丁烷-2-基)胺甲醯基)苯基)呋喃-2-羧酸(0.76 g, 1.099 mmol)之DMF(5 mL)溶液中依序添加DIPEA(0.576 mL, 3.30 mmol)與氯甲酸異丙基酯(1.209 mL, 1.209 mmol)。反應混合物攪拌15 min。滴加該活化酯至0°C之包含(R)-N-(胺基甲基)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺(0.299 g, 1.154 mmol)之DMF(5 mL)溶液。反應於0 °C下攪拌1 h後，回升至室溫2 h。反應倒至NH₄Cl aq.中，使用EtOAc萃取，及使用鹽水洗滌。有機層經MgSO₄脫水，過濾，及於SiO₂上濃縮。經Si(40g)使用(0-100% EtOAc/己烷)作為溶離劑純化，產生標題化合物之褐色泡沫狀物(0.51 g, 50 %產率)。

MS(m/z)933.4(M+H)⁺

【0227】 中間物 4：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯

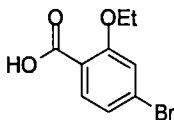


【0228】 步驟 1：4-溴-2-乙氧基苯甲酸乙基酯



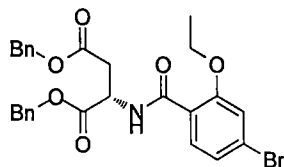
滴加乙基碘(74.5 mL, 922 mmol)至包含4-溴-2-羧基苯甲酸(50.0 g, 230 mmol)及碳酸鉀(159 g, 1152 mmol)之DMF(200 mL)溶液中。混合物於室溫下攪拌18 h。添加水與EtOAc，有機相經鹽水洗滌(3x)。合併之洗液使用EtOAc萃取，萃液與經過洗滌之EtOAc層合併。合併之有機相經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。經Si使用(0-50% EtOAc/己烷)作為溶離劑純化，產生標題化合物之黃色固體(54.7g, 87 %產率)。MS(m/z)272.9(M+H)⁺

【0229】 步驟 2：4-溴-2-乙氧基苯甲酸



在包含4-溴-2-乙氧基苯甲酸乙基酯(54.7g, 200 mmol)之THF(668 mL)溶液中添加6M NaOH(100 mL, 601 mmol)。所得混合物於室溫下攪拌2 h後，濃縮成水性漿狀物。該濃縮液再使用更多水稀釋，及添加6M HCl(100 mL, 601 mmol)。混合物攪拌5 min後，過濾，使用水洗滌，產生標題化合物之無色固體(49.3 g, 99 %產率)。MS(m/z)244.8(M+H)⁺

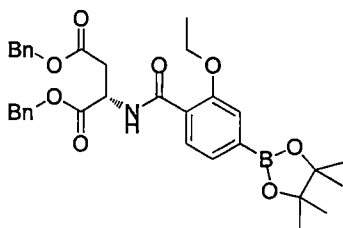
【0230】 步驟 3：(S)-2-(4-溴-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



在包含 4-溴-2-乙氧基苯甲酸(49.27g, 201 mmol)、(S)-2-胺基琥珀酸二苯甲基酯4-甲基苯磺酸鹽(117 g, 241 mmol)、及HATU(92 g, 241 mmol)之DMF(402 mL)溶液中添加DIPEA(105 mL, 603 mmol)。所得混合物於室溫下攪拌1 h。

添加EtOAc(1 L)及水(1 L)。分離有機層，及使用鹽水(2 x 500 mL)洗滌。合併之洗液使用EtOAc萃取(2 x 500 mL)。合併之有機層經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。經Si上純化(0-50% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之黃色膠質物(110.4 g, 100 %產率)。MS(m/z)540.2(M+H)⁺

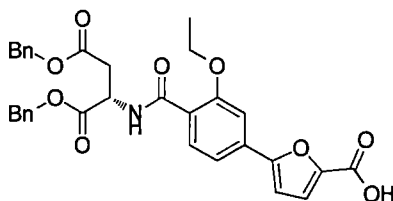
【0231】 步驟 4: (S)-2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



取含(S)-2-(4-溴-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(19.06 g, 35.3 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷)(10.75 g, 42.3 mmol)、乙酸鉀(10.38 g, 106 mmol)、與PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(2.58 g, 3.53 mmol)之1,4-二噁烷(118 mL)使用N₂脫氣5分鐘。反應於N₂下加熱至90 °C 12 h。添加水至該冷卻反應中，有機相使用EtOAc萃取(3x)。合併之有機經鹽水洗滌(3x)，經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。經Si上純化(0-75% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之濃稠橙色油狀物(17.13 g, 83 %產率)。

MS(m/z)588.3(M+H)⁺

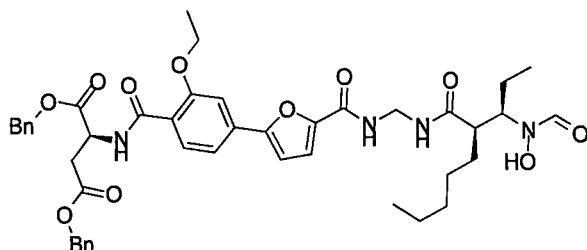
【0232】 步驟 5: (S)-5-(4-((1,4-雙(苯甲基氧)-1,4-二側氧基丁烷-2-基)胺甲醯基)-3-乙氧基苯基)呋喃-2-羧酸



使N₂鼓泡通過含(S)-2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(17.13 g, 29.2 mmol)之1,4-二噁烷(194 mL)溶液10 min。添加5-溴呋喃-2-羧酸(6.68 g, 35.0 mmol)及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(1.280 g, 1.57 mmol)後，添加1M Na₂CO₃水溶液(87 mL, 87 mmol)。所得混合物於N₂下加熱至50 °C 2 h。蒸發二噁烷、及添加

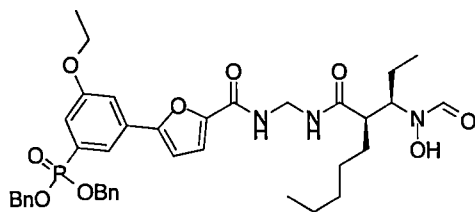
EtOAc(500 mL)。水相使用EtOAc(3x)萃取。合併之萃液經鹽水洗滌(2x)，經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。經Si上純化(0-10% MeOH/EtOAc w/ 1% AcOH)，產生標題化合物(5.95 g, 26.8 %產率)。MS(m/z)572.2(M+H)⁺

【0233】 步驟 6：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯

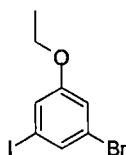


添加HATU(4.71 g, 12.39 mmol)至含(S)-5-(4-((1,4-雙(苯甲基氧)-1,4-二側氧基丁烷-2-基)胺甲醯基)-3-乙氧基苯基)呋喃-2-羧酸(5.90 g, 10.32 mmol)及DIPEA(5.27 mL, 31.0 mmol)之CH₃CN(68.8 mL)攪拌混合物中。所得混合物於室溫下攪拌15 min。添加含(R)-N-(胺基甲基)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺(2.94 g, 11.35 mmol)之DMF(20 mL)溶液，及攪拌混合物1 h。加水，有機相使用EtOAc(3x)萃取。合併之有機層使用sat. aq. NaHCO₃、鹽水(2x)洗滌，經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。經Si上純化(0-10% MeOH/EtOAc)，產生標題化合物之濃稠褐色油狀物(8.43 g, 90 %產率)。MS(m/z)813.4(M+H)⁺

【0234】 中間物 5：(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯



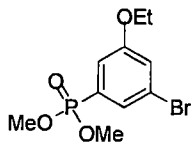
【0235】 步驟 1：1-溴-3-乙氧基-5-碘苯



在包含3-溴-5-碘苯酚(15 g, 50.2 mmol)之CH₃CN(201 mL)溶液中依序添加K₂CO₃(34.7 g, 251 mmol)與碘乙烷(4.46 mL, 55.2 mmol)。該白色懸浮液於

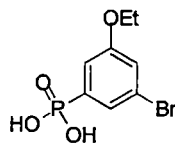
80°C下加熱至回流一夜。反應過濾及使用CH₃CN洗滌。濾液濃縮，及於己烷中攪拌，及過濾，使用過量己烷洗滌。濾液濃縮，得到標題化合物之黃色油狀物(16.1 g, 98 %產率)。

【0236】 步驟 2：(3-溴-5-乙氧基苯基)膦酸二甲基酯



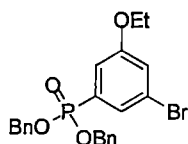
在包含1-溴-3-乙氧基-5-碘苯(16.1 g, 49.2 mmol)之1,4-二噁烷(141 mL)溶液中依序添加亞磷酸三甲基酯(14.55 mL, 123 mmol)與Pd(OAc)₂(1.382 g, 6.16 mmol)。反應於110 °C下回流一夜。反應隨後冷卻，使用己烷與水稀釋。分層，及水層使用EtOAc(X3)萃取。合併EtOAc與己烷層，使用鹽水洗滌，經MgSO₄脫水，過濾及濃縮。經Si上純化(0-5% MeOH/DCM)，產生標題化合物之黃褐色油狀物(9.85 g, 65 %產率)。MS(m/z)309.0(M+H)⁺

【0237】 步驟 3：(3-溴-5-乙氧基苯基)膦酸



在包含(3-溴-5-乙氧基苯基)膦酸二甲基酯(9.85 g, 31.9 mmol)之DCM(106 mL)溶液中添加溴三甲基矽烷(8.27 mL, 63.7 mmol)。反應於室溫下攪拌2 h。再次添加溴三甲基矽烷(4.13 mL, 31.9 mmol)，及攪拌反應一夜。反應濃縮，溶於200 mL MeOH，及濃縮。重覆此製程4次，產生標題化合物之褐色油狀物(10.8 g, ~100%)MS(m/z)280.9(M+H)⁺

【0238】 步驟 4：(3-溴-5-乙氧基苯基)膦酸二苄基酯

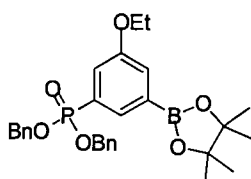


在包含(3-溴-5-乙氧基苯基)膦酸(6.26 g, 22.3 mmol)之無水DCM(100 mL)溶液中添加DMF(26.78 mL, 0.13 mmol)。反應混合物加熱至回流25 min 後，添加草醯氯(5 mL, 57.2 mmol)。觀察到氣體釋出。反應混合物轉呈澄清褐色，再

加熱1 h。反應混合物隨後濃縮，及溶於無水DCM(100 mL)中。該溶液冷卻至0 °C。添加苯甲基醇(7.4 mL, 71.3 mmol)後，滴加Et₃N(9.9 mL, 71.3 mmol)。(觀察到氣體釋出)。讓反應混合物冷卻室溫，並攪拌12 h。反應混合物使用水(2 X 100 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水，及濃縮。經Si上純化(0-100% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之澄清油狀物(10.2 g, 99 %產率)。

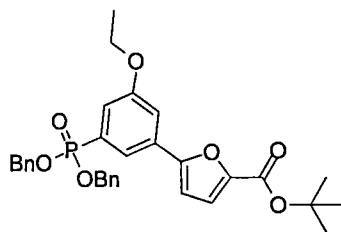
MS(m/z)461.2(M+H)⁺

【0239】 步驟 5：(3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯



在包含(3-(溴)-5-乙氧基苯基)膦酸二苯甲基酯(10.2 g, 22.1 mmol)、雙聯頻哪醇硼酸酯(6.18 g, 24.3 mmol)、及乙酸鉀(8.68 g, 88 mmol)之1,4-二噁烷(110 mL)溶液中添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(0.9 g, 1.1 mmol)。反應混合物於105 °C下加熱12 h後，冷卻至室溫。反應使用水與EtOAc稀釋及分層。有機相濃縮，產生深色殘質。經Si上純化(0-100% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之澄清油狀物(12.4 g, 80%)。MS(m/z)509.3(M+H)⁺

【0240】 步驟 6：5-(3-(雙(苯甲基氧)磷醯基)-5-乙氧基苯基)呋喃-2-羧酸第三丁基酯

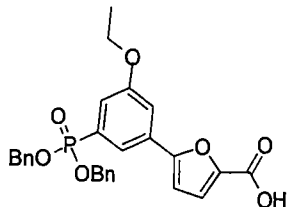


取含 5-溴呋喃-2-羧酸第三丁基酯(1.4 g, 5.67 mmol)之二噁烷/水(21:7 mL)溶液於 N₂ 下吹掃 15 min。添加 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(0.347 g, 0.425 mmol)、(3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯(2.88 g, 5.67 mmol)及碳酸鈉 2M(8.5 mL, 17 mmol)，反應混合物於 N₂ 與 50 °C 下攪拌 1 h。反應混合物隨後倒至水中，及使用 EtOAc 萃取。合併之

有機萃液經鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水及濃縮。經 Si 上純化(0-70% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之澄清油狀物(1.52 g, 50 %產率)。

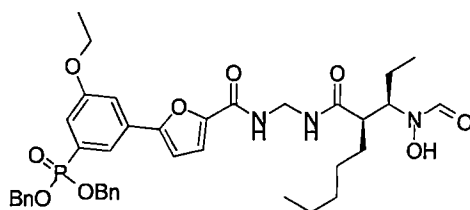
MS(m/z)549.2(M+H)⁺

【0241】 步驟 7：5-(3-(雙(苯甲基氧)磷醯基)-5-乙氧基苯基)呋喃-2-羧酸



在包含 5-(3-(雙(苯甲基氧)磷醯基)-5-乙氧基苯基)呋喃-2-羧酸第三丁基酯(1.52 g, 2.77 mmol)之 DCM(50 mL)溶液中添加 TFA(4 mL, 52 mmol)。反應混合物攪拌 4 h。反應濃縮至乾，產生標題化合物之褐色油狀物(1.33 g, 97 %產率)。MS(m/z)492.3(M+H)⁺

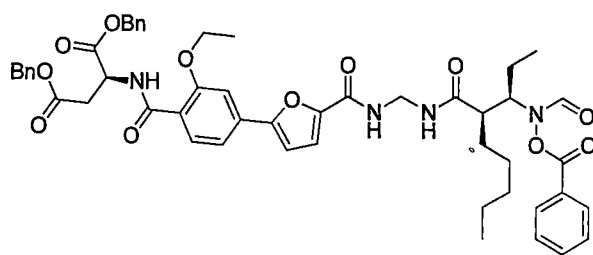
【0242】 步驟 8：(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯甲基酯



在包含 5-(3-(雙(苯甲基氧)磷醯基)-5-乙氧基苯基)呋喃-2-羧酸(1.13 g, 2.3 mmol)之 CH_3CN (50 mL)溶液中添加 Et_3N (0.8 mL, 5.7 mmol)及 HATU(0.96 g, 2.52 mmol)。反應攪拌 15 min。取含(R)-N-(胺基甲基)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺(0.62 g, 2.4 mmol)之 DMF(5 mL)冷卻至 0 °C，並加至該酸溶液中。反應攪拌 2 h，此時將混合物倒至水中，使用 EtOAc 萃取。有機相使用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾及濃縮。經 Si 上純化(0-10% MeOH/EtOAc)，產生標題化合物之褐色油狀物(1.2 g, 70 %產率)。

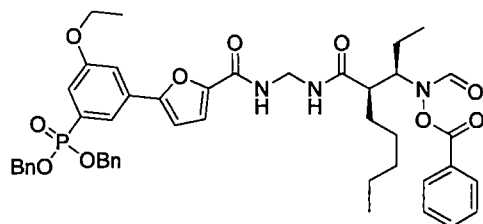
MS(m/z)734.4(M+H)⁺

【0243】 中間物 6：(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



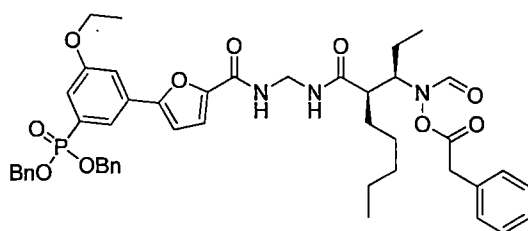
慢慢性添加苯甲酸酐(278 mg, 1.230 mmol)至室溫下包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(200 mg, 0.246 mmol)及Et₃N(171 μ l, 1.230 mmol)之CH₃CN(1.6 mL)攪拌溶液中。所得混合物攪拌1 h後，濃縮至乾。經Si上純化(0-100% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之灰白色固體(86 mg, 36.2 %產率)。MS(m/z)917.4(M+H)⁺

【0244】 中間物 7：(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸二苯甲基酯



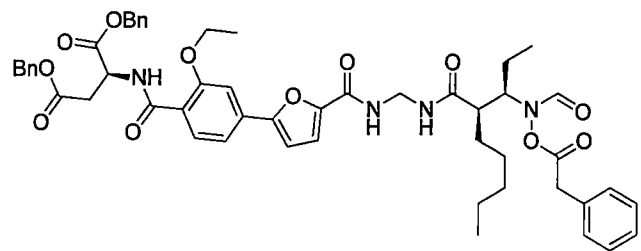
在包含(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯(0.12 g, 0.16 mmol)之 CH₃CN(3 mL)溶液中添加Et₃N(0.053 mL, 0.38 mmol)後，添加苯甲酸酐(69.1 mg, 0.305 mmol)。形成澄清溶液，反應攪拌1 h，此時濃縮反應。經Si上純化(50-100% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之淺褐色固體(90 mg, 70 %產率)。MS(m/z)838.4(M+H)⁺

【0245】 中間物 8：(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(2-苯基乙醯氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯



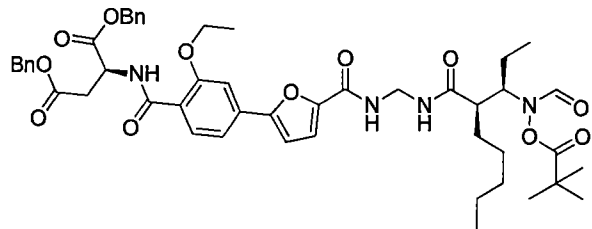
在包含(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯(0.12 g, 0.16 mmol)之CH₃CN(3 mL)溶液中添加Et₃N(0.053 mL, 0.38 mmol)後，添加2-苯基乙醯氯(47.2 mg, 0.305 mmol)。形成澄清溶液，反應攪拌1 h，此時濃縮反應。經Si上純化(50-100% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之淺褐色固體(85 mg, 65 %產率)。MS(m/z)852.4(M+H)⁺

【0246】 中間物 9：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(2-苯基乙醯氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



在包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(0.325 g, 0.399 mmol)之無水CH₃CN(2.66 mL)溶液中添加Et₃N(0.139 mL, 0.998 mmol)，然後滴加2-苯基乙醯氯(0.063 mL, 0.479 mmol)。反應攪拌4 h後，濃縮至乾。經Si上純化(0-75%EtOAc:己烷)，產生標題化合物之黃色油狀物(0.075 g, 19 %產率)。MS(m/z)931.4(M+H)⁺

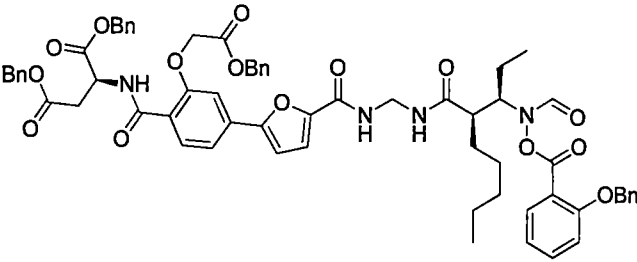
【0247】 中間物 10：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(特戊醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



在包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(0.345 g, 0.425

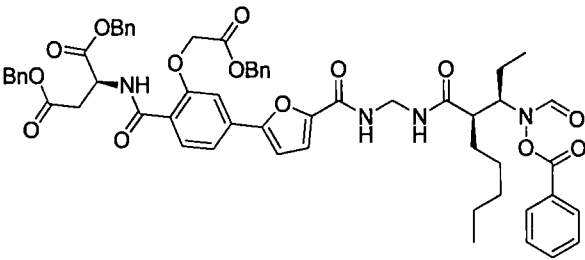
mmol)之無水CH₃CN(2.83 mL)溶液中添加Et₃N(0.296 mL, 2.124 mmol)。反應冷卻至0 °C後，滴加特戊酸酐(0.870 mL, 4.25 mmol)。反應隨後於室溫下攪拌3 h及濃縮。經Si上純化(0-100% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之黃色固體(0.170 g, 42 %產率)。MS(m/z)897.4(M+H)⁺

【0248】 中間物 11：(S)-2-(2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-(苯甲基氧)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



添加Et₃N(263 μL, 1.886 mmol)至含(S)-2-(2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(220 mg, 0.236 mmol)及2-(苯甲基氧)苯甲醯氯(233 mg, 0.943 mmol)之CH₃CN(1.5 mL)攪拌溶液中。所得混合物於室溫下攪拌4 h。加水，有機相使用DCM(3x)萃取。合併之有機層經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮至乾。經Si上純化(0-100% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之黃褐色固體(148 mg, 55 %產率)。MS(m/z)1143.7(M+H)⁺

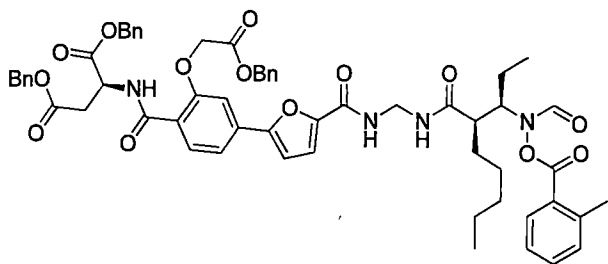
【0249】 中間物 12：(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



添加Et₃N(170 μL, 1.222 mmol)至含(S)-2-(2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(228 mg, 0.244 mmol)及苯甲酸酐

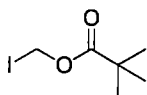
(276 mg, 1.222 mmol)之CH₃CN(1.6 mL)攪拌溶液中。所得混合物攪拌15 min後，濃縮。經Si上純化(0-100% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之黃褐色固體(153 mg, 60.4 %產率)。 MS(m/z)1037.6(M+H)⁺

【0250】 中間物 13：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



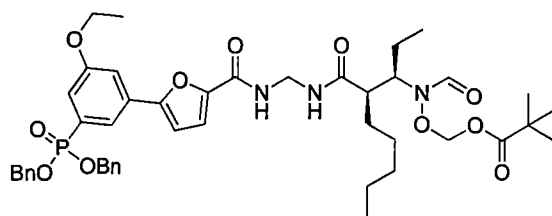
添加Et₃N(140 µl, 1.007 mmol)至(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(188 mg, 0.201 mmol)及2-甲基苯甲醯氯(131 µl, 1.007 mmol)之CH₃CN(1.3 mL)攪拌溶液中。所得混合物攪拌15 min及濃縮。經Si上純化(0-100% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之黃褐色固體(157 mg, 70.4 %產率)。 MS(m/z)1052.0(M+H)⁺

【0251】 中間物 14：特戊酸碘甲基酯



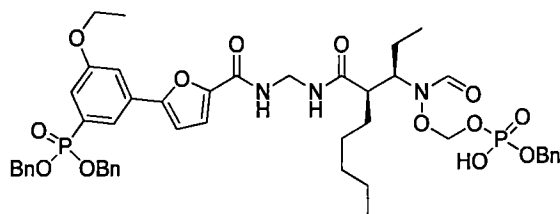
取特戊酸氯甲基酯(10 g, 66.4 mmol)與碘化鈉(11.94 g, 80 mmol)之混合物於丙酮(75 mL)中，於室溫下攪拌 5 h。混合物蒸發，添加醚。混合物過濾，濾液使用飽和硫代硫酸鈉水溶液與水依序洗滌。合併之有機層經 MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。經 Si 上純化(0-10% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之橙色液體(6.9 g, 38.6 %產率)。產物未完全離子化-由 NMR 確認。

【0252】 中間物 15：特戊酸(4R,5R)-10-(5-(3-(雙(苯甲基氧)磷醯基)-5-乙氧基苯基)呋喃-2-基)-4-乙基-3-甲醯基-6,10-二側氧基-5-戊基-2-氧雜-3,7,9-三氮雜癸基酯



在包含(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯(200 mg, 0.273 mmol)之THF(2 mL)溶液中添加DIPEA(0.143 mL, 0.818 mmol)及特戊酸碘甲基酯(132 mg, 0.545 mmol)。反應攪拌12 h及濃縮。經Si上純化(0-100% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之淺褐色固體。(118 mg, 51.1 %產率)。MS(m/z)848.4(M+H)⁺

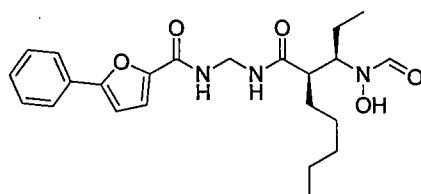
【0253】 中間物 16：((4R,5R)-10-(5-(3-(雙(苯甲基氧)磷鹽基)-5-乙氧基苯基)呋喃-2-基)-4-乙基-3-甲醯基-6,10-二側氧基-5-戊基-2-氧雜-3,7,9-三氮雜癸基)氫磷酸苯甲基酯



於室溫下，在包含(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯(647 mg, 0.882 mmol)之THF(4 mL)溶液中依序添加DIPEA(0.462 mL, 2.65 mmol)與(氯甲基)膦酸二苯甲基酯(864 mg, 2.65 mmol)及碘化鈉(66.1 mg, 0.441 mmol)。反應混合物攪拌4天，及濃縮。經Si上純化(0-100% EtOAc/己烷，然後0-50% MeOH/EtOAc)，產生標題化合物之黃色固體(314 mg, 38 %產率)。

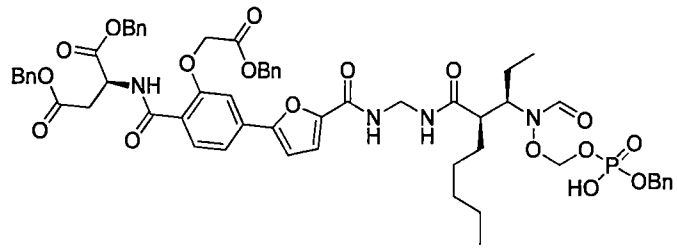
MS(m/z)934.5(M+H)⁺

【0254】 中間物 17：N-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)-5-苯基呋喃-2-羧醯胺



取5-苯基呋喃-2-羧酸(0.73 g, 3.88 mmol)、(R)-N-(胺基甲基)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺(1.006 g, 3.88 mmol)、2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎗六氟磷酸鹽(V)(1.618 g, 4.27 mmol)及DIPEA(2.033 mL, 11.64 mmol)溶於DMF(30 mL)，於室溫下攪拌2 h。反應混合物使用EtOAc及水稀釋。有機層使用水(3X)洗滌，經MgSO₄脫水，過濾及濃縮。經Si上純化(0-60% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之無色油狀物(0.86 g, 51 % 產率)。MS(m/z)430.2(M+H)⁺

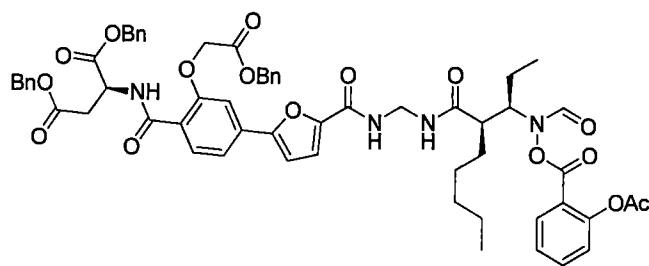
【0255】 中間物 18：(2S)-2-(4-(5-((((2R)-2-((1R)-1-(N-(((苯甲基氧)(羥基)磷醯基)氧)甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



取DIPEA(112 μl, 0.643 mmol)加至(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(200 mg, 0.214 mmol)及(氯甲基)磷酸二苯甲基酯(210 mg, 0.643 mmol)之THF(1.4 mL)攪拌溶液中。所得混合物於室溫下攪拌4天，及濃縮。經Si上純化(0-40% MeOH/EtOAc)，濃縮後，產生與矽石混合之產物。濃縮液於EtOAc，及通過針筒式濾筒過濾至已配衡重量之空瓶中，產生標題化合物之黃色固體(106 mg, 44%產率)。

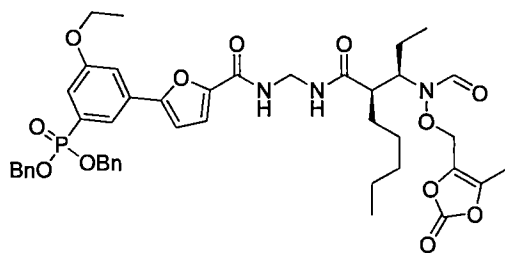
MS(m/z)1133.7(M+H)⁺

【0256】 中間物 19：(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-乙醯氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



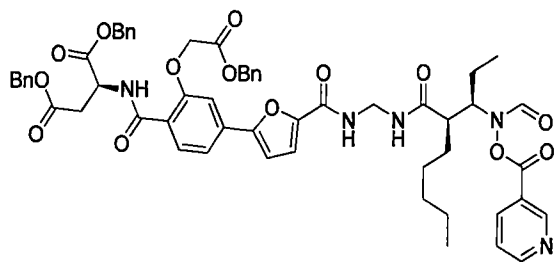
取Et₃N(115 μ l, 0.825 mmol)加至(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(154 mg, 0.165 mmol)及乙酸2-(氯羰基)苯基酯(164 mg, 0.825 mmol)之CH₃CN(1.1 mL)攪拌溶液中。所得混合物攪拌15 min及濃縮。經Si上純化(0-100% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之黃褐色固體(145 mg, 79%產率)。MS(m/z)1095.4(M+H)⁺

【0257】 中間物 20：(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯甲基酯



在包含(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯甲基酯(117 mg, 0.159 mmol)之THF(2 mL)溶液中添加碳酸鉀(66.1 mg, 0.478 mmol)及4-(氯甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(71.1 mg, 0.478 mmol)後，添加碘化鈉(11.95 mg, 0.080 mmol)。反應於室溫下攪拌一夜。反應濃縮。經Si上純化(0-100% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之灰白色固體(70 mg, 52 %產率)。MS(m/z)846.3(M+H)⁺

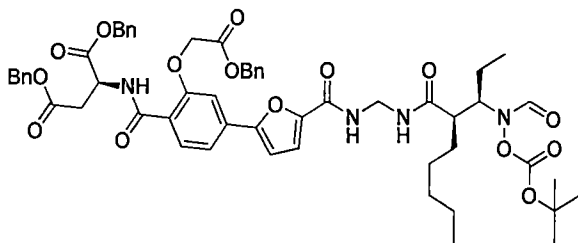
【0258】 中間物 21：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(菸醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



在室溫之包含(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(100 mg, 0.107 mmol)之THF(2 mL)懸浮液中添加Et₃N(32.5 mg, 0.322 mmol)及菸醯基氯(45.5 mg, 0.322 mmol)。形成深黃色溶液，及攪拌反應12 h。反應混合物濃縮。經Si上純化(0-100% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之黃色固體(67 mg, 60 %產率)。

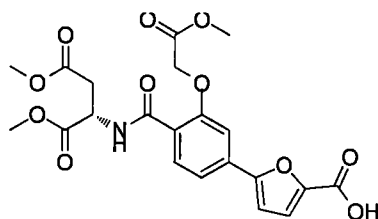
MS(m/z)519.7(M+H)⁺/2

【0259】 中間物 22：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7,9-二氧雜-2,6-二氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯

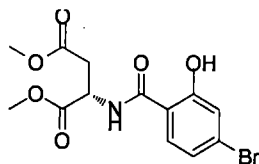


取Et₃N(116 μl, 0.831 mmol)加至(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(155 mg, 0.166 mmol)及二碳酸二-第三丁基酯(181 mg, 0.831 mmol)之CH₃CN(1.1 mL)攪拌溶液中。所得混合物攪拌15 min及濃縮。經Si上純化(0-100% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之無色固體(100 mg, 58.3 %產率)。MS(m/z)1033.9(M+H)⁺

【0260】 中間物 23：(S)-5-(4-((1,4-二甲氧基-1,4-二側氧基丁烷-2-基)胺甲醯基)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)呋喃-2-羧酸

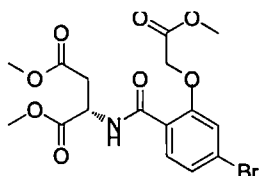


【0261】 步驟 1：(S)-2-(4-溴-2-羥基苯甲醯胺基)琥珀酸二甲基酯



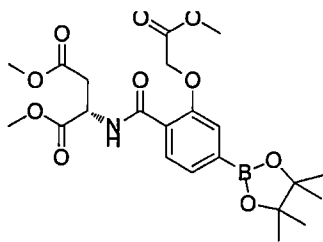
取DIPEA(79 mL, 464 mmol)加至0°C之4-溴-2-羥基苯甲酸(50.3 g, 232 mmol)及HATU(97 g, 255 mmol)之DMF(232 mL)攪拌混合物中。混合物攪拌10 min後，一次添加全量(S)-2-胺基琥珀酸二甲基酯鹽酸鹽(47.2 g, 239 mmol)。讓所得混合物回升至室溫，於室溫下攪拌18 h。添加Sat. aq. NH_4Cl ，有機相使用EtOAc(3x)萃取。合併之有機層使用sat. aq. NH_4Cl (3x)、鹽水洗滌，經 MgSO_4 脫水，過濾，及濃縮。經Si上純化(0-50% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之橙色膠質物(81.76 g, 85 %產率)。MS(m/z)360.1(M+H)⁺

【0262】 步驟 2：(S)-2-(4-溴-2-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸二甲基酯



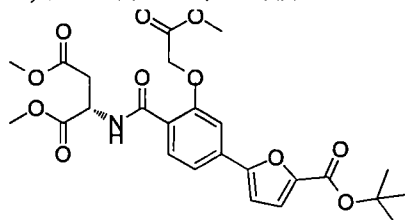
添加2-溴乙酸甲基酯(47.3 mL, 499 mmol)及碳酸鉀(125 g, 908 mmol)至含(S)-2-(4-溴-2-羥基苯甲醯胺基)琥珀酸二甲基酯(163.52 g, 454 mmol)之丙酮(649 mL)攪拌溶液中。讓所得混合物於室溫下攪拌3 h。加水，產物使用EtOAc(3x)萃取。合併之有機層經鹽水洗滌(1x)，經 MgSO_4 脫水，過濾，及濃縮。經Si上純化(0-70% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之橙色油狀物(129.16g, 65%產率)。MS(m/z)432.1(M+H)⁺

【0263】 步驟 3：(S)-2-(2-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二甲基酯



取含(S)-2-(4-溴-2-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸二甲基酯(129.16 g, 299 mmol)之1,4-二噁烷(1200 mL)溶液經過 N_2 脫氣10 min。添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷)(83 g, 329 mmol)、 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (21.96 g, 26.9 mmol)、及乙酸鉀(88 g, 896 mmol)，混合物再脫氣5 min。混合物隨後加熱至90 °C 12 h。加水，混合物經過寅氏鹽過濾，寅氏鹽使用EtOAc洗滌。分離合併之有機相，水相使用EtOAc(2x)洗滌。合併之有機層經鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 脫水，過濾，及於矽石上濃縮。經Si上純化(0-100% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之橙色固體(143.49 g, 100 %產率)。MS(m/z)480.2(M+H)⁺

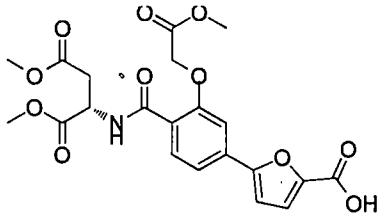
【0264】 步驟 4：(S)-2-(4-(5-(第三丁氧基羰基)呋喃-2-基)-2-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸二甲基酯



使 N_2 鼓泡通過含(S)-2-(2-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二甲基酯(70 g, 146 mmol)之1,4-二噁烷(974 mL)溶液30 min。依序添加5-溴呋喃-2-羧酸第三丁基酯(39.7 g, 161 mmol)與 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (6.56 g, 8.03 mmol)及碳酸鈉(438 mL, 438 mmol)。所得混合物於 N_2 下加熱至50 °C 25 min。加水，混合物冷卻至室溫。添加EtOAc(200 mL)及水(100 mL)。水相使用EtOAc(3x)萃取。合併之萃液經 $MgSO_4$ 脫水，過濾，及濃縮。經Si上純化(0-100% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之黃褐色固體(43.75 g, 55 %產率)。MS(m/z)520.2(M+H)⁺

【0265】 步驟 5：(S)-5-(4-((1,4-二甲氧基-1,4-二側氧基丁烷-2-基)胺甲醯

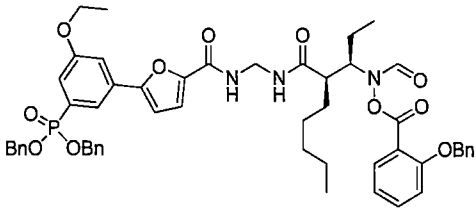
基)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)呋喃-2-羧酸



取TFA(348 mL, 4515 mmol)加至(S)-2-(4-(5-(第三丁氧基羰基)呋喃-2-基)-2-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸二甲基酯(58.64 g, 113 mmol)之DCM(376 mL)攪拌溶液中。攪拌所得混合物18 h。混合物濃縮，及與甲苯共沸3X，產生標題化合物之橙/褐色膠質物(55.6 g, 100 %產率)。

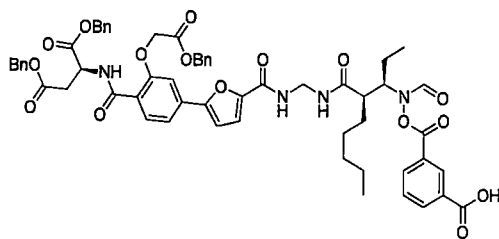
MS(m/z)464.1(M+H)⁺

【0266】 中間物 25：(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-(苯甲基氧)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)磷酸二苯甲基酯



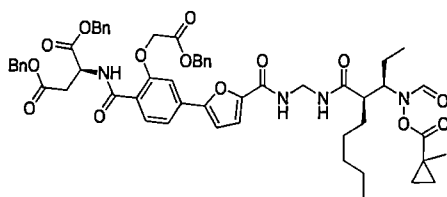
在包含(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯甲基酯(0.22 g, 0.3 mmol)之THF(2 mL)溶液中添加DIPEA(0.219 mL, 1.2 mmol)及2-(苯甲基氧)苯甲醯氯(0.22 g, 0.90 mmol)。反應混合物攪拌18 h。經Si上純化(0-100% EtOAc/己烷)，產生標題化合物(0.15 g, 51 %產率)。MS(m/z)944.5(M+H)⁺

【0267】 中間物 26：3-((4R,5R)-10-(5-(3-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(((S)-1,4-雙(苯甲基氧)-1,4-二側氧基丁烷-2-基)胺甲醯基)苯基)呋喃-2-基)-4-乙基-3-甲醯基-6,10-二側氧基-5-戊基-2-氧雜-3,7,9-三氮雜癸烷-1-醯基)苯甲酸



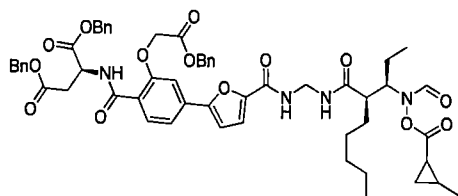
在包含(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(100 mg, 0.107 mmol)之MeCN溶液中依序添加4-甲基嗎啉(32.5 mg, 0.322 mmol)、異酞酸(17.81 mg, 0.107 mmol)、N1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(24.66 mg, 0.129 mmol)、及3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(17.51 mg, 0.129 mmol)。所得混合物攪拌1 h後，濃縮。採用逆相HPLC純化，產生標題化合物之無色固體(100 mg, 86 %產率)。

【0268】 中間物 27：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((1-甲基環丙烷羧基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



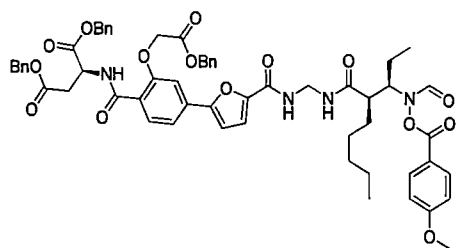
取DIPEA(84 μ l, 0.482 mmol)加至含(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(150 mg, 0.161 mmol)、1-甲基環丙烷羧酸(24.14 mg, 0.241 mmol)、及HATU(73.4 mg, 0.193 mmol)之MeCN(643 μ l)攪拌混合物中。混合物攪拌1 h後，濃縮至乾。經Si上純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃色固體(142 mg, 87 %產率)。MS(m/z)1015.5(M+H)⁺

【0269】 中間物 28：(2S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((2R)-2-((1R)-1-(N-((2-甲基環丙烷羧基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



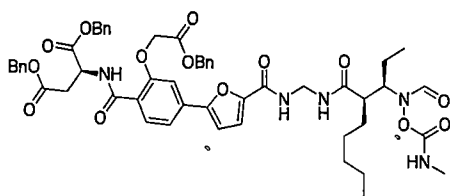
取DIPEA(84 μ l, 0.482 mmol)加至含(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(150 mg, 0.161 mmol)、2-甲基環丙烷羧酸(順式與反式)(24.14 mg, 0.241 mmol)、及HATU(73.4 mg, 0.193 mmol)之MeCN(643 μ l)攪拌混合物中。混合物攪拌1 h後，濃縮至乾。經Si上純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃色固體(163 mg, 100 %產率)。MS(m/z)1015.6(M+H)⁺

【0270】 中間物 29：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



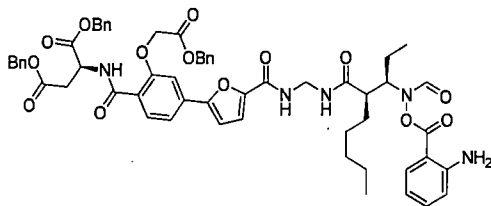
取DIPEA(84 μ l, 0.482 mmol)加至包含(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(150 mg, 0.161 mmol)及4-甲氧基苯甲醯氯(82 mg, 0.482 mmol)之MeCN(643 μ l)溶液中。混合物攪拌1 h後，濃縮至乾。經Si上純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃色固體(150 mg, 87 %產率)。MS(m/z)1067.6(M+H)⁺

【0271】 中間物 30：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((6R,7R)-6-乙基-5-甲醯基-3,8-二側氧基-7-戊基-4-氧雜-2,5,9-三氮雜癸烷-10-基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



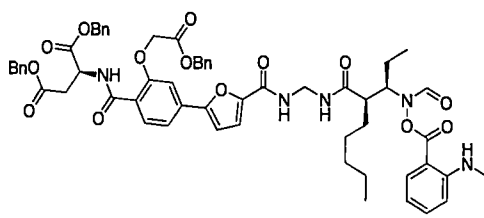
取TEA(132 μ l, 0.949 mmol)加至包含(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸二苯甲基酯(177 mg, 0.190 mmol)及甲基胺甲酰氯(89 mg, 0.949 mmol)之MeCN(1265 μ l)溶液中。所得混合物攪拌18 h後，蒸發。經Si上純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃褐色固體(94 mg, 50 %產率)。MS(m/z)990.5(M+H)⁺

【0272】 中間物 31：(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-氨基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)苯甲酰氨基)琥珀酸二苯甲基酯



取DMAP(2.62 mg, 0.021 mmol)加至包含(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸二苯甲基酯(200 mg, 0.214 mmol)及1H-苯并[d][1,3]嘧啶-2,4-二酮(45.5 mg, 0.279 mmol)、及DIPEA(74.9 μ l, 0.429 mmol)之DMF(715 μ l)溶液中。反應混合物加熱至60 °C 1 hr後，於室溫下攪拌18 h。添加矽石至混合物中，及蒸發溶劑。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃色固體(200 mg, 89 %產率)。MS(m/z)1052.8(M+H)⁺

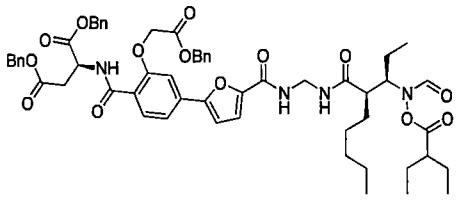
【0273】 中間物 32：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-氨基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸二苯甲基酯



取DMAP(2.62 mg, 0.021 mmol)加至包含(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(200 mg, 0.214 mmol)及1-甲基-1H-苯并[d][1,3]嘧啶-2,4-二酮(49.4 mg, 0.279 mmol)、及DIPEA(74.9 μ l, 0.429 mmol)之DMF(715 μ l)溶液中。所得混合物加熱至60 $^{\circ}$ C 1 h後，於室溫下攪拌18 h。添加矽石至混合物中，及蒸發溶劑。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃色膠質物(161 mg, 70 %產率)。

MS(m/z)1066.8(M+H)⁺

【0274】 中間物 33：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-乙基丁醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



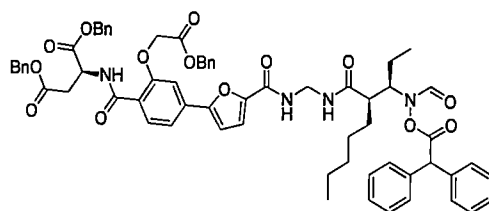
取N-甲基嗎啉(106 μ l, 0.965 mmol)加至包含(R)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(300 mg, 0.322 mmol)、2-乙基丁酸(60.9 μ l, 0.482 mmol)、及HATU(147 mg, 0.386 mmol)溶液中。所得混合物攪拌1 h後，濃縮。使用Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物(308 mg, 92 %產率)。MS(m/z)1031.6(M+H)⁺

【0275】 中間物 34：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((3,5-二甲基異嘧啶-4-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯

MS(m/z)1056.6(M+H)⁺

Chemical structure of compound 10, which is a complex molecule featuring a benzodioxane core, a benzyl-protected amino acid, a pyrazole, and a pyridine ring.

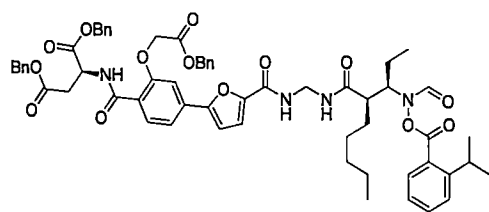
【0277】 中間物 36：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(2,2-二苯基乙醯氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



取 DIPEA(84 μ l, 0.482 mmol)加至包含(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)咪喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(150 mg, 0.161 mmol)及 2,2-二苯基乙酸(34.1 mg, 0.161 mmol)、及 HATU(73.4 mg, 0.193 mmol)之 DMF(1072 μ l)溶液中。所得混合物於室溫下攪拌 2 天。粗製反應混合物採用逆相 HPLC 純化，產生標題化合物之淡黃色固體(83 mg, 46 %產率)。

MS(m/z)1127.2(M+H)⁺

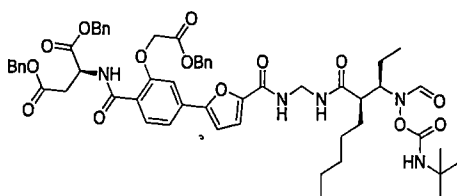
【0278】 中間物 37：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-異丙基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)咪喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



取 DIPEA(84 μ l, 0.482 mmol)加至包含(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)咪喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(150 mg, 0.161 mmol)及 2-異丙基苯甲酸(29.0 mg, 0.177 mmol)、及 HATU(73.4 mg, 0.193 mmol)之 DMF(1072 μ l)溶液中。所得混合物加熱至 50 °C 1 hr 後，於室溫下攪拌 18 h。粗製反應混合物採用逆相 HPLC 純化，產生標題化合物之黃色固體(112 mg, 65 %產率)。

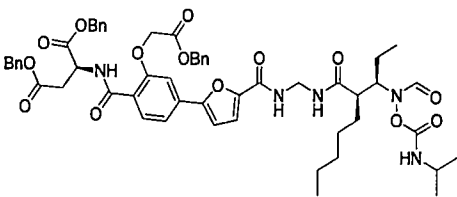
MS(m/z)1079.9(M+H)⁺

【0279】 中間物 38：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)咪喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



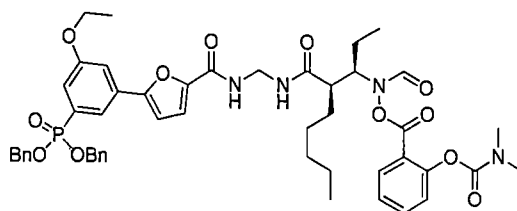
取 2-異氰醯基-2-甲基丙烷(80 mg, 0.804 mmol)加至包含(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(150 mg, 0.161 mmol)及 TEA(81 mg, 0.804 mmol)之 DCM(322 μ l)溶液中。所得混合物攪拌 18 h 及蒸發。粗製反應混合物採用逆相 HPLC 純化，產生標題化合物之白色固體(125 mg, 75 %產率)。MS(m/z)1032.9(M+H)⁺

【0280】 中間物 39：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



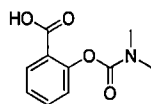
取 2-異氰醯基丙烷(68.4 mg, 0.804 mmol)加至包含(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(150 mg, 0.161 mmol)及 TEA(81 mg, 0.804 mmol)之 DCM(322 μ l)溶液中。所得混合物攪拌 18 h 及蒸發。粗製反應混合物採用逆相 HPLC 純化，產生標題化合物之白色固體(112 mg, 68 %產率)。MS(m/z)1018.8(M+H)⁺

【0281】 中間物 40：二甲基胺甲酸 2-((4R,5R)-10-(5-(3-(雙(苯甲基氧)磷醯基)-5-乙氧基苯基)呋喃-2-基)-4-乙基-3-甲醯基-6,10-二側氧基-5-戊基-2-氧雜-3,7,9-三氮雜癸烷-1-醯基)苯基酯

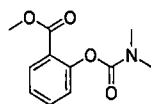


在包含(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯(150 mg, 0.204 mmol)及 2-((二甲基胺甲醯基)氧)苯甲酸(47.0 mg, 0.225 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中添加 HATU(93 mg, 0.245 mmol)及 DIPEA(0.107 mL, 0.613 mmol)。反應於室溫下攪拌 2 h。反應加水(10 mL)稀釋，及使用 EtOAc 萃取。有機相合併，使用水與鹽水洗滌，及通過疏水性玻璃粉(frit)及濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之深黃色油狀物(106 mg, 56 %產率)。MS(m/z)925.5(M+H)⁺

【0282】 中間物 41：2-((二甲基胺甲醯基)氧)苯甲酸

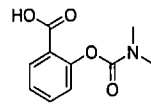


【0283】 步驟 1：2-((二甲基胺甲醯基)氧)苯甲酸甲基酯



在包含 2-羥基苯甲酸甲基酯(0.085 mL, 0.657 mmol)及碳酸鉀(454 mg, 3.29 mmol)之 MeCN(2 mL)溶液中添加二甲基胺甲醯基氯(0.605 mL, 6.57 mmol)。反應於 60 °C 下攪拌 18h。反應過濾，及使用 MeCN 洗滌。濾液濃縮，使用 MeCN 稀釋，再次過濾及濃縮，產生標題化合物之澄清油狀物(194 mg, ~100 %產率)。MS(m/z)224.2(M+H)⁺

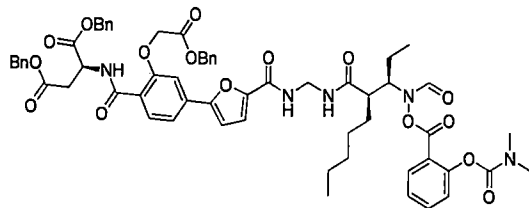
【0284】 步驟 2：2-((二甲基胺甲醯基)氧)苯甲酸



在包含 2-((二甲基胺甲醯基)氧)苯甲酸甲基酯(194.7 mg, 0.872 mmol)之

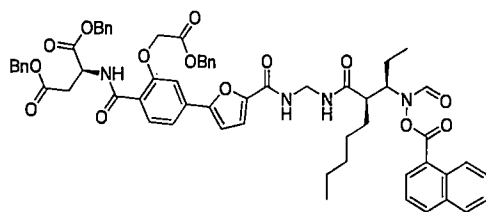
MeOH(2 mL)與水(0.5 mL)溶液中添加 LiOH(47.2 mg, 1.9 mmol)。反應於室溫下攪拌 18 hr。再添加 LiOH(15 mg)及攪拌 4 h。反應濃縮，及使用 EtOAc(5 mL)稀釋，使用 1N HCl 酸化。使用 EtOAc 萃取，合併之有機層通過疏水性玻璃粉及濃縮，產生標題化合物之無色固體(144 mg, 100 %產率)。

【0285】 中間物 42：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-((二甲基胺甲醯基)氧)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



在包含(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(200 mg, 0.214 mmol)及 2-((二甲基胺甲醯基)氧)苯甲酸(49.3 mg, 0.236 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中添加 HATU(98 mg, 0.257 mmol)及 DIPEA(0.112 mL, 0.643 mmol)。反應於室溫下攪拌 2 h。加水(10 mL)稀釋，及使用 EtOAc(10 mL)萃取。有機相使用水與鹽水洗滌，通過疏水性玻璃粉，及濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃色油狀物(206 mg, 86 %產率)。MS(m/z)1124.7(M+H)⁺

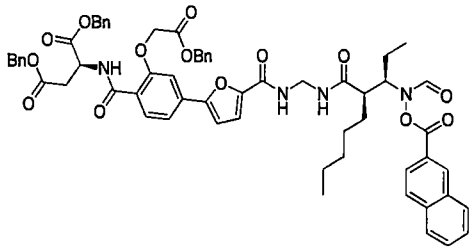
【0286】 中間物 43：(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((1-萘甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(羧甲氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸



在 0 °C 之包含(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(150 mg, 0.161 mmol)之 DCM(3mL)溶液中添加 TEA(0.067 mL, 0.482 mmol)，然後添加 1-萘甲醯氯(0.051 mL,

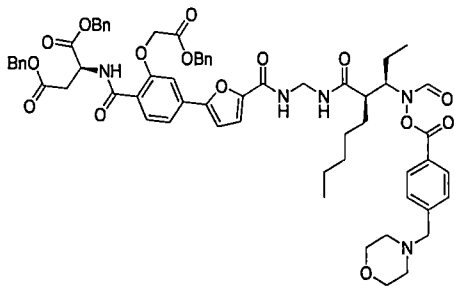
0.322 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 2 h。再添加 1-萘甲醯氯(0.051 mL, 0.322 mmol)及攪拌 18 h。反應濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之澄清油狀物(53 mg, 30 %產率)。MS(m/z)1087.5(M+H)⁺

【0287】 中間物 44 : (S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-萘甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



在0 °C之包含(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(150 mg, 0.161 mmol)之DCM(3mL)溶液中添加TEA(0.067 mL, 0.482 mmol)，然後添加2-萘甲醯氯(61.3 mg, 0.322 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌2 h。再添加2-萘甲醯氯(61.3 mg, 0.322 mmol)及攪拌18 h。反應濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之澄清油狀物(80 mg, 46 %產率)。MS(m/z)1087.5(M+H)⁺

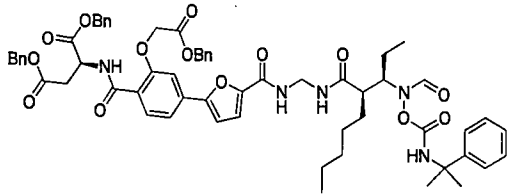
【0288】 中間物 45：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



在包含(S)-2-(2-(2-(苯甲氧基)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基
甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二
苯甲基酯(0.66g, 0.707 mmol)之 MeCN(6 mL)溶液中添加 HATU(0.403 g,
1.061 mmol)、4-(嗎啉基甲基)苯甲酸鹽酸鹽(0.182 g, 0.707 mmol)及

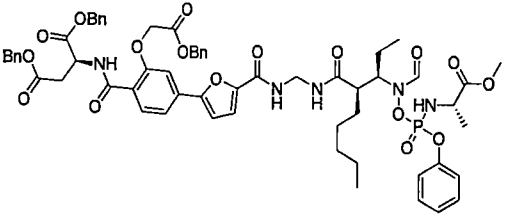
DIPEA(0.494 mL, 2.83 mmol)。反應攪拌 18 h，反應混合物倒至 NH₄Cl aq. 中，使用 EtOAc 萃取，經 MgSO₄ 脫水，於 SiO₂ 上過濾及濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之褐色油狀物(190 mg, 24 %產率)。MS(m/z)1036.6(M+H)⁺

【0289】 中間物 46：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-10-苯基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



在包含(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(150 mg, 0.161 mmol)及TEA(112 μ l, 0.804 mmol)之DCM(322 μ l)溶液中添加(2-異氰醯基丙-2-基)苯(130 mg, 0.804 mmol)。所得混合物攪拌3 h 及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之澄清油狀物(110 mg, 63 %產率)。MS(m/z)1094.5(M+H)⁺

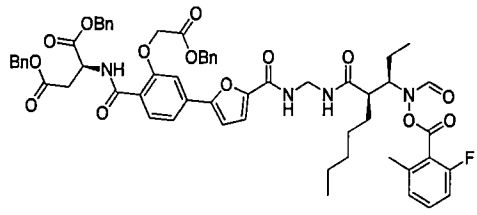
【0290】 中間物 47：(2S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((2R)-2-((1R)-1-(N-(((S)-1-甲氧基-1-側氧基丙-2-基)胺基)(苯氧基)磷醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



滴加含(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(0.366 g, 0.392 mmol)及TEA(0.055 mL, 0.392 mmol)之DCM(2 mL)溶液至-60 °C之含二氯磷酸苯基酯(0.059 mL, 0.392 mmol)之DCM(2 mL)溶

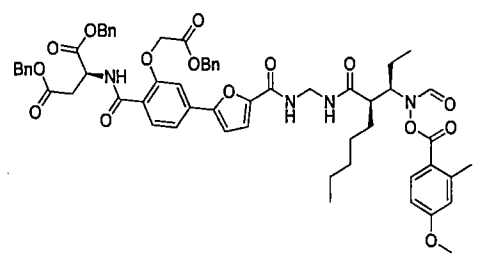
液中。於-60 °C下攪拌0.5 hr後，添加(S)-2-胺基丙酸甲基酯鹽酸鹽(0.055 g, 0.392 mmol)，然後滴加TEA(0.055 mL, 0.392 mmol)(2X)之DCM(2 mL)溶液，讓反應經過3 h回升至室溫。加水，及使用DCM萃取反應。有機層通過疏水性濾筒及濃縮。經Si純化(0-70% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之澄清油狀物(45 mg, 10 %產率)。MS(m/z)587.9(M/2+H)⁺

【0291】 中間物 48：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-氟-6-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



取N-甲基嗎啉(70.7 μl, 0.643 mmol)加至包含(R)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(200 mg, 0.214 mmol)及2-氟-6-甲基苯甲醯氯(55.5 mg, 0.322 mmol)之MeCN(2144 μl)溶液中。所得混合物攪拌1 h後，濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之透明固體(113 mg, 47 %產率)。MS(m/z)1069.5(M+H)⁺

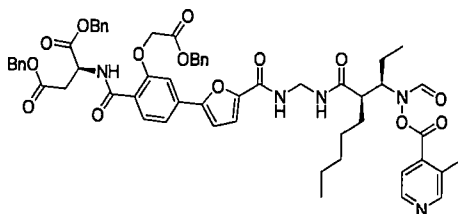
【0292】 中間物 49：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



取甲磺醯氯(0.014 mL, 0.177 mmol)加至0 °C之包含4-甲氧基-2-甲基苯甲酸(0.027 g, 0.161 mmol)及1-甲基咪唑(0.026 mL, 0.322 mmol)之DCM(1.6 mL)溶液中。於0°C下攪拌30 min.後，添加(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯

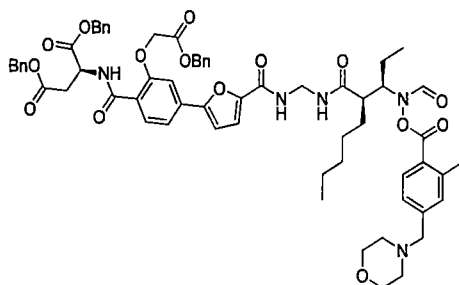
喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(0.15 g, 0.161 mmol)，及於室溫下攪拌反應18h。加水，及反應混合物分溶於水與DCM之間。有機層通過疏水性濾筒及濃縮。經Si純化(0-80% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之透明固體(91 mg, 52 %產率)。MS(m/z)541.3(M/2+H)⁺

【0293】 中間物 50：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3-甲基異菸醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



取甲磺醯氯(0.014 mL, 0.177 mmol)加至0 °C之包含3-甲基異菸酸(0.022 g, 0.161 mmol)及1-甲基咪唑(0.026 mL, 0.322 mmol)之DCM(1.072 mL)溶液中。於0°C下攪拌30 min.後，添加(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(0.15 g, 0.161 mmol)，及讓反應回升至室溫，及攪拌2.5天。加水，及反應分溶於水與DCM之間。有機層通過疏水性濾筒及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色泡沫狀物(78 mg, 46 %產率)。MS(m/z)526.8(M/2+H)⁺

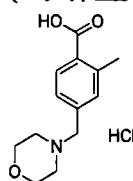
【0294】 中間物 51：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



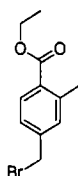
在包含2-甲基-4-(嗎啉基甲基)苯甲酸鹽酸鹽(0.261 g, 0.962 mmol)之MeCN(2 mL)溶液中添加HATU(0.499 g, 1.312 mmol)及DIPEA(0.611 mL, 3.50 mmol)。

反應攪拌15 min，此時添加(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(0.816g, 0.875 mmol)之MeCN(2 mL)溶液。反應攪拌18 h。反應混合物於寅式鹽上濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之褐色油狀物(438 mg, 44 %產率)。
MS(m/z)1150.6(M+H)⁺

【0295】 中間物 52：2-甲基-4-(嗎啉基甲基)苯甲酸鹽酸鹽

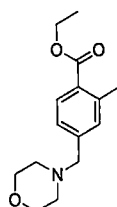


【0296】 步驟 1：4-(溴甲基)-2-甲基苯甲酸乙基酯



在包含2,4-二甲基苯甲酸乙基酯(10 g, 56.1 mmol)之四氯化碳(100 mL)溶液中添加NBS(10.69 g, 60.0 mmol)及苯甲醯基過氧化物(0.166 g, 0.673 mmol)。反應於80°C下攪拌40 h。混合物過濾，及使用DCM洗滌。所得溶液濃縮，產生黃色油狀物。油狀物加熱至140 °C 90 min。所得油狀物冷卻，及與己烷攪拌，以誘發不需要之內酯沉澱，濾出及使用己烷洗滌。濃縮時觀察到進一步沉澱。溶液再過濾一次，及使用己烷洗滌。濾液於寅式鹽上濃縮。經Si純化(0-10% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色油狀物(4.5 g, 31 %產率)。
MS(m/z)257.0(M+H)⁺

【0297】 步驟 2：2-甲基-4-(嗎啉基甲基)苯甲酸乙基酯

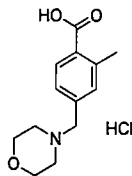


在包含嗎啉(2.264 mL, 26.3 mmol)之EtOH(50 mL)溶液中添加碘化鉀(0.581 g, 3.50 mmol)及碳酸鉀(6.05 g, 43.8 mmol)後，添加4-(溴甲基)-2-甲基苯甲酸乙基酯(4.5 g, 17.50 mmol)。反應於室溫下攪拌18 h。反應混合物加水稀釋，及

使用EtOAc萃取，經MgSO₄脫水，於SiO₂上過濾及濃縮。經Si純化(0-75% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色油狀物(2.7 g, 59 %產率)。

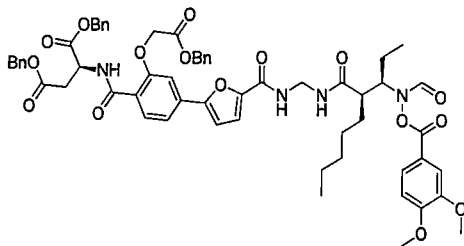
MS(m/z)264.1(M+H)⁺

【0298】 步驟 3：2-甲基-4-(嗎啉基甲基)苯甲酸鹽酸鹽



取2-甲基-4-(嗎啉基甲基)苯甲酸乙基酯(2.71 g, 10.29 mmol)溶於氫氧化鈉(15.44 mL, 30.9 mmol)及攪拌18 h，添加鹽酸(10.29 mL, 61.7 mmol)，反應冷卻至0 °C及攪拌1 hr。反應混合物過濾，使用己烷洗滌、及乾燥，產生標題化合物之無色固體(2.43 g, 87 %產率)。MS(m/z)236.1(M+H)⁺

【0299】 中間物 53：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3,4-二甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯

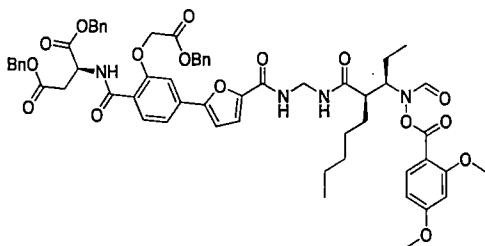


取甲磺醯氯(0.016 mL, 0.210 mmol)加至0°C之包含3,4-二甲氧基苯甲酸(0.035 g, 0.191 mmol)及1-甲基咪唑(0.030 mL, 0.382 mmol)之DCM(1.908 mL)溶液中。於0°C下攪拌30 min.後，添加(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(0.178 g, 0.191 mmol)，及於室溫下攪拌反應一夜。加水，及反應分溶於水與DCM之間。有機層通過疏水性濾筒及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色油狀物(95 mg, 45 %產率)。MS(m/z)549.3(M/2+H)⁺

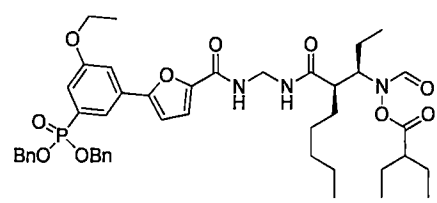
【0300】 中間物 54：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-丙基戊醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯

MS(m/z)1059.6(M+H)⁺

【0301】 中間物 55：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2,4-二甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯

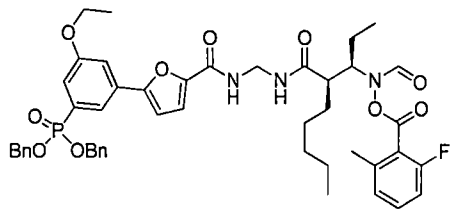


【0302】 中間物 56：(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-乙基丁醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯甲基酯



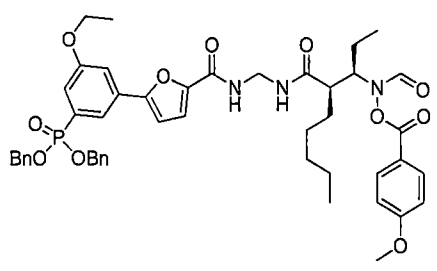
取2-乙基丁醯氯(28.0 μ l, 0.204 mmol)加至0°C之包含(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-氟-6-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯(100 mg, 0.136 mmol)及TEA(57.0 μ l, 0.409 mmol)之MeCN(1363 μ l)攪拌溶液中。讓混合物經過1 h回升至室溫後，濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色油狀物(114 mg, 100 %產率)。MS(m/z)832.6(M+H)⁺

【0303】 中間物 57：(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-氟-6-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯



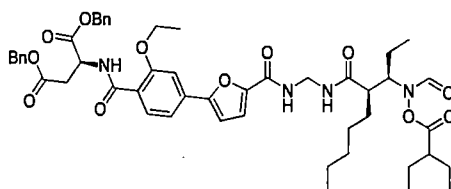
取2-氟-6-甲基苯甲醯氯(23.52 mg, 0.136 mmol)加至0 °C之包含(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-氟-6-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯(100 mg, 0.136 mmol)及TEA(57.0 μ l, 0.409 mmol)之MeCN(1363 μ l)攪拌溶液中。讓混合物經過1 h回升至室溫及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色油狀物(109 mg, 91 %產率)。MS(m/z)870.5(M+H)⁺

【0304】 中間物 58：(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯



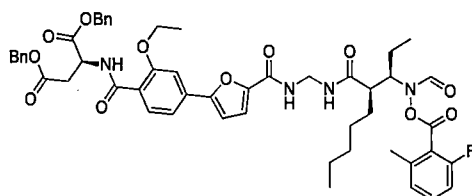
取 N-甲基嗎啉(44.9 μ l, 0.409 mmol)加至包含(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯甲基酯(100 mg, 0.136 mmol)、HATU(78 mg, 0.204 mmol)、及 4-甲氧基苯甲酸(31.1 mg, 0.204 mmol)之 MeCN(681 μ l)及 DMF(681 μ l)攪拌溶液中。混合物於 40°C 下攪拌 1 h 後，濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色油狀物(104 mg, 82 %產率)。MS(m/z)868.5(M+H)⁺

【0305】 中間物 59：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-乙基丁醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



取 2-乙基丁醯氯(25.3 μ l, 0.185 mmol)加至 0 °C 之包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(100 mg, 0.123 mmol)及 TEA(51.4 μ l, 0.369 mmol)之 MeCN(1230 μ l)攪拌溶液中。讓混合物經過 1 h 回升至室溫後，濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色油狀物(91 mg, 79 %產率)。MS(m/z)911.7(M+H)⁺

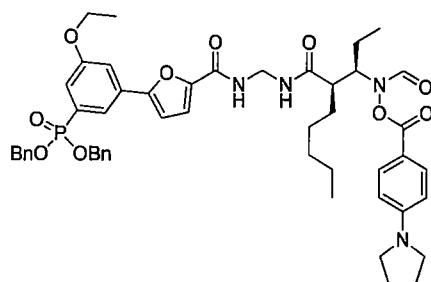
【0306】 中間物 60：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-氟-6-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



取 2-氟-6-甲基苯甲醯氯(21.23 mg, 0.123 mmol)加至 0 °C 之包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(100 mg, 0.123 mmol)及 TEA(51.4

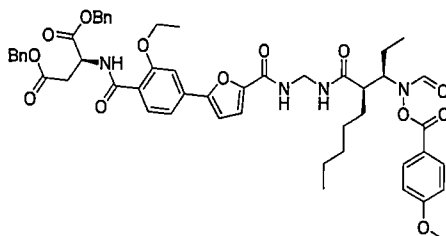
μl , 0.369 mmol)之 MeCN(1230 μl)攪拌溶液中。讓混合物經過 1 h 回升至室溫後，濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色油狀物(77 mg, 65 %產率)。MS(m/z)949.7($M+H$)⁺

【0307】 中間物 61：(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(吡咯啶-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯



取甲磺醯氯(0.018 mL, 0.225 mmol)加至 0 °C 之包含 4-(吡咯啶-1-基)苯甲酸(0.039 g, 0.204 mmol)及 1-甲基咪唑(0.033 mL, 0.409 mmol)之 DCM(1 mL)溶液中。於 0 °C 下攪拌 30 min.後，添加(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯(0.15 g, 0.204 mmol)，及於室溫下攪拌反應一夜。加水，及反應分溶於水與 DCM 之間。有機層通過疏水性濾筒及濃縮。經 Si 純化(0-85% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色油狀物(80 mg, 43 %產率)。MS(m/z)907.4($M+H$)⁺

【0308】 中間物 62：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯

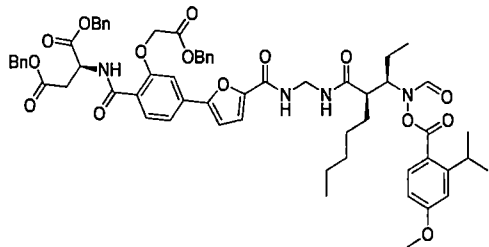


取 N-甲基嗎啉(40.6 μl , 0.369 mmol)加至包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(100 mg, 0.123 mmol)、HATU(70.2 mg, 0.185 mmol)、及 4-甲氧基苯甲酸(28.1 mg, 0.185 mmol)之 MeCN(615 μl)及

DMF(615 μ l)攪拌溶液中。混合物於 40°C 下攪拌 1 h 後，濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物(124 mg, 94 %產率)。

MS(m/z)947.8(M+H)⁺

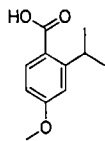
【0309】 中間物 63：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-異丙基-4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



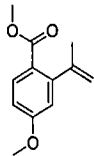
慢慢添加草醯二氯(2M DCM 溶液)(335 μ l, 0.669 mmol)至 0 °C 之包含 2-異丙基-4-甲氧基苯甲酸(100mg, 0.515 mmol)之 DMF(3.99 μ l, 0.051 mmol)及 DCM(1716 μ l)攪拌溶液中。所得混合物攪拌 18 h，同時回升至室溫。混合物隨後濃縮至乾，產生 2-異丙基-4-甲氧基苯甲醯基氯。粗產物冷卻至 0 °C，依序添加含(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(120 mg, 0.129 mmol)之 MeCN(2 mL)溶液與 4-甲基嗎啉(104 mg, 1.030 mmol)。讓所得溶液經過 18 h 回升至室溫。混合物濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色膠質物(102 mg, 18 %產率)。

MS(m/z)1109.7(M+H)⁺

【0310】 中間物 64：2-異丙基-4-甲氧基苯甲酸甲基酯



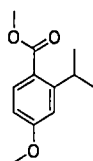
【0311】 步驟 1：4-甲氧基-2-(丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲基酯



取包含 2-溴-4-甲氧基苯甲酸甲基酯(1.20g, 4.90 mmol)及 4,4,5,5-四甲基

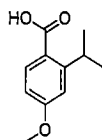
-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1.381 mL, 7.34 mmol)之溶液，讓 N₂ 鼓泡通過溶液脫氣 10 min。依序添加 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(0.200 g, 0.245 mmol)及 Na₂CO₃(14.69 mL, 14.69 mmol)。所得混合物於 50°C 下攪拌 3 h。混合物使用 EtOAc 與水稀釋。有機相使用鹽水(2x)洗滌。水性洗液使用 EtOAc(2x)回萃取。合併之有機層經 MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃色油狀物(619 mg, 61 %產率)。MS(m/z)206.9(M+H)⁺

【0312】 步驟 2：2-異丙基-4-甲氧基苯甲酸甲基酯



取 10 % Pd-C(0.161 g, 1.515 mmol)加至包含 4-甲氧基-2-(丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲基酯(0.625g, 3.03 mmol)之 DCM(0.918 mL)溶液中。在 N₂ 下添加 MeOH(9.18 mL)。反應瓶抽真空及回充 N₂(3x)後，抽真空及回充 H₂(3x)。混合物於氫氣下攪拌 3 天。混合物抽真空及回充 N₂(3x)，通過針筒式濾筒過濾，使用 MeOH 洗滌及濃縮，產生標題化合物之橙色油狀物(569 mg, 78 %yield)。MS(m/z)208.9(M+H)⁺

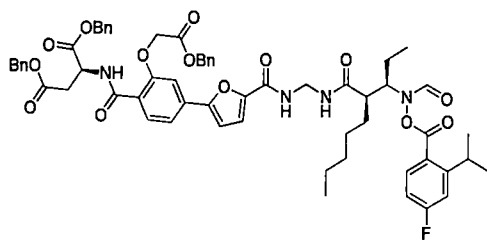
【0313】 步驟 3：2-異丙基-4-甲氧基苯甲酸甲基酯



取氫氧化鈉(6M)(2.73 mL, 16.39 mmol)加至包含 2-異丙基-4-甲氧基苯甲酸甲基酯(0.569g, 2.73 mmol)之 MeOH(9.11 mL)攪拌溶液中。所得溶液於室溫下攪拌 18 h。添加第二份氫氧化鈉(6M)(2.73 mL, 16.39 mmol)，及於 50°C 下攪拌混合物 18 h。反應濃縮成水與鹽之黏稠溶液，小心添加 HCl(2.73 mL, 16.39 mmol)，然後再加更多水。過濾沉澱物及收集，產生標題化合物之灰白色固體(477 mg, 89 %產率)。MS(m/z)194.9(M+H)⁺

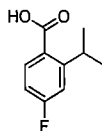
【0314】 中間物 65：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-氟-2-異丙基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚

鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)苯甲鹽胺基)琥珀酸二苯甲基酯

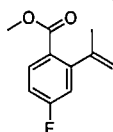


取草鹽二氯(2 MDCM 溶液)(457 μ l, 0.913 mmol)慢慢加至 0 °C 之包含 4-氟-2-異丙基苯甲酸(128mg, 0.703 mmol)及 DMF(5.44 μ l, 0.070 mmol)之 DCM(2342 μ l)攪拌溶液中。所得混合物攪拌 18 h，同時回升至室溫。混合物隨後濃縮至乾，產生 4-氟-2-異丙基苯甲鹽基氯。該鹽基氯冷卻至 0 °C，添加含(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲鹽胺基)丙基)庚鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)苯甲鹽胺基)琥珀酸二苯甲基酯(164 mg, 0.176 mmol)之 MeCN(2 mL)溶液後，添加 4-甲基嗎啉(142 mg, 1.405 mmol)。讓所得溶液經過 18 h 回升至室溫。混合物濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色膠質物(102 mg, 18 %產率)。MS(m/z)1097.6(M+H)⁺

【0315】 中間物 66：4-氟-2-異丙基苯甲酸



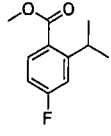
【0316】 步驟 1：4-氟-2-(丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲基酯



取包含 2-溴-6-氟苯甲酸甲基酯(1.00g, 4.29 mmol)及 4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1.210 mL, 6.44 mmol)之溶液，讓 N₂ 鼓泡通過溶液脫氣 10 min。依序添加 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(0.175 g, 0.215 mmol)與 Na₂CO₃(12.87 mL, 12.87 mmol)。所得混合物於 50°C 下攪拌 3 h。混合物使用 EtOAc 與水稀釋。混合物使用鹽水(2x)洗滌。水性洗液使用 EtOAc(2x)回萃取。合併之有機相經 MgSO₄ 脫水，過濾，及濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之澄清油狀物(625 mg, 75 %產率)。

MS(m/z)194.9(M+H)⁺

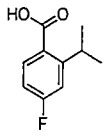
【0317】 步驟 2：4-氟-2-異丙基苯甲酸甲基酯



取 Pd-C(0.123 g, 1.156 mmol)加至包含 2-氟-6-(丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲基酯 (0.449g, 2.312 mmol)之 DCM(0.701 mL)溶液中。於 N₂下添加 MeOH(7.01 mL)。反應瓶抽真空及回充 N₂(3x)後，抽真空及回充 H₂(3x)。混合物於 H₂下攪拌 18 h。混合物抽真空及回充 N₂(3x)，通過針筒式濾筒過濾，使用 MeOH 洗滌，及濃縮，產生標題化合物之黃色油狀物(195 mg, 32 %產率)。

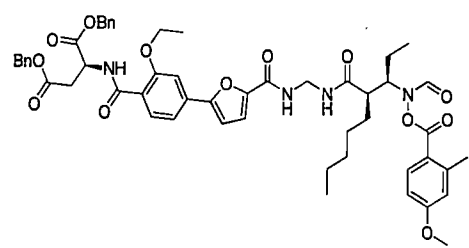
MS(m/z)196.9(M+H)⁺

【0318】 步驟 3：4-氟-2-異丙基苯甲酸



取氫氧化鈉(2981 μl, 5.96 mmol)加至包含 4-氟-2-異丙基苯甲酸甲基酯 (195mg, 0.994 mmol)之 MeOH(3313 μl)攪拌溶液中。所得溶液於室溫下攪拌 18 h。添加 HCl(994 μl, 5.96 mmol)，及混合物濃縮至乾。產物為油狀物，因此添加 EtOAc，有機相使用水(2x)與鹽水(1x)洗滌。有機相經 MgSO₄脫水，過濾，及濃縮，產生標題化合物(128 mg, 67 %產率)。MS(m/z)182.9(M+H)⁺

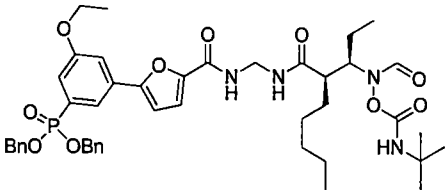
【0319】 中間物 67：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



取 HATU(0.103 g, 0.271 mmol)加至包含 4-甲氧基-2-甲基苯甲酸(0.041 g, 0.246 mmol)及 DIPEA(0.129 mL, 0.738 mmol)之 MeCN(1.5 mL)溶液中。攪拌 30 min.後，添加(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯

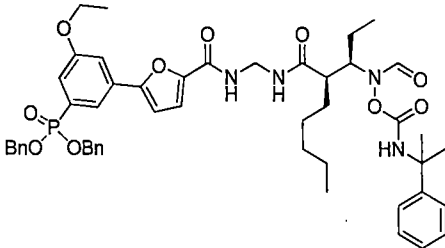
基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯甲基酯(0.2 g, 0.246 mmol)，及於室溫下攪拌反應一夜。加水，並使用 EtOAc 萃取反應。有機層經 Na₂SO₄ 脫水及濃縮。經 Si 純化(0-80% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之薄膜狀物(100 mg, 42 %產率)。MS(m/z)961.4(M+H)⁺

【0320】 中間物 68：(3-乙氧基-5-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯甲基酯



取含(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯甲基酯(0.1 g, 0.136 mmol)之 DCM(1.4 mL)加至 0 °C 之包含 2-異氰醯基-2-甲基丙烷(0.078 mL, 0.681 mmol)之 DCM(1.363 mL)溶液。然後添加 TEA(0.095 mL, 0.681 mmol)，及讓反應經過 18h 回升至室溫。反應濃縮。經 Si 純化(20-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之薄膜狀物(90 mg, 79 %產率)。MS(m/z)833.3(M+H)⁺

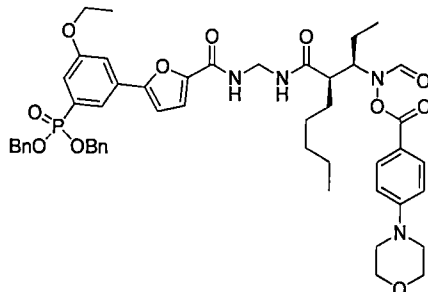
【0321】 中間物 69：(3-乙氧基-5-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-10-苯基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯甲基酯



取含(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯甲基酯(0.1 g, 0.136 mmol)之 DCM(1.4 mL)加至 0 °C 之包含(2-異氰醯基丙-2-基)苯(0.110 g, 0.681 mmol)之 DCM(1.363 mL)溶液中。然後添加 TEA(0.095 mL, 0.681 mmol)，及讓反應經過 18h 回升至室溫。反應濃縮。經 Si 純化(20-100% EtOAc/Hex)，產生標

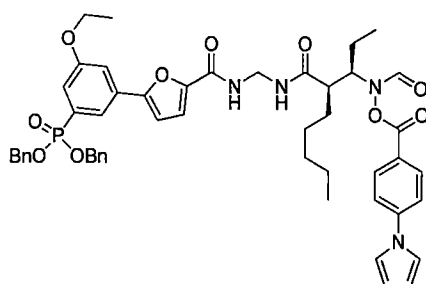
題化合物之薄膜狀物(80 mg, 66 %產率)。MS(m/z)895.3(M+H)⁺

【0322】 中間物 70 : (3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-嗎啉基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯



取甲磺醯氯(0.023 mL, 0.300 mmol)加至 0 °C 之包含 4-嗎啉基苯甲酸(0.056 g, 0.273 mmol)及 1-甲基咪唑(0.043 mL, 0.545 mmol)之 DCM(1.5 mL)溶液中。於 0 °C 下攪拌 15 min.後，於室溫下 15 min.。添加(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯(0.2 g, 0.273 mmol)，及於室溫下攪拌反應一夜。加水，及反應分溶於水與 DCM 之間。有機相通過疏水性濾筒及濃縮。經 Si 純化(0-80% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(130 mg, 52 %產率)。MS(m/z)923.4(M+H)⁺

【0323】 中間物 71 : (3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(1H-吡咯-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸二苯甲基酯

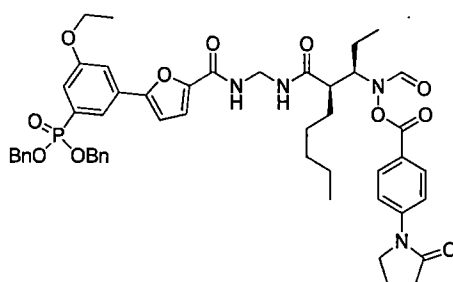


取甲磺醯氯(0.023 mL, 0.300 mmol)加至 0 °C 之包含 4-(1H-吡咯-1-基)苯甲酸(0.051 g, 0.273 mmol)及 1-甲基咪唑(0.043 mL, 0.545 mmol)之 DCM(1.5 mL)溶液中。於 0 °C 下攪拌 30 min.後，添加(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲

基酯(0.2 g, 0.273 mmol)，及於室溫下攪拌反應一夜。加水，及反應分溶於水與 DCM 之間。有機層通過疏水性濾筒及濃縮。經 Si 純化(0-80% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(160 mg, 65 %產率)。

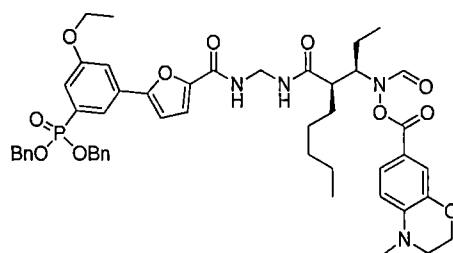
MS(m/z)903.4(M+H)⁺

【0324】 中間物 72：(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯甲基酯



取甲磺醯氯(0.023 mL, 0.300 mmol)加至 0 °C 之包含 4-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯甲酸(0.056 g, 0.273 mmol)及 1-甲基咪唑(0.043 mL, 0.545 mmol)之 DCM(1.5 mL)溶液中。反應於 0 °C 下攪拌 10 min.，然後於室溫下 20 min.。反應再次於冰浴中冷卻，及添加(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯甲基酯(0.2 g, 0.273 mmol)，及於室溫下攪拌反應一夜。加水，及反應分溶於水與 DCM 之間。有機相通過疏水性濾筒及濃縮。經 Si 純化(0-80% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(134 mg, 53 %產率)。MS(m/z)921.4(M+H)⁺

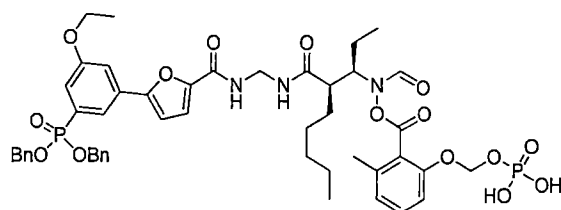
【0325】 中間物 73：(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁咩-7-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯甲基酯



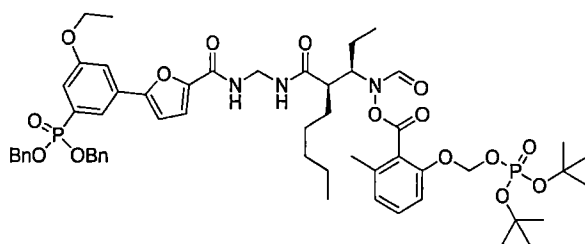
取甲磺醯氯(0.023 mL, 0.300 mmol)加至 0 °C 之 4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘓吩-7-羧酸(0.053 g, 0.273 mmol)及 1-甲基咪唑(0.043 mL, 0.545 mmol)之 DCM(1.5 mL)溶液中。反應於 0 °C 下攪拌 10 min.，然後於室溫下 20 min.。反應再次於冰浴中冷卻，及添加(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯甲基酯(0.2 g, 0.273 mmol)，及於室溫下攪拌反應一夜。加水，及反應分溶於水與 DCM 之間。有機層通過疏水性濾筒及濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(116 mg, 47 %產率)。

MS(m/z)909.4(M+H)⁺

【0326】 中間物 74：二氫磷酸(2-((4R,5R)-10-(5-(3-(雙(苯甲基氧)磷醯基)-5-乙氧基苯基)呋喃-2-基)-4-乙基-3-甲醯基-6,10-二側氧基-5-戊基-2-氧雜-3,7,9-三氮雜癸烷-1-醯基)-3-甲基苯氧基)甲基酯



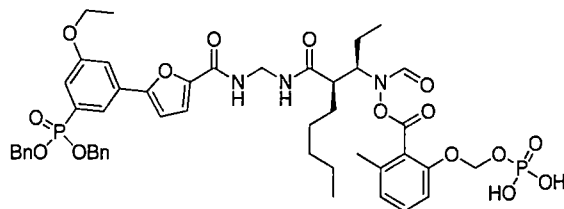
【0327】 步驟 1：磷酸(2-((4R,5R)-10-(5-(3-(雙(苯甲基氧)磷醯基)-5-乙氧基苯基)呋喃-2-基)-4-乙基-3-甲醯基-6,10-二側氧基-5-戊基-2-氧雜-3,7,9-三氮雜癸烷-1-醯基)-3-甲基苯氧基)甲基酯二-第三丁基酯



取2-(((二-第三丁氧基磷醯基)氧)甲氧基)-6-甲基苯甲酸(0.18 g, 0.433 mmol)加至含HATU(0.181 g, 0.476 mmol)、(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯甲基酯(0.25 g, 0.341 mmol)及 TEA(0.151 mL, 1.082 mmol)之 MeCN(4.33 mL)攪拌溶液中。反應於室溫下攪拌 12 h 及濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(190 mg, 40 %產率)。

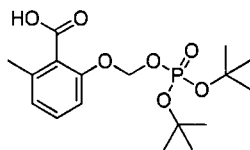
MS(m/z)1090.6(M+H)⁺

【0328】 步驟 2：二氫磷酸(2-((4R,5R)-10-(5-(3-(雙(苯甲基氧)磷醯基)-5-乙氧基苯基)呋喃-2-基)-4-乙基-3-甲醯基-6,10-二側氧基-5-戊基-2-氧雜-3,7,9-三氮雜癸烷-1-醯基)-3-甲基苯氧基)甲基酯

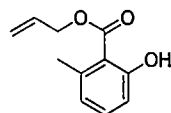


取磷酸(2-((4R,5R)-10-(5-(3-(雙(苯甲基氧)磷醯基)-5-乙氧基苯基)呋喃-2-基)-4-乙基-3-甲醯基-6,10-二側氧基-5-戊基-2-氧雜-3,7,9-三氮雜癸烷-1-醯基)-3-甲基苯氧基)甲基酯二-第三丁基酯(190 mg, 0.17 mmol)溶於 DCM(20 mL)，及使用 TFA(2 mL)處理。反應攪拌 18 h 及濃縮，產生標題化合物之澄清油狀物(150 mg, 88 %產率)。MS(m/z)978.2(M+H)⁺

【0329】 中間物 75：2-(((二-第三丁氧基磷醯基)氧)甲氧基)-6-甲基苯甲酸

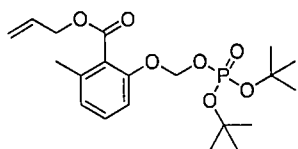


【0330】 步驟 1：2-羥基-6-甲基苯甲酸烯丙基酯



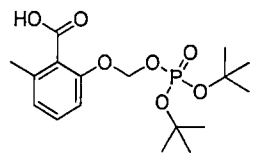
在包含 2-羥基-6-甲基苯甲酸(1.82 g, 11.72 mmol)之 MeCN(58.6 mL)溶液中依序添加碳酸鉀(3.82 g, 11.72 mmol)與 3-溴丙-1-烯(1.116 mL, 12.90 mmol)。反應混合物於 50 °C 下攪拌一夜及濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(1250 mg, 56 %產率)。MS(m/z)192.9(M+H)⁺

【0331】 步驟 2：2-(((二-第三丁氧基磷醯基)氧)甲氧基)-6-甲基苯甲酸烯丙基酯



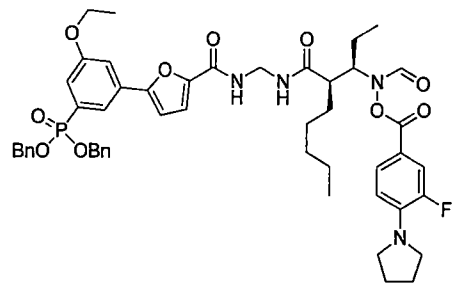
在包含 2-羥基-6-甲基苯甲酸烯丙基酯(0.88 g, 4.58 mmol)及四丁基銨化碘(0.101 g, 0.275 mmol)之 DMF(7mL)溶液中添加氫化鈉(0.275 g, 6.87 mmol)。混合物攪拌 15 min.，然後添加含(氯甲基)磷酸二-第三丁基酯(1.184 g, 4.58 mmol)之 DMF(5 mL)溶液。反應混合物加熱至 50 °C 一夜及濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(1.41 g, 74 %產率)。MS(m/z)415.1(M+H)⁺

【0332】 步驟 3：2-(((二-第三丁氧基磷醯基)氧)甲氧基)-6-甲基苯甲酸



在包含 2-(((二-第三丁氧基磷醯基)氧)甲氧基)-6-甲基苯甲酸烯丙基酯(0.2g, 0.483 mmol)之 DCM(3 mL)溶液中添加 1,3-二甲基嘧啶-2,4,6(1H,3H,5H)-三酮(0.226 g, 1.448 mmol)及 Pd(Ph₃P)₄(0.112 g, 0.097 mmol)。反應於室溫下攪拌一夜。反應混合物經過寅氏鹽過濾，及濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之橙色油狀物。(100 mg, 55 %產率)。MS(m/z)397.1(M+23)⁺

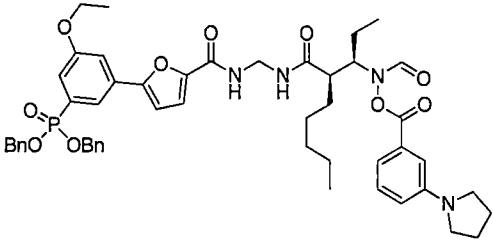
【0333】 中間物 76 (3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3-氟-4-(吡咯啶-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯甲基酯



取 HATU(0.093 g, 0.245 mmol)加至包含 3-氟-4-(吡咯啶-1-基)苯甲酸(0.047 g, 0.225 mmol)及 DIPEA(0.107 mL, 0.613 mmol)之 MeCN(1.363 mL)溶液中。攪拌 30 min.後，添加(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯甲基酯(0.15 g, 0.204 mmol)，及於室溫下攪拌反應一夜。加水，及反應分溶於水與 EtOAc 之間。有機層經 Na₂SO₄脫水及濃縮。經 Si 純化(0-80% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之

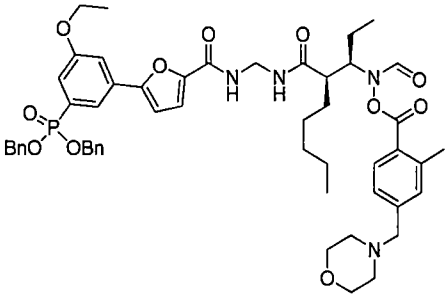
無色固體(160 mg, 85 %產率)。MS(m/z)926.4(M+H)⁺

【0334】 中間物 77 : (3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((3-(吡咯啶-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯甲基酯



取 HATU(0.093 g, 0.245 mmol)加至含 3-(吡咯啶-1-基)苯甲酸(0.043 g, 0.225 mmol)及 DIPEA(0.107 mL, 0.613 mmol)之 MeCN(1.5 mL)溶液中。攪拌 30 min.後，添加(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯甲基酯(0.15 g, 0.204 mmol)及於室溫下攪拌反應一夜。加水，及反應分溶於水與 EtOAc 之間。有機層經 Na₂SO₄ 脫水及濃縮。經 Si 純化(0-80% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(152 mg, 82 %產率)。MS(m/z)907.4(M+H)⁺

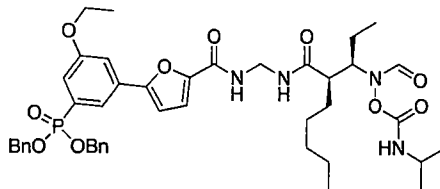
【0335】 中間物 78 : (3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-(嗎啉基)甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯甲基酯



取 N-甲基嗎啉(44.9 μl, 0.409 mmol)加至包含(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯甲基酯(100 mg, 0.136 mmol)、HATU(78 mg, 0.204 mmol)、及 2-甲基-4-(嗎啉基甲基)苯甲酸鹽酸鹽(37.0 mg, 0.136 mmol)之 MeCN(681 μl)及 DMF(681 μl)攪拌溶液中。混合物於 40°C 下攪拌 18 h 後，濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex，然後 5%MeOH 之 EtOAc 溶液)，產

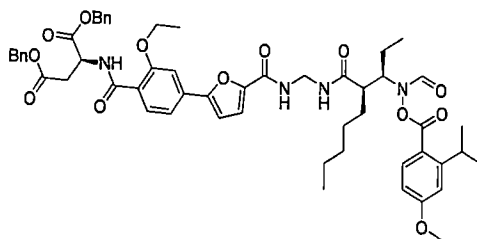
生標題化合物之無色固體(118 mg, 91 %產率)。MS(m/z)951.4(M+H)⁺

【0336】 中間物 79 : (3-乙氧基-5-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯



取 2-異氰醯基丙烷(20.09 μ l, 0.204 mmol)加至含(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯(100 mg, 0.136 mmol)及 TEA(57.0 μ l, 0.409 mmol)之 MeCN(681 μ l)攪拌溶液中。混合物於室溫下攪拌 1 h 後，濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(98 mg, 88 %產率)。MS(m/z)819.5(M+H)⁺

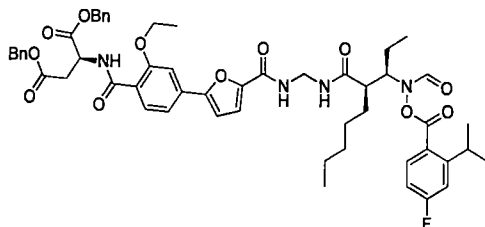
【0337】 中間物 80 : (S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-異丙基-4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



慢慢添加草醯二氯(2 M DCM 溶液)(335 μ l, 0.669 mmol)至包含 2-異丙基-4-甲氧基苯甲酸(100mg, 0.515 mmol)及 DMF(3.99 μ l, 0.051 mmol)之 DCM(1716 μ l)攪拌溶液中。所得混合物攪拌 18 h，同時回升至室溫。混合物隨後濃縮至乾，產生 2-異丙基-4-甲氧基苯甲醯氯。粗產物冷卻至 0 °C。依序添加含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(105 mg, 0.129 mmol)之 MeCN(2 mL)溶液與 TEA(215 μ l, 1.545 mmol)。讓所得溶液經過 18 h 回升至室溫。混合物濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標

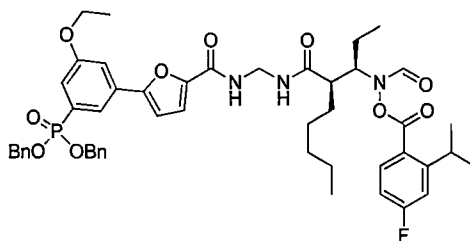
題化合物之無色固體(78 mg, 12 %產率)。MS(m/z)989.4(M+H)⁺

【0338】 中間物 81：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-氟-2-異丙基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



慢慢添加草醯二氯(2 M DCM 溶液)(357 μ l, 0.714 mmol)至包含 4-氟-2-異丙基苯甲酸(100mg, 0.549 mmol)及 DMF(4.25 μ l, 0.055 mmol)之 DCM(1830 μ l)攪拌溶液中。所得混合物攪拌 18 h，同時回升至室溫。混合物隨後濃縮至乾，產生 4-氟-2-異丙基苯甲醯基氯。粗產物冷卻至 0 °C，依序添加含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(112 mg, 0.137 mmol)之 MeCN(2 mL)溶液與 TEA(230 μ l, 1.647 mmol)。讓所得溶液經過 18 h 回升至室溫，及濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(52 mg, 10 %產率)。MS(m/z)977.7(M+H)⁺

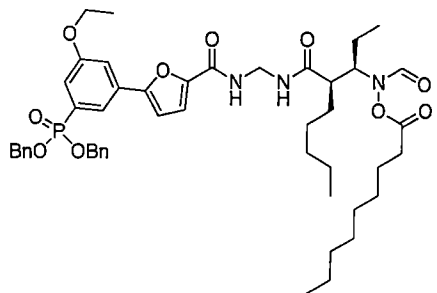
【0339】 中間物 82：(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-氟-2-異丙基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯



慢慢添加草醯二氯(2 M DCM 溶液)(357 μ l, 0.714 mmol)至包含 4-氟-2-異丙基苯甲酸(100mg, 0.549 mmol)及 DMF(4.25 μ l, 0.055 mmol)之 DCM(1830 μ l)攪拌溶液中。所得混合物攪拌 18 h，同時回升至室溫。混合物隨後濃縮至

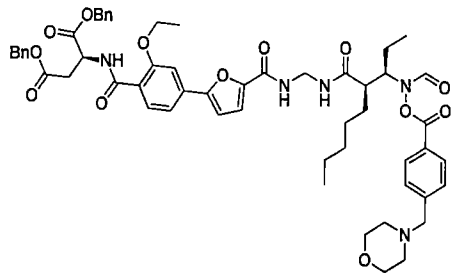
乾，產生 4-氟-2-異丙基苯甲醯氯。粗產物冷卻至 0 °C，依序添加(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯(101 mg, 0.137 mmol)之 MeCN(2 mL)溶液與 TEA(230 μ l, 1.647 mmol)。讓所得溶液經過 18 h 回升至室溫，及濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(103 mg, 21 %產率)。MS(m/z)898.5(M+H)⁺

【0340】 中間物 83：(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯



取 N-甲基嗎啉(44.9 μ l, 0.409 mmol)加至包含(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯(100 mg, 0.136 mmol)、HATU(78 mg, 0.204 mmol)、及壬酸(35.7 μ l, 0.204 mmol)之 MeCN(681 μ l)及 DMF(681 μ l)攪拌溶液中。混合物於 40 °C 下攪拌 18 h 後，濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(132 mg, 80 %產率)。MS(m/z)874.3(M+H)⁺

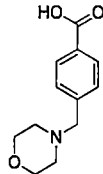
【0341】 中間物 84：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(嗎啉基)甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



取 N-甲基嗎啉(32.5 μ l, 0.295 mmol)加至包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃

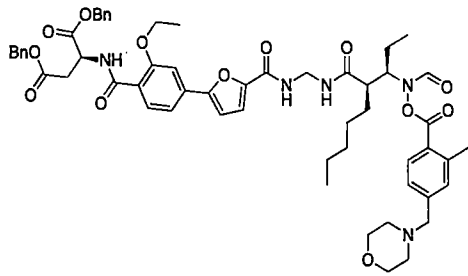
-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(80 mg, 0.098 mmol)、HATU(56.1 mg, 0.148 mmol)、及 4-(嗎啉基甲基)苯甲酸鹽酸鹽(25.4 mg, 0.1 mmol)之 MeCN(492 μ l)及 DMF(492 μ l)攪拌溶液中。混合物於 40°C 下攪拌 18 h 後，濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(115 mg, 93 %產率)。MS(m/z)1016.4(M+H)⁺

中間物 85：4-(嗎啉基甲基)苯甲酸鹽酸鹽



在包含嗎啉(5.65 mL, 65.5 mmol)之 EtOH(50 mL)溶液中依序添加碘化鉀(1.449 g, 8.73 mmol)、碳酸鉀(15.08 g, 109 mmol)與 4-(溴甲基)苯甲酸甲基酯(10 g, 43.7 mmol)。反應於室溫下攪拌 18 h。反應混合物使用水稀釋，使用 EtOAc 萃取，經 MgSO₄ 脫水，過濾及濃縮。所得殘質溶於氫氧化鈉(65.5 mL, 131 mmol)及攪拌 18 h。添加鹽酸(43.7 mL, 262 mmol)，並冷卻反應至 0°C，及攪拌 1 hr。所得沉澱過濾，及使用己烷洗滌，產生標題化合物之無色固體(10.1 g, 89 %產率)。MS(m/z)222.0(M+H)⁺

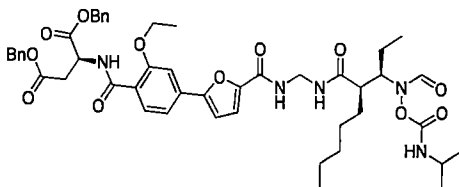
【0342】 中間物 86：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



取 N-甲基嗎啉(32.5 μ l, 0.295 mmol)加至包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(80 mg, 0.098 mmol)、HATU(56.1 mg, 0.148 mmol)、及 2-甲基-4-(嗎啉基甲基)苯甲酸鹽酸鹽(26.7 mg, 0.1 mmol)之 MeCN(492 μ l)及 DMF(492 μ l)攪拌溶液中。混合物於 40°C 下攪拌 18 h 後，

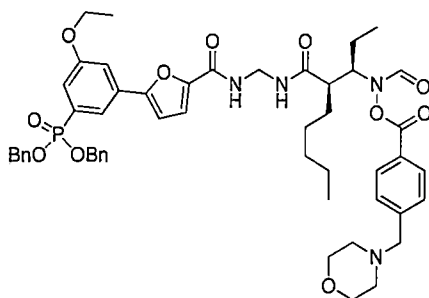
濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex，然後 5%MeOH 之 EtOAc 溶液)，產生標題化合物之無色固體(107 mg, 67 %產率)。MS(m/z)1030.6(M+H)⁺

【0343】 中間物 87：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



取 2-異氰醯基丙烷(14.51 μ l, 0.148 mmol)加至包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(80 mg, 0.098 mmol)及 TEA(41.2 μ l, 0.295 mmol)之 MeCN(984 μ l)攪拌溶液中。混合物於室溫下攪拌 1 h 及濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex，然後 5%MeOH 之 EtOAc 溶液)，產生標題化合物之無色固體(60 mg, 66 %產率)。MS(m/z)898.5(M+H)⁺

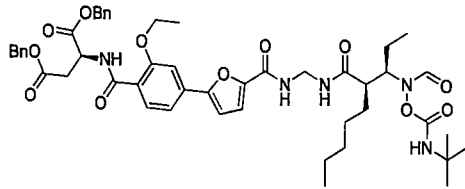
【0344】 中間物 88：(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯



取 N-甲基嗎啉(44.9 μ l, 0.409 mmol)加至包含(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯(100 mg, 0.136 mmol)、HATU(78 mg, 0.204 mmol)、及 4-(嗎啉基甲基)苯甲酸鹽酸鹽(35.1 mg, 0.136 mmol)之 MeCN(681 μ l)及 DMF(681 μ l)攪拌溶液中。混合物於 40°C 下攪拌 18 h 及濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex，然後 5%MeOH 之 EtOAc 溶液)，產生標題化合物

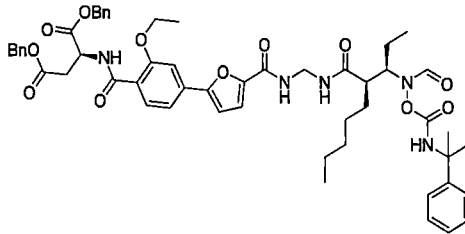
之無色固體(132 mg, 92 %產率)。MS(m/z)937.4(M+H)⁺

【0345】 中間物 89：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



取(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(0.1 g, 0.123 mmol)加至0 °C之含2-異氰醯基-2-甲基丙烷(0.070 mL, 0.615 mmol)之DCM(1.230 mL)溶液中。反應於室溫下攪拌一夜及濃縮。經Si純化(20-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物(80 mg, 71 %產率)。MS(m/z)912.3(M+H)⁺

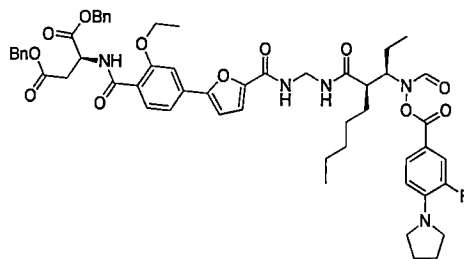
【0346】 中間物 90：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-10-苯基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



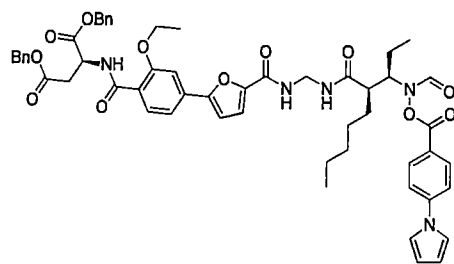
取(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(0.1 g, 0.123 mmol)加至0°C之(2-異氰醯基丙-2-基)苯(0.099 g, 0.615 mmol)之DCM(1.230 mL)溶液中。反應於室溫下攪拌一夜及濃縮。經Si純化(20-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物(90 mg, 75 %產率)。MS(m/z)974.3(M+H)⁺

【0347】 中間物 91：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3-(吡咯啶-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯

【0348】 中間物 92：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3-氟-4-(吡咯啶-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯

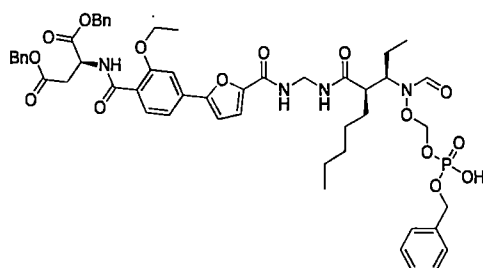


【0349】 中間物 93: (S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(1H-吡咯-1-基)苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰氨基)琥珀酸二苯甲基酯

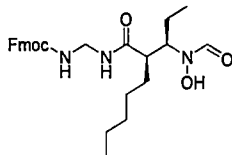


取HATU(0.077 g, 0.203 mmol)加至含4-(1H-吡咯-1-基)苯甲酸(0.035 g, 0.185 mmol)及DIPEA(0.129 mL, 0.738 mmol)之MeCN(2 mL)溶液中。攪拌20 min. 後，添加(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(0.2 g, 0.246 mmol)及於室溫下攪拌反應一夜。加水，並使用EtOAc萃取反應。有機層經Na₂SO₄脫水及濃縮。經Si純化(0-80% EtOAc/Hex)，產生標題化合物(102 mg, 56 %產率)。MS(m/z)982.5(M+H)⁺

【0350】 中間物 94 : (2S)-2-(4-(5-(((2R)-2-((1R)-1-(N-(((苯甲基氧)(羥基)磷醯基)氧)甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



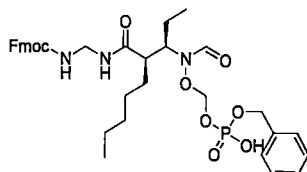
【0351】 步驟 1 : (((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯



於氫氣下，在包含(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯(9.9 g, 17.32 mmol)之MeOH(115 mL)溶液中添加Pd-C(1.843 g, 1.732 mmol)。溶液使用幫浦抽真空，及使用氫吹掃3x。利用汽球添加氫氣。於室溫下攪拌反應1h。再添加MeOH:DCM來溶解沉澱之產物。反應過濾及使用MeOH洗滌。濾液濃縮及溶於MeOH/EtOAc，再次過

濾。濃縮時，殘質懸浮於水中，使用1N HCl酸化，然後使用EtOAc 3x萃取。合併之有機層經鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾及濃縮。經Si-C18逆相純化(20-60% MeCN/0.1%NH₄OH之H₂O溶液)，產生標題化合物(3.8 g, 46 %產率)。MS(m/z)482.2(M+H)⁺

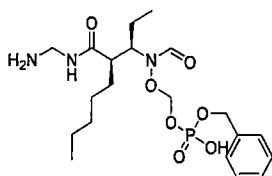
【0352】 步驟 2：(((2R)-2-((1R)-1-(N-(((苯甲基氧)(羥基)磷醯基)氧)甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯



在包含(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯(5.0 g, 10.38 mmol)之THF(104 mL)溶液中添加(氯甲基)磷酸二苯甲基酯(7.12 g, 21.80 mmol)、碘化鈉(1.245 g, 8.31 mmol)、及DIPEA(3.63 mL, 20.76 mmol)。反應於密封管中，於氮氣下攪拌4天後，過濾。使用MeCN洗滌沉澱物，然後濃縮濾液。經Si-C18逆相純化(20-70% MeCN/0.1%NH₄OH之H₂O溶液)，產生標題化合物之黃色固體(1 g, 14 %產率)。

MS(m/z)682.3(M+H)⁺

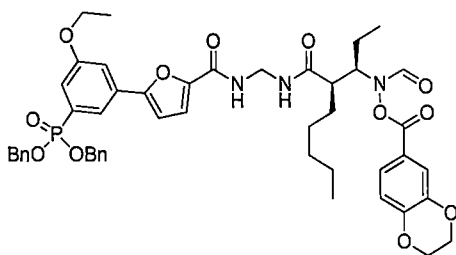
【0353】 步驟 3：氫磷酸((N-((3R,4R)-4-((胺基甲基)胺甲醯基)壬烷-3-基)甲醯胺基)氧)甲基酯苯甲基酯



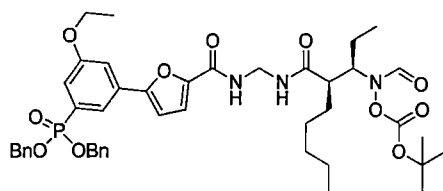
在包含(((2R)-2-((1R)-1-(N-(((苯甲基氧)(羥基)磷醯基)氧)甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯(1.8 g, 2.64 mmol)之DCM(26.4 mL)溶液中添加哌啶(0.660 mL, 6.60 mmol)。反應於室溫與氮氣下攪拌18 h，及濃縮。經Si-C18逆相純化(20-70% MeCN/0.1%NH₄OH之H₂O溶液)，產生標題化合物之無色固體(600 mg, 50 %產率)。MS(m/z)460.3(M+H)⁺

【0354】 步驟 4：(2S)-2-(4-(5-(((2R)-2-((1R)-1-(N-(((苯甲基氧)(羥基)磷醯基)氧)甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯

【0355】 中間物 95：(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸二苯甲基酯

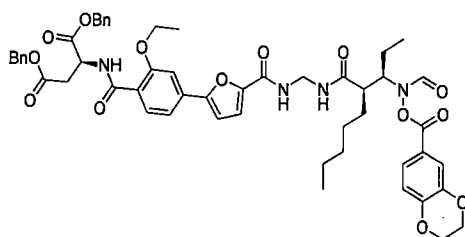
MS(m/z)896.4(M+H)⁺

【0356】 中間物 96：(3-乙氧基-5-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7,9-二氧雜-2,6-二氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯



取TEA(42.7 μ l, 0.307 mmol)加至包含(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯 (75 mg, 0.102 mmol)及Boc₂O(35.6 μ l, 0.153 mmol)之MeCN(1022 μ l)溶液中。反應攪拌30 min後，濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物 (72 mg, 84 %產率)。MS(m/z)934.4(M+H)⁺

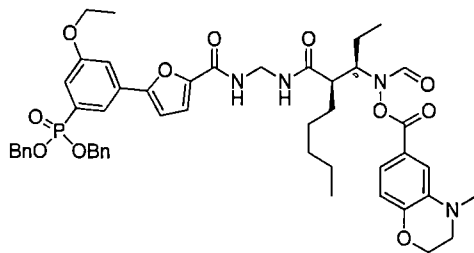
【0357】 中間物 97：(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-羧基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



取HATU(0.084 g, 0.221 mmol)加至室溫下之包含2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-羧酸(0.037 g, 0.203 mmol)及DIPEA(0.097 mL, 0.554 mmol)之MeCN(2 mL)溶液中。攪拌30 min.後，添加(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(0.2 g, 0.185 mmol)，及於室溫下攪拌反應一夜。加水，並使用EtOAc萃取反應。有機層經Na₂SO₄脫水及濃縮。經Si純化(0-80% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之淡黃色固體(162 mg, 90 %產率)。MS(m/z)975.4(M+H)⁺

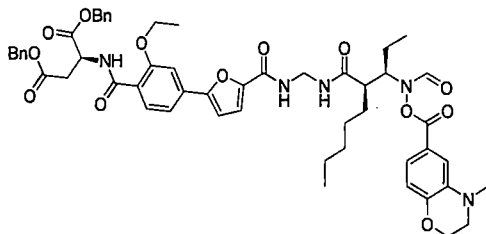
【0358】 中間物 98：(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘓吩-6-羧基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)

呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯



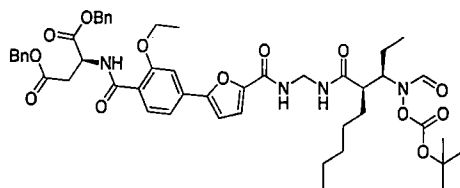
取HATU(0.093 g, 0.245 mmol)加至含4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-羧酸(0.043 g, 0.225 mmol)及DIPEA(0.107 mL, 0.613 mmol)之MeCN(1.5 mL)溶液中。攪拌30 min.後，添加(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯(0.15 g, 0.204 mmol)，及於室溫下攪拌反應一夜。加水，及反應分溶於水與EtOAc之間。有機層經Na₂SO₄脫水及濃縮。經Si純化(0-80% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之淡黃色固體(159 mg, 86 %產率)。MS(m/z)909.4(M+H)⁺

【0359】 中間物 99：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-羧基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



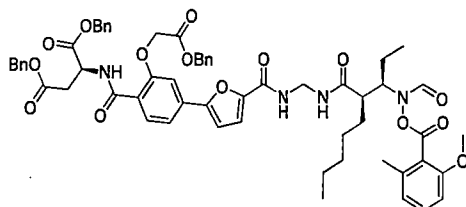
取HATU(0.093 g, 0.245 mmol)加至含4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-羧酸(0.043 g, 0.225 mmol)及DIPEA(0.107 mL, 0.613 mmol)之MeCN(1.5 mL)溶液中。攪拌30 min.後，添加(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(0.208 g, 0.204 mmol)，及於室溫下攪拌反應一夜。加水，及反應分溶於水與EtOAc之間。有機層經Na₂SO₄脫水及濃縮。經Si純化(0-80% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃色泡沫狀物(76 mg, 38 %產率)。MS(m/z)989.6(M+H)⁺

【0360】 中間物 100 : (S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7,9-二氧雜-2,6-二氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



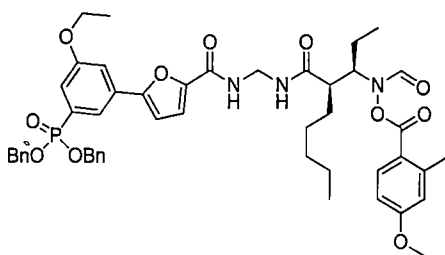
取TEA(38.6 μ l, 0.277 mmol)加至包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(75mg, 0.092 mmol)及Boc₂O(32.1 μ l, 0.138 mmol)之MeCN(923 μ l)溶液中。所得混合物攪拌30 min後，濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物(29 mg, 34 %產率)。
MS(m/z)913.5(M+H)⁺

【0361】 中間物 101 : (S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲氧基-6-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



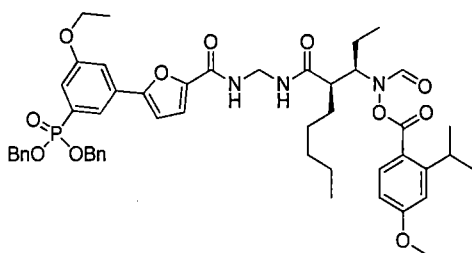
取DIPEA(84 μ l, 0.482 mmol)加至包含(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(150 mg, 0.161 mmol)及2-甲氧基-6-甲基苯甲酸(29.4 mg, 0.177 mmol)、及HATU(73.4 mg, 0.193 mmol)之DMF(1072 μ l)溶液中。所得混合物於室溫下攪拌2天。採用逆相HPLC純化(MeCN:水 TFA 50-100%)，產生標題化合物之黃色固體(62 mg, 36 %產率)。
MS(m/z)1081.6(M+H)⁺

【0362】 中間物 102 : (3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯



取HATU(0.114 g, 0.300 mmol)加至包含4-甲氧基-2-甲基苯甲酸(0.045 g, 0.273 mmol)及DIPEA(0.143 mL, 0.818 mmol)之MeCN(1.5 mL)溶液中。攪拌30 min.後，添加(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯(0.2 g, 0.273 mmol)，及於室溫下攪拌反應一夜。加水，及反應分溶於水與EtOAc之間。有機層經Na₂SO₄脫水及濃縮。經Si純化(0-85% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色泡沫狀物(165 mg, 69 %產率)。MS(m/z)882.4(M+H)⁺

【0363】 中間物 103：(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-異丙基-4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯

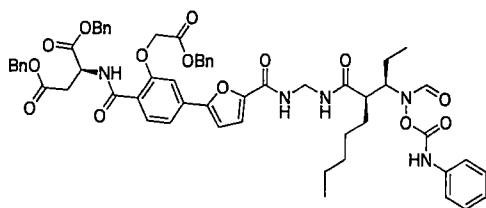


慢慢添加草醯二氯(2 M DCM溶液)(335 μl, 0.669 mmol)至0 °C之包含2-異丙基-4-甲氧基苯甲酸(100mg, 0.515 mmol)及DMF(3.99 μl, 0.051 mmol)之DCM(1716 μl)溶液中。所得混合物攪拌18 h，同時回升至室溫。混合物隨後濃縮至乾，產生2-異丙基-4-甲氧基苯甲醯氯。粗產物冷卻至0 °C，依序添加含(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯(94 mg, 0.129 mmol)之MeCN(2 mL)溶液與TEA(215 μl, 1.545 mmol)。讓所得溶液經過18 h回升至室溫，及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物(96 mg, 20 %產率)。

MS(m/z)910.5(M+H)⁺

【0364】 中間物 104：(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧

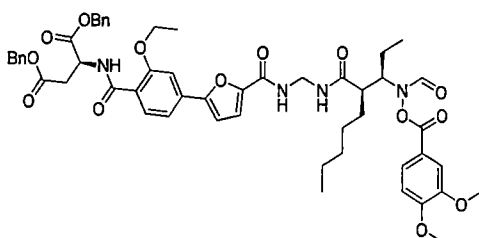
基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((苯基胺甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



取碳酸雙(三氯甲基)酯(23.54 mg, 0.079 mmol)溶於DCM(1 mL)及冷卻至0 °C。滴加TEA(0.066 mL, 0.472 mmol)與苯胺(0.020 mL, 0.214 mmol)之DCM(1 mL)溶液。混合物於室溫下攪拌15 min，及於0 °C下添加(S)-2-(2-(2-(苯甲氧基)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(200 mg, 0.214 mmol)之DCM(1 mL)溶液。溶液於0°C下攪拌10 min後，添加TEA(0.066 mL, 0.472 mmol)。讓反應混合物經過18 h回升至室溫，及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃色油狀物(100 mg, 44 %產率)。

MS(m/z)1053.4(M+2H)⁺

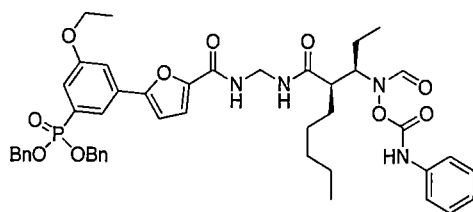
【0365】 中間物 105: (S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3,4-二甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



取甲磺醯氯(0.013 mL, 0.162 mmol)加至0 °C之含1-甲基咪唑(0.024 mL, 0.295 mmol)及3,4-二甲氧基苯甲酸(0.027 g, 0.148 mmol)之DCM(2 mL)溶液中。於0°C下攪拌30 min.後，添加(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(0.12 g, 0.148 mmol)及於室溫下攪拌反應一夜及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物(70 mg, 49 %產率)。

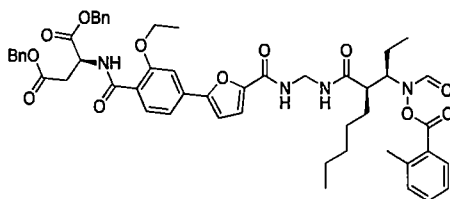
MS(m/z)977.5(M+H)⁺

【0366】 中間物 106：(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((苯基胺甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯



取三光氣(0.030 g, 0.101 mmol)溶於DCM(1.363 mL)，及冷卻至0 °C。滴加含苯胺(0.025 mL, 0.273 mmol)及TEA(0.084 mL, 0.600 mmol)之DCM(1.4 mL)。混合物於室溫下攪拌15 min，及於0 °C添加含(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯(0.1 g, 0.136 mmol)之DCM(1.4 mL)溶液。溶液於0 °C下攪拌10 min。讓反應混合物回升至室溫18 h，反應混合物濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃色油狀物(80 mg, 69 %產率)。MS(m/z)853.2(M+H)⁺

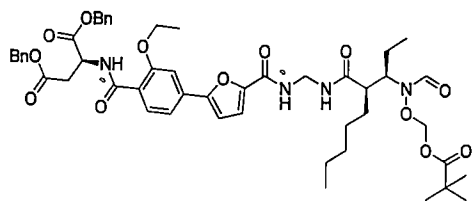
【0367】 中間物 107：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



取TEA(0.086 mL, 0.615 mmol)加至(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(0.1 g, 0.123 mmol)及2-甲基苯甲醯氯(0.080 mL, 0.615 mmol)之MeCN(2 mL)攪拌溶液中。所得混合物攪拌15 min及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色泡沫狀物(22 mg, 21 %產率)。MS(m/z)931.6(M+H)⁺

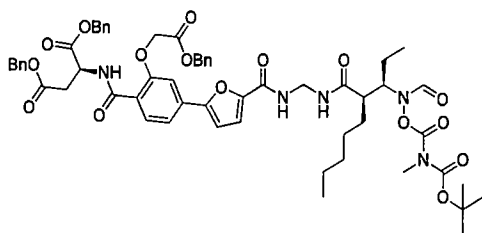
【0368】 中間物 108：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-11,11-二甲基-3,10-二側氧基-4-戊基-7,9-二氧雜-2,6-二氮雜十二碳烷基)胺

甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



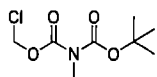
取(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(0.15 g, 0.185 mmol)懸浮於THF(2 mL)。添加DIPEA(0.097 mL, 0.554 mmol)及特戊酸碘甲基酯(0.089 g, 0.369 mmol)，及攪拌12 h。再次添加DIPEA(0.097 mL, 0.554 mmol)及特戊酸碘甲基酯(0.089 g, 0.369 mmol)及攪拌3 h，及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃色油狀物(80 mg, 23 %產率)。MS(m/z)927.6(M+H)⁺

【0369】 中間物 109：N-({2-[2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基]-4-(5-[(4R,5R)-5-乙基-6-甲酯基-9,12,12-三甲基-3,8,10-三側氧基-4-戊基-7,11-二氧雜-2,6,9-三氮雜十三碳烷-1-基]胺甲酯基)呋喃-2-基)苯基)羰基)-L-天冬胺酸二苯甲基酯



在含(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(0.1 g, 0.107 mmol)、及DIPEA(0.056 mL, 0.322 mmol)之THF(0.5 mL)溶液中慢慢添加N-甲基-Boc氯甲基酯(0.072 g, 0.322 mmol)。反應攪拌18 h及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色泡沫狀物(50 mg, 43 %產率)。MS(m/z)1090.5(M+H)⁺

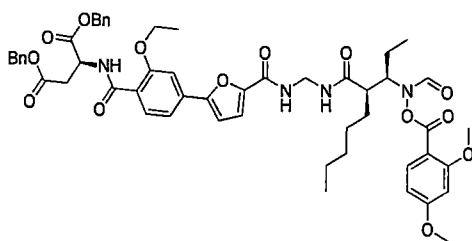
【0370】 中間物 110：N-甲基胺甲酸氯甲基酯



【0371】 慢慢添加含 DMAP(0.052 g, 0.427 mmol)、吡啶(2.59 mL, 32.0

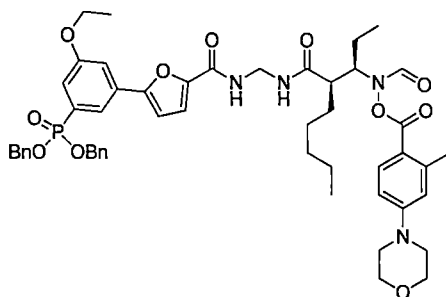
mmol)、及甲基胺甲酸第三丁基酯(2.8 g, 21.35 mmol)之 DCM(25 mL)溶液至 0°C 之含氯甲酸氯甲基酯(1.993 mL, 22.41 mmol)之 DCM(107 mL)攪拌溶液中。讓溶液經過 1.5 h 回升至室溫, 及濃縮。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex), 產生標題化合物之澄清油狀物(2.56 g, 54 %產率)。

【0372】 中間物 111: (S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2,4-二甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



取TEA(0.070 mL, 0.499 mmol)加至包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(0.12 g, 0.148 mmol)及2,4-二甲氧基苯甲醯氯(0.1 g, 0.498 mmol)之MeCN(4 mL)溶液中。所得混合物攪拌15 min及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex), 產生標題化合物之無色泡沫狀物(60 mg, 42 %產率)。MS(m/z)977.5(M+H)⁺

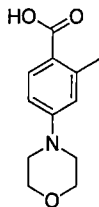
【0373】 中間物 112: (3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-嗎啉基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯



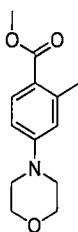
取含HATU(0.093 g, 0.245 mmol)、2-甲基-4-嗎啉基苯甲酸(0.045 g, 0.204 mmol)及DIPEA(0.107 mL, 0.613 mmol)之MeCN(1.5 mL)懸浮液攪拌30 min。添加(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯(0.15 g, 0.204 mmol), 及於室溫下

攪拌反應18 h。加水，及反應分溶於水與EtOAc之間。有機層經Na₂SO₄脫水及濃縮。經Si純化(0-80% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色泡沫狀物(121 mg, 63 %產率)。MS(m/z)937.4(M+H)⁺

【0374】 中間物 113：2-甲基-4-嗎啉基苯甲酸



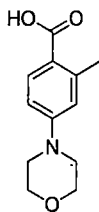
【0375】 步驟 1：2-甲基-4-嗎啉基苯甲酸甲基酯



取參(二亞苯基丙酮)二鈹(0)(0.2 g, 0.218 mmol)加至含4-溴-2-甲基苯甲酸甲基酯(1 g, 4.37 mmol)、碳酸鉍(2 g, 6.14 mmol)、嗎啉(0.570 mL, 6.55 mmol)、及(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(0.2 g, 0.321 mmol)之甲苯(10 mL)脫氣懸浮液中。於N₂下攪拌反應15 min後，再於110 °C下攪拌6 h。反應冷卻及加水，及使用EtOAc萃取反應。有機層經Na₂SO₄脫水及濃縮。經Si純化(0-20% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(857 mg, 83 %產率)。

MS(m/z)236.2(M+H)⁺

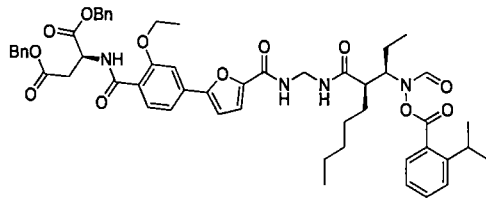
【0376】 步驟 2：2-甲基-4-嗎啉基苯甲酸



取含2-甲基-4-嗎啉基苯甲酸甲基酯(0.857 g, 3.64 mmol)及氫氧化鋰(0.420 g, 17.54 mmol)之THF(14 mL)及水(7 mL)混合物於50 °C下攪拌一夜。反應冷卻及濃縮。殘質分溶於EtOAc及水之間。水層使用6N HCl酸化至pH~5。過濾

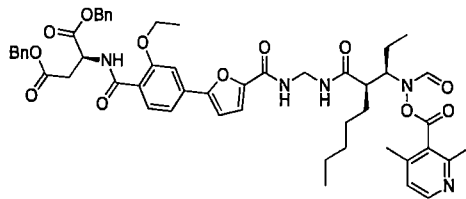
收集所得固體，使用水洗滌，及風乾，產生標題化合物之淡灰色固體(720 mg, 89 %產率)。MS(m/z)222.1(M+H)⁺

【0377】 中間物 114：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-異丙基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



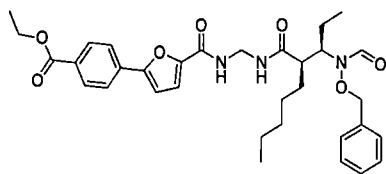
取DIPEA(0.081 mL, 0.461 mmol)加至包含2-異丙基苯甲酸(0.025 g, 0.154 mmol)、HATU(0.070 g, 0.185 mmol)、及(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(0.125 g, 0.154 mmol)之DMF(1 mL)溶液中。混合物於25°C下攪拌18 h後，濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物(60 mg, 41 %產率)。MS(m/z)959.5(M+H)⁺

【0378】 中間物 115：(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2,4-二甲基菸醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯

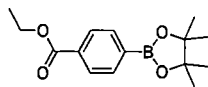


取DIPEA(0.081 mL, 0.461 mmol)加至包含2,4-二甲基菸酸(0.026 g, 0.169 mmol)、HATU(0.070 g, 0.185 mmol)、及(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(0.125 g, 0.154 mmol)之DMF(1 mL)溶液中。混合物於25°C下攪拌18 h後，濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物(80 mg, 55 %產率)。MS(m/z)946.5(M+H)⁺

【0379】 中間物 116：4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸乙基酯

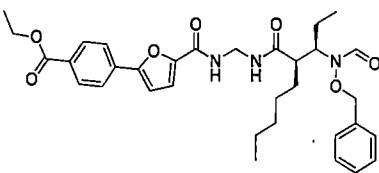


【0380】 步驟 1：4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲酸乙基酯



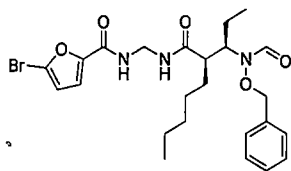
取含4-溴苯甲酸乙基酯(0.356 mL, 2.183 mmol)、雙聯頻哪醇硼酸酯(0.665 g, 2.62 mmol)、乙酸鉀(0.857 g, 8.73 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(0.089 g, 0.109 mmol)之1,4-二噁烷(20 mL)置入微波瓶中。瓶子密封，及於微波中加熱至140 °C 20 min。反應使用EtOAc(100 mL)及鹽水(100 mL)稀釋，並通過寅式鹽填料。有機相通過分液器，及取有機相濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃色油狀物(876 mg, 67 %產率)。MS(m/z)277.2(M+H)⁺

【0381】 步驟 2：4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸乙基酯



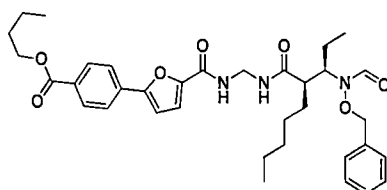
在微波小瓶中添加包含4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲酸乙基酯(0.876 g, 3.17 mmol)之1,4-二噁烷(15 mL)溶液及N-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)-5-溴呋喃-2-羧醯胺(1.35 g, 2.58 mmol)、Na₂CO₃(1M水溶液)(7.75 mL, 7.75 mmol)、及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(0.106 g, 0.129 mmol)。反應於微波爐中加熱至100°C 6 min。反應混合物使用鹽水(40 mL)及EtOAc(80 mL)及水(80 mL)稀釋，及通過寅氏鹽填料過濾。分相，通過分液器，過濾，及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之淡粉色固體(892 mg, 55 %產率)。MS(m/z)592.3(M+H)⁺

【0382】 中間物 117：N-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)-5-溴呋喃-2-羧醯胺

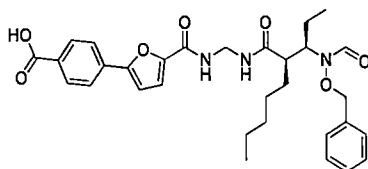


製備包含(R)-N-(胺基甲基)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺(10.67 g, 30.5 mmol)之DMF(69.4 mL)溶液。取包含5-溴呋喃-2-羧酸(5.30 g, 27.8 mmol)、HATU(12.66 g, 33.3 mmol)、及DIPEA(14.54 mL, 83 mmol)之MeCN(69.4 mL)溶液於室溫下攪拌30 min後，慢慢加至該胺溶液中。混合物於室溫下攪拌1 h，添加EtOAc。有機相使用飽和NaHCO₃(2x)及鹽水(1x)洗滌。合併之洗液使用EtOAc(1x)回萃取。合併之有機相經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物(14.1 g, 87 %產率)。MS(m/z)522.2(M+H)⁺

【0383】 中間物 118：4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸丁基酯

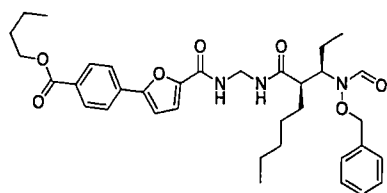


【0384】 步驟 1：4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸



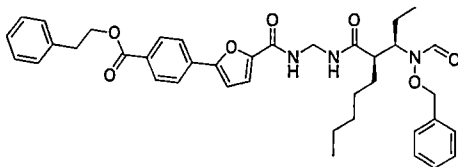
在包含4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸乙基酯(2 g, 3.38 mmol)之EtOH(16.00 mL)及水(4 mL)溶液中添加LiOH(0.243 g, 10.14 mmol)。反應渦轉至溶解，於室溫下攪拌3.5 h，此時濃縮該反應。水層酸化至~pH 4及使用EtOAc(3x)萃取。合併之有機層通過分液器及濃縮。經Si純化(0-10% MeOH/EtOAc)，產生標題化合物之灰白色固體(1.7 g, 89 %產率)。MS(m/z)564.3(M+H)⁺

【0385】 步驟 2：4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸丁基酯



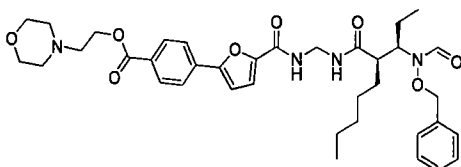
在包含4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸(100 mg, 0.177 mmol)之MeCN(1 mL)及DMF(0.2 mL)溶液中添加碳酸鉀(123 mg, 0.887 mmol)及1-溴丁烷(0.038 mL, 0.355 mmol)。反應於75 °C下攪拌18 h，此時冷卻該反應，過濾，及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之白色固體(24 mg, 22 %產率)。MS(m/z)620.2(M+H)⁺

【0386】 中間物 119：4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸苯乙基酯



在包含 4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸(100 mg, 0.177 mmol)及碳酸鉀(123 mg, 0.887 mmol)之MeCN(1 mL)及DMF(0.2 mL)溶液中添加(2-溴乙基)苯(0.048 mL, 0.355 mmol)。反應於75°C下攪拌21 h，及冷卻至室溫。反應過濾及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之白色固體(112 mg, 95 %產率)。MS(m/z)668.2(M+H)⁺

【0387】 中間物 120：4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸 2-嗎啉基乙基酯

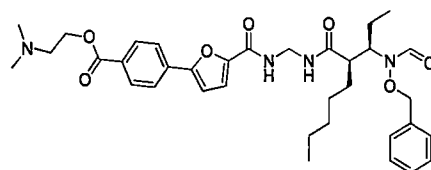


在包含4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸(100 mg, 0.177 mmol)、碘化鈉(31.9 mg, 0.213 mmol)及4-(2-氯乙基)嗎啉鹽酸鹽(66.0 mg, 0.355 mmol)之DMF(1 mL)溶液中添加

TEA(0.124 mL, 0.887 mmol)。反應混合物於80°C下攪拌65 h。反應混合物使用EtOAc稀釋，及使用水洗滌。有機相使用水洗滌2x，合併之水層使用EtOAc洗滌。合併之有機層通過疏水性玻璃粉及濃縮。經Si純化(0-10% MeOH/EtOAc)，產生標題化合物之橙色固體(72 mg, 60 %產率)。

MS(m/z)677.3(M+H)⁺

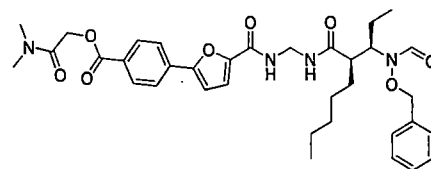
【0388】 中間物 121：4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸 2-(二甲基胺基)乙基酯



在包含4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸(100 mg, 0.177 mmol)、碘化鈉(31.9 mg, 0.213 mmol)及2-氯-N,N-二甲基乙胺鹽酸鹽(51.1 mg, 0.355 mmol)之DMF(1 mL)溶液中添加TEA(0.124 mL, 0.887 mmol)。反應混合物於80°C下攪拌65 h。反應混合物使用EtOAc稀釋，及使用水洗滌。有機相使用水洗滌2x，合併之水層使用EtOAc洗滌。合併之有機層通過疏水性玻璃粉及濃縮。經Si純化(0-20% MeOH/EtOAc)，產生標題化合物之橙色固體(19 mg, 17 %產率)。

MS(m/z)635.3(M+H)⁺

【0389】 中間物 122：4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸 2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基酯

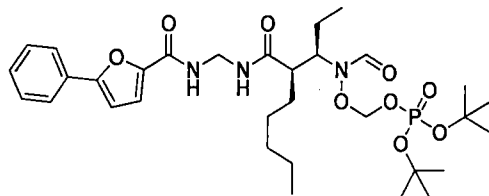


在包含 4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸(100 mg, 0.177 mmol)、碘化鈉(31.9 mg, 0.213 mmol)及 2-氯-N,N-二甲基乙醯胺(0.036 mL, 0.355 mmol)之 DMF(1 mL)溶液中添加

TEA(0.124 mL, 0.887 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 65 h。再添加 2-氯-N,N-二甲基乙醯胺(0.036 mL, 0.355 mmol)、碘化鈉(31.9 mg, 0.213 mmol)及 TEA(0.124 mL, 0.887 mmol)及於室溫下攪拌 96 h。

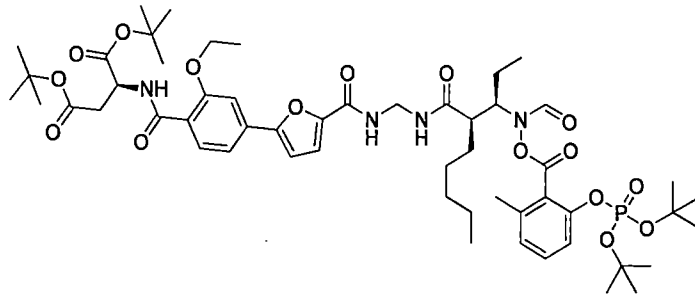
反應混合物使用EtOAc稀釋，及使用水洗滌。有機相使用水2x洗滌，合併之水層使用EtOAc洗滌。合併之有機層通過疏水性玻璃粉及濃縮。經Si純化(0-10% MeOH/EtOAc)，產生標題化合物之黃色固體(86 mg, 75 %產率)。MS(m/z)649.2(M+H)⁺

【0390】 中間物 123：((4R,5R)-4-乙基-3-甲醯基-6,10-二側氧基-5-戊基-10-(5-苯基呋喃-2-基)-2-氧雜-3,7,9-三氮雜癸基)磷酸二-第三丁基酯

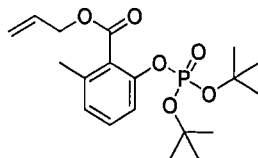


取DIPEA(305 μ l, 1.746 mmol)加至N-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)-5-苯基呋喃-2-羧醯胺(250 mg, 0.582 mmol)及(氯甲基)磷酸二-第三丁基酯(452 mg, 1.746 mmol)之THF(3880 μ l)攪拌溶液中。所得混合物攪拌24 h及蒸發。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃色膠質物(320 mg, 84 %產率)。MS(m/z)652.7(M+H)⁺

【0391】 中間物 124：(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-((二-第三丁氧基磷醯基)氧)-6-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯



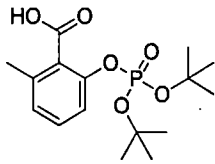
【0392】 步驟 1：2-((二-第三丁氧基磷醯基)氧)-6-甲基苯甲酸烯丙基酯



在包含2-羥基-6-甲基苯甲酸烯丙基酯(300 mg, 1.561 mmol)及四丁基銨化碘(34.6 mg, 0.094 mmol)之DMF(10 mL)溶液中(小心)添加氫化鈉(94 mg, 2.341 mmol)。15 min.後，添加氯磷酸二-第三丁基酯(357 mg, 1.561 mmol)。反應於50 °C下攪拌90 min。反應使用水小心稀釋，及使用EtOAc(3X10 mL)萃取。合併之有機相使用水洗滌後，通過疏水性玻璃粉及濃縮。經Si純化(0-70% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃色油狀物(181 mg, 30 %產率)。

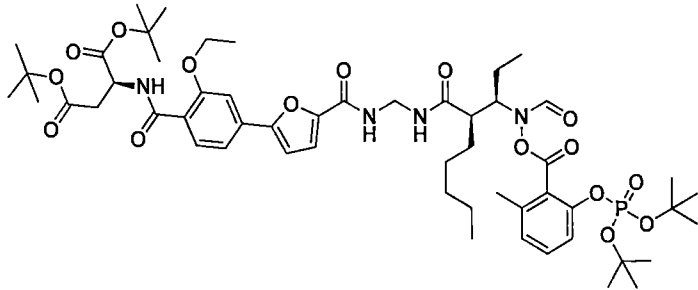
MS(m/z)272.9(M(-2XtBu)+H)⁺

【0393】 步驟 2：2-((二-第三丁氧基磷醯基)氧)-6-甲基苯甲酸



在包含2-((二-第三丁氧基磷醯基)氧)-6-甲基苯甲酸烯丙基酯(181 mg, 0.471 mmol, 30.2 %產率)之MeCN(5.00 mL)溶液之微波瓶中添加1,3-二甲基嘧啶-2,4,6-(1H,3H,5H)-三酮(402 mg, 2.58 mmol)及肆(三苯基磷)鈾(0)(180 mg, 0.156 mmol)。使用氮氣鼓泡通過反應混合物脫氣後，密封試管，於室溫下攪拌3 h。反應通過寅式鹽填料過濾，使用MeCN(5 mL)洗滌填料及濃縮。經Si純化(0-20% MeOH/EtOAc)，產生標題化合物之橙色殘質(114 mg, 70 %產率)。MS(m/z)345.0(M+H)⁺

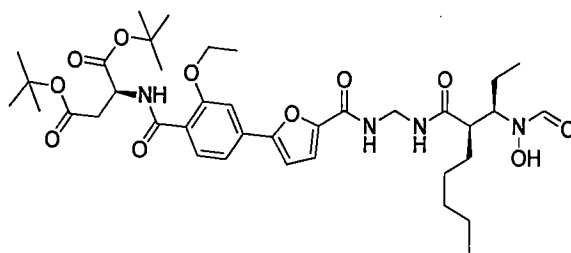
【0394】 步驟 3：(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-((二-第三丁氧基磷醯基)氧)-6-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯



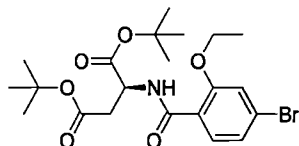
在包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯(240 mg, 0.322 mmol)及2-((二-第三丁氧基磷醯基)氧)-6-甲基苯甲酸(111 mg, 0.322 mmol)之

MeCN(1.5 mL)溶液中添加DIPEA(0.169 mL, 0.967 mmol), 及添加HATU(147 mg, 0.387 mmol)。反應於室溫下攪拌2 h及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex, 然後使用100% MeOH), 產生標題化合物之橙色殘質(130 mg, 38 %產率)。MS(m/z)959.5(M-(2XtBu)+H)⁺

【0395】 中間物 125 : (S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯



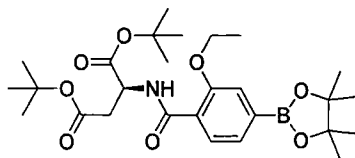
【0396】 步驟 1 : (S)-2-(4-溴-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯



在室溫之包含(S)-2-胺基琥珀酸二-第三丁基酯鹽酸鹽(6.90 g, 24.48 mmol)及4-溴-2-乙氧基苯甲酸(5 g, 20.40 mmol)之DCM(40 mL)溶液中添加HATU(9.31 g, 24.48 mmol), 然後添加DIPEA(10.69 mL, 61.2 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌2h。反應混合物經NH₄Cl aq.稀釋, 及使用DCM萃取。合併之有機層經MgSO₄脫水, 於寅式鹽(Celite)上過濾及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex), 產生標題化合物之淡黃色油狀物(5.2 g, 52 %產率)。

MS(m/z)472.2(M)⁺

【0397】 步驟 2 : (S)-2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯

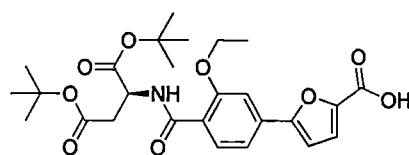


取含(S)-2-(4-溴-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯(5.23 g, 11.07 mmol)之1,4-二噁烷(50 mL)使用N₂脫氣5分鐘。此時, 添加4,4,4',4',5,5,5',5'-

八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷)、乙酸鉀(3.26 g, 33.2 mmol)、及 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(0.814 g, 0.996 mmol)，及使用N₂脫氣5分鐘，然後於N₂下加熱至90 °C 6 h。反應冷卻，及使用EtOAc與鹽水稀釋，及經寅氏鹽過濾，及使用EtOAc洗滌。有機相經MgSO₄脫水，於SiO₂上過濾及濃縮。經Si純化(0-50% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之褐色油狀物(5.3 g, 93 %產率)。

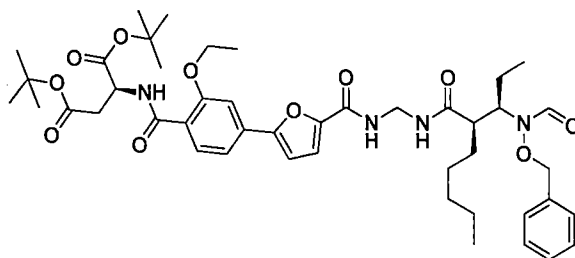
MS(m/z)520.4(M+H)⁺

【0398】 步驟3：(S)-5-(4-(((1,4-二-第三丁氧基-1,4-二側氧基丁烷-2-基)胺甲醯基)-3-乙氧基苯基)呋喃-2-羧酸



使N₂ 鼓泡通過含(S)-2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯(5.33 g, 10.26 mmol)之1,4-二噁烷(68.4 mL)溶液30 min。添加5-溴呋喃-2-羧酸(2.450 g, 12.83 mmol)及 PdCl₂(dppf) DCM(0.461 g, 0.564 mmol)，然後添加碳酸鈉(1 M)(30.8 mL, 30.8 mmol)。所得混合物於N₂下加熱至50 °C 30 min及冷卻至室溫。小心添加6N HCl調整粗製反應混合物至pH 4。添加EtOAc(500 mL)，有機相使用水(2x)及鹽水(1x)洗滌。合併之洗液使用EtOAc(1x)萃取。合併之有機層經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之橙色固體(3.5 g, 62 %產率)。MS(m/z)504.1(M+H)⁺

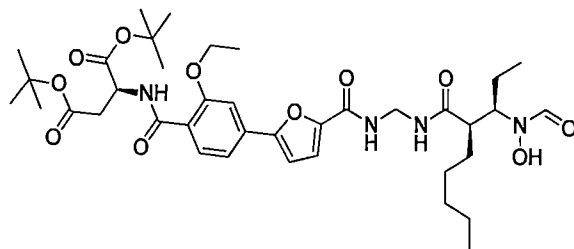
【0399】 步驟4：(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯



製備含(R)-N-(胺基甲基)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺(1.035 g, 2.96 mmol)之DMF(7.05 mL)溶液。取含(S)-5-(4-(((1,4-二-第三丁氧基

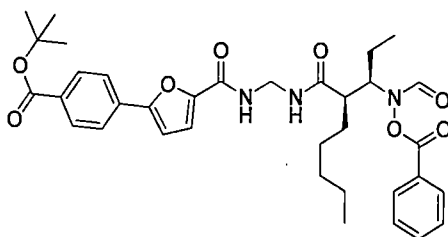
-1,4-二側氧基丁烷-2-基)胺甲醯基)-3-乙氧基苯基)呋喃-2-羧酸(1.42g, 2.82 mmol)、HATU(1.287 g, 3.38 mmol)、及DIPEA(1.478 mL, 8.46 mmol)之MeCN(7.05 mL)溶液於室溫下攪拌30 min後，慢慢加至該胺溶液中。混合物於室溫下攪拌1 h。添加EtOAc，有機相使用飽和NaHCO₃(2x)及鹽水(1x)洗滌。合併之洗液使用EtOAc(1x)回萃取。合併之萃液經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(1.58 g, 66 %產率)。MS(m/z)835.3(M+H)⁺

【0400】 步驟 5：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯

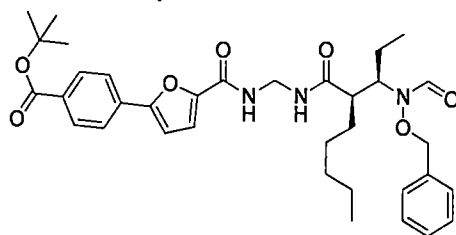


取Pd-C(10% Degussa型)(0.169 g, 0.159 mmol)加至含(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯(1.327g, 1.589 mmol)之DCM(2.65 mL)溶液中。於N₂下添加MeOH(13.24 mL)。添加甲酸銨(1.002 g, 15.89 mmol)，在燒瓶中附接一條N₂管線。混合物攪拌2 h，此時讓其置於氫氣球下20 min。混合物抽真空，使用N₂(3x)吹掃，並通過寅氏鹽填料過濾及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex，然後3% MeOH/EtOAc)，產生標題化合物之灰色固體(1.1 g, 90 %產率)。MS(m/z)745.4(M+H)⁺

【0401】 中間物 126：4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸第三丁基酯

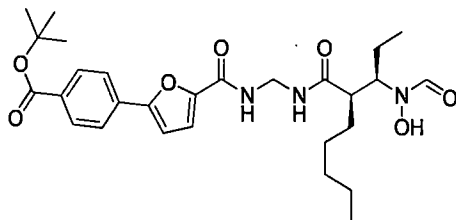


【0402】 步驟 1：4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸第三丁基酯



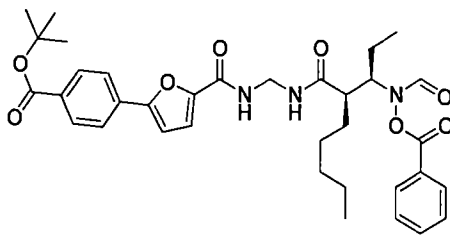
在包含含有N-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)-5-溴呋喃-2-羧醯胺(250 mg, 0.479 mmol)及(4-(第三丁氧基羰基)苯基)二氫硼酸(117 mg, 0.526 mmol)之1,4-二噁烷(2.8 mL)溶液之微波瓶中添加 Na_2CO_3 (1M水溶液)(1.436 mL, 1.436 mmol)及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (39.1 mg, 0.048 mmol)。瓶子密封，及於微波反應器中加熱至100 °C 6 min。使用EtOAc(10 mL)及鹽水(10 mL)稀釋反應，通過0.45 μM PTFE濾料及分層。有機相通過疏水性玻璃粉及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之橙色油狀物(316 mg, ~100%產率)。MS(m/z)620.5(M+H)⁺

【0403】 步驟 2：4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸第三丁基酯



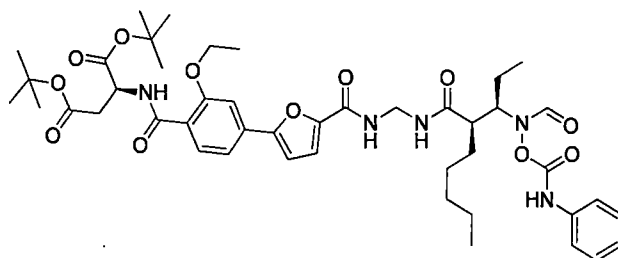
在包含 Pd/C(50.9 mg, 0.048 mmol)之DCM(0.700 mL)溶液中添加含4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸第三丁基酯(315.8 mg, 0.510 mmol, 106 %產率)之MeOH(2.80 mL)。添加甲酸銨(151 mg, 2.393 mmol)及攪拌25 min。反應混合物通過寅式鹽填料及使用MeOH(10 mL)洗滌，及濾液濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃色油狀物(229 mg, 90%產率)。MS(m/z)530.2(M+H)⁺

【0404】 步驟 3：4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸第三丁基酯



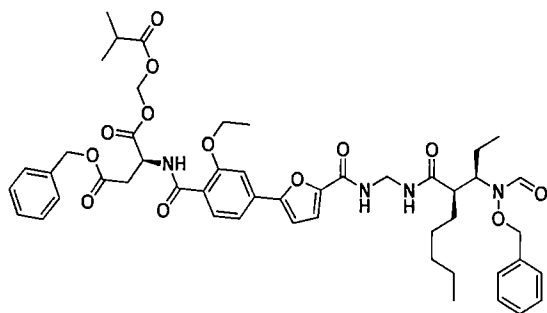
在包含4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸第三丁基酯(225 mg, 0.425 mmol)之THF(2.5 mL)溶液中添加DIPEA(0.223 mL, 1.274 mmol)及苯甲醯氯(0.099 mL, 0.850 mmol)。反應攪拌3 h及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃色殘質(238 mg, 88%產率)。MS(m/z)634.4(M+H)⁺

【0405】 中間物 127：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((苯基胺甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯

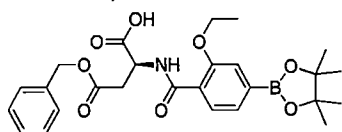


在0 °C之包含三光氣(0.044 g, 0.149 mmol)之DCM(2.014 mL)溶液中滴加苯胺(0.037 mL, 0.403 mmol)及TEA(0.123 mL, 0.886 mmol)之DCM(2.014 mL)溶液。混合物於室溫下攪拌15 min，及在0 °C下添加含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯(0.15g, 0.201 mmol)之DCM(2.014 mL)溶液。溶液於0°C下攪拌10 min。讓反應混合物回升至室溫並攪拌18 h，及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃色油狀物(80 mg, 23%產率)。MS(m/z)864.1(M+H)⁺

【0406】 中間物 128：(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸 4-苯甲基酯 1-((異丁醯基氧)甲基)酯

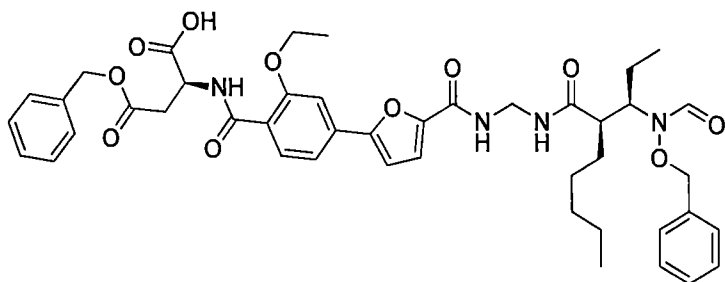


【0407】 步驟 1：(S)-4-(苯甲基氧)-2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)-4-側氧基丁酸



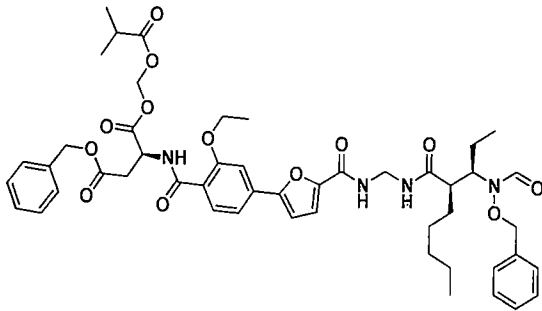
在經 N_2 脫氣之包含(S)-2-(4-溴-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(110.42g, 204 mmol)之1,4-二噁烷(681 mL)溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷)(62.3 g, 245 mmol)、乙酸鉀(60.2 g, 613 mmol)、及 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (16.69 g, 20.43 mmol)。所得混合物加熱至90 °C 6 h。再添加一份各試劑(4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷)(15 g)、乙酸鉀(15 g)、及 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (3 g))，及再於90°C下攪拌反應4 h。混合物冷卻至室溫，及攪拌一夜。加水至冷卻之反應中，粗產物混合物通過寅氏鹽填料過濾。寅氏鹽使用過量EtOAc(1 L)徹底洗滌。分層，再使用EtOAc(2 x 1 L)從水層中再萃取有機層。合併之有機層經鹽水洗滌(3x)，經 $MgSO_4$ 脫水，過濾，及濃縮。經Si純化(0-75% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之橙色油狀物(54 g, 53%產率)。MS(m/z)498.3(M+H)⁺

【0408】 步驟 2：(S)-4-(苯甲基氧)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)-4-側氧基丁酸



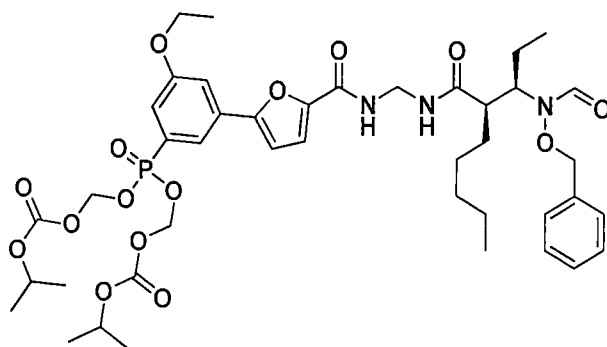
在包含(S)-4-(苯甲氧基)-2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)-4-側氧基丁酸(1.714 g, 3.45 mmol)之1,4-二噁烷(7.66 mL): 2M Na₂CO₃(7.66 mL)溶液中添加N-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)-5-溴呋喃-2-羧醯胺(1.2 g, 2.297 mmol)、及 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(0.188 g, 0.230 mmol)。反應於氮氣下加熱至50 °C 1 h。反應倒至水中，使用EtOAc(3x100mL)萃取。合併之有機層經鹽水洗滌，經硫酸鈉及脫色C脫水，通過寅氏鹽填料過濾，使用EtOAc 3x洗滌。濾液真空濃縮，溶於水(200 mL)，使用1N HCl(20mL)處理，此時產物沉澱析出。溶液於室溫下攪拌1h，此時過濾，使用己烷 2x洗滌及抽吸過濾乾燥一夜，產生標題化合物之無色固體(1.58 g, 85%產率)。MS(m/z)813.6(M+H)⁺

【0409】 步驟 3: (S)- 2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸 4-苯甲基酯 1-((異丁醯基氧)甲基)酯

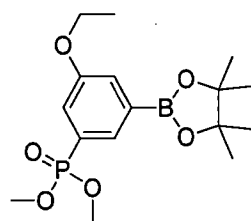


在包含(S)-4-(苯甲氧基)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)-4-側氧基丁酸(200 mg, 0.246 mmol)之DMF(2.5mL)溶液中添加碳酸鈉(104 mg, 0.984 mmol)，然後添加異丁酸氯甲基酯(124 µl, 0.984 mmol)。反應於密封管中，於室溫下攪拌18 h。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之淡黃色油狀物(198 mg, 88%產率)。MS(m/z)914.7(M+H)⁺

【0410】 中間物 129: 二碳酸(((3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)磷醯基)雙(氧))雙(亞甲基)二異丙基酯

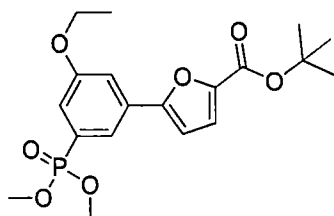


【0411】 步驟 1：(3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)膦酸二甲基酯



取包含(3-溴-5-乙氧基苯基)膦酸二甲基酯(12.6g, 40.8 mmol)之1,4-二噁烷(163 mL)溶液，讓N₂ 鼓泡通過脫氣10 min。添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷)(11.39 g, 44.8 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(3.00 g, 3.67 mmol)、及乙酸鉀(12.00 g, 122 mmol)，混合物再脫氣5 min。混合物隨後加熱至90 °C 12 h。加水，混合物經過寅氏鹽過濾，使用EtOAc洗滌。分相，有機相使用EtOAc(2x)萃取。合併之有機層經鹽水洗滌，經MgSO₄脫水，過濾，及於矽石上濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之橙色油狀物(16.4 g, ~100%產率)。MS(m/z)357.1(M+H)⁺

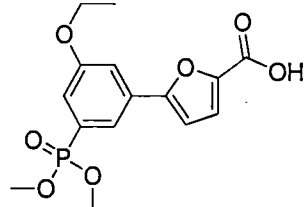
【0412】 步驟 2：5-(3-(二甲氧基磷鹽基)-5-乙氧基苯基)呋喃-2-羧酸第三丁基酯



取含(3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)膦酸二甲基酯(16.38 g, 46.0 mmol)之1,4-二噁烷(184 mL)溶液，讓N₂ 鼓泡通過脫氣10 min。添加5-溴呋喃-2-羧酸第三丁基酯(12.50 g, 50.6 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(2.066 g, 2.53 mmol)、及碳酸鈉(138 mL, 138 mmol)，混

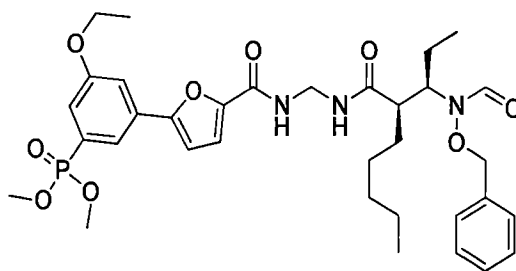
合物進一步脫氣5 min。混合物隨後加熱至50 °C 30min。加水，混合物使用EtOAc(3x)萃取。合併之萃液經鹽水洗滌(3x)，經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之褐色油狀物(16.5 g, 85%產率)。MS(m/z)397.1(M+H)⁺

【0413】 步驟 3：5-(3-(二甲氧基磷醯基)-5-乙氧基苯基)呋喃-2-羧酸



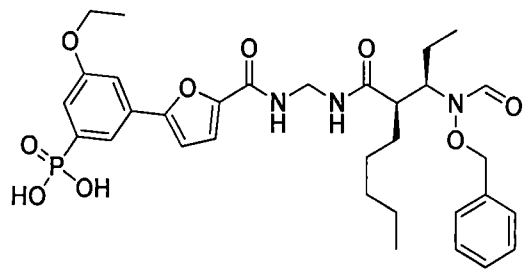
在0°C之5-(3-(二甲氧基磷醯基)-5-乙氧基苯基)呋喃-2-羧酸第三丁基酯(16.23 g, 40.9 mmol)之DCM(512 mL)攪拌溶液中慢慢添加TFA(95 mL, 1228 mmol)。讓所得混合物經過2 h回升至室溫，及於室溫下攪拌2 h。混合物冷卻，下降至0°C。慢慢添加飽和NaHCO₃水溶液直到反應混合物之pH高於8為止。蒸發DCM，有機相使用EtOAc(2x)萃取。合併之萃液經鹽水洗滌，經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮至乾。固體溶於醚中，及攪拌5 min，過濾及乾燥，產生標題化合物之褐/灰色固體(9.9 g, 72%產率)。MS(m/z)340.9(M+H)⁺

【0414】 步驟 4：(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸二甲基酯



在包含5-(3-(二甲氧基磷醯基)-5-乙氧基苯基)呋喃-2-羧酸(0.544 g, 1.6 mmol)之MeCN(8.00 mL)溶液中添加HATU(0.669 g, 1.760 mmol)、DIPEA(1.118 mL, 6.40 mmol)、及(R)-N-(胺基甲基)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺(0.56 g, 1.602 mmol)，於室溫下攪拌一夜。加水，使用EtOAc萃取反應，經Na₂SO₄脫水及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之褐色油狀物(0.5 g, 47%產率)。MS(m/z)672.3(M+H)⁺

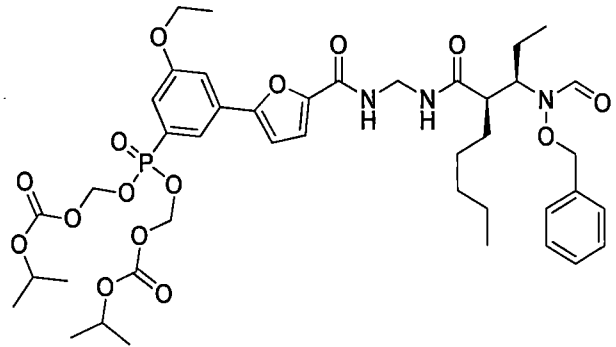
【0415】 步驟 5：(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸



在0 °C與N₂下之包含(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸二甲基酯(0.5 g, 0.744 mmol)之MeCN(1.489 mL)及DCM(5.95 mL)溶液中添加溴三甲基矽烷(0.483 mL, 3.72 mmol)。反應於0 °C下攪拌5 min.，然後於室溫下1 hr。反應再次冷卻至0 °C，使用1N HCl(~5 mL)中止反應。反應再使用EtOAc萃取，經Na₂SO₄脫水及濃縮，產生標題化合物之淺黃色脆弱泡沫狀物(0.4 g, 83%產率)。

MS(m/z)644.3(M+H)⁺

【0416】 步驟 6：二碳酸(((3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)磷醯基)雙(氧))雙(亞甲基)二異丙基酯

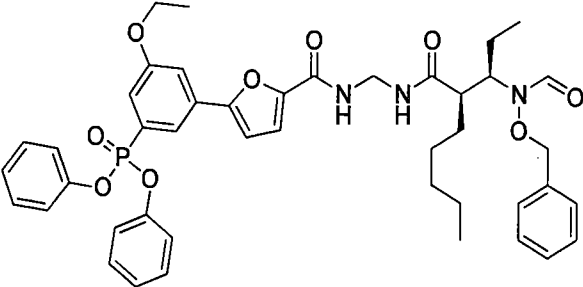


在包含(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸(0.125 g, 0.194 mmol)之DMF(1 mL)溶液中添加碳酸氯甲基酯異丙基酯(0.103 mL, 0.777 mmol)及碳酸鉀(0.107 g, 0.777 mmol)。反應於60 °C下攪拌一夜。反應冷卻，加水，及使用EtOAc萃取反應。有機層使用水、鹽水洗滌，經Na₂SO₄脫水及濃縮。經Si純化(0-100%

EtOAc/Hex)，產生標題化合物之澄清泡沫狀物(40 mg, 24%產率)。

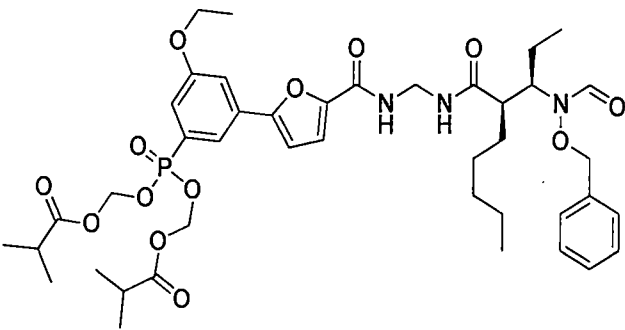
MS(m/z)876.3(M+H)⁺

【0417】 中間物 130：(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸二苯基酯



在包含(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸(0.1 g, 0.155 mmol)之DCM(1.554 mL)溶液中添加草醯氯(0.030 mL, 0.342 mmol)及DMF(2滴)。反應於室溫下攪拌2 h。反應濃縮成脆弱泡沫狀物。添加苯酚(0.029 g, 0.311 mmol)至該泡沫物中，反應溶於DCM(1.5 mL)及於冰浴中冷卻。慢慢添加TEA(0.043 mL, 0.311 mmol)，及讓反應回升至室溫一夜。添加水與DCM，及分層。有機層通過疏水性濾筒及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之澄清泡沫狀物(13 mg, 11%產率)。MS(m/z)796.4(M+H)⁺

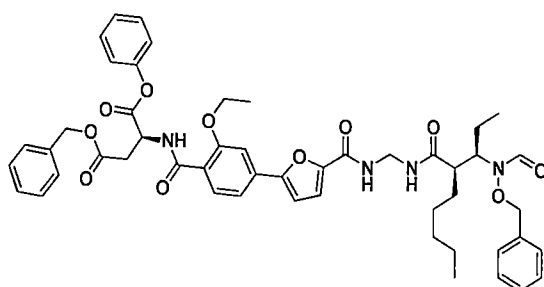
【0418】 中間物 131：雙(2-甲基丙酸)(((3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)磷醯基)雙(氧))雙(亞甲基)酯



在包含(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸(0.175 g, 0.272 mmol)之DMF(1.4 mL)溶液中添加異丁酸氯甲基酯(0.076 mL, 0.598 mmol)、及碳酸鉀(0.083 g,

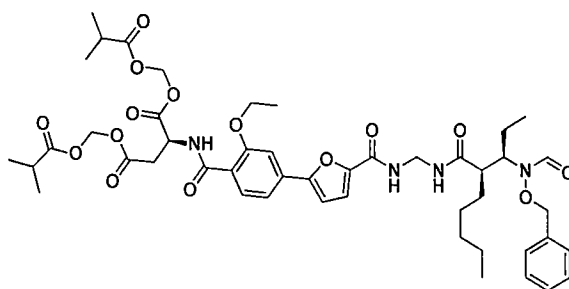
0.598 mmol)。反應於60 °C下攪拌一夜。添加異丁酸氯甲基酯(0.076 mL, 0.598 mmol)及碳酸鉀(0.083 g, 0.598 mmol)，反應於60 °C下攪拌24 h，然後於室溫下48 h。加水，並使用EtOAc萃取反應。有機層使用鹽水洗滌，經Na₂SO₄脫水及濃縮。經Si純化(0-70% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之澄清泡沫狀物(55 mg, 10%產率)。MS(m/z)844.4(M+H)⁺

【0419】 中間物 132：(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸 4-苯甲基酯 1-苯基酯

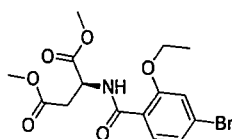


在含(S)-4-(苯甲基氧)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)-4-側氧基丁酸(120 mg, 0.148 mmol)之DCM(1.5 mL)冷卻溶液中添加甲磺醯氯(12.65 µl, 0.162 mmol)及1-甲基咪唑(23.53 µl, 0.295 mmol)。反應攪拌30 min後才添加苯酚(13.9 mg, 0.15 mmol)。讓反應回升至室溫一夜。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(45 mg, 34%產率)。MS(m/z)889.6(M+H)⁺

【0420】 中間物 133：(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸雙((異丁醯基氧)甲基)酯

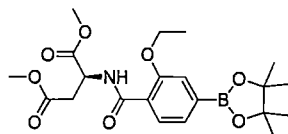


【0421】 步驟 1：(S)-2-(4-溴-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二甲基酯



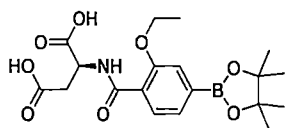
在包含4-溴-2-乙氧基苯甲酸(43.27 g, 177 mmol)、(S)-2-胺基琥珀酸二甲基酯鹽酸鹽(36.6 g, 185 mmol)、及TEA(73.8 mL, 530 mmol)之DCM(420 mL)懸浮液(置入水槽中，以避免升溫)中滴加T3P(50% wt之EtOAc溶液)(150 mL, 252 mmol)(歷時1h 10 min.)。添加完畢後，反應於室溫下攪拌2 h。反應使用DCM稀釋，使用水、1N HCl、然後使用sat. NaHCO₃洗滌。有機層經MgSO₄脫水及濃縮。經Si純化(0-50% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃色油狀物(62.7 g, 91%產率)。MS(m/z)388.0(M)⁺/390.0(M+2H)⁺

【0422】 步驟 2：(S)-2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二甲基酯



取含(S)-2-(4-溴-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二甲基酯(31.93 g, 82 mmol)、雙聯頻哪醇硼酸酯(25.06 g, 99 mmol)、乙酸鉀(33 g, 336 mmol)、及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(2.69 g, 3.29 mmol)之1,4-二噁烷(300 mL)混合物於80 °C下攪拌10 h。反應冷卻，添加己烷(~800 mL)，反應通過矽膠填料過濾。使用EtOAc/hex(1/3)洗滌矽膠，直到所有產物析出為止。濾液濃縮，產生標題化合物之褐色油狀物(148 g, 89%產率)。MS(m/z)436.2(M+H)⁺

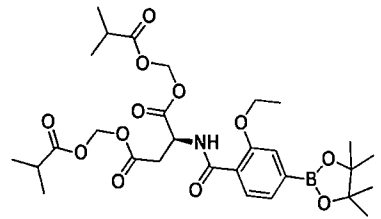
【0423】 步驟 3：(S)-2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸



在包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二甲基酯(1.88 g, 4.32 mmol)之THF(32.4 mL)：水(10.80 mL)

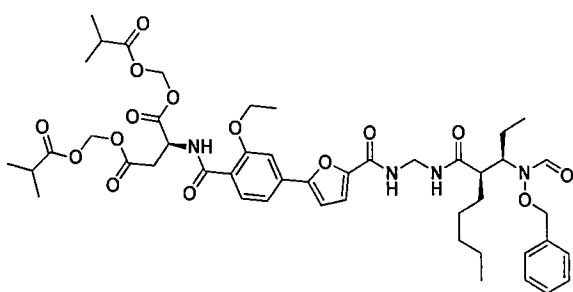
溶液中添加LiOH(0.310 g, 12.96 mmol)。反應於室溫下攪拌1h，及濃縮。使用HCl酸化水溶液至pH = 4。有白色膠質物形成，使用EtOAc(3x20mL)萃取。合併有機層，及使用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，及濃縮，產生標題化合物(1.4 g, 80%產率)。MS(m/z)408.1(M+H)⁺

【0424】 步驟 4：(S)-2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸雙((異丁醯基氧)甲基)酯



在包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸(200 mg, 0.491 mmol)及K₂CO₃(136 mg, 0.982 mmol)DMF(1 mL)溶液中添加異丁酸氯甲基酯(124 μl, 0.982 mmol)及碘化鈉(73.6 mg, 0.491 mmol)。反應於室溫下攪拌一夜。再添加K₂CO₃(136 mg, 0.982 mmol)、異丁酸氯甲基酯(124 μl, 0.982 mmol)、及碘化鈉(73.6 mg, 0.491 mmol)，及攪拌反應48 h。反應倒至水中，使用EtOAc(3x50mL)萃取。合併之有機層經鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，通過小矽石填料過濾，濃縮及乾燥，產生標題化合物之黃色油狀物(295 mg, 99%產率)。MS(m/z)608.4(M+H)⁺

【0425】 步驟 5：(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸雙((異丁醯基氧)甲基)酯

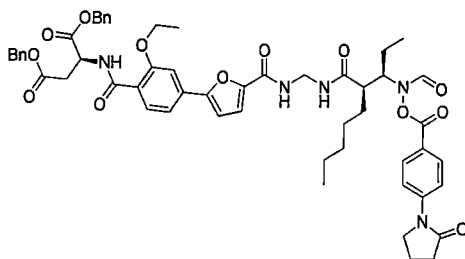


取包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸雙((異丁醯基氧)甲基)酯(128 mg, 0.211 mmol)、N-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)-5-溴呋喃-2-

羧醯胺(100 mg, 0.191 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(15.63 mg, 0.019 mmol)、及K₂CO₃(26.5 mg, 0.191 mmol)之1,4-二噁烷(718 µl):水(239 µl)溶液於室溫下攪拌1h。添加(S)-2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸雙((異丁醯基氧)甲基)酯(128 mg, 0.211 mmol), 及攪拌1 h。反應倒至水中, 使用EtOAc(3x50mL)萃取。合併之有機相使用鹽水洗滌, 經硫酸鈉脫水, 過濾, 及真空濃縮。經Si純化(0-60% EtOAc/Hex), 產生標題化合物之無色固體(25 mg, 14%產率)。

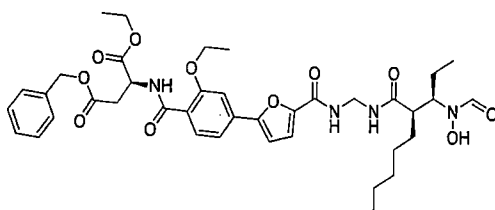
MS(m/z)923.8(M+H)⁺

【0426】 中間物 134 : (S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯

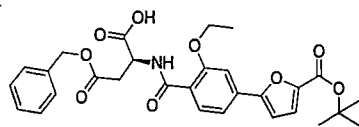


取包含4-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯甲酸(0.035 g, 0.171 mmol)、HATU(0.071 g, 0.187 mmol)、及DIPEA(0.129 mL, 0.738 mmol)之DCM(2.5 mL)溶液於室溫下攪拌20分鐘。添加(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(0.2 g, 0.246 mmol), 及於室溫下攪拌反應一夜。加水, 並使用EtOAc萃取反應。有機層經Na₂SO₄脫水及濃縮。經Si純化(0-80% EtOAc/Hex), 產生標題化合物之黃色固體(100 mg, 58%產率)。MS(m/z)500.6(M/2+H)⁺

【0427】 中間物 135 : (S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸 4-苯甲基酯 1-乙基酯

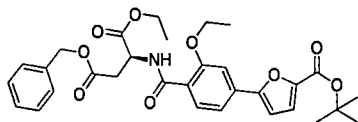


【0428】 步驟 1：(S)-4-(苯甲基氧)-2-(4-(5-(第三丁氧基羰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)-4-側氧基丁酸



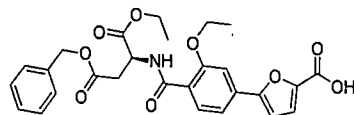
使N₂ 鼓泡通過包含(S)-4-(苯甲基氧)-2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)-4-側氧基丁酸(5.00 g, 10.05 mmol)之1,4-二噁烷(67.0 mL)溶液30 min。添加5-溴呋喃-2-羧酸第三丁基酯(2.73 g, 11.06 mmol)及PdCl₂(dppf)(0.452 g, 0.553 mmol)，然後添加碳酸鈉(1 M)(30.2 mL, 30.2 mmol)。所得混合物於N₂下加熱至50 °C 15 min。添加過量水，混合物冷卻至室溫。添加EtOAc(200 mL)及水(200 mL)，及分相。有機相經鹽水洗滌，合併之水相使用EtOAc萃取(200 mL)。合併之有機層經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之橙色油狀物(1.8 g, 33%產率)。MS(m/z)538.2(M+H)⁺

【0429】 步驟 2：(S)-2-(4-(5-(第三丁氧基羰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸 4-苯甲基酯 1-乙基酯



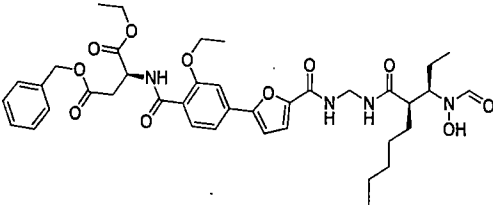
取乙基碘(1.076 mL, 13.32 mmol)加至包含(S)-4-(苯甲基氧)-2-(4-(5-(第三丁氧基羰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)-4-側氧基丁酸(1.79g, 3.33 mmol)及碳酸鉀(2.301 g, 16.65 mmol)之DMF(16.65 mL)攪拌漿液中。混合物於室溫下攪拌18 h。添加水與EtOAc，有機相使用鹽水(3x)洗滌。合併之洗液使用EtOAc萃取，萃液與經過洗滌之EtOAc層合併。合併之有機相經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(1.5 g, 76%產率)。MS(m/z)566.3(M+H)⁺

【0430】 步驟 3：(S)-5-(4-((4-(苯甲基氧)-1-乙氧基-1,4-二側氧基丁烷-2-基)胺甲醯基)-3-乙氧基苯基)呋喃-2-羧酸



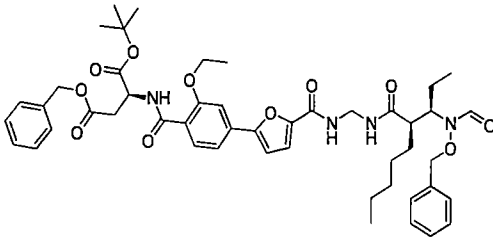
慢慢添加TFA(5.97 mL, 77 mmol)至0°C之包含(S)-2-(4-(5-(第三丁氧基羰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸4-苯甲基酯1-乙基酯(1.46 g, 2.58 mmol)之DCM(7.82 mL)攪拌溶液中。所得混合物於0 °C下攪拌30 min，使其回升至室溫。4 h後，混合物濃縮(與PhMe共沸數次)，產生標題化合物之褐色固體(1.4 g, ~100%產率)。MS(m/z)510.1(M+H)⁺

【0431】 步驟 4：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸 4-苯甲基酯 1-乙基酯

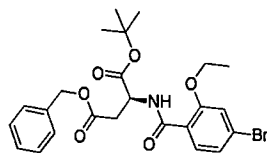


在包含(R)-N-(胺基甲基)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺(0.784 g, 3.02 mmol)之DMF(13.7 mL)溶液中添加CDI(0.512 g, 3.16 mmol)。混合物攪拌1 h。添加(S)-5-(4-((4-(苯甲基氧)-1-乙氧基-1,4-二側氧基丁烷-2-基)胺甲醯基)-3-乙氧基苯基)呋喃-2-羧酸(1.4 g, 2.75 mmol)。混合物攪拌18 h。添加EtOAc，有機相依序使用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌。合併之洗液使用EtOAc萃取(1x)。合併EtOAc層，經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。粗產物材料溶於MeOH及水中，及加熱至回流18 h及濃縮。經Si純化(0-10% MeOH/DCM)，產生標題化合物之褐色泡沫狀物(1.04 g, 51%產率)。MS(m/z)751.2(M+H)⁺

【0432】 中間物 136：(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸 4-苯甲基酯 1-第三丁基酯

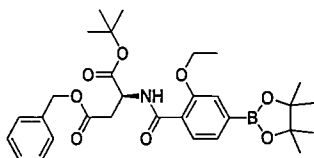


【0433】 步驟 1：(S)-2-(4-溴-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸 4-苯甲基酯 1-第三丁基酯



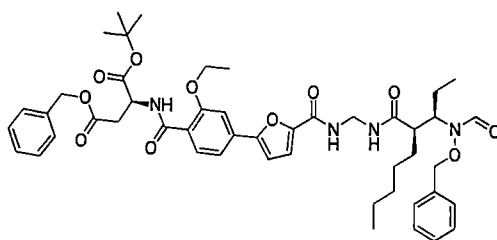
取DIPEA(7.48 mL, 42.8 mmol)加至包含4-溴-2-乙氧基苯甲酸(3.5 g, 14.28 mmol)、(S)-4-(苯甲基氧)-1-(第三丁氧基)-1,4-二側氧基丁烷-2-銨化氯(4.96 g, 15.71 mmol)、及HATU(6.52 g, 17.14 mmol)之DMF(40 mL)攪拌溶液中。所得溶液於室溫下攪拌1 h。依序添加水與EtOAc。有機相經鹽水洗滌(2x)。合併之洗液使用EtOAc回萃取。合併之有機層經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色油狀物(7.03 g, 100%產率)。MS(m/z)506.0(M+H)⁺

【0434】 步驟 2：(S)-2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸 4-苯甲基酯 1-第三丁基酯



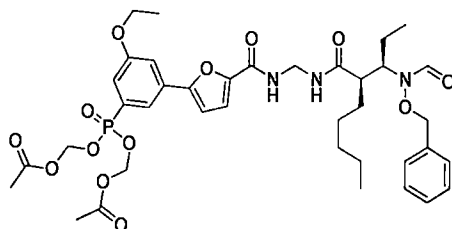
在經過N₂脫氣之包含(S)-2-(4-溴-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸4-苯甲基酯1-第三丁基酯(7.03g, 13.88 mmol)之1,4-二噁烷(69.4 mL)溶液中添加雙聯頻哪醇硼酸酯(4.23 g, 16.66 mmol)、乙酸鉀(4.09 g, 41.6 mmol)、及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(1.134 g, 1.388 mmol)。所得混合物加熱至90 °C 12 h。添加水至冷卻之反應中，粗產物混合物通過寅氏鹽填料過濾。使用過量EtOAc(1 L)徹底洗滌寅氏鹽。分層，再使用EtOAc(2 x 1 L)從水層中萃取出有機層。合併之有機層經鹽水洗滌(3x)，經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色油狀物(1.14 g, 6%產率)。MS(m/z)554.4(M+H)⁺

【0435】 步驟 3：(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸 4-苯甲基酯 1-第三丁基酯



在包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸4-苯甲基酯1-第三丁基酯(1.14g, 0.824 mmol)、N-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)-5-溴呋喃-2-羧醯胺(0.473 g, 0.906 mmol)、及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(0.037 g, 0.045 mmol)之1,4-二噁烷(4.12 mL)溶液中添加碳酸鈉(2.472 mL, 2.472 mmol)。所得混合物於室溫下攪拌15 min。依序添加水與EtOAc。有機相經鹽水洗滌(2x)。合併之洗液使用EtOAc回萃取。合併之有機層經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃褐色固體(379 mg, 41%產率)。MS(m/z)869.6(M+H)⁺

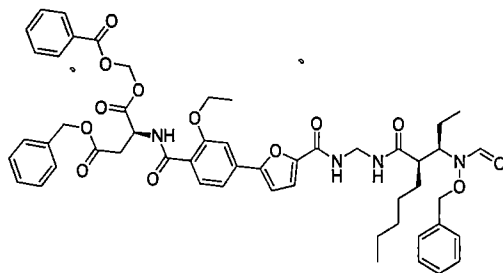
【0436】 中間物 137：二乙酸(((3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)磷醯基)雙(氧))雙(亞甲基)酯



在包含(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)磷酸(0.135 g, 0.210 mmol)之MeCN(1 mL)溶液中添加乙酸溴乙基酯(0.048 g, 0.315 mmol)及DIPEA(0.055 mL, 0.315 mmol)。反應於60 °C下攪拌18 h。加水，及使用EtOAc萃取反應，經Na₂SO₄脫水及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃褐色固體(63 mg, 38%產率)。MS(m/z)788.3(M+H)⁺

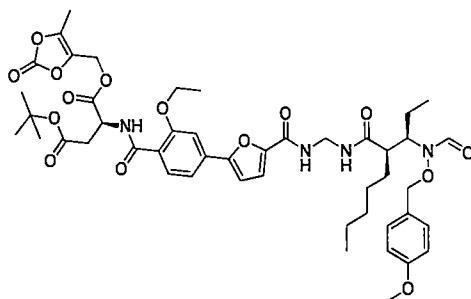
【0437】 中間物 138：(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸

1-((苯甲醯基氧)甲基)酯 4-苯甲基酯

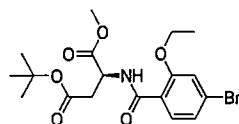


在包含(S)-4-(苯甲基氧)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)-4-側氧基丁酸(200 mg, 0.246 mmol)及碳酸鈉(104 mg, 0.984 mmol)之DMF(2.5 mL)溶液中添加苯甲酸氯甲基酯(136 μ l, 0.984 mmol)，及於室溫下攪拌18 h。反應倒至水中，使用EtOAc(3x50mL)萃取。合併之有機層使用水與鹽水洗滌後，經硫酸鈉脫水，及通過矽石填料過濾，及濃縮，產生標題化合物之褐色油狀物(264 mg, 74%產率)。MS(m/z)947.8(M+H)⁺

【0438】 中間物 139：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基苯甲基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸 4-第三丁基酯 1-((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)酯



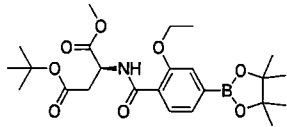
【0439】 步驟 1：(S)-2-(4-溴-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸 4-第三丁基酯 1-甲基酯



取包含4-溴-2-乙氧基苯甲酸(1.07 g, 4.37 mmol)、HATU(1.826 g, 4.80 mmol)及DIPEA(0.839 mL, 4.80 mmol)於MeCN(22 mL)中攪拌之溶液攪拌30 min。添加(S)-2-胺基琥珀酸4-第三丁基酯1-甲基酯鹽酸鹽(1.047 g, 4.37 mmol)之DMF(50 mL)。反應於室溫下攪拌2h，及倒至水中，使用EtOAc(3x100mL)

萃取。合併之有機層經鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，通過寅式鹽填料過濾，及真空濃縮成無色油狀物。經Si純化(10-80% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色油狀物(683 mg, 36%產率)。MS(m/z)430.1(M+H)⁺

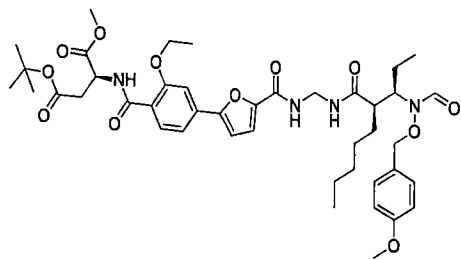
【0440】 步驟 2：(S)-2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸 4-第三丁基酯 1-甲基酯



取包含(S)-2-(4-溴-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸4-第三丁基酯1-甲基酯(686 mg, 1.594 mmol)、雙聯頻哪醇硼酸酯(607 mg, 2.391 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(52.1 mg, 0.064 mmol)、及乙酸鉀(469 mg, 4.78 mmol)之1,4-二噁烷(8 mL)溶液於100 °C下攪拌18h。添加雙聯頻哪醇硼酸酯(607 mg, 2.391 mmol)及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(52.1 mg, 0.064 mmol)，及於110 °C下攪拌1h。反應冷卻，及倒至水中，使用EtOAc(3x50mL)萃取。合併之有機層經鹽水洗滌，經硫酸鈉及脫色C脫水，及通過短矽石填料過濾。濾液濃縮及乾燥一夜，產生標題化合物之黃色油狀物(827 mg, 98%產率)。

MS(m/z)478.3(M+H)⁺

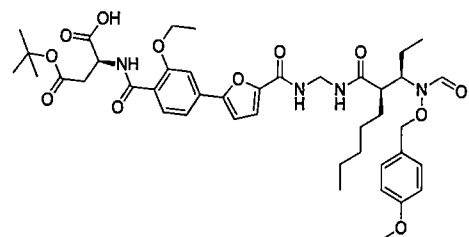
【0441】 步驟 3：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基苯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸 4-第三丁基酯 1-甲基酯



在包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸4-第三丁基酯1-甲基酯(587 mg, 1.231 mmol)之1,4-二噁烷(3 mL)：2M Na₂CO₃(3 mL)溶液中添加5-溴-N-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基苯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-羧醯胺(618 mg, 1.119 mmol)、及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(91 mg, 0.112 mmol)。反應於50°C下攪拌1h及於70°C下

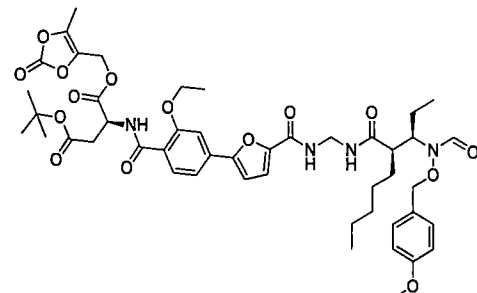
1h。反應冷卻至室溫，倒至水中，使用EtOAc(3x)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水及通過矽石填料過濾，及濃縮。經Si純化(0-80% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色油狀物(250 mg, 27%產率)。MS(m/z)823.6(M+H)⁺

【0442】 步驟 4：(S)-4-(第三丁氧基)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基苯甲基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)-4-側氧基丁酸



在包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基苯甲基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸4-第三丁基酯1-甲基酯(250 mg, 0.304 mmol)之THF(2278 μ l)：水(759 μ l)溶液中添加LiOH(22 mg, 0.911 mmol)。反應於室溫下攪拌18h。反應加水稀釋，使用1N HCl酸化，然後使用EtOAc(3x25mL)萃取。合併之有機層使用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，及真空濃縮，產生標題化合物之黃色油狀物(200 mg, 81%產率)。MS(m/z)809.7(M+H)⁺

【0443】 步驟 5：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基苯甲基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸4-第三丁基酯1-((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)酯

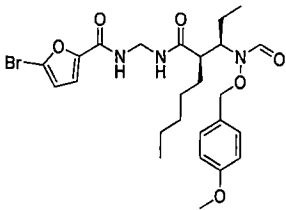


在包含(S)-4-(第三丁氧基)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基苯甲基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)-4-側氧基丁酸(200 mg, 0.247 mmol)之DMF(1236 μ l)溶液中添加4-(氯甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(108 μ l, 0.989 mmol)及碳酸鈉(105 mg, 0.989

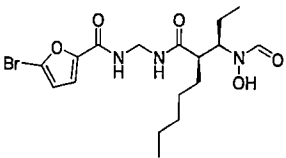
mmol)。反應攪拌18 h。反應倒至水中，使用EtOAc(3x50mL)萃取。合併之有機層經鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(50 mg, 22%產率)。

MS(m/z)922.8(M+H)⁺

【0444】 中間物 140: 5-溴-N-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基苯甲基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)呋喃-2-羧醯胺



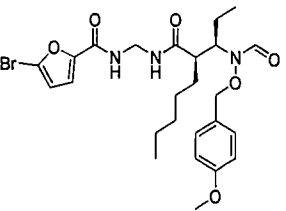
【0445】 步驟 1: 5-溴-N-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)呋喃-2-羧醯胺



取包含5-溴呋喃-2-羧酸(3 g, 15.71 mmol)、HATU(6.57 g, 17.28 mmol)、及 DIPEA(3.02 mL, 17.28 mmol)之MeCN(79 mL)溶液攪拌30 min。添加含 (R)-N-(胺基甲基)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺(4.07 g, 15.71 mmol)之DMF(100mL)及於室溫下攪拌反應2h。反應倒至水中，使用 EtOAc(3x100mL)萃取。合併之有機層經鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，通過寅式鹽填料過濾，及真空濃縮成淡橙色固體。固體懸浮於乙醚中，攪拌30min，過濾，及乾燥，產生標題化合物之無色固體(4.9 g, 72%產率)。

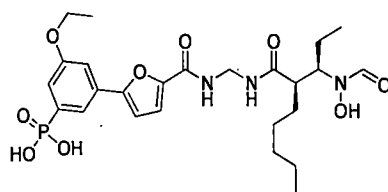
MS(m/z)432.1(M+H)⁺

【0446】 步驟 2: 5-溴-N-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基苯甲基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)呋喃-2-羧醯胺

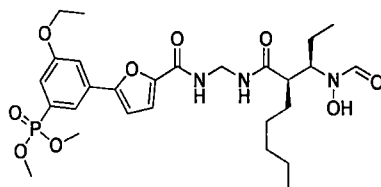


取包含5-溴-N-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)呋喃-2-羧醯胺(1g, 2.313 mmol)、1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(345 μ L, 3.47 mmol)及DIPEA(1010 μ L, 5.78 mmol)之DCM(11.6 mL)溶液於室溫下攪拌18 h。添加DMF(20mL)及加熱至90 $^{\circ}$ C 1h。添加NaI(觸媒量)後，添加1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(345 μ L, 3.47 mmol)。反應攪拌18 h及加熱至110 $^{\circ}$ C 2 h。反應冷卻至室溫及倒至水中，使用EtOAc(3x50mL)萃取。合併之有機層經鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，及經矽石填料過濾。濾液真空濃縮，產生標題化合物之橙色油狀物(618 mg, 48%產率)。MS(m/z)552.2(M+H)⁺

【0447】 中間物 141：(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸



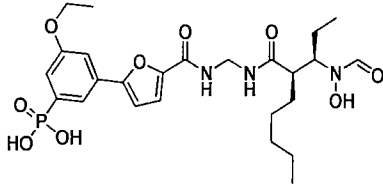
【0448】 步驟 1：(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二甲基酯



取含5-(3-(二甲氧基磷醯基)-5-乙氧基苯基)呋喃-2-羧酸(21.24 g, 62.4 mmol)之MeCN(200 mL)溶液依序經TEA(12.18 mL, 87 mmol)與HATU(24.92 g, 65.5 mmol)處理，及攪拌反應20分鐘。於另一個2 L燒瓶中，取(R)-N-(胺基甲基)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺(17.32 g, 66.8 mmol)懸浮於MeCN(200 mL)中，依序添加TEA(24 mL, 174 mmol)與TMSCl(16.75 mL, 131 mmol)。反應隨後浸入冰浴中20分鐘。慢慢(~25 min.)添加上述HATU加合物溶液至該胺矽烷混合物中。離開冰浴，攪拌反應1.5 h。添加TBAF(1M THF溶液)(250 mL, 250 mmol)，及攪拌反應20 min後，濃縮。在殘質中添加水(700 mL)及攪拌20分鐘。過濾收集固體，及使用水洗滌。水層使用DCM(300 mL)

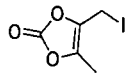
萃取。使用DCM層來溶解上述收集之固體，並通過疏水性濾筒及濃縮。經Si純化(依序使用0-100% EtOAc/Hex及0-10% MeOH/DCM)，產生與雜質混合之標題化合物。該物質再溶於DCM(350 mL)，依序使用水、0.5 N HCl、然後再使用水(2x)洗滌。有機層通過疏水性濾筒及濃縮。添加EtOAc(160 mL)至泡沫狀殘質中，燒瓶於設定在55°C溫度下之旋轉蒸發器上旋轉，直到泡沫狀物完全溶解為止。冷卻至室溫後，在攪拌下慢慢添加己烷。當接觸時會有一些固體形成，但攪拌幾秒鐘後隨即溶解。當固體不再消失時即停止添加己烷(~160 mL)。添加幾滴EtOAc使其剛好足以溶解固體，並攪拌反應48 h。過濾收集沉澱之固體，及風乾，產生標題化合物之無色固體(22.5 g, 62%產率)。MS(m/z)582.3(M+H)⁺

【0449】 步驟 2：(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸



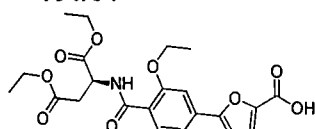
慢慢添加TMSBr(17.96 mL, 138 mmol)至0 °C之包含(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二甲基酯(26.83 g, 46.1 mmol)之DCM(370 mL)及MeCN(100 mL)溶液中。反應於0°C下攪拌5 min。離開冰浴，及攪拌反應3.5 h。再次添加TMSBr(5 mL)，及攪拌反應1.5 h。然後在激烈攪拌下快速滴加HCl(1M, 200 mL)。停止攪拌，將燒瓶浸入冰浴中10 min。傾析出液體，所得殘質使用水(3X)、MeCN(3X)洗滌。此時，殘質轉成硬固體。打破固體，使用EtOAc(2X)洗滌，及溶於溫熱MeOH。溶液趁熱過濾。濾液在攪拌下冷卻至室溫，及在攪拌下添加MeCN(440 mL)。攪拌溶液4 h，此時過濾收集所得固體，使用ACN洗滌，及風乾一夜，產生標題化合物之無色固體(15.6 g, 61%產率)。MS(m/z)554.3(M+H)⁺

【0450】 中間物 142：4-(碘甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮

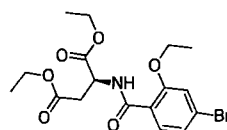


取包含4-(氯甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(0.5 g, 3.37 mmol)及碘化鈉(0.908 g, 6.06 mmol)之MeCN(1.122 mL)懸浮液於30 °C下攪拌約30 min。添加MeOH(~1 mL)，及過濾反應，使用DCM洗滌。加水，及分層。有機層使用Na₂S₂O₃溶液(2%)洗滌，並通過疏水性濾筒及濃縮，產生標題化合物之褐色油狀物(0.7 g, 87%產率)。MS(m/z)241.0(M+H)⁺

【0451】 中間物 143：(S)-5-(4-((1,4-二乙氧基-1,4-二側氧基丁烷-2-基)胺甲醯基)-3-乙氧基苯基)呋喃-2-羧酸

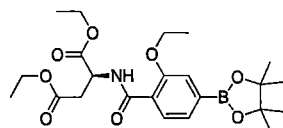


【0452】 步驟 1：(S)-2-(4-溴-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二乙基酯



在室溫之含(S)-2-胺基琥珀酸二乙基酯鹽酸鹽(5.53 g, 24.48 mmol)及4-溴-2-乙氧基苯甲酸(5 g, 20.40 mmol)之DCM(40 mL)溶液中依序添加HATU(9.31 g, 24.48 mmol)與DIPEA(10.69 mL, 61.2 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌2 h。LCMS顯示所需產物，反應混合物使用NH₄Cl aq.稀釋，及使用DCM洗滌。有機層經MgSO₄脫水，於寅式鹽(Celite)上過濾及濃縮。經Si(0-100% EtOAc/Hex)純化，產生標題化合物之淡黃色油狀物(8.1 g, 95%產率)。MS(m/z)416.0(M+H)⁺

【0453】 步驟 2：(S)-2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二乙基酯

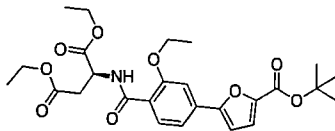


取含(S)-2-(4-溴-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二乙基酯(8.09 g, 19.43 mmol)之1,4-二噁烷(80 mL)使用N₂脫氣5分鐘。此時，添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷)(4.94 g, 19.43 mmol)、乙酸鉀(5.72 g, 58.3 mmol)、與PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(1.428 g, 1.749 mmol)，及使用N₂脫氣5分鐘，然後於N₂下加熱至90 °C 6 h。反應混合物冷卻，使用EtOAc及鹽水稀釋，及

經寅氏鹽過濾，及使用EtOAc洗滌。有機相經MgSO₄脫水，於SiO₂上過濾及濃縮。經Si(0-50% EtOAc/Hex)純化，產生標題化合物(8.5 g, 94%產率)。

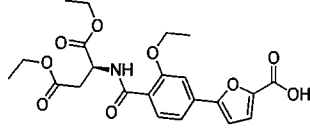
MS(m/z)464.3(M+H)⁺

【0454】 步驟 3：(S)-2-(4-(5-(第三丁氧基羰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二乙基酯



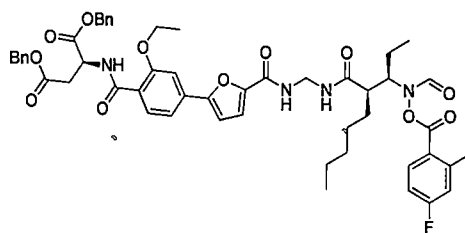
取含(S)-2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二乙基酯(8.45 g, 18.24 mmol)之1,4-二噁烷(50 mL)經過N₂脫氣10 min。此時，添加5-溴呋喃-2-羧酸第三丁基酯(4.96 g, 20.06 mmol)、碳酸鈉(54.7 mL, 54.7 mmol)、及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(0.819 g, 1.003 mmol)，及使用N₂脫氣5分鐘，然後於N₂下加熱至50 °C 20 min。反應混合物冷卻，及使用EtOAc稀釋，及使用水洗滌。水相使用EtOAc回萃取。有機相合併，經MgSO₄脫水，於SiO₂上過濾及濃縮。經Si純化(0-50% EtOAc/Hex)，產生標題化合物(6.04 g, 66%產率)。MS(m/z)504.3(M+H)⁺

【0455】 步驟 4：(S)-5-(4-((1,4-二乙氧基-1,4-二側氧基丁烷-2-基)胺甲醯基)-3-乙氧基苯基)呋喃-2-羧酸



慢慢添加TFA(27.7 mL, 360 mmol)至0°C之含(S)-2-(4-(5-(第三丁氧基羰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二乙基酯(6.04 g, 12.00 mmol)之DCM(36.3 mL)攪拌溶液中。所得混合物於0°C下攪拌30 min，並回升至室溫。4 h後，混合物濃縮(與PhMe共沸數次)，產生標題化合物之褐色固體(5.99 g, 90%產率)。MS(m/z)448.1(M+H)⁺

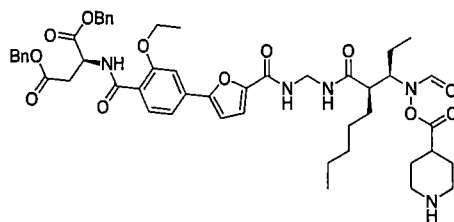
【0456】 中間物 144：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-氟-2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



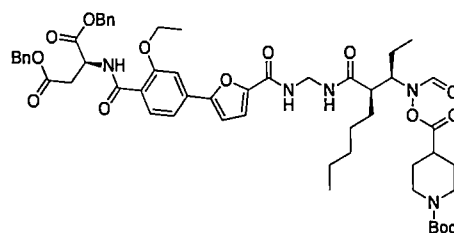
在包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(0.1 g, 0.123 mmol)及4-氟-2-甲基苯甲醯氯(0.106 g, 0.615 mmol)之MeCN(2 mL)溶液中添加TEA(0.086 mL, 0.615 mmol)。所得混合物攪拌15 min及蒸發。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之泡沫狀物(77 mg, 66%產率)。

MS(m/z)949.5(M+H)⁺

【0457】 中間物 145：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((哌啶-4-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯三氟乙酸鹽



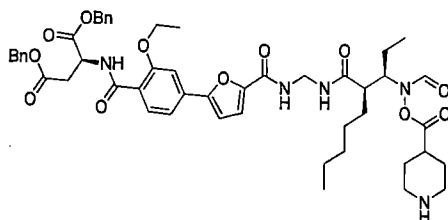
【0458】 步驟 1：(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



在包含 HATU(0.119 g, 0.314 mmol)、N-甲基嗎啉(0.069 mL, 0.627 mmol)及1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸(0.072 g, 0.314 mmol)之MeCN(1.046 mL)溶液中慢慢添加包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(0.17 g, 0.209 mmol)之MeCN(1.046 mL)溶液。所得混合物攪拌18 h及濃縮。經Si

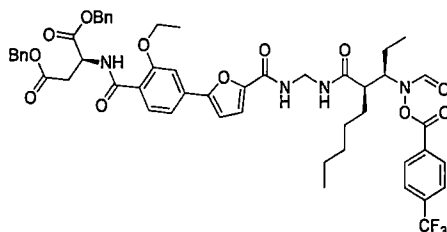
純化(30-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色油狀物(200 mg, 93%產率)。MS(m/z)1024.8(M+H)⁺

【0459】 步驟 2：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((哌啶-4-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯三氟乙酸鹽



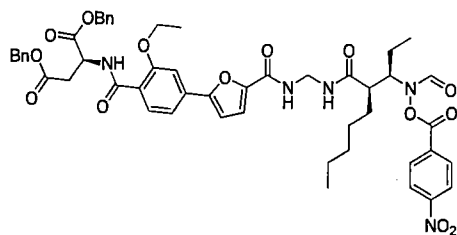
取(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(0.2 g, 0.195 mmol)溶於DCM(5 mL)，及慢慢添加TFA(1.5 mL)。混合物攪拌2 h及濃縮，產生標題化合物之澄清油狀物(200 mg, 92%產率)。MS(m/z)924.7(M+H)⁺

【0460】 中間物 146：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(三氟甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



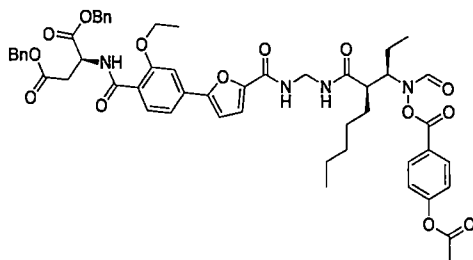
在包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(200 mg, 0.246 mmol)、2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎢六氟磷酸鹽(V)(140 mg, 0.369 mmol)、及4-(三氟甲基)苯甲酸(56.1 mg, 0.295 mmol)之MeCN(5 mL)及DMF(5 mL)溶液中添加4-甲基嗎啉(0.081 mL, 0.738 mmol)。混合物於55°C下攪拌18 h。反應混合物使用EtOAc稀釋，及使用水洗滌。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(202 mg, 79%產率)。MS(m/z)985.9(M+H)⁺

【0461】 中間物 147：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-硝基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



在包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(200 mg, 0.246 mmol)、2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲鎗六氟磷酸鹽(V)(140 mg, 0.369 mmol)、及4-硝基苯甲酸(49.3 mg, 0.295 mmol)之MeCN(5 mL)及DMF(5 mL)溶液中添加4-甲基嗎啉(0.081 mL, 0.738 mmol)。反應於55°C下攪拌18 h。反應混合物使用EtOAc稀釋，及使用水洗滌。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex，然後使用5% MeOH/EtOAc)，產生標題化合物之無色固體(192 mg, 79%產率)。MS(m/z)962.7(M+H)⁺

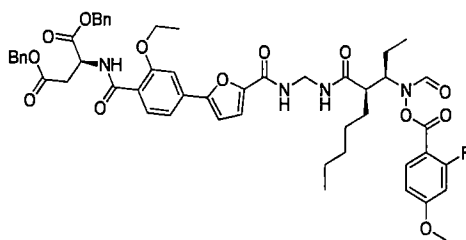
【0462】 中間物 148：(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-乙醯氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



在包含4-乙醯氧基苯甲酸(89 mg, 0.492 mmol)之MeCN(1 mL)及DMF(1 mL)溶液中添加HATU(281 mg, 0.738 mmol)及N-甲基嗎啉(0.135 mL, 1.230 mmol)。反應於室溫下攪拌15 min。添加(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(200 mg, 0.246 mmol)，及於室溫下攪拌

5 h。反應濃縮，使用DCM及水(各5 mL)稀釋，及分層。有機相通過分液器及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(166 mg, 69%產率)。MS(m/z)976.9(M+H)⁺

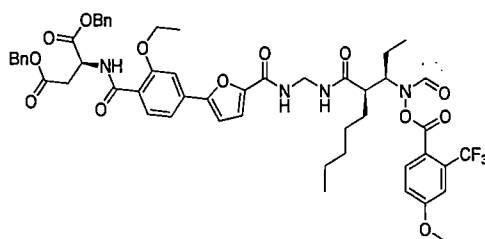
【0463】 中間物 149：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-氟-4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



在室溫之包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(96.1 mg, 0.118 mmol)、2-氟-4-甲氧基苯甲酸(24.14 mg, 0.142 mmol)、及HATU(67.4 mg, 0.177 mmol)之MeCN(0.5 mL)及DMF(0.5 mL)溶液中添加N-甲基嗎啉(0.039 mL, 0.355 mmol)。反應於50°C下攪拌18 h。混合物分溶於EtOAc與水之間，有機層使用鹽水洗滌。然後經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(109 mg, 95%產率)。

MS(m/z)965.9(M+H)⁺

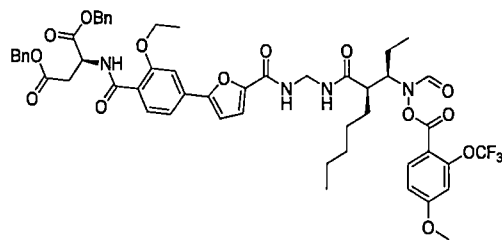
【0464】 中間物 150：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



在室溫之包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(83.1 mg, 0.102 mmol)、4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲酸(27.0 mg, 0.123 mmol)、及

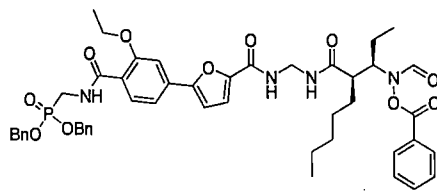
HATU(58.3 mg, 0.153 mmol)之MeCN(0.5 mL)及DMF(0.5 mL)溶液中添加N-甲基嗎啉(0.034 mL, 0.307 mmol)。反應於50°C下攪拌18 h。混合物分溶於EtOAc與水之間，有機層使用鹽水洗滌。然後經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(81 mg, 78%產率)。MS(m/z)1015.5(M+H)⁺

【0465】 中間物 151：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯

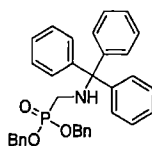


在室溫之包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(76.4 mg, 0.094 mmol)、4-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯甲酸(26.6 mg, 0.113 mmol)、及HATU(53.6 mg, 0.141 mmol)之MeCN(0.5 mL)及DMF(0.5 mL)溶液中添加N-甲基嗎啉(0.031 mL, 0.282 mmol)。反應於50°C下攪拌18 h。混合物分溶於EtOAc與水之間，有機層使用鹽水洗滌。然後經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(93 mg, 96%產率)。MS(m/z)1031.6(M+H)⁺

【0466】 中間物 152：((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)甲基)膦酸二苯甲基酯

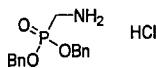


【0467】 步驟 1：((三苯甲基胺基)甲基)膦酸二苯甲基酯



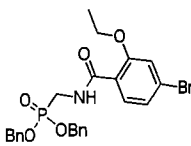
添加多聚甲醛(1.259 g, 41.9 mmol)及AcOH(0.437 mL, 7.63 mmol)至含三苯基甲烷胺(9.99 g, 38.5 mmol)之甲苯(201 mL)混合物中。反應加熱至80 °C 1 h。添加磷酸二苯甲基酯(8.42 mL, 38.1 mmol)，混合物於回流下攪拌3 h。反應冷卻至室溫及攪拌48 h。添加TEA(2.126 mL, 15.25 mmol)，混合物濃縮。經Si純化(0-50% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(18.6 g, 92%產率)。MS(m/z)534.1(M+H)⁺

【0468】 步驟 2：(雙(苯甲基氧)磷醯基)甲烷銨氯化物



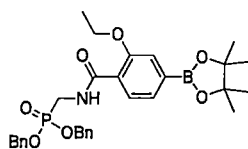
取HCl(4 M二噁烷溶液)(40.7 mL, 163 mmol)加至含((三苯基胺基)甲基)膦酸二苯甲基酯(17.39 g, 32.6 mmol)之THF(200 mL)混合物中。所得混合物於室溫下攪拌18 h及濃縮，產生標題化合物之無色固體(10.7 g, 100%產率)。MS(m/z)292.0(M+H)⁺

【0469】 步驟 3：((4-溴-2-乙氧基苯甲醯胺基)甲基)膦酸二苯甲基酯



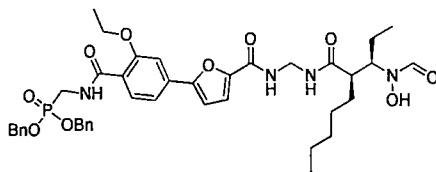
在包含 4-溴-2-乙氧基苯甲酸(7.00 g, 28.6 mmol)、(雙(苯甲基氧)磷醯基)甲烷銨氯化物(10.77 g, 32.8 mmol)、EDC(8.21 g, 42.8 mmol)、及3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(3.89 g, 28.6 mmol)之DMF(143 mL)溶液中添加N-甲基嗎啉(12.56 mL, 114 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌1 h。添加EtOAc，有機相使用飽和水(2x)及鹽水(1x)洗滌。合併之洗液使用EtOAc(1x)回萃取。合併之萃液經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(4.05 g, 22%產率)。MS(m/z)518.0(M+H)⁺

【0470】 步驟 4：((2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)甲基)膦酸二苯甲基酯



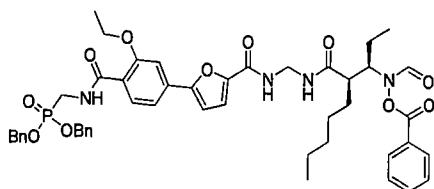
添加4,4',4'',5,5,5',5''-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷)(24.45 g, 96 mmol)、乙酸鉀(31.5 g, 321 mmol)、及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(2.62 g, 3.21 mmol)至含((4-溴-2-乙氧基苯甲醯胺基)甲基)膦酸二苯甲基酯(33.27g, 64.2 mmol)之1,4-二噁烷(321 mL)之經N₂脫氣溶液中。反應混合物加熱至100 °C 2 h。混合物冷卻至室溫。加水，粗產物混合物通過寅氏鹽填料過濾。使用過量EtOAc(1 L)徹底洗滌寅氏鹽。分層，再使用EtOAc(2 x 1 L)從水層中萃取有機層。合併之有機層經鹽水(3x)洗滌，經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(28.5 g, 79%產率)。MS(m/z)566.3(M+H)⁺

【0471】 步驟 5：((2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)甲基)膦酸二苯甲基酯



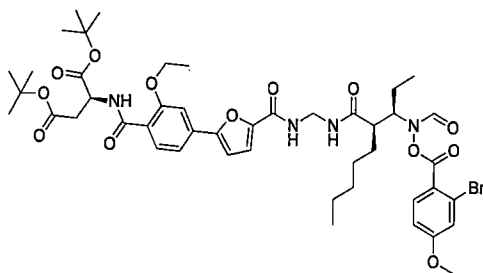
在包含((2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯甲醯胺基)甲基)膦酸二苯甲基酯(2.00g, 3.54 mmol)、5-溴-N-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)呋喃-2-羧醯胺(1.76 g, 4.07 mmol)、及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(0.159 g, 0.195 mmol)之1,4-二噁烷(17.69 mL)溶液中添加碳酸鈉(10.61 mL, 10.61 mmol)。所得混合物於70°C下攪拌5 h後，於50°C下加熱18 h。添加水與EtOAc(過量)，有機相使用水(2x)及鹽水(1x)洗滌。合併之洗液使用EtOAc(1x)回崇取。合併之有機層經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。經Si純化(0-10% MeOH/DCM)，產生標題化合物之黃褐色固體(924 mg, 33%產率)。MS(m/z)791.6(M+H)⁺

【0472】 步驟 6：((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)甲基)膦酸二苯甲基酯



在含((2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)甲基)膦酸二苯甲基酯(75 mg, 0.095 mmol)及苯甲酸酐(107 mg, 0.474 mmol)之MeCN(948 μ l)之攪拌溶液中添加TEA(66.1 μ l, 0.474 mmol)。混合物攪拌1 h後，濃縮至乾。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃褐色固體(63 mg, 74%產率)。
MS(m/z)895.6(M+H)⁺

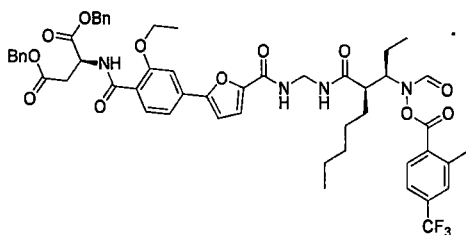
【0473】 中間物 153：(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-溴-4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯



在室溫之包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯(89.1 mg, 0.120 mmol)、2-溴-4-甲氧基苯甲酸(33.2 mg, 0.144 mmol)、及HATU(68.2 mg, 0.179 mmol)之MeCN(0.7 mL)及DMF(0.7 mL)溶液中添加N-甲基嗎啉(0.039 mL, 0.359 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌1 h，然後於50°C下16 h。混合物分溶於EtOAc與水之間後，有機層使用鹽水洗滌。然後經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃褐色固體(81 mg, 71%產率)。MS(m/z)957.9(M+H)⁺

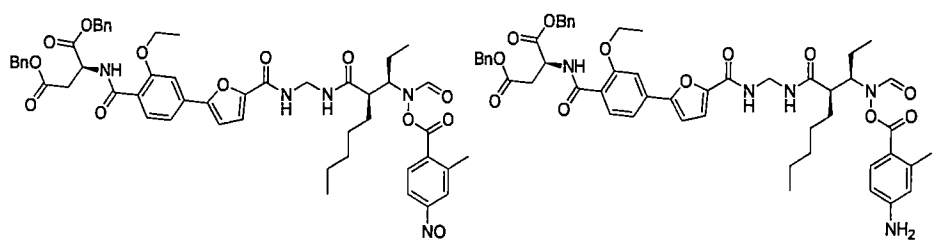
【0474】 中間物 154：(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-氯-4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯

【0475】 中間物 155 : (S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-(三氟甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯

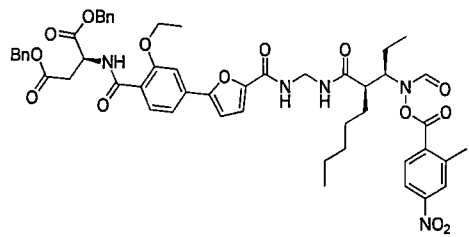


【0476】 中間物 156 : (S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-

亞硝基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸及(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-胺基-2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸

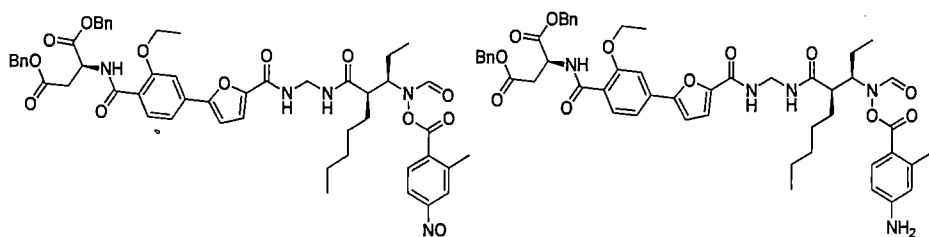


【0477】 步驟 1：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-硝基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



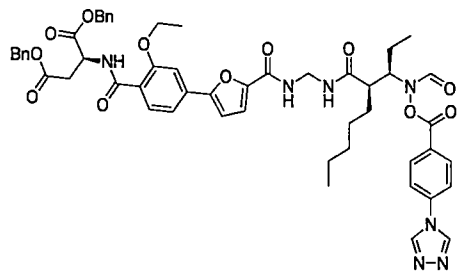
在室溫之包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(91.2 mg, 0.112 mmol)、2-甲基-4-硝基苯甲酸(24.39 mg, 0.135 mmol)、及HATU(64.0 mg, 0.168 mmol)之MeCN(0.5 mL)及DMF(0.5 mL)溶液中添加N-甲基嗎啉(0.037 mL, 0.337 mmol)。反應於50°C下攪拌16 h。混合物分溶於EtOAc與水之間後，有機層使用鹽水洗滌。然後經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物(107 mg, 98%產率)。MS(m/z)976.9(M+H)⁺

【0478】 步驟 2：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-亞硝基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸及(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-胺基-2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸



在N₂下，在包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-硝基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(107 mg, 0.110 mmol)之DCM(1 mL)溶液中添加碳載鈹(11.67 mg, 10.96 μmol)後，添加EtOH(2 mL)。燒瓶抽真空及回充N₂兩次，然後抽真空及回充H₂兩次。所得混合物於23°C下攪拌20分鐘。反應經過寅氏鹽過濾，使用EtOAc洗滌及濃縮，產生標題化合物之混合物(55 mg, 64%產率)。MS(m/z)780.6(M+H)⁺及(15 mg, 18 %產率)。MS(m/z)766.6(M+H)⁺

【0479】 中間物 157：(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯

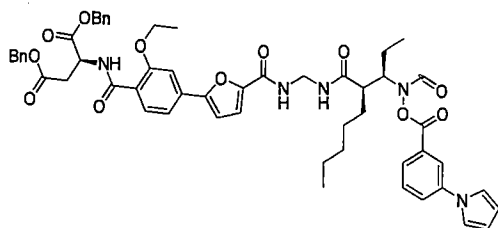


在包含4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲酸(25.6 mg, 0.135 mmol)及HATU(51.5 mg, 0.135 mmol)之MeCN(1 mL)溶液中添加DIPEA(0.064 mL, 0.369 mmol)。反應攪拌20 min，添加(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(100 mg, 0.123 mmol)，及於室溫下攪拌反應1 h。加水，並使用EtOAc萃取反應。有機層經Na₂SO₄脫水及濃縮。經Si純化(0-% EtOAc/Hex → 5%MeOH之DCM溶液)，產生標題化合物之透明泡沫狀物(101 mg, 83%產率)。

MS(m/z)984.4(M+H)⁺

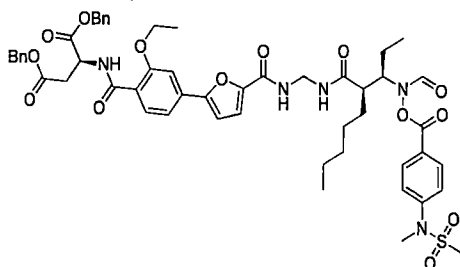
【0480】 中間物 158：(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3-(1H-吡咯-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯

甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



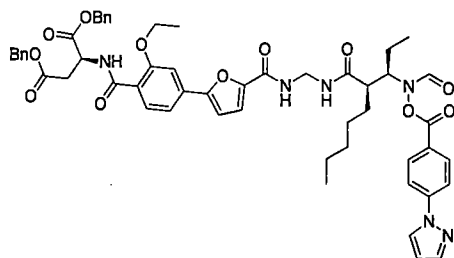
在包含3-(1H-吡咯-1-基)苯甲酸(25.3 mg, 0.135 mmol)及HATU(51.5 mg, 0.135 mmol)之MeCN(1 mL)溶液中添加DIPEA(0.064 mL, 0.369 mmol)。反應攪拌20 min，添加(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(100 mg, 0.123 mmol)，及於室溫下攪拌反應18 h。加水，並使用EtOAc萃取反應。有機層經Na₂SO₄脫水及濃縮。經Si純化(0-85% EtOAc/Hex)，然後使用逆相Si-C18純化(0-90%水，含0.1% TFA/MeCN)，產生標題化合物之灰白色固體(76 mg, 63%產率)。MS(m/z)982.4(M+H)⁺

【0481】 中間物 159：(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(N-甲基甲基磺醯胺基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



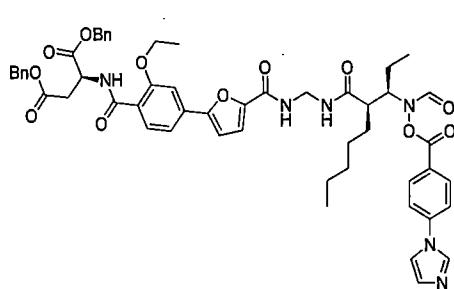
在包含4-(N-甲基甲基磺醯胺基)苯甲酸(31.0 mg, 0.135 mmol)及HATU(51.5 mg, 0.135 mmol)之MeCN(1 mL)溶液中添加DIPEA(0.064 mL, 0.369 mmol)。反應攪拌20 min，添加(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(100 mg, 0.123 mmol)，及於室溫下攪拌反應1 h。加水，並使用EtOAc萃取反應。有機層經Na₂SO₄脫水及濃縮。經Si純化(0-85% EtOAc/Hex)，然後使用逆相Si-C18純化(0-90%水，含0.1% TFA/MeCN)，產生標題化合物之灰白色固體(85 mg, 68%產率)。MS(m/z)512.8(M/2+H)⁺

【0482】 中間物 160：(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(1H-吡唑-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



在包含4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酸(25.5 mg, 0.135 mmol)及HATU(51.5 mg, 0.135 mmol)之MeCN(1 mL)溶液中添加DIPEA(0.064 mL, 0.369 mmol)。反應攪拌20 min，添加(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(100 mg, 0.123 mmol)，及於室溫下攪拌反應1 h。加水，並使用EtOAc萃取反應。有機層經Na₂SO₄脫水及濃縮。經Si純化(0-90% EtOAc/Hex)，然後使用逆相Si-C18純化(0-90%水，含0.1% TFA/MeCN)，產生標題化合物之無色固體(75 mg, 62%產率)。MS(m/z)983.4(M+H)⁺

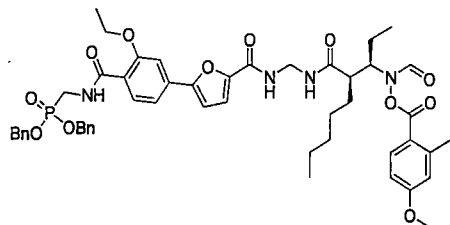
【0483】 中間物 161：(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(1H-咪唑-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



在包含4-(1H-咪唑-1-基)苯甲酸(25.5 mg, 0.135 mmol)及HATU(51.5 mg, 0.135 mmol)之MeCN(615 µl)溶液中添加DIPEA(64.5 µl, 0.369 mmol)及於室溫下攪拌30 min。添加(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(100 mg, 0.123 mmol)，及於室溫下攪拌反應2 h。加水，並使用EtOAc萃取

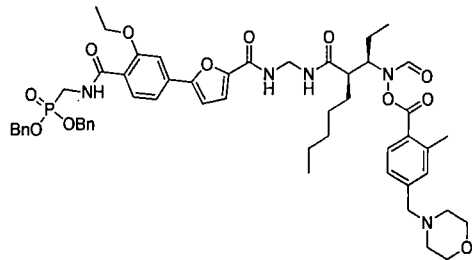
反應。有機層經 Na_2SO_4 脫水及濃縮。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃褐色固體(112 mg, 93%產率)。MS(m/z)983.4(M+H)⁺

【0484】 中間物 162：((2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)甲基)膦酸二苯甲基酯



在包含 4-甲氧基-2-甲基苯甲酸(18.91 mg, 0.114 mmol)之 MeCN(474 μl)溶液中添加 N-甲基嗎啉(31.3 μl , 0.285 mmol)及 HATU(43.3 mg, 0.114 mmol)。混合物攪拌 15 min 後，加至含((2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)甲基)膦酸二苯甲基酯(75 mg, 0.095 mmol)之 DMF(474 μl)攪拌溶液中。所得混合物於 50°C 下攪拌 1 h 後，濃縮至乾。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃褐色固體(42 mg, 20%產率)。MS(m/z)939.8(M+H)⁺

【0485】 中間物 163：((2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)甲基)膦酸二苯甲基酯

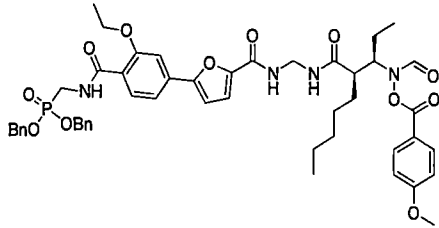


在包含 4-(4-羧基-3-甲基苯基)嗎啉-4-鎢氯化物(30.9 mg, 0.114 mmol)之 MeCN(474 μl)溶液中添加 N-甲基嗎啉(41.7 μl , 0.379 mmol)及 HATU(43.3 mg, 0.114 mmol)。混合物攪拌 15 min 後，加至含((2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)甲基)膦酸二苯甲基酯(75 mg, 0.095 mmol)之 DMF(474 μl)

攪拌溶液中。所得混合物於 50°C 下攪拌 1 h 後，濃縮至乾。經 Si 純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃褐色固體(60 mg, 46%產率)。

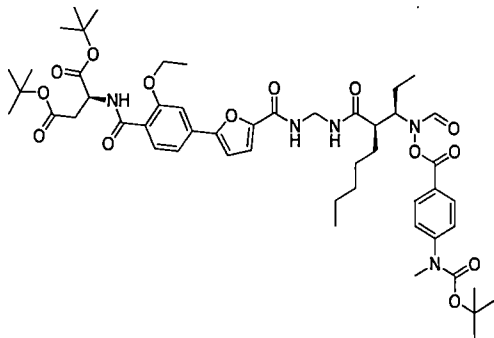
MS(m/z)505.2((M+2)/2)⁺

【0486】 中間物 164：((2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)甲基)膦酸二苯甲基酯



在包含4-甲氧基苯甲酸(17.31 mg, 0.114 mmol)之MeCN(474 µl)溶液中添加 N-甲基嗎啉(31.3 µl, 0.285 mmol)及HATU(43.3 mg, 0.114 mmol)。混合物攪拌 15 min後，加至含((2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)甲基)膦酸二苯甲基酯(75 mg, 0.095 mmol)之DMF(474 µl)攪拌溶液中。所得混合物於50°C攪拌1 h後，濃縮至乾。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之黃褐色固體(64 mg, 73%產率)。MS(m/z)925.7(M+H)⁺

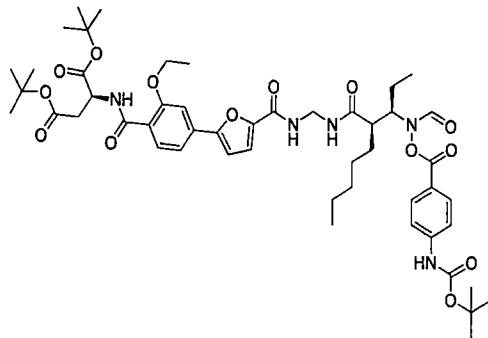
【0487】 中間物 165：(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯



在包含4-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)苯甲酸(76 mg, 0.302 mmol)之 MeCN(0.75 mL)及DMF(0.75 mL)溶液中添加N-甲基嗎啉(66 µl, 0.604 mmol)及HATU(138 mg, 0.362 mmol)。混合物攪拌15 min，及添加(S)-2-(2-乙氧基

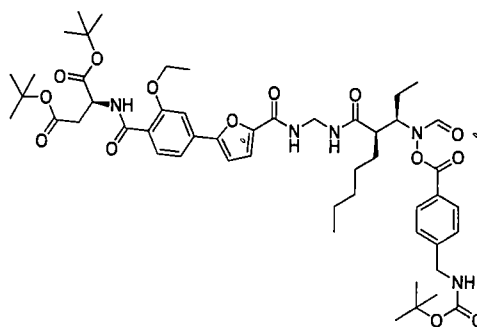
-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯(150 mg, 0.201 mmol)。反應於室溫下攪拌18 h，及濃縮排除溶劑。反應分別使用DCM及水(各5 mL)稀釋。有機相通過分液器。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(167 mg, 83%產率)。MS(m/z)978.7(M+H)⁺

【0488】 中間物 166: (S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-((第三丁氧基羰基)胺基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯



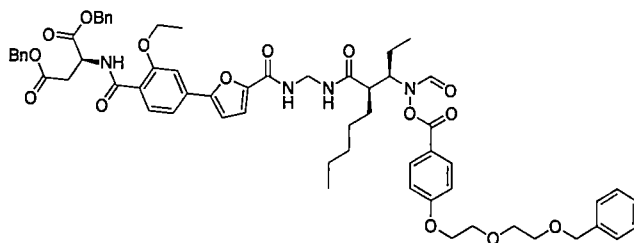
在包含4-((第三丁氧基羰基)胺基)苯甲酸(71.7 mg, 0.302 mmol)之MeCN(0.75 mL)及DMF(0.75 mL)溶液中添加N-甲基嗎啉(66 µl, 0.604 mmol)及HATU(138 mg, 0.362 mmol)。混合物攪拌15 min及添加(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯(150 mg, 0.201 mmol)。反應於室溫下攪拌48 h，及濃縮排除溶劑。反應使用DCM及水(各5 mL)稀釋。有機相通過分液器。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(135 mg, 68%產率)。MS(m/z)964.7(M+H)⁺

【0489】 中間物 167: (S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯



在包含4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)苯甲酸(76 mg, 0.302 mmol)之MeCN(0.75 mL)及DMF(0.75 mL)溶液中添加N-甲基嗎啉(66 μ l, 0.604 mmol)及HATU(138 mg, 0.362 mmol)。混合物攪拌15 min，及添加(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯(150 mg, 0.201 mmol)。反應於室溫下攪拌48 h，及濃縮排除溶劑。反應使用DCM及水(各5 mL)稀釋。有機相通過分液器。經Si純化(0-100% EtOAc/Hex)，產生標題化合物之無色固體(77 mg, 38%產率)。MS(m/z)978.7(M+H)⁺

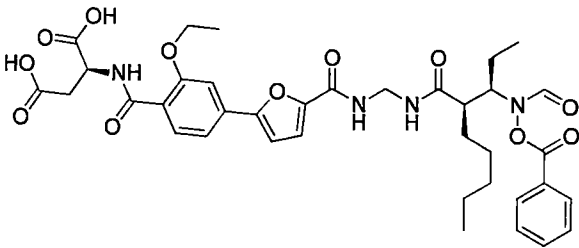
【0490】 中間物 168：(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(2-(2-(苯甲基氧)乙氧基)乙氧基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯



在包含4-(2-(2-(苯甲基氧)乙氧基)乙氧基)苯甲酸(218 mg, 0.689 mmol)及亨尼氏鹼(hunig's base)(361 μ l, 2.067 mmol)之MeCN(2756 μ l)溶液中添加HATU(262 mg, 0.689 mmol)。反應於室溫下攪拌15 min。添加(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(560 mg, 0.689 mmol)，攪拌反應一夜。反應使用EtOAc稀釋，及加水中止反應。攪拌20 min後，分層。有機層使用水(1x1mL)及鹽水(1x10 mL)洗滌。有機層再經MgSO₄脫水，過濾，及濃縮，產生標題化合物之無色泡沫狀物(766 mg, 100 %產率)。

【0491】 實例 1

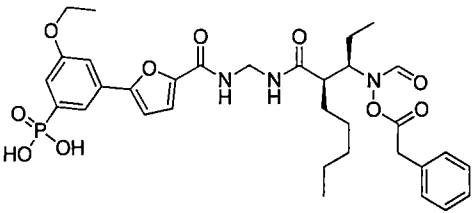
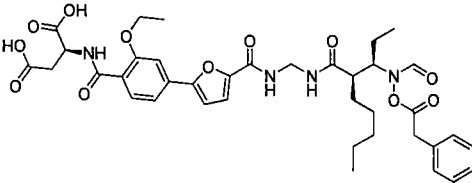
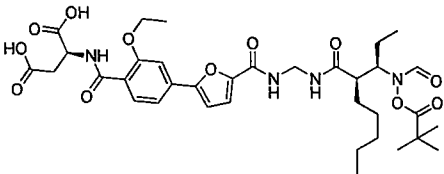
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸

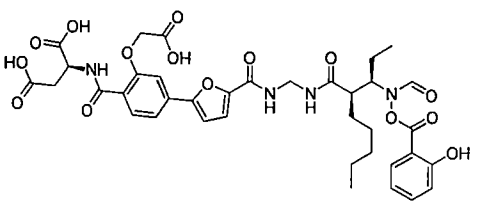
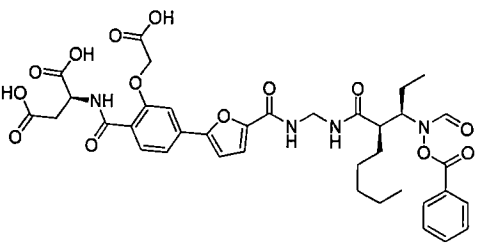


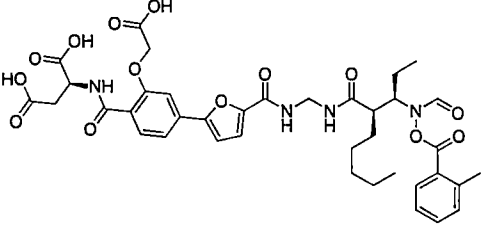
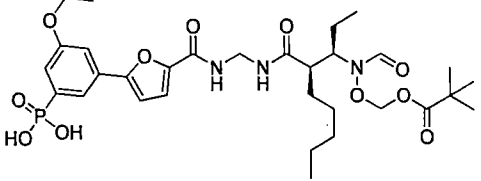
取Pd/C(9.98 mg, 9.38 μ mol)加至室溫下含(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(86 mg, 0.094 mmol)之DCM(188 μ l)攪拌混合物中。添加MeOH(750 μ l)，混合物抽真空及回充N₂(3x)。混合物再抽真空及回充H₂(汽球)。所得混合物於氫氣下攪拌1 h。混合物通過針筒式濾筒過濾，使用MeOH洗滌，然後濃縮，產生標題化合物之無色固體(68.3 mg, 94 %產率)。

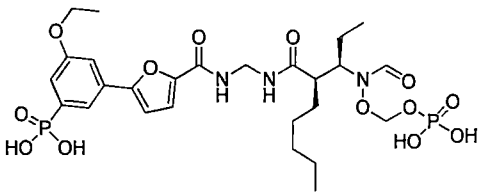
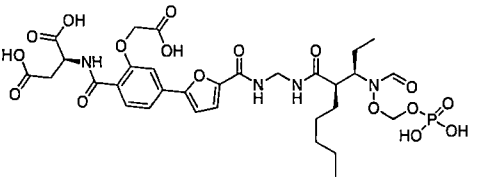
【0492】 實例 2-135 係由指定之中間物製備，其係類似彼等說明於實例 1 之方法，由下表所列之中間物製備。

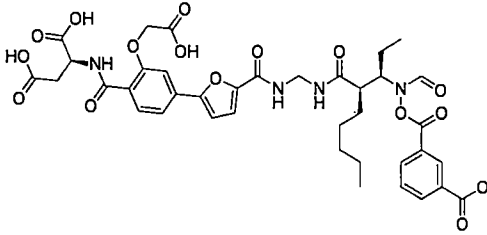
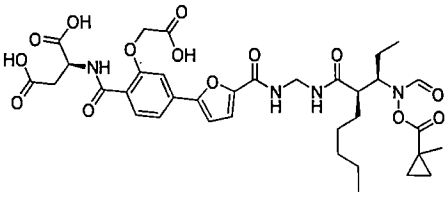
實例	名稱	結構式	中間物
2	(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸		(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸二苯甲基酯

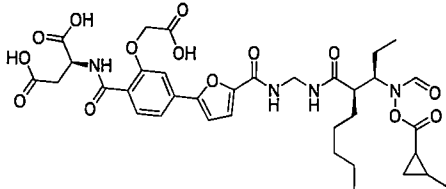
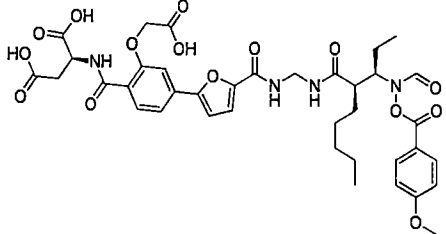
3	(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(2-苯基乙酯氧基)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸		(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(2-苯基乙酯氧基)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯甲基酯
4	(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(2-苯基乙酯氧基)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸		(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(2-苯基乙酯氧基)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸二苯甲基酯
5	(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(特戊酯基氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸		(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(特戊酯基氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸二苯甲基酯

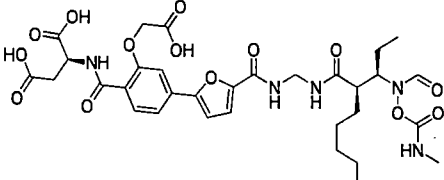
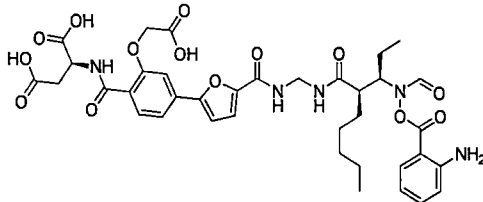
			甲基酯
6	(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-((2-羟基苯甲酰基)氧)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰胺基)琥珀酸		(S)-2-(2-(2-(苯甲氧基)-2-侧氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-((2-(苯甲氧基)苯甲酰基)氧)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰胺基)琥珀酸二苯甲基酯
7	(S)-2-(4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-(苯甲酰基氧)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-(羧甲氧基)苯甲酰胺基)琥珀酸		(S)-2-(4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-(苯甲酰基氧)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-(2-(苯甲氧基)-2-侧氧基乙氧基)苯甲酰基)琥珀酸

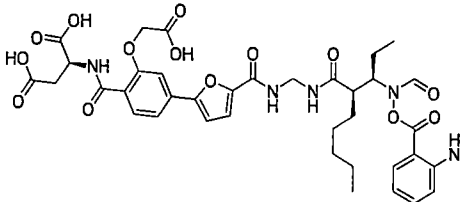
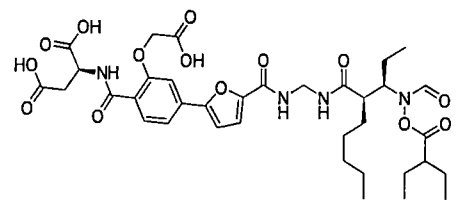
			胺基)琥珀酸二 苯甲基酯
8	(S)-2-(2-(羧甲氧 基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基 苯甲醯基)氧)甲醯 胺基)丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)苯 甲醯胺基)琥珀酸		(S)-2-(2-(2-(苯 甲基氧)-2-側氧 基乙氧 基)-4-(5-(((R)- 2-((R)-1-(N-((2- 甲基苯甲醯基) 氧)甲醯胺基) 丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲 醯基)呋喃-2- 基)苯甲醯胺 基)琥珀酸二苯 甲基酯
9	(3-乙氧基-5-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6- 甲醯基-11,11-二 甲基-3,10-二側氧 基-4-戊基-7,9-二 氧雜-2,6-二氮雜 十二碳烷基)胺甲 醯基)呋喃-2-基) 苯基)膦酸		特戊酸 (4R,5R)-10-(5-(3-(雙(苯甲基 氧)磷醯基)-5- 乙氧基苯基)呋 喃-2-基)-4-乙 基-3-甲醯基 -6,10-二側氧基 -5-戊基-2-氧雜 -3,7,9-三氮雜

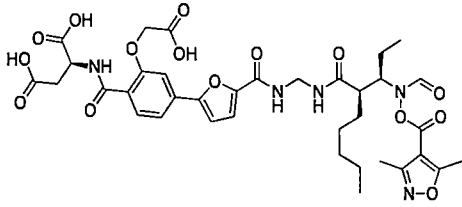
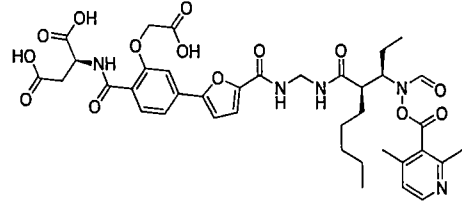
			癸基酯
10	(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((磷醯基氧) 甲氧基)甲醯胺基) 丙基)庚醯胺基)甲 基)胺甲醯基)呋喃 -2-基)苯基)磷酸		((4R,5R)-10-(5- (3-(雙(苯甲基 氧)磷醯基)-5- 乙氧基苯基)呋 喃-2-基)-4-乙 基-3-甲醯基 -6,10-二側氧基 -5-戊基-2-氧雜 -3,7,9-三氮雜 癸基)氫磷酸苯 甲基酯
11	(S)-2-(2-(羧甲氧 基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((磷醯基 氧)甲氧基)甲醯胺 基)丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)苯 甲醯胺基)琥珀酸		(2S)-2-(4-(5-(((2R)-2-(((1R)-1-(N-(((苯甲基 氧)(經基)磷醯 基)氧)甲氧基) 甲醯胺基)丙 基)庚醯胺基) 甲基)胺甲醯 基)呋喃-2- 基)-2-(2-(苯甲 基氧)-2-側氧基 乙氧基)苯甲醯

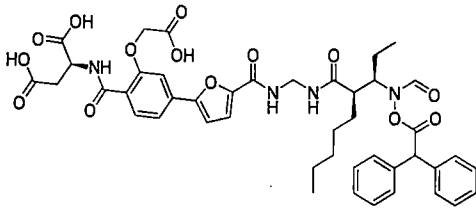
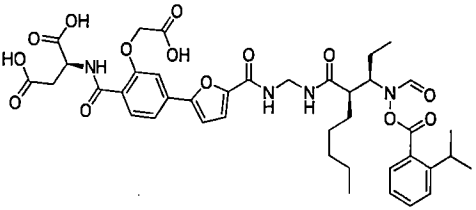
			基)磷酸二苯甲 基酯
17	(S)-2-(4-(5-(((R)- 2-((R)-1-(N-((3-羧 苯甲酯基)氧)甲酯 胺基)丙基)庚酯胺 基)甲基)胺甲酯 基)呋喃-2- 基)-2-(羧甲氧基) 苯甲酯胺基)琥珀 酸		3-((4R,5R)-10-(5-(3-(2-(苯甲基 氧)-2-側氧基乙 氧 基)-4-(((S)-1,4- 雙(苯甲基 氧)-1,4-二側氧 基丁烷-2-基)胺 甲酯基)苯基) 呋喃-2-基)-4- 乙基-3-甲酯基 -6,10-二側氧基 -5-戊基-2-氧雜 -3,7,9-三氮雜 癸烷-1-酯基)苯 甲酸
18	(S)-2-(2-(羧甲氧 基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((1-甲基 環丙烷羰基)氧)甲 酯胺基)丙基)庚酯 胺基)甲基)胺甲酯 基)呋喃-2-基)苯		

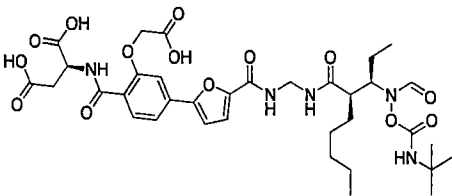
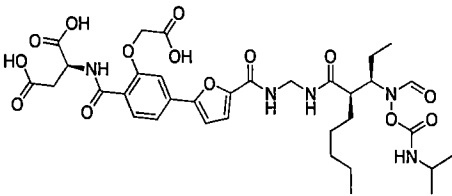
	甲醯胺基)琥珀酸		
19	(2S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((2R)-2-((1R)-1-(N-((2-甲基環丙烷羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸		(2S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-((((2R)-2-((1R)-1-(N-((2-甲基環丙烷羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯
20	(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-(R)-1-(N-((4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸		(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-((((R)-2-(R)-1-(N-((4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸

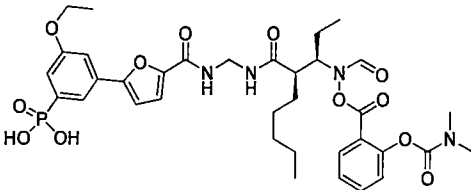
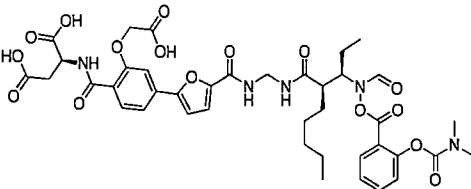
			基)苯甲醯胺 基)琥珀酸二苯 甲基酯
21	(S)-2-(2-(羧甲氧 基)-4-(5-(((6R,7R) -6-乙基-5-甲醯基 -3,8-二側氧基-7- 戊基-4-氧雜 -2,5,9-三氮雜癸烷 -10-基)胺甲醯基) 呋喃-2-基)苯甲醯 胺基)琥珀酸		(S)-2-(2-(2-(苯 甲基氧)-2-側氧 基乙氧 基)-4-(5-(((6R,7 R)-6-乙基-5-甲 醯基-3,8-二側 氧基-7-戊基-4- 氧雜-2,5,9-三 氮雜癸烷-10- 基)胺甲醯基) 呋喃-2-基)苯甲 醯胺基)琥珀酸 二苯甲基酯
22	(S)-2-(4-(5-(((R)- 2-((R)-1-(N-((2-胺 基苯甲醯基)氧)甲 醯胺基)丙基)庚醯 胺基)甲基)胺甲醯 基)呋喃-2- 基)-2-(羧甲氧基) 苯甲醯胺基)琥珀 酸		(S)-2-(4-(5-(((R)- 2-((R)-1-(N- ((2-胺基苯甲醯 基)氧)甲醯胺 基)丙基)庚醯 胺基)甲基)胺 甲醯基)呋喃-2- 基)-2-(2-(苯甲 甲基氧)-2-側氧基 乙氧基)苯甲醯

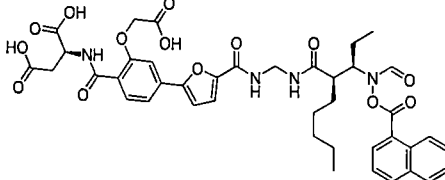
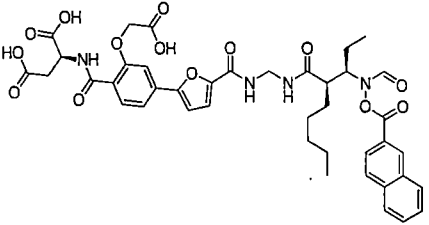
			胺基)琥珀酸二 苯甲基酯
23	(S)-2-(2-(羧甲氧 基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-(甲基 胺基)苯甲酯基) 氧)甲酯胺基)丙 基)庚酯胺基)甲 基)胺甲酯基)呋喃 -2-基)苯甲酯胺 基)琥珀酸		(S)-2-(2-(2-(苯 甲基氧)-2-側氧 基乙氧 基)-4-(5-(((R)- 2-((R)-1-(N- ((2-(甲基胺基) 苯甲酯基)氧) 甲酯胺基)丙 基)庚酯胺基) 甲基)胺甲酯 基)呋喃-2-基) 苯甲酯胺基)琥 珀酸二苯甲基 酯
24	(S)-2-(2-(羧甲氧 基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-乙基 丁酯基)氧)甲酯胺 基)丙基)庚酯胺 基)甲基)胺甲酯 基)呋喃-2-基)苯 甲酯胺基)琥珀酸		(S)-2-(2-(2-(苯 甲基氧)-2-側氧 基乙氧 基)-4-(5-(((R)- 2-((R)-1-(N-((2- 乙基丁酯基) 氧)甲酯胺基) 丙基)庚酯胺 基)甲基)胺甲

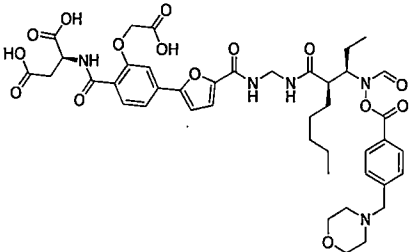
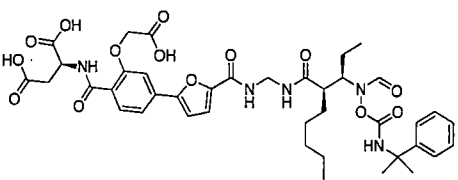
			醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯
25	(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-((3,5-二甲基異噁唑-4-羧基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸		(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-((3,5-二甲基異噁唑-4-羧基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯
26	(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-((2,4-二甲基菸醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸		(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-((2,4-二甲基菸醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸

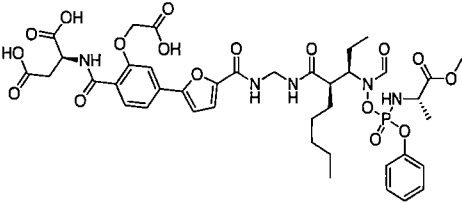
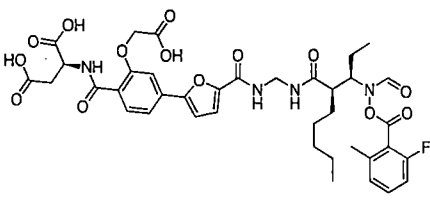
			甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸二苯甲基酯
27	(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-(2,2-二苯基乙酯氧基)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸		(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-(2,2-二苯基乙酯氧基)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸二苯甲基酯
28	(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-((2-異丙基苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸		(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-((2-異丙基苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-

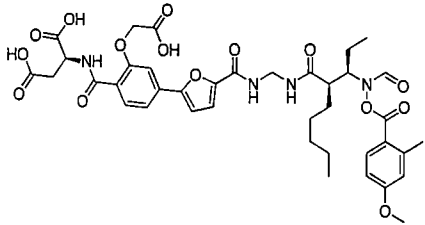
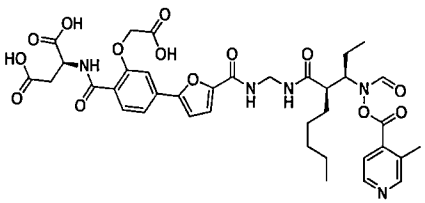
			基)苯甲醯胺 基)琥珀酸二苯 甲基酯
29	(S)-2-(2-(羧甲氧 基)-4-(5-(((4R, 5R)-5-乙基-6-甲 醯基-10,10-二甲 基-3,8-二側氧基 -4-戊基-7-氧雜 -2,6,9-三氮雜十一 碳烷基)胺甲醯基) 呋喃-2-基)苯甲醯 胺基)琥珀酸		(S)-2-(2-(2-(苯 甲基氧)-2-側氧 基乙氧 基)-4-(5-(((4R,5 R)-5-乙基-6-甲 醯基-10,10-二 甲基-3,8-二側 氧基-4-戊基-7- 氧雜-2,6,9-三 氮雜十一碳烷 基)胺甲醯基) 呋喃-2-基)苯甲 醯胺基)琥珀酸 二苯甲基酯
30	(S)-2-(2-(羧甲氧 基)-4-(5-(((4R,5R) -5-乙基-6-甲醯基 -10-甲基-3,8-二側 氧基-4-戊基-7-氧 雜-2,6,9-三氮雜十 一碳烷基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)苯 甲醯胺基)琥珀酸		(S)-2-(2-(2-(苯 甲基氧)-2-側氧 基乙氧 基)-4-(5-(((4R,5 R)-5-乙基-6-甲 醯基-10-甲基 -3,8-二側氧基 -4-戊基-7-氧雜 -2,6,9-三氮雜

			十一碳烷基)胺 甲醯基)呋喃-2- 基)苯甲醯胺 基)琥珀酸二苯 甲基酯
31	(3-(5-((((R)-2-((R)- -1-(N-((2-((二甲基 胺甲醯基)氧)苯甲 醯基)氧)甲醯胺 基)丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)-5- 乙氧基苯基)磷酸		2-((4R,5R)-10-(5-(3-(雙(苯甲 基氧)磷醯 基)-5-乙氧基苯 基)呋喃-2- 基)-4-乙基-3- 甲醯基-6,10-二 側氧基-5-戊基 -2-氧雜-3,7,9- 三氮雜癸烷-1- 醯基)苯基二甲 基胺甲酸酯
32	(S)-2-(2-(羧甲氧 基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-((二 甲基胺甲醯基)氧) 苯甲醯基)氧)甲醯 胺基)丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)苯 甲醯胺基)琥珀酸		(S)-2-(2-(2-(苯 甲基氧)-2-側氧 基乙氧 基)-4-(5-((((R) -2-((R)-1-(N-((2 -((二甲基胺甲 醯基)氧)苯甲 醯基)氧)甲醯 胺基)丙基)庚 醯胺基)甲基) 胺甲醯基)呋喃

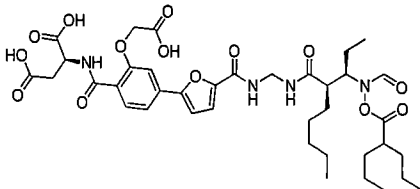
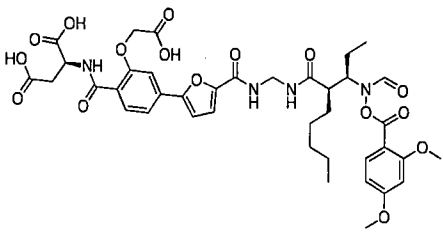
			-2-基)苯甲醯胺 基)琥珀酸二苯 甲基酯
33	(S)-2-(4-(5-(((R)- 2-((R)-1-(N-((1-萘 甲醯基)氧)甲醯胺 基)丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲醯 基)呋喃-2- 基)-2-(羧甲氧基) 苯甲醯胺基)琥珀 酸		(S)-2-(4-(5-(((R)- R)-2-((R)-1-(N- ((1-萘甲醯基) 氧)甲醯胺基) 丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲 醯基)呋喃-2- 基)-2-(2-(苯甲 基氧)-2-側氧基 乙氧基)苯甲醯 胺基)琥珀酸二 苯甲基酯
34	(S)-2-(4-(5-(((R)- 2-((R)-1-(N-((2-萘 甲醯基 基)庚醯胺基)甲 基)胺甲醯基)呋喃 -2-基)-2-(羧甲氧 基)苯甲醯胺基)琥 珀酸		(S)-2-(4-(5-(((R)- R)-2-((R)-1-(N- ((2-萘甲醯基) 氧)甲醯胺基) 丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲 醯基)呋喃-2- 基)-2-(2-(苯甲 基氧)-2-側氧基 乙氧基)苯甲醯 胺基)琥珀酸二

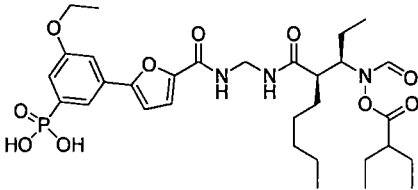
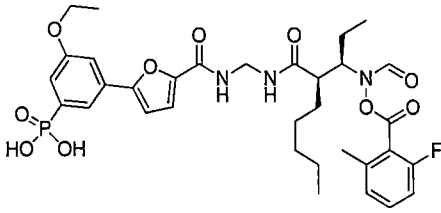
			苯甲基酯
35	(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸		(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯
36	(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-10-苯基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯		(S)-2-(2-(2-(苯甲基氧)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-10-苯基-7-氧雜

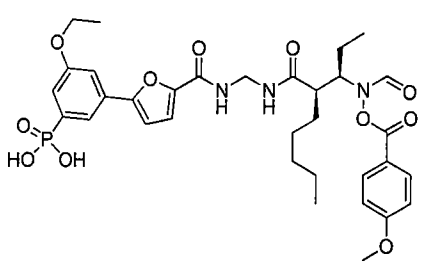
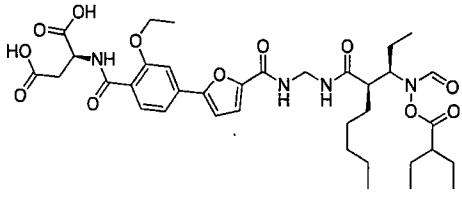
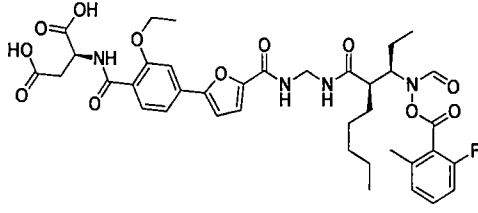
	胺基)琥珀酸		-2,6,9-三氮雜 十一碳烷基)胺 甲醯基)呋喃-2- 基)苯甲醯胺 基)琥珀酸二苯 甲基酯
37	(2S)-2-(2-(羧甲氧 基)-4-(5-(((2R)-2- ((1R)-1-(N-(((S)- 1-甲氧基-1-側氧 基丙-2-基)胺 基)(苯氧基)磷醯 基)氧)甲醯胺基) 丙基)庚醯胺基)甲 基)胺甲醯基)呋喃 -2-基)苯甲醯胺 基)琥珀酸三鉍鹽		2-(2-(2-(苯甲基 氧)-2-側氧基乙 氧 基)-4-(5-(((2R) -2-((1R)-1-(N-(((((S)-1-甲氧基 -1-側氧基丙-2- 基)胺基)(苯氧 基)磷醯基)氧) 甲醯胺基)丙 基)庚醯胺基) 基)胺甲醯基) 呋喃-2-基) 基)呋喃-2-基) 苯甲醯胺基)琥 珀酸(2S)-二苯 甲基酯
38	(S)-2-(2-(羧甲氧 基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-氟-6- 甲基苯甲醯基)氧) 甲醯胺基)丙基)庚 醯胺基)甲基)胺甲 醯基)呋喃-2-基)		2-(2-(2-(苯甲基 氧)-2-側氧基乙 氧 基)-4-(5-(((R)- 2-((R)-1-(N-((2- 氟-6-甲基苯甲 醯基)氧)甲醯

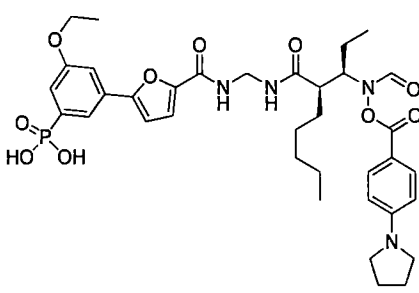
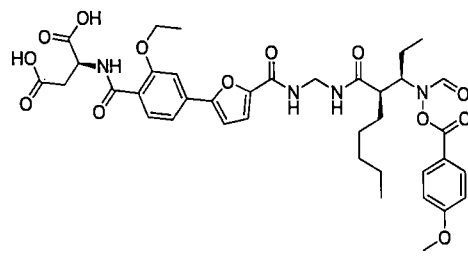
	苯甲醯胺基)琥珀 酸		胺基)丙基)庚 醯胺基)甲基) 胺甲醯基)呋喃 -2-基)苯甲醯胺 基)琥珀酸(S)- 二苯甲基酯
39	(S)-2-(2-(羧甲氧 基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧 基-2-甲基苯甲醯 基)氧)甲醯胺基) 丙基)庚醯胺基)甲 基)胺甲醯基)呋喃 -2-基)苯甲醯胺 基)琥珀酸三銨鹽		2-(2-(2-(苯甲基 氧)-2-側氧基乙 氧 基)-4-(5-(((R)- 2-((R)-1-(N-((4- 甲氧基-2-甲基 苯甲醯基)氧) 甲醯胺基)丙 基)庚醯胺基) 甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基) 苯甲醯胺基)琥 珀酸(S)-二苯甲 基酯
40	(S)-2-(2-(羧甲氧 基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3-甲基 異菸醯基)氧)甲醯 胺基)丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)苯 甲醯胺基)琥珀酸 三銨鹽		2-(2-(2-(苯甲基 氧)-2-側氧基乙 氧 基)-4-(5-(((R)- 2-((R)-1-(N-((3- 甲基異菸醯基) 氧)甲醯胺基) 丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲

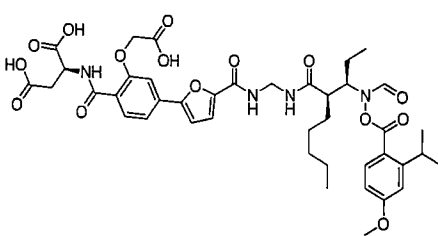
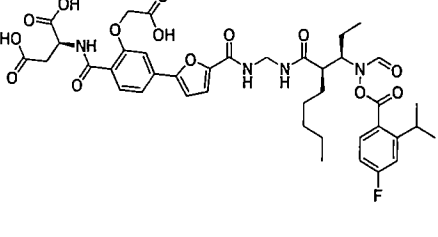
			醯基)呋喃-2- 基)苯甲醯胺 基)琥珀酸(S)- 二苯甲基酯
41	(S)-2-(2-(羧甲氧 基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基 -4-(嗎啉基甲基) 苯甲醯基)氧)甲醯 胺基)丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)苯 甲醯胺基)琥珀酸		2-(2-(2-(苯甲基 氧)-2-側氧基乙 氧 基)-4-(5-(((R)- 2-((R)-1-(N-((2- 甲基-4-(嗎啉基 甲基)苯甲醯 基)氧)甲醯胺 基)丙基)庚醯 胺基)甲基)胺 甲醯基)呋喃-2- 基)苯甲醯胺 基)琥珀酸(S)- 二苯甲基酯
42	(S)-2-(2-(羧甲氧 基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3,4-二 甲氧基苯甲醯基) 氧)甲醯胺基)丙 基)庚醯胺基)甲 基)胺甲醯基)呋喃 -2-基)苯甲醯胺 基)琥珀酸		2-(2-(2-(苯甲基 氧)-2-側氧基乙 氧 基)-4-(5-(((R)- 2-((R)-1-(N-((3, 4-二甲氧基苯 甲醯基)氧)甲 醯胺基)丙基) 庚醯胺基)甲

			基)胺甲醯基) 呋喃-2-基)苯甲 醯胺基)琥珀酸 (S)-二苯甲基酯
43	(S)-2-(2-(羧甲氧 基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-丙基 戊醯基)氧)甲醯胺 基)丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)苯 甲醯胺基)琥珀酸		2-(2-(2-(苯甲基 氧)-2-側氧基乙 氧 基)-4-(5-(((R)- 2-((R)-1-(N-((2- 丙基戊醯基) 氧)甲醯胺基) 丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲 醯基)呋喃-2- 基)苯甲醯胺 基)琥珀酸(S)- 二苯甲基酯
44	(S)-2-(2-(羧甲氧 基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2,4-二 甲氧基苯甲醯基) 氧)甲醯胺基)丙 基)庚醯胺基)甲 基)胺甲醯基)呋喃 -2-基)苯甲醯胺 基)琥珀酸三銨鹽		2-(2-(2-(苯甲基 氧)-2-側氧基乙 氧 基)-4-(5-(((R)- 2-((R)-1-(N-((2, 4-二甲氧基苯 甲醯基)氧)甲 醯胺基)丙基) 庚醯胺基)甲 基)胺甲醯基)

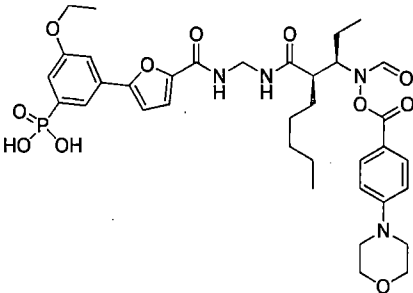
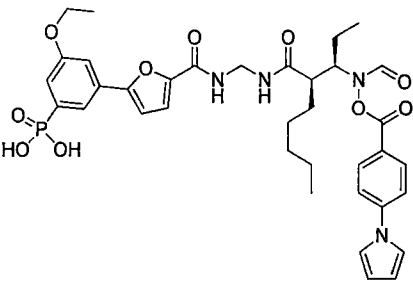
			呋喃-2-基)苯甲 酯胺基)琥珀酸 (S)-二苯甲基酯
45	(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((2-乙基丁 酯基)氧)甲酯胺 基)丙基)庚酯胺 基)甲基)胺甲酯 基)呋喃-2-基)苯 基)膦酸		(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-乙 基丁酯基)氧) 甲酯胺基)丙 基)庚酯胺基) 甲基)胺甲酯 基)呋喃-2-基) 苯基)膦酸二苯 甲基酯
46	(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((2-氟-6-甲 基苯甲酯基)氧)甲 酯胺基)丙基)庚酯 胺基)甲基)胺甲酯 基)呋喃-2-基)苯 基)膦酸		(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-氟 -6-甲基苯甲酯 基)氧)甲酯胺 基)丙基)庚酯 胺基)甲基)胺 甲酯基)呋喃-2- 基)苯基)膦酸 二苯甲基酯

47	(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((4-甲氧基 苯甲酰基)氧)甲酰 胺基)丙基)庚酰胺 基)甲基)胺甲酰 基)呋喃-2-基)苯 基)膦酸		(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲 氧基苯甲酰基) 氧)甲酰胺基) 丙基)庚酰胺 基)甲基)胺甲 酰基)呋喃-2- 基)苯基)膦酸 二苯甲基酯
48	(S)-2-(2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((2-乙基丁 酰基)氧)甲酰胺 基)丙基)庚酰胺 基)甲基)胺甲酰 基)呋喃-2-基)苯 甲酰胺基)琥珀酸		2-(2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-乙 基丁酰基)氧) 甲酰胺基)丙 基)庚酰胺基) 甲基)胺甲酰 基)呋喃-2-基) 苯甲酰胺基)琥 珀酸(S)-二苯甲 基酯
49	(S)-2-(2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((2-氟-6-甲 基苯甲酰基)氧)甲 酰胺基)丙基)庚酰 胺基)甲基)胺甲酰 基)呋喃-2-基)苯 甲酰胺基)琥珀酸		2-(2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-氟 -6-甲基苯甲酰 基)氧)甲酰胺 基)丙基)庚酰 胺基)甲基)胺 甲酰基)呋喃-2-

			基)苯甲醯胺 基)琥珀酸(S)- 二苯甲基酯
50	(3-乙氧基 -5-(5-((((R)-2-((R) -1-(N-((4-(吡咯啉 -1-基)苯甲醯基) 氧)甲醯胺基)丙 基)庚醯胺基)甲 基)胺甲醯基)呋喃 -2-基)苯基)磷酸 二銨鹽		(3-乙氧基 -5-(5-((((R)-2-((R) -1-(N-((4-(吡 咯啉-1-基)苯甲 醯基)氧)甲醯 胺基)丙基)庚 醯胺基)甲基) 胺甲醯基)呋喃 -2-基)苯基)磷 酸二苯甲基酯
51	(S)-2-(2-乙氧基 -4-(5-((((R)-2-((R) -1-(N-((4-甲氧基 苯甲醯基)氧)甲醯 胺基)丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)苯 甲醯胺基)琥珀酸		2-(2-乙氧基 -4-(5-((((R)-2-((R) -1-(N-((4-甲 氧基苯甲醯基) 氧)甲醯胺基) 丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲 醯基)呋喃-2- 基)苯甲醯胺 基)琥珀酸(S)- 二苯甲基酯

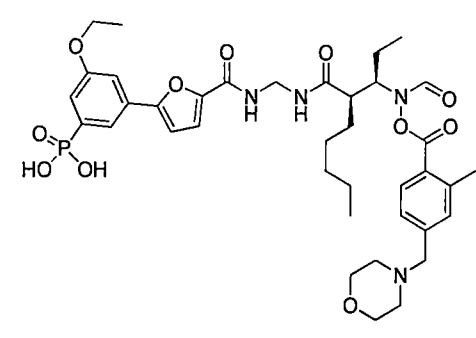
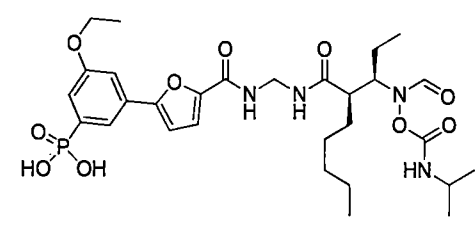
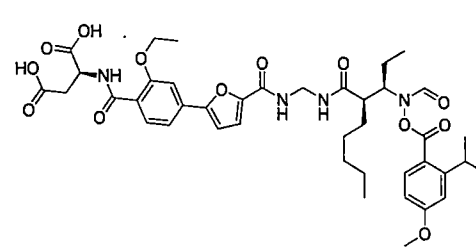
52	(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-((2-異丙基-4-甲氧基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸	 The chemical structure of compound 52 is a complex molecule. It features a central benzene ring substituted with a furan-2-yl group at the 1-position and a 2-((S)-2-(2-(4-methoxyphenyl)oxy)-4-(5-((R)-2-(1-(N-((2S)-2-methoxy-2-phenylpropanamido)propanamido)ethyl)amino)ethyl)amino)ethyl)amino)acetic acid group at the 4-position. The furan ring is further substituted with a 2-((S)-2-(2-(4-methoxyphenyl)oxy)-4-(5-((R)-2-(1-(N-((2S)-2-methoxy-2-phenylpropanamido)propanamido)ethyl)amino)ethyl)amino)ethyl)amino)acetic acid group at the 2-position.	2-(2-(2-(苯甲氧基)-2-側氧基乙基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-異丙基-4-甲氧基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸(S)-二苯甲基酯
53	(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((R)-2-(R)-1-(N-((4-氟-2-異丙基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸	 The chemical structure of compound 53 is similar to compound 52, but with a fluorine atom at the 4-position of the central benzene ring. It features a central benzene ring substituted with a furan-2-yl group at the 1-position and a 2-((S)-2-(2-(4-fluorophenyl)oxy)-4-(5-((R)-2-(1-(N-((2S)-2-methoxy-2-phenylpropanamido)propanamido)ethyl)amino)ethyl)amino)ethyl)amino)acetic acid group at the 4-position. The furan ring is further substituted with a 2-((S)-2-(2-(4-fluorophenyl)oxy)-4-(5-((R)-2-(1-(N-((2S)-2-methoxy-2-phenylpropanamido)propanamido)ethyl)amino)ethyl)amino)ethyl)amino)acetic acid group at the 2-position.	2-(2-(2-(苯甲氧基)-2-側氧基乙基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-氟-2-異丙基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸(S)-二苯甲基酯

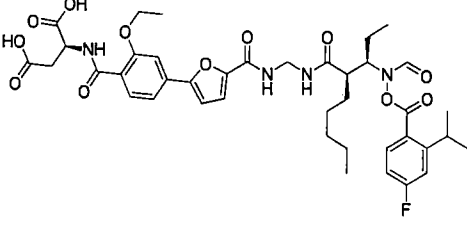
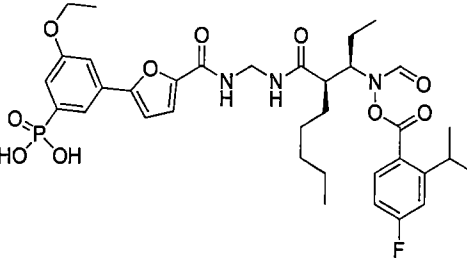
54	(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸二铵盐		2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-甲基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸二铵盐
55	(3-乙氧基-5-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲酰基-10,10-二甲基-3,8-二侧氧基-4-戊基-7-氧杂-2,6,9-三氮杂十一碳烷基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯基)膦酸		(3-乙氧基-5-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲酰基-10,10-二甲基-3,8-二侧氧基-4-戊基-7-氧杂-2,6,9-三氮杂十一碳烷基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯
56	(3-乙氧基-5-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲酰基-10-甲基-3,8-二侧氧基-4-戊基-10-苯基-7-氧杂-2,6,9-三氮杂十一		(3-乙氧基-5-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲酰基-10-甲基-3,8-二侧氧基-4-戊基-10-苯基-7-氧杂-2,6,9-三

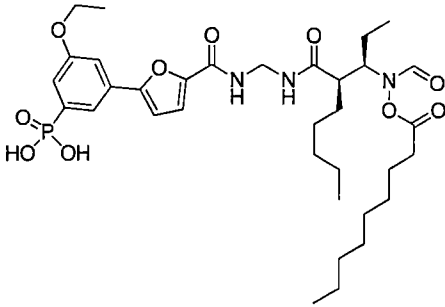
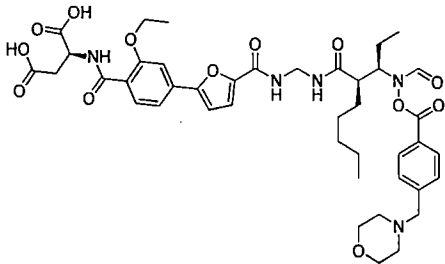
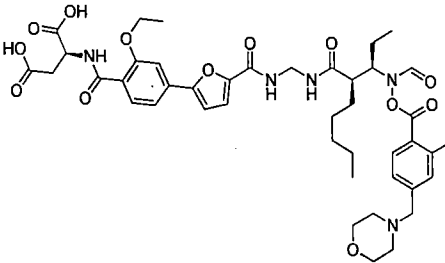
	碳烷基)胺甲醯基) 呋喃-2-基)苯基) 磷酸		氮雜十一碳烷 基)胺甲醯基) 呋喃-2-基)苯 基)磷酸二苯甲 基酯
57	(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((4-嗎啉基 苯甲醯基)氧)甲醯 胺基)丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)苯 基)磷酸		(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-嗎 啉基苯甲醯基) 氧)甲醯胺基) 丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲 醯基)呋喃-2- 基)苯基)磷酸 二苯甲基酯
58	(3-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((4-(1H-吡 咯-1-基)苯甲醯 基)氧)甲醯胺基) 丙基)庚醯胺基)甲 基)胺甲醯基)呋喃 -2-基)-5-乙氧基苯 基)磷酸二銨鹽		(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(1H -吡咯-1-基)苯 甲醯基)氧)甲 醯胺基)丙基) 庚醯胺基)甲 基)胺甲醯基) 呋喃-2-基)-5- 乙氧基苯基)磷 酸二苯甲基酯

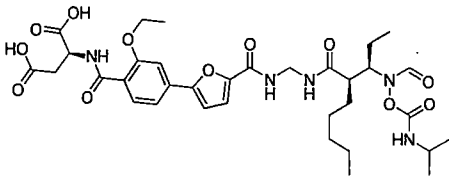
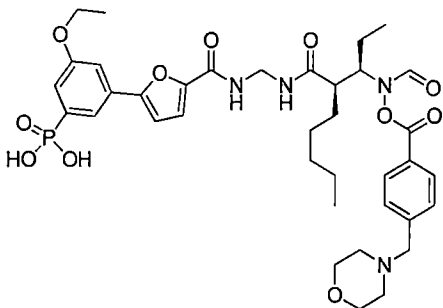
59	(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((4-(2-側氧 基吡咯啉-1-基)苯 甲醯基)氧)甲醯胺 基)丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)苯 基)磷酸二銨鹽		(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(2- 側氧基吡咯啉 -1-基)苯甲醯 基)氧)甲醯胺 基)丙基)庚醯 胺基)甲基)胺 甲醯基)呋喃-2- 基)苯基)磷酸 二苯甲基酯
60	(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((4-甲基 -3,4-二氫-2H-苯 并[b][1,4]嘧啶-7- 羰基)氧)甲醯胺 基)丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)苯 基)磷酸二銨鹽		(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲 基-3,4-二氫 -2H-苯并 [b][1,4]嘧啶-7- 羰基)氧)甲醯 胺基)丙基)庚 醯胺基)甲基) 胺甲醯基)呋喃 -2-基)苯基)磷 酸二苯甲基酯
61	(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((2-甲基 -6-((磷醯基氧)甲 氧基)苯甲醯基) 氧)甲醯胺基)丙		二氫磷酸 (2-((4R,5R)-10- (5-(3-(雙(苯甲 基氧)磷醯 基)-5-乙氧基苯 基)呋喃-2-

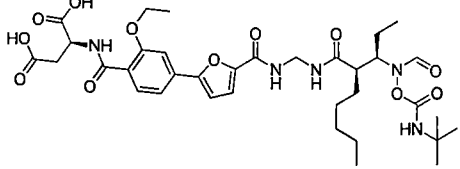
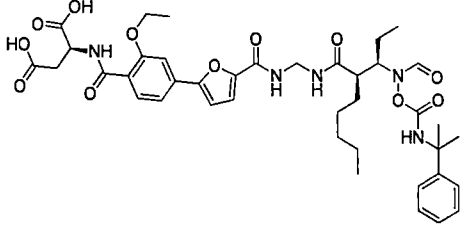
	基)庚醯胺基)甲 基)胺甲醯基)呋喃 -2-基)苯基)磷酸 四銨鹽		基)-4-乙基-3- 甲醯基-6,10-二 側氧基-5-戊基 -2-氧雜-3,7,9- 三氮雜癸烷-1- 醯基)-3-甲基苯 氧基)甲基酯
62	(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((3-氟-4-(吡 咯啉-1-基)苯甲醯 基)氧)甲醯胺基) 丙基)庚醯胺基)甲 基)胺甲醯基)呋喃 -2-基)苯基)磷酸 二銨鹽		(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((3-氟 -4-(吡咯啉-1- 基)苯甲醯基) 氧)甲醯胺基) 丙基)庚醯胺 基)胺甲 醯基)呋喃-2- 基)苯基)磷酸 二苯甲基酯
63	(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((3-(吡咯啉 -1-基)苯甲醯基) 氧)甲醯胺基)丙 基)庚醯胺基)甲 基)胺甲醯基)呋喃 -2-基)苯基)磷酸 二銨鹽		(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((3-(吡 咯啉-1-基)苯甲 醯基)氧)甲醯 胺基)丙基)庚 醯胺基)甲基) 胺甲醯基)呋喃 -2-基)苯基)磷 酸二苯甲基酯

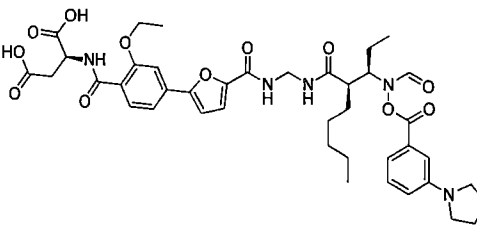
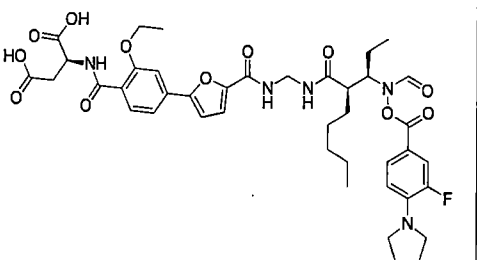
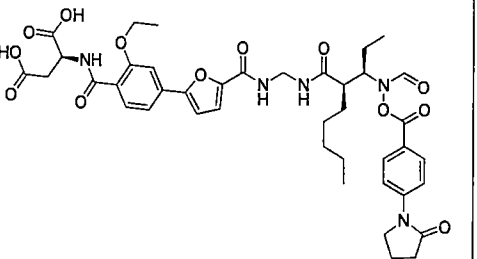
64	(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((2-甲基 -4-(嗎啉基甲基) 苯甲醯基)氧)甲醯 胺基)丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)苯 基)膦酸		(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲 基-4-(嗎啉基甲 基)苯甲醯基) 氧)甲醯胺基) 丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲 醯基)呋喃-2- 基)苯基)膦酸 二苯甲基酯
65	(3-乙氧基 -5-(5-(((4R,5R)-5- 乙基-6-甲醯基 -10-甲基-3,8-二側 氧基-4-戊基-7-氧 雜-2,6,9-三氮雜十 一碳烷基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)苯 基)膦酸		(3-乙氧基 -5-(5-(((4R,5R)- 5-乙基-6-甲醯 基-10-甲基-3,8- 二側氧基-4-戊 基-7-氧雜 -2,6,9-三氮雜 十一碳烷基)胺 甲醯基)呋喃-2- 基)苯基)膦酸 二苯甲基酯
66	(S)-2-(2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((2-異丙基 -4-甲氧基苯甲醯 基)氧)甲醯胺基) 丙基)庚醯胺基)甲 基)胺甲醯基)呋喃		2-(2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-異 丙基-4-甲氧基 苯甲醯基)氧) 甲醯胺基)丙 基)庚醯胺基)

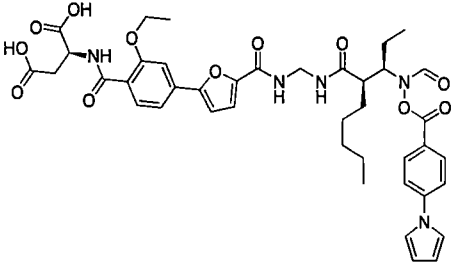
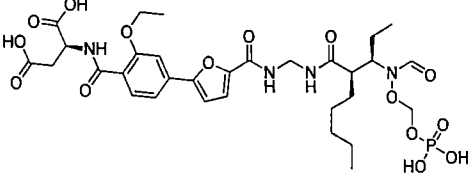
	-2-基)苯甲醯胺 基)琥珀酸		甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基) 苯甲醯胺基)琥 珀酸(S)-二苯甲 基酯
67	(S)-2-(2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((4-氟-2-異 丙基苯甲醯基)氧) 甲醯胺基)丙基)庚 醯胺基)甲基)胺甲 醯基)呋喃-2-基) 苯甲醯胺基)琥珀 酸		2-(2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-氟 -2-異丙基苯甲 醯基)氧)甲醯 胺基)丙基)庚 醯胺基)甲基) 胺甲醯基)呋喃 -2-基)苯甲醯胺 基)琥珀酸(S)- 二苯甲基酯
68	(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((4-氟-2-異 丙基苯甲醯基)氧) 甲醯胺基)丙基)庚 醯胺基)甲基)胺甲 醯基)呋喃-2-基) 苯基)膦酸		(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-氟 -2-異丙基苯甲 醯基)氧)甲醯 胺基)丙基)庚 醯胺基)甲基) 胺甲醯基)呋喃 -2-基)苯基)膦 酸二苯甲基酯

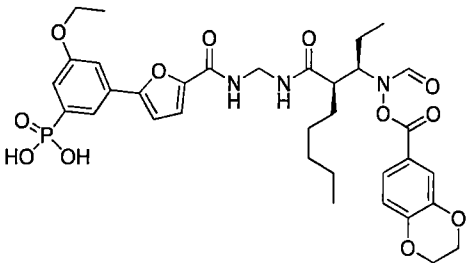
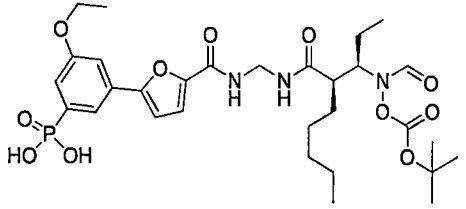
69	(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-(壬酯基氧) 甲酯胺基)丙基)庚 酯胺基)甲基)胺甲 酯基)呋喃-2-基) 苯基)磷酸		(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(壬酯 基氧)甲酯胺 基)丙基)庚酯 胺基)甲基)胺 甲酯基)呋喃-2- 基)苯基)磷酸 二苯甲基酯
70	(S)-2-(2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((4-(吗啉基 甲基)苯甲酯基) 氧)甲酯胺基)丙 基)庚酯胺基)甲 基)胺甲酯基)呋喃 -2-基)苯甲酯胺 基)琥珀酸		2-(2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(吗 啉基甲基)苯甲 酯基)氧)甲酯 胺基)丙基)庚 酯胺基)甲基) 胺甲酯基)呋喃 -2-基)苯甲酯胺 基)琥珀酸(S)- 二苯甲基酯
71	(S)-2-(2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((2-甲基 -4-(吗啉基甲基) 苯甲酯基)氧)甲酯 胺基)丙基)庚酯胺 基)甲基)胺甲酯 基)呋喃-2-基)苯 甲酯胺基)琥珀酸		2-(2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲 基-4-(吗啉基甲 基)苯甲酯基) 氧)甲酯胺基) 丙基)庚酯胺 基)甲基)胺甲 酯基)呋喃-2-

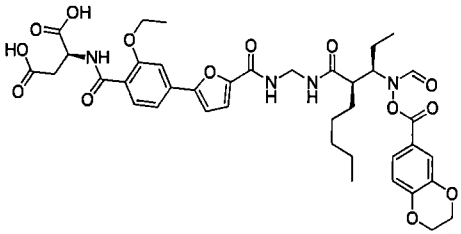
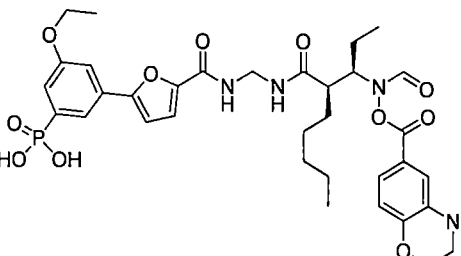
			基)苯甲醯胺 基)琥珀酸(S)- 二苯甲基酯
72	(S)-2-(2-乙氧基 -4-(5-(((4R,5R)-5- 乙基-6-甲醯基 -10-甲基-3,8-二側 氧基-4-戊基-7-氧 雜-2,6,9-三氮雜十 一碳烷基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)苯 甲醯胺基)琥珀酸		2-(2-乙氧基 -4-(5-(((4R,5R)- 5-乙基-6-甲醯 基-10-甲基-3,8- 二側氧基-4-戊 基-7-氧雜 -2,6,9-三氮雜 十一碳烷基)胺 甲醯基)呋喃-2- 基)苯甲醯胺 基)琥珀酸(S)- 二苯甲基酯
73	(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((4-(嗎啶基 甲基)苯甲醯基) 氧)甲醯胺基)丙 基)庚醯胺基)甲 基)胺甲醯基)呋喃 -2-基)苯基)膦酸		(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(嗎 啶基甲基)苯甲 醯基)氧)甲醯 胺基)丙基)庚 醯胺基)甲基) 胺甲醯基)呋喃 -2-基)苯基)膦 酸二苯甲基酯

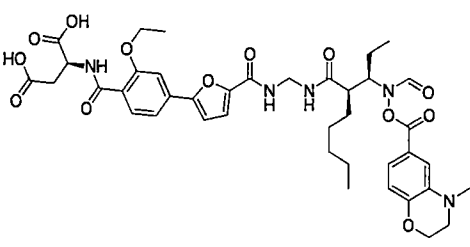
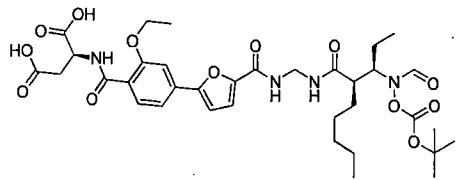
74	(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲酯基-10,10-二甲基-3,8-二侧氧基-4-戊基-7-氧杂-2,6,9-三氮杂十一碳烷基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸		2-(2-乙氧基-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲酯基-10,10-二甲基-3,8-二侧氧基-4-戊基-7-氧杂-2,6,9-三氮杂十一碳烷基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸(S)-二苯甲基酯
75	(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲酯基-10-甲基-3,8-二侧氧基-4-戊基-10-苯基-7-氧杂-2,6,9-三氮杂十一碳烷基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸		2-(2-乙氧基-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲酯基-10-甲基-3,8-二侧氧基-4-戊基-10-苯基-7-氧杂-2,6,9-三氮杂十一碳烷基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸(S)-二苯甲基酯

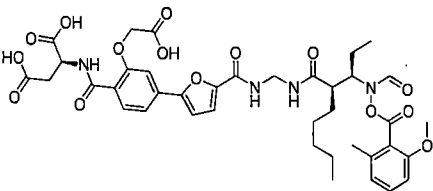
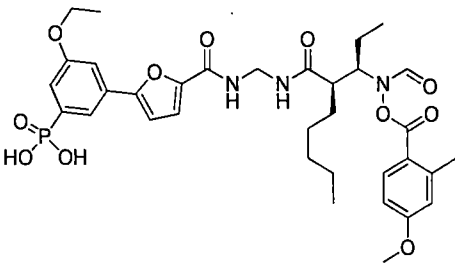
76	(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3-(吡咯啶-1-基)苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸二铵盐		2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3-(吡咯啶-1-基)苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸(S)-二苯甲基酯
77	(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3-氟-4-(吡咯啶-1-基)苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸二铵盐		2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3-氟-4-(吡咯啶-1-基)苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸(S)-二苯甲基酯
78	(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(2-侧氧基吡咯啶-1-基)苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸二铵盐		2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(2-侧氧基吡咯啶-1-基)苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸(S)-二苯甲基酯

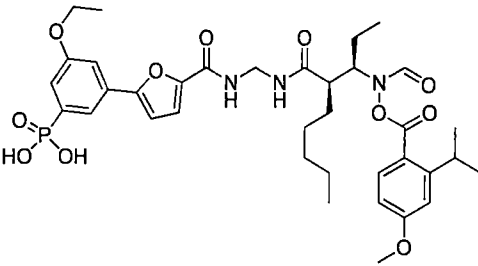
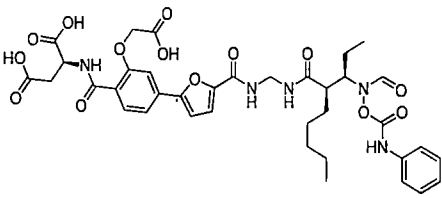
	基)甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)苯 甲醯胺基)琥珀酸 二銨鹽		基)丙基)庚醯 胺基)甲基)胺 甲醯基)呋喃-2- 基)苯甲醯胺 基)琥珀酸(S)- 二苯甲基酯
79	(S)-2-(4-(5-(((R)- 2-((R)-1-(N-((4-(1 H-吡咯-1-基)苯甲 醯基)氧)甲醯胺 基)丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)-2- 乙氧基苯甲醯胺 基)琥珀酸二銨鹽		2-(4-(5-(((R)-2- -((R)-1-(N-((4-(1H-吡咯-1-基) 苯甲醯基)氧) 甲醯胺基)丙 基)庚醯胺基) 甲基)胺甲醯 基)呋喃-2- 基)-2-乙氧基苯 甲醯胺基)琥珀 酸(S)-二苯甲基 酯
80	(S)-2-(2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((磷醯基氧) 甲氧基)甲醯胺基) 丙基)庚醯胺基)甲 基)胺甲醯基)呋喃 -2-基)苯甲醯胺 基)琥珀酸銨鹽		2-(4-(5-(((2R)- 2-((1R)-1-(N-((((苯甲基氧)(經 基)磷醯基)氧) 甲氧基)甲醯胺 基)丙基)庚醯 胺基)甲基)胺 甲醯基)呋喃-2- 基)-2-乙氧基苯 甲醯胺基)琥珀 酸(2S)-二苯甲

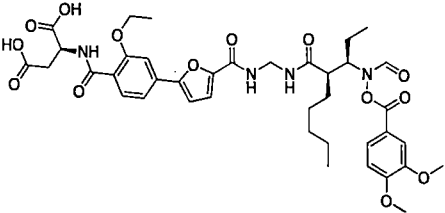
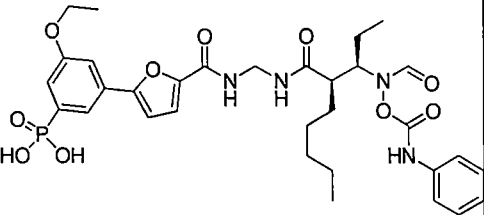
			基酯
81	(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸		(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸二苯甲基酯
82	(3-乙氧基-5-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7,9-二氧雜-2,6-二氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸		(3-乙氧基-5-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7,9-二氧雜-2,6-二氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲

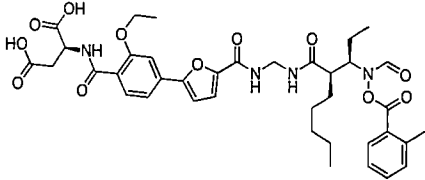
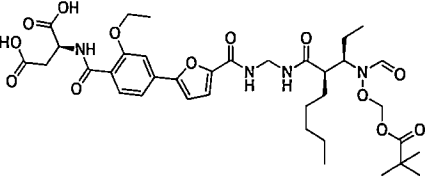
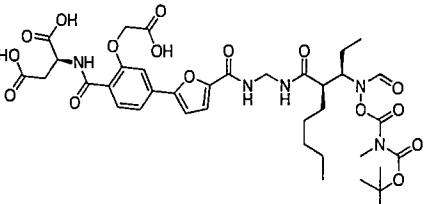
			基酯
83	(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二鉍鹽		2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸(S)-二苯甲基酯
84	(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]嘧啶-6-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二鉍鹽		(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]嘧啶-6-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二鉍鹽

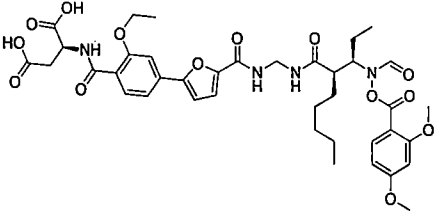
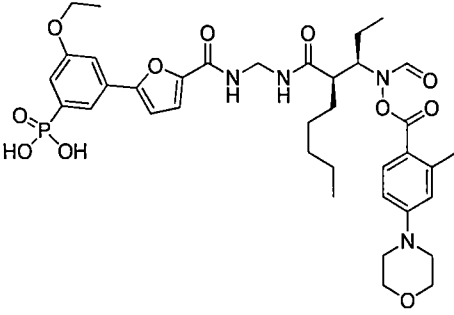
			-2-基)苯基)磷 酸二苯甲基酯
85	(S)-2-(2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((4-甲基 -3,4-二氫-2H-苯 并[b][1,4]嘓咩-6- 羰基)氧)甲醯胺 基)丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)苯 甲醯胺基)琥珀酸 二銨鹽		2-(2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲 基-3,4-二氫 -2H-苯并 [b][1,4]嘓咩-6- 羰基)氧)甲醯 胺基)丙基)庚 醯胺基)甲基) 胺甲醯基)呋喃 -2-基)苯甲醯 基)琥珀酸(S)- 二苯甲基酯
86	(S)-2-(2-乙氧基 -4-(5-(((4R,5R)-5- 乙基-6-甲醯基 -10,10-二甲基 -3,8-二側氧基-4- 戊基-7,9-二氧雜 -2,6-二氮雜十一 碳烷基)胺甲醯基) 呋喃-2-基)苯甲醯 胺基)琥珀酸		2-(2-乙氧基 -4-(5-(((4R,5R)- 5-乙基-6-甲醯 基-10,10-二甲 基-3,8-二側氧 基-4-戊基-7,9- 二氧雜-2,6-二 氮雜十一碳烷 基)胺甲醯基) 呋喃-2-基)苯甲

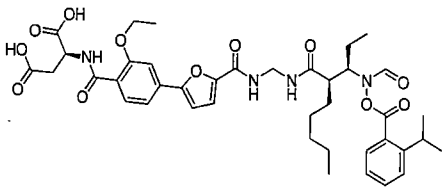
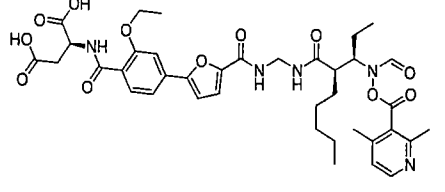
			醯胺基)琥珀酸 (S)-二苯甲基酯
87	(2S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲氧基-6-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)四氫呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸		2-(2-(2-(苯甲氧基)-2-側氧基乙氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲氧基-6-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸(S)-二苯甲基酯
88	(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二銨鹽		(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯

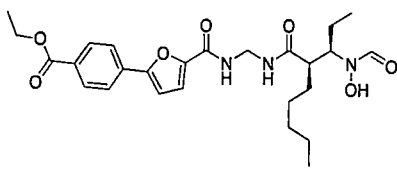
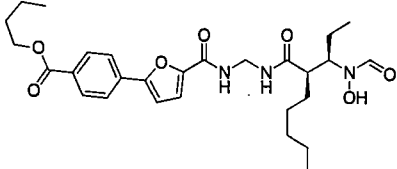
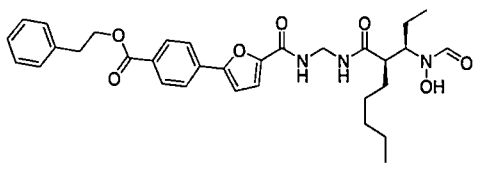
			基)磷酸二苯甲 基酯
89	(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((2-異丙基 -4-甲氧基苯甲醯 基)氧)甲醯胺基) 丙基)庚醯胺基)甲 基)胺甲醯基)呋喃 -2-基)苯基)磷酸		(3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-異 丙基-4-甲氧基 苯甲醯基)氧) 甲醯胺基)丙 基)庚醯胺基) 甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基) 苯基)磷酸二苯 甲基酯
90	(S)-2-(2-(羧甲氧 基)-4-(5-(((R)-2-(((R)-1-(N-((苯基胺 甲醯基)氧)甲醯胺 基)丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)苯 甲醯胺基)琥珀酸		2-(2-(2-(苯甲基 氧)-2-側氧基乙 氧 基)-4-(5-(((R)- 2-((R)-1-(N-((苯基胺甲醯基) 氧)甲醯胺基) 丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲 醯基)呋喃-2- 基)苯甲醯胺 基)琥珀酸(S)-

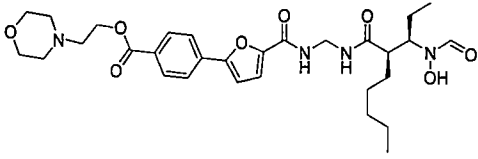
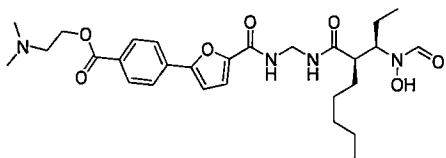
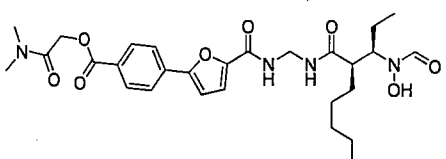
			二苯甲基酯
91	(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3,4-二甲氧基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰氨基)琥珀酸		2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3,4-二甲氧基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰氨基)琥珀酸(S)-二苯甲基酯
92	(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((苯基胺甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯基)膦酸		(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((苯基胺甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯

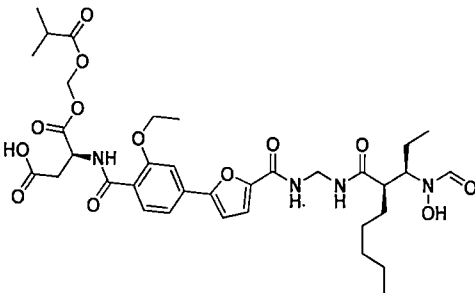
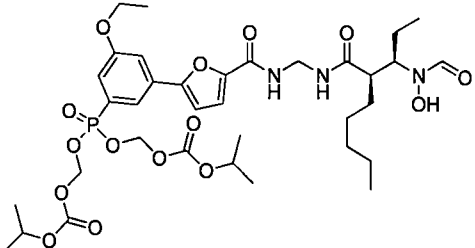
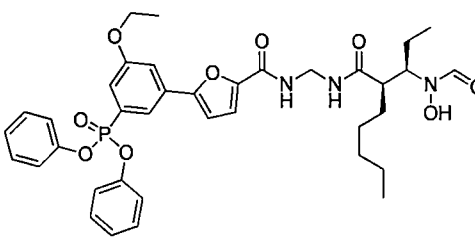
93	(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸		2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸(S)-二苯甲基酯
94	(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲酰基-11,11-二甲基-3,10-二侧氧基-4-戊基-7,9-二氧杂-2,6-二氮杂十二碳烷基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸		2-(2-乙氧基-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲酰基-11,11-二甲基-3,10-二侧氧基-4-戊基-7,9-二氧杂-2,6-二氮杂十二碳烷基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)琥珀酸(S)-二苯甲基酯
95	N-([2-(羧甲氧基)-4-(5-[(4R,5R)-5-乙基-6-甲酰基-9,12,12-三甲基-3,8,10-三侧氧基-4-戊基-7,11-二氧		N-([2-[2-(苯甲氧基)-2-侧氧基乙氧基]-4-(5-[(4R,5R)-5-乙基-6-甲酰基

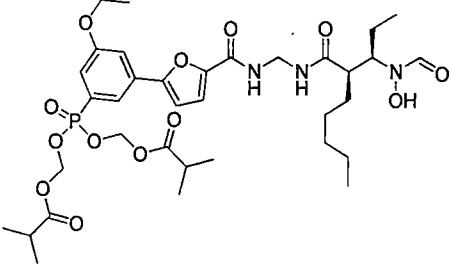
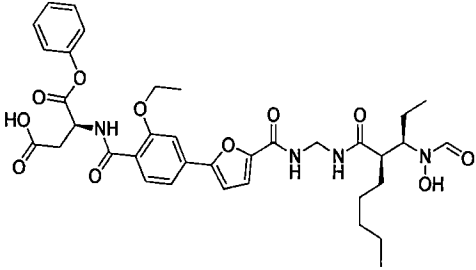
	雜-2,6,9-三氮雜十三碳烷-1-基]胺甲醯基}呋喃-2-基)苯基]羰基}-L-天冬胺酸		-9,12,12-三甲基-3,8,10-三側氧基-4-戊基-7,11-二氧雜-2,6,9-三氮雜十三碳烷-1-基]胺甲醯基}呋喃-2-基)苯基]羰基)-L-天冬胺酸二苯甲基酯
96	(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2,4-二甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸		(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2,4-二甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯
97	(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-嗎啉基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸		(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-嗎啉基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸

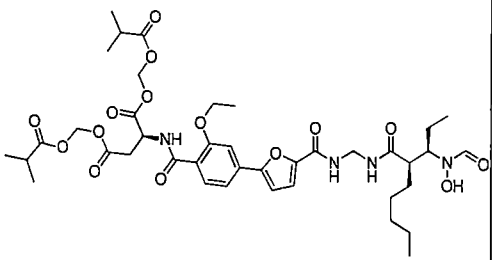
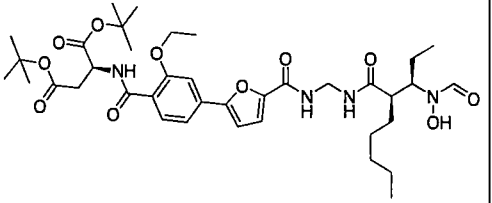
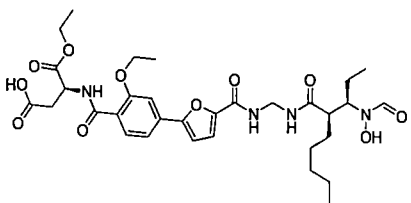
	二銨鹽		呋喃-2-基)苯 基)膦酸二苯甲 基酯
98	(S)-2-(2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((2-異丙基 苯甲醯基)氧)甲醯 胺基)丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)苯 甲醯胺基)琥珀酸		2-(2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-異 丙基苯甲醯基) 氧)甲醯胺基) 丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲 醯基)呋喃-2- 基)苯甲醯胺 基)琥珀酸(S)- 二苯甲基酯
99	(S)-2-(4-(5-(((R)- 2-((R)-1-(N-((2,4- 二甲基菸醯基)氧) 甲醯胺基)丙基)庚 醯胺基)甲基)胺甲 醯基)呋喃-2- 基)-2-乙氧基苯甲 醯胺基)琥珀酸		2-(4-(5-(((R)-2- -((R)-1-(N-((2,4 -二甲基菸醯 基)氧)甲醯胺 基)丙基)庚醯 胺基)甲基)胺 甲醯基)呋喃-2- 基)-2-乙氧基苯 甲醯胺基)琥珀 酸(S)-二苯甲基 酯

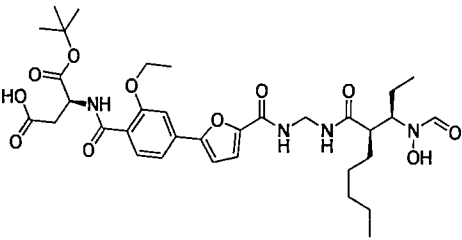
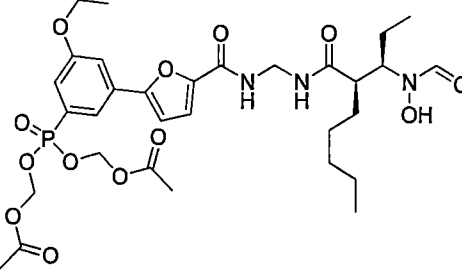
100	4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羟基甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰胺基)呋喃-2-基)苯甲酸乙基酯		4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲氧基)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰胺基)呋喃-2-基)苯甲酸乙基酯
101	4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羟基甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰胺基)呋喃-2-基)苯甲酸丁基酯		4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲氧基)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰胺基)呋喃-2-基)苯甲酸丁基酯
102	4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羟基甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰胺基)呋喃-2-基)苯甲酸苯乙基酯		4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲氧基)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰胺基)呋喃-2-基)苯甲酸苯乙基酯

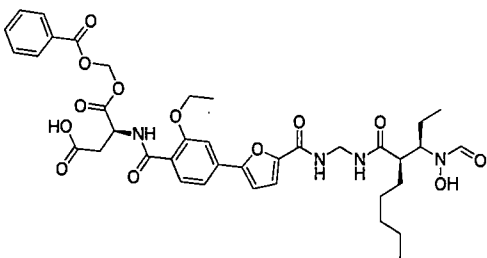
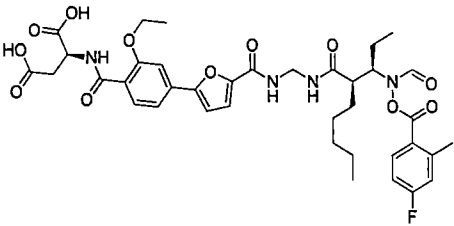
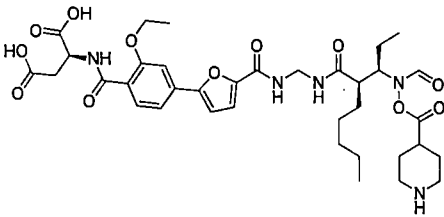
103	4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羟基甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰胺基)呋喃-2-基)苯甲酸 2-吗啉基乙基酯		4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲氧基)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰胺基)呋喃-2-基)苯甲酸 2-吗啉基乙基酯
104	4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羟基甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰胺基)呋喃-2-基)苯甲酸 2-(二甲基胺基)乙基酯		4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲氧基)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰胺基)呋喃-2-基)苯甲酸 2-(二甲基胺基)乙基酯
105	4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羟基甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰胺基)呋喃-2-基)苯甲酸 2-(二甲基胺基)-2-侧氧基乙基酯		4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲氧基)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰胺基)呋喃-2-基)苯甲酸 2-(二甲基胺基)-2-侧氧基乙基酯

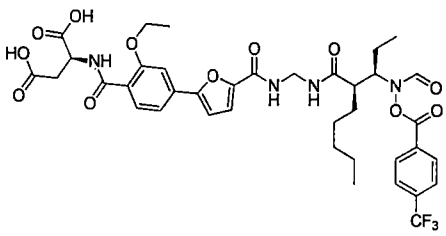
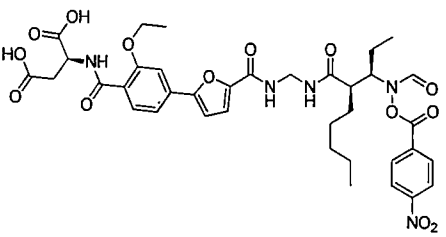
106	(S)-3-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)-4-((異丁醯基氧)甲氧基)-4-側氧基丁酸		2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸(S)-4-苯甲基酯 1-((異丁醯基氧)甲基)酯
107	二碳酸(((3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷醯基)雙(氧))雙(亞甲基)二異丙基酯		二碳酸(((3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)磷醯基)雙(氧))雙(亞甲基)二異丙基酯
108	(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯基酯		(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯

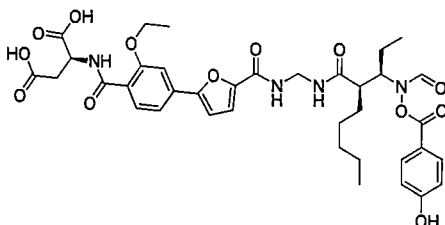
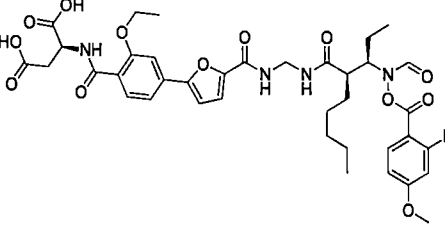
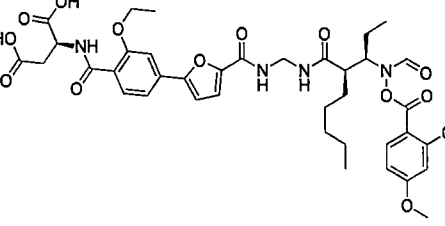
			基)膦酸二苯基 酯
109	雙(2-甲基丙 酸) (((3-乙氧基 -5-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-羥基甲醯胺 基)丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)苯 基)膦醯基)雙(氧)) 雙(亞甲基)酯		雙(2-甲基丙酸 (((3-(5-(((R)-2- ((R)-1-(N-(苯甲 基氧)甲醯胺 基)丙基)庚醯 胺基)甲基)胺 甲醯基)呋喃-2- 基)-5-乙氧基苯 基)膦醯基)雙 (氧))雙(亞甲 基)酯
110	(S)-3-(2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-羥基甲醯胺 基)丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)苯 甲醯胺基)-4-側氧 基-4-苯氧基丁酸		2-(4-(5-(((R)-2- -((R)-1-(N-(苯 甲基氧)甲醯胺 基)丙基)庚醯 胺基)甲基)胺 甲醯基)呋喃-2- 基)-2-乙氧基苯 甲醯胺基)琥珀 酸(S)-4-苯甲基 酯 1-苯基酯

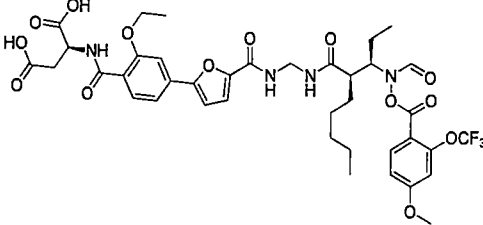
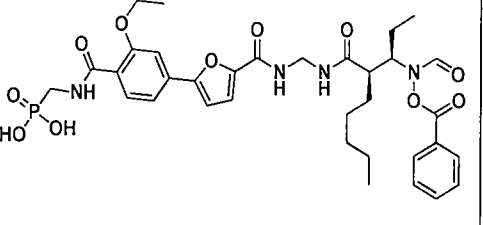
111	(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸雙((異丁醯基氧)甲基)酯		2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸(S)-雙((異丁醯基氧)甲基)酯
112	(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯		2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸(S)-二-第三丁基酯
113	(S)-4-乙氧基-3-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)-4-側氧		(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸

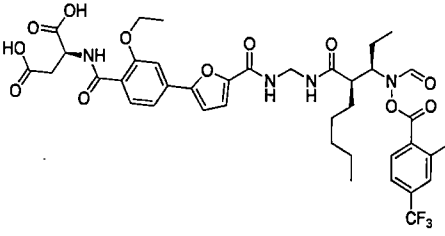
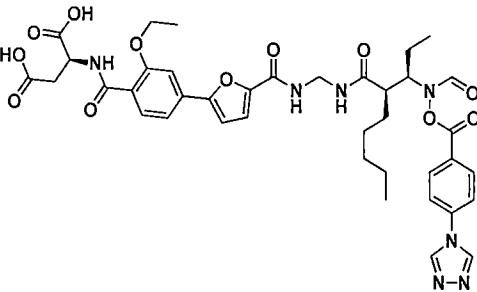
	基丁酸		4-苯甲基酯 1-乙基酯
114	(S)-4-(第三丁氧基)-3-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羟基甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰氨基)-4-侧氧基丁酸		2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰氨基)琥珀酸(S)-4-苯甲基酯 1-第三丁基酯
115	二乙酸(((3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羟基甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯基)磷酰基)双(氧))双(亚甲基)酯		二乙酸(((3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲基氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)磷酰基)双(氧))双(亚甲基)酯

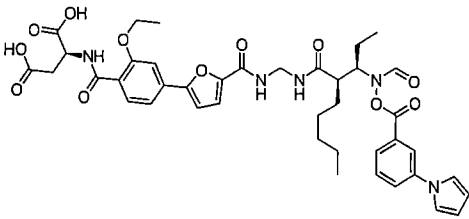
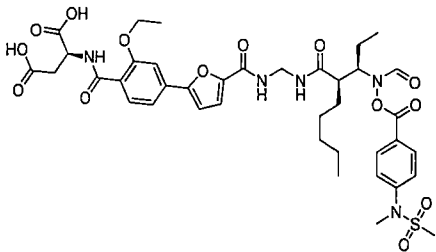
116	(S)-4-((苯甲酰基 氧)甲氧基)-3-(2- 乙氧基 -4-(5-((((R)-2-((R) -1-(N-羟基甲酰胺 基)丙基)庚酰胺 基)甲基)胺甲酰 基)呋喃-2-基)苯 甲酰胺基)-4-侧氧 基丁酸		2-(4-(5-((((R)-2- -((R)-1-(N-(苯 甲基氧)甲酰胺 基)丙基)庚酰 胺基)甲基)胺 甲酰基)呋喃-2- 基)-2-乙氧基苯 甲酰胺基)琥珀 酸(S)-1-((苯甲 酰基氧)甲基) 酯 4-苯甲基酯
117	(S)-2-(2-乙氧基 -4-(5-((((R)-2-((R) -1-(N-((4-氟-2-甲 基苯甲酰基)氧)甲 酰胺基)丙基)庚酰 胺基)甲基)胺甲酰 基)呋喃-2-基)苯 甲酰胺基)琥珀酸		2-(2-乙氧基 -4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-氟 -2-甲基苯甲酰 基)氧)甲酰胺 基)丙基)庚酰 胺基)甲基)胺 甲酰基)呋喃-2- 基)苯甲酰胺 基)琥珀酸(S)- 二苯甲基酯
118	(S)-2-(2-乙氧基 -4-(5-((((R)-2-((R) -1-(N-((哌啶-4-羰 基)氧)甲酰胺基) 丙基)庚酰胺基)甲 基)胺甲酰基)呋喃 -2-基)苯甲酰胺		2-(2-乙氧基 -4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((哌啶 -4-羰基)氧)甲 酰胺基)丙基) 庚酰胺基)甲 基)胺甲酰基)

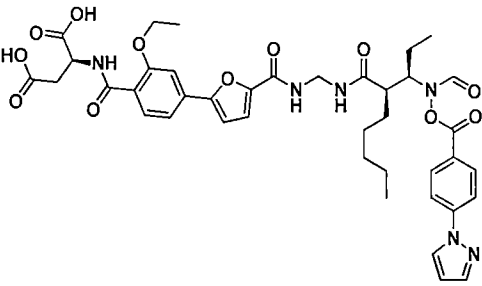
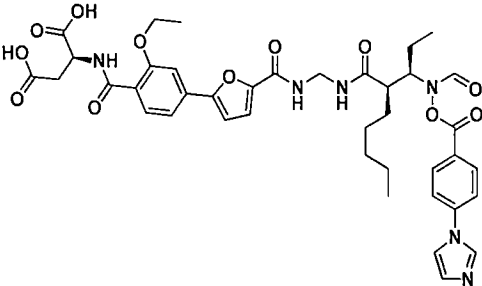
	基)琥珀酸三氟乙 酸鹽		呋喃-2-基)苯甲 醯胺基)琥珀酸 (S)-二苯甲基酯 三氟乙酸鹽
119	(S)-2-(2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((4-(三氟甲 基)苯甲醯基)氧) 甲醯胺基)丙基)庚 醯胺基)甲基)胺甲 醯基)呋喃-2-基) 苯甲醯胺基)琥珀 酸		2-(2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(三 氟甲基)苯甲醯 基)氧)甲醯胺 基)丙基)庚醯 胺基)甲基)胺 甲醯基)呋喃-2- 基)苯甲醯胺 基)琥珀酸(S)- 二苯甲基酯
120	(S)-2-(2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((4-硝基苯 甲醯基)氧)甲醯胺 基)丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)苯 甲醯胺基)琥珀酸		2-(2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-硝 基苯甲醯基) 氧)甲醯胺基) 丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲 醯基)呋喃-2- 基)苯甲醯胺 基)琥珀酸(S)- 二苯甲基酯

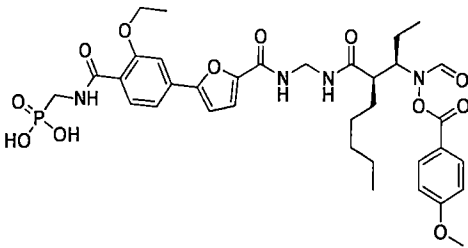
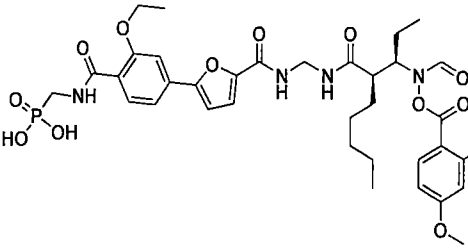
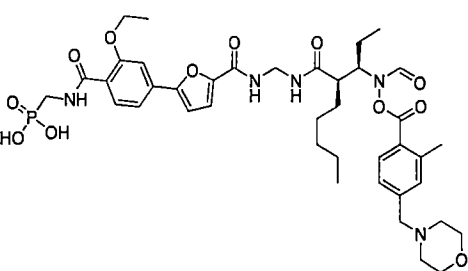
121	(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-羟基苯甲酰基)氧)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰胺基)琥珀酸		2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-乙氧基苯甲酰基)氧)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰胺基)琥珀酸(S)-二苯甲基酯
122	(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-氟-4-甲氧基苯甲酰基)氧)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰胺基)琥珀酸		2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-氟-4-甲氧基苯甲酰基)氧)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰胺基)琥珀酸(S)-二苯甲基酯
123	(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲酰基)氧)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰基)		2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲酰基)氧)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)

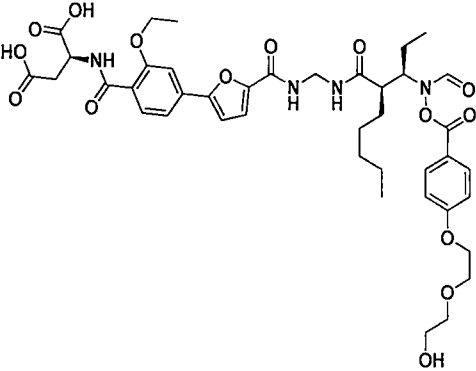
	基)呋喃-2-基)苯 甲酯胺基)琥珀酸		基)甲基)胺甲 酯基)呋喃-2- 基)苯甲酯胺 基)琥珀酸(S)- 二苯甲基酯
124	(S)-2-(2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((4-甲氧基 -2-(三氟甲氧基) 苯甲酯基)氧)甲酯 胺基)丙基)庚酯胺 基)甲基)胺甲酯 基)呋喃-2-基)苯 甲酯胺基)琥珀酸		2-(2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲 氧基-2-(三氟甲 氧基)苯甲酯 基)氧)甲酯胺 基)丙基)庚酯 胺基)甲基)胺 甲酯基)呋喃-2- 基)苯甲酯胺 基)琥珀酸(S)- 二苯甲基酯
125	((4-(5-(((R)-2-((R))-1-(N-(苯甲酯基 氧)甲酯胺基)丙 基)庚酯胺基)甲 基)胺甲酯基)呋喃 -2-基)-2-乙氧基苯 甲酯胺基)甲基)膦 酸		((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲 酯基氧)甲酯胺 基)丙基)庚酯 胺基)甲基)胺 甲酯基)呋喃-2- 基)-2- 乙氧基苯甲酯 胺基)甲基)膦 酸二苯甲基酯

126	(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-(三氟甲基)苯甲酰基)氧)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰胺基)琥珀酸		2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-(三氟甲基)苯甲酰基)氧)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰胺基)琥珀酸(S)-二苯甲基酯
127	(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲酰基)氧)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰基)琥珀酸		2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲酰基)氧)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰基)琥珀酸(S)-二苯甲基酯

128	(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3-(1H-吡咯-1-基)苯甲酰基)氧)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰胺基)琥珀酸		2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3-(1H-吡咯-1-基)苯甲酰基)氧)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰胺基)琥珀酸(S)-二苯甲基酯
129	(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯甲酰基)氧)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰胺基)琥珀酸		2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯甲酰基)氧)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰胺基)琥珀酸(S)-二苯甲基酯

130	(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰氨基)琥珀酸		2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰氨基)琥珀酸(S)-二苯甲基酯
131	(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(1H-咪唑-1-基)苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰氨基)琥珀酸		2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(1H-咪唑-1-基)苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰氨基)琥珀酸(S)-二苯甲基酯

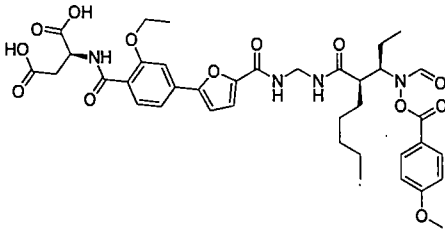
132	((2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((4-甲氧基 苯甲酰基)氧)甲酰 胺基)丙基)庚酰胺 基)甲基)胺甲酰 基)呋喃-2-基)苯 甲酰胺基)甲基)磷 酸		((2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲 氧基苯甲酰基) 氧)甲酰胺基) 丙基)庚酰胺 基)甲基)胺甲 酰基)呋喃-2- 基)苯甲酰胺 基)甲基)磷酸 二苯甲基酯
133	((2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((4-甲氧基 -2-甲基苯甲酰基) 氧)甲酰胺基)丙 基)庚酰胺基)甲 基)胺甲酰基)呋喃 -2-基)苯甲酰胺 基)甲基)磷酸		((2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲 氧基-2-甲基苯 甲酰基)氧)甲 酰胺基)丙基) 庚酰胺基)甲 基)胺甲酰基) 呋喃-2-基)苯甲 酰胺基)甲基) 磷酸二苯甲基 酯
134	((2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R) -1-(N-((2-甲基 -4-(吗啉基甲基) 苯甲酰基)氧)甲酰 胺基)丙基)庚酰胺		((2-乙氧基 -4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲 基-4-(吗啉基甲 基)苯甲酰基) 氧)甲酰胺基)

	基)甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)苯 甲醯胺基)甲基)膦 酸三氟乙酸鹽		丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲 醯基)呋喃-2- 基)苯甲醯胺 基)甲基)膦酸 二苯甲基酯
135	(S)-2-(2-乙氧基 -4-(5-((((R)-2-((R)- -1-(N-((4-(2-(2-羥 基乙氧基)乙氧基) 苯甲醯基)氧)甲醯 胺基)丙基)庚醯胺 基)甲基)胺甲醯 基)呋喃-2-基)苯 甲醯胺基)琥珀酸		(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N- ((4-(2-(2-(苯甲 基氧)乙氧基) 乙氧基)苯甲醯 基)氧)甲醯胺 基)丙基)庚醯 胺基)甲基)胺 甲醯基)呋喃-2- 基)-2-乙氧基苯 甲醯胺基)琥珀 酸二苯甲基酯

【0493】 實例 51、54、及 78-80 化合物之特定製法：

【0494】 實例 51

(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸

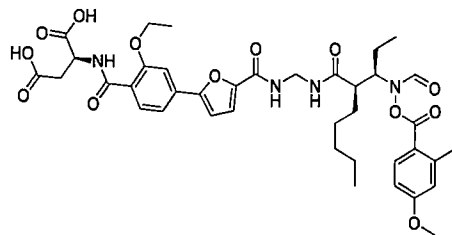


取10 % Pd-C(13.93 mg, 0.013 mmol)加至(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸

基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(124 mg, 0.131 mmol)之DCM(218 μ l)溶液中。於N₂下添加MeOH(1091 μ l)。反應瓶抽真空及回充N₂(3x)後，再抽真空及回充H₂(3x)。混合物於汽球下氫化20 min。混合物抽真空及回充N₂(3x)，通過針筒式濾筒過濾，使用MeOH洗滌及濃縮。於逆相HPLC上純化，產生標題化合物之橙色固體(37 mg, 35 %產率)。

【0495】 實例 54

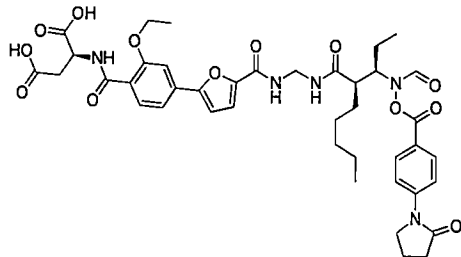
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二銨鹽



取Pd/C(11.07 mg, 10.41 μ mol)加至N₂下包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(100 mg, 0.104 mmol)之燒瓶中。添加EtOH(5 mL)，使用N₂吹掃反應15 min。隨後使用H₂(汽球)吹掃反應20 min，然後於H₂(汽球)下攪拌2 h。反應經過N₂吹掃30 min後，通過寅氏鹽填料過濾。濾液濃縮。經鹼性逆相HPLC純化，產生標題化合物之無色固體(29 mg, 34 %產率)。

【0496】 實例 78

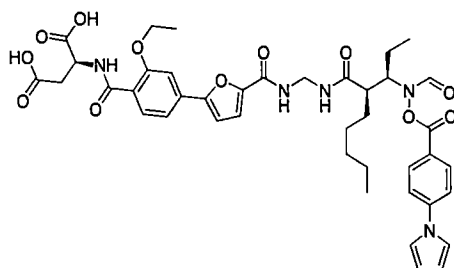
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二銨鹽



取Pd/C(10.64 mg, 10.00 μ mol)加至N₂下包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(2-側氧基吡咯啉-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(100 mg, 0.100 mmol)之燒瓶中。添加EtOH(5 mL)，使用N₂吹掃反應15 min。隨後使用H₂(汽球)吹掃反應20 min，然後於H₂(汽球)下攪拌2 h。反應經過N₂吹掃30 min後，通過寅氏鹽填料過濾。濾液濃縮。經鹼性逆相HPLC純化，產生標題化合物之無色固體(31 mg, 36 %產率)。

【0497】 實例 79

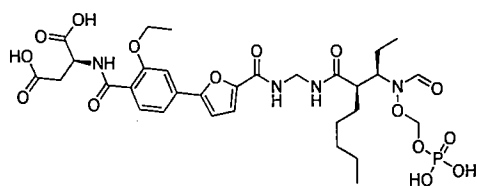
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(1H-吡唑-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二鉍鹽



取Pd/C(8.5 mg, 8.00 μ mol)加至N₂下包含(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(1H-吡咯-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(102 mg, 0.104 mmol)之燒瓶中。添加EtOH(5 mL)，使用N₂吹掃反應15 min。隨後使用H₂(汽球)吹掃反應20 min，然後於H₂(汽球)下攪拌2 h。反應經過N₂吹掃30 min後，通過寅氏鹽填料過濾。濾液濃縮。經鹼性逆相HPLC純化，產生標題化合物之無色固體(32 mg, 37 %產率)。

【0498】 實例 80

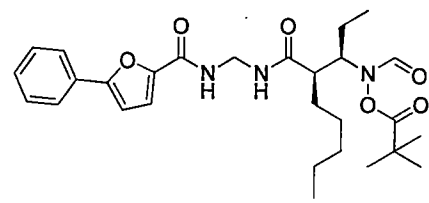
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((磷醯基氧)甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸鉍鹽



取含(2S)-2-(4-(5-((((2R)-2-((1R)-1-(N-(((苯甲基氧)(羥基)磷醯基)氧)甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二苯甲基酯(572 mg, 0.565 mmol)及Pd-C(60.1 mg, 0.056 mmol)之MeOH(5646 μ l)溶液經過幫浦抽真空，並回充氮氣3x。經由汽球改用氫氣置換氮氣。於室溫下攪拌反應1h。反應抽真空及回充氮氣。反應通過寅氏鹽填料過濾及濃縮。經Si-C18純化(0-50%, MeCN /0.1% NH₄OH之H₂O溶液/)，產生標題化合物之玻璃狀物(50 mg, 12 %產率)。

【0499】 實例 136

5-苯基-N-(((R)-2-((R)-1-(N-(特戊醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)呋喃-2-羧醯胺



慢慢添加特戊酸酐(709 μ l, 3.49 mmol)至室溫之含Et₃N(325 μ l, 2.328 mmol)及N-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)-5-苯基呋喃-2-羧醯胺(100 mg, 0.233 mmol)之CH₃CN(1.5 mL)攪拌溶液中。所得混合物攪拌1 h後，濃縮。經Si上純化(0-100% EtOAc/己烷)，產生標題化合物之無色固體(99 mg, 79 %產率)。

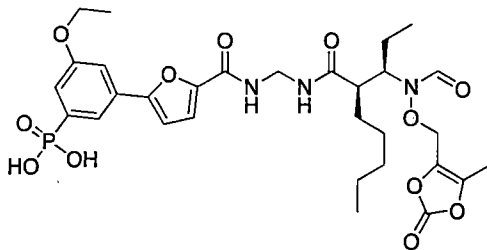
【0500】 實例 137-140 係由指定之中間物製備，其係類似彼等說明於實例 136 之方法，由下表所列之中間物製備。實例 137 係改用醯基氯替代相應之酸酐製備。

實例	名稱	結構式	中間物
137	5-苯基 -N-(((R)-2-((R)-1-(N-(2-苯基乙醯氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)丙基)庚醯胺		N-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)-5-苯基呋喃-2-羧醯胺

	基)甲基)呋喃 -2-羧醯胺		
138	N-((6R,7R)-6-乙 基-5-甲醯基 -3,8-二側氧基 -7-戊基-2,4-二 氧雜-5,9-二氮 雜癸烷-10- 基)-5-苯基呋喃 -2-羧醯胺		N-(((R)-2-((R)-1 -(N-羥基甲醯胺 基)丙基)庚醯胺 基)甲基)-5-苯基 呋喃-2-羧醯胺
139	N-((4R,5R)-5-乙 基-6-甲醯基 -10,10-二甲基 -3,8-二側氧基 -4-戊基-7,9-二 氧雜-2,6-二氮 雜十一碳烷 基)-5-苯基呋喃 -2-羧醯胺		N-(((R)-2-((R)-1 -(N-羥基甲醯胺 基)丙基)庚醯胺 基)甲基)-5-苯基 呋喃-2-羧醯胺
140	N-(((R)-2-((R)-1 -(N-(苯甲醯基 氧)甲醯胺基)丙 基)庚醯胺基)甲 基)-5-苯基呋喃 -2-羧醯胺		N-(((R)-2-((R)-1 -(N-羥基甲醯胺 基)丙基)庚醯胺 基)甲基)-5-苯基 呋喃-2-羧醯胺

【0501】 實例 141

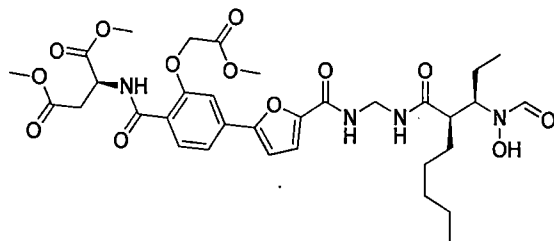
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸



在室溫之包含(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯甲基酯(70 mg, 0.083 mmol)之 DCM(1 mL)溶液中添加 TMS-Br(0.037 mL, 0.287 mmol)。反應混合物攪拌 1 h。混合物濃縮及經 HPLC 純化。合併溶出份及冷凍乾燥，產生標題化合物之無色固體(7.7 mg, 7 %產率)。

【0502】 實例 142

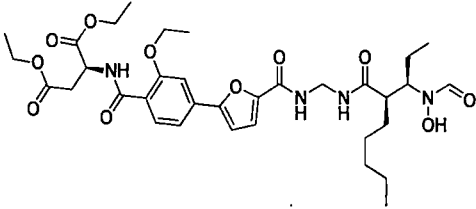
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸二甲基酯



取(S)-5-(4-((1,4-二甲氧基-1,4-二側氧基丁烷-2-基)胺甲醯基)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)苯基)呋喃-2-羧酸(55.62 g, 113 mmol)溶於CH₃CN(280 mL)，所得室溫溶液使用DIPEA(59.1 mL, 338 mmol)處理。依序添加HATU(51.5 g, 135 mmol)與含(R)-N-(胺基甲基)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺(31.5 g, 121 mmol)之DMF(280 mL)。所得混合物於室溫下攪拌90 min。依序添加EtOAc(500 mL)與鹽水(500 mL)。分層，有機層鹽水洗滌(3x)。合併之鹽水洗液使用EtOAc(500 mL x 2)萃取。合併之有機層經MgSO₄脫水，過濾，

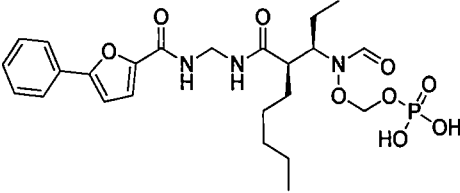
及濃縮。於Si上純化多次(0-100% EtOAc/Hex，然後使用10% MeOH/EtOAc)，產生標題化合物之褐色膠質物(19.5 g, 25 %產率)。

【0503】 實例 143 係由指定之中間物製備，其係類似彼等說明於實例 142 之方法，由下表所列之中間物製備。

實例	名稱	結構式	中間物
143	(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二乙基酯		(S)-5-(4-((1,4-二乙氧基-1,4-二側氧基丁烷-2-基)胺甲醯基)-3-乙氧基苯基)呋喃-2-羧酸

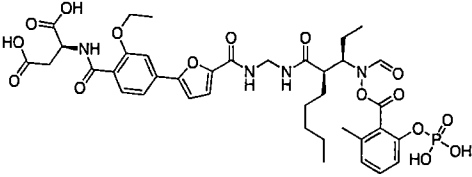
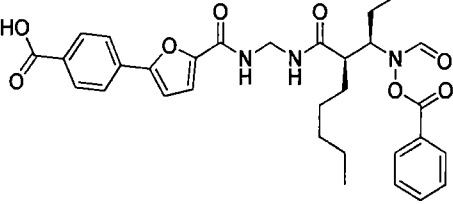
【0504】 實例 200

二氫磷酸(4R,5R)-4-乙基-3-甲醯基-6,10-二側氧基-5-戊基-10-(5-苯基呋喃-2-基)-2-氧雜-3,7,9-三氮雜癸基酯二鉍鹽

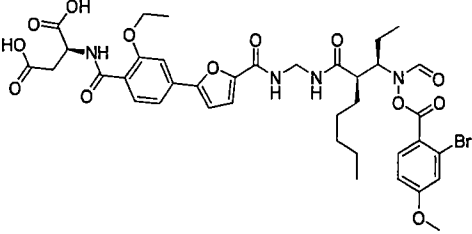
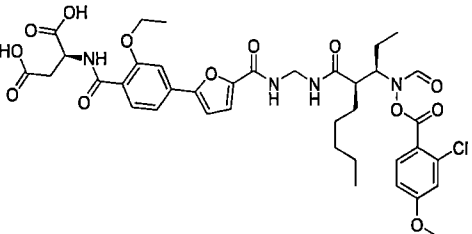


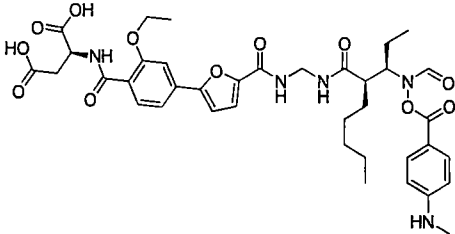
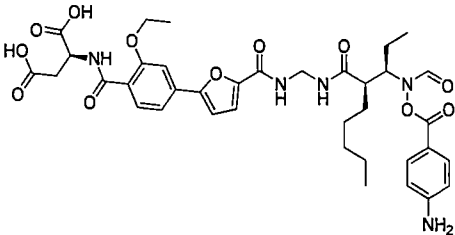
取TFA(1064 μ l, 13.81 mmol)加至((4R,5R)-4-乙基-3-甲醯基-6,10-二側氧基-5-戊基-10-(5-苯基呋喃-2-基)-2-氧雜-3,7,9-三氮雜癸基)磷酸二-第三丁基酯(300 mg, 0.460 mmol)之DCM(1534 μ l)攪拌混合物中。所得溶液攪拌18 h及濃縮。粗製反應混合物經逆相鹼性HPLC純化，產生標題化合物之無色固體(21 mg, 8 %產率)。MS(m/z)540.5(M+H)⁺

【0505】 實例 201-209 係由指定之中間物製備，其係類似彼等說明於實例 200 之方法，由下表所列之中間物製備。

實 例	名稱	結構式	中間物
201	(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-6-(膦醯基氧)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸		(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-((二-第三丁氧基磷醯基)氧)-6-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯
202	4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸		4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸第三丁基酯

•

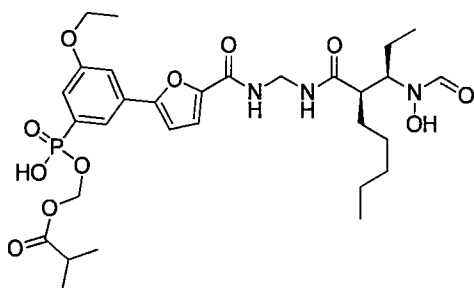
205	(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-溴-4-甲氧基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰氨基)琥珀酸		(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-溴-4-甲氧基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰氨基)琥珀酸二-第三丁基酯
206	(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-氯-4-甲氧基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰氨基)琥珀酸		(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-氯-4-甲氧基苯甲酰基)氧)甲酰氨基)丙基)庚酰氨基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰氨基)琥珀酸二-第三丁基酯

207	(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(甲基胺基)苯甲酰基)氧)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)苯甲酰胺基)琥珀酸		(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)苯甲酰基)氧)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰胺基)琥珀酸二-第三丁基酯
208	(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-胺基苯甲酰基)氧)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰胺基)琥珀酸		(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-((第三丁氧基羰基)胺基)苯甲酰基)氧)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰胺基)琥珀酸二-第三丁基酯

209	(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(胺基甲基)苯甲酰基)氧)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰胺基)琥珀酸		(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(((4-((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)苯甲酰基)氧)甲酰胺基)丙基)庚酰胺基)胺基)甲基)胺甲酰基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲酰胺基)琥珀酸二-第三丁基酯

【0506】 實例 300

異丁酸(((3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲
基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)(羥基)磷醯基)氧)甲基酯



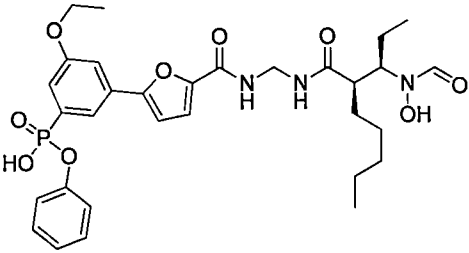
取包含(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸(0.1 g, 0.181 mmol)、碳酸氯甲基酯異丙基酯(0.053 mL, 0.397 mmol)、TEA(0.101 mL, 0.723 mmol)、及碘化鈉(0.014 g, 0.090 mmol)之DMPU(1 mL)溶液於60°C下攪拌一夜。添加DMSO(1 mL)，反應通過針筒式濾筒過濾。採用逆相HPLC純化，產生標題化合物之無色固體(22 mg, 18 %產率)。MS(m/z)654.3(M+H)⁺

【0507】 實例 301-302 係由指定之中間物製備，其係類似彼等說明於實例 300 之方法，由下表所列之中間物製備。

實例	名稱	結構式	中間物
301	(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸氫(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯		(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸
302	碳酸(((3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)(羥基)磷醯基)氧)甲基酯異丙基酯		(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸

【0508】 實例 400

(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸氫苯基酯銨鹽

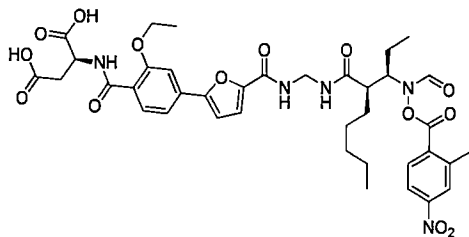


在包含(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸二苯基酯(0.190 g, 0.269 mmol)之THF(2.69 mL)溶液中添加氫氧化鈉(1M)(0.673 mL, 0.673 mmol)。反應於室溫下攪拌5 h。排除溶劑，殘質加水稀釋，使用EtOAc萃取排除殘留之SM。水層使用6N HCl酸化至pH~2。反應使用EtOAc萃取，經Na₂SO₄脫水及濃縮。採用逆相 HPLC純化，產生標題化合物之無色固體(85 mg, 49 %產率)。

MS(m/z)630.3(M+H)⁺

【0509】 實例 500

(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-硝基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸

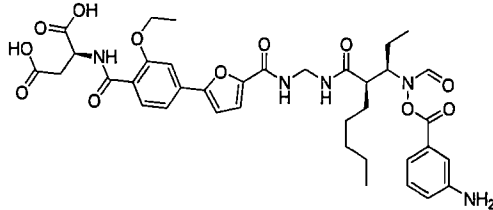


在包含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-亞硝基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸 (36.0 mg, 0.046 mmol)及(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-胺基-2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸(9.93 mg, 0.013 mmol)之乙酸(1 mL)溶液中添加過硼酸鈉四水合物(56.8 mg, 0.369 mmol)。反應瓶加熱至55°C 90 min。經逆相Si-C18純化(0-100%水，含0.1% TFA/MeCN)，產生標題化合物(16 mg, 23 %產率)。

MS(m/z)796.7(M+H)⁺

【0510】 實例 600

(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3-胺基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸

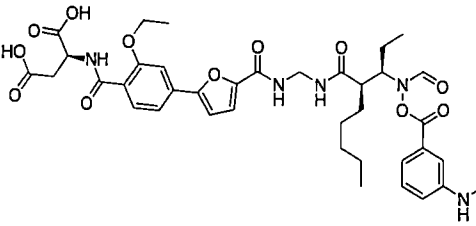


在包含3-((第三丁氧基羰基)胺基)苯甲酸(35 mg, 0.15 mmol)之MeCN(1.2 mL)溶液中添加 HATU(69.7 mg, 0.183 mmol)及DIPEA(32 µL, 0.183 mmol)。反應攪拌30 min及添加含(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯(91 mg, 0.122 mmol)之DMF(1mL)。反應於室溫下攪拌18h。反應真空濃縮，所得殘質溶於DCM(3mL)，使用TFA(1mL)處理。反應於室溫下攪拌1h，再添加TFA(1 mL)及於室溫下攪拌18 h，於50 °C下1 h。反應濃縮。採用逆相HPLC純化，產生標題化合物之無色固體(3 mg, 3 %產率)。

MS(m/z)752.6(M+H)⁺

【0511】 實例 601-602 係由指定之中間物製備，其係類似彼等說明於實例 600 之方法，由下表所列之中間物製備。

實例	名稱	結構式	中間物
601	(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((3-(二甲基胺基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸		2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸(S)-二-第三丁基酯

602	(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3-(甲基胺基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸		2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羟基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸(S)-二-第三丁基酯

【0512】 實例 1-14、16-143、200-209、300-302、400、500、與 600-602 之光譜數據列表：

實例	¹ H NMR	tR (min)	MS(m/z)
1	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.96(br. s, 1H), 12.54(br. s, 1H), 8.88(d, J=7.5 Hz, 2H), 8.14(s, 1H), 7.91-8.07(m, 3H), 7.65-7.73(m, 1H), 7.46-7.63(m, 5H), 7.19-7.28(m, 2H), 4.76-4.87(m, 1H), 4.50-4.74(m, 2H), 4.29(q, J=7.1 Hz, 2H), 3.96-4.05(m, 1H), 2.70-2.96(m, 3H), 1.65-1.76(m, 1H), 1.47(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.36-1.58(m, 2H), 1.09-1.28(m, 7H), 0.96(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.73(t, J=6.9 Hz, 3H).	7.70 ^a	737.3 (M+H) ⁺
2	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 11.88(br. s, 2H), 9.15-9.20(m, 0.3H), 9.07(t, J=4.6 Hz, 1H), 8.70-8.93(m, 0.7H), 8.12(br. s, 1H), 8.06(d, J=5.0 Hz, 2H), 7.60-7.79(m, 2H), 7.43-7.59(m, 3H), 7.07-7.25(m, 2H), 6.99(br. s, 1H), 4.36-4.80(m, 2H),	6.89 ^a	658.4 (M+H) ⁺

	4.00(m, 3H), 2.75(m, 1H), 1.69(m, 1H), 1.37-1.55(m, 3H), 1.30(t, J=6.7 Hz, 3H), 1.06-1.25(m, 6H), 0.96(t, J=6.9 Hz, 3H), 0.70(t, J=6.8 Hz, 3H).		
3	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 10.70-12.77(m, 2H), 8.81-9.27(m, 1H), 8.42-8.74(m, 1H), 8.04(br. s, 0.4H), 7.57-7.78(m, 1H), 7.50(br. s, 0.6H), 7.33(br. s, 8H), 7.03(br. s, 1H), 4.41-4.74(m, 2H), 3.94-4.07(m, 2H), 3.77-3.91(m, 2H), 3.52-3.61(m, 1H), 2.53-2.65(m, 1H), 1.36-1.67(m, 3H), 1.27-1.34(m, 3H), 1.02-1.26(m, 7H), 0.62-0.89(m, 6H).	6.96 ^a	672.3 (M+H) ⁺
4	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.33-13.23(m, 2H), 8.92-9.08(m, 1H), 8.87(d, J=7.5 Hz, 1H), 8.46-8.72(m, 1H), 8.06(s, 1H), 8.00(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.63(dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.59-7.61(m, 1H), 7.21-7.36(m, 7H), 4.79-4.85(m, 1H), 4.61-4.74(m, 1H), 4.49-4.60(m, 1H), 4.29(q, J=6.9 Hz, 2H), 3.77-3.92(m, 1H), 3.33(behind H ₂ O, s, 2H), 2.75-2.96(m, 2H), 2.59(m, 1H), 1.60(m, 1H), 1.47(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.32-1.44(m, 3H), 1.09-1.29(m, 6H), 0.78-0.90(m, 3H), 0.73(t, J=6.9 Hz, 3H).	7.00 ^a	751.3(M+H) ⁺
5	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR 中出現旋轉異構物)d: 12.01-13.45(m, 2H), 8.88(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.63-8.65(m, 2H), 7.96-8.05(m, 2H), 7.64(d, J=1.3 Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.28(dd, J=18.4, 3.6 Hz, 2H), 4.82(dt, J=7.8, 4.9 Hz, 1H), 4.68(dt, J=12.8, 6.1 Hz, 1H), 4.50-4.60(m, 1H), 4.30(q, J=6.9 Hz, 2H), 3.86(br. s, 1H), 2.75-2.97(m, 2H), 2.55(br. s, 1H), 1.59-1.72(m, 1H), 1.47(t, J=6.9 Hz, 3H),	6.96 ^a	717.4(M+H) ⁺

	1.24-1.28(m, 5H), 1.18(s, 9H), 1.09-1.15(m, 4H), 0.89(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.73(t, J=6.9 Hz, 3H).		
6	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.39-13.74(m, 3H), 10.11(s, 1H), 9.12(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.98(m, 1H), 8.74(m, 1H), 8.35(s, 0.2H), 8.15(s, 0.8H), 7.98(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.88(m, 1H), 7.65(dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.57(d, J=1.3 Hz, 1H), 7.48-7.55(m, J=15.6, 1.5 Hz, 1H), 7.21-7.31(m, 2H), 6.99(d, J=8.0 Hz, 1H), 6.92(t, J=7.4 Hz, 1H), 4.97(s, 2H), 4.76-4.84(m, 1H), 4.65-4.74(m, 0.8H), 4.56(dd, J=12.0, 6.0 Hz, 1H), 4.08-4.15(m, 0.2H), 3.18(br. s, 1H), 2.73-2.90(m, 2H), 2.68(m, 1H), 1.70(m, 1H), 1.45(m, 3H), 1.05-1.27(m, 6H), 0.95(t, J=7.0 Hz, 3H), 0.71(t, J=6.9 Hz, 3H).	0.96 ^e	783.5(M+H) ⁺
7	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.19-13.68(m, 3H), 9.13(d, J=7.0 Hz, 1H), 8.76-9.00(m, 1H), 8.34-8.37(s, 0.1H), 8.14(s., 0.9H), 7.91-8.08(m, 3H), 7.58-7.74(m, J=19.7, 7.2 Hz, 2H), 7.46-7.58(m, J=13.6 Hz, 3H), 7.23(br. s, 2H), 4.96(s., 2H), 4.76-4.85(m, 1H), 4.65-4.75(m, 1H), 4.51-4.63(m, 1H), 4.06-4.18(m, 1H), 3.93-4.06(m, 1H), 2.61-2.90(m, 3H), 1.59-1.78(m, 1H), 1.32-1.57(m, 3H), 1.03-1.30(m, 6H), 0.90-1.02(m, 3H), 0.62-0.78(m, 3H).	2.59 ^b	767.3 (M+H) ⁺
8	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 11.87-14.21(m, 3H), 9.12(d, J=8.0 Hz, 1H), 8.88-9.02(m, 1H), 8.64-8.84(m, 0.9H), 8.58-8.63(m, 0.1H), 8.37(s, 0.1H), 8.15(s, 0.9H), 7.98(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.90-7.96(m, 1H), 7.65(dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1H),	2.66 ^b	781.3 (M+H) ⁺

	7.57(s, 1H), 7.49-7.55(m, 1H), 7.29-7.43(m, 2H), 7.25(dd, J=1.0 Hz, 2H), 4.97(s, 2H), 4.81(q, J=1.0 Hz, 1H), 4.65-4.75(m, 1H), 4.51-4.61(m, 1H), 3.96-4.18(1H), 2.73-2.90(m, 2H), 2.60-2.72(m, 1H), 2.45(s, 3H), 1.62-1.78(m, 1H), 1.35-1.58(m, 3H), 1.07-1.26(m, 6H), 0.96(t, J=6.5 Hz, 3H), 0.71(t, J=6.9 Hz, 3H).		
9	¹ H NMR(MEOH-d ₄)(NMR中出現旋轉異構物)d: 8.81(t, J=5.8 Hz, 1H), 8.73-8.78(m, 1H), 8.33(s, 0.4H), 8.02(s, 0.6H), 7.75-7.85(m, 1H), 7.66(br. s, 1H), 7.31(dd, J=15.1, 1.5 Hz, 1H), 7.27(t, J=3.5 Hz, 1H), 7.02(d, J=3.5 Hz, 1H), 5.49-5.63(m, 1H), 5.36-5.49(m, 1H), 4.68-4.85(m, 2H), 4.18(q, J=7.0 Hz, 2H), 3.68-3.78(m, 1H), 2.58-2.80(m, 1H), 1.61-1.86(m, 1H), 1.51-1.60(m, 2H), 1.46(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.22-1.37(m, 4H), 1.20(s, 9H), 1.13-1.16(m, 3H), 0.96-1.04(m, 1.8H), 0.88-0.95(m, 1.2H), 0.74-0.85(m, 3H).	7.70 ^j	668.2 (M+H) ⁺
10	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.11-9.22(m, 0.6H), 9.02(t, J=5.4 Hz, 0.4H), 8.53(s, 0.6H), 8.41-8.52(m, 1H), 7.94(s, 0.4H), 7.65-7.82(m, 1H), 7.56(s, 1H), 7.20-7.32(m, 1H), 7.17(d, J=3.5 Hz, 2H), 5.14-5.40(m, 2H), 4.51-4.78(m, 2H), 4.16-4.24(m, 0.6H), 4.12(q, J=6.9 Hz, 2H), 3.66-3.79(m, 0.4H), 2.56-2.76(m, 1H), 1.52-1.68(m, 2H), 1.37(s, 5H), 1.03-1.28(m, 6H), 0.67-1.01(m, 6H).	1.56 ^d	664.1 (M+H) ⁺
11	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 11.96-13.11(m, 3H), 9.83-9.93(m, 0.5H),	0.66 ^e	773.3 (M+H) ⁺

	9.51-9.59(m, 0.5H), 9.27-9.40(m, 1H), 8.42-8.61(m, 1H), 8.35(s, 1H), 7.98(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.92(s, 0.5H), 7.83(s, 0.5H), 7.58(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.16-7.41(m, 3H), 5.13-5.33(m, 1H), 4.94-5.12(m, 1H), 4.71-4.82(m, 0.5H), 4.44-4.55(m, 0.5H), 4.06-4.19(m, 0.5H), 3.69-3.80(m, 0.5H), 3.54-3.67(m, 2H), 3.17(s, 2H), 3.09-3.15(m, 1H), 2.68-2.88(m, 2H), 1.48-1.69(m, 2H), 1.35-1.45(m, 2H), 1.20-1.32(m, 6H), 0.69-0.89(m, 6H).		
12	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.20-13.99(m, 3H), 9.12(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.88-9.04(m, 1H), 8.67-8.87(m, 1H), 8.03-8.20(m, 2H), 7.99(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.72(td, J=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.65(dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.56(d, J=1.3 Hz, 1H), 7.41(t, J=7.4 Hz, 1H), 7.23-7.32(m, 3H), 4.97(s, 2H), 4.76-4.86(m, J=6.3 Hz, 1H), 4.64-4.76(m, 1H), 4.49-4.62(m, 1H), 3.91-4.06(m, 1H), 2.73-2.90(m, 2H), 2.60-2.71(m, 1H), 2.21(s, 3H), 1.68(m, 1H), 1.44(m, 3H), 1.05-1.28(m, 6H), 0.93(t, J=7.0 Hz, 3H), 0.72(t, J=6.9 Hz, 3H).	2.55 ^b	825.3 (M+H) ⁺
13	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 11.93-13.87(m, 3H), 9.18(br. s, 1H), 9.07-9.14(m, 1H), 9.03(t, J=6.1 Hz, 0.6H), 8.84(dd, J=4.8, 1.5 Hz, 0.6H), 8.81(dd, J=4.9, 1.6 Hz, 0.4H), 8.54(t, J=6.0 Hz, 0.4H), 8.35(t, J=1.9 Hz, 0.4H), 8.33(t, J=1.9 Hz, 0.6H), 8.29-8.32(m, 1H), 8.16(br. s, 0.6H), 7.94-8.04(m, 1H), 7.76(s, 0.4H), 7.69(dd, J=8.2, 1.4 Hz, 0.6H), 7.49-7.65(m, 2.4H), 7.25-7.34(m, 1H), 7.20(m, 1H), 4.97(s, 2H), 4.78-4.86(m, 1H),	5.80 ^a	768.3(M+ H) ⁺

	4.50-4.76(m, 2H), 3.97-4.08(m, 0.6H), 3.52-3.62(m, 0.4H), 2.69-2.91(m, 2H), 2.55-2.65(m, 1H), 1.62-1.74(m, 1H), 1.31-1.59(m, 3H), 1.05-1.29(m, 6H), 0.87-1.02(m, 2H), 0.68-0.82(m, 4H).		
14	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.27-13.80(m, 3H), 9.12(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.97(t, J=5.6 Hz, 1H), 8.64(br. s, 1H), 7.96-8.06(m, 2H), 7.68(dd, J=8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.59(d, J=1.0 Hz, 1H), 7.12-7.34(m, 2H), 4.93-5.04(m, 2H), 4.76-4.86(m, 1H), 4.46-4.74(m, 2H), 3.91(t, J=9.2 Hz, 1H), 2.72-2.90(m, 2H), 2.55-2.65(m, 1H), 1.73-1.80(m, 2H), 1.60-1.71(m, 1H), 1.45-1.50(m, 1H), 1.41(s, 9H), 1.09-1.22(m, 6H), 0.78-0.93(m, 3H), 0.67-0.75(m, 3H).	0.95 ^e	763.7 (M+H) ⁺
16	¹ H NMR(MEOH-d ₄)(NMR中出現旋轉異構物)d: 8.71-9.06(m, 1H), 8.20(s, 1H), 7.89(d, J=6.8 Hz, 1H), 7.69-7.82(m, 1H), 7.55-7.63(m, 1H), 7.39-7.50(m, 1H), 7.24-7.34(m, 1H), 7.20(d, J=3.8 Hz, 1H), 6.79-6.99(m, 4H), 4.74-4.89(m, 3H), 4.10-4.23(m, 2H), 3.98-4.09(m, 1H), 2.59-2.70(m, 1H), 1.76-1.91(m, 1H), 1.50-1.75(m, 3H), 1.44(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.18-1.38(m, 6H), 1.01-1.13(m, 3H), 0.76-0.89(m, 3H).	2.72 ^b	674.3 (M+H) ⁺
17	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.12-14.03(br.s., 4H), 9.13(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.67-9.01(m, 2H), 8.41(br. s, 1H), 8.26-8.36(m, 1H), 8.22(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 7.98(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.59-7.75(m, 2H), 7.54(s, 1H), 7.18-7.27(m,	1.82 ^b	811.2 (M+H) ⁺

	2H), 4.96(s, 2H), 4.77-4.86(m, 1H), 4.52-4.76(m, 2H), 4.00-4.10(br. s, 1H), 2.74-2.89(m, 2H), 2.65-2.73(m, 1H), 1.65-1.79(m, 1H), 1.32-1.61(m, 3H), 1.03-1.28(m, 6H), 0.96(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.71(t, J=6.9 Hz, 3H).		
18	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.19-13.90(m, 3H), 9.12(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.80-8.94(m, 1H), 8.57-8.73(m, 1H), 7.96-8.03(m, 2H), 7.68(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.30(dd, J=16.6, 3.5 Hz, 2H), 4.97(s, 2H), 4.81(q, J=6.5 Hz, 1H), 4.47-4.73(m, 2H), 3.78-3.91(m, 1H), 2.72-2.91(m, 2H), 2.53-2.59(m, 1H), 1.54-1.71(m, 1H), 1.34-1.51(m, J=8.8 Hz, 2H), 1.23-1.29(m, 2H), 1.22(s, 3H), 1.08-1.20(m, 6H), 0.82-0.91(m, 3H), 0.68-0.81(m, 6H).	2.53 ^e	745.3 (M+H) ⁺
19	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.24-13.79(m, 3H), 9.12(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.85(br. s, 1H), 8.67(br. s, 1H), 7.96-8.07(m, 2H), 7.68(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.26-7.34(m, 2H), 4.97(s, 2H), 4.75-4.85(m, 1H), 4.47-4.74(m, 2H), 3.79-3.93(m, 1H), 2.72-2.90(m, 2H), 2.53-2.64(m, 1H), 1.58-1.69(m, 1H), 1.50-1.57(m, 1H), 1.36-1.50(m, 2H), 1.27-1.35(m, 2H), 1.09-1.26(m, 6H), 1.05(t, J=5.5 Hz, 3H), 0.94-1.02(m, 1H), 0.88(t, J=6.3 Hz, 3H), 0.78-0.84(m, 1H), 0.73(t, J=6.5 Hz, 3H).	2.54 ^e	745.3 (M+H) ⁺
20	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.16-13.89(m, 3H), 9.11(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.73-8.98(m, 2H), 8.11(s, 1H), 7.86-8.03(m, 3H), 7.62(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.20-7.31(m, 2H),	2.60 ^b	797.3 (M+H) ⁺

	6.91-7.05(m, 2H), 4.96(s, 2H), 4.82(q, J=6.7 Hz, 1H), 4.50-4.76(m, 2H), 3.90-4.03(m, 1H), 3.82(s, 3H), 2.74-2.91(m, 2H), 2.65-2.73(m, 1H), 1.60-1.75(m, 1H), 1.40-1.58(m, 2H), 1.05-1.33(m, 7H), 0.96(t, J=6.9 Hz, 3H), 0.73(t, J=6.8 Hz, 3H).		
21	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.34-13.89(m, 3H), 9.12(d, J=7.5 Hz, 1H), 8.97(t, J=5.5 Hz, 1H), 8.44(t, J=5.4 Hz, 1H), 7.97-8.03(m, 2H), 7.68(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.36-7.47(m, 1H), 7.31(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.27(d, J=3.5 Hz, 1H), 4.98(s, 2H), 4.81(q, J=7.0 Hz, 1H), 4.50-4.72(m, 2H), 3.75-3.86(m, 1H), 2.72-2.92(m, 2H), 2.66(d, J=4.3 Hz, 1H), 2.58(d, J=4.5 Hz, 2H), 2.53-2.63(m, 1H), 1.56-1.70(m, 1H), 1.29-1.54(m, 3H), 1.05-1.24(m, 6H), 0.79-0.93(m, 3H), 0.72(t, J=6.3 Hz, 3H).	2.28 ^b	720.2 (M+H) ⁺
22	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.25-13.80(m, 3H), 9.14(d, J=7.3 Hz, 1H), 8.97-9.07(m, J=1.0, 1.0 Hz, 1H), 8.75-8.90(m, 1H), 8.10(s, 1H), 7.99(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.80-7.90(m, 1H), 7.66(dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.57(d, J=1.0 Hz, 1H), 7.22-7.34(m, 3H), 6.74-6.81(m, 1H), 6.62(br. s, 2H), 6.48-6.57(m, 1H), 4.97(s, 2H), 4.80(q, J=6.7 Hz, 1H), 4.49-4.75(m, 2H), 3.95-4.05(m, 1H), 2.76-2.88(m, 2H), 2.64-2.73(m, 1H), 1.63-1.74(m, 1H), 1.29-1.53(m, 3H), 1.04-1.26(m, 6H), 0.96(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.71(t, J=7.0 Hz, 3H).	0.98 ^e	782.7 (M+H) ⁺
23	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.88(br. s, 3H), 9.14(d, J=7.0 Hz, 1H), 8.72-8.96(m, 2H), 8.11(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.88-7.95(m, 1H),	1.04 ^e	796.5 (M+H) ⁺

	7.62(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.41(t, J=7.7 Hz, 1H), 7.20-7.27(m, 3H), 6.65(d, J=9.0 Hz, 1H), 6.53(t, J=7.8 Hz, 1H), 4.95(s, 2H), 4.76-4.84(m, 1H), 4.51-4.77(m, 2H), 3.91-4.04(m, 1H), 2.78-2.88(m, 2H), 2.75(s, 3H), 2.64-2.71(m, 1H), 1.59-1.74(m, 1H), 1.29-1.53(m, 3H), 1.07-1.27(m, 6H), 0.96(t, J=7.0 Hz, 3H), 0.73(t, J=6.7 Hz, 3H).		
24	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.19-13.75(m, 3H), 9.13(d, J=7.5 Hz, 1H), 8.80-8.90(m, 1H), 8.62-8.78(m, 1H), 7.96-8.05(m, 2H), 7.68(dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.60(d, J=1.0 Hz, 1H), 7.29(dd, J=15.9, 3.6 Hz, 2H), 4.97(s, 2H), 4.75-4.85(m, 1H), 4.49-4.73(m, 2H), 3.80-3.92(m, 1H), 2.72-2.91(m, 2H), 2.55-2.60(m, 1H), 2.30-2.41(m, 1H), 1.61-1.77(m, 1H), 1.38-1.59(m, 6H), 1.07-1.28(m, 7H), 0.91(t, J=6.8 Hz, 3H), 0.80-0.87(m, 6H), 0.72(t, J=6.9 Hz, 3H).	1.07 ^e	761.5 (M+H) ⁺
25	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 13.51(br. s, 1H), 12.31-13.06(m, 2H), 9.03-9.14(m, 2H), 8.51-8.71(m, 1H), 8.17(br. s, 1H), 7.99(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.68(dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.28(dd, J=15.9, 3.6 Hz, 2H), 4.99(s, 2H), 4.77-4.87(m, 1H), 4.47-4.72(m, 2H), 3.97-4.12(m, 1H), 2.72-2.92(m, 2H), 2.56-2.66(m, 4H), 2.32(s, 3H), 1.64-1.78(m, 1H), 1.36-1.57(m, 3H), 1.05-1.27(m, 6H), 0.82-0.98(m, 3H), 0.66-0.77(m, 3H).	0.99 ^k	786.4 (M+H) ⁺
26	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 13.52(br. s, 1H), 12.19-13.11(m, 2H), 9.10(d, J=7.8	0.87 ^k	796.4 (M+H) ⁺

	Hz, 1H), 8.98(br. s, 1H), 8.70(br. s, 1H), 8.45(d, J=5.3 Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 7.99(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.68(d, J=9.5 Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.28(dd, J=22.4, 3.6 Hz, 2H), 7.23(d, J=5.0 Hz, 1H), 4.99(s, 2H), 4.77-4.86(m, 1H), 4.41-4.72(m, 2H), 3.99-4.12(m, 1H), 2.73-2.90(m, 2H), 2.57-2.70(m, 1H), 2.55(s, 3H), 2.38(s, 3H), 1.68-1.81(m, 1H), 1.34-1.52(m, 3H), 1.05-1.22(m, 6H), 0.92-1.03(m, 3H), 0.69(t, J=7.0 Hz, 3H).		
27	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 13.51(br. s, 1H), 12.08-13.16(m, 2H), 9.11(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.97-9.06(m, 1H), 8.49-8.60(m, 1H), 8.08(s, 1H), 8.00(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.68(d, J=9.0 Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.22-7.44(m, 12H), 5.44(s, 1H), 4.98(s, 2H), 4.76-4.88(m, 1H), 4.42-4.73(m, 2H), 3.80-3.95(m, 1H), 2.73-2.91(m, 2H), 2.40-2.48(m, 1H), 1.46-1.57(m, J=5.0 Hz, 1H), 1.34-1.45(m, 1H), 1.18-1.34(m, 1H), 0.92-1.16(m, 7H), 0.74-0.84(m, 3H), 0.70(t, J=6.7 Hz, 3H).	1.21 ^l	857.4 (M+H) ⁺
28	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.21-14.15(m, 3H), 9.13(d, J=6.0 Hz, 1H), 8.92-9.03(m, 1H), 8.64-8.82(m, 1H), 8.10-8.21(m, 1H), 7.98(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.79(d, J=7.3 Hz, 1H), 7.67(dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.55-7.62(m, 2H), 7.48-7.54(m, 1H), 7.23-7.35(m, 3H), 4.97(s, 2H), 4.76-4.85(m, J=6.5 Hz, 1H), 4.49-4.75(m, 2H), 3.97-4.15(m, 1H), 3.49-3.63(m, 1H), 2.73-2.90(m, 2H), 2.61-2.72(m, 1H), 1.63-1.81(m, 1H), 1.35-1.58(m, 3H), 1.05-1.28(m, 12H), 0.90-1.02(m,	1.18 ^k	809.4 (M+H) ⁺

	J=6.5 Hz, 3H), 0.71(t, J=7.0 Hz, 3H).		
29	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 13.50(br. s, 1H), 12.78(br. s, 1H), 12.46(br. s, 1H), 9.21(t, J=5.6 Hz, 1H), 9.11(d, J=7.8 Hz, 0.3H), 8.92(t, J=5.9 Hz, 0.7H), 8.31-8.44(m, 1H), 8.00-8.02(m, 1H), 7.99(s, 1H), 7.67(dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.59(d, J=1.0 Hz, 1H), 7.26-7.34(m, 2H), 7.12-7.25(m, 1H), 4.95-5.01(m, 2H), 4.82(q, J=7.2 Hz, 1H), 4.48-4.73(m, 2H), 4.15-4.24(m, 0.3H), 3.69-3.82(m, 0.7H), 2.73-2.91(m, 2H), 2.53-2.61(m, 1H), 1.57-1.71(m, 1H), 1.31-1.55(m, 1H), 1.30-1.45(m, 4H), 1.25(s, 3H), 1.18(s, 6H), 1.09-1.23(m, 4H), 0.90(t, J=7.0 Hz, 2H), 0.83(t, J=7.2 Hz, 1H), 0.72(t, J=6.7 Hz, 3H).	6.98 ^a	663.1 (M- <i>t</i> BuNC O+1)
30	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.17-13.88(m, 3H), 9.13-9.19(m, 0.2H), 9.12(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.93(t, J=5.1 Hz, 0.8H), 8.40(t, J=5.1 Hz, 0.8H), 8.34(t, J=5.0 Hz, 0.2H), 8.12(s, 0.2H), 8.01(s, 1H), 7.99(s, 0.8H), 7.68(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.34-7.46(m, 1H), 7.26-7.33(m, 2H), 4.98(br. s, 2H), 4.77-4.86(m, 1H), 4.49-4.76(m, 2H), 4.18-4.28(m, 0.2H), 3.74-3.86(m, 0.8H), 2.73-2.92(m, 2H), 2.53-2.61(m, 1H), 1.57-1.72(m, J=4.8 Hz, 1H), 1.28-1.56(m, 3H), 1.08-1.26(m, J=11.7, 6.4 Hz, 8H), 0.98-1.07(m, J=11.0, 6.5 Hz, 5H), 0.90(t, J=6.8 Hz, 2.25H), 0.79-0.86(m, 0.75H), 0.69-0.76(m, 3H).	6.56 ^a	748.2 (M+H) ⁺
31	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 11.33(s, 2H), 8.97-9.12(m, 1H), 8.61-8.84(m, 1H),	7.33 ^a	745.1 (M+H) ⁺

	8.09(br. s, 1H), 7.94-8.03(m, 1H), 7.64-7.72(m, 2H), 7.59(s, 1H), 7.36(t, J=7.7 Hz, 1H), 7.22-7.30(m, 2H), 7.11-7.18(m, 2H), 4.47-4.72(m, 2H), 4.10(q, J=6.9 Hz, 2H), 3.88-4.04(m, 1H), 3.01(s, 3H), 2.87(s, 3H), 2.57-2.71(m, 1H), 1.58-1.72(m, 1H), 1.40-1.55(m, 2H), 1.36(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.05-1.25(m, 7H), 0.85-0.98(m, 3H), 0.71(t, J=6.8 Hz, 3H).		
32	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 13.50(br. s, 1H), 12.79(br. s, 1H), 12.34-12.61(m, 1H), 9.10(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.68-9.02(m, 2H), 8.07-8.15(m, 1H), 7.98(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.61-7.71(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.19-7.35(m, 4H), 4.97(s, 2H), 4.78-4.87(m, 1H), 4.52-4.76(m, 2H), 3.90-4.02(m, 1H), 2.99(s, 3H), 2.85(s, 3H), 2.73-2.91(m, 2H), 2.58-2.69(m, 1H), 1.58-1.73(m, 1H), 1.29-1.56(m, 3H), 1.06-1.27(m, J=14.1, 7.8 Hz, 6H), 0.94(t, J=6.7 Hz, 3H), 0.72(t, J=6.8 Hz, 3H).	6.95 ^a	ND
33	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.20-13.80(m, 3H), 9.12(d, J=8.3 Hz, 1H), 8.89-9.04(m, 1H), 8.72-8.87(m, 1H), 8.62(d, J=8.5 Hz, 1H), 8.27-8.38(m, 1H), 8.17-8.26(m, 2H), 8.04(dd, J=7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.95(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56-7.72(m, 4H), 7.50-7.55(m, 1H), 7.18-7.26(m, 2H), 4.96(s, 2H), 4.77-4.84(m, J=6.5, 6.5, 6.5 Hz, 1H), 4.55-4.77(m, 2H), 3.99-4.16(m, 1H), 2.73-2.90(m, 2H), 2.68-2.77(m, 1H), 1.68-1.80(m, 1H), 1.40-1.63(m, 3H), 1.08-1.27(m, 6H), 0.93-1.07(m, 3H), 0.72(t, J=6.7 Hz, 3H).	2.15 ^b	817.1 (M+H) ⁺
34	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d:	1.47 ^b	817.1

	13.13-13.86(m, 1H), 12.14-13.04(m, 2H), 9.12(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.74-9.06(m, 2H), 8.65(s, 1H), 8.10-8.22(m, 2H), 7.92-8.04(m, 4H), 7.60-7.74(m, 2H), 7.52-7.60(m, 1H), 7.50(s, 1H), 7.04-7.20(m, 2H), 4.94(s, 2H), 4.78-4.86(m, 1H), 4.57-4.80(m, 2H), 3.97-4.12(m, 1H), 2.70-2.92(m, 3H), 1.65-1.81(m, 1H), 1.35-1.64(m, J=7.8 Hz, 3H), 1.07-1.32(m, 6H), 1.01(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.67-0.79(m, 3H).		(M+H) ⁺
35	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.16(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.85(br. s, 2H), 8.06-8.20(m, 1H), 7.87-8.06(m, 3H), 7.58-7.67(m, 1H), 7.54(s, 1H), 7.41(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.12-7.29(m, 2H), 4.94(s, 2H), 4.67-4.85(m, 2H), 4.54-4.67(m, 1H), 4.00(br. s, 1H), 3.56-3.64(m, 4H), 3.54(br. s, 2H), 2.63-2.89(m, 3H), 2.37(d, J=4.3 Hz, 4H), 1.69(br. s, 1H), 1.48(d, J=7.3 Hz, 3H), 1.06-1.28(m, 6H), 0.85-1.04(m, 3H), 0.74(t, J=6.9 Hz, 3H).	0.76 ^k	866.6 (M+H) ⁺
36	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 13.49(br. s, 1H), 12.79(br. s, 1H), 12.46(br. s, 1H), 9.11(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.87-8.99(m, 1H), 8.32-8.43(m, 1H), 8.00(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.74-7.87(m, 1H), 7.68(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.55-7.63(m, 1H), 7.23-7.40(m, 6H), 7.19(q, J=7.3 Hz, 1H), 4.97(s, 2H), 4.76-4.87(m, 1H), 4.48-4.75(m, 2H), 3.66-3.81(m, 1H), 2.71-2.92(m, 2H), 2.54-2.60(m, 1H), 1.35-1.69(m, 9H), 1.05-1.30(m, 7H), 0.84(t, J=7.0 Hz, 3H), 0.68-0.78(m, 3H).	2.67 ^b	824.3 (M+H) ⁺
37	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d:	7.36 ^j	904.4

	13.49(br. s, 1H), 12.81(br. s, 1H), 12.56(br. s, 1H), 9.01-9.24(m, 2H), 8.36-8.59(m, 1H), 8.21-8.32(m, J=8.3 Hz, 1H), 8.13(br. s, 1H), 8.00(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.68(dd, J=8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.35-7.46(m, 2H), 7.29(dd, J=15.9, 3.6 Hz, 2H), 7.24(d, J=8.0 Hz, 2H), 4.99(s, 2H), 4.78-4.86(m, 1H), 4.43-4.76(m, 2H), 4.23-4.35(m, 1H), 4.02-4.16(m, 1H), 3.84-3.95(m, 1H), 3.58(br. s, 3H), 2.73-2.90(m, 2H), 2.65-2.73(m, 1H), 1.30-1.70(m, 4H), 1.20-1.30(m, 3H), 1.02-1.20(m, 6H), 0.73-0.88(m, 3H), 0.69(t, J=6.8 Hz, 3H).		(M+H) ⁺
38	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.27-13.85(m, 3H), 9.12(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.92-9.03(m, 1H), 8.58-8.74(m, 1H), 8.15(s, 1H), 7.99(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.68(dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.59(d, J=1.0 Hz, 1H), 7.46-7.56(m, 1H), 7.23-7.32(m, 2H), 7.19(dd, J=8.4, 4.6 Hz, 2H), 4.98(s, 2H), 4.81(q, J=7.1 Hz, 1H), 4.41-4.74(m, 2H), 3.98-4.14(m, 1H), 2.72-2.92(m, 2H), 2.56-2.70(m, 1H), 2.39(s, 3H), 1.64-1.81(m, 1H), 1.33-1.54(m, 3H), 1.04-1.25(m, 6H), 0.82-1.02(m, 3H), 0.69(t, J=6.9 Hz, 3H).	0.98 ^k	799.4 (M+H) ⁺
39	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 13.04(br. s, 3H), 9.13(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.55-8.98(m, 2H), 8.07-8.14(m, 1H), 7.98(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.64(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.21-7.29(m, 2H), 6.73-6.92(m, 2H), 4.96(s, 2H), 4.80(q, J=6.8 Hz, 1H), 4.51-4.76(m, 2H), 3.92-4.05(m, 1H), 3.80(s, 3H), 2.72-2.91(m, 2H), 2.60-2.72(m, 1H), 2.41(s, 3H),	7.56 ^j	811.4 (M+H) ⁺

	1.60-1.77(m, 1H), 1.31-1.57(m, 3H), 1.06-1.29(m, 6H), 0.96(t, J=6.8 Hz, 3H), 0.73(t, J=6.8 Hz, 3H).		
40	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 13.49(br. s, 1H), 12.80(br. s, 1H), 12.41(br. s, 1H), 9.10(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.60-8.65(m, 1H), 8.57(d, J=5.0 Hz, 1H), 8.18(br. s, 1H), 7.95-8.02(m, 1H), 7.79(d, J=4.5 Hz, 1H), 7.65(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.24-7.32(m, 1H), 7.22(s, 1H), 7.10(s, 1H), 6.97(s, 1H), 4.98(s, 2H), 4.77-4.86(m, 1H), 4.50-4.74(m, 2H), 3.98-4.13(m, 1H), 2.73-2.90(m, 2H), 2.60-2.72(m, 1H), 2.40(br. s, 3H), 1.65-1.78(m, 1H), 1.34-1.58(m, 3H), 1.07-1.27(m, 6H), 0.85-1.01(m, 3H), 0.67-0.76(m, 3H).	6.35 ^j	782.3 (M+H) ⁺
41	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.66(br. s, 2H), 9.13(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.90(br. s, 1H), 8.73(br. s, 1H), 8.14(br. s, 1H), 7.86-8.02(m, 2H), 7.64(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.25(dd, J=12.3, 3.5 Hz, 4H), 4.96(s, 2H), 4.77-4.87(m, 1H), 4.69(dd, J=12.3, 6.0 Hz, 1H), 4.51-4.63(m, 1H), 4.01(br. s, 1H), 3.61(br. s, 6H), 2.71-2.92(m, 2H), 2.67(br. s, 1H), 2.51(br. s, 4H), 2.43(br. s, 3H), 1.70(br. s, 1H), 1.32-1.59(m, 3H), 1.06-1.23(m, 6H), 0.96(br. s, 3H), 0.73(t, J=6.8 Hz, 3H).	0.74 ^k	880.5 (M+H) ⁺
42	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.94(br. s, 3H), 9.13(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.67-8.95(m, 2H), 8.12(s, 1H), 7.97(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.66-7.76(m, 1H), 7.57-7.66(m, 1H), 7.52(s, 1H), 7.27-7.35(m, 1H), 7.19-7.26(m, 2H), 6.87-6.99(m, 1H), 4.95(s, 2H), 4.76-4.86(m, 1H), 4.55-4.77(m, 2H), 3.98(t,	7.16 ^j	827.3 (M+H) ⁺

	J=8.9 Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.74(s, 3H), 2.73-2.90(m, 2H), 2.65-2.73(m, 1H), 1.62-1.78(m, 1H), 1.31-1.61(m, 3H), 1.04-1.30(m, 6H), 0.97(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.74(t, J=6.8 Hz, 3H).		
43	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.20-13.75(m, 3H), 9.12(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.79-8.94(m, 1H), 8.63-8.77(m, 1H), 7.95-8.06(m, 2H), 7.68(dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.29(dd, J=17.1, 3.5 Hz, 2H), 4.97(s, 2H), 4.76-4.86(m, 1H), 4.48-4.73(m, 2H), 4.06-4.16(m, 0.2H), 3.78-3.92(m, 0.8H), 2.73-2.91(m, 2H), 2.53-2.59(m, 1H), 1.61-1.73(m, 1H), 1.49-1.60(m, 2H), 1.35-1.48(m, 4H), 1.22-1.35(m, 5H), 1.04-1.21(m, 7H), 0.90(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.85(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.79(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.72(t, J=6.9 Hz, 3H).	1.10 ^k	789.3 (M+H) ⁺
44	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.65-9.79(m, 1H), 8.90-9.01(m, 1H), 8.08(br. s, 1H), 7.82-7.94(m, 2H), 7.57(d, J=9.0 Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.20-7.25(m, 4H), 6.60-6.64(m, 1H), 6.49-6.58(m, 1H), 4.61-4.76(m, 3H), 4.44-4.60(m, 2H), 3.89-4.03(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.80(s, 3H), 2.62-2.76(m, 2H), 2.58-2.61(m, 1H), 1.59-1.73(m, 1H), 1.28-1.58(m, 3H), 1.05-1.27(m, 6H), 0.95(t, J=6.5 Hz, 3H), 0.71(t, J=6.0 Hz, 3H).	7.26 ^j	827.3 (M+H) ⁺
45	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 11.26(br. s, 2H), 8.96(br. s, 1H), 8.69(br. s, 1H), 7.95-8.06(m, 1H), 7.57-7.71(m, 2H), 7.21-7.29(m, 1H), 7.08-7.19(m, 2H), 4.44-4.69(m, 2H), 4.11(q,	1.05 ^k	652.3 (M+H) ⁺

	J=7.0 Hz, 2H), 3.80-3.90(m, 1H), 2.54-2.62(m, 1H), 2.29-2.43(m, 1H), 1.60-1.71(m, 1H), 1.47-1.60(m, 4H), 1.41-1.47(m, 2H), 1.37(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.05-1.25(m, 7H), 0.79-0.94(m, 9H), 0.71(t, J=7.0 Hz, 3H).		
46	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 11.27(br. s, 2H), 8.97-9.11(m, 1H), 8.56-8.74(m, 1H), 8.14(s, 1H), 7.67(d, J=13.3 Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.46-7.56(m, 1H), 7.10-7.25(m, 5H), 4.38-4.71(m, 2H), 4.11(q, J=7.0 Hz, 2H), 3.98-4.06(m, 1H), 2.54-2.71(m, 1H), 2.41(s, 3H), 1.64-1.79(m, 1H), 1.41-1.52(m, 3H), 1.37(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.03-1.21(m, 6H), 0.89-1.01(m, 3H), 0.69(t, J=6.9 Hz, 3H).	1.04 ^k	690.3 (M+H) ⁺
47	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 11.25(br. s, 2H), 9.02(t, J=5.9 Hz, 1H), 8.70-8.94(m, 1H), 8.10(s, 1H), 7.94-8.03(m, 2H), 7.65(d, J=13.3 Hz, 1H), 7.56-7.60(m, 1H), 7.20-7.25(m, 1H), 7.07-7.18(m, 2H), 7.02(d, J=8.8 Hz, 2H), 4.48-4.71(m, 2H), 4.11(q, J=7.0 Hz, 2H), 3.90-4.02(m, 1H), 3.83(s, 3H), 2.54-2.64(m, 1H), 1.60-1.77(m, 1H), 1.40-1.53(m, 2H), 1.37(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.03-1.26(m, 7H), 0.96(t, J=7.0 Hz, 3H), 0.71(t, J=6.9 Hz, 3H).	0.99 ^k	688.3 (M+H) ⁺
48	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.95(br. s, 1H), 12.55(br. s, 1H), 8.89(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.82(br. s, 1H), 8.63-8.75(m, 1H), 7.95-8.07(m, 2H), 7.59-7.67(m, 2H), 7.28(dd, J=16.3, 3.5 Hz, 2H), 4.74-4.85(m, 1H), 4.50-4.73(m, 2H), 4.30(q, J=7.0	1.08 ^k	731.4 (M+H) ⁺

	Hz, 2H), 3.86(t, J=9.5 Hz, 1H), 2.74-2.95(m, 2H), 2.54-2.62(m, 1H), 2.31-2.40(m, 1H), 1.60-1.72(m, 1H), 1.38-1.59(m, 9H), 1.04-1.27(m, 7H), 0.91(t, J=6.9 Hz, 3H), 0.78-0.88(m, 6H), 0.73(t, J=6.9 Hz, 3H).		
49	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.93(br. s, 1H), 12.51(br. s, 1H), 8.93(m, 1H), 8.88(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.67(br. s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.00(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57-7.66(m, 2H), 7.46-7.56(m, 1H), 7.22-7.33(m, 2H), 7.15-7.22(m, 2H), 4.76-4.86(m, 1H), 4.43-4.74(m, 2H), 4.31(q, J=6.9 Hz, 2H), 3.96-4.11(m, 1H), 2.73-2.97(m, 2H), 2.55-2.70(m, 1H), 2.39(s, 3H), 1.66-1.79(m, 1H), 1.35-1.52(m, 6H), 1.03-1.24(m, 6H), 0.87-1.01(m, 3H), 0.70(t, J=7.0 Hz, 3H).	1.07 ^k	769.4 (M+H) ⁺
50	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.01(t, J=5.6 Hz, 1H), 8.76-8.92(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.82(d, J=8.5 Hz, 2H), 7.67(d, J=13.1 Hz, 1H), 7.45(br. s, 1H), 7.19(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.15(dd, J=14.4, 1.6 Hz, 1H), 6.97(d, J=3.0 Hz, 1H), 6.44-6.55(m, 2H), 4.47-4.78(m, 2H), 3.99(q, J=6.6 Hz, 2H), 3.84-3.95(m, 1H), 3.13-3.31(m, 4H), 2.61-2.75(m, 1H), 1.82-1.98(m, 4H), 1.57-1.71(m, 1H), 1.35-1.54(m, 2H), 1.29(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.04-1.25(m, 7H), 0.95(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.71(t, J=6.9 Hz, 3H).	8.25 ^j	727.4 (M+H) ⁺
51	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.95(br. s, 1H), 12.55(br. s, 1H), 8.69-9.04(m, J=6.5 Hz, 3H), 8.12(br. s, 1H), 7.97(t, J=8.5 Hz, 3H),	1.06 ^k	767.4 (M+H) ⁺

	7.47-7.64(m, 2H), 7.23(br. s, 2H), 6.90-7.05(m, 2H), 4.77-4.90(m, 1H), 4.51-4.77(m, 2H), 4.28(q, J=6.8 Hz, 2H), 3.90-4.04(m, 1H), 3.82(s, 3H), 2.75-3.00(m, 2H), 2.63-2.74(m, 1H), 1.59-1.78(m, 1H), 1.47(t, J=6.7 Hz, 3H), 1.38-1.57(m, 2H), 1.05-1.30(m, 7H), 0.86-1.02(m, 3H), 0.67-0.78(m, 3H).		
52	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 13.49(br. s, 1H), 12.80(br. s, 1H), 12.45(br. s, 1H), 9.10(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.88-9.04(m, 1H), 8.06-8.16(m, 1H), 7.98(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.66(dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.24-7.30(m, 2H), 7.23(s, 1H), 7.10(s, 1H), 6.92-7.00(m, 2H), 4.97(s, 2H), 4.76-4.87(m, 1H), 4.49-4.76(m, 2H), 3.91-4.08(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.59-3.74(m, 1H), 2.73-2.92(m, 2H), 2.59-2.71(m, 1H), 1.63-1.75(m, 1H), 1.30-1.57(m, 3H), 1.04-1.25(m, 12H), 0.86-1.01(m, 3H), 0.72(t, J=6.9 Hz, 3H).	1.13 ^k	839.4 (M+H) ⁺
53	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.26-13.84(m, 3H), 9.13(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.91-9.05(m, 1H), 8.07-8.22(m, 1H), 7.98(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.85-7.94(m, 1H), 7.66(dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.57(d, J=1.0 Hz, 1H), 7.34(dd, J=10.8, 2.5 Hz, 1H), 7.25-7.31(m, 2H), 6.95-7.24(m, 2H), 4.97(s, 2H), 4.80(q, J=7.0 Hz, 1H), 4.48-4.74(m, 2H), 3.95-4.12(m, 1H), 3.54-3.67(m, 1H), 2.72-2.90(m, 2H), 2.58-2.72(m, 1H), 1.63-1.79(m, 1H), 1.36-1.58(m, 3H), 1.05-1.26(m, 12H), 0.84-1.03(m, 3H), 0.71(t, J=6.9 Hz, 3H).	1.14 ^k	827.4 (M+H) ⁺
54	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d:	2.15 ^b	781.3

	8.95(d, J=6.0 Hz, 1H), 8.79-8.90(m, 1H), 8.12(br. s, 1H), 7.99(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.53-7.62(m, 2H), 7.20-7.29(m, 2H), 6.84-6.91(m, 1H), 6.74-6.84(m, 1H), 4.45-4.75(m, 3H), 4.18-4.39(m, J=8.3 Hz, 3H), 3.91-4.05(m, 1H), 3.79(s, 3H), 2.56-2.88(m, 3H), 2.42(s, 3H), 1.61-1.76(m, 1H), 1.49(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.32-1.45(m, 2H), 1.06-1.30(m, 7H), 0.96(t, J=5.8 Hz, 3H), 0.73(t, J=6.9 Hz, 3H).		(M+H) ⁺
55	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 11.32(br. s, 2H), 9.21(t, J=5.5 Hz, 0.3H), 9.04(t, J=5.9 Hz, 0.7H), 8.37-8.44(m, 0.7H), 8.34(t, J=5.9 Hz, 0.3H), 8.05(s, 0.3H), 7.98(s, 0.7H), 7.67(d, J=13.3 Hz, 1H), 7.61(s, 0.7H), 7.44(s, 0.3H), 7.25(d, J=3.8 Hz, 1H), 7.18-7.24(m, 1H), 7.12-7.18(m, 2H), 4.44-4.69(m, 2H), 4.15-4.25(m, 0.3H), 4.06-4.17(m, 2H), 3.74(t, J=8.8 Hz, 0.7H), 2.53-2.58(m, 1H), 1.55-1.69(m, J=3.5 Hz, 1H), 1.45-1.54(m, 1H), 1.37(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.29-1.44(m, 2H), 1.25(s, 3H), 1.22(s, 6H), 1.05-1.19(m, 6H), 0.90(t, J=7.0 Hz, 2H), 0.83(t, J=7.2 Hz, 1H), 0.66-0.74(m, 3H).	6.74 ^a	554.2 (M- <i>t</i> BuNC O+1)
56	¹ H NMR(MEOH-d ₄)(NMR中出現旋轉異構物)d: 8.24-8.46(m, 1H), 7.95-8.07(m, 1H), 7.79(d, J=13.6 Hz, 1H), 7.59-7.68(m, 1H), 7.38(d, J=7.5 Hz, 2H), 7.27-7.34(m, 1H), 7.22-7.28(m, 5H), 7.12-7.21(m, 1H), 7.01(dd, J=10.2, 3.6 Hz, 1H), 4.65-4.80(m, 2H), 4.30-4.37(m, 0.3H), 4.16(q, J=7.2 Hz, 2H), 3.75-3.88(m, 0.7H), 2.44-2.64(m, 1H), 1.69-1.86(m, J=7.8 Hz, 1H), 1.48-1.68(m, 8H), 1.45(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.12-1.35(m, 7H), 0.96(t, J=7.0 Hz, 2H),	7.12 ^a	715.3 (M+H) ⁺

	0.86-0.92(m, 1H), 0.78-0.86(m, 3H).		
57	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.13-9.22(m, 0.1H), 9.02(t, J=5.6 Hz, 0.9H), 8.65-8.90(m, 0.9H), 8.56-8.64(m, 0.1H), 8.25(s, 0.1H), 8.08(br. s, 0.9H), 7.86(d, J=7.5 Hz, 2H), 7.66(d, J=13.3 Hz, 1H), 7.58(br. s, 1H), 7.24(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.17(br. s, 1H), 7.08-7.15(m, 1H), 6.92(d, J=8.5 Hz, 2H), 4.49-4.74(m, 2H), 4.05-4.15(m, 2H), 3.89-4.00(m, 1H), 3.61-3.75(m, 4H), 3.19-3.26(m, 4H), 2.62-2.75(m, 1H), 1.58-1.74(m, 1H), 1.41-1.54(m, 2H), 1.36(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.02-1.25(m, 7H), 0.83-1.01(m, 3H), 0.71(t, J=6.7 Hz, 3H).	1.03 JDalt on	743.6 (M+H) ⁺
58	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.08(t, J=5.8 Hz, 1H), 8.81-9.01(m, 1H), 8.03-8.18(m, J=9.8 Hz, 2H), 7.74(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.67(d, J=12.3 Hz, 1H), 7.52(t, J=2.1 Hz, 2H), 7.42-7.48(m, 1H), 7.19(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.15(dd, J=13.4, 1.6 Hz, 2H), 6.98(d, J=3.3 Hz, 1H), 6.28-6.36(m, 2H), 4.47-4.77(m, 2H), 3.95-4.05(m, 3H), 2.65-2.80(m, 1H), 1.58-1.78(m, 1H), 1.37-1.56(m, 2H), 1.30(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.04-1.24(m, 7H), 0.96(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.70(t, J=6.9 Hz, 3H).	8.07 ^j	723.3 (M+H) ⁺
59	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 8.94-9.04(m, 1H), 8.11(br. s, 1H), 8.05(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.80(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.67(d, J=12.8 Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.18(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.15(dd, J=13.9, 2.4 Hz, 2H), 6.97(d, J=3.3 Hz, 1H), 4.47-4.76(m,	7.34 ^j	741.3 (M+H) ⁺

	2H), 3.92-4.05(m, 3H), 3.80(t, J=7.0 Hz, 2H), 2.61-2.75(m, 1H), 2.50-2.53(m, 2H), 1.91-2.12(m, 2H), 1.60-1.76(m, 1H), 1.37-1.58(m, 2H), 1.30(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.05-1.26(m, 7H), 0.96(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.71(t, J=7.0 Hz, 3H).		
60	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.02(t, J=5.9 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.67(d, J=12.5 Hz, 1H), 7.48-7.57(m, 1H), 7.43(br. s, 1H), 7.25-7.35(m, 1H), 7.19(d, J=3.8 Hz, 1H), 7.15(dd, J=13.4, 1.6 Hz, 2H), 6.97(d, J=3.5 Hz, 1H), 6.67(d, J=8.8 Hz, 1H), 4.46-4.80(m, 2H), 4.18(t, J=4.4 Hz, 2H), 3.87-4.05(m, 3H), 3.38(t, J=4.3 Hz, 2H), 2.92(s, 3H), 2.62-2.77(m, 1H), 1.56-1.71(m, 1H), 1.35-1.52(m, 2H), 1.30(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.03-1.23(m, 7H), 0.94(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.69(t, J=7.0 Hz, 3H).	7.60 ^j	729.3 (M+H) ⁺
61	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 8.76-9.11(m, 1H), 8.13-8.25(m, 1H), 8.02(d, J=13.6 Hz, 1H), 7.33-7.44(m, 2H), 7.11-7.18(m, 4H), 7.09(d, J=1.5 Hz, 1H), 6.97(d, J=7.8 Hz, 1H), 5.66(dd, J=16.2, 6.1 Hz, 2H), 5.52-5.60(m, 1H), 4.09(q, J=7.0 Hz, 3H), 3.74-3.89(m, 1H), 2.56-2.73(m, 1H), 2.34(s, 3H), 1.62-1.78(m, 1H), 1.38-1.54(m, 4H), 1.35(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.13-1.24(m, 2H), 0.99-1.12(m, 3H), 0.69-0.96(m, 3H), 0.62(t, J=6.9 Hz, 3H).	6.24 ^a	798.3 (M+H) ⁺
62	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 8.76-9.02(m, 1H), 8.06(s, 1H), 7.59-7.71(m, 3H), 7.48(br. s, 1H), 7.19(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.14(dd, J=13.7, 1.6 Hz, 2H), 7.00(d, J=3.0 Hz, 1H), 6.63(t, J=8.8 Hz, 1H), 4.44-4.74(m, 2H), 3.98-4.05(m, 2H),	8.36 ^j	745.3 (M+H) ⁺

	3.88-3.97(m, 1H), 3.40-3.44(m, 4H), 2.64-2.76(m, 1H), 1.78-1.95(m, 4H), 1.57-1.74(m, 1H), 1.36-1.53(m, 2H), 1.31(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.04-1.28(m, 7H), 0.95(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.71(t, J=6.9 Hz, 3H).		
63	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.03(t, J=6.1 Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.64(d, J=13.1 Hz, 1H), 7.50(br. s, 1H), 7.26-7.36(m, 2H), 7.19(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.14(dd, J=13.7, 2.1 Hz, 2H), 7.02-7.05(m, J=0.5 Hz, 1H), 7.01(d, J=3.5 Hz, 1H), 6.83(dd, J=9.0, 2.8 Hz, 1H), 4.46-4.78(m, 2H), 3.89-4.09(m, 3H), 3.13-3.29(m, 4H), 2.62-2.74(m, 1H), 1.95(t, J=6.5 Hz, 4H), 1.61-1.77(m, 1H), 1.36-1.54(m, 2H), 1.31(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.04-1.25(m, 7H), 0.96(t, J=7.0 Hz, 3H), 0.70(t, J=7.0 Hz, 3H).	8.14 ^j	727.3 (M+H) ⁺
64	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 8.96-9.08(m, 1H), 8.52-8.84(m, 1H), 8.12(br. s, 1H), 7.87-7.97(m, 1H), 7.66(d, J=12.8 Hz, 1H), 7.49(br. s, 1H), 7.24-7.32(m, 2H), 7.20(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.15(dd, J=14.2, 1.9 Hz, 1H), 6.99-7.07(m, 1H), 4.45-4.71(m, 2H), 4.03(q, J=6.4 Hz, 3H), 3.59(t, J=4.5 Hz, 4H), 3.48-3.53(m, 2H), 2.63-2.70(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.34-2.42(m, 4H), 1.62-1.77(m, 1H), 1.37-1.57(m, 3H), 1.32(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.04-1.25(m, 6H), 0.86-1.01(m, 3H), 0.71(t, J=6.8 Hz, 3H).	0.79 ^k	771.3 (M+H) ⁺
65	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.16(t, J=5.6 Hz, 0.7H), 9.03(t, J=5.5 Hz, 0.3H), 8.41(t, J=5.6 Hz, 0.7H), 8.33(t, J=5.5 Hz, 0.3H),	0.90 ^k	639.2 (M+H) ⁺

	8.12(s, 0.3H), 7.99(s, 0.7H), 7.67(d, J=13.3 Hz, 1H), 7.59-7.63(m, 1H), 7.37-7.49(m, 1H), 7.26(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.15-7.18(m, 1H), 7.12-7.17(m, 1H), 4.45-4.70(m, 2H), 4.18-4.27(m, 0.3H), 4.12(q, J=7.0 Hz, 2H), 3.74-3.85(m, 0.7H), 3.48-3.63(m, 1H), 2.54-2.59(m, 1H), 1.55-1.70(m, 1H), 1.41-1.55(m, 2H), 1.37(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.09-1.23(m, 7H), 1.07(d, J=6.5 Hz, 6H), 0.89(t, J=7.3 Hz, 2.1H), 0.83(t, J=7.3 Hz, 0.9H), 0.70(t, J=6.3 Hz, 3H).		
66	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.96(br. s, 1H), 12.54(br. s, 1H), 8.90-8.98(m, 1H), 8.87(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.67-8.68(m, 1H), 8.64-8.80(m, 1H), 8.12(br. s, 1H), 7.98(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.88(br. s, 1H), 7.61(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.28-7.30(m, 1H), 7.24-7.27(m, 1H), 6.95(d, J=2.5 Hz, 1H), 6.75-6.85(m, 1H), 4.77-4.85(m, 1H), 4.52-4.74(m, 2H), 4.29(q, J=6.8 Hz, 2H), 3.92-4.06(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.39-3.76(m, 1H), 2.74-2.96(m, 1H), 2.60-2.66(m, 1H), 1.63-1.78(m, 1H), 1.47(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.38-1.51(m, 2H), 1.04-1.26(m, 13H), 0.87-1.03(m, 3H), 0.72(t, J=6.9 Hz, 3H).	1.13 ^k	809.3 (M+H) ⁺
67	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.95(br. s, 1H), 12.54(br. s, 1H), 8.91-9.00(m, 1H), 8.87(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.58-8.81(m, 1H), 8.15(br. s, 1H), 7.99(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.88-7.94(m, 1H), 7.61(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.34(dd, J=10.9, 2.6 Hz, 1H), 7.29(d, J=3.8 Hz, 1H), 7.26(d, J=3.8 Hz, 1H), 7.07-7.17(m, 1H), 4.77-4.86(m, 1H),	1.15 ^k	797.3 (M+H) ⁺

	4.49-4.75(m, 2H), 4.30(q, J=7.0 Hz, 2H), 3.95-4.09(m, 1H), 3.52-3.66(m, 1H), 2.74-2.96(m, 2H), 2.56-2.66(m, 1H), 1.64-1.78(m, 1H), 1.47(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.39-1.56(m, 2H), 1.08-1.26(m, 13H), 0.88-1.01(m, 3H), 0.72(t, J=6.9 Hz, 3H).		
68	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.01-9.15(m, 1H), 8.54-8.81(m, 1H), 8.07-8.19(m, 1H), 7.86-7.97(m, 1H), 7.66(d, J=13.3 Hz, 1H), 7.57-7.63(m, 1H), 7.36(dd, J=11.0, 2.5 Hz, 1H), 7.24(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.11-7.18(m, 3H), 4.41-4.73(m, 2H), 4.12(q, J=6.9 Hz, 2H), 3.55-3.67(m, 2H), 2.63-2.71(m, 1H), 1.64-1.79(m, 1H), 1.41-1.53(m, 2H), 1.37(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.05-1.23(m, 13H), 0.87-1.00(m, 3H), 0.70(t, J=6.9 Hz, 3H).	1.13 ^k	718.3 (M+H) ⁺
69	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 11.24(br. s, 2H), 8.93-9.03(m, 1H), 8.53-8.68(m, 1H), 8.02(s, 1H), 7.67(d, J=13.3 Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.25(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.15(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.15(dd, J=14.2, 1.9 Hz, 1H), 4.43-4.69(m, 2H), 4.11(q, J=7.1 Hz, 2H), 3.80-3.91(m, 1H), 2.54-2.62(m, 1H), 2.35-2.43(m, 2H), 1.57-1.70(m, 1H), 1.41-1.57(m, 4H), 1.37(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.03-1.31(m, 17H), 0.78-0.91(m, 6H), 0.71(t, J=6.9 Hz, 3H).	1.23 ^k	694.3 (M+H) ⁺
70	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.79-13.21(br. s, 1H), 12.36-12.78(br. s, 1H), 8.88(d, J=8.0 Hz, 2H), 8.16(br. s, 1H), 8.04-8.12(m, 2H), 7.99(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.53-7.65(m, 3H),	0.77 ^k	836.3 (M+H) ⁺

	7.20-7.27(m, 2H), 7.11(s, 1H), 6.98(s, 1H), 4.76-4.88(m, 1H), 4.52-4.74(m, 2H), 4.36-4.51(m, 1H), 4.29(q, J=7.4 Hz, 2H), 3.79-4.09(m, 3H), 3.43-3.75(m, 4H), 3.00-3.35(m, 3H), 2.76-2.96(m, 2H), 2.66-2.75(m, 1H), 1.60-1.80(m, 1H), 1.47(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.40-1.58(m, 2H), 1.08-1.28(m, 7H), 0.96(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.73(t, J=6.9 Hz, 3H).		
71	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.92(br. s, 2H), 8.90(d, J=7.5 Hz, 2H), 8.75(br. s, 1H), 8.14(br. s, 1H), 7.99(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.86-7.95(m, 1H), 7.54-7.64(m, 2H), 7.15-7.30(m, 4H), 4.51-4.81(m, 3H), 4.28(q, J=6.9 Hz, 2H), 4.00(br. s, 1H), 3.57(t, J=4.4 Hz, 3H), 3.41-3.48(m, 2H), 2.57-2.93(m, 4H), 2.43(s, 3H), 2.27-2.37(m, 4H), 1.63-1.78(m, 1H), 1.47(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.40-1.58(m, 2H), 1.07-1.27(m, 7H), 0.88-1.02(m, 3H), 0.73(t, J=6.9 Hz, 3H).	0.79 ^k	850.4 (M+H) ⁺
72	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.96(br. s, 1H), 12.54(br. s, 1H), 9.10-9.17(m, J=7.3 Hz, 0.25H), 8.89-8.93(m, 0.75H), 8.88(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.39(t, J=5.0 Hz, 0.75H), 8.29-8.36(m, 0.25H), 8.12(s, 0.25H), 8.01(s, 1H), 7.97-8.00(m, 0.75H), 7.61-7.65(m, 1H), 7.59-7.61(m, 1H), 7.34-7.45(m, 1H), 7.31(d, J=3.6 Hz, 1H), 7.27(d, J=3.5 Hz, 1H), 4.76-4.88(m, 1H), 4.51-4.74(m, 2H), 4.25-4.37(m, 2H), 3.73-3.86(m, 1H), 3.44-3.65(m, 1H), 2.74-2.98(m, 2H), 2.53-2.57(m, 1H), 1.56-1.72(m, 1H), 1.47(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.29-1.57(m, 3H), 1.08-1.22(m, 7H), 0.96-1.07(m, 5H), 0.90(t, J=6.7	0.90 ^k	718.3 (M+H) ⁺

	Hz, 2.25H), 0.80-0.86(m, 0.75H), 0.69-0.76(m, 3H).		
73	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 8.95-9.07(m, 1H), 8.66-8.92(m, 1H), 8.12(br. s, 1H), 7.99(d, J=6.8 Hz, 2H), 7.67(d, J=13.1 Hz, 1H), 7.42-7.55(m, 3H), 7.22(d, J=3.3 Hz, 1H), 7.15(dd, J=14.1, 1.8 Hz, 1H), 7.07(d, J=3.3 Hz, 1H), 4.63(br. s, 1H), 4.48-4.59(m, 1H), 4.06(q, J=6.9 Hz, 2H), 3.93-4.02(m, 1H), 3.55-3.66(m, 6H), 2.62-2.76(m, 1H), 2.32-2.47(m, 4H), 1.61-1.76(m, 1H), 1.37-1.57(m, 3H), 1.34(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.06-1.27(m, 6H), 0.95(t, J=7.0 Hz, 3H), 0.72(t, J=7.0 Hz, 3H).	0.80 ^k	757.3 (M+H) ⁺
74	¹ H NMR(MEOH-d ₄)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.07-9.17(m, 0.3H), 8.85(t, J=5.1 Hz, 0.7H), 8.57(t, J=6.0 Hz, 0.3H), 8.50(t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.09-8.14(m, 1H), 8.00-8.07(m, 1H), 7.68-7.74(m, 1H), 7.55(dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.37-7.49(m, 1H), 7.22-7.31(m, 1H), 7.10-7.16(m, 1H), 6.82-6.99(m, 1H), 4.98(t, J=4.5 Hz, 1H), 4.74-4.85(m, 2H), 4.30-4.46(m, 2H), 3.76-3.89(m, 1H), 2.89-3.17(m, 2H), 2.47-2.61(m, 1H), 1.68-1.81(m, 1H), 1.56-1.64(m, 3H), 1.45-1.67(m, 3H), 1.33(s, 2H), 1.24-1.36(m, 6H), 1.24(s, 7H), 1.03(t, J=7.0 Hz, 2H), 0.96(t, J=7.2 Hz, 1H), 0.83(t, J=6.8 Hz, 3H).	2.04 ^b	633.3 (M- <i>t</i> BuNC O+1)
75	¹ H NMR(MEOH-d ₄)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.28(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.99-9.07(m, 1H), 8.73-8.83(m, 1H), 8.37-8.46(m, 1H), 8.11(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.98-8.05(m, 1H), 7.63-7.71(m, 1H), 7.54(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.31-7.40(m, 2H), 7.08-7.30(m, 5H),	2.15 ^b	633.3 (M-Ph(H ₃ C) ₂ CNCO+1)

	4.99(t, J=4.5 Hz, 1H), 4.70-4.85(m, 2H), 4.27-4.41(m, 2H), 3.71-3.88(m, 1H), 2.89-3.17(m, 2H), 2.47-2.63(m, 1H), 1.69-1.81(m, 1H), 1.66(d, J=5.3 Hz, 2H), 1.58(d, J=5.3 Hz, 4H), 1.50-1.63(m, 5H), 1.16-1.37(m, 7H), 0.97(t, J=7.0 Hz, 2H), 0.86-0.91(m, 1H), 0.81-0.86(m, 3H).		
76	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.95(br. s, 1H), 12.56(br. s, 1H), 8.88(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.66-8.83(m, 1H), 8.14(s, 1H), 7.98(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.57(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.26-7.37(m, 2H), 7.19-7.25(m, 3H), 6.95(d, J=6.0 Hz, 1H), 6.78(d, J=7.3 Hz, 1H), 4.78-4.85(m, 1H), 4.55-4.77(m, 2H), 4.22-4.33(m, 2H), 3.92-4.06(m, 1H), 3.14-3.20(m, 4H), 2.75-2.96(m, 2H), 2.62-2.74(m, 1H), 1.89-1.95(m, 4H), 1.63-1.77(m, 1H), 1.46(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.33-1.61(m, 2H), 1.08-1.28(m, 7H), 0.97(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.73(t, J=6.8 Hz, 3H).	1.11 ^k	806.4 (M+H) ⁺
77	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.94(br. s, 1H), 12.54(br. s, 1H), 8.88(d, J=7.8 Hz, 2H), 8.57-8.72(m, 1H), 8.08(s, 1H), 7.98(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.48-7.64(m, 4H), 7.22(s, 2H), 6.49-6.59(m, 1H), 4.78-4.86(m, 1H), 4.55-4.78(m, 2H), 4.21-4.31(m, 2H), 3.87-3.98(m, 1H), 3.37-3.43(m, 4H), 2.75-2.96(m, 2H), 2.66-2.75(m, 1H), 1.84-1.94(m, 4H), 1.60-1.72(m, 1H), 1.46(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.37-1.55(m, 2H), 1.09-1.29(m, 7H), 0.96(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.75(t, J=6.8 Hz, 3H).	1.11 ^k	824.4 (M+H) ⁺
78	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d:	7.33 ^b	820.3

	12.95(br. s, 1H), 12.56(br. s, 1H), 8.88(d, J=7.8 Hz, 2H), 8.67-8.82(m, 1H), 8.13(s, 1H), 7.95-8.03(m, 3H), 7.75(d, J=8.5 Hz, 2H), 7.56(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.19-7.23(m, 2H), 4.82(dt, J=7.8, 4.7 Hz, 1H), 4.54-4.77(m, 2H), 4.28(q, J=6.9 Hz, 2H), 3.97(t, J=9.8 Hz, 1H), 3.75-3.87(m, 2H), 2.76-2.96(m, 2H), 2.65-2.75(m, 1H), 2.53-2.56(m, 2H), 1.99-2.10(m, 2H), 1.61-1.77(m, 1H), 1.47(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.40-1.57(m, 2H), 1.09-1.27(m, 7H), 0.96(t, J=7.0 Hz, 3H), 0.74(t, J=6.8 Hz, 3H).		(M+H) ⁺
79	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.77-13.14(m, 1H), 12.34-12.71(m, 1H), 8.88(d, J=8.0 Hz, 3H), 8.15(s, 1H), 8.06(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.97(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.61-7.72(m, 2H), 7.51-7.60(m, 2H), 7.49(t, J=2.1 Hz, 2H), 7.16-7.26(m, 2H), 6.34(t, J=2.3 Hz, 2H), 4.82(dt, J=8.0, 4.7 Hz, 1H), 4.54-4.77(m, 2H), 4.22-4.33(m, 2H), 4.01(t, J=9.2 Hz, 1H), 2.76-2.96(m, 2H), 2.68-2.75(m, 1H), 1.63-1.79(m, 1H), 1.46(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.35-1.56(m, 2H), 1.07-1.29(m, 7H), 0.97(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.74(t, J=6.9 Hz, 3H).	1.07 ^k	802.4 (M+H) ⁺
80	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物): 9.82-9.88(m, J=5.5 Hz, 0.7H), 9.74-9.81(m, 0.7H), 9.61-9.70(m, 0.3H), 9.05(d, J=5.0 Hz, 1H), 8.93-9.01(m, 0.3H), 8.47(s, 0.3H), 8.02(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.82(s, 0.7H), 7.66(s, 1H), 7.53-7.62(m, 1H), 7.37(d, J=3.5 Hz, 0.3H), 7.30(d, J=3.5 Hz, 0.7H), 7.26(d, J=3.3 Hz, 0.3H), 7.24(d, J=3.5 Hz, 0.7H), 5.13-5.23(m, 2H), 5.02-5.13(m, 1H), 4.72-4.83(m,	0.66 ^k	743.3 (M+H) ⁺

	0.3H), 4.47-4.57(m, 0.3H), 4.29-4.40(m, 2H), 4.21-4.29(m, 1.4H), 4.13-4.20(m, 0.3H)3.70-3.82(m, 0.7H), 2.94(q, J=8.2 Hz, 2H), 2.59-2.77(m, 1H), 1.55-1.63(m, 2H), 1.47-1.55(m, 3H), 1.30-1.46(m, 2H), 1.07-1.29(m, 6H), 0.71-0.84(m, 6H).		
81	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 11.29(br. s, 2H), 9.02(t, J=5.8 Hz, 1H), 8.71-8.97(m, 1H), 8.14-8.25(m, 1H), 8.08(br. s, 1H), 7.66(d, J=13.3 Hz, 1H), 7.49-7.61(m, 2H), 7.21-7.25(m, 1H), 7.15(dd, J=14.7, 2.1 Hz, 1H), 7.12(d, J=3.5 Hz, 1H), 6.94-6.99(m, 1H), 4.45-4.75(m, 2H), 4.24-4.37(m, 4H), 4.11(q, J=6.9 Hz, 2H), 3.55-3.67(m, 1H), 2.65-2.79(m, 1H), 1.60-1.74(m, 1H), 1.41-1.55(m, 2H), 1.36(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.05-1.23(m, 7H), 0.94(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.70(t, J=7.0 Hz, 3H).	6.94 ^a	716.3 (M+H) ⁺
82	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 11.27(br. s, 2H), 9.04(t, J=6.0 Hz, 1H), 8.57-8.66(m, 1H), 8.02(s, 1H), 7.67(d, J=13.3 Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.25(d, J=3.8 Hz, 1H), 7.12-7.19(m, 2H), 4.44-4.71(m, 2H), 4.12(q, J=6.9 Hz, 2H), 3.91(t, J=9.0 Hz, 1H), 2.55-2.65(m, 1H), 1.58-1.72(m, 1H), 1.45-1.47(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.34-1.40(m, 4H), 1.06-1.21(m, 7H), 0.89(t, J=6.5 Hz, 3H), 0.71(t, J=6.9 Hz, 3H).	0.96 ^k	654.2 (M+H) ⁺
83	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.04(d, J=5.3 Hz, 1H), 8.74-8.96(m, 1H), 8.10(s, 1H), 8.01(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.44-7.61(m, 4H), 7.19-7.28(m, 2H), 6.93-7.15(m, 1H), 6.91(d, J=8.5 Hz, 1H), 4.50-4.79(m, 2H), 4.20-4.35(m, 7H),	7.60 ^a	795.4 (M+H) ⁺

	3.91-4.02(m, 1H), 2.57-2.76(m, 3H), 1.61-1.75(m, 1H), 1.38-1.57(m, 5H), 1.06-1.27(m, 7H), 0.95(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.73(t, J=6.9 Hz, 3H).		
84	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 8.97-9.07(m, 1H), 8.75-8.96(m, 1H), 8.10(s, 1H), 7.68(d, J=12.0 Hz, 1H), 7.42(br. s, 2H), 7.18(d, J=3.3 Hz, 2H), 7.12-7.18(m, 1H), 6.96(d, J=3.5 Hz, 1H), 6.76(d, J=8.3 Hz, 1H), 4.46-4.77(m, 2H), 4.30(t, J=4.1 Hz, 2H), 3.90-4.04(m, 3H), 3.20-3.29(m, 2H), 2.85(s, 3H), 2.58-2.72(m, 1H), 1.58-1.72(m, 1H), 1.35-1.54(m, 2H), 1.30(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.05-1.21(m, 7H), 0.95(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.69(t, J=6.9 Hz, 3H).	7.69 ^a	729.4 (M+H) ⁺
85	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.03(d, J=5.3 Hz, 1H), 8.68-8.88(m, 1H), 8.11(s, 1H), 8.01(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.51-7.58(m, 2H), 7.35-7.43(m, 1H), 7.19-7.25(m, 2H), 6.98-7.14(m, 2H), 6.68(d, J=8.3 Hz, 1H), 4.53-4.79(m, 2H), 4.22-4.37(m, 5H), 3.91-4.02(m, 1H), 3.19-3.26(m, 2H), 2.77(s, 3H), 2.56-2.71(m, 3H), 1.61-1.74(m, 1H), 1.41-1.55(m, 5H), 1.06-1.27(m, 7H), 0.96(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.73(t, J=6.9 Hz, 3H).	7.69 ^a	808.4 (M+H) ⁺
86	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.96(br. s, 1H), 12.54(br. s, 1H), 8.93-9.01(m, 1H), 8.84-8.92(m, 1H), 8.59-8.69(m, 1H), 7.98-8.05(m, 2H), 7.59-7.66(m, 2H), 7.29(dd, J=16.7, 3.6 Hz, 2H), 4.74-4.86(m, 1H), 4.46-4.75(m, 2H), 4.31(q, J=6.7 Hz, 2H), 3.85-3.96(m, 1H), 2.71-3.00(m, 2H), 2.57-2.64(m, 1H), 1.59-1.73(m, 1H), 1.43-1.52(m,	0.99 ^k	733.4 (M+H) ⁺

	2H), 1.41(s, 9H), 1.08-1.21(m, 7H), 0.78-0.93(m, 6H), 0.72(t, J=7.0 Hz, 3H).		
87	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.27-13.97(m, 3), 9.12(d, J=7.5 Hz, 1H), 8.83-8.97(m, 1H), 8.47-8.69(m, 1H), 8.12(s, 1H), 7.99(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.68(d, J=9.5 Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.37(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.22-7.32(m, 2H), 6.83-7.02(m, 2H), 4.98(s, 2H), 4.81(s, 1H), 4.43-4.74(m, 2H), 3.96-4.18(m, 1H), 3.81(s, 3H), 2.72-2.89(m, 2H), 2.55-2.69(m, 1H), 2.27(s, 3H), 1.64-1.81(m, 1H), 1.52-1.64(m, 1H), 1.47(s, 2H), 1.06-1.22(m, 6H), 0.88-1.02(m, 3H), 0.70(t, J=6.9 Hz, 3H).	1.10 ^k	811.3 (M+H) ⁺
88	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.01-9.12(m, 1H), 8.69-9.00(m, 1H), 8.10(br. s, 1H), 7.88-8.05(m, 1H), 7.69(d, J=12.3 Hz, 1H), 7.41(s, 1H), 7.18(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.15(dd, J=13.1, 2.3 Hz, 1H), 6.96(d, J=3.5 Hz, 1H), 6.90(d, J=2.3 Hz, 1H), 6.82-6.88(m, 1H), 4.47-4.75(m, 2H), 3.92-4.05(m, 3H), 3.79(s, 3H), 2.56-2.70(m, 1H), 2.48(s, 3H), 1.59-1.74(m, 1H), 1.34-1.55(m, 2H), 1.30(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.03-1.24(m, 7H), 0.86-1.01(m, 3H), 0.70(t, J=6.9 Hz, 3H).	7.85 ^a	702.3 (M+H) ⁺
89	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.02-9.12(m, J=6.0, 6.0 Hz, 1H), 8.55-8.79(m, 1H), 8.11(br. s, 1H), 7.80-7.94(m, 1H), 7.66(d, J=13.3 Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.25(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.11-7.19(m, 2H), 6.97(d, J=2.5 Hz, 1H), 6.83(d, J=5.8 Hz, 1H), 4.48-4.72(m, 2H), 4.12(q, J=6.9 Hz, 2H),	1.11 ^k	730.3 (M+H) ⁺

	3.92-4.04(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.58-3.77(m, 1H), 2.57-2.68(m, 1H), 1.62-1.79(m, 1H), 1.40-1.52(m, 2H), 1.37(t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.06-1.22(m, 13H), 0.89-1.01(m, 3H), 0.70(t, J=7.0 Hz, 3H).		
90	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.81(s, 3H), 10.06(s, 0.2H), 10.01(br. s, 0.8H), 9.19(t, J=5.5 Hz, 0.2H), 9.11(d, J=7.8 Hz, 1H), 9.04(t, J=5.5 Hz, 0.8H), 8.49(t, J=5.1 Hz, 0.8H), 8.42-8.46(m, 0.2H), 8.28(s, 0.2H), 8.11(s, 0.8H), 7.98(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.65(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.47(d, J=8.0 Hz, 0.4H), 7.42(d, J=7.8 Hz, 1.6H), 7.24-7.37(m, 4H), 7.06-7.12(m, 0.2H), 6.99-7.06(m, 0.8H), 4.98(s, 2H), 4.77-4.87(m, 1H), 4.52-4.75(m, 2H), 4.34(t, J=9.3 Hz, 0.2H), 3.95(t, J=9.3 Hz, 0.8H), 2.72-2.91(m, 2H), 2.58-2.69(m, 1H), 1.62-1.77(m, 1H), 1.31-1.59(m, 3H), 1.03-1.29(m, 6H), 0.93(t, J=6.5 Hz, 2.4H), 0.87(t, J=6.5 Hz, 0.6H), 0.71(t, J=6.7 Hz, 3H).	1.97 ^b	782.2 (M+H) ⁺
91	¹ H NMR(MEOH-d ₄)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.27(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.84-8.99(m, 1H), 8.47-8.60(m, 1H), 8.20(s, 1H), 8.01-8.07(m, 1H), 7.65(dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.33-7.45(m, 2H), 7.21-7.27(m, 1H), 7.19(d, J=3.5 Hz, 1H), 6.92-6.99(m, 1H), 6.61-6.71(m, 1H), 4.96-5.03(m, 1H), 4.83-4.90(m, 2H), 4.28-4.42(m, 1H), 4.25(q, J=7.0 Hz, 2H), 3.76(s, 3H), 3.62(s, 3H), 2.90-3.18(m, 2H), 2.59-2.71(m, 1H), 1.74-1.88(m, 1H), 1.62-1.74(m, 1H), 1.55(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.45-1.62(m, 2H), 1.22-1.41(m, 6H), 1.00-1.14(m,	6.77 ^a	797.3(M+ H) ⁺

	3H), 0.89(t, J=5.8 Hz, 3H).		
92	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 10.06-10.10(m, 0.2H), 10.03(br. s, 0.8H), 9.15-9.21(m, 0.2H), 9.11(t, J=5.6 Hz, 0.8H), 8.48(t, J=5.8 Hz, 1H), 8.30(s, 0.2H), 8.10(s, 0.8H), 7.67(d, J=13.3 Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.42-7.51(m, 2H), 7.26-7.36(m, 2H), 7.21-7.26(m, 1H), 7.11-7.19(m, 2H), 6.95-7.10(m, 1H), 4.50-4.72(m, 2H), 4.34(t, J=9.0 Hz, 0.2H), 4.10(q, J=6.9 Hz, 2H), 3.94(t, J=9.3 Hz, 0.8H), 2.56-2.69(m, 1H), 1.60-1.75(m, 1H), 1.40-1.56(m, 2H), 1.36(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.03-1.23(m, 7H), 0.93(t, J=6.8 Hz, 2.4H), 0.84-0.89(m, 0.6H), 0.69(t, J=6.8 Hz, 3H).	7.49 ^a	673.2 (M+H) ⁺
93	¹ H NMR(MEOH-d ₄)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.25(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.80-9.00(m, 1H), 8.74(t, J=6.4 Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.06(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.95(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.41-7.47(m, 1H), 7.27-7.40(m, 1H), 7.08-7.23(m, 3H), 7.01(d, J=3.3 Hz, 1H), 4.96-5.02(m, 1H), 4.84-4.90(m, 2H), 4.23-4.35(m, 2H), 3.93-4.12(m, 1H), 2.88-3.20(m, 2H), 2.54-2.70(m, 1H), 2.42(s, 3H), 1.74-1.91(m, 1H), 1.56(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.47-1.71(m, 3H), 1.19-1.39(m, 6H), 1.06-1.15(m, 3H), 0.82-0.93(m, 3H).	1.04 ^k	751.3 (M+H) ⁺
94	¹ H NMR(MEOH-d ₄)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.28(d, J=8.0 Hz, 1H), 9.07-9.15(m, 0.5H), 8.96(t, J=6.3 Hz, 0.5H), 8.73-8.83(m, 1H), 8.32(s, 0.5H), 8.12(d, J=8.3 Hz, 1H), 8.02(s, 0.5H), 7.71(s, 1H), 7.53-7.61(m, 1H), 7.28(t, J=3.4 Hz, 1H),	7.09 ^a	747.3 (M+H) ⁺

	7.10-7.16(m, 1H), 5.36-5.62(m, 2H), 4.95-5.05(m, 1H), 4.68-4.85(m, 2H), 4.40(q, J=6.9 Hz, 2H), 4.17-4.27(m, 0.5H), 3.73(t, J=9.3 Hz, 0.5H), 2.88-3.17(m, 2H), 2.60-2.79(m, 1H), 1.74-1.88(m, 1H), 1.64-1.72(m, 1H), 1.61(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.52-1.65(m, 2H), 1.22-1.34(m, 6H), 1.20(s, 4.5H), 1.13(s, 4.5H), 1.00(t, J=7.0 Hz, 1.5H), 0.93(t, J=7.2 Hz, 1.5H), 0.76-0.84(m, 3H).		
95	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.92(br. s, 3H), 9.13(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.88-9.03(m, 1H), 8.55(t, J=5.4 Hz, 1H), 8.06-8.14(m, 1H), 8.00(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.68(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.29(dd, J=16.9, 3.6 Hz, 2H), 4.97(s, 2H), 4.81(q, J=7.0 Hz, 1H), 4.48-4.71(m, 2H), 3.84-4.00(m, 1H), 3.08-3.13(m, 3H), 2.72-2.90(m, 2H), 2.53-2.64(m, 1H), 1.57-1.73(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.32-1.57(m, 2H), 1.07-1.30(m, 7H), 0.78-0.98(m, 3H), 0.72(t, J=6.7 Hz, 3H).	0.99 ^k	820.3 (M+H) ⁺
96	¹ H NMR(MEOH-d ₄)(NMR中出現旋轉異構物)d: 8.62-8.80(m, 1H), 8.18(s, 1H), 8.07(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.85(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.37-7.54(m, 3H), 7.22(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.02(d, J=2.8 Hz, 1H), 6.60-6.74(m, 1H), 6.09-6.37(m, 2H), 5.00(t, J=4.6 Hz, 1H), 4.94-4.97(m, 2H), 4.24(q, J=6.9 Hz, 2H), 3.85-4.01(m, 1H), 3.70(s, 3H), 3.68(s, 3H), 2.88-3.17(m, 2H), 2.55-2.67(m, 1H), 1.74-1.88(m, 1H), 1.55(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.50-1.73(m, 3H), 1.21-1.40(m, 6H), 0.97-1.16(m, 3H), 0.83-0.96(m, 3H).	6.87 ^a	797.3 (M+H) ⁺

97	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.03(t, J=6.0 Hz, 1H), 8.49-8.90(m, 1H), 8.01-8.14(m, 1H), 7.80-7.96(m, 1H), 7.65(d, J=12.8 Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.21(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.15(dd, J=13.9, 1.9 Hz, 1H), 7.03(d, J=3.3 Hz, 1H), 6.83(d, J=1.8 Hz, 1H), 6.68-6.78(m, J=9.5 Hz, 1H), 4.48-4.74(m, 2H), 4.02(q, J=6.8 Hz, 2H), 3.89-3.97(m, 1H), 3.63-3.75(m, 4H), 3.18-3.28(m, 4H), 2.55-2.72(m, 1H), 2.44(s, 3H), 1.55-1.74(m, 1H), 1.36-1.54(m, 2H), 1.31(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.04-1.24(m, 7H), 0.95(t, J=6.7 Hz, 3H), 0.71(t, J=7.0 Hz, 3H).	7.68 ^a	757.3 (M+H) ⁺
98	¹ H NMR(MEOH-d ₄)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.26(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.81-8.97(m, 1H), 8.76(t, J=5.8 Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 8.07(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.82(dd, J=7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.63(d, J=1.3 Hz, 1H), 7.37-7.55(m, 3H), 7.25(d, J=3.8 Hz, 1H), 7.09-7.20(m, 1H), 7.07(d, J=3.8 Hz, 1H), 4.95-5.02(m, 1H), 4.77-4.89(m, 2H), 4.25-4.39(m, 2H), 3.93-4.13(m, 1H), 3.54-3.68(m, 1H), 2.90-3.15(m, 2H), 2.56-2.69(m, 1H), 1.77-1.93(m, 1H), 1.57(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.46-1.70(m, 2H), 1.20-1.40(m, 7H), 1.13-1.18(m, 6H), 1.02-1.13(m, 3H), 0.84(t, J=6.9 Hz, 3H).	7.61 ^a	779.2 (M+H) ⁺
99	¹ H NMR(MEOH-d ₄)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.20-9.33(m, 1H), 8.75-8.93(m, 2H), 8.52(d, J=5.8 Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 8.10(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.50-7.58(m, 2H), 7.23(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.12(d, J=3.5 Hz, 1H), 5.00(t, J=4.5 Hz, 1H), 4.78(t,	5.96 ^a	766.3 (M+H) ⁺

	J=5.4 Hz, 2H), 4.33-4.43(m, 2H), 4.04-4.18(m, 1H), 2.89-3.20(m, 2H), 2.70(s, 3H), 2.58-2.63(m, 1H), 2.56(s, 3H), 1.83-1.98(m, 1H), 1.60(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.46-1.70(m, 2H), 1.19-1.36(m, 7H), 1.04-1.15(m, 3H), 0.80-0.86(m, 3H).		
100	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.68(s, 0.2H), 9.31(br. s, 0.6H), 9.23-9.29(m, 0.3H), 9.11(t, J=5.9 Hz, 0.6H), 8.83(br. s, 0.2H), 8.56(br. s, 0.6H), 8.29(s, 0.3H), 8.05(q, J=8.6 Hz, 4H), 7.76(s, 0.7H), 7.28-7.32(m, 2H), 4.49-4.72(m, 2H), 4.34(q, J=7.2 Hz, 2H), 4.18-4.25(m, 0.3H), 3.54-3.61(m, 0.7H), 2.53-2.63(m, 1H), 1.31-1.54(m, 7H), 1.06-1.26(m, 6H), 0.65-0.83(m, 6H).	1.05 ^k	502.4 (M+H) ⁺
101	¹ H NMR(MEOH-d ₄)(NMR中出現旋轉異構物)d: 8.32(s, 0.3H), 7.97-8.12(m, 4H), 7.87(s, 0.8H), 7.29(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.09-7.14(m, 1H), 4.70-4.90(m, 2H), 4.37(t, J=6.5 Hz, 2.4H), 3.64(d, J=9.3 Hz, 0.8H), 2.72(d, J=4.8 Hz, 1H), 1.43-1.91(m, 8H), 1.15-1.37(m, 6H), 1.03(t, J=7.4 Hz, 3H), 0.84-0.95(m, 3H), 0.73-0.83(m, 3H).	1.17 ^k	530.2 (M+H) ⁺
102	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.62(s, 0.2H), 9.30(s, 0.6H), 9.27(s, 0.3H), 9.12(t, J=6.0 Hz, 0.6H), 8.80(s, 0.2H), 8.55(t, J=5.6 Hz, 0.6H), 8.29(s, 0.3H), 8.02-8.11(m, 2H), 7.92-8.01(m, 2H), 7.76(s, 0.7H), 7.32-7.36(m, 4H), 7.27-7.32(m, 2H), 7.20-7.27(m, 1H), 4.52-4.75(m, 2H), 4.50(t, J=6.7 Hz, 2H), 4.22(d, J=7.8 Hz, 0.3H), 3.53-3.61(m, 0.7H), 3.06(t, J=6.7 Hz, 2H), 2.53-2.63(m, 1H), 1.34-1.56(m, 4H), 1.06-1.24(m, 6H), 0.65-0.81(m,	1.18 ^k	578.2 (M+H) ⁺

	6H).		
103	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.61(s, 0.2H), 9.30(s, 0.6H), 9.26(t, J=6.0 Hz, 0.3H), 9.11(t, J=6.0 Hz, 0.6H), 8.80(s, 0.2H), 8.55(t, J=5.9 Hz, 0.7H), 8.29(s, 0.3H), 7.99-8.11(m, 4H), 7.76(s, 0.7H), 7.28-7.31(m, 2H), 4.49-4.72(m, 2H), 4.41(t, J=5.8 Hz, 2H), 4.22(d, J=7.5 Hz, 0.3H), 3.52-3.61(m, 4.6H), 2.71(t, J=5.8 Hz, 2H), 2.54-2.64(m, 1H), 2.33-2.49(m, 4H), 1.34-1.56(m, 4H), 1.05-1.23(m, 6H), 0.65-0.81(m, 6H).	0.69 ^k	587.2 (M+H) ⁺
104	¹ H NMR(MEOH-d ₄)(NMR中出現旋轉異構物)d: 8.32(s, 0.3H), 8.11-8.18(m, 2H), 7.98-8.04(m, 2H), 7.87(s, 0.7H), 7.29(d, J=3.8 Hz, 1H), 7.11-7.15(m, 1H), 4.71-4.88(m, 2H), 4.49(t, J=5.5 Hz, 2H), 4.28-4.40(m, 0.3H), 3.59-3.68(m, 0.7H), 2.82(t, J=5.5 Hz, 2H), 2.72(td, J=9.8, 4.8 Hz, 0.7H), 2.54-2.67(m, 0.3H), 2.39(s, 6H), 1.49-1.74(m, 4H), 1.15-1.33(m, 6H), 0.85-0.98(m, 3H), 0.68-0.83(m, 3H).	0.67 ^k	545.2 (M+H) ⁺
105	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.61(s, 0.3H), 9.30(s, 0.7H), 9.28(s, 0.2H), 9.13(t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.80(s, 0.3H), 8.55(t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.29(s, 0.3H), 8.08(q, J=8.8 Hz, 4H), 7.76(s, 0.7H), 7.29-7.33(m, 2H), 5.06(s, 2H), 4.49-4.72(m, 2H), 4.22(d, J=7.8 Hz, 0.3H), 3.54-3.61(m, 0.7H), 3.00(s, 3H), 2.85(s, 3H), 2.53-2.63(m, 1H), 1.34-1.56(m, 4H), 1.05-1.23(m, 6H), 0.65-0.81(m, 6H).	0.84 ^k	559.2 (M+H) ⁺
106	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.68(br. s, 1H), 9.60(s, 1H), 9.17(t, J=5.9 Hz, 0.3H),	0.97 ^k	733.6 (M+H) ⁺

	9.03(t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.88(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.77(t, J=5.6 Hz, 0.3H), 8.48-8.57(m, 0.7H), 8.29(s, 0.3H), 7.97(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.77(s, 0.7H), 7.58-7.67(m, 2H), 7.25-7.36(m, 2H), 5.72-5.80(m, 2H), 4.97(dt, J=8.0, 5.0 Hz, 0.7H), 4.82-4.90(m, 0.3H), 4.50-4.76(m, 2H), 4.27-4.38(m, 2H), 4.16-4.26(m, 0.3H), 3.48-3.61(m, 0.7H), 2.88(qd, J=17.2, 5.0 Hz, 2H), 2.55-2.64(m, 2H), 1.44-1.55(m, 5H), 1.31-1.42(m, 2H), 1.11-1.27(m, 6H), 1.09(d, J=7.0 Hz, 6H), 0.65-0.83(m, 6H).		
107	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.62(br. s, 0.3H), 9.57(s, 0.7H), 9.25-9.29(m, 0.3H), 9.15(t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.79(t, J=5.6 Hz, 0.3H), 8.53(t, J=5.6 Hz, 0.7H), 8.29(s, 0.3H), 7.80(s, 1H), 7.76(s, 0.7H), 7.73(d, J=14.8 Hz, 1H), 7.27(s, 0.3H), 7.26(s, 0.7H), 7.14(d, J=15.6 Hz, 0.7H), 7.06(d, J=15.8 Hz, 0.3H), 5.64-5.77(m, 4H), 4.36-4.84(m, 4H), 4.05-4.26(m, 2H), 3.49-3.64(m, J=5.0 Hz, 1H), 2.54-2.65(m, 1H), 1.45-1.60(m, 2H), 1.28-1.45(m, 5H), 1.02-1.27(m, 19H), 0.65-0.83(m, 6H).	8.61 ^a	786.3 (M+H) ⁺
108	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.64(br. s, 0.3H), 9.30(s, 0.7H), 9.25-9.29(m, 0.3H), 9.16(t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.79(t, J=5.6 Hz, 0.3H), 8.54(t, J=5.1 Hz, 0.7H), 8.29(s, 0.3H), 7.96(d, J=14.3 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.76(s, 0.7H), 7.29-7.44(m, 6H), 7.17-7.29(m, 7H), 4.46-4.74(m, 2H), 4.08-4.26(m, 2.3H), 3.57(td, J=9.3, 4.9 Hz, 0.7H), 2.53-2.64(m, 1H), 1.43-1.56(m, 2H), 1.30-1.42(m, 5H), 1.05-1.19(m, 6H), 0.72-0.80(m, 3H),	9.04 ^a	706.3 (M+H) ⁺

	0.62-0.71(m, 3H).		
109	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.61(s, 0.3H), 9.29(s, 0.7H), 9.24-9.28(m, 0.3H), 9.14(t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.75-8.83(m, 0.3H), 8.53(t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.29(s, 0.3H), 7.79(s, 1H), 7.76(s, 0.7H), 7.72(d, J=14.6 Hz, 1H), 7.27(s, 0.6H), 7.26(s, 1.4H), 7.12(d, J=15.3 Hz, 1H), 5.64-5.77(m, 4H), 4.45-4.74(m, 2H), 4.07-4.26(m, 2.3H), 3.58(td, J=9.5, 4.8 Hz, 0.7H), 2.54-2.64(m, 1H), 2.41-2.49(m, 2H), 1.45-1.57(m, 2H), 1.33-1.43(m, 5H), 1.05-1.22(m, 6H), 1.00(d, J=7.0 Hz, 6H), 0.97(d, J=7.0 Hz, 6H), 0.74-0.82(m, 3H), 0.65-0.73(m, 3H).	8.66 ^a	754.3 (M+H) ⁺
110	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.83(s, 1H), 9.60(br. s, 0.3H), 9.13-9.21(m, 0.3H), 9.02-9.06(m, 0.7H), 9.01(s, 0.7H), 8.93(d, J=7.5 Hz, 1H), 8.73-8.80(m, 0.3H), 8.53(t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.29(s, 0.3H), 7.97-8.05(m, 1H), 7.76(s, 0.7H), 7.61-7.70(m, 2H), 7.40-7.51(m, 2H), 7.24-7.36(m, 3H), 7.06-7.17(m, 2H), 5.20(dt, J=7.8, 4.9 Hz, 0.7H), 4.94-5.04(m, 0.3H), 4.47-4.75(m, 2H), 4.32(q, J=7.2 Hz, 2H), 4.22(dd, J=14.8, 7.8 Hz, 0.3H), 3.52-3.61(m, 0.7H), 2.93-3.16(m, 2H), 2.53-2.63(m, 1H), 1.48-1.59(m, 2H), 1.45(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.31-1.41(m, 2H), 1.06-1.24(m, 6H), 0.68-0.81(m, 6H).	1.05 ^k	709.2 (M+H) ⁺
111	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.60(s, 0.2H), 9.29(br. s, 0.8H), 9.18(t, J=5.5 Hz, 0.3H), 9.04(t, J=5.8 Hz, 0.8H), 8.81-8.87(m, 1H), 8.77(t, J=5.6 Hz, 0.2H), 8.53(t, J=5.6 Hz, 0.8H),	1.19 ^k	833.6 (M+H) ⁺

	8.29(s, 0.2H), 7.93(d, J=8.0 Hz, 0.8H), 7.85(d, J=7.5 Hz, 0.2H), 7.77(s, 0.8H), 7.65(s, 0.4H), 7.62(s, 1.6H), 7.26-7.37(m, 2H), 5.67-5.78(m, 4H), 4.93-5.06(m, 1H), 4.48-4.76(m, 2H), 4.15-4.37(m, 3H), 3.00-3.07(m, 2H), 2.53-2.63(m, 3H), 1.50-1.56(m, J=7.3 Hz, 1H), 1.47(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.29-1.44(m, 3H), 1.11-1.23(m, 6H), 1.09(d, J=7.0 Hz, 6H), 1.04(dd, J=7.0, 1.0 Hz, 6H), 0.68-0.81(m, 6H).		
112	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.61(s, 1H), 9.18(t, J=5.8 Hz, 0.3H), 9.04(t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.81(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.75-8.79(m, 0.3H), 8.53(t, J=5.9 Hz, 0.7H), 8.29(s, 0.3H), 7.95-8.02(m, 1H), 7.76(s, 0.7H), 7.62-7.67(m, 2H), 7.25-7.34(m, 2H), 4.79(dt, J=7.9, 5.1 Hz, 1H), 4.48-4.75(m, 2H), 4.28-4.39(m, 2H), 3.57(td, J=9.5, 4.3 Hz, 1H), 2.73-2.89(m, 2H), 2.54-2.64(m, 1H), 1.46-1.57(m, 5H), 1.43(s, 9H), 1.40(s, 9H), 1.06-1.22(m, 8H), 0.66-0.81(m, 6H).	1.28 ^k	745.4 (M+H) ⁺
113	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.64(s, 1H), 9.60(s, 1H), 9.17(t, J=5.8 Hz, 0.3H), 9.03(t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.83-8.90(m, 1H), 8.77(t, J=6.1 Hz, 0.3H), 8.53(t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.29(s, 0.3H), 7.98(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.77(s, 0.7H), 7.61-7.66(m, 2H), 7.27-7.33(m, 2H), 4.81-4.95(m, 1H), 4.48-4.76(m, 2H), 4.27-4.37(m, 2H), 4.15(q, J=6.9 Hz, 2H), 3.53-3.62(m, 1H), 2.77-2.97(m, 2H), 2.54-2.65(m, 1H), 1.44-1.57(m, 5H), 1.32-1.44(m, 2H), 1.08-1.22(m, 9H), 0.67-0.82(m, 6H).	6.96 ^a	661.3 (M+H) ⁺
114	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d:	7.53 ^a	689.4

	12.59(br. s, 1H), 9.60(s, 0.3H), 9.28(s, 0.7H), 9.17(t, J=6.1 Hz, 0.3H), 9.03(t, J=5.9 Hz, 0.7H), 8.83(d, J=8.0 Hz, 1H), 8.77(t, J=5.8 Hz, 0.3H), 8.52(t, J=5.9 Hz, 0.7H), 8.29(s, 0.3H), 7.99(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.77(s, 0.7H), 7.60-7.67(m, 2H), 7.26-7.34(m, 2H), 4.80(dt, J=8.2, 5.0 Hz, 1H), 4.49-4.74(m, 2H), 4.27-4.38(m, 2H), 3.57(td, J=9.7, 4.4 Hz, 1H), 2.71-2.94(m, 2H), 2.54-2.65(m, 1H), 1.44-1.57(m, 6H), 1.42(s, 9H), 1.32-1.40(m, 1H), 1.07-1.21(m, 6H), 0.68-0.82(m, 6H).		(M+H) ⁺
115	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.63(s, 0.3H), 9.29(s, 0.7H), 9.24-9.30(m, 0.3H), 9.14(t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.79(t, J=5.8 Hz, 0.3H), 8.54(t, J=5.6 Hz, 0.7H), 8.29(s, 0.3H), 7.80(s, 1H), 7.76(s, 0.7H), 7.69-7.76(m, 1H), 7.25-7.31(m, 2H), 7.11-7.18(m, 1H), 5.60-5.74(m, 4H), 4.45-4.73(m, 2H), 4.03-4.26(m, 2H), 3.57(td, J=9.5, 4.6 Hz, 1H), 2.54-2.65(m, 1H), 2.01(s, 6H), 1.44-1.58(m, 2H), 1.31-1.43(m, 5H), 1.06-1.21(m, 6H), 0.65-0.89(m, 6H).	7.52 ^a	698.3 (M+H) ⁺
116	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.69(br. s, 1H), 9.60(s, 0.4H), 9.30(br. s, 0.6H), 9.17(t, J=6.0 Hz, 0.4H), 9.03(t, J=5.9 Hz, 0.6H), 8.89(d, J=8.0 Hz, 1H), 8.77(t, J=5.8 Hz, 0.4H), 8.52(t, J=5.8 Hz, 0.6H), 8.30(s, 0.4H), 7.96-8.01(m, 1.2H), 7.89-7.96(m, 0.8H), 7.77(s, 0.6H), 7.69-7.75(m, 1H), 7.53-7.65(m, 5H), 7.26-7.33(m, 2H), 6.02(s, 2H), 4.96-5.06(m, 1H), 4.48-4.77(m, 2H), 4.29(q, J=6.9 Hz, 2H), 3.57(td, J=9.5, 4.3 Hz,	0.99 ^k	767.5 (M+H) ⁺

	1H), 2.79-3.00(m, 2H), 2.53-2.65(m, 1H), 1.46-1.58(m, 2H), 1.43(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.35-1.46(m, 2H), 1.05-1.28(m, 6H), 0.64-0.84(m, 6H).		
117	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.93(br. s, 1H), 12.56(br. s, 1H), 8.87(d, J=7.8 Hz, 2H), 8.65-8.83(m, 1H), 8.15(br. s, 1H), 8.01-8.09(m, 1H), 7.98(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.54-7.63(m, 2H), 7.17-7.29(m, 3H), 7.06-7.17(m, 1H), 4.78-4.86(m, 1H), 4.52-4.74(m, 2H), 4.29(q, J=7.1 Hz, 2H), 3.93-4.08(m, 1H), 2.75-2.97(m, 2H), 2.59-2.73(m, 1H), 2.44(br. s, 3H), 1.62-1.75(m, 1H), 1.47(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.32-1.60(m, 2H), 1.07-1.27(m, 7H), 0.88-1.02(m, 3H), 0.73(t, J=6.8 Hz, 3H).	7.21 ^a	769.3 (M+H) ⁺
118	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.98(br. s, 1H), 12.55(br. s, 1H), 9.03(t, J=5.1 Hz, 1H), 8.88(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.58-8.77(m, 1H), 8.48-8.57(m, 1H), 8.26-8.38(m, J=5.8 Hz, 1H), 8.05(br. s, 1H), 8.02(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.59-7.66(m, 2H), 7.30(dd, J=17.8, 3.5 Hz, 2H), 4.82(dt, J=7.8, 4.8 Hz, 1H), 4.47-4.69(m, 2H), 4.31(q, J=7.2 Hz, 2H), 3.91(t, J=8.2 Hz, 1H), 3.17-3.30(m, 2H), 2.75-3.02(m, 4H), 2.53-2.61(m, 1H), 1.95-2.13(m, 2H), 1.73-1.88(m, 2H), 1.56-1.71(m, 1H), 1.48(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.33-1.54(m, 4H), 1.04-1.26(m, 6H), 0.80-0.94(m, 3H), 0.72(t, J=6.9 Hz, 3H).	5.54 ^a	744.3 (M+H) ⁺
119	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.95(br. s, 1H), 12.52(br. s, 1H), 8.68-8.91(m, 2.2H), 8.15-8.23(m, 2.7H), 7.98(d, J=8.0 Hz, 1H),	1.10 ^k	805.6 (M+H) ⁺

	7.75-7.90(m, 1.8H), 7.50-7.58(m, 1.8H), 7.19(br. s, 1.7H), 4.78-4.86(m, 1H), 4.54-4.75(m, 2H), 4.28(q, J=7.0 Hz, 2H), 3.96-4.09(m, 1H), 2.76-2.95(m, 2H), 2.65-2.76(m, 1H), 1.64-1.79(m, 1H), 1.41-1.58(m, 5.2H), 1.10-1.28(m, 6H), 0.96(t, J=7.0 Hz, 2.6H), 0.69-0.79(m, 2.8H).		
120	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.96(br. s, 1H), 12.54(br. s, 1H), 8.88(d, J=7.8 Hz, 2H), 8.59-9.02(m, 2H), 8.15-8.31(m, 4H), 7.97(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.47-7.59(m, 2H), 7.15-7.26(m, 2H), 4.82(dt, J=7.9, 4.8 Hz, 1H), 4.53-4.74(m, 2H), 4.28(q, J=7.3 Hz, 2H), 3.97-4.11(m, 1H), 2.76-2.96(m, 2H), 2.66-2.76(m, 1H), 1.65-1.80(m, J=9.3 Hz, 1H), 1.47(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.34-1.60(m, 2H), 1.07-1.30(m, 7H), 0.96(t, J=7.0 Hz, 3H), 0.75(t, J=6.4 Hz, 3H).	1.03 ^k	782.6 (M+H) ⁺
121	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.87-11.08(m, 0.5H), 9.00(d, J=5.5 Hz, 1H), 8.90(br. s, 1.4H), 8.26(s, 0.1H), 8.09(s, 0.9H), 8.01(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.85-7.94(m, 2H), 7.54-7.63(m, 2H), 7.20-7.29(m, 2H), 7.09(br. s, 1H), 6.81-6.90(m, 2H), 4.53-4.75(m, 2H), 4.40(dd, J=18.6, 7.3 Hz, 1H), 4.23-4.35(m, 2H), 4.11(br. s, 0.6H), 3.95(br. s, 0.8H), 2.53-2.75(m, 3H), 1.35-1.79(m, 7H), 1.09-1.26(m, 6H), 0.96(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.72(t, J=6.9 Hz, 3H).	0.90 ^k	753.6 (M+H) ⁺
122	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.92(br. s, 1H), 12.49(br. s, 1H), 8.79-9.13(m, 1H), 8.87(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.53-8.78(m, 1H), 8.07-8.36(m, 1H), 7.98(d, J=8.0 Hz, 1H),	1.00 ^k	785.6 (M+H) ⁺

	7.85-8.02(m, 1H), 7.58(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.17-7.29(m, 2H), 6.89-7.00(m, 1H), 6.73-6.88(m, 1H), 4.75-4.86(m, 1H), 4.68(quin, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.56(quin, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.28(q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.90-4.07(m, 1H), 3.83(s, 3H), 2.91(dd, $J=16.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.79(dd, $J=16.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.56-2.71(m, 1H), 1.62-1.78(m, 1H), 1.46(t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.32-1.58(m, 3H), 1.04-1.28(m, 6H), 0.83-1.01(m, 3H), 0.72(t, $J=6.8$ Hz, 3H).		
123	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.95(br. s, 1H), 12.54(br. s, 1H), 8.89-9.15(m, 1H), 8.86(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.56-8.79(m, 1H), 8.10-8.29(m, 1H), 8.07(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.98(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.60(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.31-7.43(m, 1H), 7.27(dd, $J=6.8, 3.6$ Hz, 2H), 7.18-7.31(m, 1H), 4.76-4.85(m, 1H), 4.66(quin, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.57(quin, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.28(q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.93-4.04(m, 1H), 3.88(s, 3H), 2.90(dd, $J=16.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.79(dd, $J=16.6, 5.2$ Hz, 1H), 2.58-2.68(m, 1H), 1.63-1.76(m, 1H), 1.46(t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.31-1.58(m, 3H), 1.04-1.26(m, 6H), 0.84-1.02(m, 3H), 0.72(t, $J=7.0$ Hz, 3H).	1.09 ^k	835.6 (M+H) ⁺
124	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR 中出現旋轉異構物)d: 12.94(br. s, 1H), 12.54(br. s, 1H), 8.90-9.16(m, 1H), 8.86(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.56-8.82(m, 1H), 8.04-8.30(m, 2H), 7.98(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.59(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.21-7.30(m, 2H), 6.99-7.09(m, 2H), 4.77-4.85(m, 1H), 4.66(quin, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.56(quin, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.28(q,	1.10 ^k	851.6 (M+H) ⁺

	$J=7.0$ Hz, 2H), 3.93-4.05(m, 1H), 3.86(s, 3H), 2.90(dd, $J=17.0$, 5.0 Hz, 1H), 2.79(dd, $J=17.0$, 5.0 Hz, 1H), 2.58-2.67(m, 1H), 1.61-1.76(m, 1H), 1.46(t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.35-1.56(m, 2H), 1.04-1.25(m, 7H), 0.84-0.99(m, 3H), 0.71(t, $J=6.8$ Hz, 3H).		
125	^1H NMR(DMSO- d_6)(NMR中出現旋轉異構物)d: 11.34(br. s, 2H), 8.75-8.99(m, 1H), 8.32-8.42(m, 1H), 8.14(s, 1H), 7.92-8.07(m, 3H), 7.46-7.72(m, 6H), 7.22(s, 2H), 4.51-4.78(m, 2H), 4.29(q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.91-4.08(m, 1H), 3.57(dd, $J=13.2$, 5.4 Hz, 2H), 2.63-2.78(m, 1H), 1.62-1.77(m, $J=5.5$ Hz, 1H), 1.48(t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.30-1.58(m, 2H), 1.06-1.27(m, 7H), 0.96(t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.73(t, $J=6.9$ Hz, 3H).	0.92 ^k	715.5 (M+H) ⁺
126	^1H NMR(DMSO- d_6) : d = 12.95(br. s, 1H), 12.54(br. s, 1H), 8.80-9.16(m, 1H), 8.86(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.41-8.79(m, 1H), 8.14-8.25(m, 1H), 8.08(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.97(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.68-7.79(m, 1H), 7.50-7.67(m, 3H), 6.48-7.30(m, 2H), 4.76-4.87(m, 1H), 4.68(quin, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.57(quin, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.28(q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.95-4.11(m, 1H), 2.90(dd, $J=16.8$, 5.0 Hz, 1H), 2.79(dd, $J=16.8$, 5.0 Hz, 1H), 2.58-2.71(m, 1H), 2.50(s, 3H, under DMSO peak), 1.62-1.78(m, 1H), 1.33-1.59(m, 3H), 1.46(t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.03-1.29(m, 6H), 0.83-1.02(m, 3H), 0.72(t, $J=6.8$ Hz, 3H).	1.14 ^k	819.6 (M+H) ⁺
127	^1H NMR(DMSO- d_6)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.96(br. s, 1H), 12.56(br. s, 1H), 9.28(s, 2H), 8.91-9.04(m, 1H), 8.88(d, $J=7.8$ Hz, 1H),	6.82 ^b	804.4 (M+H) ⁺

	8.64-8.81(m, 1H), 8.09-8.23(m, 3H), 7.97(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.81(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.51-7.58(m, 2H), 7.15-7.24(m, 2H), 4.79-4.85(m, 1H), 4.53-4.78(m, 2H), 4.22-4.34(m, 2H), 3.96-4.09(m, 1H), 2.76-2.96(m, 2H), 2.67-2.75(m, 1H), 1.66-1.79(m, 1H), 1.47(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.31-1.58(m, 2H), 1.05-1.30(m, 7H), 0.97(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.74(t, J=6.9 Hz, 3H).		
128	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.94(br. s, 1H), 12.54(br. s, 1H), 8.87(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.71-8.95(m, 2H), 8.18(s, 1H), 7.96(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.86-7.94(m, 2H), 7.50-7.61(m, 3H), 7.40(t, J=2.1 Hz, 2H), 7.17-7.26(m, 2H), 6.30(t, J=2.1 Hz, 2H), 4.82(dt, J=7.8, 4.9 Hz, 1H), 4.54-4.78(m, 2H), 4.25(quin, J=6.8 Hz, 2H), 4.03(t, J=9.8 Hz, 1H), 2.75-2.99(m, 2H), 2.65-2.79(m, 1H), 1.65-1.80(m, 1H), 1.46(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.33-1.60(m, 2H), 1.05-1.31(m, 7H), 0.98(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.74(t, J=6.8 Hz, 3H).	8.08 ^b	802.3 (M+H) ⁺
129	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.94(br. s, 1H), 12.49(s, 1H), 8.88(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.73-8.95(m, 2H), 8.15(s, 1H), 7.96-8.07(m, 3H), 7.53-7.61(m, 2H), 7.48(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.22(s, 2H), 4.82(dt, J=7.8, 4.9 Hz, 1H), 4.52-4.77(m, 2H), 4.29(q, J=7.0 Hz, 2H), 4.00(t, J=9.7 Hz, 1H), 3.28(s, 3H), 3.01(s, 3H), 2.75-2.97(m, 2H), 2.65-2.74(m, 1H), 1.62-1.78(m, 1H), 1.47(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.37-1.58(m, 2H), 1.09-1.28(m, 7H), 0.96(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.74(t, J=6.8 Hz, 3H).	7.37 ^b	844.3 (M+H) ⁺

130	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.95(br. s, 1H), 12.54(br. s, 1H), 8.87(d, J=7.5 Hz, 1H), 8.74-9.02(m, 2H), 8.63(d, J=2.8 Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.11(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.92-7.99(m, 3H), 7.85(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.49-7.58(m, 2H), 7.14-7.24(m, 2H), 6.61-6.64(m, 1H), 4.78-4.86(m, 1H), 4.55-4.77(m, 2H), 4.21-4.32(m, 2H), 3.95-4.06(m, 1H), 2.76-2.97(m, 2H), 2.69-2.79(m, 1H), 1.63-1.79(m, 1H), 1.46(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.35-1.58(m, 2H), 1.08-1.27(m, 7H), 0.98(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.74(t, J=6.8 Hz, 3H).	7.54 ^b	803.3 (M+H) ⁺
131	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d:12.22-13.13(br. s, 2H), 9.06(br. s, 1H), 8.87(d, J=7.5 Hz, 1H), 8.75-8.97(m, 2H), 8.17(d, J=8.3 Hz, 3H), 8.11(s, 1H), 7.97(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.83(d, J=6.5 Hz, 2H), 7.49-7.59(m, 3H), 7.16-7.23(m, 2H), 4.79-4.86(m, 1H), 4.55-4.77(m, 2H), 4.23-4.33(m, 2H), 4.03(t, J=9.0 Hz, 1H), 2.76-2.96(m, 2H), 2.69-2.80(m, 1H), 1.64-1.80(m, 1H), 1.47(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.36-1.58(m, 2H), 1.09-1.29(m, 7H), 0.97(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.74(t, J=6.9 Hz, 3H).	6.33 ^b	803.3 (M+H) ⁺
132	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 8.60-9.16(m, 2H), 8.25-8.43(m, 1H), 8.04-8.16(m, 0.8H), 7.99(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.94(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.56(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.14-7.26(m, 2H), 6.87-7.04(m, 2H), 6.50-6.57(m, 0.2H), 4.70(quin, J=6.4 Hz, 1H), 4.59(quin, J=6.4 Hz, 1H), 4.28(q, J=7.0 Hz, 2H), 3.91-4.01(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.59(dd, J=13.2, 5.4 Hz, 2H), 2.63-2.75(m, 1H),	0.93 ^k	745.6 (M+H) ⁺

	1.61-1.75(m, 1H), 1.47(t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.38-1.56(m, 2H), 1.07-1.27(m, 7H), 0.95(t, $J=7.2$ Hz, 2.4H), 0.90(t, $J=7.0$ Hz, 0.6H), 0.73(t, $J=6.9$ Hz, 3H).		
133	^1H NMR(DMSO- d_6)(NMR中出現旋轉異構物)d: 8.55-9.13(m, 2H), 8.24-8.42(m, 1H), 8.06-8.16(m, 1H), 7.99(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88-8.04(m, 1H), 7.57(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.14-7.27(m, 2H), 6.82-6.90(m, 1H), 6.71-6.81(m, 0.7H), 6.50-6.60(m, 0.3H), 4.69(quin, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.58(quin, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.28(q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.89-4.05(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.51-3.64(m, 2H), 2.62-2.70(m, 1H), 2.40(s, 3H), 1.61-1.75(m, 1H), 1.47(t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.33-1.55(m, 2H), 1.06-1.28(m, 7H), 0.83-1.00(m, 3H), 0.72(t, $J=6.8$ Hz, 3H).	0.97 ^k	759.7 (M+H) ⁺
134	^1H NMR(DMSO- d_6)(NMR中出現旋轉異構物)d: 8.80-9.15(m, 1H), 8.50-8.79(m, 1H), 8.30-8.41(m, 1H), 8.09-8.21(m, 1H), 7.99(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.90-8.07(m, 1H), 7.59(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.30-7.46(m, 1.7H), 7.24(dd, $J=12.4, 3.0$ Hz, 2H), 6.48-6.60(m, 0.3H), 4.68(quin, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.57(quin, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.29(q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.97-4.10(m, 1H), 3.47-3.86(m, 4H), 3.58(dd, $J=13.1, 5.5$ Hz, 2H), 2.92-3.24(m, 4H), 2.62-2.71(m, 1H), 2.45(s, 3H), 1.63-1.79(m, 1H), 1.47(t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.33-1.60(m, 3H), 1.04-1.28(m, 6H), 0.84-1.03(m, 3H), 0.72(t, $J=6.9$ Hz, 3H).	0.75 ^k	828.7 (M+H) ⁺

135	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.95(br. s., 1H), 12.54(br. s., 1H), 8.88(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.82(br. s., 2H), 8.11(s, 1H), 7.91-8.03(m, 3H), 7.51-7.62(m, 2H), 7.23(s, 2H), 6.93-7.04(m, 2H), 4.78-4.86(m, 1H), 4.52-4.77(m, 2H), 4.29(q, J=6.9 Hz, 2H), 4.10-4.19(m, 2H), 3.91-4.03(m, 1H), 3.72-3.79(m, 2H), 3.46-3.56(m, 4H), 2.75-2.97(m, 2H), 2.64-2.76(m, 1H), 1.62-1.76(m, 1H), 1.47(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.36-1.57(m, 2H), 1.06-1.28(m, 7H), 0.96(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.73(t, J=6.9 Hz, 3H).	2.55 ^b	841.4 (M+H) ⁺
136	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 8.63-8.85(m, 2H), 8.08(s, 0.1H), 8.00(s, 0.9H), 7.88-7.95(m, 2H), 7.42-7.49(m, 2H), 7.33-7.41(m, 1H), 7.23(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.10(d, J=3.5 Hz, 1H), 4.47-4.70(m, 2H), 3.86(m, 1H), 2.55(m, 1H), 1.64(m, 1H), 1.43(m, 2H), 1.04-1.26(m, 16H), 0.81-0.94(m, 3H), 0.72(t, J=6.9 Hz, 3H).	3.01 ^a	514.3(M+ H) ⁺
137	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.04-9.11(m, 0.1H), 8.86-8.94(m, 0.9H), 8.54-8.64(m, 0.9H), 8.44-8.52(m, 0.1H), 8.16(s, 0.1H), 8.05(s, 0.9H), 7.91(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.40-7.51(m, 2H), 7.34-7.40(m, 1H), 7.29-7.33(m, 4H), 7.25-7.29(m, 1H), 7.24(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.09(d, J=3.5 Hz, 1H), 4.61-4.70(m, 1H), 4.47-4.56(m, 1H), 4.26-4.35(m, 1H), 3.75-3.93(m, 3H), 2.53-2.64(m, 1H), 1.54-1.67(m, J=6.3 Hz, 1H), 1.43-1.53(m, 1H), 1.31-1.43(m, 1H), 1.07-1.26(m, 6H), 0.76-0.88(m, 3H), 0.72(t, J=6.8 Hz, 3H).	2.99 ^b	548.3 (M+H) ⁺
138	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d:	7.51 ^a	488.3

	8.97-9.04(m, 0.1H), 8.86-8.93(m, 0.9H), 8.54-8.63(m, 0.9H), 8.46-8.51(m, 0.1H), 8.41-8.45(m, 0.1H), 8.09(s, 0.9H), 7.92(d, J=0.5 Hz, 2H), 7.42-7.51(m, 2H), 7.34-7.42(m, 1H), 7.23(d, J=3.8 Hz, 1H), 7.09(d, J=3.5 Hz, 1H), 4.61-4.70(m, 1H), 4.44-4.61(m, 1H), 4.28-4.38(m, 1H), 3.91-3.99(m, 1H), 3.79(s, 3H), 2.54-2.64(m, 1H), 1.58-1.72(m, 1H), 1.34-1.52(m, 3H), 1.05-1.25(m, 6H), 0.80-0.93(m, 3H), 0.72(t, J=6.7 Hz, 3H).		(M+H) ⁺
139	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 8.86(t, J=5.9 Hz, 1H), 8.55-8.63(m, 1H), 8.03(s, 1H), 7.91(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.42-7.51(m, 2H), 7.33-7.41(m, 1H), 7.23(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.09(d, J=3.5 Hz, 1H), 4.60-4.72(m, 1H), 4.46-4.56(m, 1H), 3.83-3.97(m, 1H), 2.55-2.64(m, 1H), 1.59-1.72(m, J=6.5 Hz, 1H), 1.29-1.51(m, 12H), 1.05-1.26(m, 6H), 0.78-0.94(m, 3H), 0.67-0.76(m, 3H).	2.98 ^b	530.3 (M+H) ⁺
140	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.06-9.15(m, 0.1H), 8.88-8.98(m, 0.9H), 8.76-8.86(m, 0.9H), 8.61-8.71(m, 0.1H), 8.36(br. s, 0.1H), 8.13(br. s, 0.9H), 8.00-8.08(m, 2H), 7.88(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.70(t, J=7.3 Hz, 1H), 7.50-7.59(m, 2H), 7.41-7.49(m, 2H), 7.33-7.40(m, 1H), 7.19-7.23(m, 1H), 7.02-7.09(m, 1H), 4.62-4.71(m, 1H), 4.48-4.61(m, 1H), 3.96-4.07(m, 1H), 2.66-2.75(m, 1H), 1.64-1.75(m, 1H), 1.39-1.55(m, 3H), 1.06-1.26(m, 6H), 0.90-1.01(m, 3H), 0.71(t, J=6.1 Hz, 3H).	2.99 ^b	534.3 (M+H) ⁺
141	¹ H NMR(MEOH-d ₄)(NMR中出現旋轉異構物)d:	6.48 ^a	666.3

	8.88(t, J=5.9 Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.81(d, J=13.8 Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.29-7.35(m, 1H), 7.27(d, J=3.8 Hz, 1H), 7.03(d, J=3.5 Hz, 1H), 4.68-4.88(m, 3H), 4.19(q, J=7.0 Hz, 2H), 3.67-3.78(m, 1H), 2.61-2.72(m, J=9.6, 9.6, 5.6 Hz, 1H), 2.05(s, 3H), 1.73-1.86(m, 1H), 1.62-1.72(m, 1H), 1.52-1.61(m, 2H), 1.46(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.17-1.37(m, 7H), 0.94(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.82(t, J=6.5 Hz, 3H).		(M+H) ⁺
142	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.53-9.70(m, 0.3H), 9.22-9.41(m, 0.7H), 9.18(t, J=6.0 Hz, 0.3H), 9.01(t, J=6.1 Hz, 0.7H), 8.97(d, J=7.5 Hz, 1H), 8.79(t, J=1.0 Hz, 0.3H), 8.55(t, J=4.8 Hz, 0.7H), 8.26-8.31(s, 0.3H), 7.98(dd, J=8.0 Hz, 1H), 7.76(s, 0.7H), 7.67-7.74(m, 1H), 7.58-7.66(m, J=1.3 Hz, 1H), 7.31-7.35(m, J=3.8 Hz, 1H), 7.27-7.30(m, 1H), 5.11(s, 2H), 4.89-4.96(m, 1H), 4.64-4.75(m, J=6.5 Hz, 1H), 4.50-4.62(m, 0.7H), 4.17-4.29(m, 0.3H), 3.77(s, 3H), 3.67(s, 3H), 3.63(s, 3H), 3.57(td, J=9.5, 4.8 Hz, 1H), 2.95(ddd, J=11.5 Hz, 2H), 2.54-2.64(m, 1H), 1.45-1.62(m, 2H), 1.40(d, J=6.3 Hz, 2H), 1.05-1.22(m, 6H), 0.66-0.83(m, 6H).	0.94 ^e	705.6 (M+H) ⁺
143	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.60(s, 0.3H), 9.28(br. s, 0.7H), 9.17(t, J=6.1 Hz, 0.3H), 9.03(t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.84(d, J=7.5 Hz, 1H), 8.77(t, J=5.9 Hz, 0.3H), 8.52(t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.29(s, 0.3H), 7.96(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.77(s, 0.7H), 7.60-7.66(m, 2H), 7.27-7.33(m, 2H), 4.94(dt, J=7.7, 5.3 Hz, 1H), 4.48-4.74(m, 2H), 4.28-4.37(m, 2H),	1.07 ^k	689.5 (M+H) ⁺

	4.16(qd, J=7.1, 2.9 Hz, 2H), 4.09(q, J=7.1 Hz, 2H), 3.58(dt, J=9.6, 4.9 Hz, 1H), 2.86-3.03(m, 2H), 2.53-2.65(m, 1H), 1.48(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.44-1.57(m, 1H), 1.31-1.43(m, 2H), 1.08-1.26(m, 13H), 0.75-0.82(m, 3H), 0.68-0.75(m, 3H).		
200	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.14(t, J=6.3 Hz, 1H), 8.02(br. s, 2H), 7.90-7.95(m, 2H), 7.44-7.51(m, 2H), 7.35-7.41(m, 1H), 7.28(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.11(d, J=3.8 Hz, 1H), 4.85-5.04(m, 1H), 4.59-4.76(m, 1H), 4.44-4.53(m, 2H), 2.62-2.78(m, 1H), 2.10-2.31(m, 1H), 1.64-1.86(m, 1H), 1.35-1.54(m, 3H), 1.26-1.35(m, 1H), 1.05-1.25(m, 5H), 0.94(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.78(t, J=6.7 Hz, 3H).	0.89 ^e	540.5 (M+H) ⁺
201	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 11.83-13.17(m, 2H), 8.92-9.10(m, 1H), 8.88(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.07-8.21(m, 1H), 7.99(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.53-7.67(m, 2H), 7.32-7.40(m, 2H), 7.25(dd, J=18.7, 3.4 Hz, 3H), 7.00(d, J=7.3 Hz, 1H), 4.78-4.87(m, 1H), 4.44-4.78(m, 2H), 4.21-4.38(m, 2H), 3.90-4.15(m, 1H), 2.73-2.97(m, 2H), 2.54-2.66(m, 1H), 2.33(s., 3H), 1.52-1.72(m, 2H), 1.35-1.51(m, 4H), 1.06-1.28(m, 7H), 0.79-0.99(m, 3H), 0.73(t, J=6.4 Hz, 3H).	0.73 ^k	847.1 (M+H) ⁺
202	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 13.10(br. s, 1H), 8.96-9.04(m, 1H), 8.72-8.94(m, 1H), 8.14(br. s, 1H), 8.01-8.07(m, 3H), 7.95-8.01(m, 3H), 7.67-7.74(m, 1H), 7.53(t, J=7.7 Hz, 2H), 7.18-7.27(m, 2H), 4.50-4.74(m, 2H), 4.03(q, J=7.0	1.51 ^b	578.2 (M+H) ⁺

	Hz, 1H), 2.64-2.78(m, 1H), 1.70(d, J=5.0 Hz, 1H), 1.29-1.56(m, 3H), 1.06-1.27(m, 6H), 0.88-1.00(m, 3H), 0.71(t, J=6.9 Hz, 3H).		
203	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.87-11.08(m, 0.5H), 9.00(d, J=5.5 Hz, 1H), 8.90(br. s, 1.4H), 8.26(s, 0.1H), 8.09(s, 0.9H), 8.01(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.85-7.94(m, 2H), 7.54-7.63(m, 2H), 7.20-7.29(m, 2H), 7.09(br. s, 1H), 6.81-6.90(m, 2H), 4.53-4.75(m, 2H), 4.40(dd, J=18.6, 7.3 Hz, 1H), 4.23-4.35(m, 2H), 4.11(br. s, 0.6H), 3.95(br. s, 0.8H), 2.53-2.75(m, 3H), 1.35-1.79(m, 7H), 1.09-1.26(m, 6H), 0.96(t, J=7.2 Hz, 3H), 0.72(t, J=6.9 Hz, 3H).	0.90 ^k	753.6 (M+H) ⁺
204	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.73(s, 1H), 9.60(s, 0.7H), 9.51(s, 0.3H), 9.18(t, J=5.8 Hz, 0.3H), 9.04(t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.89(d, J=8.0 Hz, 1H), 8.77(t, J=5.6 Hz, 0.3H), 8.53(t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.30(s, 0.3H), 7.95-8.03(m, 1H), 7.77(s, 0.7H), 7.60-7.68(m, 2H), 7.25-7.34(m, 2H), 5.06(s, 2H), 4.97(dt, J=8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.48-4.76(m, 2H), 4.32(qd, J=7.0, 1.3 Hz, 2H), 3.47-3.61(m, 1H), 2.78-2.99(m, 2H), 2.54-2.64(m, 1H), 2.16(s, 3H), 1.46(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.33-1.60(m, 4H), 1.05-1.28(m, 6H), 0.66-0.97(m, 6H).	0.90 ^k	745.6 (M+H) ⁺
205	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.96(br. s, 1H), 12.56(br. s, 1H), 8.80-9.14(m, 1H), 8.86(d, J=7.6 Hz, 1H), 8.56-8.78(m, 1H), 8.08-8.31(m, 1H), 7.98(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.93-8.07(m, 1H), 7.59(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.28-7.33(m, 1H), 7.23-7.28(m, 2H),	1.05 ^k	845.5 (M+H) ⁺

	6.90-7.06(m, 0.7H), 6.49-6.61(m, 0.3H), 4.75-4.87(m, 1H), 4.67(quin, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.57(quin, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.28(q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.91-4.04(m, 1H), 3.82(s, 3H), 2.90(dd, $J=16.6, 5.6$ Hz, 1H), 2.79(dd, $J=16.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.61-2.71(m, 1H), 1.61-1.76(m, 1H), 1.46(t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.32-1.57(m, 2H), 1.04-1.30(m, 6H), 0.80-1.02(m, 4H), 0.72(t, $J=6.8$ Hz, 3H).		
206	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構 物)d:12.91(br. s, 1H), 12.51(br. s, 1H), 8.79-9.10(m, 1H), 8.86(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.56-8.78(m, 1H), 8.08-8.32(m, 1H), 7.91-8.07(m, 1H), 7.98(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.59(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.18-7.31(m, 2H), 7.09-7.17(m, 1H), 6.85-7.00(m, 1H), 4.76-4.86(m, 1H), 4.68(quin, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.57(quin, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.28(q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.87-4.06(m, 1H), 3.83(s, 3H), 2.90(dd, $J=16.8, 5.4$ Hz, 1H), 2.79(dd, $J=16.8, 5.4$ Hz, 1H), 2.61-2.72(m, 1H), 1.56-1.79(m, 1H), 1.46(t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.33-1.55(m, 2H), 1.04-1.32(m, 7H), 0.81-1.03(m, 3H), 0.72(t, $J=6.8$ Hz, 3H).	1.04 ^k	801.6 (M+H) ⁺
207	¹ H NMR(DMSO-d ₆)d: 12.94(br. s, 0.7H), 12.55(br. s, 0.6H), 8.88(d, $J=7.8$ Hz, 2.7H), 8.03-8.23(m, 1H), 7.99(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.72-7.80(m, 2H), 7.55-7.63(m, 2H), 7.23-7.30(m, 2H), 6.72(br. s, 0.7H), 6.48-6.56(m, 2H), 4.79-4.85(m, 1H), 4.55-4.74(m, 2H), 4.29(q, $J=7.2$ Hz, 2.2H), 3.92(br. s, 0.8H), 2.76-2.95(m, 2H), 2.72(s, 3H), 2.68(br. s, 0.7H), 1.65(br. s, 0.9H), 1.47(t, $J=6.9$ Hz, 6H),	0.96 ^k	766.8 (M+H) ⁺

	1.08-1.31(m, 6H), 0.86-0.99(m, 3H), 0.73(t, J=7.0 Hz, 3H).		
208	¹ H NMR(DMSO-d ₆)d: 12.74-13.35(m, 1H), 12.21-12.73(m, 0.9H), 8.57-9.18(m, 3H), 8.19(s, 0.1H), 8.05(s, 0.8H), 7.99(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.65-7.77(m, 2H), 7.55-7.64(m, 2H), 7.21-7.29(m, 2H), 6.52-6.63(m, 2H), 6.17(br. s, 1.4H), 4.82(dt, J=7.8, 4.9 Hz, 1H), 4.53-4.75(m, 2H), 4.36-4.47(m, 0.2H), 4.30(q, J=7.0 Hz, 2H), 3.91(br. s, 0.9H), 2.75-2.98(m, 2H), 2.68(br. s, 1H), 1.59-1.71(m, 1H), 1.28-1.56(m, 6H), 1.07-1.26(m, 6H), 0.91-1.00(m, 3H), 0.72(t, J=7.0 Hz, 3H).	0.90 ^k	752.8 (M+H) ⁺
209	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.15-13.49(m, 1.1H), 8.72-9.09(m, 3H), 7.92-8.49(2H, broad peak underneath several peaks), 8.15(br. s., 1H), 8.08(d, J=7.3 Hz, 2H), 7.97-8.04(m, 1H), 7.56-7.65(m, 4H), 7.22-7.32(m, 2H), 4.62-4.80(m, 2H), 4.51-4.61(m, 1H), 4.26-4.35(m, 2.3H), 4.14(s, 2H), 4.02(br. s., 0.8H), 2.65-2.92(m, 3H), 1.30-1.76(m, 7H), 1.09-1.27(m, 6H), 0.96(t, J=6.9 Hz, 3H), 0.73(t, J=6.9 Hz, 3H).	0.76 ^k	766.8 (M+H) ⁺
300	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.70(br. s, 0.3H), 9.36(br. s, 0.7H), 9.13-9.19(m, 0.3H), 9.04(t, J=5.9 Hz, 0.7H), 8.78(t, J=5.5 Hz, 0.3H), 8.53(t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.29(s, 0.3H), 7.76(s, 0.7H), 7.66-7.73(m, 1H), 7.63-7.66(m, 0.7H), 7.60-7.63(m, 0.3H), 7.16-7.28(m, 2H), 7.10-7.16(m, 1H), 5.55(d, J=13.6 Hz, 2H), 4.45-4.73(m, 2H), 4.12(q, J=6.8 Hz, 2H), 3.57(td, J=9.3, 5.0 Hz, 1H),	6.63 ^a	654.3 (M+H) ⁺

	2.55-2.64(m, 1H), 2.27-2.37(m, 1H), 1.44-1.57(m, 2H), 1.34-1.40(m, 5H), 1.05-1.22(m, 6H), 0.90(d, J=7.0 Hz, 6H), 0.65-0.81(m, 6H).		
301	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.63(s, 0.3H), 9.32(br. s, 0.7H), 9.22(t, J=6.0 Hz, 0.3H), 9.07(t, J=6.0 Hz, 0.7H), 8.78(t, J=5.8 Hz, 0.3H), 8.52(t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.29(s, 0.3H), 7.76(s, 0.7H), 7.71-7.73(m, 0.6H), 7.66-7.71(m, 1.4H), 7.20-7.28(m, 2H), 7.09-7.17(m, 1H), 4.79(d, J=9.8 Hz, 2H), 4.47-4.73(m, 2H), 4.14(q, J=7.0 Hz, 2H), 3.57(td, J=9.5, 4.6 Hz, 1H), 2.54-2.64(m, 1H), 2.05(s, 3H), 1.44-1.58(m, 2H), 1.38(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.33-1.43(m, 2H), 1.06-1.22(m, 6H), 0.67-0.82(m, 6H).	6.37 ^a	666.3 (M+H) ⁺
302	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 9.65(s, 0.3H), 9.32(br. s, 0.7H), 9.17-9.22(m, 0.3H), 9.05(t, J=5.9 Hz, 0.7H), 8.74-8.81(m, 0.3H), 8.52(t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.29(s, 0.3H), 7.76(s, 0.7H), 7.70-7.73(m, 0.6H), 7.66-7.69(m, 1.4H), 7.18-7.28(m, 2H), 7.10-7.17(m, 1H), 5.56(d, J=13.6 Hz, 2H), 4.47-4.76(m, 3H), 4.13(q, J=6.8 Hz, 2H), 3.57(td, J=9.3, 5.4 Hz, 1H), 2.54-2.65(m, 1H), 1.45-1.58(m, 2H), 1.38(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.33-1.44(m, 2H), 1.13(d, J=6.3 Hz, 6H), 1.08-1.22(m, 6H), 0.68-0.81(m, 6H).	6.49 ^a	670.3 (M+H) ⁺
400	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 10.12(br. s, 0.3H), 9.71(br. s, 0.7H), 8.73-8.87(m, 1.3H), 8.56(t, J=5.8 Hz, 0.7H), 8.27(s, 0.3H), 7.81(d,	6.73 ^a	630.3 (M+H) ⁺

	J=12.5 Hz, 1H), 7.75(s, 0.7H), 7.47(br. s, 1H), 7.12-7.24(m, 4H), 7.02-7.11(m, 3H), 6.89-6.97(m, 1H), 4.50-4.71(m, 2H), 4.03(q, J=7.0 Hz, 2H), 3.50-3.59(m, 1H), 2.53-2.66(m, 1H), 1.47-1.60(m, 2H), 1.35-1.45(m, 2H), 1.32(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.06-1.23(m, 6H), 0.68-0.83(m, 6H).		
500	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR 中出現旋轉異構物)d: 12.93(br. s, 1H), 12.53(br. s, 1H), 8.80-9.15(m, 1H), 8.86(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.57-8.79(m, 1H), 8.16-8.47(m, 1H), 8.18(d, J=8.8 Hz, 1H), 8.09-8.15(m, 1H), 8.02-8.09(m, 1H), 7.97(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.50-7.63(m, 2H), 7.15-7.28(m, 2H), 4.75-4.86(m, 1H), 4.67(quin, J=6.3 Hz, 1H), 4.57(quin, J=6.4 Hz, 1H), 4.28(q, J=7.0 Hz, 2H), 3.97-4.13(m, 1H), 2.91(dd, J=16.6, 5.0 Hz, 1H), 2.79(dd, J=17.0, 5.0 Hz, 1H), 2.61-2.71(m, 1H), 2.52(s, 3H), 1.65-1.79(m, 1H), 1.46(t, J=6.9 Hz, 3H), 1.35-1.60(m, 3H), 1.07-1.32(m, 6H), 0.84-1.03(m, 3H), 0.73(t, J=6.8 Hz, 3H).	1.04 ^k	796.7 (M+H) ⁺
600	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR 中出現旋轉異構物)d: 12.97(br. s, 1H), 12.55(br. s, 1H), 9.00(t, J=6.0 Hz, 1H), 8.87(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.65-8.80(m, 1H), 8.11(br. s, 1H), 7.99(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.58-7.65(m, 2H), 7.23-7.31(m, 2H), 7.12-7.23(m, 3H), 6.87(d, J=7.0 Hz, 1H), 4.82(dt, J=7.8, 4.8 Hz, 1H), 4.52-4.75(m, 2H), 4.30(q, J=7.0 Hz, 2H), 3.91-4.06(m, 1H), 2.74-2.96(m, 2H), 2.58-2.70(m, 1H), 1.60-1.76(m, 1H), 1.47(t, J=6.9 Hz, 3H),	0.89 ^k	752.6 (M+H) ⁺

	1.32-1.58(m, 2H), 1.03-1.29(m, 7H), 0.95(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.72(t, J=6.9 Hz, 3H).		
601	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.88(br. s, 2H), 8.88(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.81(br. s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.98(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.51-7.63(m, 2H), 7.36(br. s, 1H), 7.19-7.32(m, 4H), 7.15(br. s, 1H), 7.01(d, J=6.8 Hz, 1H), 4.82(dt, J=7.8, 4.9 Hz, 1H), 4.53-4.77(m, 2H), 4.29(q, J=6.9 Hz, 2H), 3.96-4.03(m, 1H), 2.89(s, 6H), 2.76-2.96(m, 2H), 2.61-2.74(m, 1H), 1.63-1.77(m, 1H), 1.47(t, J=7.0 Hz, 3H), 1.35-1.58(m, 2H), 1.05-1.28(m, 7H), 0.91-1.01(m, 3H), 0.73(t, J=6.8 Hz, 3H).	1.00 ^k	780.7 (M+H) ⁺
602	¹ H NMR(DMSO-d ₆)(NMR中出現旋轉異構物)d: 12.96(br. s, 1H), 12.57(br. s, 1H), 8.94(br. s, 1H), 8.88(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.71-8.82(m, 1H), 8.13(br. s, 1H), 7.95-8.07(m, 1H), 7.53-7.66(m, 2H), 7.16-7.34(m, 4H), 7.08(br. s, 1H), 6.78-6.89(m, 1H), 4.77-4.87(m, J=5.3 Hz, 1H), 4.51-4.77(m, 2H), 4.21-4.37(m, 2H), 3.92-4.06(m, 1H), 2.74-2.99(m, 2H), 2.68(br. s, 3H), 2.54-2.59(m, 1H), 1.63-1.76(m, 1H), 1.39-1.52(m, 3H), 1.32-1.59(m, 2H), 1.06-1.27(m, 7H), 0.96(t, J=6.3 Hz, 3H), 0.72(t, J=5.4 Hz, 3H).	1.88 ^b	766.3 (M+H) ⁺

【0513】 分析方法：

^aLCMS 方法：Agilent 1100 系列 LC/MSD SL 或 VL，採用正離子電灑法 [ES+ve，產生 M+H⁺]，裝備 Xorbax Eclipse XDB-C8 5.0 μm 管柱(4.6 mm x 150 mm, i.d.)，溶離劑：0.05 % TFA 之水溶液(溶劑 A)及 0.05 % TFA 之 CH₃CN 溶液(溶劑 B)，採用下列溶離梯度：歷經 10.0 min 由 10 至 100 %(溶劑 B)及保持 100 % 1.6 min，流速：1.0 mL/min。

^bLCMS方法: Agilent 1100系列LC/MSD SL或VL, 採用正離子電灑法[ES+ve, 產生 $M+H^+$], 裝備Sunfire C18 5.0 μm 管柱(3.0 mm x 50 mm, i.d.), 溶離劑: 0.05 % TFA之水溶液(溶劑A)及0.05 % TFA之 CH_3CN 溶液(溶劑B), 採用下列溶離梯度: 歷經2.5 min由10至100 %(溶劑B)及保持100 % 1.7 min, 流速: 1.0 mL/min。

^cLCMS 方法: Agilent 1200 系列 LC/MSD SL 或 VL, 採用正離子電灑法[ES+ve, 產生 $M+H^+$], 裝備 Sunfire C18 5.0 μm 管柱(3.0 mm x 50 mm, i.d.), 溶離劑: 0.1 % TFA 之水溶液(溶劑 A)及 0.1 % TFA 之 CH_3CN 溶液(溶劑 B), 採用下列溶離梯度: 歷經 2.5 min 由 10 至 100 %(溶劑 B)及保持 100 % 1.7 min, 流速: 1.0 mL/min。

^dUPLC 方法: Acquity UPLC 裝備 SQD MSD, 採用正離子電灑法[ES+ve, 產生 $M+H^+$], 裝備 BEH C18 1.7 μm 管柱(2.1 mm x 50 mm i.d.), 溶離劑: 0.1 %甲酸之水溶液(溶劑 A)及 0.1 %甲酸之 CH_3CN 溶液(溶劑 B), 採用下列溶離梯度: 歷經 1.5 min 由 3 至 100 %(溶劑 B)及保持 100 % 0.4 min, 流速: 1.0 mL/min。

^eLCMS 方法: Shimadzu 10Avp 裝備 Sedere Sedex 75C 及 PE Sciex Single Quadrupole 150EX, 採用正離子電灑法[ES+ve, 產生 $M+H^+$], 裝備 Thermo Hypersil Gold C18 1.9 μm 管柱(2.1 mm x 20 mm i.d.), 溶離劑: 0.02 % TFA 之水溶液(溶劑 A)及 0.02 % TFA 之 CH_3CN 溶液(溶劑 B), 採用下列溶離梯度: 歷經 1.88 min 由 4 至 95 %(溶劑 B)及保持 4 % 0.9 min, 流速: 1.4 mL/min。

^fLCMS 方法: Shimadzu 10Avp 裝備 Sedere Sedex 75C 及 Waters ZQ Single Quadrupole, 採用正離子電灑法[ES+ve, 產生 $M+H^+$], 裝備 Thermo Hypersil Gold C18 1.9 μm 管柱(2.1 mm x 20 mm i.d.), 溶離劑: 0.02 % TFA 之水溶液(溶劑 A)及 0.02 % TFA 之 CH_3CN 溶液(溶劑 B), 採用下列溶離梯度: 歷經 1.88 min 由 4 至 95 %(溶劑 B)及保持 4 % 0.9 min, 流速: 1.4 mL/min。

^gLCMS 方法: Agilent 1200 系列 LC/MSD SL 或 VL, 採用正離子電灑法[ES+ve, 產生 $M+H^+$], 裝備 Zorbax C18 5.0 μm 管柱(4.6 mm x 150 mm, i.d.),

溶離劑:0.1 % TFA 之水溶液(溶劑 A)及 0.1 % TFA 之 CH₃CN 溶液(溶劑 B) ,
採用下列溶離梯度:歷經 12.5 min 由 10 至 100 %(溶劑 B)及保持 100 % 1.8
min , 流速: 1.0 mL/min 。

^h LCMS 方法: Agilent 1200 系列 LC/MSD SL 或 VL , 採用正離子電灑法
[ES+ve , 產生 M+H⁺] , 裝備 Sunfire C18 2.5 μm 管柱(2.1 mm x 20 mm, i.d.) ,
溶離劑: 0.05 % TFA 之水溶液(溶劑 A)及 0.05 % TFA 之 CH₃CN 溶液(溶劑
B) , 採用下列溶離梯度:歷經 2.5 min 由 10 至 100 %(溶劑 B)及保持 100 % 0.2
min , 流速: 1.3 mL/min 。

ⁱ LCMS 方法: Agilent 1200 系列 LC/MSD SL 或 VL , 採用正離子電灑法
[ES+ve , 產生 M+H⁺] , 裝備 Agilent Eclipse XBD-C18 5.0 μm 管柱(4.6 mm x
250 mm, i.d.) , 溶離劑:0.05 % TFA 之水溶液(溶劑 A)及 0.05 % TFA 之 CH₃CN
溶液(溶劑 B) , 採用下列溶離梯度:歷經 10 min 由 1 至 99 %(溶劑 B) , 流速:
1.0 mL/min 。

^j LCMS 方法: Agilent 1200 系列 LC/MSD SL 或 VL , 採用正離子電灑法
[ES+ve , 產生 M+H⁺] , 裝備 Zorbax Eclipse XBD-C18 5.0 μm 管柱(4.6 mm x
150 mm, i.d.) , 溶離劑: 0.1 % TFA 之水溶液(溶劑 A)及 0.1 % TFA 之
CH₃CN 溶液(溶劑 B) , 採用下列溶離梯度:歷經 12 min 由 10 至 100%(溶劑
B)及保持 100 % 1 min , 流速: 1.0 mL/min 。

^k UPLC 方法: Acquity UPLC 裝備 SQD MSD , 採用正離子電灑法[ES+ve ,
產生 M+H⁺] , 裝備 Thermo Hypersil Gold C18 1.9 μm, (20 mm x 2.1 mm i.d.) ,
溶離劑: 0.02 % TFA 之水溶液(溶劑 A)及 0.02 % TFA 之 CH₃CN 溶液(溶劑
B) , 採用下列溶離梯度:歷經 1.9 min 由 0.5 至 98 %(溶劑 B) , 流速: 1.6
mL/min 。

【0514】 醫藥組成物

【0515】 實例 A -錠劑係採用習知方法製備，並依下列方式調配：

成份	每錠用量
本發明化合物	5 mg
微晶纖維素	100 mg

乳糖	100 mg
澱粉乙醇酸鈉	30 mg
硬脂酸鎂	2 mg
總量	237 mg

【0516】 實例 B – 膠囊係採用習知方法製備，並依下列方式調配：

成份	每錠用量
本發明化合物	15 mg
乾燥澱粉	178 mg
硬脂酸鎂	2 mg
總量	195 mg

【0517】 實例 C – 奈米懸浮液與微粒化懸浮液係採用習知水性研磨技術，如：珠磨法製備，並依下列方式調配：

成份	每劑奈米懸浮液用量
本發明化合物	50 mg
聚山梨酸酯 20	10 mg
聚乙二醇 4000	20 mg
甘露糖醇	30 mg
純水	qs
總量	110 mg

【0518】 實例 D – 熔融擠壓物係採用習知熔融擠壓技術製備，並以下列進行低溫研磨達到適當粒度：

成份	每劑熔融擠壓物之用量
本發明化合物	67 mg
75:25聚(乳酸-共-乙醇酸)	34 mg
總量	100 mg

【0519】 實例E – 冷凍乾燥產物係採用習知方法製備，並依下列方式調配：

成份	每劑冷凍乾燥調配物之用量
本發明化合物	20 mg
氫氧化鈉	qs
甘胺酸	30 mg
聚乙二醇	50 mg
聚山梨酸酯	2.5 mg

【0520】 實例 F – 注射產品係採用習知方法製備，並依下列方式調配：

成份	用量
本發明化合物	10 mg
氫氧化鈉	qs，用於調整 pH
鹽酸	qs，用於調整 pH
氯化鈉或甘露糖醇	qs，用於調整等滲性
聚乙二醇	qs，用於溶解
環糊精	qs，用於溶解
三羥甲基甲胺(或其他緩衝劑)	qs
注射用水	qs，用於補足體積(濃度)

【0521】 生物分析法

可依據下列酵素抑制性分析法測試包括本發明化合物在內之化合物之 BMP-1/TLL1/TLL2 抑制活性。

可依據下列細胞分析法測試包括本發明化合物在內之化合物對膠原蛋白原受質受到纖維母細胞(係一種於活體內驅動纖維化之細胞型態)所產生之天然酵素之處理過程之抑制作用。

【0522】 材料：

緩衝液組份係購自 Sigma-Aldrich(St. Louis, MO)或同等之供應商。肌肉

生長抑制素原(promyostatin)肽受質係由美國肽公司(American Peptide Company(Sunnyvale, CA))，使用圍繞裂解位置之肌肉生長抑制素蛋白質序列(Uniprot 登錄號 O14793)訂製合成，參見 Hopkins, D.R.等人之 2007 Matrix Biology, 26, 508-523。用於高酵素 BMP1 裂解分析法之膠原蛋白原肽受質係由 21 世紀生化公司(21st Century Biochemicals(Marlboro, MA))，使用圍繞裂解位置之膠原蛋白原 I α 蛋白質序列(Uniprot 登錄號 P02452)訂製合成，參見 Hopkins, D.R.等人之 2007 Matrix Biology, 26, 508-523。

【0523】 人類 BMP1 蛋白質製法：

採用 PCR 技術擴增編碼人類 BMP1(NM_001190)之胺基酸 23-721 之 DNA 序列，其 N-末端具有人類 RAGE 訊號序列(NM_001136 之 aa1-22)，C-末端具有 FLAG-6xHis 抗原決定基標記。所得 Rgss-BMP1(23-721)-FLAG-6xHis 片段次選殖至 pCDN 中，其係一種受 CMV 發動子驅動之哺乳動物表現載體，且包含 DHFR 基因，以方便在無核苷之細胞培養基中選拔。此構築體經過電穿孔處理進入 CHOEl α 細胞中。選拔後，採用用於分析肌肉生長抑制素原所衍生之肽酶活性之 BMP1 分析法(參見下文之分析法)分析各純系之條件培養基。採用西方墨點法分析來自活性最高之數個純系之條件培養基，來證實其表現。採用表現及肽酶活性最高之純系進行蛋白質表現。

取成熟型人類 BMP1(121-721)(由穩定轉染之 CHO 細胞株分泌)純化。所有純化步驟均在 4°C 下進行。採用 Watson Marlow 滲濾系統(A/G Technology Corpraton, 機型# UFP-10-C-55)，使用 10 kDa 截斷值濾筒濃縮 10 升條件培養基至 1.2 升。隨後於相同系統上，使用 5 升 50 mM Tris 緩衝液(pH 8.0，包含 0.5 M NaCl、20%甘油、1 mM CHAPS、5 mM CaCl $_2$ 、10 μ M ZnCl $_2$ 、與 20 mM 咪唑)進行緩衝液交換。經過滲濾之培養基再經過連續鎳 NTA 超流層析法(Qiagen, Valencia, CA)，使用 50 ml、30 ml、與 15 ml 樹脂體積，分別於 4°C 下處理一夜，保留含有大部份 BMP1 之未結合部份。取 100 ml 此未結合部份於 1000 ml 50 mM Tris 緩衝液(pH 8.0，包含 20%甘油、10 mM NaCl、5 mM CaCl $_2$ 、10 μ M ZnCl $_2$ 、與 1 mM CHAPS)中稀釋，施加至 20 ml

Q Sepharose Fast Flow(GE Healthcare Life Sciences)中。Q Sepharose 未結合部份(其中包含 BMP1)進一步於 Viva Spin(10 kDa 截斷值濾筒(Viviproducts, Littleton, MA))中濃縮。

【0524】 人類 TLL1 蛋白質製備：

從人類心臟與腦 cDNA 擴增編碼全長原始人類 TLL1(BD165892.1)之天然變體(含有 3 個胺基酸取代 I156V、N221S、V284A)之 DNA 序列，次選殖至 pCDN 表現載體中。質體經過電穿孔處理進入 CHOElA 細胞中。選拔後，取高度表現 TLL1 之純系，用於純化蛋白質。

所有純化步驟均在 4°C 下進行。CHO 條件培養基使用 5 mM Tris 緩衝液(pH 8.4)稀釋 3 倍，使用 Source 30 Q 樹脂(GE Healthcare Life Sciences)捕捉人類 TLL1。使用 50 mM Tris 緩衝液(pH8.0)徹底洗滌後，使用含 0 至 0.5 M NaCl 之 50 mM Tris 緩衝液(pH8.0)溶液之線性梯度溶離人類 TLL1。於 20 mM Tris 緩衝液(pH7.4)中稀釋 3.6 倍後，隨後於 Macro-prep 陶瓷羥基磷灰石(HA)I 型 40 µm 樹脂(BioRad, Hercules, CA)上捕捉 Source 30Q 集合液中之人類 TLL1。HA 樹脂使用 20 mM Tris 緩衝液(pH7.4)洗滌，使用 0.5 M 磷酸鉀緩衝液(pH 7.4)，依線性梯度，從洗滌緩衝中溶離人類 TLL1。來自 HA 集合液之人類 TLL1 再使用 40%硫酸銨飽和液進行鹽析分離，再溶解於 20 mM Tris 緩衝液(pH7.0，包含 0.25 M NaCl 與 7 mM CaCl₂)中。

【0525】 人類 TLL2 蛋白質製備：

採用 PCR，由 N-末端具有人類 RAGE 訊號序列及 C-末端具有 Avi-6xHis 抗原決定基標記(GGLNDIFEAQKIEWHEHHHHHH)之 DNA 模板擴增編碼人類 TLL2(NM_0124565)胺基酸 26-1015 之 DNA 序列。再採用 GatewayTM 重組法(Life Technologies, Grand Island, NY)次選殖 Rgss-TLL2 Avi-6xHis 片段至 pCDN 表現載體中。DHFR 缺陷 CHOElA 細胞維持在 37°C 與 5% CO₂ 之已補充核苷之 MR1 培養基(Life Technologies)中。線性化之質體 DNA 經過電穿孔處理至細胞中，於不含核苷之培養基中產生純系。於肌肉生長抑制素原所衍生之肽酶分析法(參見下文)中篩選純系之 TLL2 活性，其可以判別 TLL2 活性型之表現程度最佳之純系。

依 BMP1 說明之滲濾法濃縮穩定表現 TLL2 CHO 細胞之條件培養基。取 325 ml 濃縮培養基經鎳 NTA 超流層析法純化(20 ml Ni-NTA SF, 4°C 下一夜)。使用 15 mM 至 100 mM 咪唑之線性梯度洗滌樹脂, 使用 0.3 M 咪唑之緩衝液 A(50 mM Tris(pH 8.0)、0.5 M NaCl、20%甘油、1 mM CHAPS、5 mM CaCl₂、10 μM ZnCl₂)溶液溶離蛋白質。

【0526】 人類 BMP1 之酵素抑制分析法：

(i) 低酵素濃度

藉由追蹤重組體成熟 BMP1 蛋白質(BMP1(121-721)-Flag-His)對肌肉生長抑制素原肽受質之裂解作用來量測本發明試驗化合物對 BMP1 肽酶活性之抑制作用。由 BMP1 所催化之裂解作用來解除雙重標記之肽((5-FAM)-ELIDQYDVQRDDSSDGSLED-K(5,6 TAMRA)-CONH₂)被 FRET 中止之反應。此分析法係使用 10 μl 終點分析法, 於 384 孔格式中進行, 其中該反應包含在 25 mM HEPES 緩衝液(pH 7.5)(包含 0.01% Brij-35 清潔劑、5 mM CaCl₂、與 1 μM ZnCl₂)中之 0.5 nM BMP1 與 0.8 μM 肌肉生長抑制素原肽受質。進行該分析法時, 添加 5 μl 酵素溶液至已預先添加 100 nl 含試驗化合物之 DMSO 溶液之黑色低體積分析板(Greiner 784076)中。10 分鐘後, 添加 5 μl 受質, 反應於環境溫度下再培養 60 分鐘。使用 5 μl 0.5 M EDTA 中止反應, 分析板於 ViewLux(PerkinElmer)多標記分析板讀數機上, 使用 480 nm 激發光濾片與 540 nm 發射光濾片讀取數據。試驗化合物係於無添加物之 DMSO 中製成濃度 10 mM。製作抑制曲線時, 由化合物於 DMSO 中, 採用連續稀釋 3 倍之方式稀釋, 並測試 11 種濃度(100 μM – 1.7 nM, 終濃度 1% DMSO)。每個分析板之反應均依據未受抑制且無酵素之對照組進行校正。採用四參數羅吉斯法擬合至 ActivityBae, 分析劑量-效應曲線, 其結果以 pIC₅₀ 值表示。

依據此分析法測試 PCT 申請案案號 PCT/IB2015/050179 及 PCT 公告案案號 WO2015/104684 實例 1 至 115 與 117 至 149 化合物, 且其 pIC₅₀ > 6.9。

(ii) 高酵素濃度

可能適用之高酵素濃度分析法為例如：說明於 Habig, M.等人之 Journal

of Biomolecular Screening, 2009, 14, 679-689。

此分析法係使用 10 μ l 終點分析法，於 384 孔格式中進行，其中該反應包含含在 25 mM HEPES 緩衝液(pH 7.5)(包含 0.01% Brij-35 清潔劑、5 mM CaCl_2 、與 1 μ M ZnCl_2)中之 50 nM BMP1 酵素與 6 μ M 膠原蛋白原 I 肽受質 ((5-FAM)-DGGRYYRADDANVVRD-K(5,6-TAMRA)-CONH₂)。進行該分析法時，添加 5 μ l 酵素溶液至已預先添加 100 nl 含試驗化合物之 DMSO 溶液之黑色低體積分析板(Greiner 784076)中。10 分鐘後，添加 5 μ l 受質，反應於環境溫度下再培養 30 分鐘。使用 5 μ l 0.5 M EDTA 中止反應，分析板於 ViewLux(PerkinElmer)多標記分析板讀數機上，使用 480 nm 激發光濾片與 540 nm 發射光濾片讀取數據。如上述低酵素濃度之方式擬合數據及製備化合物。

依據此分析法測試 PCT 申請案案號 PCT/IB2015/050179 及 PCT 公告案案號 WO2015/104684 實例 1 至 115、117 至 146 與 149 化合物，且其 $\text{pIC}_{50} > 6.7$ 。

於低酵素濃度與高酵素濃度兩種抑制分析法中測試本發明實例 100-101、104、112-116、142-143、302、及 400 化合物，且依據此兩種分析法均具有 $\text{pIC}_{50} > 6.5$ 。

【0527】 人類 TLL1 與 TLL2 之酵素抑制分析法：

使用與上述人類 BMP1 酵素抑制分析法相同之肌肉生長抑制素原肽受質，依 10 μ l 終點分析法，於 384 孔格式中測定對人類 TLL1 與 TLL2 重組體酵素之抑制作用。該 TLL1 反應於 25 mM HEPES 緩衝液(pH 7.5)(包含 0.01% Brij-35 清潔劑、5 mM CaCl_2 、與 1 μ M ZnCl_2)中包含 2 nM TLL1 與 0.8 μ M 肌肉生長抑制素原肽受質。進行該 TLL1 分析法時，添加 5 μ l 酵素溶液至已預先添加 100 nl 含試驗化合物之 DMSO 溶液之黑色低體積分析板(Greiner 784076)中。酵素與抑制劑預培養 10 分鐘後，添加 5 μ l 受質溶液。TLL1 反應於環境溫度下再培養 60 分鐘。該 TLL2 反應於 25 mM HEPES 緩衝液(pH 7.5)(包含 0.01% Brij-35 清潔劑、5 mM CaCl_2 、與 1 μ M ZnCl_2)中包含 18 nM TLL2 與 5 μ M 肌肉生長抑制素原肽受質。進行該 TLL2 分析法時，

在不與酵素-抑制劑預培養下，添加 5 μ l 酵素與 5 μ l 受質溶液至已預先添加 100 nl 含化合物之 DMSO 溶液之黑色低體積分析板(Greiner 784076)中。TLL2 反應於環境溫度下培養 60 分鐘。使用 5 μ l 0.5 M EDTA 中止 TLL1 與 TLL2 反應，分析板於 ViewLux(PerkinElmer)多標記分析板讀數機上，使用 480 nm 激發光濾片與 540 nm 發射光濾片讀取數據。如上述人類 BMP1 之酵素抑制分析法之方式擬合數據及製備化合物。

於 TLL1 酵素抑制分析法中測試 PCT 申請案案號 PCT/IB2015/050179 及 PCT 公告案案號 WO2015/104684 實例 1-33、35-71、73-84、86-115、117-140、及 142-146 化合物，其依據此分析法之 $pIC_{50} > 6.4$ 。

於 TLL2 酵素抑制分析法中測試 PCT 申請案案號 PCT/IB2015/050179 及 PCT 公告案案號 WO2015/104684 實例 1-24、26-33、35-71、73-78、80-84、86-115、117-140、及 142-146 化合物，其依據此分析法之 $pIC_{50} > 6.1$ 。

上述酵素分析法結果顯示 PCT 申請案案號 PCT/IB2015/050179 及 PCT 公告案案號 WO2015/104684 所測試化合物為一或多種 BMP1、TLL1 與 TLL2 酵素活性之強力抑制劑。所測試化合物在使用單離酵素與肽受質之生化分析法中抑制一或多種此等金屬蛋白酶。

於 TLL1 酵素抑制分析法中測試本發明實例 100-101、104、112-116、142-143、302、及 400 化合物，且依據此分析法具有 $pIC_{50} > 6.6$ 。

於 TLL2 酵素抑制分析法中測試本發明實例 100-101、104、112-116、142-143、302、及 400 化合物，且依據此分析法具有 $pIC_{50} > 6.4$ 。

【0528】 對膠原蛋白原 I C-末端前肽(PICP)與成熟膠原蛋白之形成之以細胞為主之抑制分析法：

擷用 Chen, C.Z.C.等人於 British Journal of Pharmacology, 2009, 158, 1196-1209 中說明之膠原蛋白沉積分析法來檢測化合物對膠原蛋白原 I 加工過程與膠原蛋白沉積之影響。在所擷用之分析法中，利用人類心臟纖維母細胞。採用 PICP ELISA 分析法測定膠原蛋白原 I 之加工過程，採用免疫染色法測定成熟膠原蛋白之沉積。

培養人類心臟纖維母細胞，維持在 FGM-3 培養基中(Lonza, #CC-3132)，

於 37°C 與 5% CO₂ 加濕培養箱中，直到傳代 6 次。然後接種至 96 孔黑壁透明底板中，每孔 10,000 至 15,000 個細胞，含在伊格氏最基本培養基(eagle's minimum essential media)中(EMEM, ATCC # 30-2003)(包含 10%胎牛血清(FBS, Life Technologies # 10082147)、1% Glutamax(Life Technologies #35050061)及 1%青黴素與鏈黴素(Life Technologies # 15070063))。此等培養物置於 37°C 培養箱中。次日，吸出培養基，使用磷酸鹽緩衝生理食鹽水潤洗細胞。添加 112.5 mg/ml ficoll70 與 75 mg/ml ficoll400(分別為 GE healthcare # 17-0310-10 與 17-0300-10)、100 μ M 抗壞血酸、1% Glutamax 及 1%青黴素與鏈黴素至 EMEM 培養基中，製成集結培養基(Crowding media)(亦稱為密度梯度培養基(ficoll media))。取試驗化合物(溶於 DMSO)於集結培養基中稀釋，然後加至細胞中。集結培養基中之 DMSO 終濃度低於 0.3%。細胞於 37°C 培養箱中處理 24 至 48 小時。處理期結束時，收集細胞培養基。採用 PICP ELISA 分析法(Quidel #8003)，依製造商的指示測定培養基中之 PICP 濃度。採用 Graphpad Prism 軟體 5.0，由相對於未處理對照組之 PICP 濃度擬合至 log(抑制劑)相對於效應之方程式中，計算試驗化合物之效力，並以 pIC₅₀ 表示。

有些化合物，除了測定 PICP 濃度外，另採用免疫染色法測定成熟膠原蛋白之沉積。處理期結束時，使用 100%甲醇(預冷至-20°C)固定培養板上之細胞 10 分鐘。然後使用小鼠抗成熟膠原蛋白 I 抗體(稀釋 1：500，Sigma#C2456)、抗小鼠二級抗體 Alexa647(稀釋 1：500，Invitrogen#A21236)與 Hoechst(用於細胞核，2 μ g/ml，Invitrogen#H3596)為細胞進行免疫染色。採用 Operetta 高信息量顯影系統(Operetta High Content Imaging system)(Perkin Elmer)取得螢光影像。每一個像場之成熟膠原蛋白染色強度均經過細胞核數量校正。校正過之膠原蛋白含量即用於如上述採用 Graphpad Prism 軟體來計算試驗化合物之效力。

於 PICP 細胞抑制分析法中測試 PCT 申請案案號 PCT/IB2015/050179 及 PCT 公告案案號 WO2015/104684 實例 1、5、12-14、16、18、22-30、33-35、39-45、47-53、55、59-62、64、65、67、70-78、80-89、91-106、108、111-115、

及 117-146 化合物，且其於此分析法中具有 $pIC_{50} > 5.4$ 。

於成熟膠原蛋白細胞抑制分析法中測試 PCT 申請案案號 PCT/IB2015/050179 及 PCT 公告案案號 WO2015/104684 實例 5、24、39、47、74、75、77、80-82、86、93、96、98、99、111-113、121-124、126-128、132、及 139 化合物，且其於此分析法中具有 $pIC_{50} > 6.0$ 。

上述細胞分析法結果證實所測試 PCT 申請案案號 PCT/IB2015/050179 及 PCT 公告案案號 WO2015/104684 化合物可以抑制膠原蛋白原受質被纖維母細胞(其係於活體內驅動纖維化之細胞型態)所產生之天然酵素加工處理。

基於上述生物數據，PCT 申請案案號 PCT/IB2015/050179 及 PCT 公告案案號 WO2015/104684 化合物應有利於在受到病理性纖維化所驅動之各種不同疾病，及與此等酵素之其他活體內受質相關之疾病(例如：其中肌肉功能或肌肉質量受損之疾病)中作為抗纖維化劑。

於 PICP 細胞抑制分析法中測試本發明實例 100-101、104、112-116、142-143、302、及 400 化合物，且其於此分析法中具有 $pIC_{50} > 6.4$ 。

【0529】 人類血漿安定性分析法

採用血漿安定性分析法測定本發明化合物於血漿中轉化成 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑(例如：PCT 申請案案號 PCT/IB2015/050179 或 PCT 公告案案號 WO2015/104684 中揭示之化合物)之能力。

從商品來源取得經肝素處理、收集之男性人類血漿(BioreclamationIVT, Baltimore, MD)。血漿存放在或約在 -80°C 直到使用時為止，並分等份存放，以避免多次冷凍/解凍循環。於 DMSO 中製備試驗化合物母液。解凍後之血漿離心排除碎片；若需要時，使用 1%磷酸水溶液調整至 pH 約 7.5。血漿於 37°C 水浴中預溫熱約 5 分鐘。取一份試驗化合物 DMSO 母溶液加至該預溫熱之血漿中，製成培養混合物。培養混合物中最終試驗化合物培養濃度範圍為 100 至 2000 ng/mL，及最終 DMSO 濃度為 $<0.4\%$ ，例如：0.2%。在渦轉下培養，以確保完全混合，並於 37°C 水浴中，在溫和振盪下培養。在各個不同預定時間點取樣(30 uL)收集後，添加試驗化合物，通常至長為 4 或 24

小時。收集各樣本，添加包含適當分析內標準物之 120 uL 乙腈或 150 uL 甲醇後，立即出現蛋白質沉澱。樣本存放在或約在-80°C 直到分析時為止。採用 LC-MS/MS 測定血漿樣本中試驗化合物及可能顯現之 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑(例如：揭示於 PCT 申請案案號 PCT/IB2015/050179 或 PCT 公告案案號 WO2015/104684 中之化合物)之濃度。各時間點之濃度係以相對於培養中初始試驗化合物(例如：前藥)濃度之百分比表示。由對數換算之殘留百分比相對於時間之曲線斜率計算試驗化合物消失之半衰期。

通常例如：用於篩選之目的時，由此分析法測得 4 小時內轉化超過 10% 之試驗化合物即可能尋求用為前藥，但轉化率較低之化合物亦可能適用為前藥。

於人類血漿安定性分析法中測試實例 1-14、16-99、102-103、105-107、109-111、115、117-141、200-209、300-301、500、及 600-602 化合物，並發現可在 24 小時內轉化為 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑：

實例 2、3、9、10、16、31、45-47、50、55-65、68、69、73、81、82、84、88、89、92、97、109、115、141、300、301 標題化合物可顯現(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸(PCT/IB2015/050179 及 PCT 公告案案號 WO2015/104684 中之實例 96 標題化合物)；

實例 1、4、5、48、49、51、54、66、67、70-72、74-80、83、85、86、91、93、94、96、98、99、106、110、111、117-124、126-131、135、201、203-209、500、600-602 標題化合物顯現(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸(PCT/IB2015/050179 及 PCT 公告案案號 WO2015/104684 中之實例 74 標題化合物)；

實例 6-8、11-14、17-30、32-44、52、53、87、90、95 標題化合物顯現(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸(PCT/IB2015/050179 及 PCT 公告案案號 WO2015/104684 中之實例 126 標題化合物)；

實例 136-140 及 200 標題化合物顯現 N-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)-5-苯基呋喃-2-羧醯胺(PCT/IB2015/050179 及 PCT 公告案案號 WO2015/104684 中之實例 24 標題化合物)；

實例102、103、105、202 標題化合物顯現4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸(PCT/IB2015/050179 及PCT公告案案號WO2015/104684中之實例71標題化合物)；

實例125、132-134 標題化合物顯現((2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)甲基)膦酸(PCT/IB2015/050179及PCT公告案案號WO2015/104684中之實例139標題化合物)；

實例107 標題化合物顯現碳酸(((3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)(羥基)磷醯基)氧)甲基酯異丙基酯(本申請案之實例302標題化合物)。

於人類血漿安定性分析法至少測試實例 1-14 及 136-141 化合物，且發現可轉化>10%(4 小時內)形成 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 抑制劑。

【0530】 溶液安定性分析法

可採用溶液安定性分析法測定本發明化合物於溶液中轉化成BMP1、TLL1及/或TLL2抑制劑衍生物(例如：揭示於PCT申請案案號PCT/IB2015/050179或PCT公告案案號WO2015/104684之化合物)之能力。

取含1 mg/mL試驗化合物之100mM Britton Robinson緩衝液pH 7.96置入琥珀色小瓶中，並加熱至40 °C。每間隔24 hr取出一等份，注射至LCMS中5次。於300nm下追蹤樣本，並由時間點= 0 h及每下一個時間點直到200 hr之五次注射平均值測定相對純度百分比。由五次操作出現之百分比平均值決定每個時間點之試驗化合物含量，並以相對於零時間點(100%)之含量百分比表示。進行線性迴歸分析，並測定200 hr時之相對純度%。

LCMS 方法: Shimadzu 10Avp，具有 Sedere Sedex 75C 及 Waters ZQ Single Quadrupole，採用正離子電灑法[ES+ve，產生 M+H⁺]，裝備 Thermo Hypersil Gold C18 1.9 μm 管柱(2.1 mm x 20 mm i.d.)，溶離劑：0.02 % TFA

之水溶液(溶劑 A)及 0.02 % TFA 之 CH_3CN 溶液(溶劑 B)，採用下列溶離梯度：歷經 1.88 min 由 4 至 95 % (溶劑 B) 及保持 4 % 0.9 min，流速：1.4 mL/min。

通常例如：用於篩選之目的時，在 200 hr 時之純度低於 80% 之化合物(表示試驗化合物轉化至少 20%) 即可能尋求用為前趨藥，但轉化率較低之化合物亦可能適用為前趨藥。

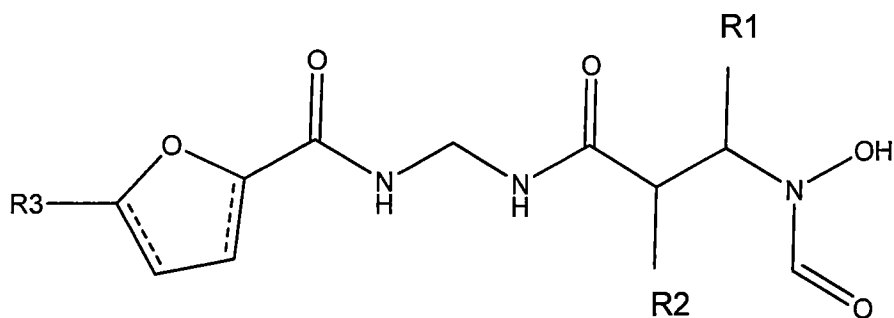
於溶液安定性分析法中測試實例 1-9、12-14、及 136-142 化合物，並發現在 200 小時時具有 < 80% 純度。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物：



(I)

或其鹽，

其中：

R1 係選自下列組成之群組：H、(C₁-C₄)直鏈烷基、與經一個羥基取代之(C₁-C₄)直鏈烷基；

R2 係選自：H、(C₁-C₁₁)烷基、(C₁-C₃)烷基-(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₃)烷基-苯基、(C₁-C₃)烷基-萘基及(C₁-C₃)烷基-雜環基，其中雜環基為具有 5-6 個環原子之單環系環，其中 1-2 個環原子係選自氮、氧與硫，且其中該(C₁-C₁₁)烷基、(C₁-C₃)烷基-(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₃)烷基-苯基、(C₁-C₃)烷基-萘基及(C₁-C₃)烷基-雜環基可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、鹵基、與氰基；及

R3 係選自：苯基及雜芳基，其中該苯基及雜芳基係經 1-3 個分別獨立選自下列之取代基取代：

(C₁-C₆)烷基，其可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：氟；-CO₂R'；-P(O)R''R'''；-NR^aR^b，其中 R^a係選自：H 及(C₁-C₄)烷基，及 R^b係選自：(C₁-C₄)烷基，其係經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：-CO₂R'及-P(O)R''R'''；及-C(O)NR^{a1}R^{b1}，其中 R^{a1}及 R^{b1}係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)烷基，其中(C₁-C₄)烷基可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、-CO₂R'、與-P(O)R''R'''；

環丙基，其可視需要經一個-CO₂R'取代；

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$ ，其中 $\text{R}^{\text{a}2}$ 及 $\text{R}^{\text{b}2}$ 係分別獨立選自：H 及 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基，其中 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{r}}\text{R}^{\text{r}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 及 $-\text{N}^+\text{R}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$ ；

$(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基，其可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵基、羥基、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 及吡咯啉基；

$(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷氧基，其可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵基、羥基、與 $-\text{CO}_2\text{R}'$ ；

$-\text{NR}^{\text{a}3}\text{R}^{\text{b}3}$ ，其中 $\text{R}^{\text{a}3}$ 及 $\text{R}^{\text{b}3}$ 係分別獨立選自：H 及 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基，其中 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：側氧基及 $-\text{CO}_2\text{R}'$ ；

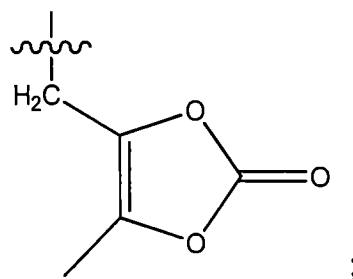
$-\text{SR}^{\text{a}4}$ ，其中 $\text{R}^{\text{a}4}$ 係選自：H 及 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基；

$-\text{CO}_2\text{R}'$ ； $-\text{C}(\text{NOH})\text{NH}_2$ ；氰基； $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{r}}\text{R}^{\text{r}}$ ； $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^{\text{r}}\text{R}^{\text{r}}$ ；鹵基；羥基；硝基； $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烷基； $-\text{SO}_3\text{H}$ ； $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烷基； $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ； $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烷基；及 $-\text{B}(\text{OH})_2$ ；

其中在每次出現時：

R^{c} 、 R^{d} 及 R^{e} 係分別獨立選自：H 及 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ 烷基；

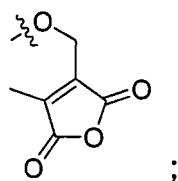
R' 係分別獨立選自：H、苯基、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基；



及 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基，其中該 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：苯基、雜芳基、 $-\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{f}}$ (其中各 R^{f} 係分別獨立選自：H 及 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基)、雜環烷基 (其可視需要經一個側氧基取代)、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{g}}$ (其中 R^{g} 為 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或苯基)、與 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$ (其中 R^{h} 係分別獨立選自：H 及 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基)；

R^{r} 係分別獨立選自下列所組成之群組中： $-\text{OH}$ ； $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基； $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷

氧基；苯甲基氧基；苯氧基；(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基；



及 $-\text{OCR}^{\text{a5}}\text{R}^{\text{b5}}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{z}}$ ，其中： R^{a5} 及 R^{b5} 係分別獨立選自： H 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、苯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、與 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基，或 R^{a5} 及 R^{b5} 與其所附接之碳共同形成 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基；及 R^{z} 係選自： $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ 烷氧基、與苯基；但其限制條件為該 1-3 個苯基及雜芳基取代基中至少一個包含至少 1 個選自下列之基團：

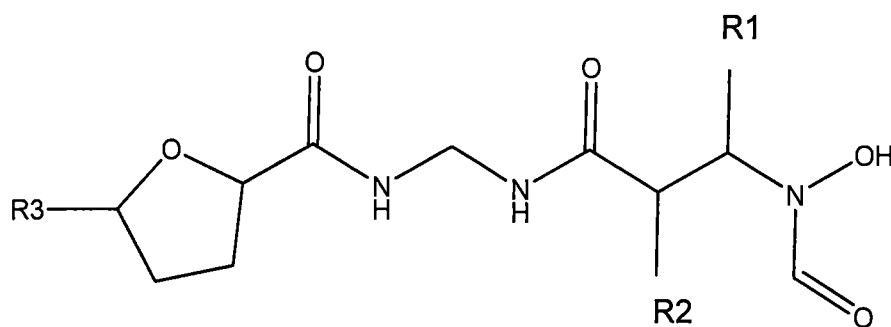
$-\text{CO}_2\text{R}'$ ，其中 R' 為苯基、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基，或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基，其中該 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：苯基、雜芳基、 $\text{NR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{f}}$ （其中各 R^{f} 係分別獨立選自： H 及 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基）、雜環烷基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{g}}$ （其中 R^{g} 為 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或苯基）、與 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$ （其中 R^{h} 係分別獨立選自： H 及 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基）；

$-\text{P}(\text{O})\text{R}''\text{R}''$ ，其中一個 R'' 係選自： $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基；苯甲基氧基；苯氧基；(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基；及 $-\text{OCR}^{\text{a5}}\text{R}^{\text{b5}}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{z}}$ ，及另一個 R'' 係選自： OH ； $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基； $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基；苯甲基氧基；苯氧基；(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基；及 $-\text{OCR}^{\text{a5}}\text{R}^{\text{b5}}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{z}}$ ，其中在每次出現時： R^{a5} 及 R^{b5} 係分別獨立選自： H 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、苯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、與 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基，或 R^{a5} 及 R^{b5} 與其所附接之碳共同形成 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基；及 R^{z} 係選自： $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ 烷氧基、與苯基；及

$-\text{OP}(\text{O})\text{R}''\text{R}''$ ，其中一個 R'' 係選自： $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基；苯甲基氧基；苯氧基；(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基；及 $-\text{OCR}^{\text{a5}}\text{R}^{\text{b5}}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{z}}$ ，及另一個 R'' 係選自： OH ； $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基； $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基；苯甲基氧基；苯氧基；(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基；及 $-\text{OCR}^{\text{a5}}\text{R}^{\text{b5}}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{z}}$ ，其中在每次出現時： R^{a5} 及 R^{b5} 係分別獨立選自： H 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、苯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$

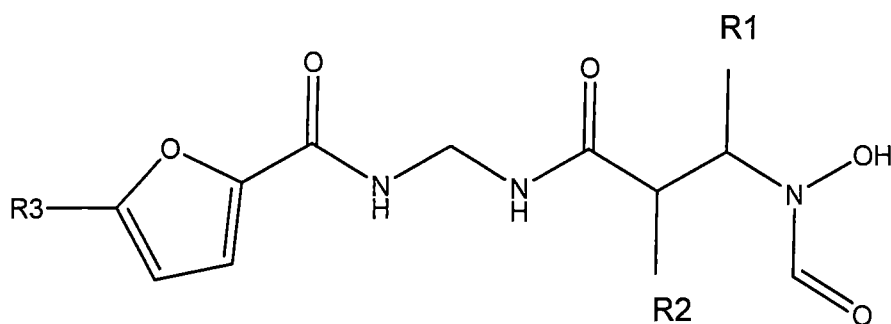
烷氧基、與(C₃-C₆)環烷基，或 R^{a5} 及 R^{b5} 與其所附接之碳共同形成(C₃-C₆)環烷基；及 R^z 係選自：(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷氧基、與苯基。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中根據式(I)化合物具有式(I)(a)：



(I)(a)。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中根據式(I)化合物具有式(I)(b)：



(I)(b)。

4. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物或其鹽，其中 R¹ 為 H、甲基、乙基或-CH₂OH。

5. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物或其鹽，其中 R² 為 H 或可視需要經取代之：正戊基、2-乙基丁基、(環戊基)甲基、苯甲基、2-苯基乙基、3-苯基丙基，或 2-萘基乙基。

6. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物或其鹽，其中：

R¹ 為 H，及 R² 具有(R)立體化學；

R¹ 為-CH₂OH 且具有(S)立體化學，及 R² 具有(R)立體化學；或

R¹ 為(C₁-C₄)直鏈烷基或經一個羥基取代之(C₂-C₄)直鏈烷基，且 R¹ 與 R² 均

具有(R)立體化學。

7. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物或其鹽，其中 R' 係分別獨立選自：(C₁-C₄)烷基及苯甲基，及 R'' 係分別獨立選自下列所組成之群組中：(C₁-C₄)烷基；(C₁-C₄)烷氧基；苯甲基氧基；及-OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z。
8. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物或其鹽，其中該 R₃ 苯基或雜芳基之 1-3 個取代基中至少一個包含至少一個-CO₂R' 基團，其中 R' 為(C₁-C₄)烷基或苯甲基。
9. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物或其鹽，其中該 R₃ 苯基或雜芳基之 1-3 個取代基中至少一個包含至少一個-P(O)R''R''或-OP(O)R''R''基團，其中該 P(O)R''R''或-OP(O)R''R''之一個或兩個 R''分別獨立為 C₃-或 C₄-烷基。
10. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物或其鹽，其中該 R₃ 苯基或雜芳基之 1-3 個取代基中至少一個包含至少一個-P(O)R''R''或-OP(O)R''R''基團，其中該 P(O)R''R''或-OP(O)R''R''中一個或兩個 R''係分別獨立選自：該苯甲基氧基及-OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z。
11. 根據前述申請專利範圍中任一項之化合物或其鹽，其中 R₃ 為經取代之苯基。
12. 根據申請專利範圍第 11 項之化合物或其鹽，其中 R₃ 為 3,4-或 3,5-二取代之苯基。
13. 根據申請專利範圍第 11 項之化合物或其鹽，其中 R₃ 為經乙氧基取代在 3-位置及-P(O)R''R''取代在 4-或 5-位置之苯基，其中一個或兩個 R''係分別獨立選自：(C₁-C₄)烷氧基；苯甲基氧基；及-OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z。
14. 根據申請專利範圍第 11 項之化合物或其鹽，其中 R₃ 為經乙氧基取代在 3-位置及-C(O)NHCH(CO₂R')(CH₂CO₂R')取代在 4-或 5-位置之苯基，其中一個或兩個 R'係分別獨立選自：(C₁-C₄)烷基及苯甲基。
15. 根據申請專利範圍第 11 項之化合物或其鹽，其中 R₃ 為經-OCH₂CO₂R'取代在 3-位置及-C(O)NHCH(CO₂R')(CH₂CO₂R')取代在 4-或 5-位置之苯基，

其中-OCH₂CO₂R'之 R'及/或-C(O)NHCH(CO₂R')(CH₂CO₂R')之一個或兩個 R'係分別獨立選自：(C₁-C₄)烷基及苯甲基。

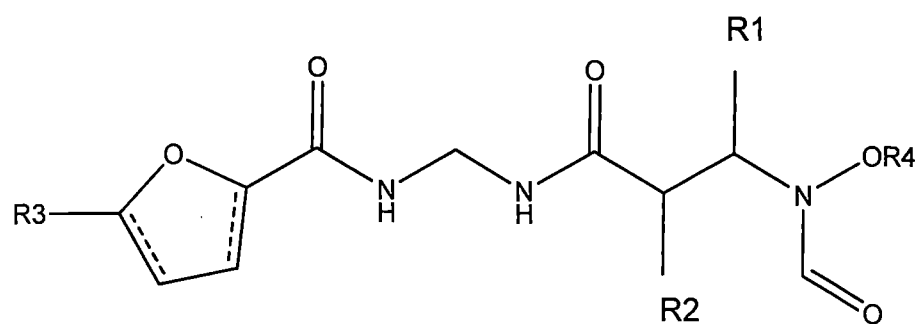
16. 根據申請專利範圍第 11 項之化合物或其鹽，其中 R₃ 為經 -OCH₂CO₂CH₃ 取代在 3-位置及 -C(O)NHCH(CO₂CH₃)(CH₂CO₂CH₃)取代在 4-位置之苯基。

17. 根據申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之化合物或其鹽，其中 R₃ 為經取代之雜芳基。

18. 根據申請專利範圍第 1 至 10、及 17 項中任一項之化合物或其鹽，其中 R₃ 係：經乙氧基與 -P(O)R''R'' 取代，其中一個或兩個 R''係分別獨立選自：(C₁-C₄)烷氧基、苯甲基氧基、與 -OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z；或經乙氧基與 -C(O)NHCH(CO₂R')(CH₂CO₂R')取代，其中一個或兩個 R'係分別獨立選自：(C₁-C₄)烷基及苯甲基；或經 -OCH₂CO₂R'與 -C(O)NHCH(CO₂R')(CH₂CO₂R')取代，其中 -OCH₂CO₂R'之 R'及/或 -C(O)NHCH(CO₂R')(CH₂CO₂R')之一個或兩個 R'係分別獨立選自：(C₁-C₄)烷基及苯甲基。

19. 一種化合物(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸二甲基酯；或其鹽。

20. 一種式(II)化合物：



(II)

或其鹽，

其中：

R1 係選自下列組成之群組：H、(C₁-C₄)直鏈烷基、與經一個羥基取代之(C₁-C₄)直鏈烷基；

R2 係選自：H、(C₁-C₁₁)烷基、(C₁-C₃)烷基-(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₃)烷基-苯基、(C₁-C₃)烷基-萘基及(C₁-C₃)烷基-雜環基，其中雜環基為具有 5-6 個環原子之單環系環，其中 1-2 個環原子係選自氮、氧與硫，且其中該(C₁-C₁₁)烷基、(C₁-C₃)烷基-(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₃)烷基-苯基、(C₁-C₃)烷基-萘基及(C₁-C₃)烷基-雜環基可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、鹵基、與氰基；及

R3 係選自：苯基及雜芳基，其中該苯基及雜芳基可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之取代基取代：

(C₁-C₆)烷基，其可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：氟；-CO₂R'；-P(O)R''R''；-NR^aR^b，其中 R^a係選自：H 及(C₁-C₄)烷基，及 R^b係選自：(C₁-C₄)烷基，其係經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：-CO₂R' 及 -P(O)R''R''；及 -C(O)NR^{a1}R^{b1}，其中 R^{a1} 及 R^{b1} 係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)烷基，其中(C₁-C₄)烷基可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、-CO₂R'、及 -P(O)R''R''；

環丙基，其可視需要經一個-CO₂R'取代；

-C(O)NR^{a2}R^{b2}，其中 R^{a2} 及 R^{b2} 係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)烷基，其中(C₁-C₄)烷基可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、-CO₂R'，-P(O)R''R''、-NR^cR^d 及 -N⁺R^cR^dR^e；

(C₁-C₆)烷氧基，其可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵基、羥基、-CO₂R'、C₃-C₆環烷基、-C(O)NH₂ 及吡咯啉基；

(C₃-C₆)環烷氧基，其可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵基、羥基、與-CO₂R'；

-NR^{a3}R^{b3}，其中 R^{a3} 及 R^{b3} 係分別獨立選自：H 及(C₁-C₄)烷基，其中(C₁-C₄)烷基可視需要經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：側氧基及-CO₂R'；

-SR^{a4}，其中 R^{a4} 係選自：H 及(C₁-C₄)烷基；

-CO₂R'；-C(NO₂)NH₂；氰基；-P(O)R''R''；-OP(O)R''R''；鹵基；羥基；

硝基； $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{烷基}$ ； $-\text{SO}_3\text{H}$ ； $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{烷基}$ ； $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ；
 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{烷基}$ ；及 $-\text{B}(\text{OH})_2$ ；

其中在每次出現時：

R^c 、 R^d 及 R^e 係分別獨立選自： H 及 $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{烷基}$ ；

R' 係分別獨立選自： H 、苯基、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基、與 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ ，其中該 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ 可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：苯基、雜芳基、 $-\text{NR}^f\text{R}^f$ (其中各 R^f 係分別獨立選自： H 及 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$)、雜環烷基(其可視需要經一個側氧基取代)、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^g$ (其中 R^g 為 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ 或苯基)、與 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^h$ (其中 R^h 係分別獨立選自： H 及 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$)；

R'' 係分別獨立選自下列組成之群組： $-\text{OH}$ ； $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ ； $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷氧基}$ ；苯甲基氧基；苯氧基；(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基；及

$-\text{OCR}^{a5}\text{R}^{b5}\text{OC}(\text{O})\text{R}^z$ ，其中 R^{a5} 及 R^{b5} 係分別獨立選自： H 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ 、苯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷氧基}$ 、與 $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{環烷基}$ ，或 R^{a5} 及 R^{b5} 與其所附接之碳共同形成 $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{環烷基}$ ；及 R^z 係選自： $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{烷基}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{烷氧基}$ 、與苯基；及

R4 係選自下文所定義之基團 A-G：

A. $-\text{C}(\text{O})\text{R}^x$ ，其中 R^x 係選自：

a. $-\text{NR}^i\text{R}^i$ ，其中一個 R^i 為 H 或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ ，且另一個為 $-\text{C}_2\text{H}_4\text{NH}$ -三肽基；或其中各 R^i 係分別獨立選自： H 、苯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ (其可視需要經 1-2 個羥基或苯基取代)、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{烷氧基}$ 、與苯基；

b. 苯基，其可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：

羥基；

鹵基；

$(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ ，其可視需要經 1 個基團 NR^vR^v 取代，其中各 R^v 係分別獨立選自： H 及 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷基}$ ；

$-\text{CO}_2\text{H}$ ；

$(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{烷氧基}$ ；

-PO₃H₂ ;

-OPO₃H₂ ;

-OC(O)(C₁-C₄)烷基 ;

-NR^jR^j , 其中各 R^j 係分別獨立選自 : H 及(C₁-C₄)烷基 , 其中該(C₁-C₄)烷基可視需要經 1-4 個分別獨立選自 : -NHMe 及-NMe₂ 之基團取代 ;

-CF₃ ;

-OCF₃ ;

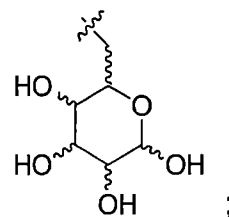
-NO₂ ;

-B(OH)₂ ;

-OC(O)NR^kR^k , 其中各 R^k 係分別獨立選自 : H 及(C₁-C₄)烷基 ;

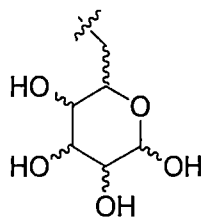
-(CH₂)₀₋₁ 雜環烷基 , 其包含 1-2 個環氮及/或 1-2 個環氧 , 其可視需要經 1 個側氧基取代 ;

雜芳基 , 其可視需要經 C-連接之呋喃糖基取代 :



-O(C₁-C₄)烷基 , 其係經 1 個選自下列之基團取代 : -NR¹R¹(其中各 R¹ 係分別獨立選自 : H 及(C₁-C₄)烷基) 、 雜環烷基 、 雜芳基(其中雜芳基可視需要經 1

個 C-連接之呋喃糖基取代 :

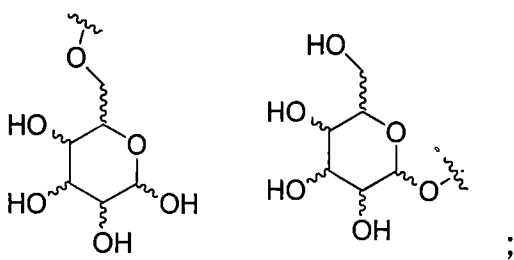


個 C-連接之呋喃糖基取代 :) 、 及經一個-OH 基團取代之-

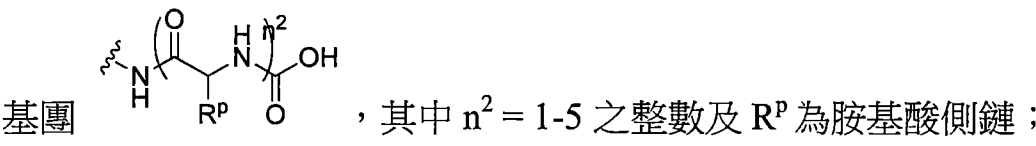
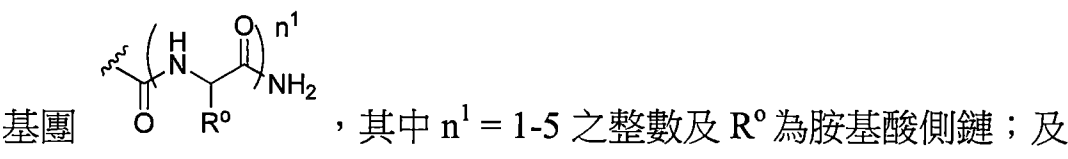
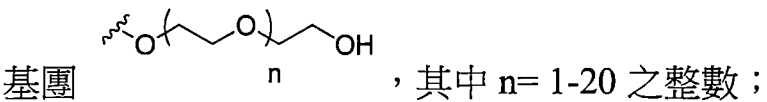
O(C₁-C₄)烷基 ;

-NR^mSO₂R^m , 其中各 R^m 係分別獨立選自 : H 及(C₁-C₄)烷基 ;

-OCH₂OPO₃H₂ ;

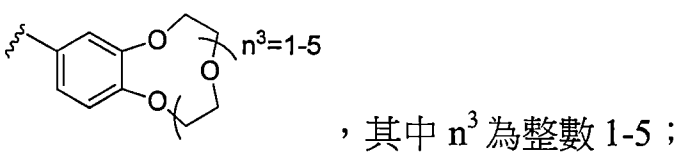


O-連接之呋喃糖基，其係選自下列：



c. 雙環系雜芳基，其包含與雜環烷基環部份基團稠合之苯基環部份基團，其中該雜環烷基環具有 1-4 個選自氮與氧之環原子，且可視需要經 1-2 個 (C₁-C₄) 烷基取代；

d. 如下式基團：



- e. $NR^qC_2H_4OC(O)R^r$ ，其中 R^q 為 H 或 (C₁-C₄) 烷基，及 R^r 係選自：(C₁-C₅) 烷基；苯基，其可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、鹵基、(C₁-C₄) 烷基、-CO₂H、(C₁-C₄) 烷氧基、-PO₃H₂、及 -OC(O)Me；吡啶基，其可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、鹵素、(C₁-C₄) 烷基、-CO₂H、(C₁-C₄) 烷氧基、-PO₃H₂、及 -OC(O)Me；及 (C₁-C₄) 烷氧基；
- f. (C₁-C₁₀) 烷基，其可視需要經 1-2 個苯基取代；
- g. (C₁-C₄) 烷氧基；
- h. 包含 5 或 6 個環原子之單環系雜芳基，其包含 1-3 個選自 N 與 O 之雜

原子，其可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、鹵素、(C₁-C₄) 烷基、-CO₂H、(C₁-C₄) 烷氧基、-PO₃H₂、及 -OC(O)Me；

i. 萘基；

j. (C₁-C₄) 烷基，其可視需要經 1 個 -NR^sR^s 取代，其中 R^s 係分別獨立選自：H、Me、及苯氧基，其可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：鹵素、(C₁-C₄) 烷基、-CO₂H、(C₁-C₄) 烷氧基、-PO₃H₂、及 -OC(O)Me；

k. 哌啶基；

l. 吡咯啶基；與

m. (C₃-C₆) 環烷基，其可視需要經 1 個 (C₁-C₄) 烷基取代；

B. -CR^{a6}R^{b6}OR^y，其中各 R^{a6} 與 R^{b6} 係分別獨立選自：H、(C₁-C₄) 烷基、苯基、與 (C₃-C₆) 環烷基，或 R^{a6} 及 R^{b6} 與其所附接之碳共同形成 (C₃-C₆) 環烷基，及 R^y 係選自：

a. -COR^{z1}，其中 R^{z1} 係選自：

-NR^tR^t，其中一個 R^t 為 H 或 (C₁-C₄) 烷基，且另一個為 -C₂H₄NH-三肽基；

苯基，其可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、鹵基、(C₁-C₄) 烷基、-CO₂H、(C₁-C₄) 烷氧基、-PO₃H₂、及 -OC(O)Me；

苯甲基；

(C₁-C₅) 烷基；

(C₁-C₄) 烷氧基；

(C₁-C₄) 烷基，其可視需要經 1 個 -NR^uR^u 取代，其中 R^u 係分別獨立選自：H、Me、及苯氧基，其可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：鹵素、(C₁-C₄) 烷基、-CO₂H、(C₁-C₄) 烷氧基、-PO₃H₂、及 -OC(O)Me；

吡啶基，其可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：羥基、鹵素、(C₁-C₄) 烷基、-CO₂H、(C₁-C₄) 烷氧基、-PO₃H₂、及 -OC(O)Me；

吡咯啶基；及

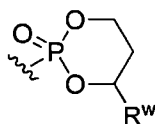
-CH=CHCO₂H；

b. -P(O)R^{z2}R^{z2}，其中各 R^{z2} 係分別獨立選自：

H；

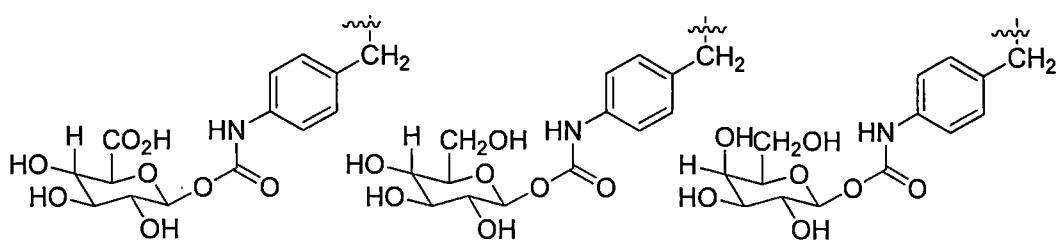
- OH ;
- (C₁-C₅)烷基 ;
- (C₁-C₅)烷氧基 ;
- 苯氧基，其可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：鹵基、-OMe、及-OEt ;
- 苯甲基氧基 ;
- NR^{a7}R^{b7}，其中 R^{a7} 係選自：H 及(C₁-C₄)烷基，及 R^{b7} 係選自：(C₁-C₄)烷基，其係經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：-CO₂R^{'A}，其中 R^{'A} 係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基及苯甲基；苯基；-OH；-SH；-SMe；及經一個-OH、-NH₂、-C(O)NH₂、咪唑-4-基，或吡啶-3-基取代之苯基；
- NR^{a8}R^{b8}，其中 R^{a8} 及 R^{b8} 與其所附接之氮共同形成 4 至 6 員雜環烷基，其可視需要經 1 個-CO₂R^{'B} 基團取代，其中 R^{'B} 係選自：H、(C₁-C₄)烷基及苯甲基；
- OCR^{a9}R^{b9}OC(O)R^{p1}，其中 R^{a9} 及 R^{b9} 係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基、苯基、(C₁-C₄)烷氧基、與(C₃-C₆)環烷基，或 R^{a9} 及 R^{b9} 與其所附接之碳共同形成(C₃-C₆)環烷基；及 R^{p1} 係選自：(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷氧基、與苯基；

c. 如下基團：



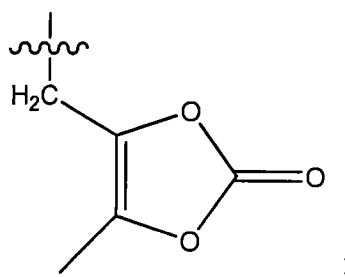
其中 R^w 係選自：可視需要經一個鹵基取代之苯基、與吡啶基；及

d. 選自下列之基團：



；與

C. (5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基:



D. $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{z3}}\text{R}^{\text{z3}}$ ，其中各 R^{z3} 係分別獨立選自：

H；

-OH；

(C₁-C₅)烷基；

(C₁-C₅)烷氧基；

苯氧基，其可視需要經 1-2 個分別獨立選自下列之基團取代：鹵基、-OMe、及-OEt；

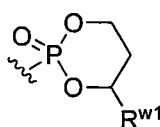
苯甲基氧基；

$-\text{NR}^{\text{a10}}\text{R}^{\text{b10}}$ ，其中 R^{a10} 係選自：H 及(C₁-C₄)烷基，及 R^{b10} 係選自：(C₁-C₄)烷基，其係經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代： $-\text{CO}_2\text{R}'^{\text{c}}$ ，其中 R'^{c} 係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基及苯甲基；苯基；-OH；-SH；-SMe；及苯基，其係經 1 個選自下列之基團取代：-OH、-NH₂、-C(O)NH₂、咪唑-4-基、與吡啶-3-基；

$-\text{NR}^{\text{a11}}\text{R}^{\text{b11}}$ ，其中 R^{a11} 及 R^{b11} 與其所附接之氮共同形成 4 至 6 員雜環烷基，其可視需要經 1 個 $-\text{CO}_2\text{R}'^{\text{d}}$ 基團取代，其中 R'^{d} 係選自：H、(C₁-C₄)烷基及苯甲基；與

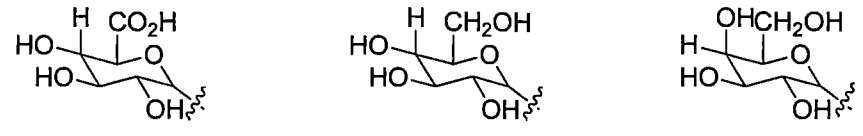
$-\text{OCR}^{\text{a12}}\text{R}^{\text{b12}}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{p2}}$ ，其中 R^{a12} 及 R^{b12} 係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基、苯基、(C₁-C₄)烷氧基、與(C₃-C₆)環烷基，或 R^{a12} 及 R^{b12} 與其所附接之碳共同形成(C₃-C₆)環烷基；及 R^{p2} 係選自：(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷氧基、與苯基；

E. 如下基團：



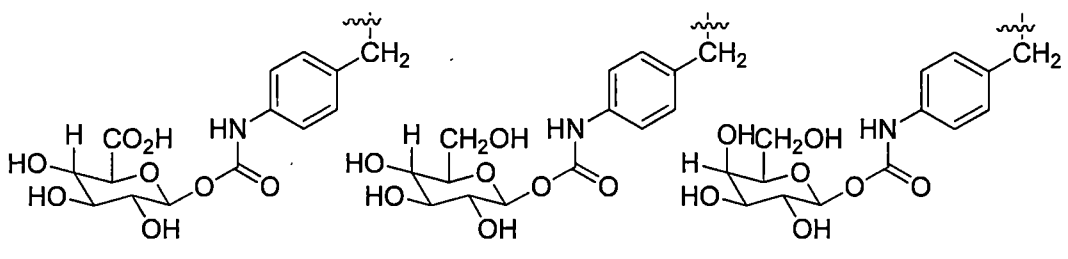
其中 R^{w1} 係選自：苯基、經一個鹵基取代之苯基、與吡啶基；

F. 選自下列之基團：

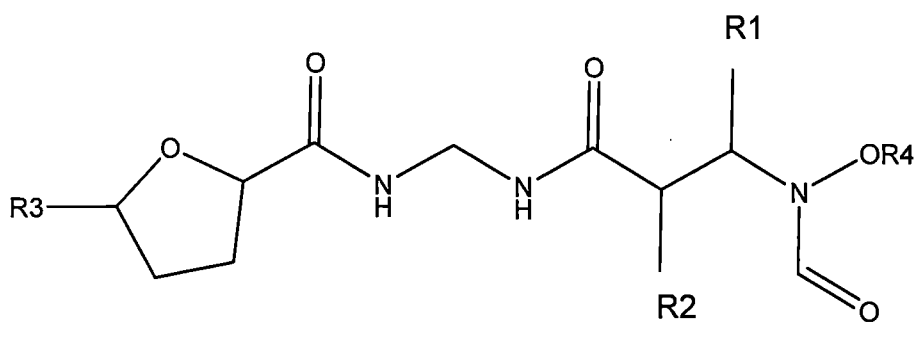


及

G. 選自下列之基團：

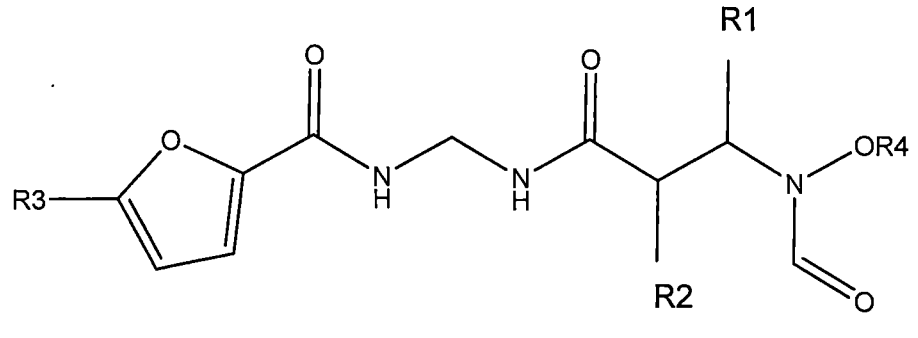


21. 根據申請專利範圍第 20 項之化合物或其鹽，其中該根據式(II)化合物具有式(II)(a)：



(II)(a)。

22. 根據申請專利範圍第 20 項之化合物或其鹽，其中該根據式(II)化合物具有式(II)(b)：



(II)(b)。

23. 根據申請專利範圍第 20 至 22 項中任一項之化合物或其鹽，其中 R1 為 H、甲基、乙基或-CH₂OH。

24. 根據申請專利範圍第 20 至 23 項中任一項之化合物或其鹽，其中 R2 為 H 或可視需要經取代之正戊基、2-乙基丁基、(環戊基)甲基、苯甲基、2-苯基乙基、3-苯基丙基、或 2-萘基乙基。

25. 根據申請專利範圍第 20 至 24 項中任一項之化合物或其鹽，其中：

R1 為 H，及 R2 具有(R)立體化學；或

R1 為-CH₂OH 且具有(S)立體化學，及 R2 具有(R)立體化學；或

R1 為(C₁-C₄)直鏈烷基、或經一個羥基取代之(C₂-C₄)直鏈烷基，且 R1 及 R2 二者均具有(R)立體化學。

26. 根據申請專利範圍第 20 至 25 項中任一項之化合物或其鹽，其中該 R3 苯基及雜芳基取代基中至少一個取代基包含至少一個選自下列之基團：

-CO₂R'，其中 R' 為(C₁-C₄)烷基或苯甲基；

-P(O)R''R''，其中一個 R''係選自：(C₁-C₄)烷氧基；苯甲基氧基；及

-OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z，其中：R^{a5}與 R^{b5}係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基、苯基、(C₁-C₄)烷氧基、與(C₃-C₆)環烷基，或與其所附接之碳共同形成(C₃-C₆)環烷基；及 R^z係選自：(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷氧基、與苯基，及另一個 R''係選自下列基團：-OH；(C₁-C₄)烷基；(C₁-C₄)烷氧基；苯甲基氧基；及

-OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z，其中 R^{a5}及 R^{b5}係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基、苯基、(C₁-C₄)烷氧基、與(C₃-C₆)環烷基，或 R^{a5}及 R^{b5}與其所附接之碳共同形成(C₃-C₆)環烷基；及 R^z係選自：(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷氧基、與苯基；及

-OP(O)R''R''，其中一個 R''係選自：(C₁-C₄)烷氧基；苯甲基氧基；及

-OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z，其中 R^{a5}及 R^{b5}係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基、苯基、(C₁-C₄)烷氧基、與(C₃-C₆)環烷基，或 R^{a5}及 R^{b5}與其所附接之碳共同形成(C₃-C₆)環烷基；及 R^z係選自：(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷氧基、與苯基，及另一個 R''係選自下列基團：-OH；(C₁-C₄)烷基；(C₁-C₄)烷氧基；苯甲基氧基；及

-OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z，其中 R^{a5}及 R^{b5}係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基、苯基、(C₁-C₄)烷氧基、與(C₃-C₆)環烷基，或 R^{a5}及 R^{b5}與其所附接之碳

共同形成(C₃-C₆)環烷基；及 R^z係選自：(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷氧基、與苯基。

27. 根據申請專利範圍第 20 至 25 項中任一項之化合物或其鹽，其中 R' 為 H，及 R'' 係分別獨立選自：OH、(C₁-C₄)烷基、與(C₁-C₄)烷氧基。

28. 根據申請專利範圍第 20 至 27 項中任一項之化合物或其鹽，其中 R₃ 為苯基。

29. 根據申請專利範圍第 20 至 27 項中任一項之化合物或其鹽，其中 R₃ 為經取代之苯基。

30. 根據申請專利範圍第 29 項之化合物或其鹽，其中 R₃ 為苯基，其係經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：-OCH₃、-OC₂H₅、-OC₃H₇、

-OCH(CH₃)₂、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CHF₂、-OC₂H₄- 吡咯啉、-OCH₂CO₂H、-OCH₂C(O)NH₂、-CO₂H、-CH₃、環丙烷-1-羧酸、

-CH₂CO₂H、-C(CH₃)₂CO₂H、-CH(CH₃)CO₂H、-CF₂CO₂H、

-CH₂C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)、-CH₂P(O)(OH)₂、

-CH₂N(CH₃)(CH₂CO₂H)、-CH₂NHCH₂P(O)(OH)₂、-C(NOH)(NH₂)、氰基、

硝基、羥基、-SO₂NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NH(CH₃)、-SO₂CH₃、

-SO₂NHC(O)C₂H₅、-SCH₃、-SC₂H₅、-C(O)OCH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、

-C(O)NHCH₃、-C(O)NH(C₂H₄NH₂)、-C(O)NHC₂H₄N⁺(CH₃)₃、

-C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)、-C(O)NHCH(CO₂H)(C₂H₄CO₂H)、

-C(O)NHCH₂CO₂H、-C(O)N(CH₂CO₂H)₂、-C(O)NHCH₂P(O)(OH)₂、

-C(O)NHC(CH₂OH)₃、氟、-NH₂、-N(CH₃)₂、-P(O)(CH₃)(OC₂H₅)、

-P(O)(OCH₃)₂、-P(O)(CH₃)(OH)、-P(O)(OH)(OCH₃)、及-P(O)(OH)₂。

31. 根據申請專利範圍第 29 項之化合物或其鹽，其中 R₃ 為經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代之苯基：-OC₂H₅、-OCH₂CO₂H、

-C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)、及-P(O)(OH)₂。

32. 根據申請專利範圍第 29 至 31 項中任一項之化合物或其鹽，其中 R₃ 為 3,4-或 3,5-二取代之苯基。

33. 根據申請專利範圍第 29 項之化合物或其鹽，其中 R3 為經乙氧基取代在 3-位置及-P(O)(OH)₂ 或-CO₂H 取代在 4-或 5-位置之苯基。

34. 根據申請專利範圍第 29 項之化合物或其鹽，其中 R3 為經乙氧基取代在 3-位置及-OCH₂CO₂H 或-C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)取代在 4-或 5-位置之苯基。

35. 根據申請專利範圍第 29 項之化合物或其鹽，其中 R3 為經-OCH₂CO₂H 取代在 3-位置及-C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)取代在 4-或 5-位置之苯基。

36. 根據申請專利範圍第 29 項之化合物或其鹽，其中 R3 為經至少一個包含至少一個-CO₂R'基團之取代基取代之苯基，其中 R'為(C₁-C₄)烷基或苯甲基。

37. 根據申請專利範圍第 29 項之化合物或其鹽，其中 R3 為經至少一個包含至少一個選自-P(O)R''R''及-OP(O)R''R''之基團取代之苯基，其中該-P(O)R''R''或-OP(O)R''R''之一個或兩個 R''係分別獨立選自下列所組成之群組中：

(C₁-C₄)烷氧基；苯甲基氧基；及-OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z，其中 R^{a5}與 R^{b5}係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基、苯基、(C₁-C₄)烷氧基、與(C₃-C₆)環烷基，或與其所附接之碳共同形成(C₃-C₆)環烷基；及 R^z係選自：(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷氧基、與苯基。

38. 根據申請專利範圍第 20 至 27 項中任一項之化合物或其鹽，其中 R3 為可視需要經取代之雜芳基。

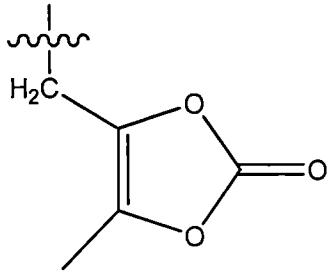
39. 根據申請專利範圍第 38 項之化合物或其鹽，其中 R3 係經 1-3 個分別獨立選自下列之基團取代：-OCH₃、-OC₂H₅、-OC₃H₇、-OCH(CH₃)₂、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂CF₃、-OCH₂CHF₂、-OC₂H₄- 吡咯啉、-OCH₂CO₂H、-OCH₂C(O)NH₂、-CO₂H、-CH₃、環丙烷-1-羧酸、-CH₂CO₂H、-C(CH₃)₂CO₂H、-CH(CH₃)CO₂H、-CF₂CO₂H、-CH₂C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)、-CH₂P(O)(OH)₂、-CH₂N(CH₃)(CH₂CO₂H)、-CH₂NHCH₂P(O)(OH)₂、-C(NOH)(NH₂)、氰基、硝基、羥基、-SO₂NH₂、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂NH(CH₃)、-SO₂CH₃、-SO₂NHC(O)C₂H₅、-SCH₃、-SC₂H₅、-C(O)OCH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、

-C(O)NHCH₃、-C(O)NH(C₂H₄NH₂)、-C(O)NHC₂H₄N⁺(CH₃)₃、
-C(O)NHCH(CO₂H)(CH₂CO₂H)、-C(O)NHCH(CO₂H)(C₂H₄CO₂H)、
-C(O)NHCH₂CO₂H、-C(O)N(CH₂CO₂H)₂、-C(O)NHCH₂P(O)(OH)₂、
-C(O)NHC(CH₂OH)₃、氟、-NH₂、-N(CH₃)₂、-P(O)(CH₃)(OC₂H₅)、
-P(O)(OCH₃)₂、-P(O)(CH₃)(OH)、-P(O)(OH)(OCH₃)、及-P(O)(OH)₂。

40. 根據申請專利範圍第 38 項之化合物或其鹽，其中 R₃ 係經至少一個包含至少一個-CO₂R'基團之取代基取代，其中 R'為(C₁-C₄)烷基或苯甲基。

41. 根據申請專利範圍第 38 項之化合物或其鹽，其中 R₃ 係經至少一個包含至少一個選自下列之基團之取代基取代：-P(O)R''R''與-OP(O)R''R''，其中該 -P(O)R''R''或-OP(O)R''R''中一個或兩個 R''係分別獨立選自下列所組成之群組中：(C₁-C₄)烷氧基；苯甲基氧基；及該-OCR^{a5}R^{b5}OC(O)R^z，其中 R^{a5}及 R^{b5}係分別獨立選自：H、(C₁-C₄)烷基、苯基、(C₁-C₄)烷氧基、與(C₃-C₆)環烷基，或與其所附接之碳共同形成(C₃-C₆)環烷基；及 R^z係選自：(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷氧基、與苯基。

42. 根據申請專利範圍第 20 至 41 項中任一項之化合物或其鹽，其中 R₄ 係選自：-C(O)苯基，其可視需要如申請專利範圍第 20 項之定義經取代；經取代之-C(O)苯基；-C(O)CH₂ 苯基；C(O)第三丁基；-C(O)吡啶基；-COOCH₃；-COO 第三丁基；-CH₂OC(O)第三丁基；-CH₂OPO₃H₂；及如下基團：



43. 一種選自下列所組成之群組中之化合物：

(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸二甲基酯
4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸乙基酯
4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃

-2-基)苯甲酸丁基酯
4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃 -2-基)苯甲酸苯乙基酯
4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃 -2-基)苯甲酸 2-嗎啉基乙基酯
4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃 -2-基)苯甲酸 2-(二甲基胺基)乙基酯
4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃 -2-基)苯甲酸 2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基酯
(S)-3-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲 基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)-4-((異丁醯基氧)甲氧基)-4-側氧基丁 酸
二碳酸(((3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基) 甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷醯基)雙(氧))雙(亞甲基)二異丙基酯
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲 醯基)呋喃-2-基)苯基)磷酸二苯基酯
雙(2-甲基丙酸)(((3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚 醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)磷醯基)雙(氧))雙(亞甲基)酯
(S)-3-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲 基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)-4-側氧基-4-苯氧基丁酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲 基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸雙((異丁醯基氧)甲基)酯
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲 基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸二-第三丁基酯
(S)-4-乙氧基-3-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯 胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)-4-側氧基丁酸
(S)-4-(第三丁氧基)-3-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙 基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)-4-側氧基丁酸
二乙酸(((3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)

甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)苯基)磷鹽基)雙(氧))雙(亞甲基)酯
(S)-4-((苯甲鹽基氧)甲氧基)-3-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲鹽胺基)丙基)庚鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)苯甲鹽胺基)-4-側氧基丁酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲鹽胺基)丙基)庚鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)苯甲鹽胺基)琥珀酸二乙基酯
(S)-3-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲鹽胺基)丙基)庚鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)苯甲鹽胺基)-4-((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基)-4-側氧基丁酸
異丁酸(((3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲鹽胺基)丙基)庚鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)苯基)(羥基)磷鹽基)氧)甲基酯
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲鹽胺基)丙基)庚鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)苯基)磷酸氫(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯
碳酸(((3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲鹽胺基)丙基)庚鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)苯基)(羥基)磷鹽基)氧)甲基酯異丙基酯
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-羥基甲鹽胺基)丙基)庚鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)苯基)磷酸氫苯基酯
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲鹽基氧)甲鹽胺基)丙基)庚鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲鹽胺基)琥珀酸
(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲鹽基氧)甲鹽胺基)丙基)庚鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(2-苯基乙鹽氧基)甲鹽胺基)丙基)庚鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(2-苯基乙鹽氧基)甲鹽胺基)丙基)庚鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)苯甲鹽胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(特戊鹽基氧)甲鹽胺基)丙基)庚鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)苯甲鹽胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(2-羥基苯甲鹽基)氧)甲鹽胺基)丙基)庚鹽胺基)甲基)胺甲鹽基)呋喃-2-基)苯甲鹽胺基)琥珀酸

(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(羧甲氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-11,11-二甲基-3,10-二側氧基-4-戊基-7,9-二氧雜-2,6-二氮雜十二碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((膦醯基氧)甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((膦醯基氧)甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-乙醯氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(羧甲氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(菸醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7,9-二氧雜-2,6-二氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
5-苯基-N-(((R)-2-((R)-1-(N-(特戊醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)呋喃-2-羧醯胺
5-苯基-N-(((R)-2-((R)-1-(N-(2-苯基乙醯氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)呋喃-2-羧醯胺
N-((6R,7R)-6-乙基-5-甲醯基-3,8-二側氧基-7-戊基-2,4-二氧雜-5,9-二氮雜癸烷-10-基)-5-苯基呋喃-2-羧醯胺
N-((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7,9-二氧雜-2,6-二氮雜十一碳烷基)-5-苯基呋喃-2-羧醯胺
N-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)-5-苯基呋喃-2-羧醯胺；及
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸；

(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-羥基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3-羧苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(羧甲氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((1-甲基環丙烷羧基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(2S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((2R)-2-((1R)-1-(N-((2-甲基環丙烷羧基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((6R,7R)-6-乙基-5-甲醯基-3,8-二側氧基-7-戊基-4-氧雜-2,5,9-三氮雜癸烷-10-基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-胺基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(羧甲氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-(甲基胺基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-乙基丁醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3,5-二甲基異𪗇唑-4-羧基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2,4-二甲基菸醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2,2-二苯基乙醯氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-異丙基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸

(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-((二甲基胺甲醯基)氧)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-((二甲基胺甲醯基)氧)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((1-萘甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(羧甲氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-萘甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-(羧甲氧基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-10-苯基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(2S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((2R)-2-((1R)-1-(N-((((S)-1-甲氧基-1-側氧基丙-2-基)胺基)(苯氧基)磷醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-氟-6-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((3-甲基異菸醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸

(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((3,4-二甲氧基苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-丙基戊酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2,4-二甲氧基苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-乙基丁酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-氟-6-甲基苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-乙基丁酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-氟-6-甲基苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(吡咯啉-1-基)苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-異丙基-4-甲氧基苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-氟-2-異丙基苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-甲基苯甲酯基)氧)甲酯胺基)丙基)庚酯胺基)甲基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯甲酯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲酯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲酯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸

(3-乙氧基-5-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-10-苯基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-嗎啉基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(1H-吡唑-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(2-側氧基吡咯啉-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]𐝪咩-7-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-6-((膦醯基氧)甲氧基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3-氟-4-(吡咯啉-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3-(吡咯啉-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-異丙基-4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-氟-2-異丙基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-氟-2-異丙基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(王醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸

(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10-甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-10-苯基-7-氧雜-2,6,9-三氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((3-(吡咯啉-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((3-氟-4-(吡咯啉-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(2-側氧基吡咯啉-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(1H-吡唑-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((膦醯基氧)甲氧基)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-羰基)氧)甲

醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-5-乙氧基苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7,9-二氧雜-2,6-二氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]喹啉-6-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]喹啉-6-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-10,10-二甲基-3,8-二側氧基-4-戊基-7,9-二氧雜-2,6-二氮雜十一碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(2S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲氧基-6-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)四氫呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-異丙基-4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(S)-2-(2-(羧甲氧基)-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((苯基胺甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3,4-二甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((苯基胺甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙

基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-11,11-二甲基-3,10-二側氧基-4-戊基-7,9-二氧雜-2,6-二氮雜十二碳烷基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
N-{[2-(羧甲氧基)-4-(5-{[(4R,5R)-5-乙基-6-甲醯基-9,12,12-三甲基-3,8,10-三側氧基-4-戊基-7,11-二氧雜-2,6,9-三氮雜十三碳烷-1-基]胺甲醯基})呋喃-2-基)苯基]羰基}-L-天冬胺酸
(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2,4-二甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(3-乙氧基-5-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-嗎啉基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯基)膦酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-異丙基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2,4-二甲基菸醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-氟-2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((哌啶-4-羰基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(三氟甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-硝基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-羥基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-氟-4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀

酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
((4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)甲基)膦酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-(三氟甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((3-(1H-吡咯-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(N-甲基甲基磺醯胺基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(1H-吡唑-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(1H-咪唑-1-基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
((2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)甲基)膦酸
((2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-甲氧基-2-甲基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)甲基)膦酸
((2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-(嗎啉基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)甲基)膦酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-(((R)-2-((R)-1-(N-((4-(2-(2-羥基乙氧基)乙氧基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
二氫磷酸(4R,5R)-4-乙基-3-甲醯基-6,10-二側氧基-5-戊基-10-(5-苯基呋喃

-2-基)-2-氧雜-3,7,9-三氮雜癸基酯
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-6-(磷醯基氧)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-(苯甲醯基氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((苯基胺甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-溴-4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-氯-4-甲氧基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(甲基胺基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-胺基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((4-(胺基甲基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((2-甲基-4-硝基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((3-胺基苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((3-(二甲基胺基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)-2-乙氧基苯甲醯胺基)琥珀酸
(S)-2-(2-乙氧基-4-(5-((((R)-2-((R)-1-(N-((3-(甲基胺基)苯甲醯基)氧)甲醯胺基)丙基)庚醯胺基)甲基)胺甲醯基)呋喃-2-基)苯甲醯胺基)琥珀酸

或其鹽。

44. 根據前述申請專利範圍中任一項之化合物或其鹽，其中該鹽為醫藥上可接受之鹽。

45. 一種醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第 44 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。
46. 一種為有需要之人類治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關之疾病之方法，其包括對該人類投與醫療有效量之根據申請專利範圍第 44 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。
47. 根據申請專利範圍第 44 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關之疾病。
48. 根據申請專利範圍第 44 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於醫療。
49. 一種以根據申請專利範圍第 44 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽於製造供治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關之疾病之醫藥上之用途。
50. 一種組成物，其包含 a)根據申請專利範圍第 44 項之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽；及 b)組合搭檔。
51. 一種為有需要之人類治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關之疾病之方法，其包括對該人類投與醫療有效量之 a)根據申請專利範圍第 44 項之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽；及 b)組合搭檔。
52. 一種含 a)根據申請專利範圍第 44 項之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽；及 b)組合搭檔之組合。
53. 一種組成物，其係由根據申請專利範圍第 44 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種醫藥上可接受之賦形劑組合形成。
54. 一種為有需要之人類治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關之疾病之方法，其包括對該人類投與醫療有效量之根據申請專利範圍第 45 或 53 項之組成物。
55. 根據申請專利範圍第 45 或 53 項之組成物，其係用於治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關之疾病。
56. 根據申請專利範圍第 45 或 53 項之組成物，其係用於醫療。
57. 一種以根據申請專利範圍第 45 或 53 項之組成物於製造供治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關之疾病之醫藥上之用途。

58. 一種組成物，其包含 a)根據申請專利範圍第 45 或 53 項之組成物；及 b)組合搭檔。
59. 一種為有需要之人類治療與 BMP1、TLL1 及/或 TLL2 活性相關之疾病之方法，其包括對該個體投與療有效量之 a)根據申請專利範圍第 45 或 53 項之組成物；及 b)組合搭檔。
60. 一種含 a)根據申請專利範圍第 45 或 53 項之組成物；及 b)組合搭檔之組合。
61. 根據申請專利範圍第 46、47、49、51、54、55、57 及 59 項中任一項之方法、化合物、組成物或用途，其中與 BMP1、TLL1 與/或 TLL2 活性相關之疾病係選自與心臟、肺、腎、肝、眼睛、皮膚、骨骼肌、脈管、或神經系統之病理性纖維化病症有關之疾病。
62. 根據申請專利範圍第 61 項之方法、化合物、組成物或用途，其中該疾病係選自：心肌梗塞、心臟衰竭、心律不整、肥大型心肌病變、慢性阻塞性肺病、原發性肺纖維變性、糖尿病性腎病變、急性後腎損傷、慢性腎臟病、移植後移植功能延遲、肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎、青光眼、角膜瘢痕形成、肌肉萎縮、瘢痕瘤、傷口癒合、沾黏、蟹足腫、結疤、中風、膠原蛋白脈管疾病、全身紅斑性狼瘡、類風濕關節炎、硬皮症、脊柱損傷、及多發性硬化。
63. 根據申請專利範圍第 46、47、49、51、54、55、57 及 59 項中任一項之方法、化合物、組成物或用途，其中與 BMP1、TLL1 與/或 TLL2 活性相關之疾病係選自特徵在於肌肉功能與/或質量降低之肌肉疾病。
64. 根據申請專利範圍第 63 項之方法、化合物、或用途，其中該肌肉疾病係選自：肌肉萎縮、肌少症、及與心臟衰竭、慢性腎臟病、慢性阻塞性肺病、癌症、或年老有關之惡病質。