I875749

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I875749 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：109111554 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 04 月 06 日

(51)Int. Cl.： ***C07D401/14 (2006.01)*** ***C07D403/14 (2006.01)***
A61K31/4523 (2006.01) ***A61K31/4025 (2006.01)***
A61P35/00 (2006.01) ***A61P37/00 (2006.01)***

(30)優先權：2019/04/05 美國 62/830,095
2019/04/12 美國 62/833,331
2019/05/31 美國 62/855,259
2019/06/12 美國 62/860,512
2019/07/17 美國 62/875,362
2019/07/22 美國 62/877,051
2019/08/16 美國 62/887,872
2019/10/25 美國 62/926,127
2019/11/08 美國 62/932,957
2019/12/06 美國 62/944,810
2019/12/12 美國 62/947,310
2019/12/17 美國 62/949,053
2020/01/30 美國 62/967,921

(71)申請人：美商凱麥拉醫療公司 (美國) KYMERA THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：麥諾菲 聶羅 MAINOLFI, NELLO (US) ；紀南 JI, NAN (CN) ；楊賓 YANG, BIN (CN) ；張宜 ZHANG, YI (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2004/0138189A1 US 2018/0134684A1

WO 2019/060742A1

期刊 Haibin Zhou, et al. "Structure-Based Discovery of SD-36 as a Potent, Selective, and Efficacious PROTAC Degrader of STAT3 Protein." J Med Chem. 62(24): 2019 Dec 26; 11280-11300.

審查人員：唐韶璞

申請專利範圍項數：33 項 圖式數：21 共 1360 頁

(54)名稱

STAT 降解劑及其用途

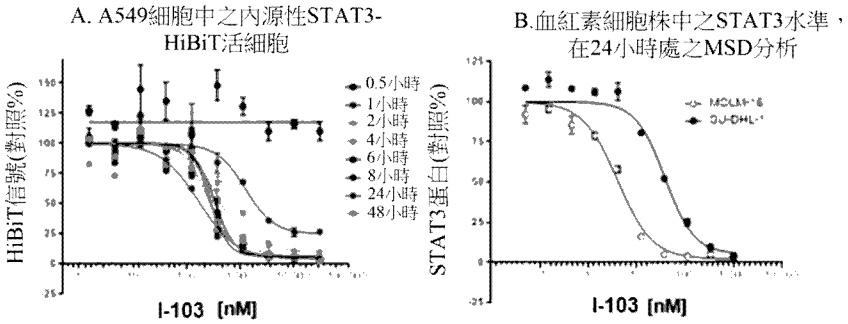
(57)摘要

本發明提供化合物、其組合物及其使用方法。

The present invention provides compounds, compositions thereof, and methods of using the same.

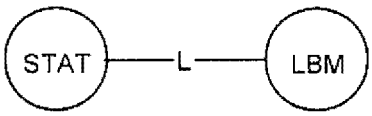
指定代表圖：

在多種細胞系統中藉由I-103之STAT3降解



【圖3】

特徵化學式：



I

公告本

I875749

【發明摘要】

【中文發明名稱】

STAT降解劑及其用途

【英文發明名稱】

STAT DEGRADERS AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供化合物、其組合物及其使用方法。

【英文】

The present invention provides compounds, compositions thereof, and methods of using the same.

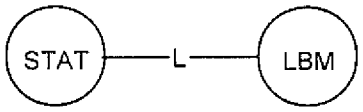
【指定代表圖】

圖3

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

STAT降解劑及其用途

【英文發明名稱】

STAT DEGRADERS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於適用於經由藉由根據本發明之化合物進行泛素化及/或降解而調節一或多種信號轉導子及轉錄活化子(「STAT」)的化合物及方法。本發明亦提供包含本發明化合物之醫藥學上可接受之組合物及使用該等組合物治療各種病症之方法。

【先前技術】

【0002】 泛素-蛋白酶體路徑(UPP)為調節關鍵調節蛋白及降解錯誤摺疊或異常蛋白之重要路徑。UPP為多個細胞過程之中心，且若缺乏或不平衡，則其引起多種疾病之發病機制。將泛素共價連接至特定蛋白受質係經由E3泛素連接酶之作用達成。

【0003】 存在超過600種促進不同蛋白質之活體內泛素化的E3泛素連接酶，其可分成四個家族：HECT-域E3s、U-盒(U-box) E3s、單體RING E3s及多-次單位E3s。一般參見Li等人(PLOS One, 2008, 3, 1487)，標題「Genome-wide and functional annotation of human E3 ubiquitin ligases identifies MULAN, a mitochondrial E3 that regulates the organelle's dynamics and signaling.」；Berndsen等人(Nat. Struct. Mol. Biol., 2014, 21, 301-307)，標題「New insights into ubiquitin E3 ligase mechanism」；Deshaies等人(Ann. Rev. Biochem., 2009, 78, 399-

434)，標題「RING domain E3 ubiquitin ligases.」；Spratt等人(Biochem. 2014, 458, 421-437)，標題「RBR E3 ubiquitin ligases: new structures, new insights, new questions」；及Wang等人(Nat. Rev. Cancer., 2014, 14, 233-347)，標題「Roles of F-box proteins in cancer」。

【0004】 UPP在多種基礎細胞過程，包括調節細胞週期、調節細胞表面受體及離子通道及抗原呈遞中重要的短壽命及調節蛋白之降解中起關鍵作用。該路徑已牽涉到若干形式之惡性腫瘤、若干遺傳病(包括囊腫性纖維化、安裘曼氏症候群(Angelman's syndrome)及利德爾症候群(Liddle syndrome))之發病機制、免疫監視/病毒發病機制及肌肉萎縮之病理學。許多疾病與異常UPP相關且不利地影響細胞週期及分裂、細胞對應激及細胞外調節劑之反應、神經元網路之形態發生、細胞表面受體之調節、離子通道、分泌路徑、DNA修復及細胞器之生物發生。

【0005】 該過程之偏差最近已牽涉到若干疾病(遺傳性及獲得性)之發病機制。此等疾病主要屬於兩組：(a)由功能喪失與某些蛋白之所得穩定化產生之疾病，及(b)由功能獲得，亦即蛋白標靶之異常或加速降解產生之疾病。

【0006】 UPP用於誘導選擇性蛋白降解，包括使用融合蛋白對目標蛋白及合成小分子探針進行人工泛素化，以誘導蛋白酶體依賴性降解。由結合目標蛋白之配位體及E3泛素連接酶配位體構成之雙官能化合物經由將所選蛋白募集至E3泛素連接酶及後續泛素化而誘導所選蛋白之蛋白酶體介導之降解。此等類藥物分子使得有可能暫時控制蛋白表現。此類化合物能夠在添加至細胞或向動物或人類投與時誘導所關注蛋白之不活化，且可適用作生物化學試劑且產生藉由移除致病或致癌蛋白而治療疾病之新範

式(Crews C, Chemistry & Biology, 2010, 17(6):551-555；Schnnekloth JS Jr., Chembiochem, 2005, 6(1):40-46)。

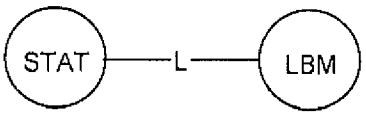
【0007】 此項技術中仍需要針對疾病，尤其是增生及癌症，諸如乳癌的有效治療。然而，非特異性作用，及不能一起靶向及調節某些類別之蛋白質，諸如轉錄因子仍為開發有效抗癌劑之障礙。因此，利用E3連接酶介導之蛋白降解來靶向癌症相關蛋白(諸如信號轉導子及轉錄活化子(「STAT」))之小分子治療劑作為治療劑有前景。因此，仍需要尋找為適用作治療劑之STAT降解劑的化合物。

【發明內容】

【0008】 本申請案係關於新穎雙官能化合物，其用以將STAT蛋白募集至E3泛蛋白連接酶以進行降解，及其製備方法及用途。特定言之，本發明提供雙官能化合物，其適用作STAT蛋白之靶向泛素化的調節劑，該等STAT蛋白接著由如本文所述之雙官能化合物降解及/或以其他方式抑制。亦提供單價化合物，其適用作STAT蛋白之靶向泛素化的誘導劑，該等STAT蛋白接著由如本文所述之單價化合物降解及/或以其他方式抑制。本文所提供之化合物之優勢為大範圍的藥理學活性係可能的，與STAT蛋白之降解/抑制一致。另外，本說明書提供使用有效量的如本文所述之化合物來治療或改善疾病病況，諸如癌症，例如乳癌之方法。

【0009】 本申請案另外係關於經由使用雙官能分子，包括將塞勒布隆(cereblon)結合部分連接至結合STAT蛋白之配位體的雙官能分子來靶向降解STAT蛋白。

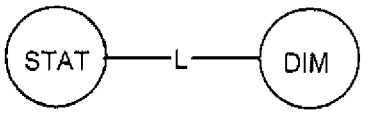
【0010】 現已發現本發明化合物及其醫藥學上可接受之組合物作為STAT蛋白之降解劑有效。此類化合物具有通式**I**：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中各變數如本文所定義及描述。

【0011】 現亦已發現本發明化合物及其醫藥學上可接受之組合物作為STAT蛋白之降解劑有效。此類化合物具有通式**II**：



II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中各變數如本文所定義及描述。

【0012】 本發明化合物及其醫藥學上可接受之組合物適用於治療與涉及STAT蛋白之信號傳導路徑之調節相關的多種疾病、病症或病況。此類疾病、病症或病況包括本文所述之彼等疾病、病症或病況。

【0013】 本發明提供之化合物亦適用於研究生物及病理現象中之STAT蛋白；研究身體組織中存在之細胞內信號轉導路徑；及比較評估細胞循環、轉移、血管生成及免疫細胞逃逸之新STAT抑制劑或STAT降解劑或其他調節劑(活體外或活體內)。

【圖式簡單說明】

【0014】 圖1展示**I-1**與STAT3及E3連接酶之結合IC_{50} (μM)。

【0015】 圖2包括**I-1**之AlphaLISA分析(A)及A549溶解物(B)之結果的影像，表明有效三元複合物形成及STAT3泛素化。

【0016】 圖3包括展示A549中之內源性STAT3-HiBiT活細胞分析之結果的圖形影像，(A)在0.5、1、2、4、6、8、24及48小時處之HiBiT信號(對照%)(y軸)相對於**I-103**濃度(nM)(x軸)及在24小時處之血紅素細胞株MOLM-16及SU-DHL-1中之STAT3水準之MSD分析，(B) STAT3蛋白(對

照%)(Y軸)相對於**I-103**濃度(nM)(x軸)。

【0017】 圖4包括在8小時處之MOLM-16 (AML)及SU-DHL-1 (ALCL)中之深度串聯質量標籤(TMT)蛋白質體散佈圖的影像，其展示-Log10 p值(y軸)及DMSO中之30 nM及100 nM **I-103**處之Log2倍數變化(x軸)。

【0018】 圖5包括展示在24小時處之SU-DHL-1細胞中之RT-qPCR之結果的圖形影像及表格，(A)針對STAT3、SOCS3及PDL-1基因之mRNA水準(對照%)相對於**I-103**濃度(nM)(x軸)及4天處之CellTiterGlo (CTG)細胞活力，(B)針對MOLM-16及SU-DHL-1細胞株之生長抑制(對照%)相對於**I-103**濃度(nM) (x軸)。亦展示在24小時處之MOLM-16及SU-DHL-1細胞株中之MSD降解DC_{50} (nM)的結果。

【0019】 圖6包括使用**I-103**進行STAT3及pSTAST3降解之MOLM-16及SU-DHL-1腫瘤異種移植結果的圖形影像，(A) NOD/SCID小鼠中之功效，(B)針對媒劑、25 mg/kg IP QD及50及100 mg/kg SC BIW給藥、STAT3及pSTAT3降解之腫瘤體積中值(mm^3)相對於天(隨機分組後)，(C)針對NOD/SCID小鼠中之媒劑、25 mpk QD×2 (給藥後24小時)及50 mpk QD×1 (給藥後48小時)功效的STAT3及pSTAT3 (相對STAT3/肌動蛋白)(左y軸)及血漿濃度(μM)(右y軸)，(D)針對媒劑、25 mg/kg IP (2天給藥/5天停藥)、50 mg/kg IP QW、50 mg/kg IP Q2D及50 mg/kg IP (2天給藥/5天停藥)給藥之腫瘤體積中值(mm^3)相對於天數(隨機分組後)，及NOC/SCID小鼠中觀測到的體重變化，(E)針對媒劑、50 mg/kg IP QW、50 mg/kg IP Q2D及50 mg/kg IP (2天給藥/5天停藥)給藥。

【0020】 圖7描繪在用**I-103**進行24小時處理時觀測到的STAT3減少

(A)，藉由**I-103**對增殖之時間依賴性抑制(B)，用**I-103**處理使得48小時處之活化凋亡蛋白酶3增加，導致細胞死亡(C)，及在用**I-103**處理之情況下觀測到的subG1細胞增加(D)。

【0021】 圖8描繪使用**I-103**使STAT3減少90%對於誘導SU-DHL-1細胞凋亡及抑制細胞生長係必需的。

【0022】 圖9描繪展示**I-111**降解HDLM-2細胞株中之突變STAT3 (STAT D661Y)的劑量反應曲線。

【0023】 圖10描繪在24小時(A)及48小時(B)處用**I-103**進行洗出研究的結果。

【0024】 圖11描繪在異位過度表現之HEK293細胞中使用**I-83** (3 μM，24小時)來降低STAT3突變體中之STAT3的降解結果，其展示針對WT、D661Y (SH2)、D661V (SH2)、Y640F (SH2)及K392R (DBD)突變體(x軸)之Flag-STAT3水準(%DMSO)(y軸)。

【0025】 圖12描繪展示**I-83**降解HDLM-2細胞株中之突變STAT3 (STAT D661Y)的劑量反應曲線。

【0026】 圖13包括在8小時處之SU-DHL-1 (ALCL)中之深度串聯質量標籤(TMT)蛋白質體散佈圖的影像，其展示-Log10 p值(y軸)及DMSO中之150 nM、350 nM及3.5 μM **I-174**處之Log2倍數變化(x軸)。

【0027】 圖14描繪劑量反應曲線及DC_{50}結果，其展示**I-174**及**I-94**介導多個ALK+ ALCL細胞株中之降解。

【0028】 圖15描繪劑量反應曲線及IC_{50}結果，其展示**I-174**及**I-94**抑制SU-DHL-1細胞中STAT3介導之SOCS3及PD-L1之基因表現。

【0029】 圖16描繪劑量反應曲線，其展示**I-174**及**I-94**介導多個

ALK+ ALCL細胞株中之生長抑制。

【0030】 圖17描繪使用**I-174**及**I-94**使STAT3減少90%對於誘導SU-DHL-1細胞凋亡及抑制細胞生長係必需的。

【0031】 圖18描繪藉由**I-174**進行洗出研究之結果，其展示在SU-DHL-1細胞中，在4天之後的強力生長抑制及潛在細胞死亡(24小時洗出)及在4天之後的完全生長抑制及細胞死亡(48小時洗出)。

【0032】 圖19描繪使用**I-174**進行STAT3降解之ALK+ ALCL SU-DHL-1小鼠異種移植及K_D結果，針對媒劑、2.5、5、10及25 mg/kg (mpk)給藥之腫瘤體積中值(mm^3)相對於天數(隨機分組後)。

【0033】 圖20包括使用**I-174**進行STAT3降解之ALK+ ALCL SUP-M2異種移植結果，針對媒劑、3 mg/kg IV 2天給藥/5天停藥、10 mg/kg IV 2天給藥/5天停藥、30 mg/kg IV 2天給藥/5天停藥及30 mg/kg IC QW給藥之腫瘤體積中值(mm^3)相對於天數(隨機分組後)(上圖)，及針對動物FD 10 mg/kg 2天給藥/5天停藥及30 mg/kg 2天給藥/5天停藥之體重(g)相對於天數(隨機分組後)(下圖)。

【0034】 圖21描繪使用**I-174**及**I-94**在A549細胞中進行STAT3-HiBiT活細胞分析的劑量反應曲線，在0.5、1、2、4、6、8、24及48小時處之STAT3蛋白(對照%)(y軸)相對於化合物濃度(nM)(x軸)。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

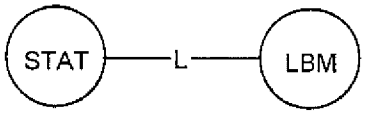
【0035】 本申請案主張2019年4月5日申請之美國臨時申請案第62/830,095號、2019年4月12日申請之美國臨時申請案第62/833,331號、2019年5月31日申請之美國臨時申請案第62/855,259號、2019年6月12日

申請之美國臨時申請案第62/860,512號、2019年7月17日申請之美國臨時申請案第62/875,362號、2019年7月22日申請之美國臨時申請案第62/877,051號、2019年8月16日申請之美國臨時申請案第62/887,872號、2019年10月25日申請之美國臨時申請案第62/926,127號、2019年11月8日申請之美國臨時申請案第62/932,957號、2019年12月6日申請之美國臨時申請案第62/944,810號、2019年12月12日申請之美國臨時申請案第62/947,310號、2019年12月17日申請之美國臨時申請案第62/949,053號、2020年1月30日申請之美國臨時申請案第62/967,921號之權益，其內容各自特此以引用之方式併入。

1. 本發明之某些實施例的整體描述：

【0036】 本發明化合物及其組合物適用作一或多種STAT蛋白之降解劑及/或抑制劑。在一些實施例中，所提供化合物降解及/或抑制STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B或STAT6中之一或多者。

【0037】 在某些實施例中，本發明提供一種式**I**化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

STAT為能夠結合至STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B或STAT6中之一或多者的STAT結合部分；

L為將STAT連接至LBM之二價部分；且

LBM為連接酶結合部分。

【0038】 在某些實施例中，本發明提供一種式**II**化合物，

II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

STAT為能夠結合至STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B或STAT6中之一或多者的STAT結合部分；

L為將STAT連接至DIM之二價部分；且

DIM為降解誘導部分。

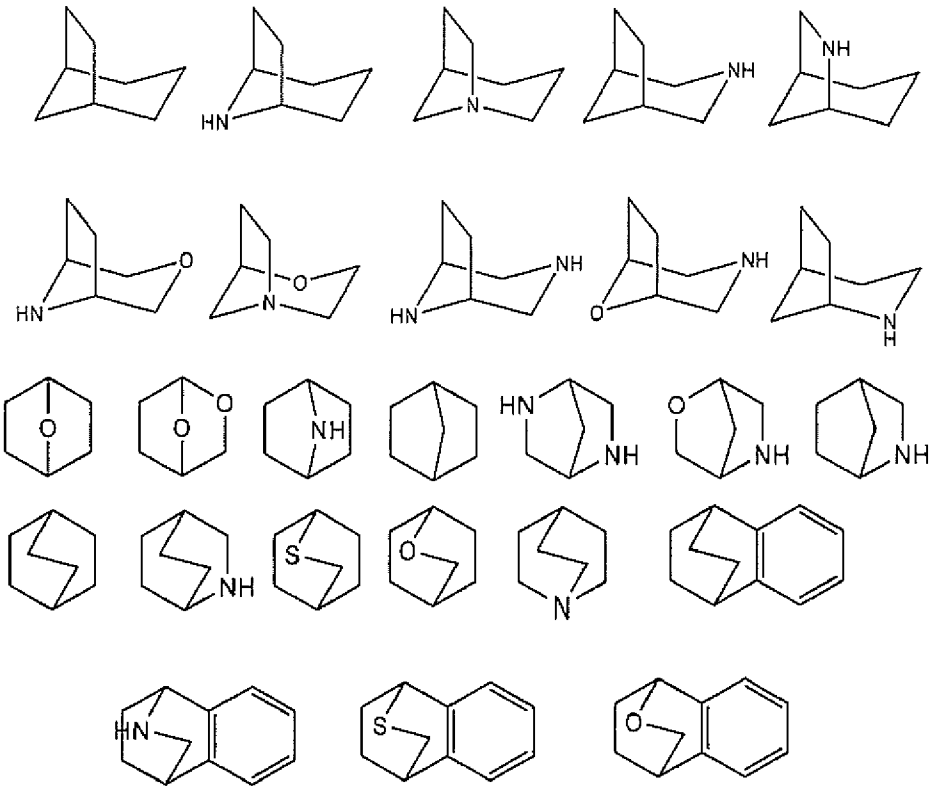
2. 化合物及定義：

【0039】 本發明化合物包括在本文中一般描述，且藉由本文所揭示之類別、子類及種類進一步說明之彼等化合物。如本文所用，除非另有指示，否則以下定義應適用。出於本發明之目的，化學元素係根據元素週期表(Periodic Table of the Elements), CAS版, Handbook of Chemistry and Physics, 第75版來鑑別。另外，有機化學之一般原理描述於「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999及「March's Advanced Organic Chemistry」, 第5版, 編者：Smith, M.B.及March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001，其全部內容特此以引用之方式併入。

【0040】 如本文所用，術語「脂族基(aliphatic/aliphatic group)」意謂完全飽和或含有一或多個不飽和單元之直鏈(亦即，未分支)或分支鏈、經取代或未經取代之烴鏈，或完全飽和或含有一或多個不飽和單元，但不為芳族基之單環烴或雙環烴(在本文中亦稱為「碳環」、「環脂族基」或「環烷基」)，其與分子之其餘部分具有單一連接點。除非另外指定，否則脂族基含有1-6個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基含有1-5個脂

族碳原子。在其他實施例中，脂族基含有1-4個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基含有1-3個脂族碳原子，且在其他實施例中，脂族基含有1-2個脂族碳原子。在一些實施例中，「環脂族基」(或「碳環」或「環烷基」)係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元，但不為芳族基之單環C_3-C_6烴，其與分子剩餘部分具有單一連接點。在一些實施例中，碳環可為5-12員雙環、橋連雙環或螺環。碳環可包括一或多個側氧基(=O)或硫酮基(=S)取代基。適合之脂族基包括但不限於直鏈或分支鏈、經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基及其混合物，諸如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。

【0041】 如本文所用，術語「橋連雙環」係指具有至少一個橋鍵的任何雙環系統，亦即碳環或雜環，飽和或部分不飽和。如IUPAC所定義，「橋鍵」為多個原子或一個原子之非分支鏈或連接兩個橋頭之價鍵，其中「橋頭」為鍵結至三個或三個以上骨架原子(除氫以外)之環系統之任何骨架原子。在一些實施例中，橋連雙環基團具有7至12個環成員及0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子。此類橋連雙環基團為此項技術中所熟知，且包括在下文中闡述之彼等基團，其中各基團在任何可取代碳或氮原子處與分子之其餘部分連接。除非另外說明，否則橋連雙環基團視情況經一或多個如關於脂族基闡述之取代基取代。或者或另外，橋聯雙環基團之任何可取代氮視情況經取代。例示性橋連雙環包括：



【0042】 術語「低碳數烷基」係指C_{1-4}直鏈或分支鏈烷基。例示性低碳數烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基及第三丁基。

【0043】 術語「低碳數鹵烷基」係指經一或多個鹵素原子取代之C_{1-4}直鏈或分支鏈烷基。

【0044】 術語「雜原子」意謂氧、硫、氮、磷或矽中之一或多者(包括：氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級銨化形式；或雜環之可經取代氮，例如N (如在3,4-二氫-2*H*-吡咯基中)、NH (如在吡咯啶基中)或NR^+ (如在N經取代之吡咯啶基中))。

【0045】 如本文所用，術語「不飽和」意謂部分具有一或多個不飽和單元。

【0046】 如本文所使用，術語「二價C_{1-8} (或C_{1-6})飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈」係指如本文所定義為直鏈或分支鏈之二價伸烷基、伸烯基及伸炔基鏈。

【0047】 術語「伸烷基」係指二價烷基。「伸烷基鏈」為聚亞甲基，亦即-$(CH_2)_n$-，其中n為正整數，較佳為1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。經取代伸烷基鏈為聚亞甲基，其中一或多個亞甲基氫原子經取代基置換。適合取代基包括下文關於經取代之脂族基所述之彼等取代基。

【0048】 術語「伸烯基」係指二價烯基基團。經取代之伸烯基鏈為含有至少一個雙鍵之聚亞甲基基團，其中一或多個氫原子經取代基置換。適合取代基包括下文關於經取代之脂族基所述之彼等取代基。

【0049】 如本文所用，術語「環伸丙基」係指以下結構之二價環丙基： 。

【0050】 術語「鹵素」意指F、Cl、Br或I。

【0051】 單獨使用或作為較大部分的一部分，如在「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」中使用之術語「芳基」係指具有總共5至14個環成員之單環或雙環環系統，其中系統中之至少一個環為芳族且其中系統中之各環含有3至7個環成員。術語「芳基」可與術語「芳環」互換使用。在本發明之某些實施例中，「芳基」係指包括但不限於苯基、聯苯基、萘基、蒽基及其類似基團之芳環系統，其可帶有一或多個取代基。如本文中所用，在術語「芳基」範疇內亦包括芳環稠合至一或多個非芳族環中之基團，諸如二氫茚基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘醯亞胺基、啡啶基或四氫萘基及其類似基團。

【0052】 單獨或作為較大部分之一部分使用的術語「雜芳基「及「雜芳-」(例如「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」)係指具有5至10個環原子，較佳5、6或9個環原子；具有6、10或14個在環狀陣列中共用之π電子；且除碳原子以外具有1至5個雜原子的基團。術語「雜原子」係指氮、

氧或硫，且包括氮或硫之任何氧化形式；及鹼性氮之任何四級銨化形式。雜芳基包括但不限於噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲嗪基、嘌呤基、喏啶基及喋啶基。如本文所使用，術語「雜芳基」及「雜芳-」亦包括雜芳環稠合至一或多個芳基、環脂族或雜環基環之基團，其中自由基或連接點在雜芳環上。非限制性實例包括吲哚基、異吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、啐啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喏啉基、4H-喹嗪基、咔唑基、吖啶基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。雜芳基可為單環或雙環。術語「雜芳基」可與術語「雜芳環」、「雜芳基」或「雜芳族」互換使用，該等術語中之任一者包括視情況經取代之環。術語「雜芳烷基」係指經雜芳基取代之烷基，其中烷基及雜芳基部分獨立地視情況經取代。

【0053】 如本文所用，術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基(heterocyclyl)」、「雜環基(heterocyclic radical)」及「雜環(heterocyclic ring)」可互換使用且係指穩定5至7員單環或7-10員雙環雜環部分，其為飽和或部分不飽和的，且除碳原子以外具有一或多個，較佳一至四個如上所定義之雜原子。當關於雜環之環原子使用時，術語「氮」包括經取代之氮。舉例而言，在具有0-3個選自氧、硫或氮之雜原子之飽和或部分不飽和環中，氮可為N (如在3,4-二氫-*2H*-吡咯基中)、NH (如在吡咯啶基中)或$^{+}$NR (如在*N*-取代吡咯啶基中)。

【0054】 雜環可在任何雜原子或碳原子處附接至其側基，從而產生

穩定結構，且任何環原子可視情況經取代。該等飽和或部分不飽和雜環基團之實例包括但不限於四氫呋喃基、四氫噻吩基吡咯啶基、哌啶基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、噁唑啶基、哌嗪基、二氧雜環己烷基、二氧戊環基、二氮呯基、噁氮呯基、噻環氮己三烯基、嗎啉基及口昆啶基。術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基(heterocyclyl)」、「雜環基環(heterocyclyl ring)」、「雜環基(heterocyclic group)」、「雜環部分(heterocyclic moiety)」及「雜環基(heterocyclic radical)」可在本文中互換使用，且亦包括雜環基環稠合至一或多個芳基、雜芳基或環脂族環之基團，諸如二氫吲哚基、3H-吲哚基、口克烷基、啡啶基或四氫喹啉基。在一些實施例中，雜環可為5-12員雙環、橋連雙環或螺環。雜環可包括一或多個側氧基(=O)或硫酮基(=S)取代基。術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基，其中烷基及雜環基部分獨立地視情況經取代。

【0055】 如本文中所使用之術語「部分不飽和」係指包括至少一個雙鍵或參鍵之環部分。術語「部分不飽和」意欲涵蓋具有多個不飽和位點之環，但並不意欲包括如本文所定義之芳基或雜芳基部分。

【0056】 如本文所述，本發明化合物可含有「視情況經取代」的部分。一般而言，術語「經取代」無論前面是否有術語「視情況」均意謂指示部分之一或多個氫經適合之取代基置換。除非另外指示，否則「視情況經取代」之基團可在該基團之每個可取代位置處具有適合取代基，且當任何給定結構中之多個位置可經多個選自指定基團之取代基取代時，在每一位置處之取代基可相同或不同。由本發明設想之取代基之組合較佳為使得形成穩定或化學上可行之化合物的彼等取代基組合。如本文所用之術語「穩定」係指在經歷容許產生、偵測其，且在某些實施例中，回收、純化

其及將其用於本文所揭示之目的中之一或多者的條件時不實質上改變之化合物。

【0057】「視情況經取代」之基團的可取代碳原子上之適合單價取代基獨立地為鹵素；$-(CH_2)_{0-4}R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$；$-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$，$-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$；$-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}Ph$，其可經$R^\circ$取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$，其可經$R^\circ$取代；-CH=CHPh，其可經$R^\circ$取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基，其可經$R^\circ$取代；$-NO_2$；-CN；$-N_3$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)C(S)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$；$-C(S)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$；$-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$；$-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$，$SC(S)SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$；$-C(S)NR^\circ_2$；$-C(S)SR^\circ$；$-SC(S)SR^\circ$，$-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$；$-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$；$-C(O)C(O)R^\circ$；$-C(O)CH_2C(O)R^\circ$；$-C(NOR^\circ)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$；$-S(O)_2NR^\circ_2$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$；$-N(OR^\circ)R^\circ$；$-C(NH)NR^\circ_2$；$-P(O)_2R^\circ$；$-P(O)R^\circ_2$；$-OP(O)R^\circ_2$；$-OP(O)(OR^\circ)_2$；$SiR^\circ_3$；$-(C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基$)O-N(R^\circ)_2$；或$-(C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基$)C(O)O-N(R^\circ)_2$，其中各$R^\circ$可如下文所定義地經取代且獨立地為氫、$C_{1-6}$脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$、$-CH_2$-(5-6員雜芳環)或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳環，或不管以上定義，兩個獨立出現之R°與其一或多個插入原子一

起形成具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3-12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環，其可如下文所定義地經取代。

【0058】 R° (或由兩個獨立出現之R°連同其插入原子形成之環)上之適合之單價取代基獨立地為鹵素、$-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$、-(鹵基$R^{\bullet}$)、$-(CH_2)_{0-2}OH$、$-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$、-O(鹵基$R^{\bullet}$)、-CN、$-N_3$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}SH$、$-(CH_2)_{0-2}NH_2$、$-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$、$-NO_2$、$-SiR^{\bullet}_3$、$-OSiR^{\bullet}_3$、$-C(O)SR^{\bullet}$、-($C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基)$C(O)OR^{\bullet}$或$-SSR^{\bullet}$，其中各$R^{\bullet}$未經取代或當前面具有「鹵基」時僅經一或多個鹵素取代，且獨立地選自C_{1-4}脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳環。R°之飽和碳原子之適合之二價取代基包括=O及=S。

【0059】 「視情況經取代之」基團之飽和碳原子上之適合之二價取代基包括以下：=O、=S、$=NNR^{*}_2$、$=NNHC(O)R^{*}$、$=NNHC(O)OR^{*}$、$=NNHS(O)_2R^{*}$、$=NR^{*}$、$=NOR^{*}$、$-O(C(R^{*}_2))_{2-3}O-$或$-S(C(R^{*}_2))_{2-3}S-$，其中各單獨出現之R^{*}選自氫；可如下文所定義地經取代之C_{1-6}脂族基；或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之5-6員飽和、部分不飽和或芳環。結合至「視情況經取代」基團之鄰接可取代碳之適合之二價取代基包括：$-O(CR^{*}_2)_{2-3}O-$，其中各單獨出現之R^{*}係選自氫、可如下所定義地經取代之C_{1-6}脂族或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之未經取代5-6員飽和、部分不飽和或芳環。

【0060】 R^{*}之脂族基上之適合之取代基包括鹵素、$-R^{\bullet}$、-(鹵基$R^{\bullet}$)、-OH、$-OR^{\bullet}$、-O(鹵基$R^{\bullet}$)、-CN、-C(O)OH、$-C(O)OR^{\bullet}$、$-NH_2$、-

$NHR^{\bullet}$、$-NR^{\bullet}_2$或$-NO_2$，其中各R^{λ}未經取代或當前面具有「鹵基」時僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為C_{1-4}脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳環。

【0061】「視情況經取代之」基團之可取代氮上之適合之取代基包括$-R^{\dagger}$、$-NR^{\dagger}_2$、$-C(O)R^{\dagger}$、$-C(O)OR^{\dagger}$、$-C(O)C(O)R^{\dagger}$、$-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$、$-S(O)_2R^{\dagger}$、$-S(O)_2NR^{\dagger}_2$、$-C(S)NR^{\dagger}_2$、$-C(NH)NR^{\dagger}_2$或$-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$；其中各$R^{\dagger}$獨立地為氫；可如下文所定義地經取代之$C_{1-6}$脂族基；未經取代之-OPh；或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之5-6員飽和、部分不飽和或芳環，或不管以上定義，兩個獨立出現之$R^{\dagger}$與其一或多個插入原子一起形成具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之3-12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環。

【0062】$R^{\dagger}$之脂族基上之適合之取代基獨立地為鹵素、$-R^{\bullet}$、-(鹵基$R^{\bullet}$)、-OH、$-OR^{\bullet}$、-O(鹵基$R^{\bullet}$)、-CN、-C(O)OH、$-C(O)OR^{\bullet}$、$-NH_2$、$-NHR^{\bullet}$、$-NR^{\bullet}_2$或$-NO_2$，其中各$R^{\bullet}$未經取代或當前面具有「鹵基」時僅經一或多個鹵素取代，且獨立地選自C_{1-4}脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳環。

【0063】如本文所使用，術語「醫藥學上可接受的鹽」是指在合理醫學判斷的範圍內，適於與人類及低等動物的組織接觸使用而無過度毒性、刺激、過敏反應及類似情形且與合理的效益/風險比相稱的鹽。醫藥學上可接受之鹽為此項技術中所熟知的。舉例而言，S. M. Berge等人在以引用之方式併入本文中之J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中

詳細描述了醫藥學上可接受之鹽。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合無機及有機酸及鹼之彼等鹽。醫藥學上可接受之無毒性酸加成鹽之實例為胺基與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或與有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸)形成之鹽，或藉由使用此項技術中所使用之其他方法(諸如離子交換)形成之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似鹽。

【0064】衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$鹽。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及類似鹽。在適當時，其他醫藥學上可接受之鹽包括無毒銨、四級銨及使用諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根及芳基磺酸根之相對離子形成之胺陽離子。在一些實施例中，所提供化合物為方便起見以鹽形式純化及/或易於純化，例如在層析期間使用酸性或鹼性移動相。在層析純化期間形成之所提供化合物之鹽形式涵蓋於本文中(例如二銨鹽)且為熟習此項技術者顯而易見。

【0065】 除非另行說明，否則本文中描繪之結構亦意欲包括該結構之所有異構(例如對映異構、非對映異構及幾何(或構形))形式；舉例而言，各不對稱中心之R及S構型、Z及E雙鍵異構體以及Z及E構形異構體。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及對映異構、非對映異構及幾何異構(或構形異構)混合物屬於本發明之範疇內。除非另外說明，否則本發明之化合物之所有互變異構形式均在本發明之範疇內。另外，除非另外陳述，否則本文中所描繪之結構亦意欲包括僅在存在一或多個經同位素增濃之原子的方面不同之化合物。舉例而言，包括氫由氘或氚置換或碳由^{13}C或^{14}C增濃之碳置換、具有本發明結構之化合物屬於本發明之範疇內。此類化合物適用作例如分析工具，用作生物分析中之探針，或用作根據本發明之治療劑。

【0066】 如本文所用，術語「所提供化合物」係指本文所闡述之任何屬、亞屬及/或物種。

【0067】 術語「前藥」係指使得其在活體內更具活性之化合物。本發明化合物亦可以前藥形式存在，如*Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard及Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003)中所述。本文中所描述之化合物的前藥為易於在生理條件下經歷化學變化以得到化合物之化合物之結構上經修飾之形式。此外，前藥可在離體環境中藉由化學或生物化學方法轉化成化合物。舉例而言，當前藥與合適的酶或化學試劑一起置於經皮貼片儲集層中時，其可緩慢轉化成化合物。前藥通常適用，因為在一些情況下其比化合物或母體藥物更容易投與。其可藉由例如口服投藥而為生物可用的，而母體藥物並非如此。前藥亦可具有優於親本

藥物之於醫藥組合物中之改良溶解性。此項技術中已知多種前藥衍生物，諸如依賴於前藥之水解分裂或氧化活化的彼等衍生物。前藥之一實例為(但不限於)化合物，其以酯(「前藥」)形式投與，但隨後代謝水解為羧酸，即活性實體。額外實例包括化合物之肽基衍生物。術語「治療可接受之前藥」係指適用於與患者組織接觸而無異常毒性、刺激及過敏反應、與合理的效益/風險比相稱且對其預期用途有效的彼等前藥或兩性離子。

【0068】 如本文所使用，術語「抑制劑」定義為結合至及/或抑制具有可量測親和力之STAT蛋白之化合物。在某些實施例中，抑制劑之IC_{50}及/或結合常數為小於約50 μM、小於約1 μM、小於約500 nM、小於約100 nM、小於約10 nM或小於約1 nM。

【0069】 如本文所用，術語「降解劑」定義為結合至及/或抑制具有可量測親和力之STAT蛋白及E3連接酶兩者，引起STAT蛋白之泛素化及後續降解的異雙官能化合物。在某些實施例中，降解劑之DC_{50}為小於約50 μM、小於約1 μM、小於約500 nM、小於約100 nM、小於約10 nM或小於約1 nM。如本文所用，術語「單價」係指無附加之E3連接酶結合部分的降解劑化合物。

【0070】 本發明化合物可繫栓至可偵測部分。應瞭解，該等化合物適用作顯影劑。一般熟習此項技術者將認識到可偵測部分可經由適合的取代基連接至所提供之化合物。如本文所使用，術語「適合之取代基」係指能夠共價連接至可偵測部分之部分。此類部分已為一般熟習此項技術者所熟知且包括含有例如羧酸根部分、胺基部分、硫醇部分或羥基部分(僅舉數例)之基團。應瞭解，此類部分可直接或經由繫栓基團(諸如二價飽和或不飽和烴鏈)連接至所提供之化合物。在一些實施例中，此類部分可經由

點擊化學連接。在一些實施例中，該等部分可經由疊氮化合物與炔烴視情況在銅催化劑存在下之1,3-環加成連接。使用點擊化學之方法在此項技術中已知且包括Rostovtsev等人, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, **41**, 2596-99及Sun等人, Bioconjugate Chem., 2006, **17**, 52-57描述之彼等方法。

【0071】 如本文所使用，術語「可偵測部分」與術語「標記」可互換使用且係關於任何能夠被偵測到之部分(例如一級標記及二級標記)。一級標記，諸如放射性同位素(例如氚、^{32}P、^{33}P、^{35}S或^{14}C)、質量標籤及螢光標記為可在不進一步修飾之情況下偵測到的信號生成報導基團。可偵測部分亦包括發光及磷光基團。

【0072】 如本文所使用之術語「二級標記」係指需要存在第二中間體以產生可偵測信號之部分，諸如生物素及各種蛋白抗原。就生物素而言，二級中間體可包括抗生蛋白鏈菌素-酶共軛物。就抗原標記而言，二級中間體可包括抗體-酶共軛物。一些螢光基團充當二級標記，因為其以非輻射螢光共振能量轉移(FRET)方法將能量轉移至另一基團，且第二基團產生偵測信號。

【0073】 如本文所用之術語「螢光標記」、「螢光染料」及「螢光團」係指以限定激發波長吸收光能且以不同波長發射光能之部分。螢光標記之實例包括(但不限於)：Alexa Fluor染料(Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 660及Alexa Fluor 680)、AMCA、AMCA-S、BODIPY染料(BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TMR、BODIPY TR、BODIPY 530/550、BODIPY 558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY 581/591、BODIPY

630/650、BODIPY 650/665)、羧基若丹明6G、羧基-X-若丹明(rhodamine)(ROX)、Cascade Blue、Cascade Yellow、香豆素343、花青染料(Cy3、Cy5、Cy3.5、Cy5.5)、丹磺醯基、Dapoxyl、二烷基胺基香豆素、4',5'-二氯-2',7'-二甲氧基-螢光素、DM-NERF、伊紅(Eosin)、赤蘚紅(Erythrosin)、螢光素、FAM、羥基香豆素、IRDye (IRD40、IRD 700、IRD 800)、JOE、Lissamine若丹明B、瑪麗娜藍(Marina Blue)、甲氧基香豆素、萘螢光素、俄勒岡綠(Oregon Green)488、俄勒岡綠500、俄勒岡綠514、太平洋藍、PyMPO、芘、若丹明B、若丹明6G、若丹明綠、若丹明紅、Rhodol Green、2',4',5',7'-四-溴磺-螢光素、四甲基-若丹明(TMR)、羧基四甲基若丹明(TAMRA)、德克薩斯紅(Texas Red)、德克薩斯紅-X。

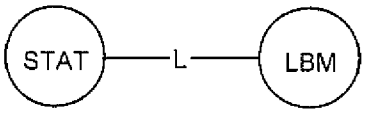
【0074】 如本文所使用之術語「質量標籤」係指任何能夠使用質譜(MS)偵測技術藉助於其質量被特別偵測到之部分。質量標籤之實例包括電泳釋放標籤，諸如N-[3-[4'-[(對甲氧基四氟苯甲基)氧基]苯基]-3-甲基甘油基]異哌啶甲酸、4'-[2,3,5,6-四氟-4-(五氟苯氧基)]甲基苯乙酮及其衍生物。此等質量標籤之合成及效用描述於美國專利4,650,750、4,709,016、5,360,8191、5,516,931、5,602,273、5,604,104、5,610,020及5,650,270中。質量標籤之其他實例包括(但不限於)具有改變長度及鹼基組成之核苷酸、雙脫氧核苷酸、寡核苷酸、具有改變長度及單體組成之寡肽、寡醣及其他合成聚合物。具有適當質量範圍(100道爾頓至2000道爾頓)之多種多樣的有機分子(中性及帶電的(生物分子或合成化合物))亦可用作質量標籤。

【0075】 如本文所用，術語「可量測親和力」及「可量測地抑制」

意謂包含本發明化合物或其組合物及STAT蛋白之樣品與包含STAT蛋白而不存在該化合物或其組合物之等效樣品之間的STAT蛋白活性之可量測變化。

3. 例示性實施例之描述：

【0076】 如上文所述，在某些實施例中，本發明提供一種式**I**化合物：



I

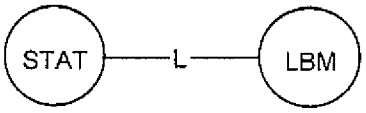
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

STAT為能夠結合至STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B或STAT6中之一或多者的STAT蛋白結合部分；

L為將STAT連接至LBM之二價部分；且

LBM為E3泛素連接酶結合部分。

【0077】 在一些實施例中，本發明提供一種式**I**化合物：



I

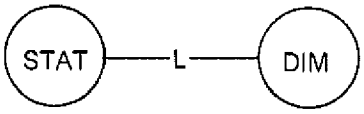
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

STAT為STAT3結合部分；

L為將STAT連接至LBM之二價部分；且

LBM為塞勒布隆E3泛素連接酶結合部分。

【0078】 如上文所述，在某些實施例中，本發明提供式**II**化合物：



II

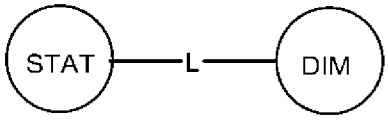
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

STAT為能夠結合至STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B或STAT6中之一或多者的STAT蛋白結合部分；

L為將STAT連接至DIM之二價部分；且

DIM為降解誘導部分。

【0079】 在一些實施例中，本發明提供一種式**II**化合物：



II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

STAT為STAT3結合部分；

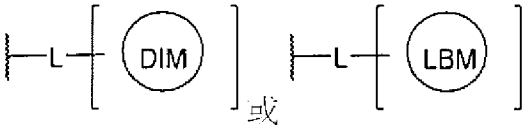
L為將STAT連接至DIM之二價部分；且

DIM為LBM、離胺酸模擬劑或氫原子。

連接酶結合部分(LBM)

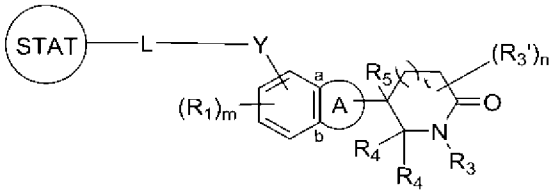
【0080】 在一些實施例中，LBM為E3連接酶配位體。此類E3連接酶配體已為一般熟習此項技術者所熟知且包括以下各者中所述之彼等：M. Toure, C. M. Crews, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, *55*, 1966；T. Uehara 等人 *Nature Chemical Biology* 2017, *13*, 675；WO 2017/176708；US 2017/0281784；WO 2017/161119；WO 2017/176957；WO 2017/176958；WO 2015/160845；US 2015/0291562；WO 2016/197032；WO 2016/105518；US 2018/0009779；WO 2017/007612；2018/0134684；WO 2013/106643；US 2014/0356322；WO 2002/020740；US 2002/0068063；WO 2012/078559；US 2014/0302523；WO 2012/003281；US

2013/0190340 ; US 2016/0022642 ; WO 2014/063061 ; US 2015/0274738 ; WO 2016/118666 ; US 2016/0214972 ; WO 2016/149668 ; US 2016/0272639 ; WO 2016/169989 ; US 2018/0118733 ; WO 2016/197114 ; US 2018/0147202 ; WO 2017/011371 ; US 2017/0008904 ; WO 2017/011590 ; US 2017/0037004 ; WO 2017/079267 ; US 2017/0121321 ; WO 2017/117473 ; WO 2017/117474 ; WO 2013/106646 ; WO 2014/108452 ; WO 2017/197036 ; WO 2017/197046 ; WO 2017/197051；WO 2017/197055；及WO 2017/197056，其中之每一者之全部內容各自以引用的方式併入本文中。

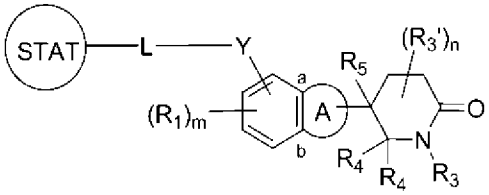
【0081】 如本文所定義及下文所描述，其中使用方括號描繪一式，例如 

，L係連接至DIM或LBM內之可修飾碳、氧或氮原子，包括DIM或LBM中界定基團之取代或置換。

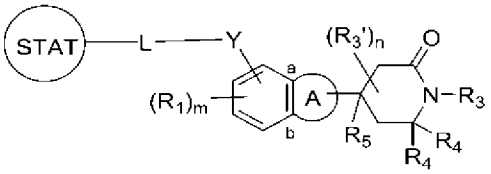
【0082】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為E3泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分，由此分別形成式**I-a-1**、**I-a-2**、**I-a-3**、**I-a-4**、**I-a-5**、**I-a-6**、**I-a-7**、**I-a-8**、**I-a-9**或**I-a-10**之化合物：



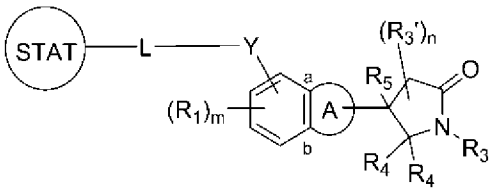
I-a-1



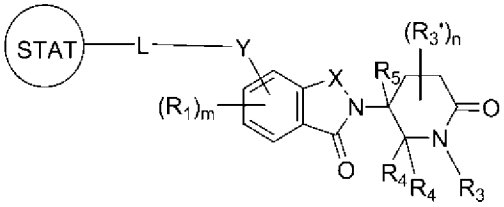
I-a-2



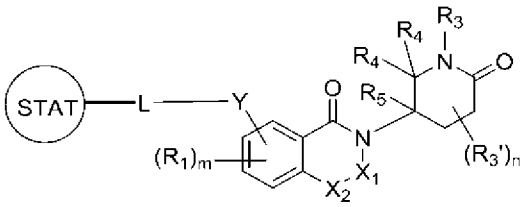
I-a-3



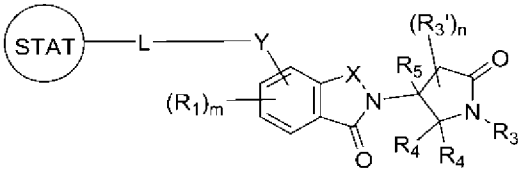
I-a-4



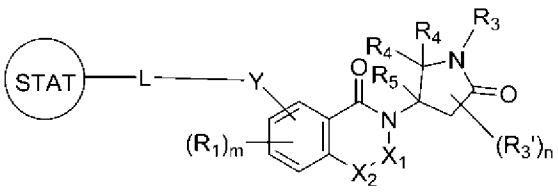
I-a-5



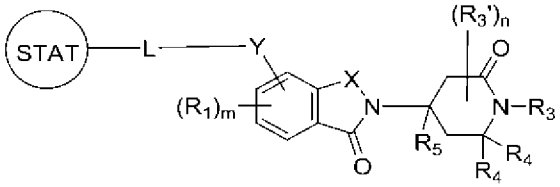
I-a-6



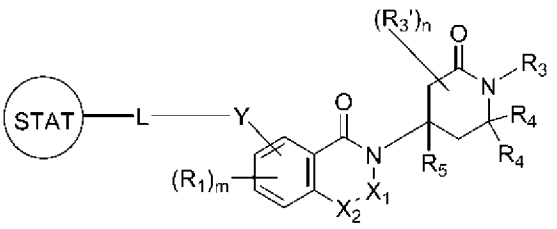
I-a-7



I-a-8

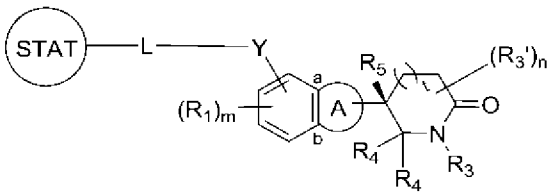


I-a-9

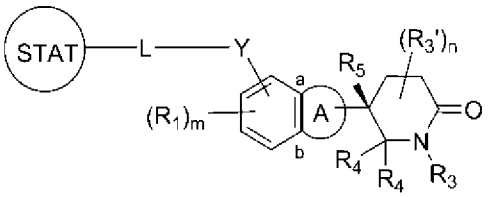


I-a-10

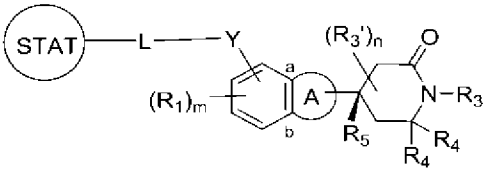
或分別形成式**I-a'-1**、**I-a'-2**、**I-a'-3**、**I-a'-4**、**I-a'-5**、**I-a'-6**、**I-a'-7**、**I-a'-8**、**I-a'-9**或**I-a'-10**之化合物：



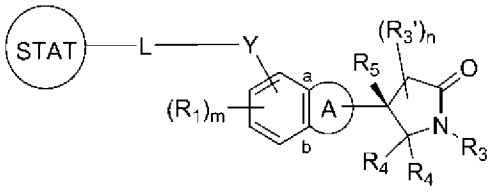
I-a′-1



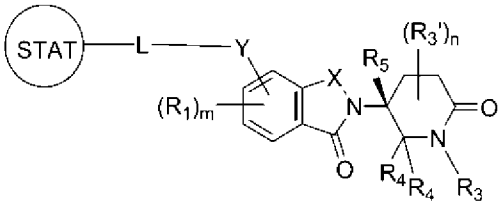
I-a′-2



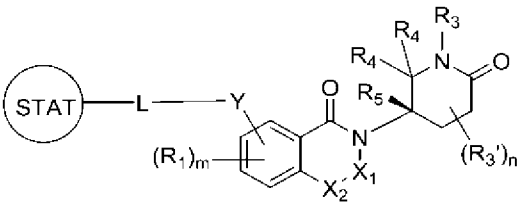
I-a′-3



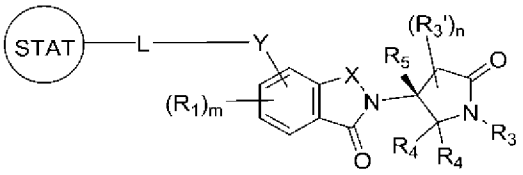
I-a′-4



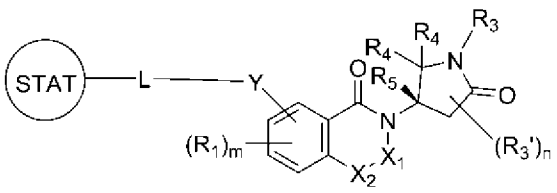
I-a′-5



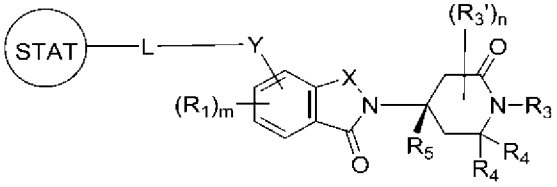
I-a′-6



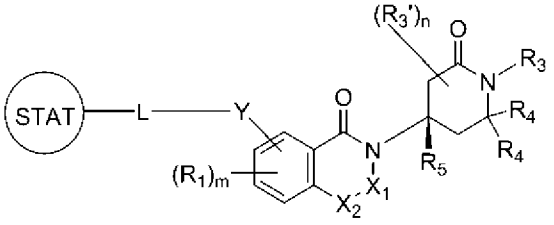
I-a′-7



I-a′-8

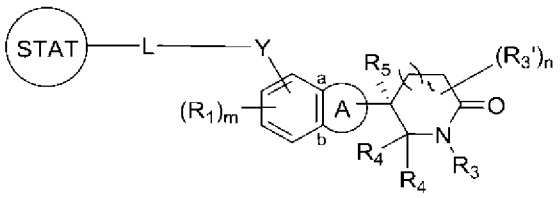


I-a′-9

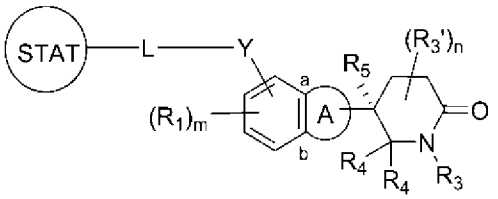


I-a′-10

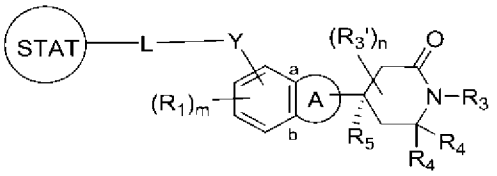
或分別形成式**I-a''-1**、**I-a''-2**、**I-a''-3**、**I-a''-4**、**I-a''-5**、**I-a''-6**、**I-a''-7**、**I-a''-8**、**I-a''-9**或**I-a''-10**之化合物：



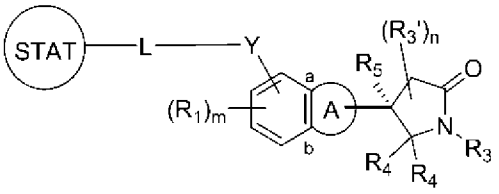
I-a''-1



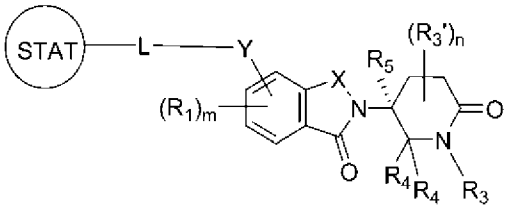
I-a''-2



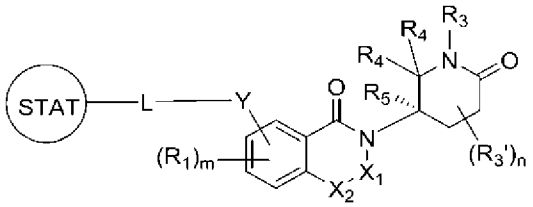
I-a''-3



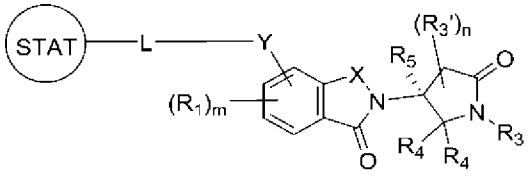
I-a''-4



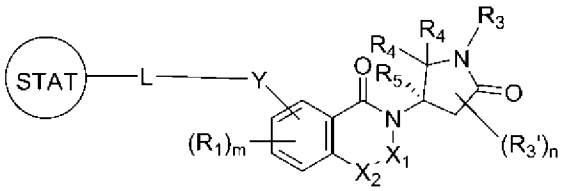
I-a''-5



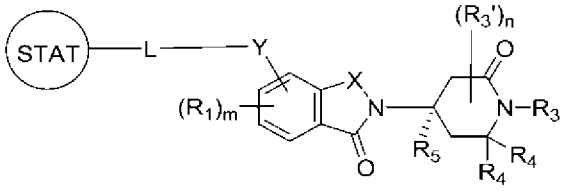
I-a''-6



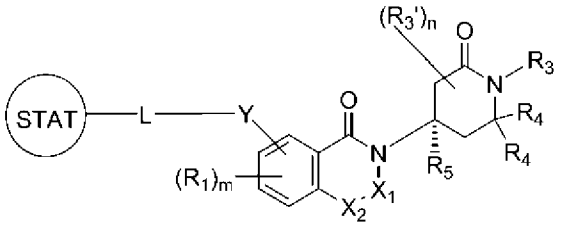
I-a''-7



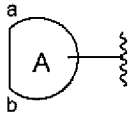
I-a''-8



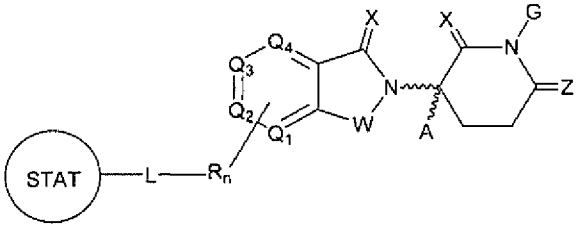
I-a''-9



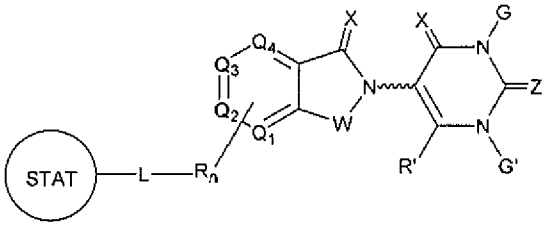
I-a''-10

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數  、X、X_1、X_2、Y、R_1、R_3、R_3'、R_4、R_5、t、m及n中之每一者如WO 2017/007612及US 2018/0134684中所定義及描述，該等專利之全部內容各自以引用的方式併入本文中。

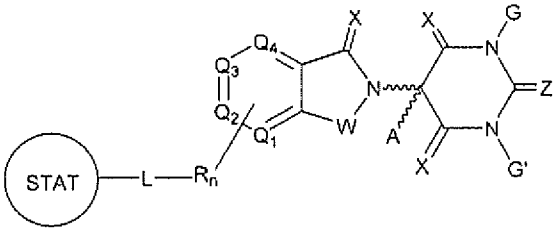
【0083】在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為E3泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分，由此分別形成式**I-b-1**、**I-b-2**、**I-b-3**、**I-b-4**、**I-b-5**或**I-b-6**化合物：



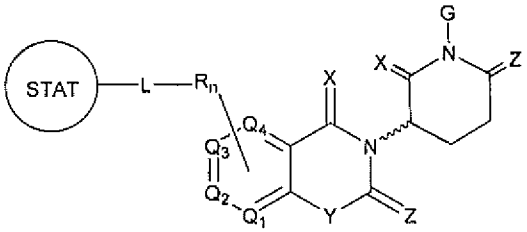
I-b-1



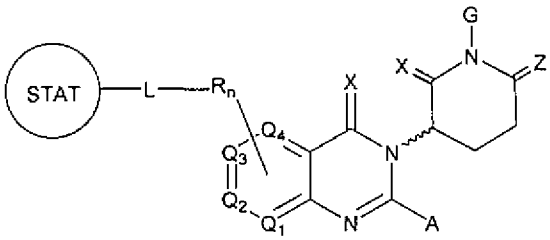
I-b-2



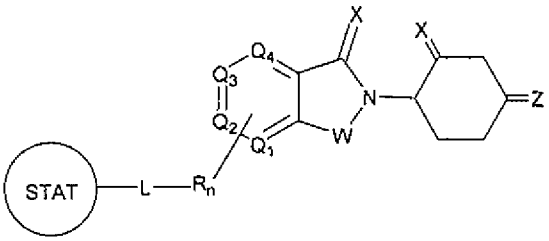
I-b-3



I-b-4

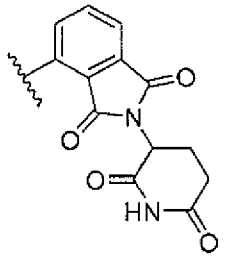


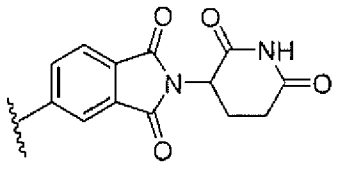
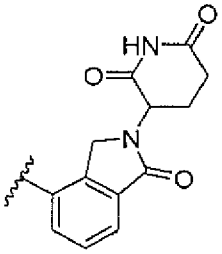
I-b-5

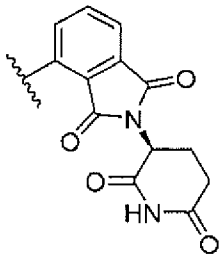
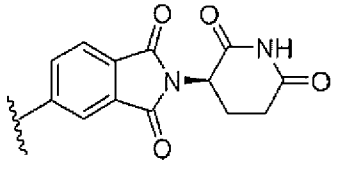
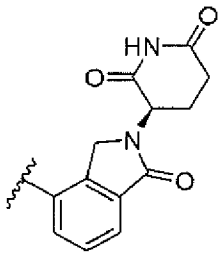


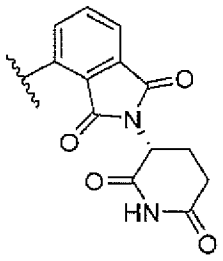
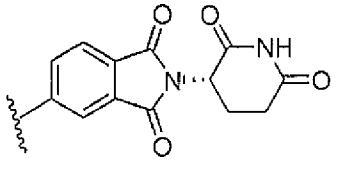
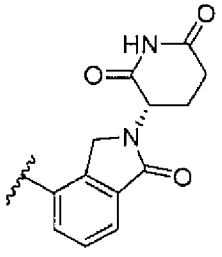
I-b-6

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數A、G、G'、Q_1、Q_2、Q_3、Q_4、R、R'、W、X、Y、Z、〰及n中之每一者如WO 2016/197114及US 2018/0147202中所定義及描述，該等專利之全部內容各自以引用的方式併入本文中。

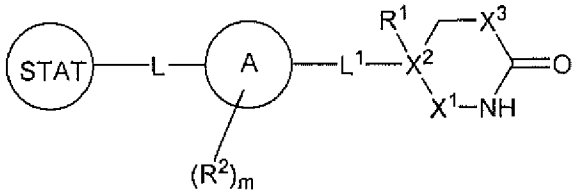
【0084】在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例

中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。

【0085】在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。

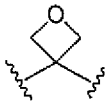
【0086】在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。

【0087】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為E3泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分，由此形成式**I-c**之化合物：



I-c

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文所描述，且其中：

X^1為選自以下之二價部分：共價鍵、$-CH_2-$、$-CHCF_3-$、$-SO_2-$、$-S(O)-$、$-P(O)R-$、$-P(O)OR-$、$-P(O)NR_2-$、$-C(O)-$、$-C(S)-$或  ；

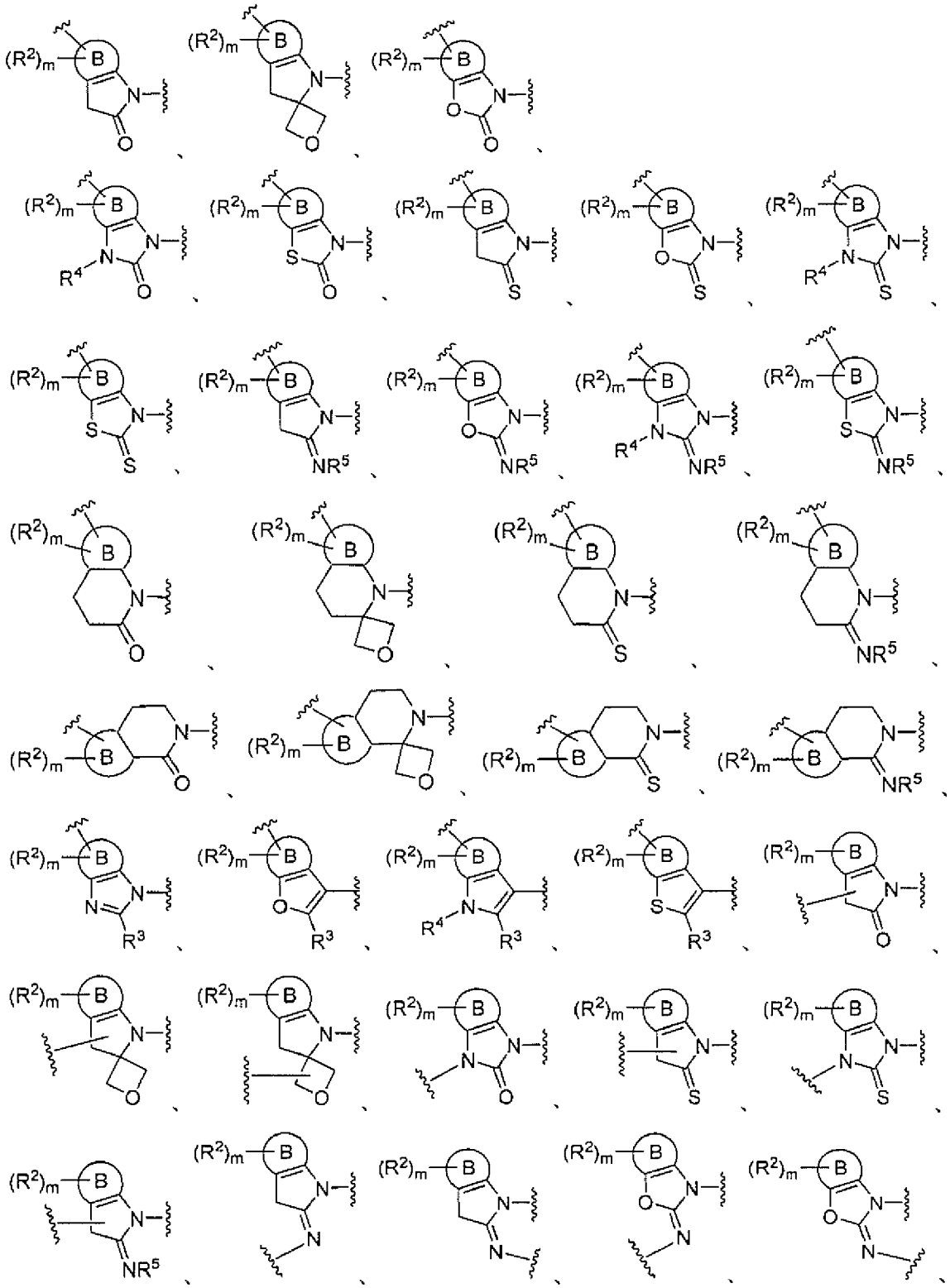
X^2為碳原子或矽原子；

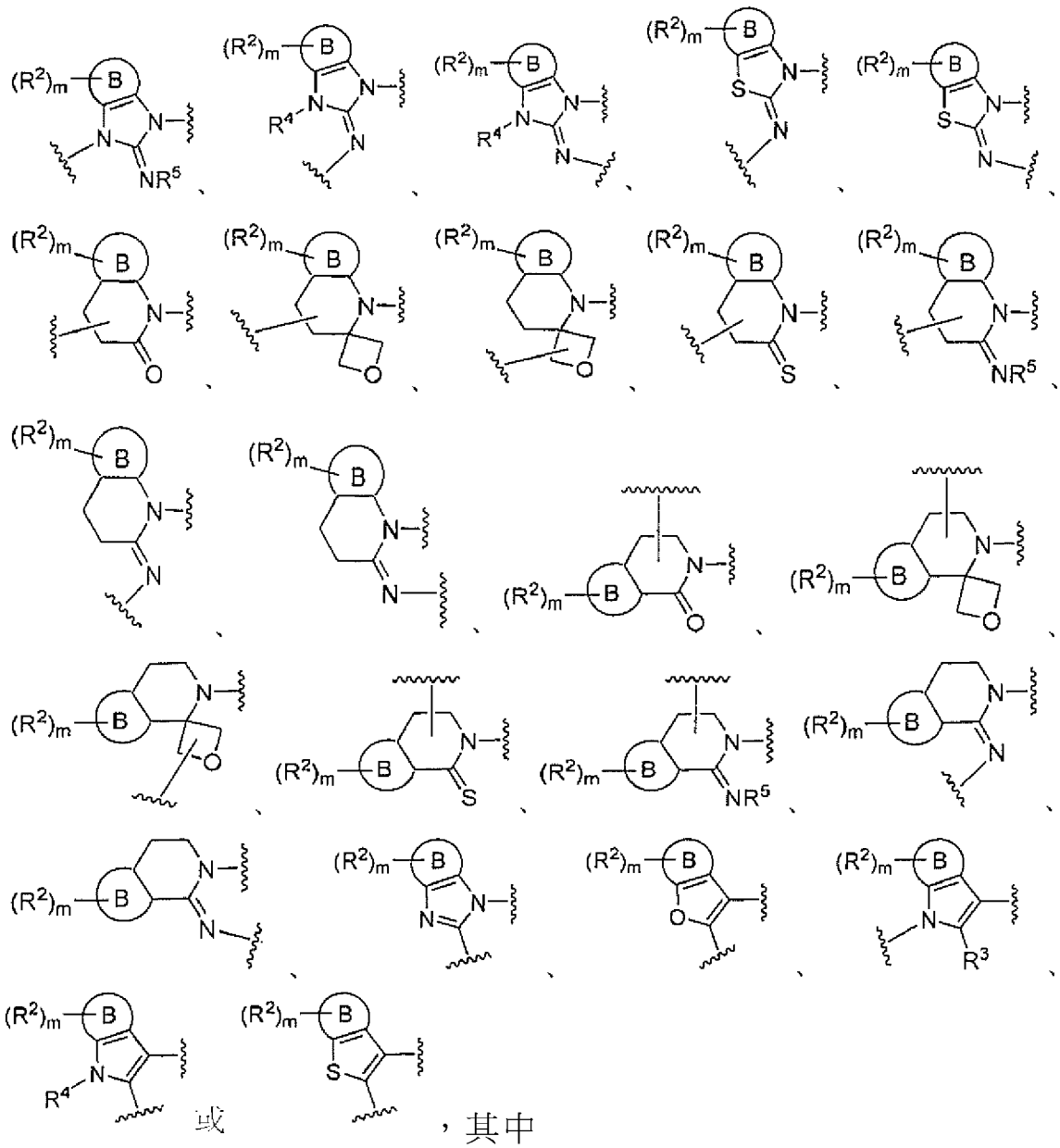
X^3為選自以下之二價部分：$-CR_2-$、$-NR-$、$-O-$、$-S-$或$-Si(R_2)-$；

R^1為氫、氘、鹵素、$-CN$、$-OR$、$-SR$、$-S(O)R$、$-S(O)_2R$、$-N(R)_2$、$-P(O)(OR)_2$、$-P(O)(NR_2)OR$、$-P(O)(NR_2)_2$、$-Si(OH)_2R$、$-Si(OH)(R)_2$、$-Si(R)_3$或視情況經取代之C_{1-4}脂族基；

各R^2獨立地為氫、氘、$-R^6$、鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-OR$、$-SR$、$-N(R)_2$、$-Si(R)_3$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2N(R)_2$、$-S(O)R$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-C(O)N(R)_2$、$-C(O)N(R)OR$、$-C(R)_2N(R)C(O)R$、$-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$、$-OC(O)R$、$-OC(O)N(R)_2$、$-OP(O)R_2$、$-OP(O)(OR)_2$、$-OP(O)(OR)(NR_2)$、$-OP(O)(NR_2)_2-$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)N(R)_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-NP(O)R_2$、$-N(R)P(O)(OR)_2$、$-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$、$-N(R)P(O)(NR_2)_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

環A為選自以下之雙環或三環：





，其中

環B為選自以下之稠環：6員芳基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的6員雜芳基；5至7員飽和或部分不飽和碳環基；具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的5至7員飽和或部分不飽和雜環基環；或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基；

R^3選自氫、鹵素、-OR、-N(R)$_2$或-SR；

各R^4獨立地為氫、-R^6、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-

$N(R)C(O)NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

R^5為氫、C_{1-4}脂族基或-CN；

各R^6獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環；

L^1為共價鍵或C_{1-3}二價直鏈或分支鏈飽和或不飽和烴鏈，其中該鏈之1-2個亞甲基單元獨立地且視情況經-O-、-C(O)-、-C(S)-、$-C(R)_2-$、$-CH(R)-$、$-C(F)_2-$、$-N(R)-$、$-S(O)_2-$或-(C)=CH-置換；

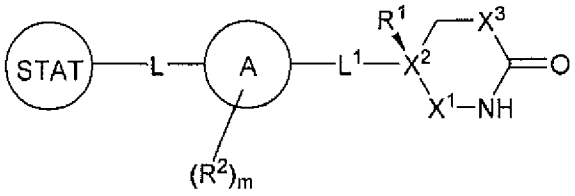
m為0、1、2、3或4；

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或：

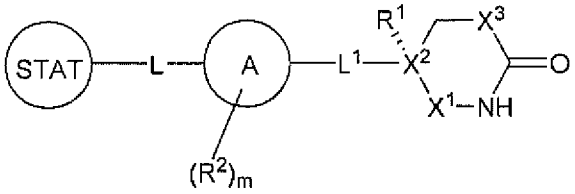
相同氮上之兩個R基團視情況與其插入原子一起形成除該氮以外，具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳環。

【0088】 當在環B上描繪$-(R^2)_m$之連接點時，預期且一般熟習此項技術者將瞭解，$-(R^2)_m$之連接點可在環A上且亦可在環A上之任何可用碳或氮原子處，包括環B所稠合之環。當$-R^2$與結合至R^4或R^5之氮原子連接時，R^4或R^5不存在且$-R^2$替代R^4或R^5基團。當$-R^2$與結合至R^3之氮原子連接時，R^3不存在且$-R^2$替代R^3基團。

【0089】 在一些實施例中，以上式**I-c**化合物提供為式**I-c'**或式**I-c''**化合物：



I-c'

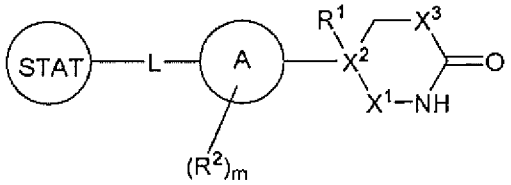


I-c''

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

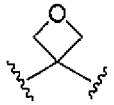
STAT、環A、L、L^1、R^1、R^2、X^1、X^2、X^3及m中之每一者如上文所定義。

【0090】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為E3泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分，由此形成式**I-d**之化合物：



I-d

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

X^1為選自以下之二價部分：共價鍵、$-CH_2-$、$-CHCF_3-$、$-SO_2-$、$-S(O)-$、$-P(O)R-$、$-P(O)OR-$、$-P(O)NR_2-$、$-C(O)-$、$-C(S)-$或  ；

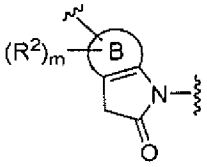
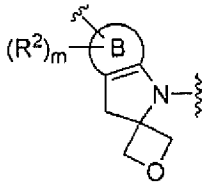
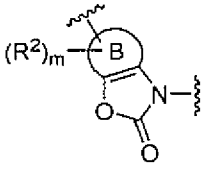
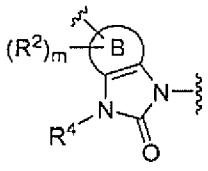
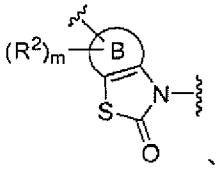
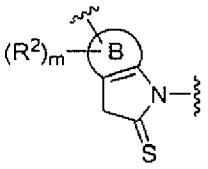
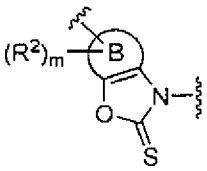
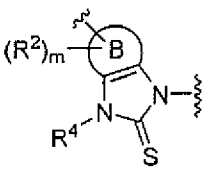
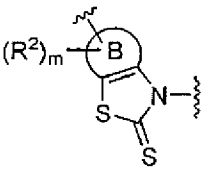
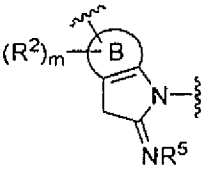
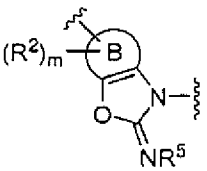
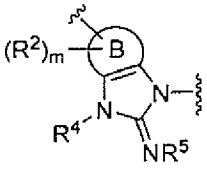
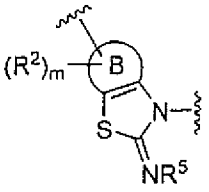
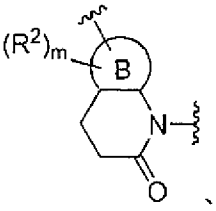
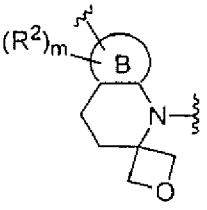
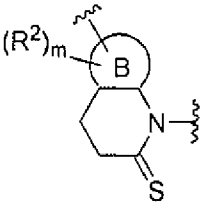
X^2為碳原子或矽原子；

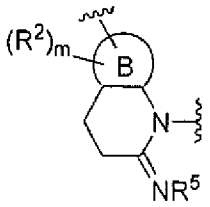
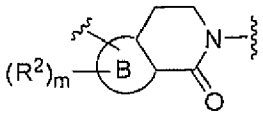
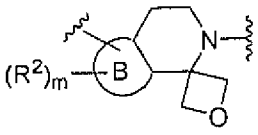
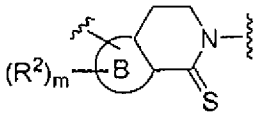
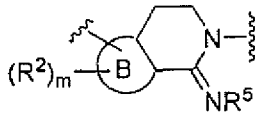
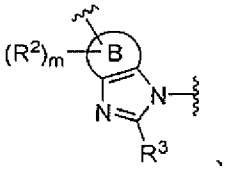
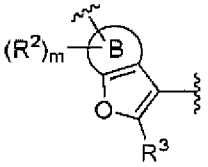
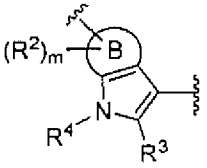
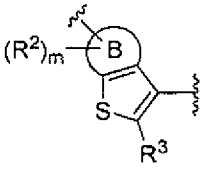
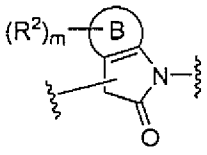
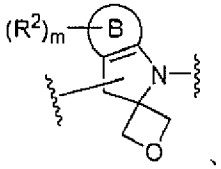
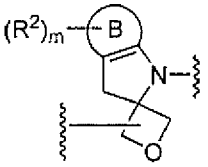
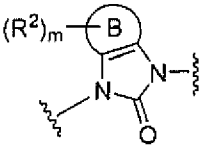
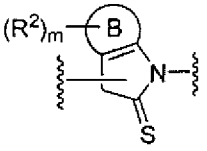
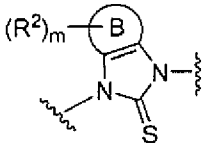
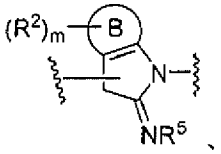
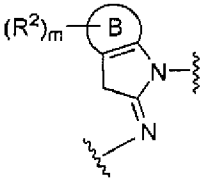
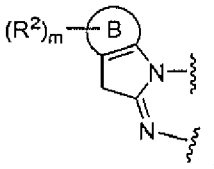
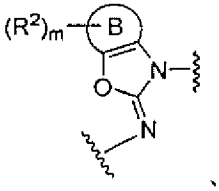
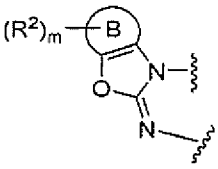
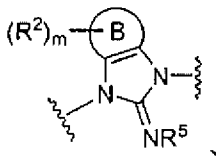
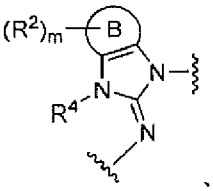
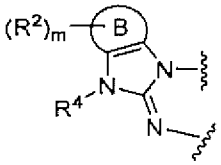
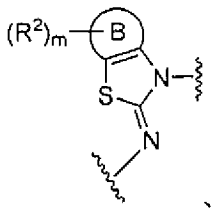
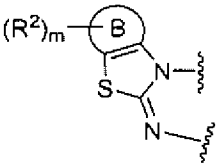
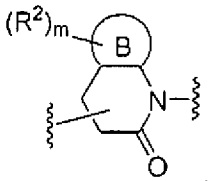
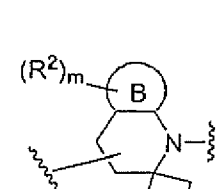
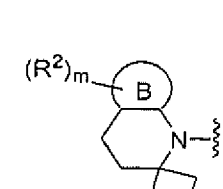
X^3為選自以下之二價部分：$-CR_2-$、$-NR-$、$-O-$、$-S-$或$-Si(R_2)-$；

R^1為氫、氘、鹵素、-CN、-OR、-SR、$-S(O)R$、$-S(O)_2R$、$-N(R)_2$、$-P(O)(OR)_2$、$-P(O)(NR_2)OR$、$-P(O)(NR_2)_2$、$-Si(OH)_2R$、-

$Si(OH)(R)_2$、$-Si(R)_3$或視情況經取代之C_{1-4}脂族基；

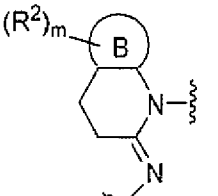
各R^2獨立地為氫、氘、$-R^6$、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-N(R)_2$、$-Si(R)_3$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2N(R)_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)$_2$、-C(O)N(R)OR、$-C(R)_2N(R)C(O)R$、$-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$、-OC(O)R、$-OC(O)N(R)_2$、$-OP(O)R_2$、$-OP(O)(OR)_2$、$-OP(O)(OR)(NR_2)$、$-OP(O)(NR_2)_2-$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)N(R)_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-NP(O)R_2$、$-N(R)P(O)(OR)_2$、$-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$、$-N(R)P(O)(NR_2)_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

環A為選自以下之雙環或三環：  ，其中環B不為咪唑并或苯并、  、  ，其中環B不為苯并、  ，其中環B不為苯并、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、

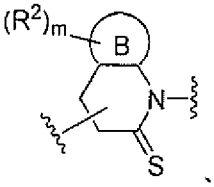
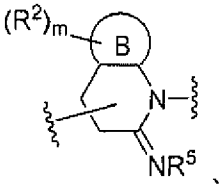

、

，其中環B不為苯并、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

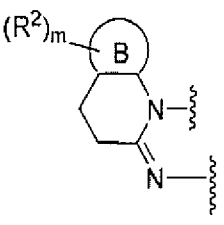
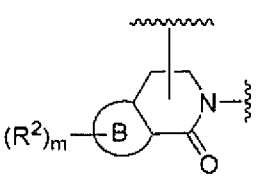
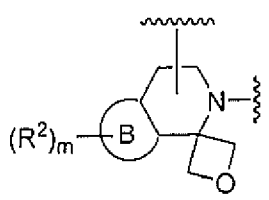
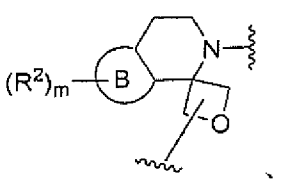
、

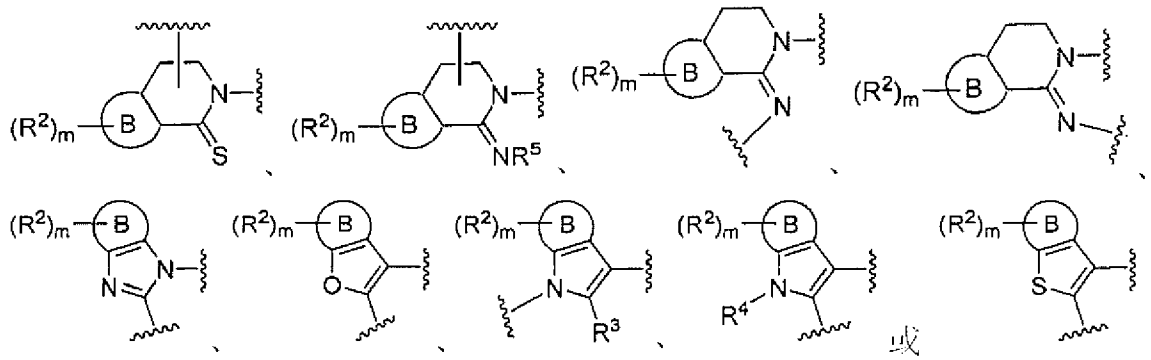
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



或

其中

環B為選自以下之稠環：6員芳基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的6員雜芳基；5至7員飽和或部分不飽和碳環基；具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的5至7員飽和或部分不飽和雜環基環；或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基；

R^3選自氫、鹵素、-OR、-N(R)$_2$或-SR；

各R^4獨立地為氫、-R^6、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$或-$N(R)S(O)_2R$；

R^5為氫、C_{1-4}脂族基或-CN；

各R^6獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環；

m為0、1、2、3或4；且

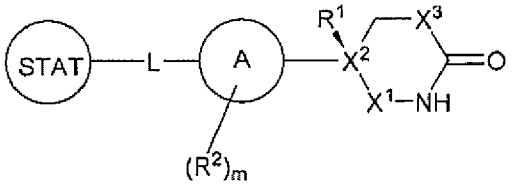
各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或：

相同氮上之兩個R基團視情況與其插入原子一起形成除該氮以外，具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳

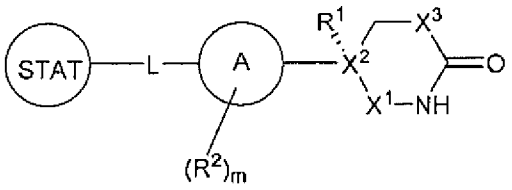
環。

【0091】 當在環B上描繪-$(R^2)_m$之連接點時，預期且一般熟習此項技術者將瞭解，-$(R^2)_m$之連接點可在環A上且亦可在環A上之任何可用碳或氮原子處，包括環B所稠合之環。當-R^2與結合至R^4或R^5之氮原子連接時，R^4或R^5不存在且-R^2替代R^4或R^5基團。當-R^2與結合至R^3之氮原子連接時，R^3不存在且-R^2替代R^3基團。

【0092】 在一些實施例中，以上式**I-d**化合物提供為式**I-d'**或式**I-d''**化合物：



I-d'

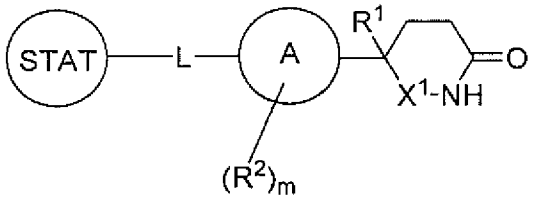


I-d''

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

STAT、環A、L、R^1、R^2、X^1、X^2、X^3及m中之每一者如上文所定義。

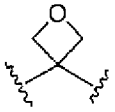
【0093】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為E3泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分，由此形成式**I-e**之化合物：



I-e

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施

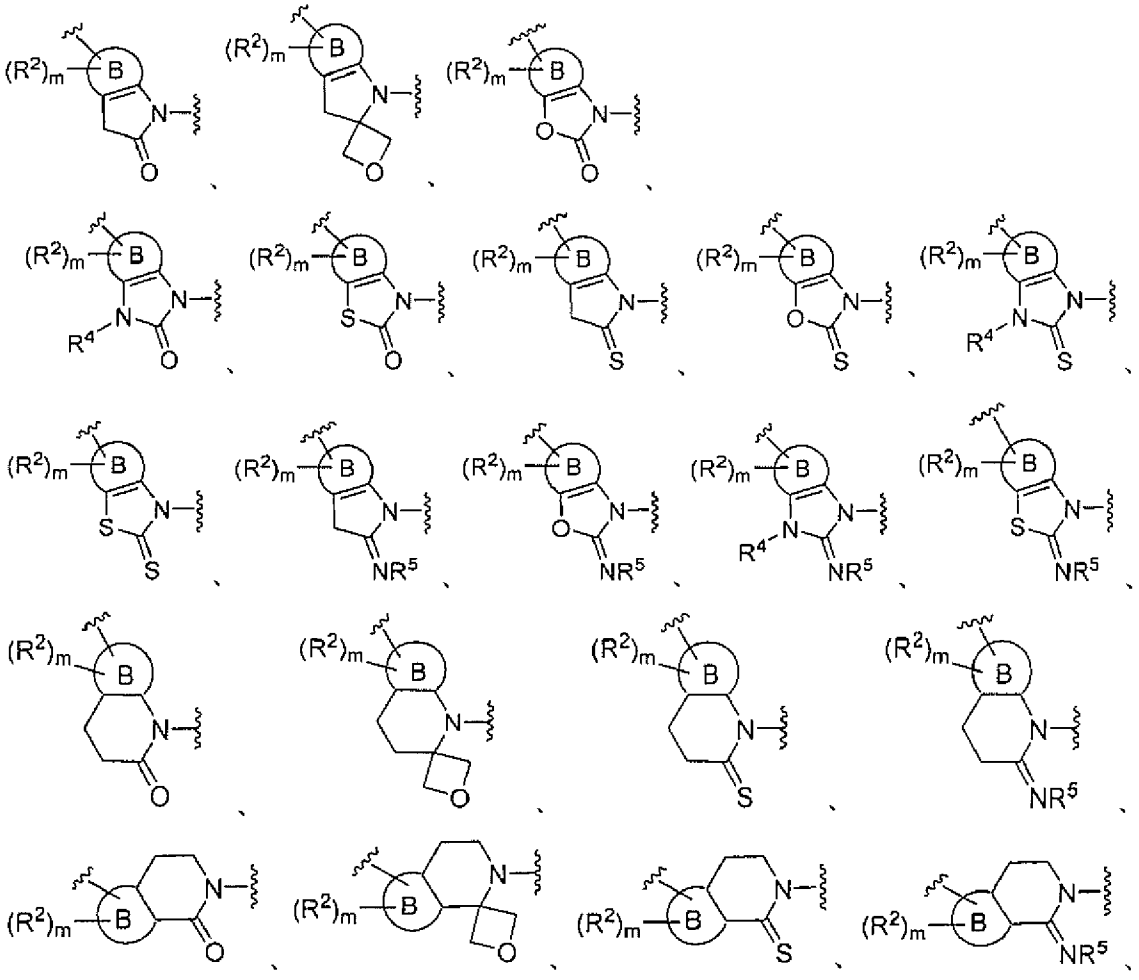
例中所描述，且其中：

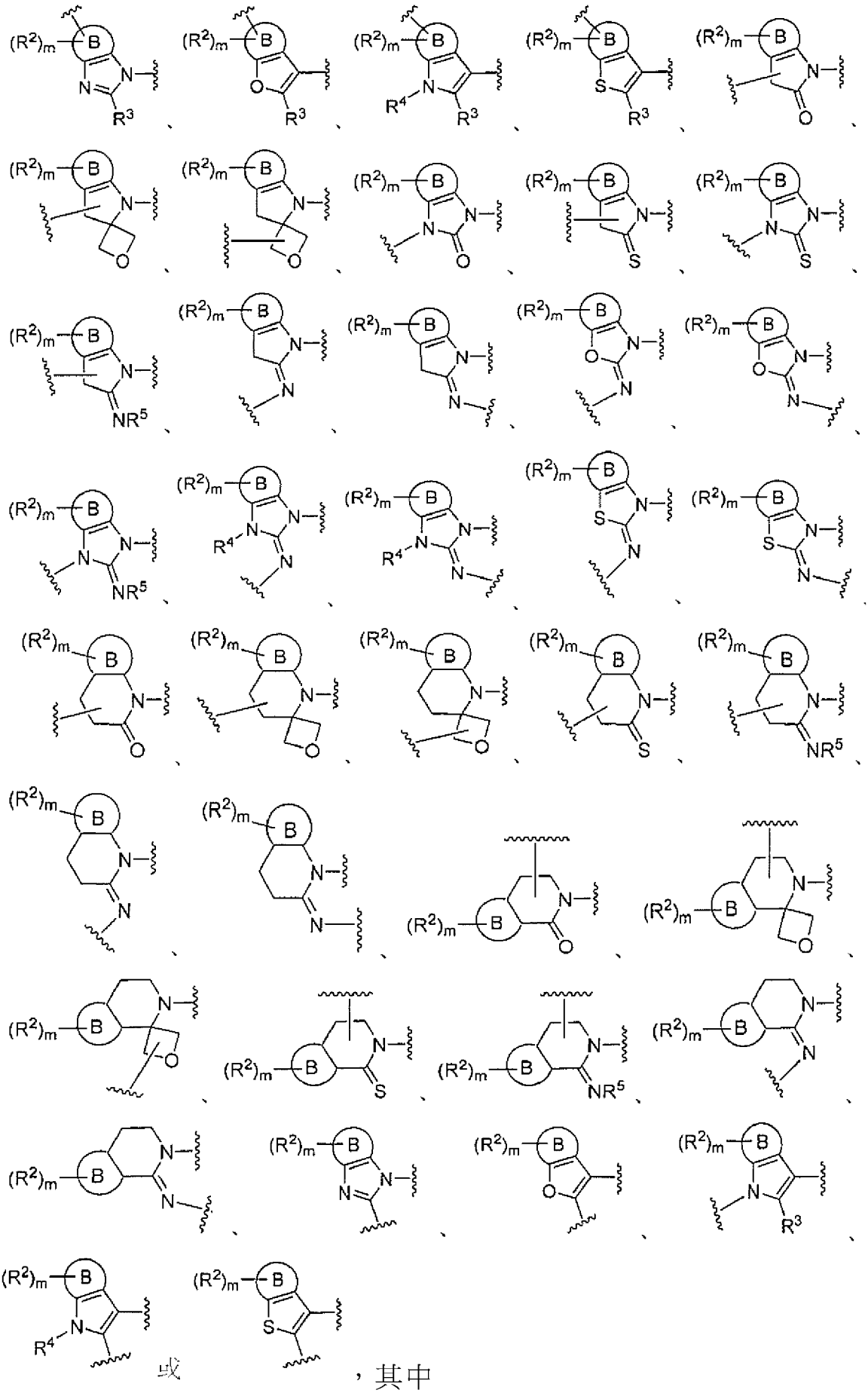
X^1為選自以下之二價部分：共價鍵、$-CH_2-$、-C(O)-、-C(S)-或  ；

R^1為氫、氘、鹵素、-CN、-OR、-SR、$-S(O)R$、$-S(O)_2R$、$-NR_2$或視情況經取代之C_{1-4}脂族基；

各R^2獨立地為氫、$-R^6$、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)R$、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、$-OC(O)R$、$-OC(O)NR_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

環A為選自以下之雙環或三環：





或 ，其中

環B為選自以下之稠環：6員芳基；含有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6員雜芳基；5至7員飽和或部分不飽和碳環基；具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的5至7員飽和或部分不飽和雜環基環；或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基；

R^3選自氫、鹵素、-OR、$-N(R)_2$或-SR；

各R^4獨立地為氫、$-R^6$、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、$-C(O)N(R)OR$、$-OC(O)R$、$-OC(O)NR_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

R^5為氫、C_{1-4}脂族基或-CN；

各R^6獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環；

m為0、1、2、3或4；且

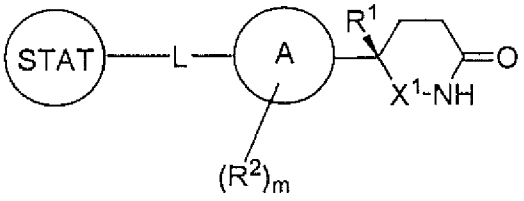
各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或：

相同氮上之兩個R基團視情況與其插入原子一起形成除該氮以外，具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳環。

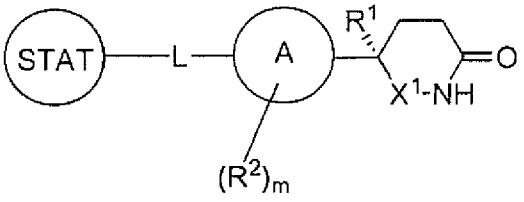
【0094】 當在環B上描繪$-(R^2)_m$之連接點時，預期且一般熟習此項技術者將瞭解，$-(R^2)_m$之連接點可在環A上且亦可在環A上之任何可用碳或

氮原子處，包括環B所稠合之環。當-R^2與結合至R^4或R^5之氮原子連接時，R^4或R^5不存在且-R^2替代R^4或R^5基團。當-R^2與結合至R^3之氮原子連接時，R^3不存在且-R^2替代R^3基團。

【0095】 在一些實施例中，以上式**I-e**化合物提供為式**I-e'**或式**I-e''**化合物：



I-e'

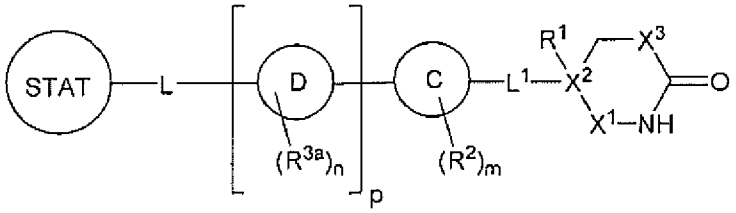


I-e''

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

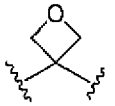
STAT、環A、L、R^1、R^2、X^1及m中之每一者如上文所定義。

【0096】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為E3泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分，由此形成式**I-f**之化合物：



I-f

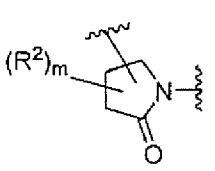
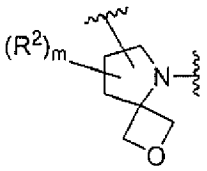
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

X^1為選自以下之二價部分：共價鍵、-CH_2-、-$CHCF_3$-、-SO_2-、-S(O)-、-P(O)R-、-P(O)OR-、-P(O)NR_2-、-C(O)-、-C(S)-或  ；

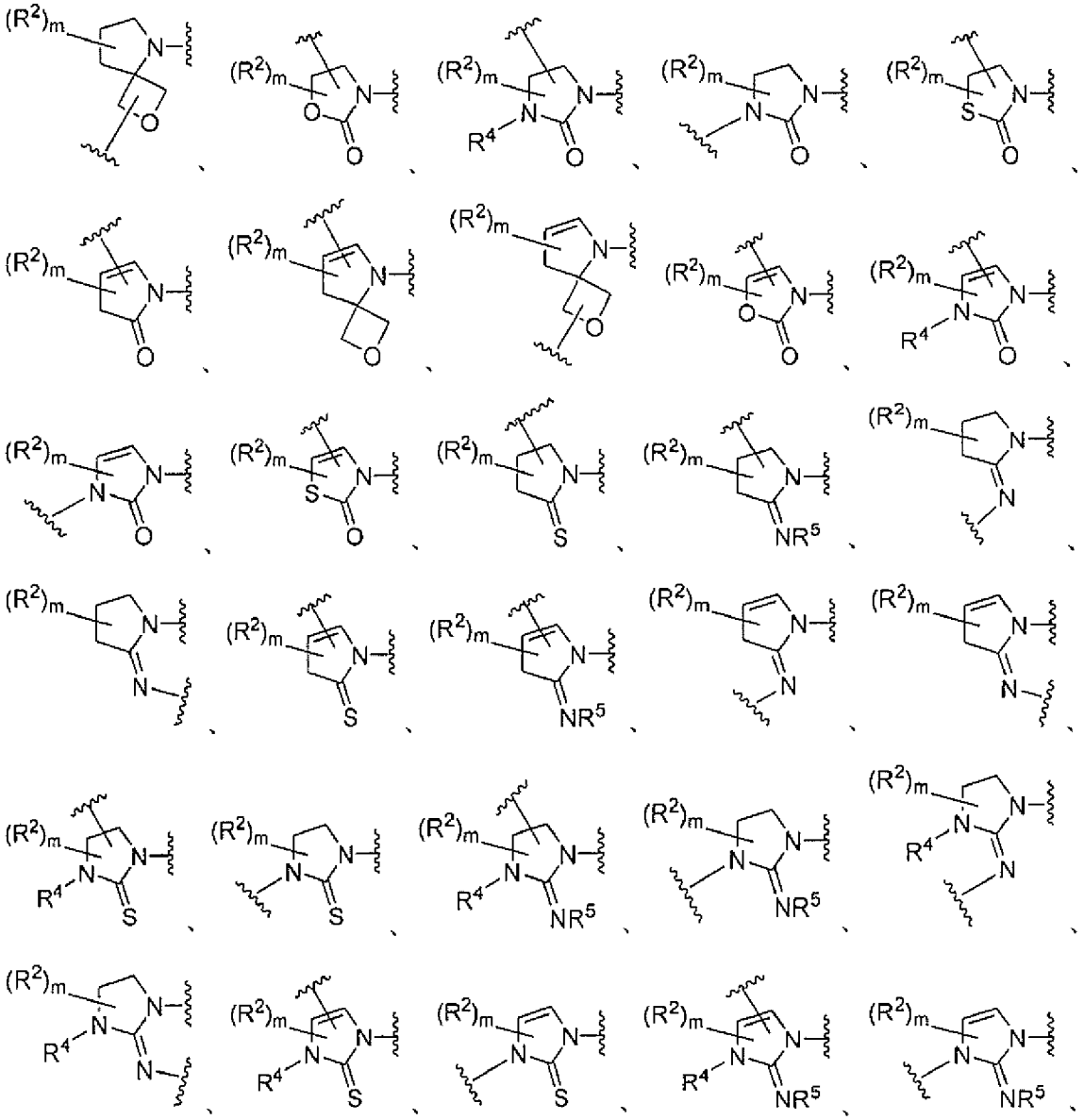
X^2為碳原子或矽原子；

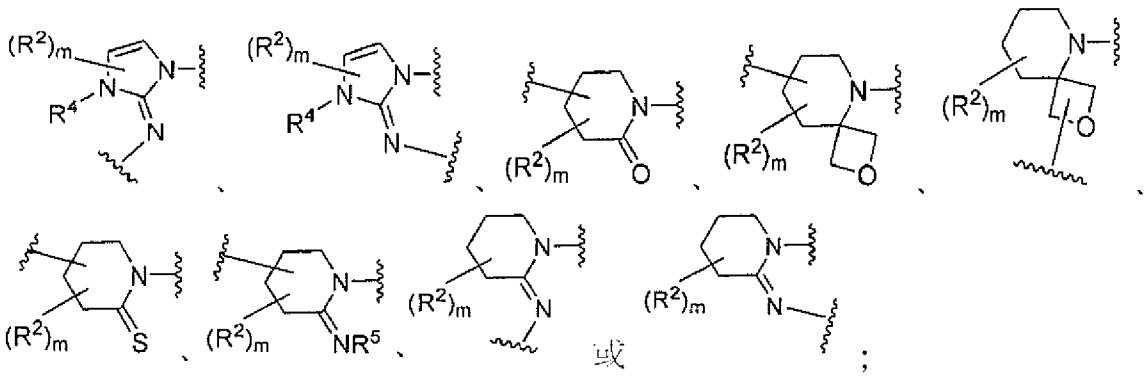
X^3為選自以下之二價部分：$-CR_2-$、$-NR-$、$-O-$、$-S-$或$-Si(R_2)-$；

R^1為氫、氘、鹵素、$-CN$、$-OR$、$-SR$、$-S(O)R$、$-S(O)_2R$、$-NR_2$、$-P(O)(OR)_2$、$-P(O)(NR_2)OR$、$-P(O)(NR_2)_2$、$-Si(OH)_2R$、$-Si(OH)(R)_2$、$-Si(R)_3$或視情況經取代之C_{1-4}脂族基；

環C為選自以下之單環或雙環：





R^2及R^{3a}中之每一者獨立地為氫、氘、-R^6、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-$N(R)_2$、-$Si(R)_3$、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2N(R)_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)N(R)_2$、-C(O)N(R)OR、-$C(R)_2N(R)C(O)R$、-$C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$、-OC(O)R、-$OC(O)N(R)_2$、-$OP(O)R_2$、-$OP(O)(OR)_2$、-OP(O)(OR)(NR_2)、-$OP(O)(NR_2)_2$-、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)N(R)_2$、-$N(R)S(O)_2R$、-$NP(O)R_2$、-$N(R)P(O)(OR)_2$、-N(R)P(O)(OR)(NR_2)、-$N(R)P(O)(NR_2)_2$或-$N(R)S(O)_2R$；

環D選自6員芳基；含有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6員雜芳基；5至7員飽和或部分不飽和碳環基；具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的5至7員飽和或部分不飽和雜環基環；或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基；

各R^4獨立地為氫、-R^6、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$或-$N(R)S(O)_2R$；

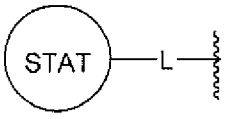
R^5為氫、C_{1-4}脂族基或-CN；

各R^6獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環；

L^1為共價鍵或C_{1-3}二價直鏈或分支鏈飽和或不飽和烴鏈，其中該鏈之1-2個亞甲基單元獨立地且視情況經-O-、-C(O)-、-C(S)-、$-C(R)_2-$、-CH(R)-、$-C(F)_2-$、-N(R)-、$-S(O)_2-$或-(C)=CH-置換；

m為0、1、2、3或4；

n為0、1、2、3或4；

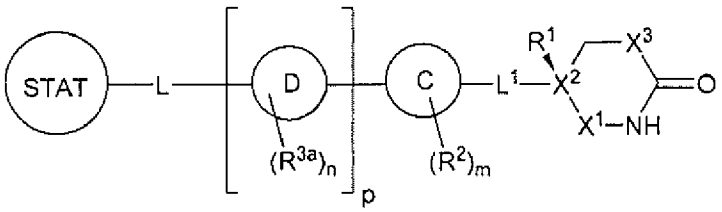
p為0或1，其中當p為0時，連接環C及環D之鍵連接至 

；且

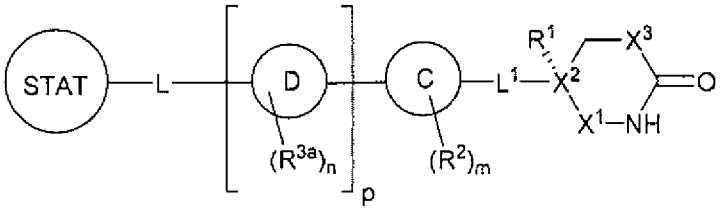
各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或：

相同氮上之兩個R基團視情況與其插入原子一起形成除該氮以外，具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳環。

【0097】 在一些實施例中，以上式**I-f**化合物提供為式**I-f'**或式**I-f''**化合物：



I-f′

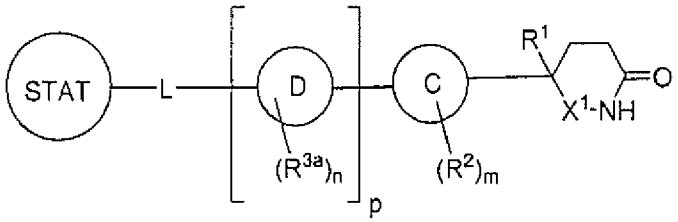


I-f″

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

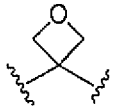
STAT、環C、環D、L、L^1、R^1、R^2、R^{3a}、X^1、X^2、X^3、n、m及p中之每一者如上文所定義。

【0098】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為E3泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分，由此形成式**I-g**之化合物：

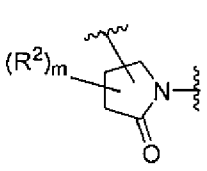
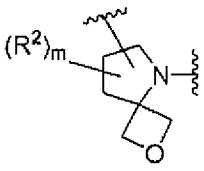


I-g

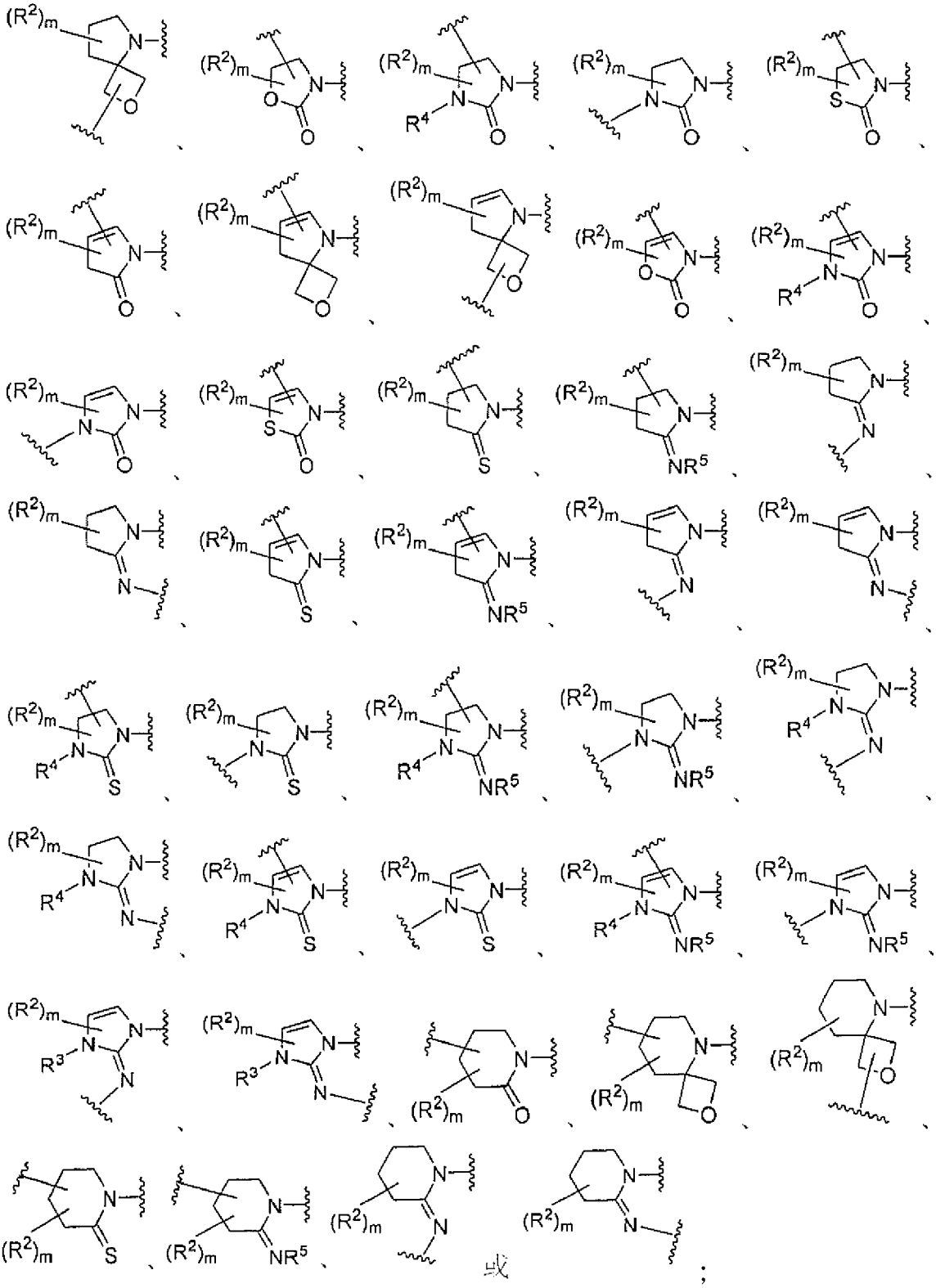
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

X^1為選自以下之二價部分：共價鍵、$-CH_2-$、-C(O)-、-C(S)-或  ；

R^1為氫、氘、鹵素、-CN、-OR、-SR、$-S(O)R$、$-S(O)_2R$、$-NR_2$或視情況經取代之C_{1-4}脂族基；

環C為選自以下之單環或雙環：



或

；

R^2及R^{3a}中之每一者獨立地為氫、-R^6、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-

SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$或-$N(R)S(O)_2R$；

環D選自6員芳基；含有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6員雜芳基；5至7員飽和或部分不飽和碳環基；具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的5至7員飽和或部分不飽和雜環基環；或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基；

各R^4獨立地為氫、-R^6、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$或-$N(R)S(O)_2R$；

R^5為氫、C_{1-4}脂族基或-CN；

各R^6獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環；

m為0、1或2；

n為0、1、2、3或4；

p為0或1，其中當p為0時，連接環C及環D之鍵連接至

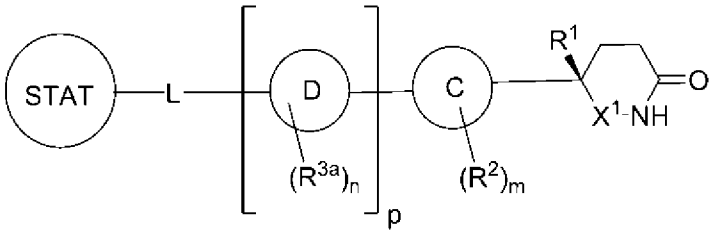
；且

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽

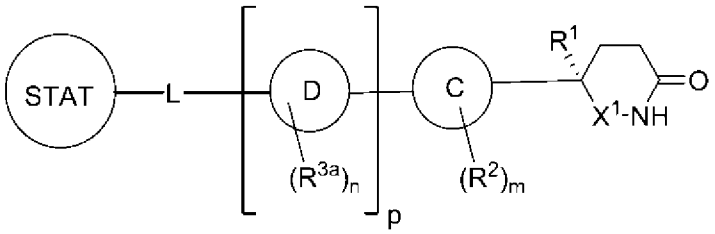
和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或：

相同氮上之兩個R基團視情況與其插入原子一起形成除該氮以外，具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳環。

【0099】 在一些實施例中，以上式**I-g**化合物提供為式**I-g'**或式**I-g''**化合物：



I-g′

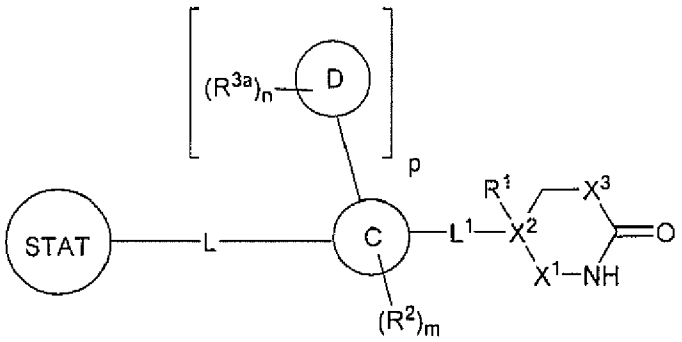


I-g″

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

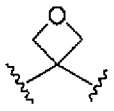
STAT、環C、環D、L、R^1、R^2、R^{3a}、X^1、n、m及p中之每一者如上文所定義。

【0100】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為E3泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分，由此形成式**I-h**之化合物：



I-h

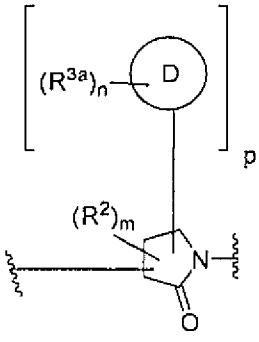
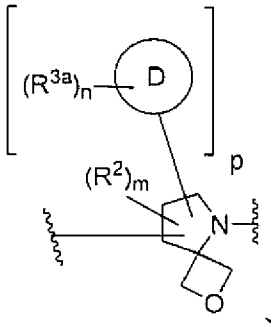
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

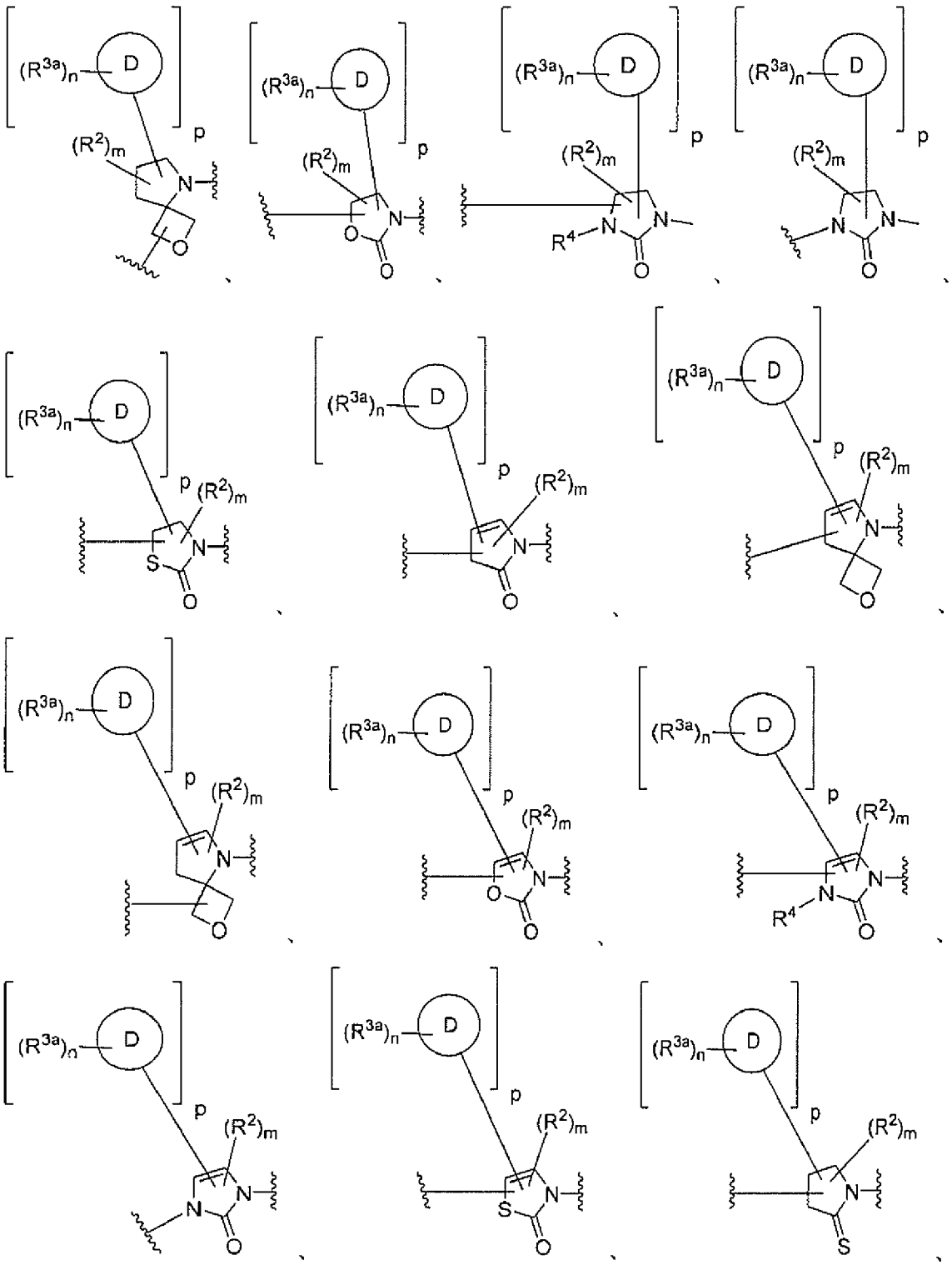
X^1為選自以下之二價部分：共價鍵、$-CH_2-$、$-CHCF_3-$、$-SO_2-$、$-S(O)-$、$-P(O)R-$、$-P(O)OR-$、$-P(O)NR_2-$、$-C(O)-$、$-C(S)-$或  ；

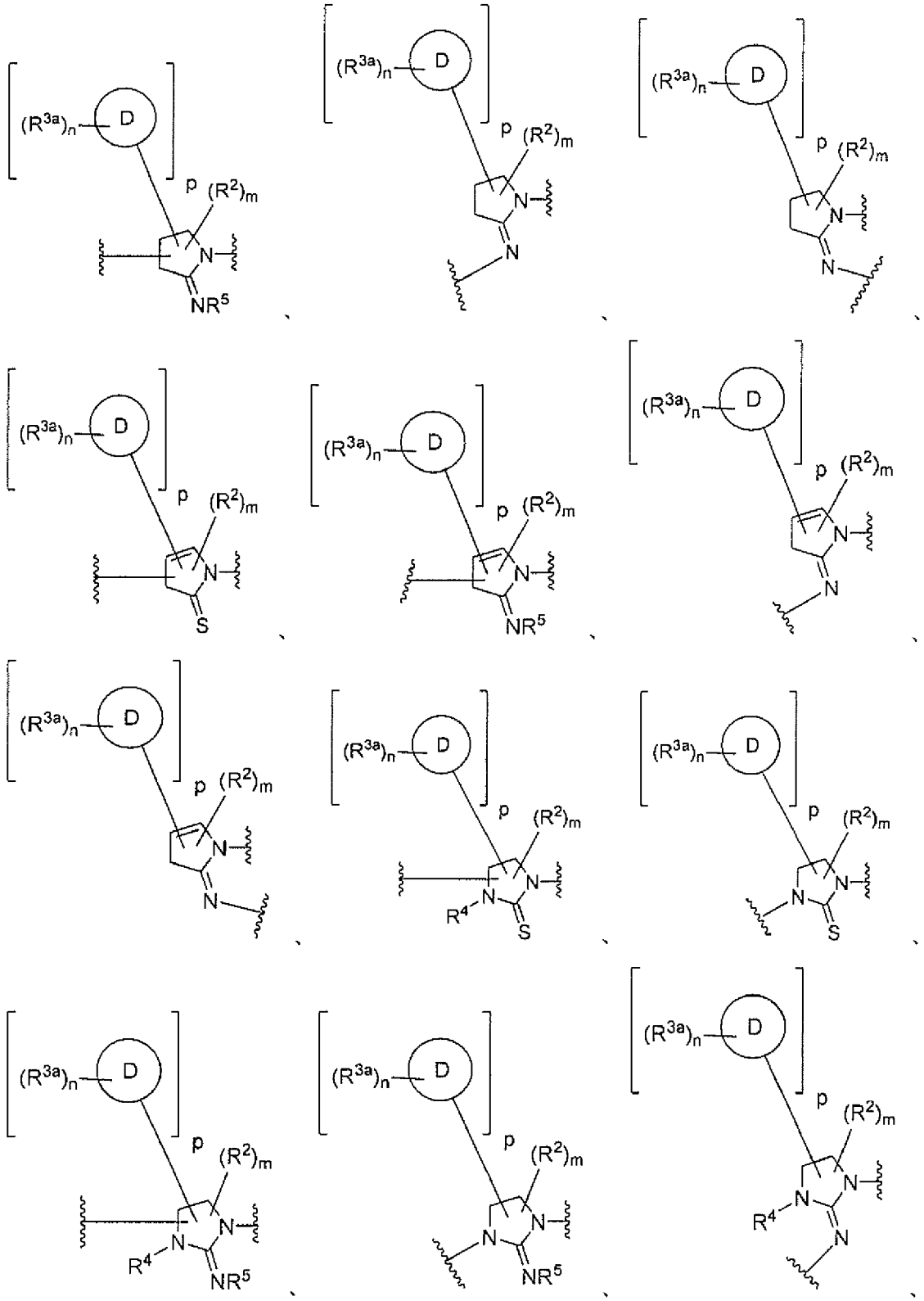
X^2為碳原子或矽原子；

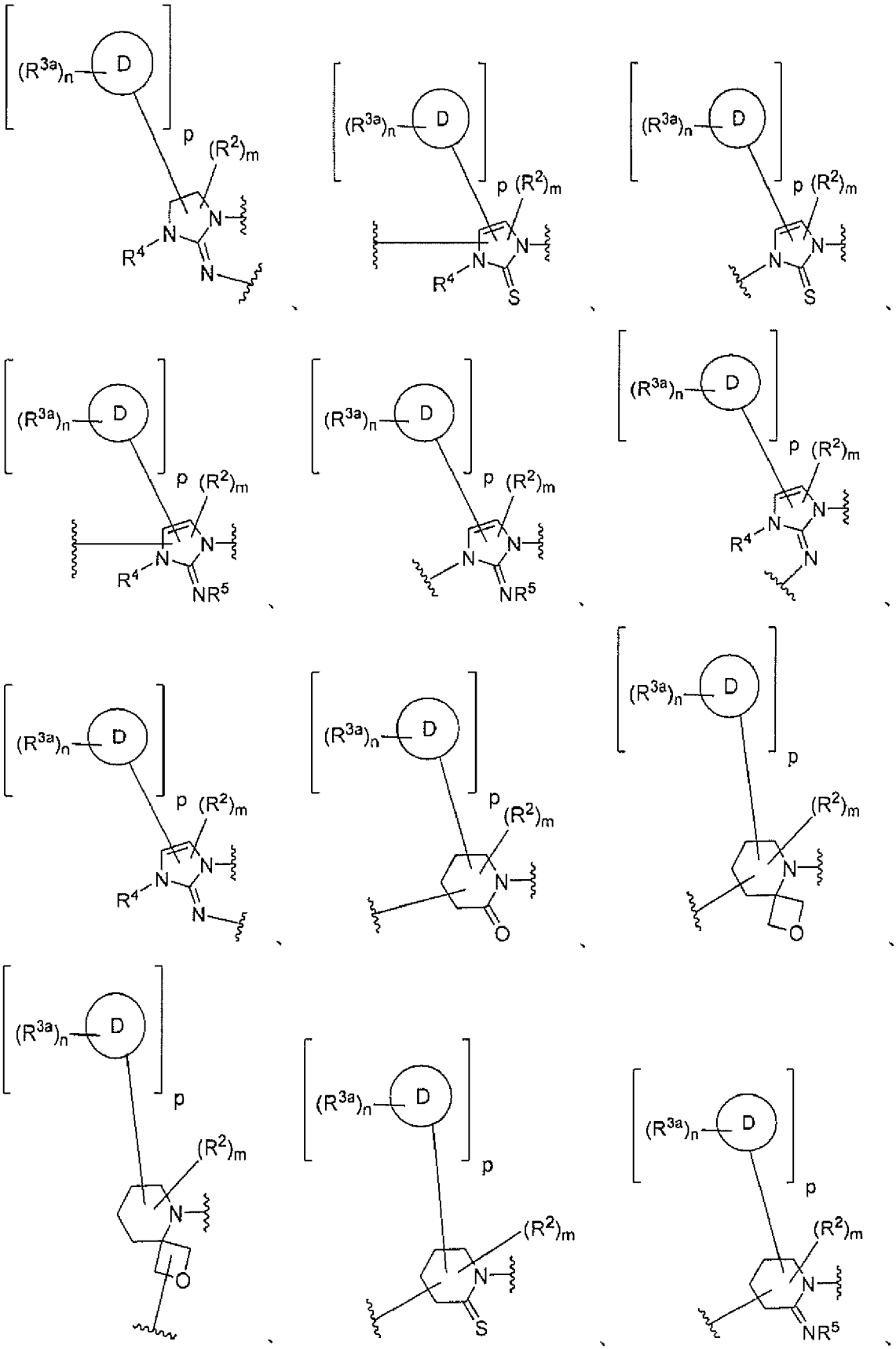
X^3為選自以下之二價部分：$-CR_2-$、$-NR-$、$-O-$、$-S-$或$-Si(R_2)-$；

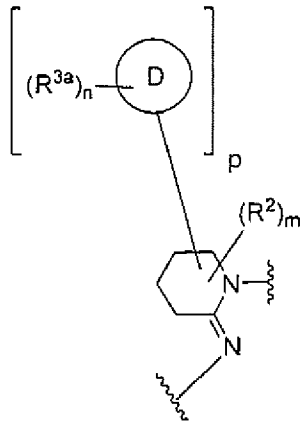
R^1為氫、氘、鹵素、-CN、-OR、-SR、$-S(O)R$、$-S(O)_2R$、$-NR_2$、$-P(O)(OR)_2$、$-P(O)(NR_2)OR$、$-P(O)(NR_2)_2$、$-Si(OH)_2R$、$-Si(OH)(R)_2$、$-Si(R)_3$或視情況經取代之C_{1-4}脂族基；

環C為選自以下之單環或雙環：  、  、

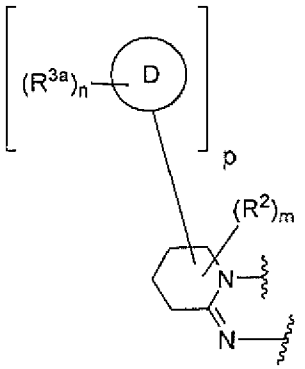








或



；

R^2及R^{3a}中之每一者獨立地為氫、氘、$-R^6$、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-N(R)_2$、$-Si(R)_3$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2N(R)_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)N(R)_2$、-C(O)N(R)OR、$-C(R)_2N(R)C(O)R$、$-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$、-OC(O)R、$-OC(O)N(R)_2$、$-OP(O)R_2$、$-OP(O)(OR)_2$、$-OP(O)(OR)(NR_2)$、$-OP(O)(NR_2)_2$-、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)N(R)_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-NP(O)R_2$、$-N(R)P(O)(OR)_2$、$-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$、$-N(R)P(O)(NR_2)_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

環D選自6員芳基；含有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6員雜芳基；5至7員飽和或部分不飽和碳環基；具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的5至7員飽和或部分不飽和雜環基環；或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基；

各R^4獨立地為氫、$-R^6$、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

R^5為氫、C_{1-4}脂族基或-CN；

各R^6獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環；

L^1為共價鍵或C_{1-3}二價直鏈或分支鏈飽和或不飽和烴鏈，其中該鏈之1-2個亞甲基單元獨立地且視情況經-O-、-C(O)-、-C(S)-、$-C(R)_2-$、-CH(R)-、$-C(F)_2-$、-N(R)-、$-S(O)_2-$或-(C)=CH-置換；

m為0、1、2、3或4；

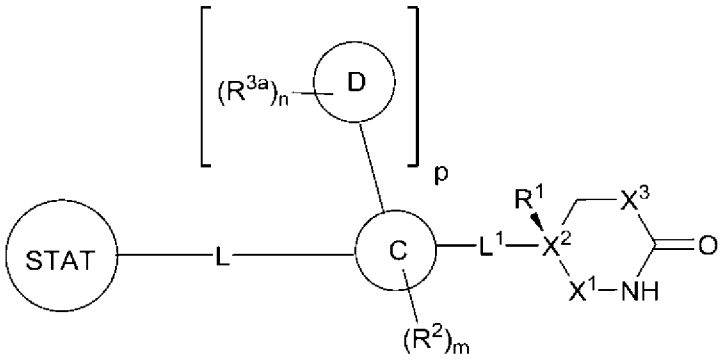
n為0、1、2、3或4；

p為0或1；且

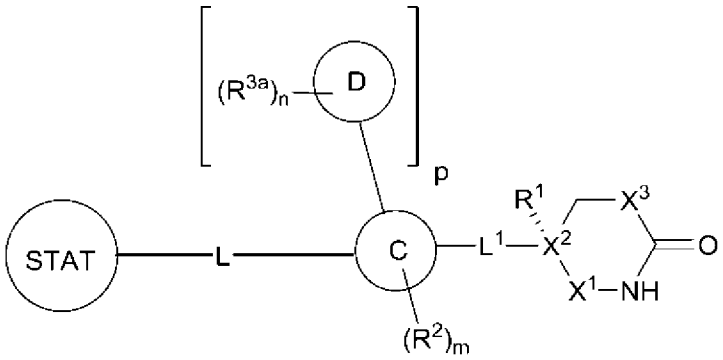
各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或：

相同氮上之兩個R基團視情況與其插入原子一起形成除該氮以外，具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳環。

【0101】 在一些實施例中，以上式**I-h**化合物提供為式**I-h'**或式**I-h''**化合物：



I-h′

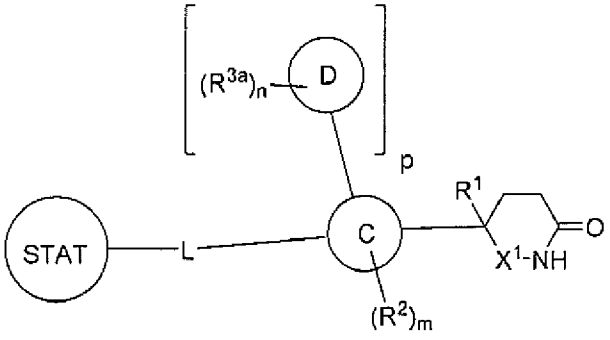


I-h″

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

STAT、環C、環D、L、L^1、R^1、R^2、R^{3a}、X^1、X^2、X^3、m、n及p中之每一者如上文所定義。

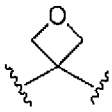
【0102】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為E3泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分，由此形成式**I-i**之化合物：



I-i

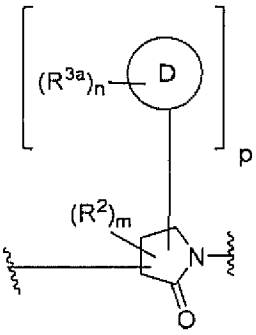
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

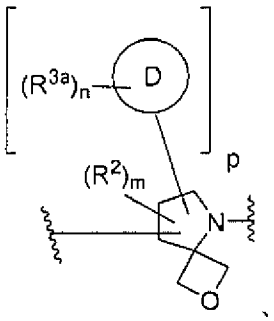
X^1為選自以下之二價部分：共價鍵、$-CH_2-$、$-C(O)-$、$-C(S)-$或



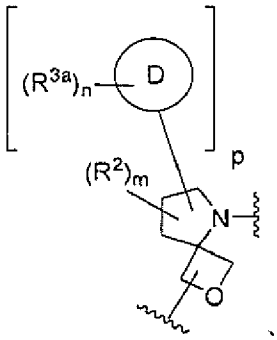
；

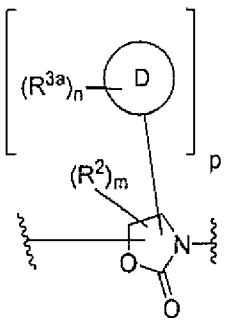
R^1為氫、氘、鹵素、-CN、-OR、-SR、$-S(O)R$、$-S(O)_2R$、$-NR_2$或視情況經取代之C_{1-4}脂族基；

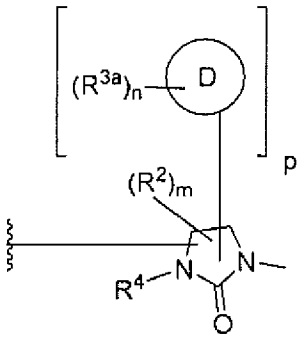


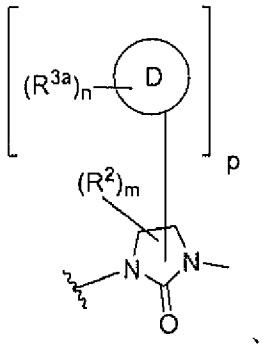


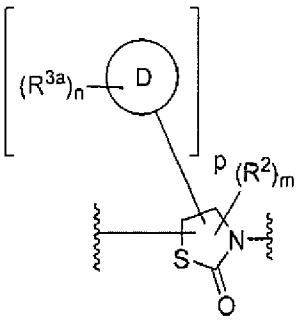
環C為選自以下之單環或雙環：

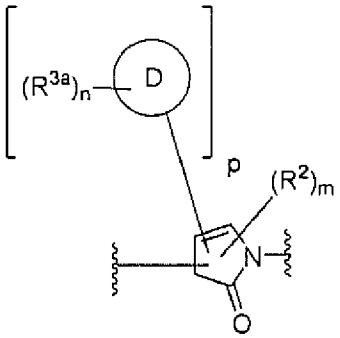


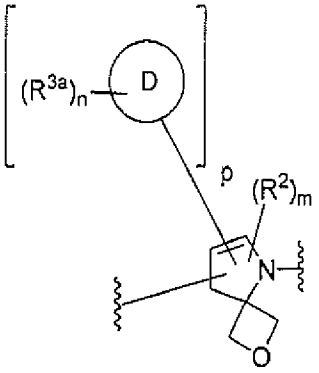


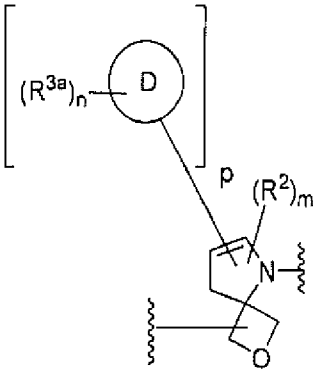


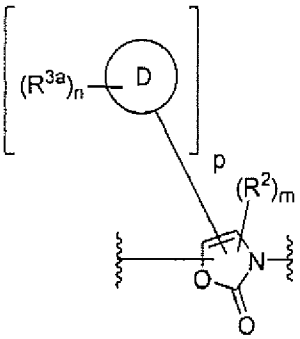


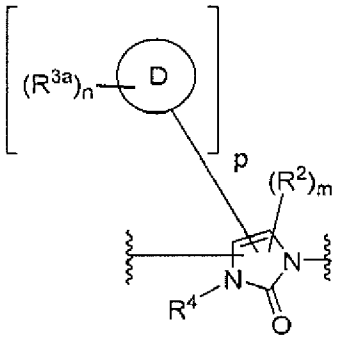


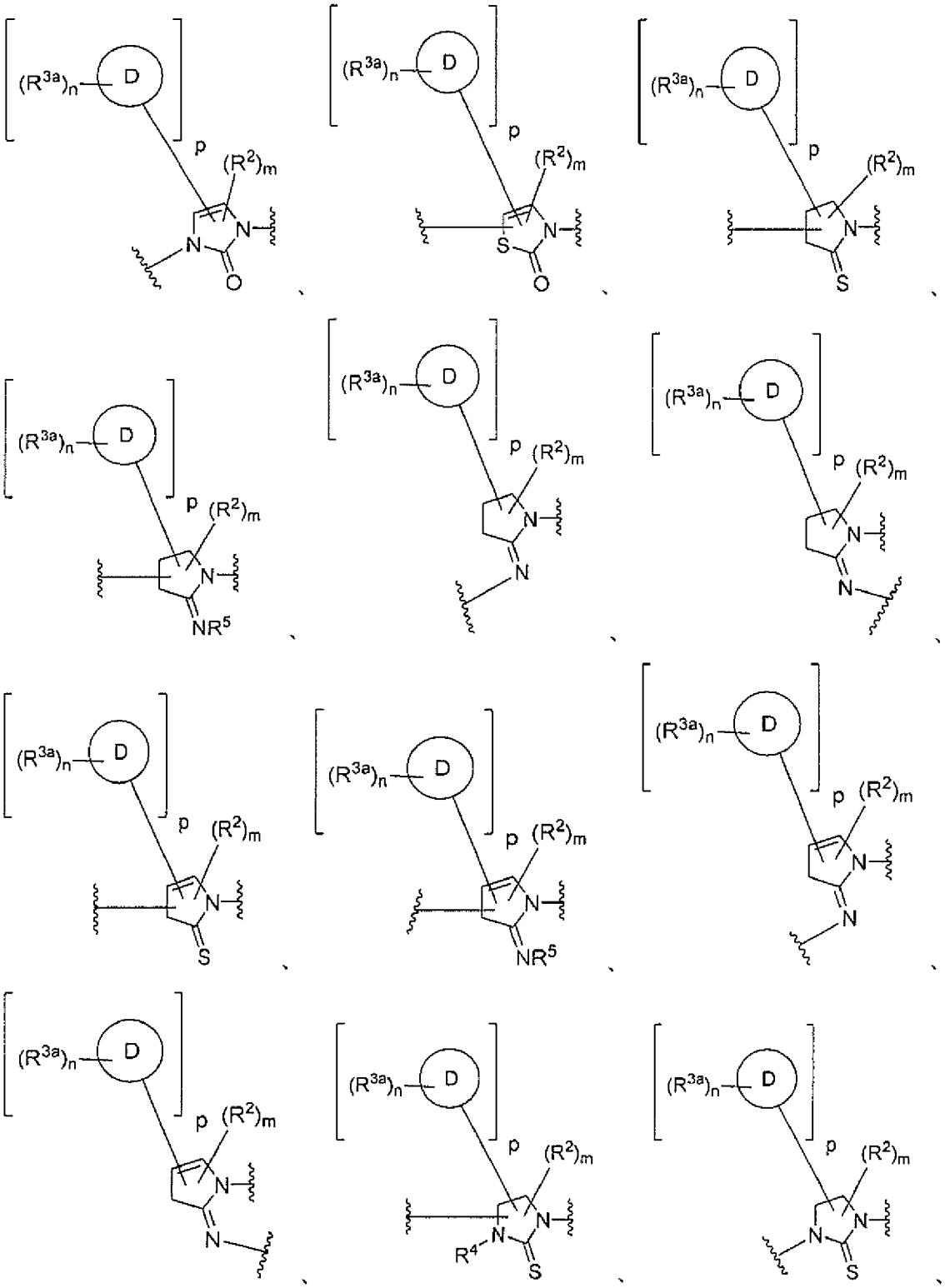


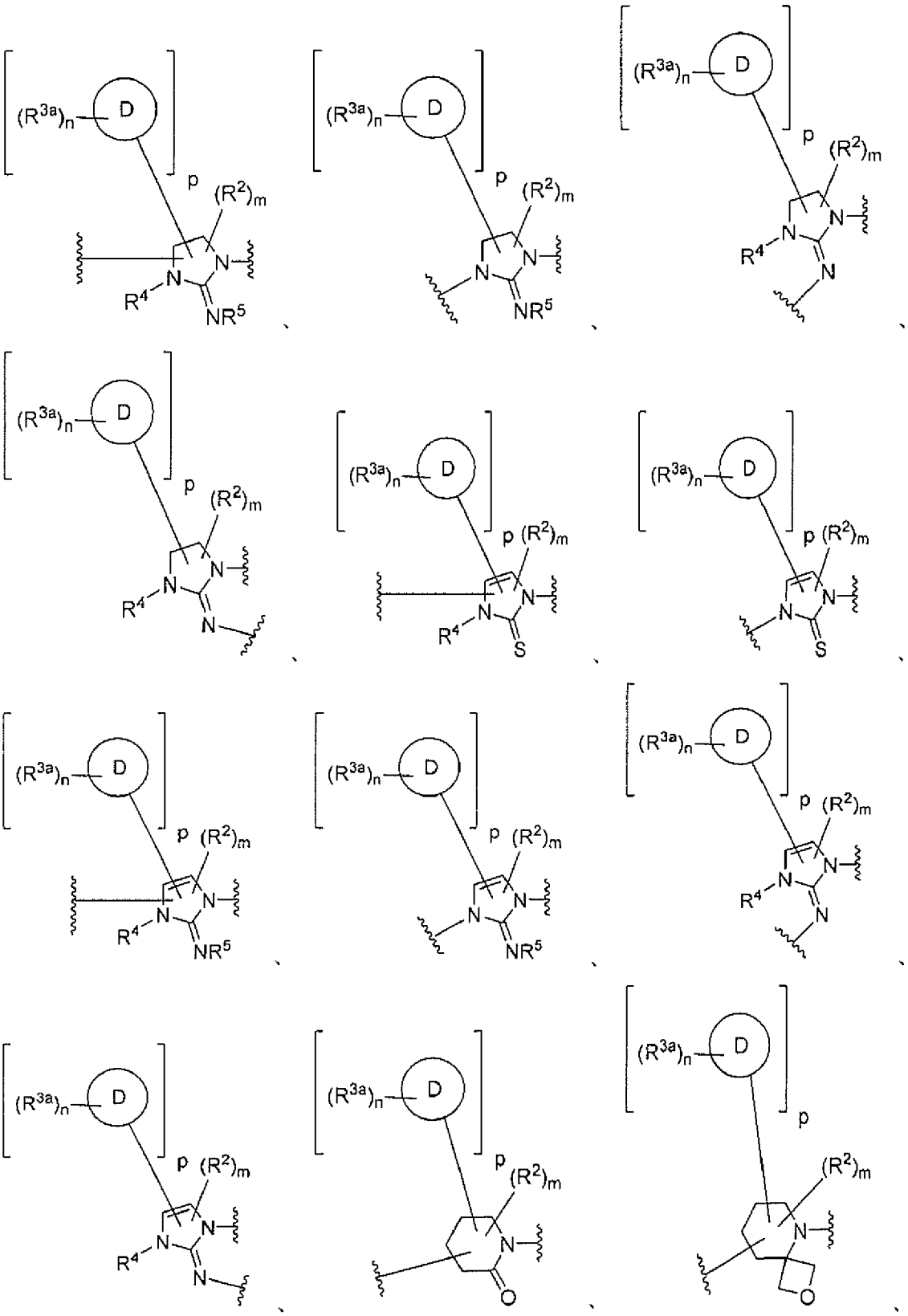


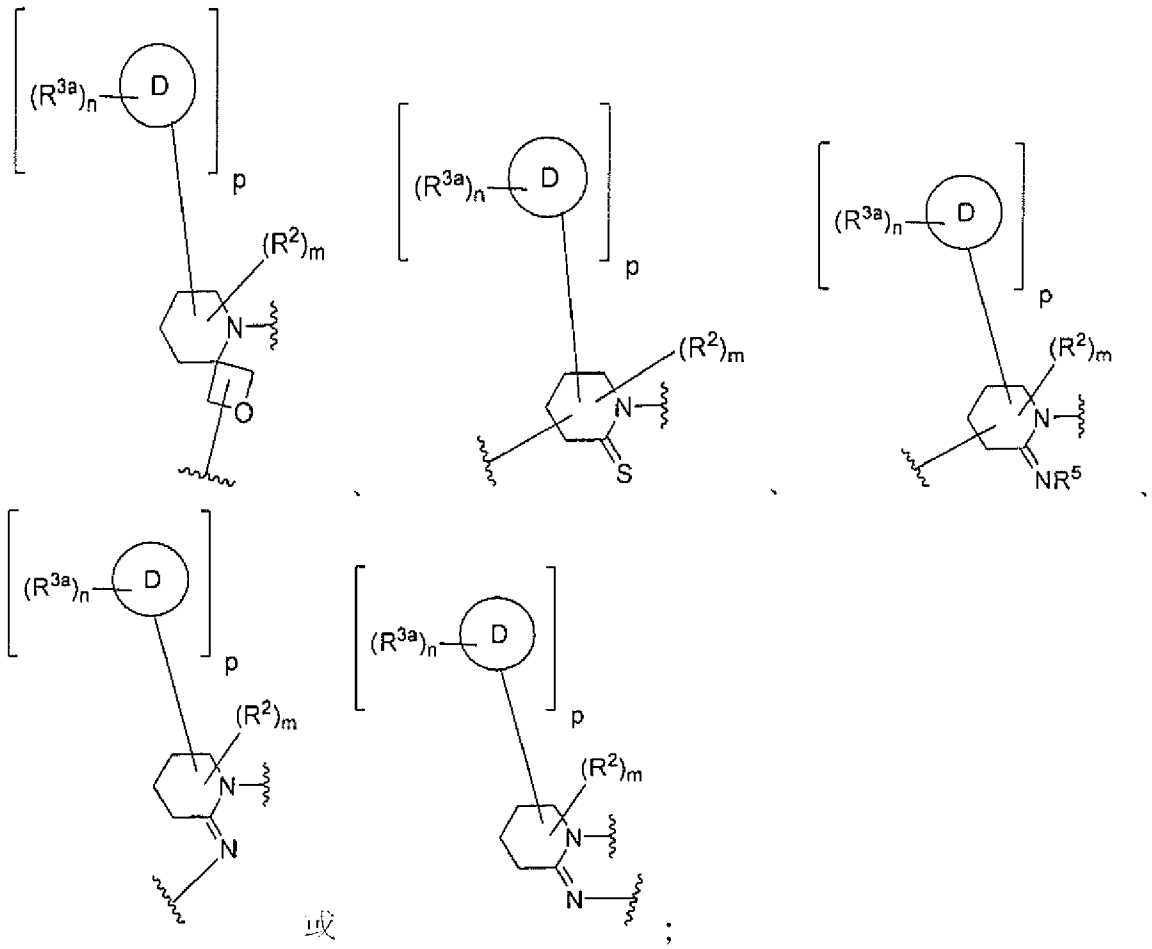












或

；

R^2、R^{3a}及R^4中之每一者獨立地為氫、-R^6、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$或-$N(R)S(O)_2R$；

環D選自6員芳基；含有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6員雜芳基；5至7員飽和或部分不飽和碳環基；具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的5至7員飽和或部分不飽和雜環基環；或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基；

R^5為氫、C_{1-4}脂族基或-CN；

各R^6獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜

環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環；

m為0、1或2；

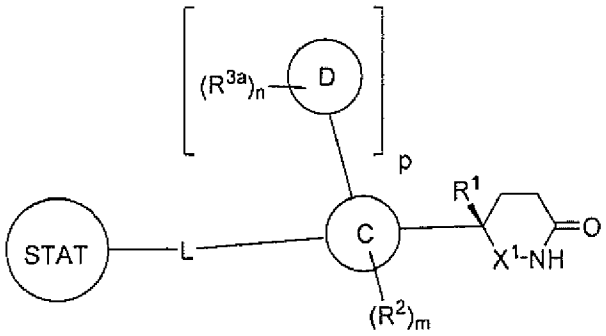
n為0、1、2、3或4；

p為0或1；且

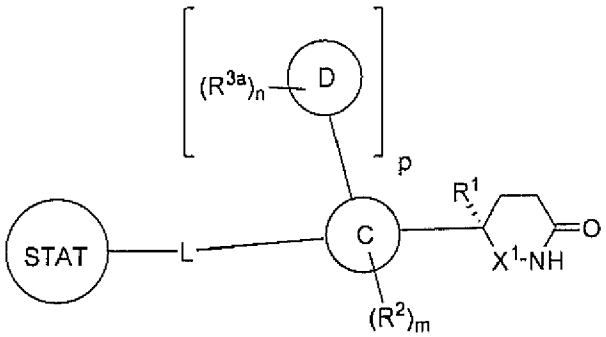
各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或：

相同氮上之兩個R基團視情況與其插入原子一起形成除該氮以外，具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳環。

【0103】 在一些實施例中，以上式**I-i**化合物提供為式**I-i'**或式**I-i''**化合物：



I-i'

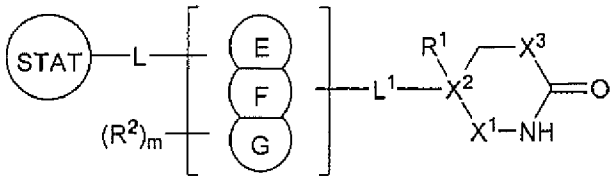


I-i''

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

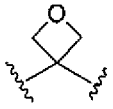
STAT、環C、環D、L、R^1、R^2、R^{3a}、X^1、m、n及p中之每一者如上文所定義。

【0104】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為E3泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分，由此形成式**I-j**之化合物：



I-j

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

X^1為選自以下之二價部分：共價鍵、$-CH_2-$、$-CHCF_3-$、$-SO_2-$、-S(O)-、-P(O)R-、-P(O)OR-、$-P(O)NR_2-$、-C(O)-、-C(S)-或  ；

X^2為碳原子或矽原子；

X^3為選自以下之二價部分：$-CR_2-$、-NR-、-O-、-S-或$-Si(R_2)-$；

R^1為氫、氘、鹵素、-CN、-OR、-SR、-S(O)R、$-S(O)_2R$、$-N(R)_2$、$-P(O)(OR)_2$、$-P(O)(NR_2)OR$、$-P(O)(NR_2)_2$、$-Si(OH)_2R$、$-Si(OH)(R)_2$、$-Si(R)_3$或視情況經取代之C_{1-4}脂族基；

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或：

相同氮上之兩個R基團與其插入原子結合在一起以形成除該氮以外，具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之4-7員飽和、部分不飽和或雜

芳環；

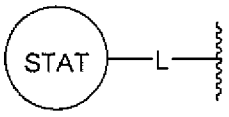
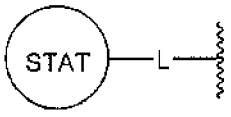
各R^2獨立地為氫、氘、$-R^6$、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-N(R)_2$、$-Si(R)_3$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2N(R)_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)N(R)_2$、-C(O)N(R)OR、$-C(R)_2N(R)C(O)R$、$-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$、-OC(O)R、$-OC(O)N(R)_2$、$-OP(O)R_2$、$-OP(O)(OR)_2$、$-OP(O)(OR)(NR_2)$、$-OP(O)(NR_2)_2-$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)N(R)_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-NP(O)R_2$、$-N(R)P(O)(OR)_2$、$-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$、$-N(R)P(O)(NR_2)_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

各R^6獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環；

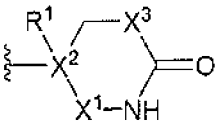
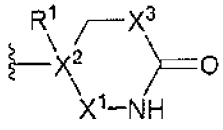
環E、環F及環G中之每一者獨立地為選自以下之稠環：6員芳基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的6員雜芳基；5至7員飽和或部分不飽和碳環基；具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的5至7員飽和或部分不飽和雜環基環；或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基，其中環E、環F及環G中之每一者獨立地且視情況進一步經1-2個側氧基取代；

L^1為共價鍵或C_{1-3}二價直鏈或分支鏈飽和或不飽和烴鏈，其中該鏈之1-2個亞甲基單元獨立地且視情況經-O-、-C(O)-、-C(S)-、$-C(R)_2-$、-CH(R)-、$-C(F)_2-$、-N(R)-、$-S(O)_2-$或-(C)=CH-置換；且

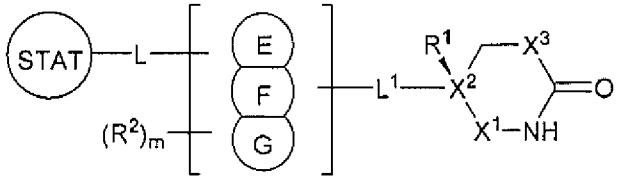
m為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16。

【0105】 當在環E、環F或環G上描繪  之連接點時，預期且一般熟習此項技術者將瞭解，  之連接點可在環E、環F或環G，包括環E或環G與環F稠合之環上之任何可用碳或氮原子上。

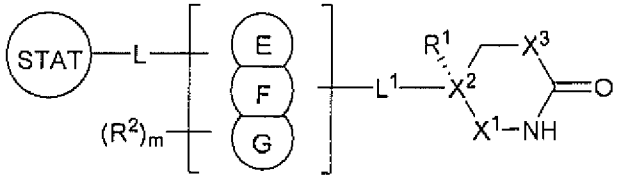
【0106】 當在環E、環F或環G上描繪-$(R^2)_m$之連接點時，預期且一般熟習此項技術者將瞭解，-$(R^2)_m$之連接點可在環E、環F或環G上之任何可用碳或氮原子，包括環E或環G與環F稠合之碳原子處。

【0107】 當在環E、環F或環G上描繪  之連接點時，預期且一般熟習此項技術者將瞭解，  之連接點可在環E、環F或環G上之任何可用碳或氮原子，包括環E或環G與環F稠合之環上。

【0108】 在一些實施例中，以上式**I-j**化合物提供為式**I-j'**或式**I-j''**化合物：



I-j'



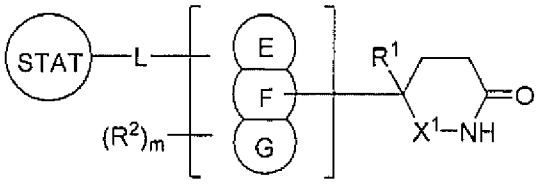
I-j''

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

STAT、環E、環F、環G、L、L^1、R^1、R^2、X^1、X^2、X^3及m中之每一者如上文所定義。

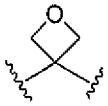
【0109】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為E3

泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分，由此形成式**I-k**之化合物：



I-k

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

X^1為選自以下之二價部分：共價鍵、-CH_2-、-C(O)-、-C(S)-或  ；

R^1為氫、氘、鹵素、-CN、-OR、-SR、-S(O)R、-$S(O)_2$R、-$N(R)_2$、-$Si(R)_3$或視情況經取代之C_{1-4}脂族基；

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或：

相同氮上之兩個R基團與其插入原子結合在一起以形成除該氮以外，具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之4-7員飽和、部分不飽和或雜芳環；

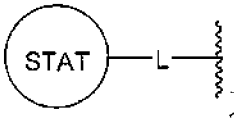
各R^2獨立地為氫、氘、-R^6、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-$N(R)_2$、-$Si(R)_3$、-$S(O)_2$R、-$S(O)_2N(R)_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)N(R)_2$、-C(O)N(R)OR、-$C(R)_2N(R)C(O)R$、-$C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$、-OC(O)R、-$OC(O)N(R)_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)N(R)_2$或-$N(R)S(O)_2$R；

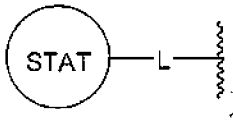
各R^6獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；

具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環；

環E、環F及環G中之每一者獨立地為選自以下之稠環：含有0-3個氮之6員芳基；5至7員飽和或部分不飽和碳環基；具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的5至7員飽和或部分不飽和雜環基環；或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基，其中環E、環F及環G中之每一者獨立地且視情況進一步經1-2個側氧基取代；且

m為0、1、2、3或4。

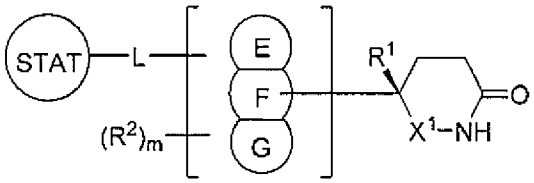
【0110】 當在環E、環F或環G上描繪 

之連接點時，預期且一般熟習此項技術者將瞭解， 

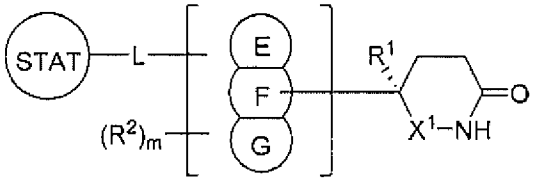
之連接點可在環E、環F或環G，包括環E或環G與環F稠合之環上之任何可用碳或氮原子上。

【0111】 當在環E、環F或環G上描繪-$(R^2)_m$之連接點時，預期且一般熟習此項技術者將瞭解，-$(R^2)_m$之連接點可在環E、環F或環G上之任何可用碳或氮原子，包括環E或環G與環F稠合之碳原子處。

【0112】 在一些實施例中，以上式**I-k**化合物提供為式**I-k'**或式**I-k''**化合物：



I-k'

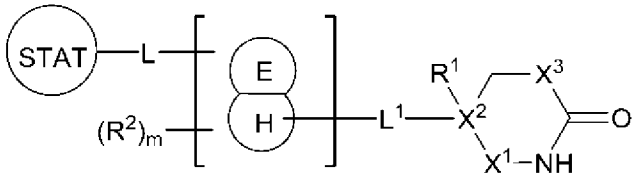


I-k''

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

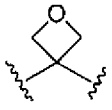
STAT、L、環E、環F、環G、L、R^1、R^2、X^1及m中之每一者如上文所定義。

【0113】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為E3泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分，由此形成式**I-l**之化合物：



I-l

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

X^1為選自以下之二價部分：共價鍵、-CH_2-、-$CHCF_3$-、-SO_2-、-S(O)-、-P(O)R-、-P(O)OR-、-$P(O)NR_2$-、-C(O)-、-C(S)-或  ；

X^2為碳原子或矽原子；

X^3為選自以下之二價部分：-CR_2-、-NR-、-O-、-S-或-$Si(R_2)$-；

R^1為氫、氘、鹵素、-CN、-OR、-SR、-S(O)R、-$S(O)_2$R、-$N(R)_2$、-$P(O)(OR)_2$、-$P(O)(NR_2)OR$、-$P(O)(NR_2)_2$、-$Si(OH)_2$R、-$Si(OH)(R)_2$、-$Si(R)_3$或視情況經取代之C_{1-4}脂族基；

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或：

相同氮上之兩個R基團與其插入原子結合在一起以形成除該氮以外，具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之4-7員飽和、部分不飽和或雜

芳環；

各R^2獨立地為氫、氘、$-R^6$、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-N(R)_2$、$-Si(R)_3$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2N(R)_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)N(R)_2$、-C(O)N(R)OR、$-C(R)_2N(R)C(O)R$、$-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$、$-OC(O)R$、$-OC(O)N(R)_2$、$-OP(O)R_2$、$-OP(O)(OR)_2$、$-OP(O)(OR)(NR_2)$、$-OP(O)(NR_2)_2-$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)N(R)_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-NP(O)R_2$、$-N(R)P(O)(OR)_2$、$-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$、$-N(R)P(O)(NR_2)_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

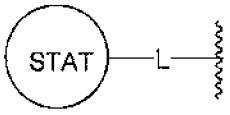
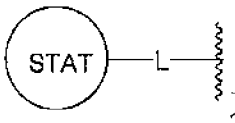
各R^6獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環；

環E為選自以下之稠環：6員芳基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的6員雜芳基；5至7員飽和或部分不飽和碳環基；具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的5至7員飽和或部分不飽和雜環基環；或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基；

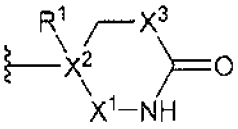
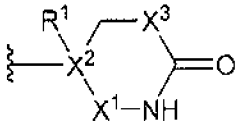
環H為選自以下之稠環：具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的7至9員飽和或部分不飽和碳環基或雜環基環，其中環E視情況進一步經1-2個側氧基取代；

L^1為共價鍵或C_{1-3}二價直鏈或分支鏈飽和或不飽和烴鏈，其中該鏈之1-2個亞甲基單元獨立地且視情況經-O-、-C(O)-、-C(S)-、$-C(R)_2-$、-CH(R)-、$-C(F)_2-$、-N(R)-、$-S(O)_2-$或-(C)=CH-置換；

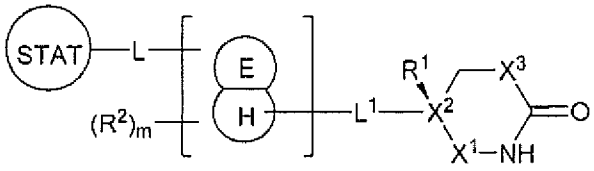
m為0、1、2、3或4。

【0114】 當在環E或環H上描繪  之連接點時，預期且一般熟習此項技術者將瞭解，  之連接點可在環E或環H上之任何可用碳或氮原子，包括環E及環H所稠合之碳原子上。

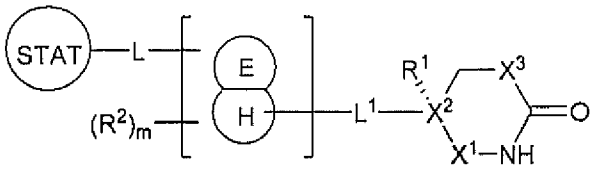
【0115】 當在環E及環H上描繪-$(R^2)_m$之連接點時，預期且一般熟習此項技術者將瞭解，-$(R^2)_m$之連接點可在環E或環H上之任何可用碳或氮原子，包括環E及環H所稠合之碳原子上。

【0116】 當在環E及環H上描繪  之連接點時，預期且一般熟習此項技術者將瞭解，  之連接點可在環E或環H上之任何可用碳或氮原子，包括環E及環H所稠合之碳原子上。

【0117】 在一些實施例中，以上式**I-l**化合物提供為式**I-l'**或式**I-l''**化合物：



I-l'



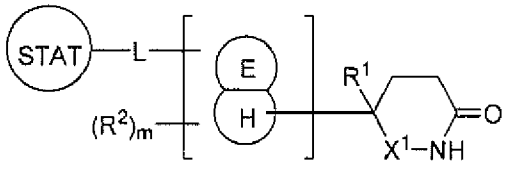
I-l''

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

STAT、環E、環H、L、L^1、R^1、R^2、X^1、X^2、X^3及m中之每一者如上文所定義。

【0118】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為E3

泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分，由此形成式**I-m**之化合物：



I-m

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

X^1為選自以下之二價部分：共價鍵、$-CH_2-$、-C(O)-、-C(S)-或 ；

R^1為氫、氘、鹵素、-CN、-OR、-SR、-S(O)R、$-S(O)_2R$、$-N(R)_2$、$-Si(R)_3$或視情況經取代之C_{1-4}脂族基；

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或：

相同氮上之兩個R基團與其插入原子結合在一起以形成除該氮以外，具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之4-7員飽和、部分不飽和或雜芳環；

各R^2獨立地為氫、氘、$-R^6$、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-N(R)_2$、$-Si(R)_3$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2N(R)_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)N(R)_2$、-C(O)N(R)OR、$-C(R)_2N(R)C(O)R$、$-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$、-OC(O)R、$-OC(O)N(R)_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)N(R)_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

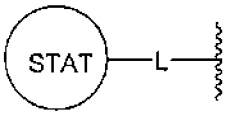
各R^6獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；

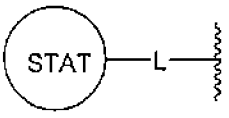
具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環；

環E為選自以下之稠環：6員芳基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的6員雜芳基；5至7員飽和或部分不飽和碳環基；具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的5至7員飽和或部分不飽和雜環基環；或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基；

環H為選自以下之環：7至9員飽和或部分不飽和碳環基或具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的雜環基環，其中環E視情況進一步經1-2個側氧基取代；且

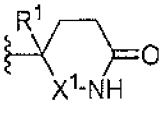
m為0、1、2、3或4。

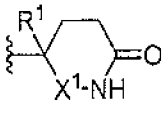
【0119】 當在環E或環H上描繪 

之連接點時，預期且一般熟習此項技術者將瞭解， 

之連接點可在環E或環H上之任何可用碳或氮原子，包括環E及環H所稠合之碳原子上。

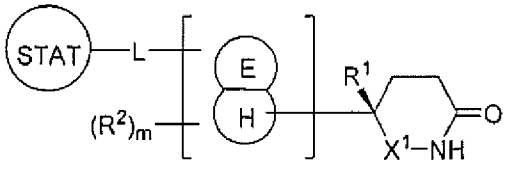
【0120】 當在環E及環H上描繪-$(R^2)_m$之連接點時，預期且一般熟習此項技術者將瞭解，-$(R^2)_m$之連接點可在環E或環H上之任何可用碳或氮原子，包括環E及環H所稠合之碳原子上。

【0121】 當在環E及環H上描繪 

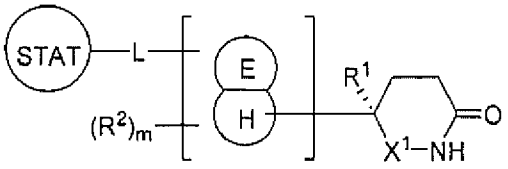
之連接點時，預期且一般熟習此項技術者將瞭解， 

之連接點可在環E或環H上之任何可用碳或氮原子，包括環E及環H所稠合之碳原子上。

【0122】 在一些實施例中，以上式**I-m**化合物提供為式**I-m'**或式**I-m''**化合物：



I-m'

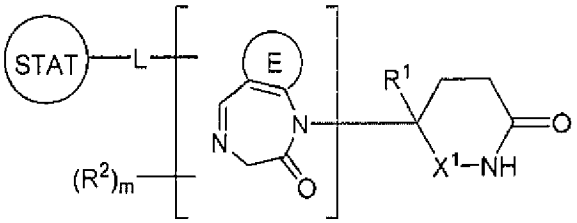


I-m''

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

STAT、環E、環H、L、R^1、R^2、X^1及m中之每一者如上文所定義。

【0123】 在一些實施例中，以上式**I-m**化合物提供為式**I-m-1**化合物：

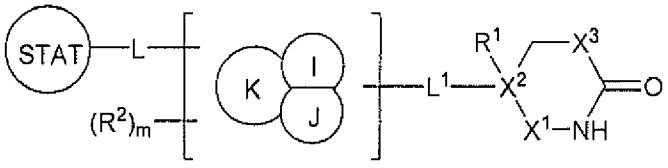


I-m-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

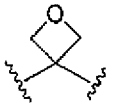
STAT、L、環E、X^1、R^1、R^2及m中之每一者如上文所定義。

【0124】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為E3泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分，由此形成式**I-n**之化合物：



I-n

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1為選自以下之二價部分：共價鍵、$-CH_2-$、$-CHCF_3-$、$-SO_2-$、-S(O)-、-P(O)R-、-P(O)OR-、$-P(O)NR_2-$、-C(O)-、-C(S)-或  ；

X^2為碳原子或矽原子；

X^3為選自以下之二價部分：$-CR_2-$、-NR-、-O-、-S-或$-Si(R_2)-$；

R^1為氫、氘、鹵素、-CN、-OR、-SR、$-S(O)R$、$-S(O)_2R$、$-NR_2$、$-P(O)(OR)_2$、$-P(O)(NR_2)OR$、$-P(O)(NR_2)_2$、$-Si(OH)_2R$、$-Si(OH)(R)_2$、$-Si(R)_3$或視情況經取代之C_{1-4}脂族基；

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或：

相同氮上之兩個R基團與其插入原子結合在一起以形成除該氮以外，具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之4-7員飽和、部分不飽和或雜芳環；

各R^2獨立地為氫、氘、$-R^6$、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-N(R)_2$、$-Si(R)_3$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2N(R)_2$、$-S(O)R$、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)N(R)_2$、-C(O)N(R)OR、$-C(R)_2N(R)C(O)R$、$-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$、-OC(O)R、$-OC(O)N(R)_2$、$-OP(O)R_2$、$-OP(O)(OR)_2$、$-OP(O)(OR)(NR_2)$、$-OP(O)(NR_2)_2-$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)N(R)_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-NP(O)R_2$、$-N(R)P(O)(OR)_2$、$-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$、$-N(R)P(O)(NR_2)_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

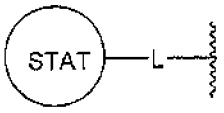
各R^6獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環；

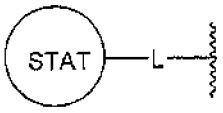
環I及J中之每一者獨立地為選自以下之稠環：6員芳基；含有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6員雜芳基；5至7員飽和或部分不飽和碳環基；具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的5至7員飽和或部分不飽和雜環基環；或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基；

環K為選自以下之稠環：6-12員飽和或部分不飽和碳環基或具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的雜環基環，其中環H視情況進一步經1-2個側氧基取代；

L^1為共價鍵或C_{1-3}二價直鏈或分支鏈飽和或不飽和烴鏈，其中該鏈之1-2個亞甲基單元獨立地且視情況經-O-、-C(O)-、-C(S)-、-$C(R)_2$-、-CH(R)-、-$C(F)_2$-、-N(R)-、-$S(O)_2$-或-(C)=CH-置換；且

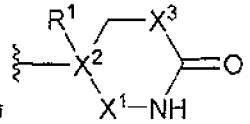
m為0、1、2、3或4。

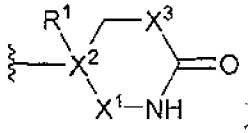
【0125】 當在環I、環J及環K上描繪 

之連接點時，預期且一般熟習此項技術者將瞭解， 

之連接點可在環I、環J或環K上之任何可用碳或氮原子，包括環I、環J及環K所稠合之碳原子處。

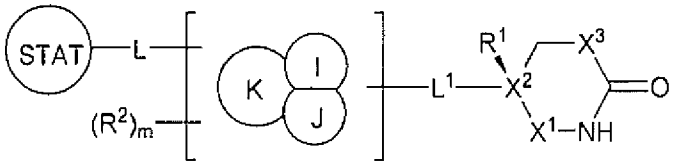
【0126】 當在環I、環J及環K上描繪-$(R^2)_m$之連接點時，預期且一般熟習此項技術者將瞭解，-$(R^2)_m$之連接點可在環I、環J或環K上之任何可用碳或氮原子，包括環I、環J及環K所稠合之碳原子處。

【0127】 當在環I、環J及環K上描繪 

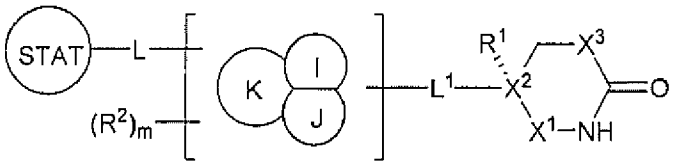
之連接點時，預期且一般熟習此項技術者將瞭解， 

之連接點可在環I、環J或環K上之任何可用碳或氮原子，包括環I、環J及環K所稠合之碳原子處。

【0128】 在一些實施例中，以上式**I-n**化合物提供為式**I-n'**或式**I-n''**化合物：



I-n'

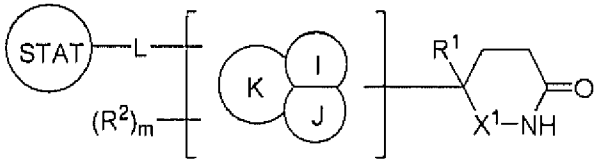


I-n''

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

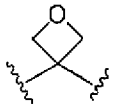
STAT、環I、環J、環K、L、L^1、R^1、R^2、X^1、X^2、X^3及m中之每一者如上文所定義。

【0129】 在某些實施例中，本發明提供一種式**I-o**化合物：



I-o

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1為選自以下之二價部分：共價鍵、$-CH_2-$、-C(O)-、-C(S)-或  ；

R^1為氫、氘、鹵素、-CN、-OR、-SR、$-S(O)R$、$-S(O)_2R$、$-N(R)_2$、$-Si(R)_3$或視情況經取代之C_{1-4}脂族基；

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或：

相同氮上之兩個R基團與其插入原子結合在一起以形成除該氮以外，具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之4-7員飽和、部分不飽和或雜芳環；

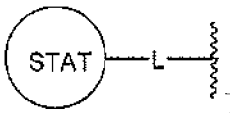
各R^2獨立地為氫、氘、$-R^6$、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-N(R)_2$、$-Si(R)_3$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2N(R)_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)N(R)_2$、-C(O)N(R)OR、$-C(R)_2N(R)C(O)R$、$-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$、-OC(O)R、$-OC(O)N(R)_2$、-N(R)C(O)OR、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)N(R)_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

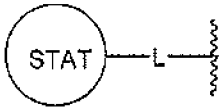
各R^6獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環；

環I及J中之每一者獨立地為選自以下之稠環：6員芳基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的6員雜芳基；5至7員飽和或部分不飽和碳環基；具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的5至7員飽和或部分不飽和雜環基環；或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基；

環K為選自以下之稠環：6-12員飽和或部分不飽和碳環基或具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的雜環基環，其中環H視情況進一步經1-2個側氧基取代；且

m為0、1、2、3或4。

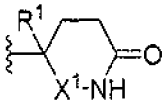
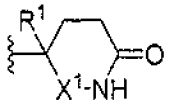
【0130】 當在環I、環J及環K上描繪 

之連接點時，預期且一般熟習此項技術者將瞭解， 

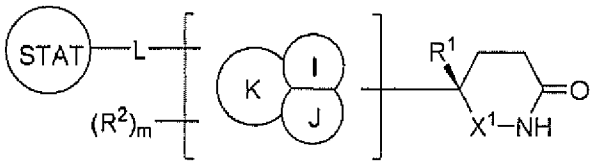
之連接點可在環I、環J或環K

上之任何可用碳或氮原子，包括環I、環J及環K所稠合之碳原子處。

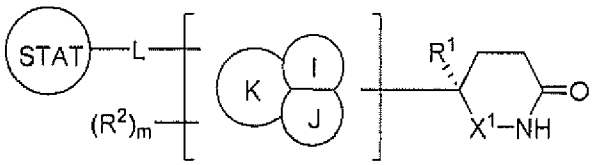
【0131】 當在環I、環J及環K上描繪-$(R^2)_m$之連接點時，預期且一般熟習此項技術者將瞭解，-$(R^2)_m$之連接點可在環I、環J或環K上之任何可用碳或氮原子，包括環I、環J及環K所稠合之碳原子處。

【0132】 當在環I、環J及環K上描繪  之連接點時，預期且一般熟習此項技術者將瞭解，  之連接點可在環I、環J或環K上之任何可用碳或氮原子，包括環I、環J及環K所稠合之碳原子處。

【0133】 在一些實施例中，以上式**I-o**化合物提供為式**I-o'**或式**I-o''**化合物：



I-o'

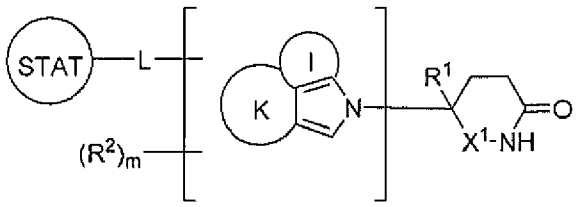


I-o''

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

STAT、環I、環J、環K、L、R^1、R^2、X^1及m中之每一者如上文所定義。

【0134】 在一些實施例中，以上式**I-o**化合物提供為式**I-o-1**化合物：

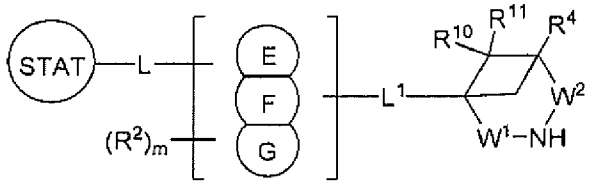


I-o-1

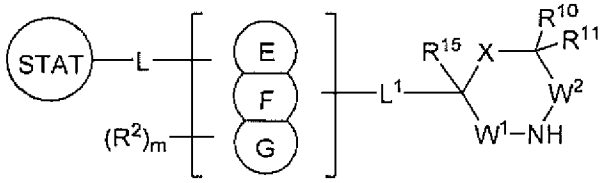
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

STAT、L、環I、環K、X^1、R^1、R^2及m中之每一者如上文所定義。

【0135】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為E3泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分，由此形成式**I-o-2**或**I-o-3**之化合物：



I-o-2



I-o-3

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

各R^2獨立地為氫、氘、$-R^6$、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-SiR_3$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、$-C(O)N(R)OR$、$-C(R)_2N(R)C(O)R$、$-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$、$-OC(O)R$、$-OC(O)N(R)_2$、$-OP(O)R_2$、$-OP(O)(OR)_2$、$-OP(O)(OR)NR_2$、$-OP(O)(NR_2)_2$-、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-NP(O)R_2$、$-N(R)P(O)(OR)_2$、$-N(R)P(O)(OR)NR_2$、$-N(R)P(O)(NR_2)_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

各R^6獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；

具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環；

環E、環F及環G中之每一者獨立地為選自以下之稠環：6員芳基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的6員雜芳基；5至7員飽和或部分不飽和碳環基；具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的5至7員飽和或部分不飽和雜環基；或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基，其中環E、環F及環G中之每一者獨立地且視情況進一步經1-2個側氧基取代；

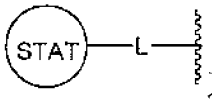
各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或：

相同氮上之兩個R基團與其插入原子結合在一起以形成除該氮以外，具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之4-7員飽和、部分不飽和或雜芳環；

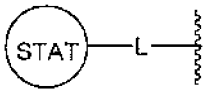
L^1為共價鍵或C_{1-3}二價直鏈或分支鏈飽和或不飽和烴鏈，其中該鏈之1-2個亞甲基單元獨立地且視情況經-O-、-C(O)-、-C(S)-、$-C(R)_2-$、-CH(R)-、$-C(F)_2-$、-N(R)-、-S-、$-S(O)_2-$或-(C)=CH-置換；

m為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16；且

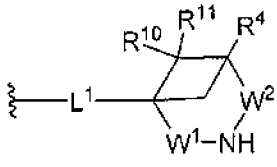
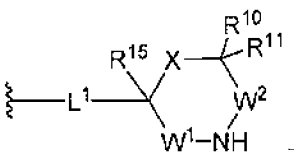
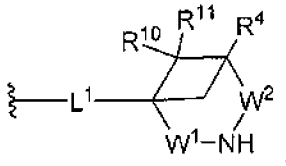
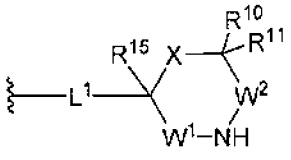
R^4、R^{10}、R^{11}、R^{15}、W^1、W^2及X如WO 2019/099868中所定義，其全部內容以引用的方式併入本文中。

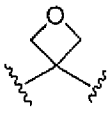
【0136】 當在環E、環F或環G上描繪 

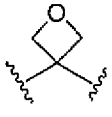
之連接點時，預期

且一般熟習此項技術者將瞭解，  之連接點可在環E、環F或環G，包括環E或環G與環F稠合之環上之任何可用碳或氮原子上。

【0137】 當在環E、環F或環G上描繪-$(R^2)_m$之連接點時，預期且一般熟習此項技術者將瞭解，-$(R^2)_m$之連接點可在環E、環F或環G上之任何可用碳或氮原子，包括環E或環G與環F稠合之碳原子處。

【0138】當在環E、環F或環G上描繪  或  之連接點時，預期且一般熟習此項技術者將瞭解，  或  之連接點可在環E、環F或環G，包括環E或環G與環F融合之環上之任何可用碳或氮原子上。

【0139】 如上文所定義及本文所描述，X^1為選自以下之二價部分：共價鍵、-CH_2-、-$C(R)_2$-、-C(O)-、-C(S)-、-CH(R)-、-$CH(CF_3)$-、-P(O)(OR)-、-P(O)(R)-、-$P(O)(NR_2)$-、-S(O)-、-$S(O)_2$-或  。

【0140】 在一些實施例中，X^1為共價鍵。在一些實施例中，X^1為-CH_2-。在一些實施例中，X^1為-$C(R)_2$-。在一些實施例中，X^1為-C(O)-。在一些實施例中，X^1為-C(S)-。在一些實施例中，X^1為-CH(R)-。在一些實施例中，X^1為-$CH(CF_3)$-。在一些實施例中，X^1為-P(O)(OR)-。在一些實施例中，X^1為-P(O)(R)-。在一些實施例中，X^1為-$P(O)(NR_2)$-。在一些實施例中，X^1為-S(O)-。在一些實施例中，X^1為-$S(O)_2$-。在一些實施例中，X^1為  。

【0141】 在一些實施例中，X^1選自下**表1**中描繪之彼等。

【0142】 如上文所定義及本文所描述，X^2為碳原子或矽原子。

【0143】 在一些實施例中，X^2為碳原子。在一些實施例中，X^2為矽原子。

【0144】 在一些實施例中，X^2選自以下**表1**中描繪之彼等。

【0145】 如上文所定義及本文所描述，X^3為選自以下之二價部分：$-CH_2-$、$-C(R)_2-$、$-N(R)-$、$-CF_2-$、$-CHF-$、$-S-$、$-CH(R)-$、$-Si(R_2)-$或$-O-$。

【0146】 在一些實施例中，X^3為$-CH_2-$。在一些實施例中，X^1為$-C(R)_2-$。在一些實施例中，X^3為$-N(R)-$。在一些實施例中，X^3為$-CF_2-$。在一些實施例中，X^3為$-CHF-$。在一些實施例中，X^3為$-S-$。在一些實施例中，X^3為$-CH(R)-$。在一些實施例中，X^3為$-Si(R_2)-$。在一些實施例中，X^3為$-O-$。

【0147】 在一些實施例中，X^3選自下**表1**中描繪之彼等。

【0148】 如上文所定義及本文所描述，R^1為氫、氘、鹵素、$-CN$、$-OR$、$-SR$、$-S(O)R$、$-S(O)_2R$、$-NR_2$、$-P(O)(OR)_2$、$-P(O)(NR_2)OR$、$-P(O)(NR_2)_2$、$-Si(OH)_2R$、$-Si(OH)(R)_2$、$-Si(R)_3$、視情況經取代之C_{1-4}脂族基，或R^1及X^1或X^4與其插入原子一起形成5-7員飽和、部分不飽和碳環或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的雜環。

【0149】 在一些實施例中，R^1為氫。在一些實施例中，R^1為氘。在一些實施例中，R^1為鹵素。在一些實施例中，R^1為$-CN$。在一些實施例中，R^1為$-OR$。在一些實施例中，R^1為$-SR$。在一些實施例中，R^1為$-S(O)R$。在一些實施例中，R^1為$-S(O)_2R$。在一些實施例中，R^1為$-NR_2$。

在一些實施例中，R^1為$-P(O)(OR)_2$。在一些實施例中，R^1為$-P(O)(NR_2)OR$。在一些實施例中，R^1為$-P(O)(NR_2)_2$。在一些實施例中，R^1為$-Si(OH)_2R$。在一些實施例中，R^1為$-Si(OH)(R)_2$。在一些實施例中，R^1為$-Si(R)_3$。在一些實施例中，R^1為視情況經取代之C_{1-4}脂族基。在一些實施例中，R^1及X^1或X^4與其插入原子一起形成5-7員飽和、部分不飽和碳環或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的雜環。

【0150】 在一些實施例中，R^1選自下**表1**中描繪之彼等。

【0151】 如上文所定義及本文所描述，各R獨立地為氫、氘或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1-4個獨立地選自硼、氮、氧、矽及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或相同氮上之兩個R基團與其插入原子一起形成除該氮以外，具有0-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽及硫之雜原子的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳環。

【0152】 在一些實施例中，R為氫。在一些實施例中，R為氘。在一些實施例中，R為視情況經取代之C_{1-6}脂族基。在一些實施例中，R為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，R為具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽及硫之雜原子的視情況經取代之4-7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中，R為具有1-4個獨立地選自硼、氮、氧、矽及硫之雜原子的視情況經取代之5-6員雜芳環。在一些實施例中，相同氮上之兩個R基團與其插入原子一起形成除該氮以外，具有0-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽及硫之雜原子的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳環。

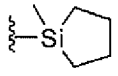
【0153】 在一些實施例中，R選自下**表1**中描繪之彼等。

【0154】 如上文所定義及本文所描述，R^2及R^{3a}中之每一者獨立地

為氫、氘、-R^6、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-$Si(OH)_2R$、-$Si(OH)R_2$、-SR、-NR_2、-SiR_3、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-$C(R)_2N(R)C(O)R$、-$C(R)_2N(R)C(O)NR_2$、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-$OP(O)R_2$、-$OP(O)(OR)_2$、-$OP(O)(OR)NR_2$、-$OP(O)(NR_2)_2$-、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$、-$N(R)S(O)_2R$、-$NP(O)R_2$、-$N(R)P(O)(OR)_2$、-$N(R)P(O)(OR)NR_2$、-$N(R)P(O)(NR_2)_2$ 或 -$N(R)S(O)_2R$。

【0155】在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為氫。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為氘。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-R^6。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為鹵素。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-CN。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-NO_2。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-OR。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-$Si(OH)_2R$。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-$Si(OH)R_2$。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-SR。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-NR_2。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-SiR_3。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-$S(O)_2R$。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-$S(O)_2NR_2$。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-S(O)R。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-C(O)R。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-C(O)OR。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-$C(O)NR_2$。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-C(O)N(R)OR。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-$C(R)_2N(R)C(O)R$。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-$C(R)_2N(R)C(O)NR_2$。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-OC(O)R。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-

$OC(O)NR_2$。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-$OP(O)R_2$。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-$OP(O)(OR)_2$。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-$OP(O)(OR)NR_2$。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-$OP(O)(NR_2)_2$-。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-N(R)C(O)OR。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-N(R)C(O)R。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-$N(R)C(O)NR_2$。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-$NP(O)R_2$。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-$N(R)P(O)(OR)_2$。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-$N(R)P(O)(OR)NR_2$。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-$N(R)P(O)(NR_2)_2$。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-$N(R)S(O)_2R$。

【0156】在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-OH。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-NH_2。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-CH_2NH_2。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-$CH_2NHCOMe$。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-$CH_2NHCONHMe$。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-NHCOMe。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-NHCONHEt。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-$SiMe_3$。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-$SiMe_2OH$。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-$SiMe(OH)_2$。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為  。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為Br。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為Cl。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為F。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為Me。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-NHMe。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-NMe_2。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-$NHCO_2Et$。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-CN。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-CH_2Ph。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-$NHCO_2tBu$。在一些實施例中，R^2及

R^{3a}獨立地為-CO_2tBu。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-OMe。在一些實施例中，R^2及R^{3a}獨立地為-CF_3。

【0157】 在一些實施例中，R^2或R^{3a}選自下**表1**中描繪之彼等。

【0158】 如上文所定義及本文所描述，R^3為氫、氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-NR_2、-SR、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)NR(OR)、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-$OP(O)(OR)_2$、-$OP(O)(NR_2)_2$、-$OP(O)(OR)NR_2$、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-$N(R)C(O)NR_2$、-$N(R)S(O)_2R$、-$N(R)S(O)_2NR_2$、-$N(R)P(O)(OR)_2$、-$N(R)P(O)(OR)NR_2$、-$P(O)(OR)_2$、-$P(O)(NR_2)OR$、-$P(O)(NR_2)_2$、-$Si(OH)_2R$、-$Si(OH)(R)_2$或-$Si(R)_3$。

【0159】 。在一些實施例中，R^3為氫。在一些實施例中，R^3為氘。在一些實施例中，R^3為鹵素。在一些實施例中，R^3為-CN。在一些實施例中，R^3為-NO_2。在一些實施例中，R^3為-OR。在一些實施例中，R^3為-NR_2。在一些實施例中，R^3為-SR。在一些實施例中，R^3為-$S(O)_2R$。在一些實施例中，R^3為-$S(O)_2NR_2$。在一些實施例中，R^3為-S(O)R。在一些實施例中，R^3為-C(O)R。在一些實施例中，R^3為-C(O)OR。在一些實施例中，R^3為-$C(O)NR_2$。在一些實施例中，R^3為-C(O)NR(OR)。在一些實施例中，R^3為-OC(O)R。在一些實施例中，R^3為-$OC(O)NR_2$。在一些實施例中，R^3為-$OP(O)(OR)_2$。在一些實施例中，R^3為-$OP(O)(NR_2)_2$。在一些實施例中，R^3為-$OP(O)(OR)NR_2$。在一些實施例中，R^3為-N(R)C(O)R。在一些實施例中，R^3為-N(R)C(O)OR。在一些實施例中，R^3為-$N(R)C(O)NR_2$。在一些實施例中，R^3為-$N(R)S(O)_2R$。在一些實施例中，R^3為-$N(R)S(O)_2NR_2$。在一些實施例中，R^3為-$N(R)P(O)(OR)_2$。在一些實

施例中，R^3為-N(R)P(O)(OR)NR_2。在一些實施例中，R^3為-P(O)$(OR)_2$。在一些實施例中，R^3為-P(O)(NR_2)OR。在一些實施例中，R^3為-P(O)$(NR_2)_2$。在一些實施例中，R^3為-Si$(OH)_2$R。在一些實施例中，R^3為-Si(OH)$(R)_2$。在一些實施例中，R^3為-Si$(R)_3$。

【0160】。在一些實施例中，R^3為甲基。在一些實施例中，R^3為-OCH_3。在一些實施例中，R^3為氯。

【0161】在一些實施例中，R^3選自下**表1**中描繪之彼等。

【0162】如上文所定義及本文所描述，各R^4獨立地為氫、氘、-R^6、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2$R、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)$S(O)_2$R、-P(O)$(OR)_2$、-P(O)(NR_2)OR或-P(O)$(NR_2)_2$。

【0163】在一些實施例中，R^4為氫。在一些實施例中，R^4為-R^6。在一些實施例中，R^4為鹵素。在一些實施例中，R^4為-CN。在一些實施例中，R^4為-NO_2。在一些實施例中，R^4為-OR。在一些實施例中，R^4為-SR。在一些實施例中，R^4為-NR_2。在一些實施例中，R^4為-$S(O)_2$R。在一些實施例中，R^4為-$S(O)_2NR_2$。在一些實施例中，R^4為-S(O)R。在一些實施例中，R^4為-C(O)R。在一些實施例中，R^4為-C(O)OR。在一些實施例中，R^4為-C(O)NR_2。在一些實施例中，R^4為-C(O)N(R)OR。在一些實施例中，R^4為-OC(O)R。在一些實施例中，R^4為-OC(O)NR_2。在一些實施例中，R^4為-N(R)C(O)OR。在一些實施例中，R^4為-N(R)C(O)R。在一些實施例中，R^4為-N(R)C(O)NR_2。在一些實施例中，R^4為-N(R)$S(O)_2$R。在一些實施例中，R^4為-P(O)$(OR)_2$。在一些實施例中，R^4為-

$P(O)(NR_2)OR$。在一些實施例中，R^4為$-P(O)(NR_2)_2$。

【0164】 在一些實施例中，R^4為甲基。在一些實施例中，R^4為乙基。在一些實施例中，R^4為環丙基。

【0165】 在一些實施例中，R^4選自下**表1**中描繪之彼等。

【0166】 如上文所定義及本文所描述，R^5為氫、氘、視情況經取代之C_{1-4}脂族基或-CN。

【0167】 在一些實施例中，R^5為氫。在一些實施例中，R^5為氘。在一些實施例中，R^5為視情況經取代之C_{1-4}脂族基。在一些實施例中，R^5為-CN。

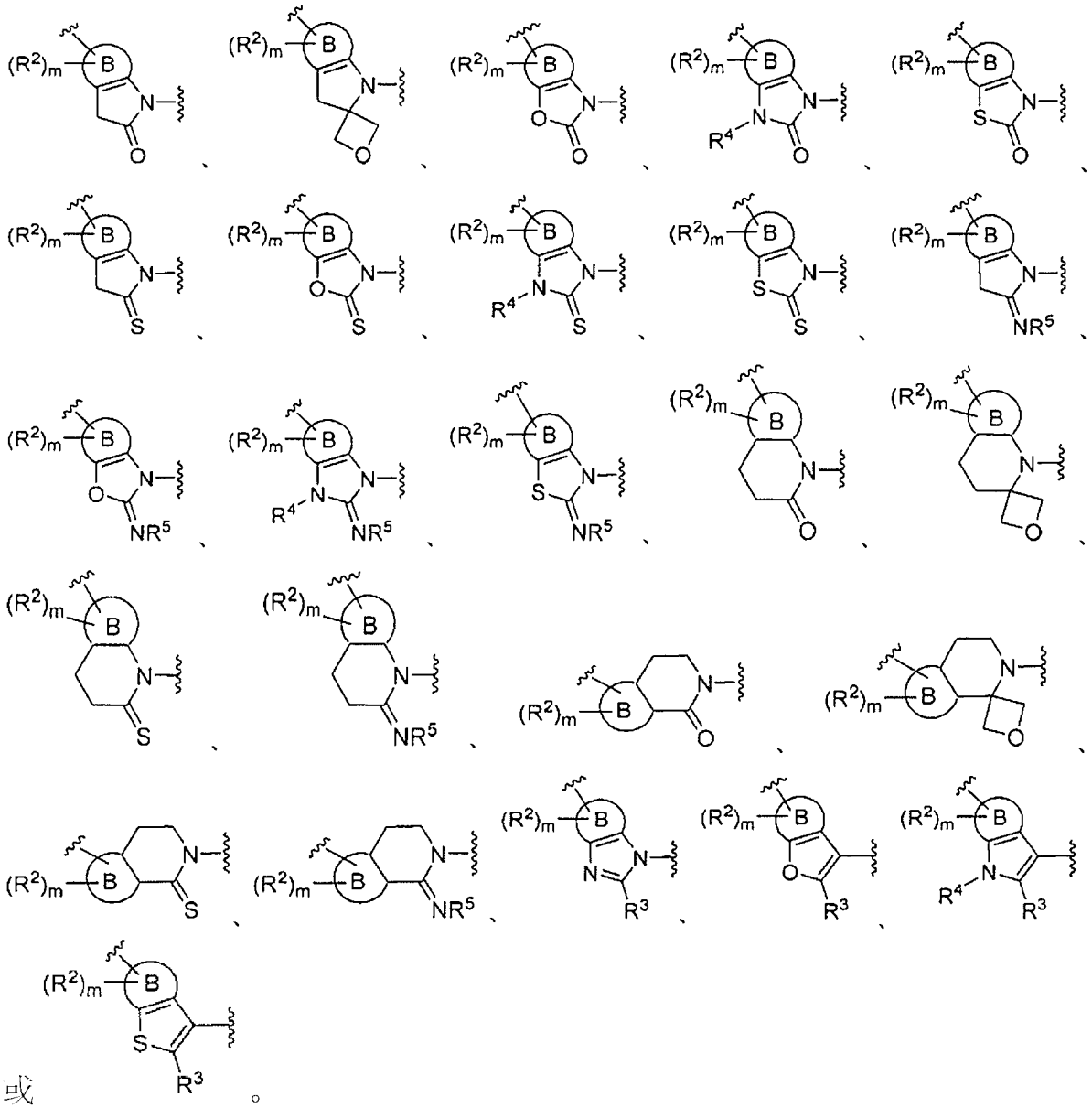
【0168】 在一些實施例中，R^5選自下**表1**中描繪之彼等。

【0169】 如上文所定義及本文所描述，各R^6獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1-4個獨立地選自硼、氮、氧、矽及硫之雜原子的5-6員雜芳環。

【0170】 在一些實施例中，R^6為視情況經取代之C_{1-6}脂族基。在一些實施例中，R^6為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，R^6為具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽及硫之雜原子的視情況經取代之4-7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中，R^6為具有1-4個獨立地選自硼、氮、氧、矽及硫之雜原子的視情況經取代之5-6員雜芳環。

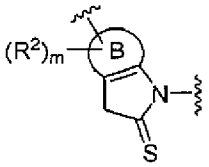
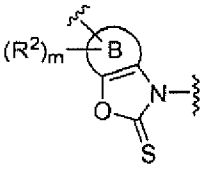
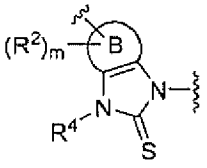
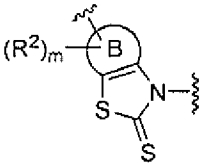
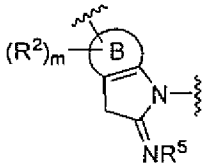
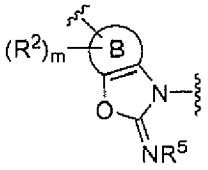
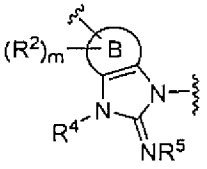
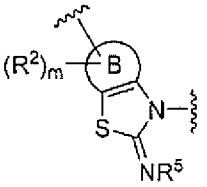
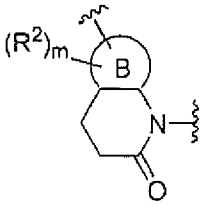
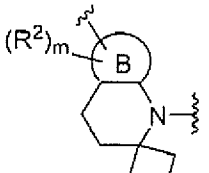
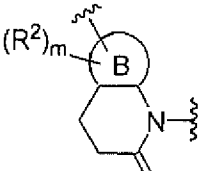
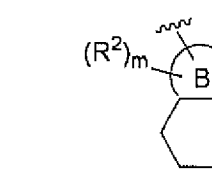
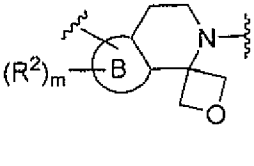
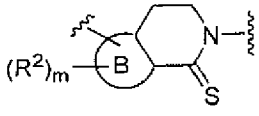
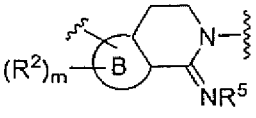
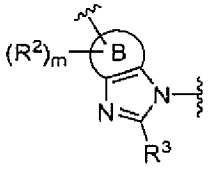
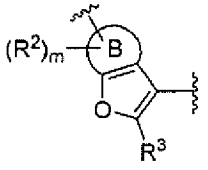
【0171】 在一些實施例中，R^6選自下**表1**中描繪之彼等。

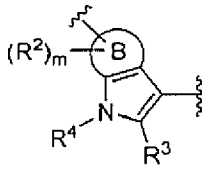
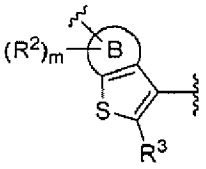
【0172】 如上文所定義及本文所描述，環A為選自以下之雙環或三環：

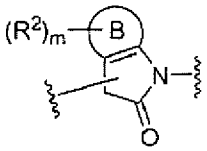


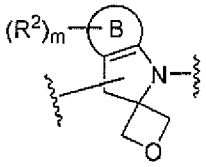
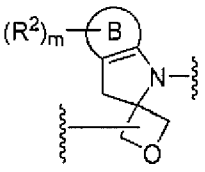
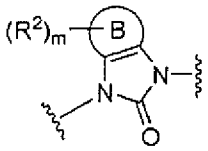
或 。

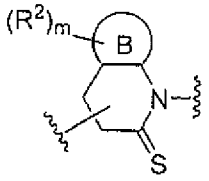
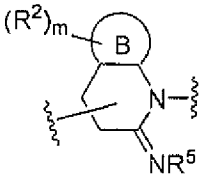
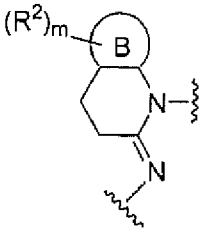
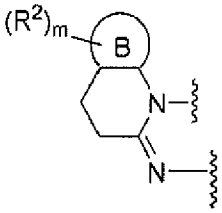
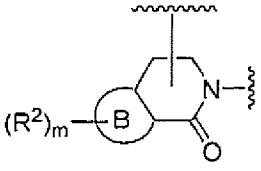
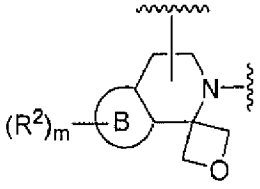
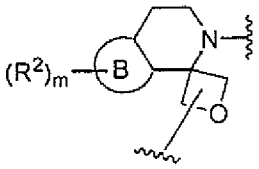
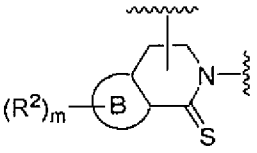
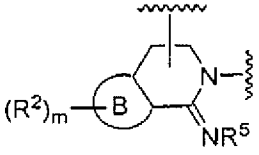
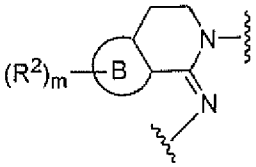
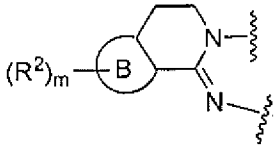
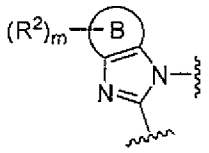
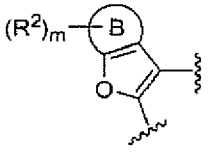
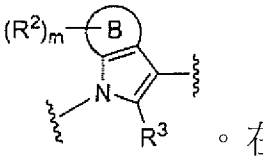
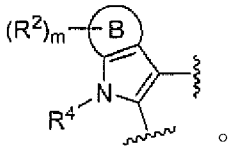
【0173】在一些實施例中，環A為 。在一些實施例中，環A為 。在一些實施例中，環A為 。在一些實施例中，環A為 。在一些實施例中，環A為 。在一些實

施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為 。在一些實施例中，環A為 。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為 。在一些實施例中，環A為 。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實

施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。



【0174】在一些實施例中，環A為 。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為 

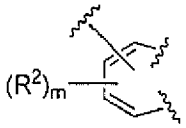
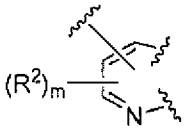
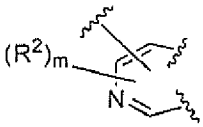
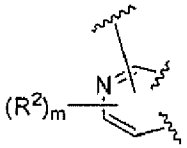
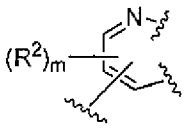
施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。在一些實施例中，環A為  。

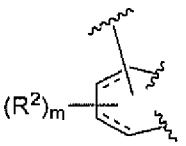
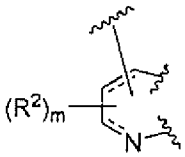
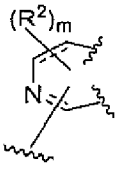
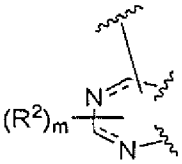
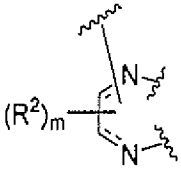
【0175】 在一些實施例中，環A選自下**表1**中描繪之彼等。

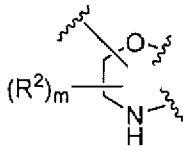
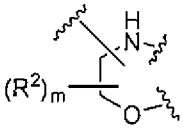
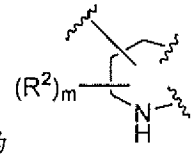
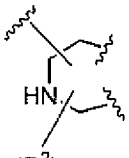
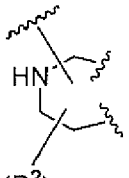
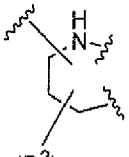
【0176】 如上文所定義及本文所描述，環B為選自以下之稠環：6員

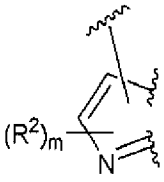
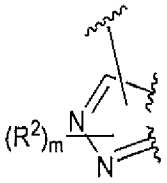
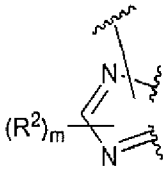
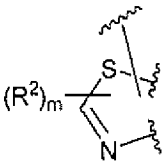
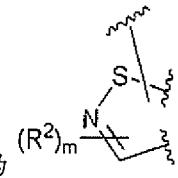
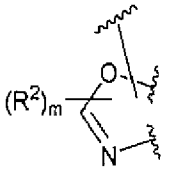
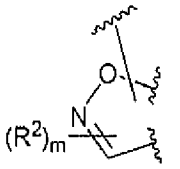
芳基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的6員雜芳基；5至7員飽和或部分不飽和碳環基；具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的5至7員飽和或部分不飽和雜環基環；或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基；

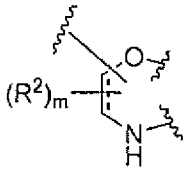
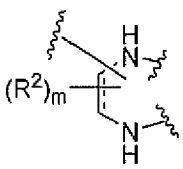
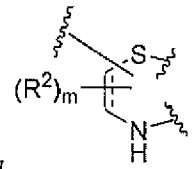
【0177】 在一些實施例中，環B為稠合6員芳基。在一些實施例中，環B為含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的稠合6員雜芳基。在一些實施例中，環B為稠合5至7員飽和或部分不飽和碳環基。在一些實施例中，環B為具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的稠合5至7員飽和或部分飽和雜環基。在一些實施例中，環B為具有1-4個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的稠合5員雜芳基。

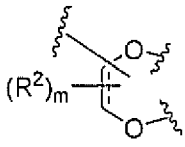
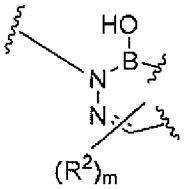
【0178】 在一些實施例中，環B為  。在一些實施例中，環B為  。在一些實施例中，環B為  。在一些實施例中，環B為  。在一些實施例中，環B為  。

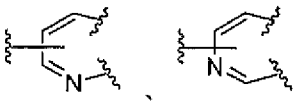
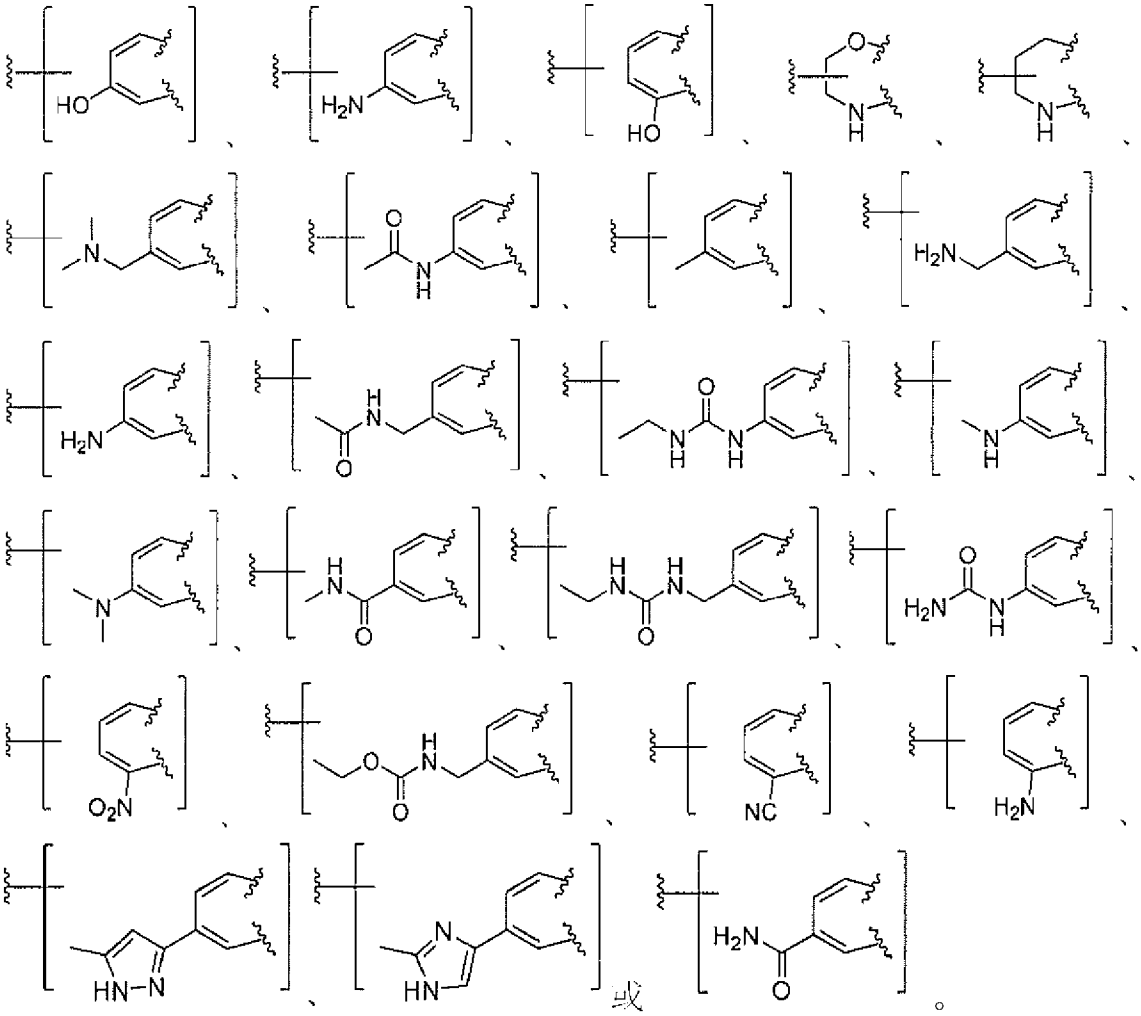
【0179】 在一些實施例中，各環B為  。在一些實施例中，各環B為  。在一些實施例中，各環B為  。在一些實施例中，各環B為  。在一些實施例中，環B為  。

【0180】在一些實施例中，環B為  。在一些實施例中，環B為  。在一些實施例中，環B為  。在一些實施例中，環B為  。在一些實施例中，環B為  。在一些實施例中，環B為  。

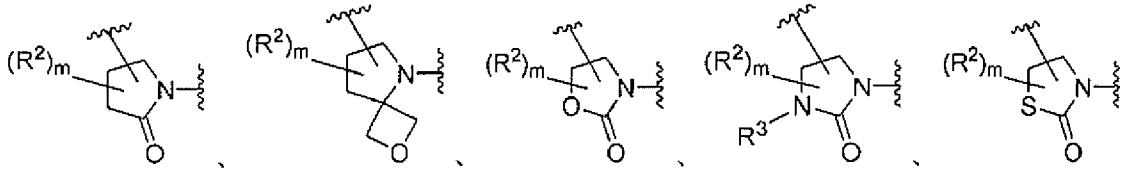
【0181】在一些實施例中，環B為  。在一些實施例中，環B為  。在一些實施例中，環B為  。在一些實施例中，環B為  。在一些實施例中，環B為  。在一些實施例中，環B為  。在一些實施例中，環B為  。

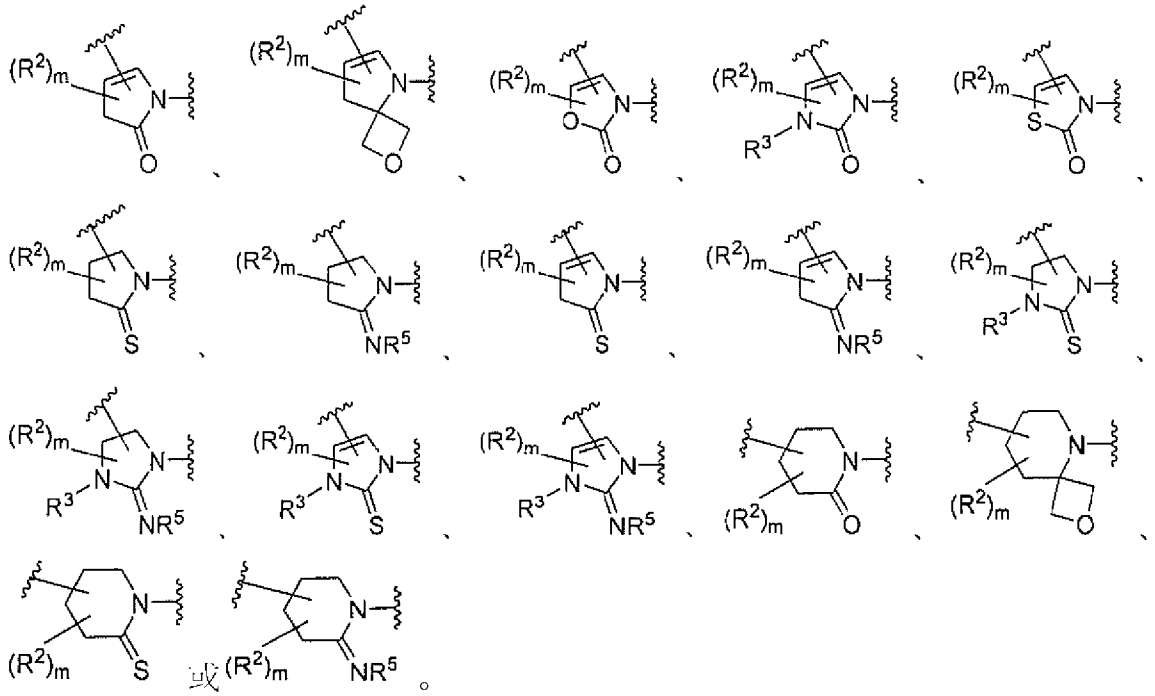
【0182】在一些實施例中，環B為  。在一些實施例中，環B為  。在一些實施例中，環B為  。在一些實施例中，

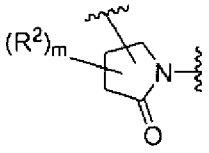
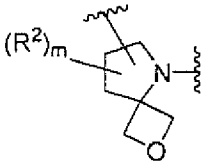
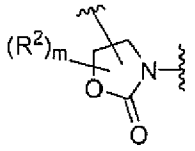
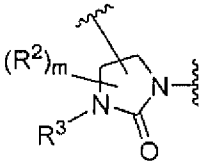
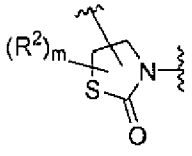
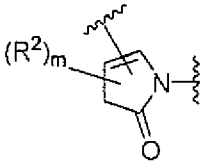
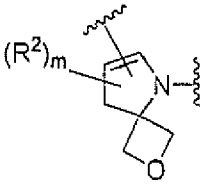
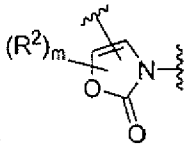
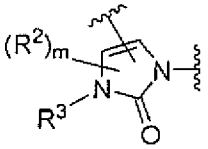
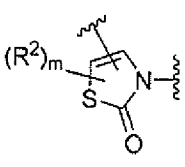
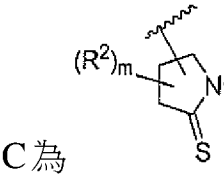
環B為  。在一些實施例中，環B為  。

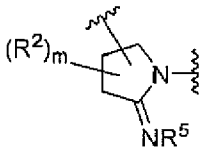
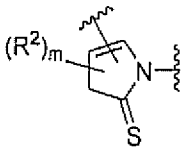
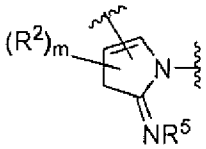
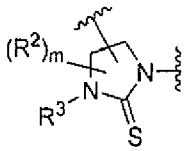
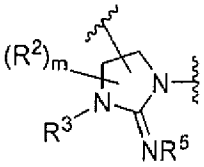
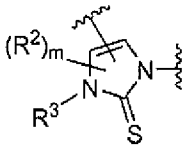
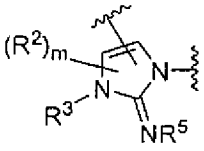
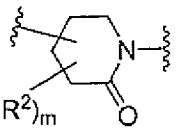
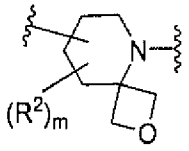
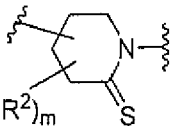
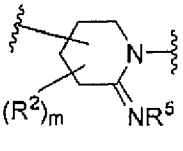
【0183】在一些實施例中，環B係選自  、 、  或 。

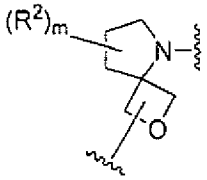
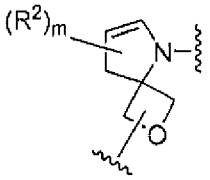
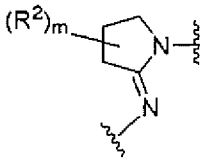
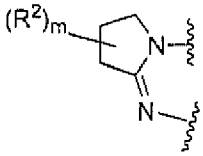
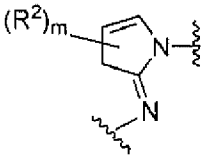
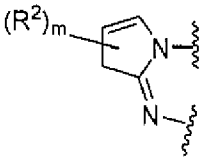
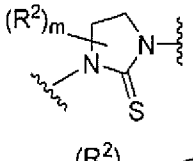
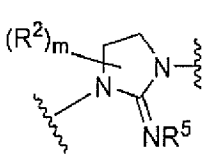
【0184】在一些實施例中，環B選自下**表1**中描繪之彼等。

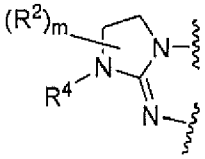
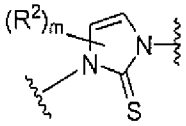
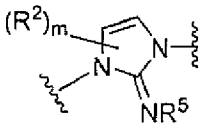
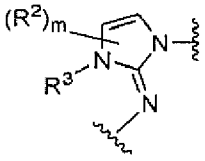
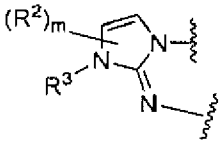
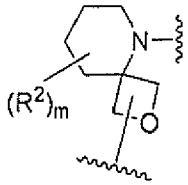
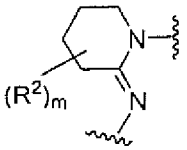
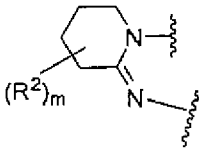
【0185】如上文所定義及本文所描述，環C為選自以下之單環或雙環：  、 、 、 、 、



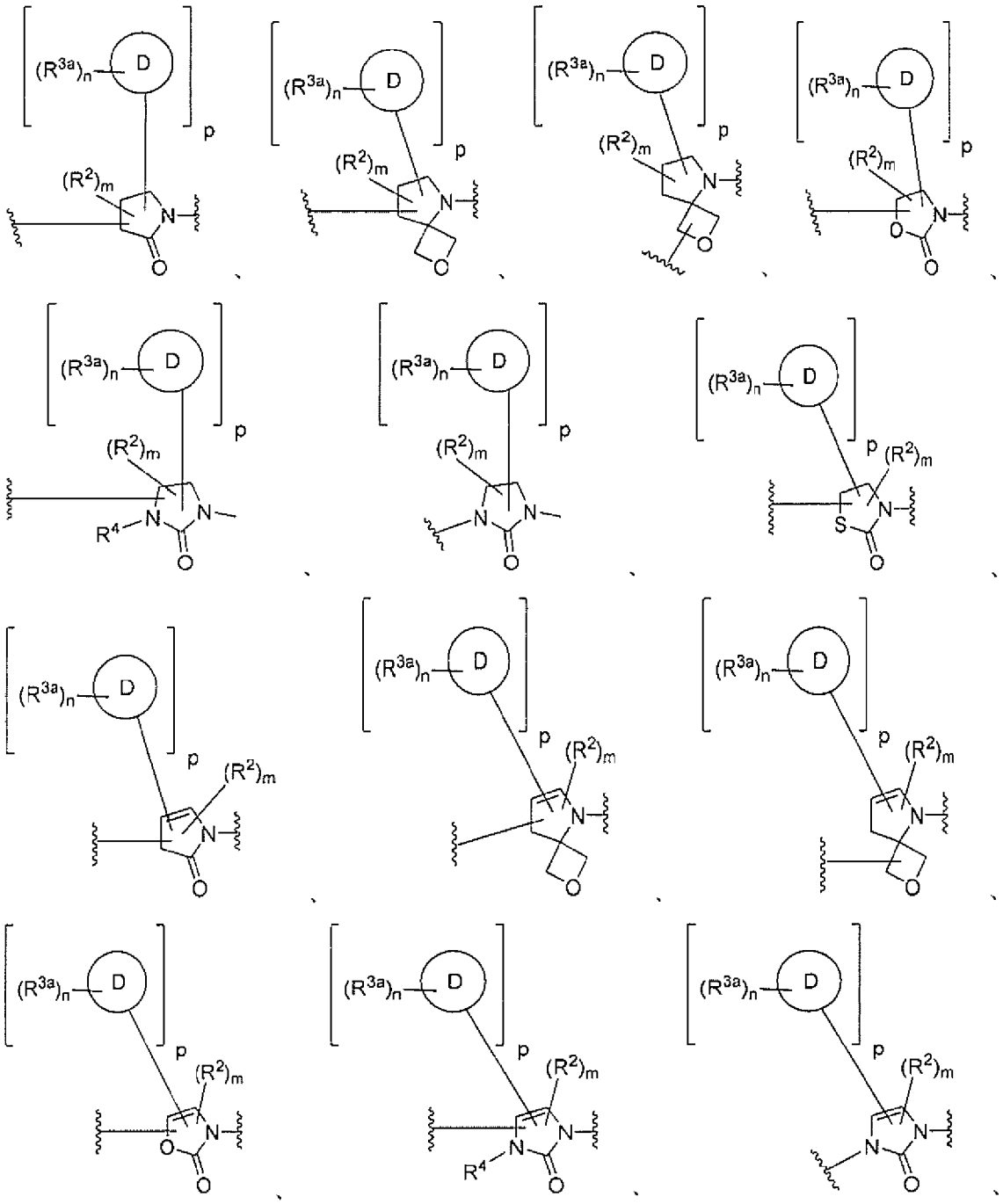
【0186】在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為 。在一些實施例中，環C為 。在

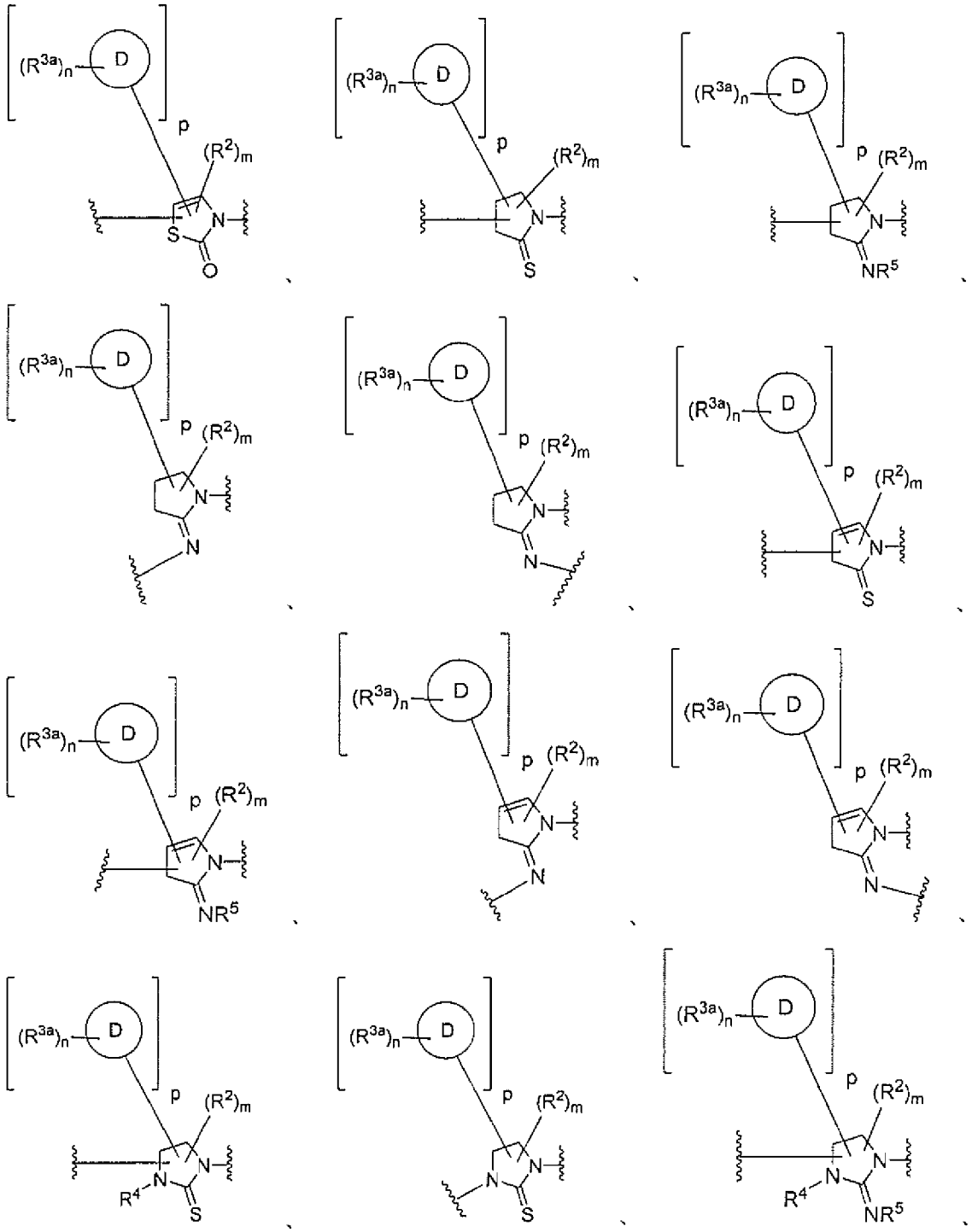
一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。

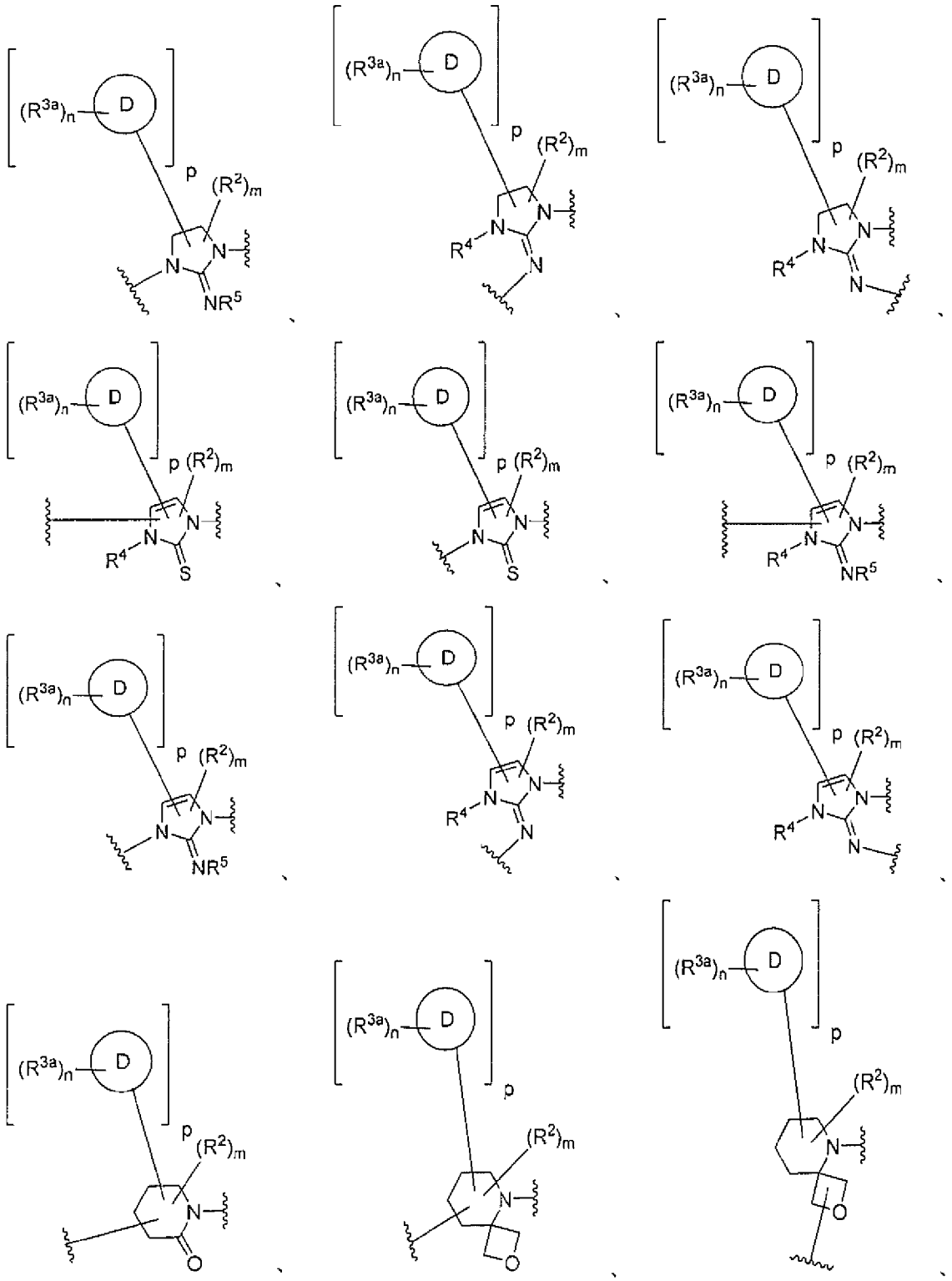
【0187】在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。

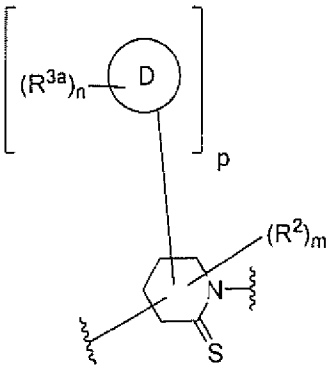
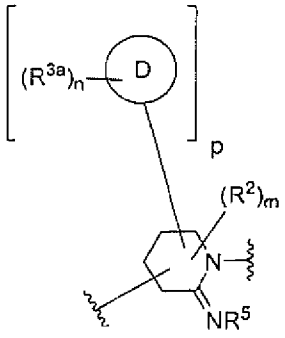
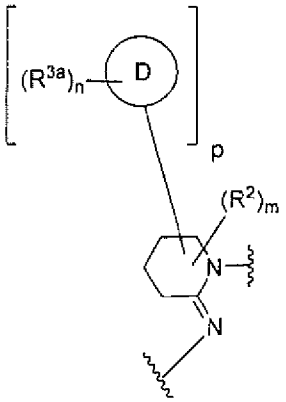
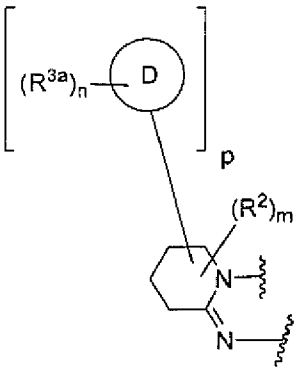
在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。

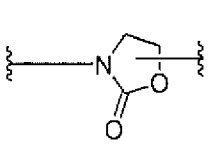
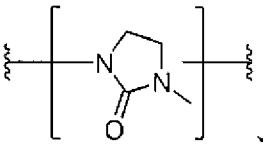
【0188】在一些實施例中，環C為選自以下之單環或雙環：



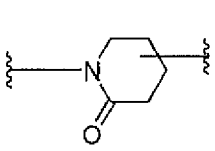
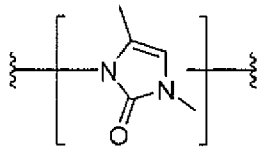


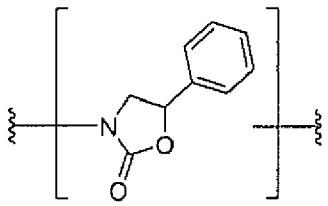





或

。

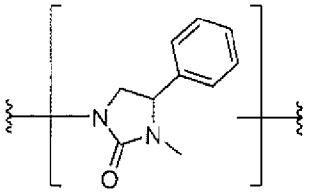
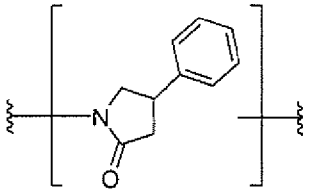
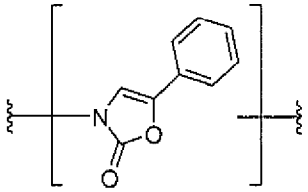
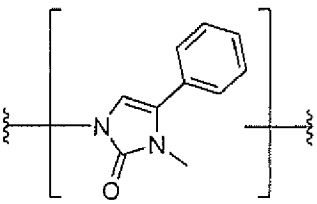
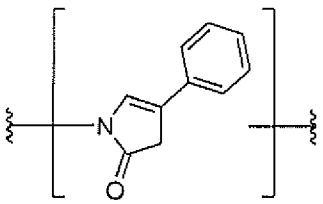


、

【0189】在一些實施例中，環C係選自


或

。


、

【0190】在一些實施例中，環C係選自


、

、

、

或

。

【0191】在一些實施例中，環C選自下**表1**中描繪之彼等。

【0192】 如上文所定義及本文所描述，環D為選自以下之環：6員芳基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的6員雜芳基；5至7員飽和或部分不飽和碳環基；具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的5至7員飽和或部分不飽和雜環基環；或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基；

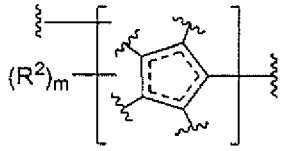
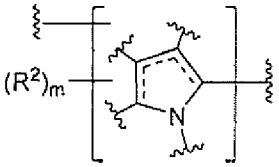
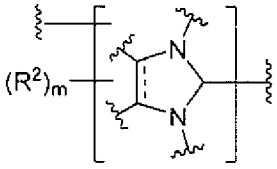
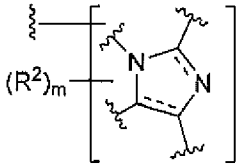
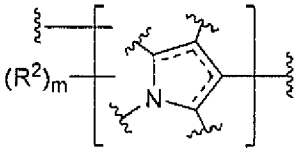
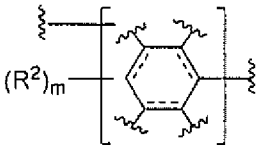
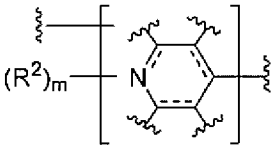
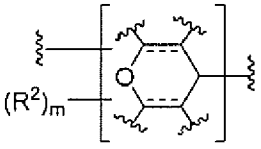
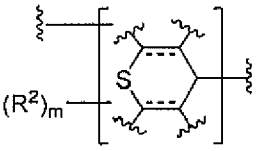
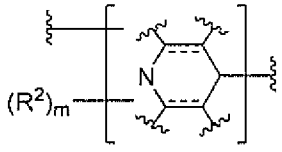
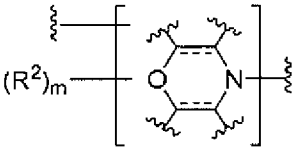
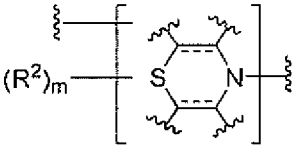
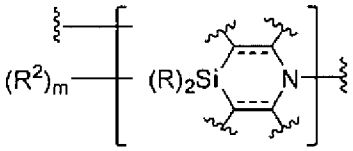
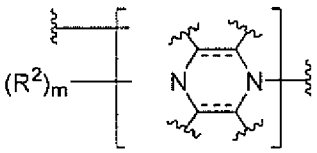
【0193】 在一些實施例中，環D為6員芳基。在一些實施例中，環D為含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的6員雜芳基。在一些實施例中，環D為5至7員飽和或部分不飽和碳環基。在一些實施例中，環D為具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的5至7員飽和或部分飽和雜環基。在一些實施例中，環D為具有1-4個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的5員雜芳基。

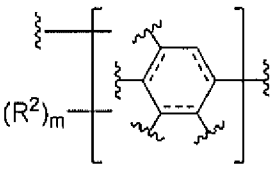
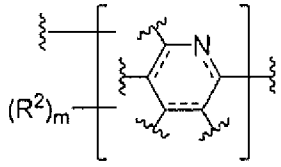
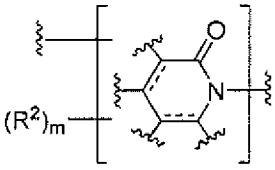
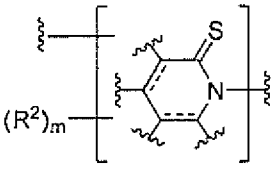
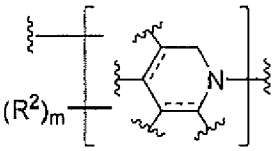
【0194】 在一些實施例中，環D選自下**表1**中描繪之彼等。

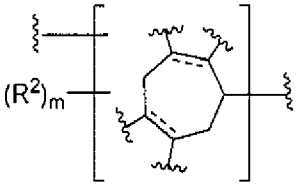
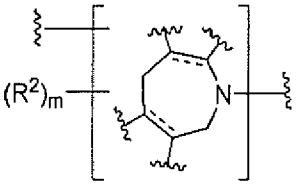
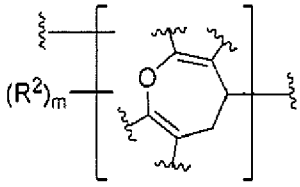
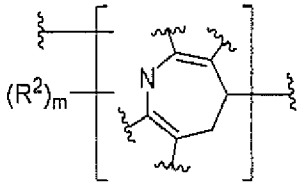
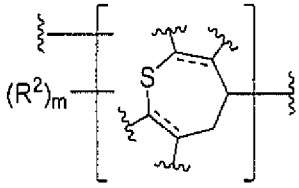
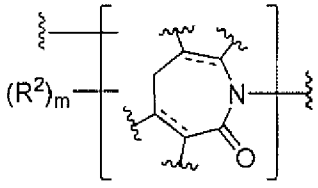
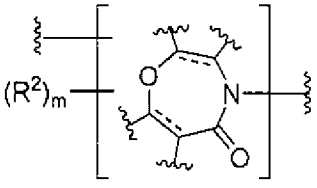
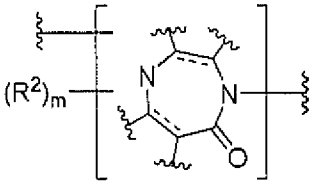
【0195】 如上文所定義及本文所描述，環E、環F及環G中之每一者獨立地為選自以下之稠環：6員芳基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的6員雜芳基；5至7員飽和或部分不飽和碳環基；具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的5至7員飽和或部分不飽和雜環基環；或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基，其中環E、環F及環G中之每一者獨立地且視情況進一步經1-2個側氧基取代。

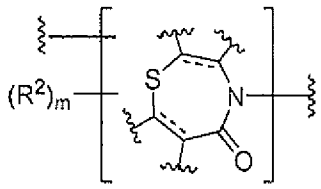
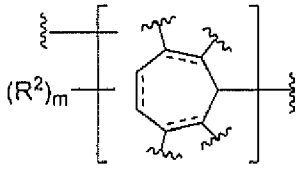
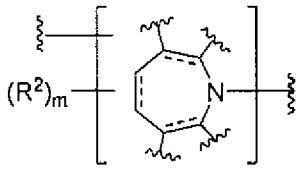
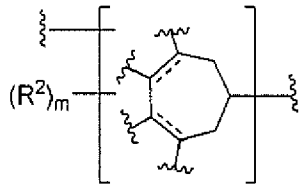
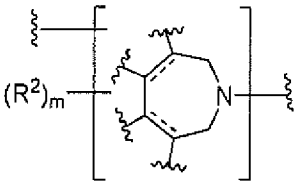
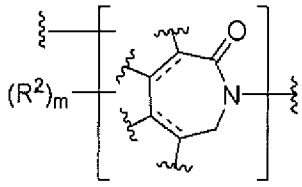
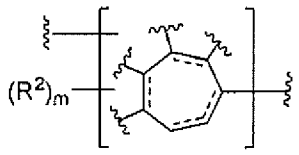
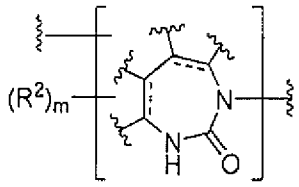
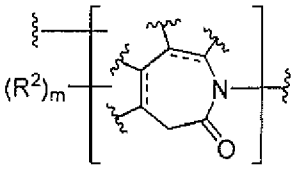
【0196】 在一些實施例中，各環E、環F及環G獨立地為6員芳基。在一些實施例中，各環E、環F及環G獨立地為含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的6員雜芳基。在一些實施例中，各環E、環F及環G獨立地為5至7員飽和或部分不飽和碳環基。在一些實施例中，各環E、環F及環G獨立地為具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的5至7

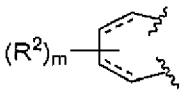
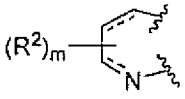
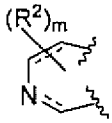
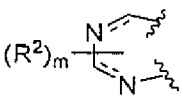
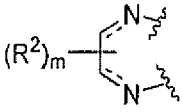
員飽和或部分不飽和雜環基。在一些實施例中，各環E、環F及環G獨立地為具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基。在一些實施例中，環E、環F及環G中之每一者獨立地且視情況進一步經1-2個側氧基取代。

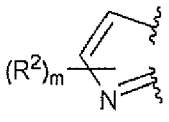
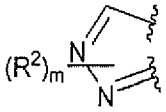
【0197】在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。

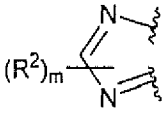
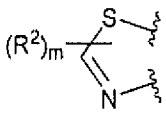
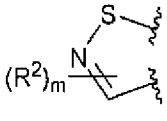
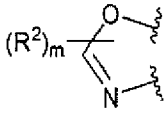
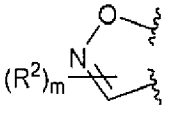
些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。

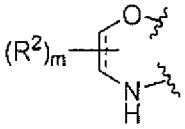
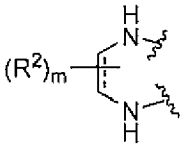
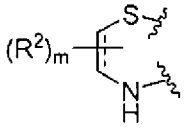
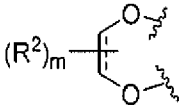
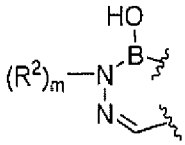
【0198】在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為

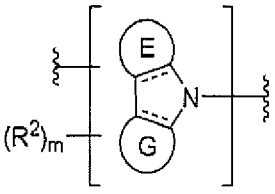
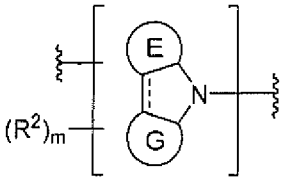
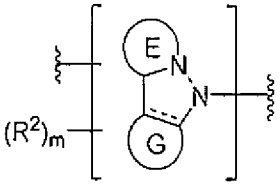
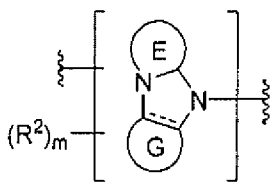
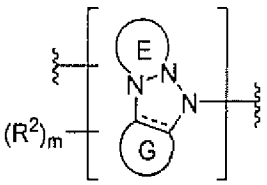

。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。在一些實施例中，環F為  。

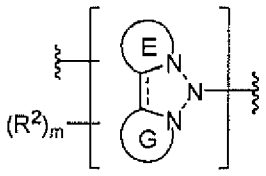
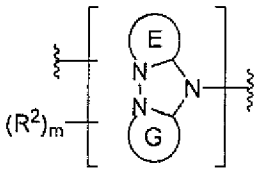
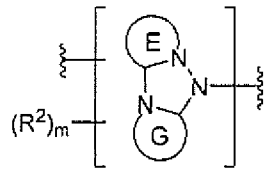
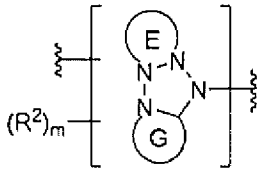
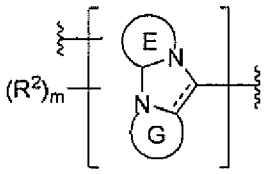
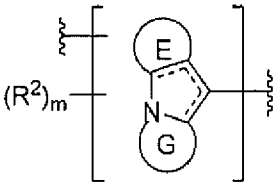
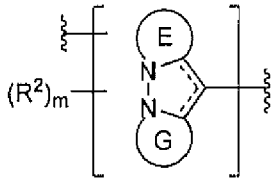
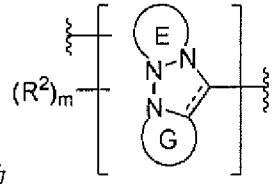
【0199】在一些實施例中，環E及環G獨立地為  。在一些實施例中，環E及環G獨立地為  。在一些實施例中，環E及環G獨立地為  。在一些實施例中，環E及環G獨立地為  。在一些實施例中，環E及環G獨立地為  。

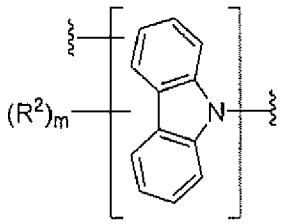
【0200】在一些實施例中，環E及環G獨立地為  。在一些實施例中，環E及環G獨立地為  。在一些實施例中，環E及環G獨

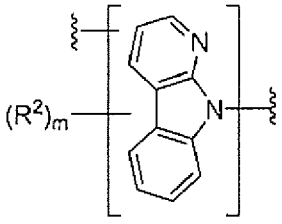
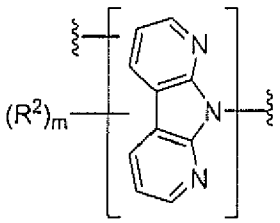
立地為  。在一些實施例中，環E及環G獨立地為  。在一些實施例中，環E及環G獨立地為 在一些實施例中，環E及環G獨立地為  。在一些實施例中，環E及環G獨立地為  。在一些實施例中，環E及環G獨立地為  。

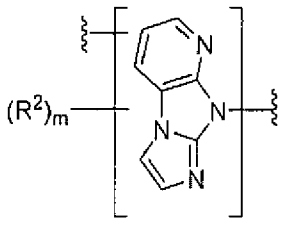
【0201】在一些實施例中，環E及環G獨立地為  。在一些實施例中，環E及環G獨立地為  。在一些實施例中，環E及環G獨立地為  。在一些實施例中，環E及環G獨立地為  。在一些實施例中，環E及環G獨立地為  。

【0202】在一些實施例中，環E、環F及環G為  。在一些實施例中，環E、環F及環G為  。在一些實施例中，環E、環F及環G為  。在一些實施例中，環E、環F及環G為  。在一些實施例中，環E、環F及環G為  。

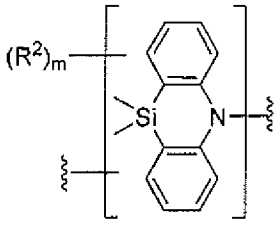
在一些實施例中，環E、環F及環G為  。在一些實施例中，環E、環F及環G為  。在一些實施例中，環E、環F及環G為  。在一些實施例中，環E、環F及環G為  。在一些實施例中，環E、環F及環G為  。在一些實施例中，環E、環F及環G為  。在一些實施例中，環E、環F及環G為  。在一些實施例中，環E、環F及環G為  。



【0203】在一些實施例中，環E、環F及環G為  。在一些實施例中，環E、環F及環G為  。在一些實施例中，環E、環F及環G為。

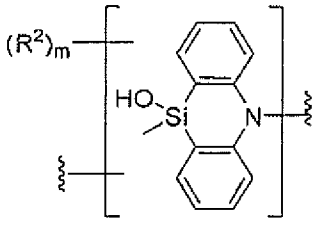


。在一些實施例中，環E、環F及環G為

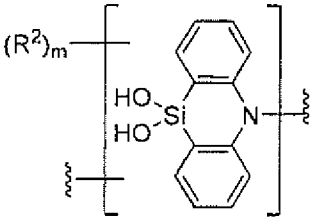


。

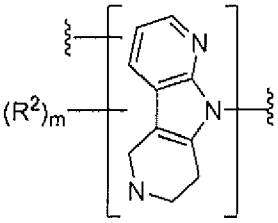
在一些實施例中，環E、環F及環G為



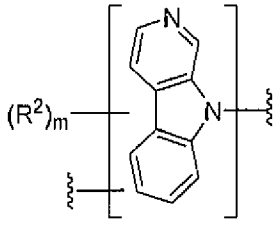
。在一些實施例中，環E、環F及環G為



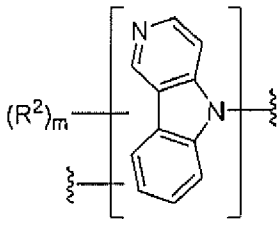
。在一些實施例中，環E、環F及環G為



。在一些實施例中，環E、環F及環G為

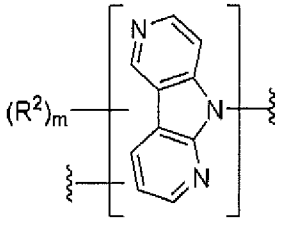


。在一些實施例中，環E、環F及環G為

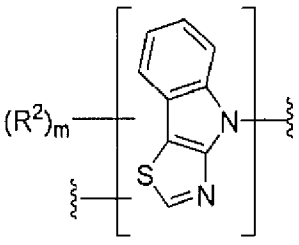


。

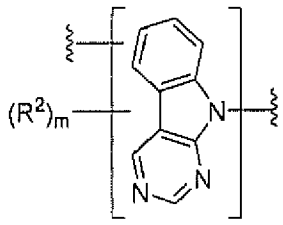
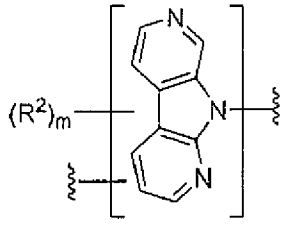
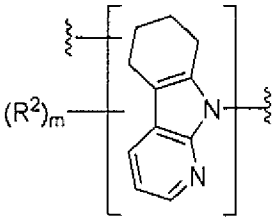
在一些實施例中，環E、環F及環G為

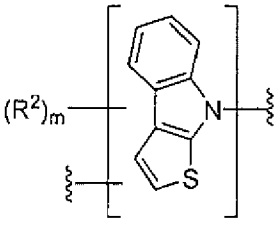
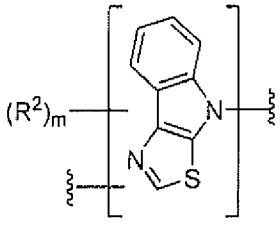
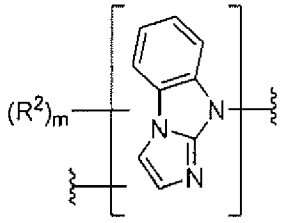
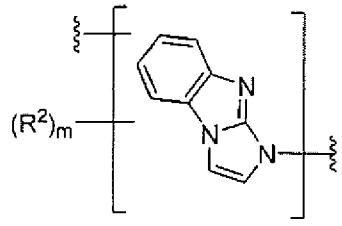
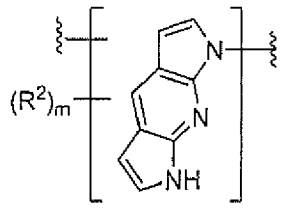
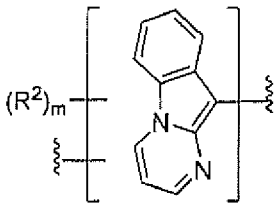


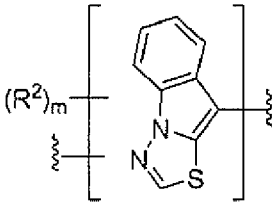
。在一些實施例中，環E、環F及環G為



。在一些實施例中，環E、環F及環G

為  。在一些實施例中，環E、環F及環G為  。在一些實施例中，環E、環F及環G為  。

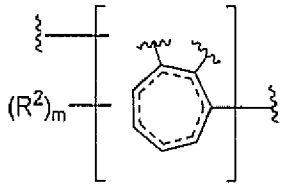
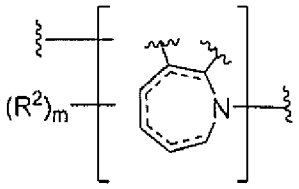
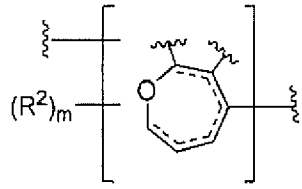
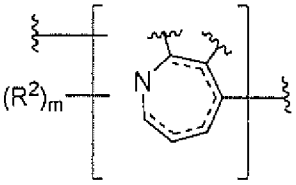
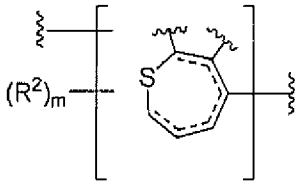
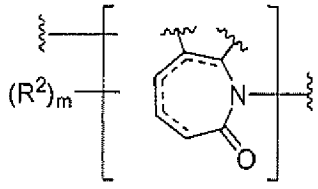
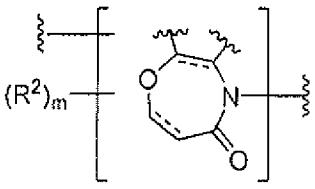
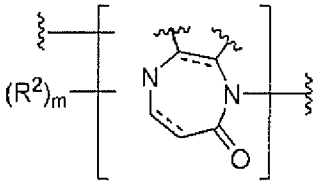
在一些實施例中，環E、環F及環G為  。在一些實施例中，環E、環F及環G為  。在一些實施例中，環E、環F及環G為  。在一些實施例中，環E、環F及環G為  。在一些實施例中，環E、環F及環G為  。在一些實施例中，環E、環F及環G為  。

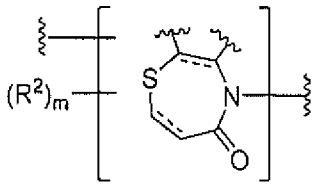
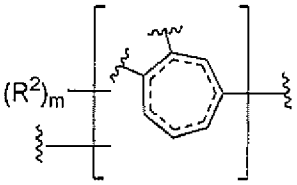
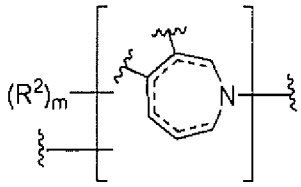
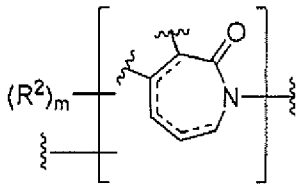
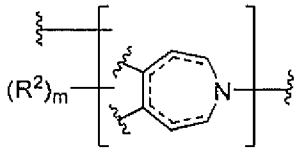
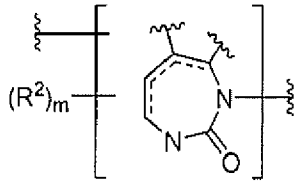
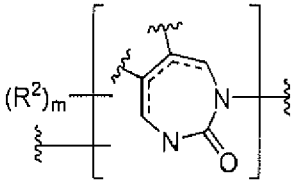
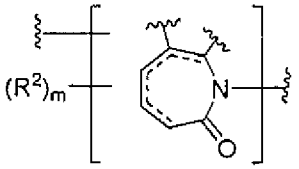
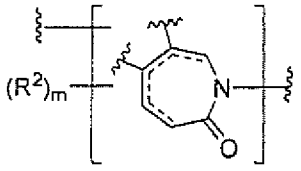
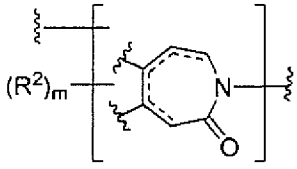
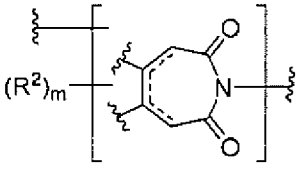
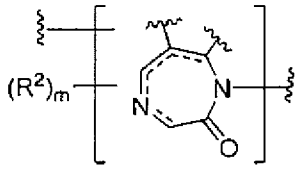
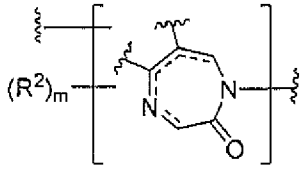
在一些實施例中，環E、環F及環G為  。

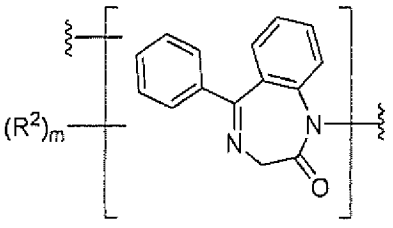
【0204】 在一些實施例中，環E、環F及環G選自下**表1**中描繪之彼等。

【0205】 如上文所定義及本文所描述，環H為選自以下之環：7至9員飽和或部分不飽和碳環基或具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的雜環基環，其中環E視情況進一步經1-2個側氧基取代。

【0206】 在一些實施例中，環H為選自以下之環：7至9員飽和或部分不飽和碳環基或具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的雜環基環，其中環H視情況進一步經1-2個側氧基取代。

【0207】 在一些實施例中，環H為  。在一些實施例中，環H為  。在一些實施例中，環H為  。在一些實施例中，環H為  。在一些實施例中，環H為  。在一些實施例中，環H為  。在一些實施例中，環H為  。在一些實施例中，環H為  。在一些實施例中，環H為

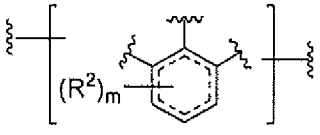
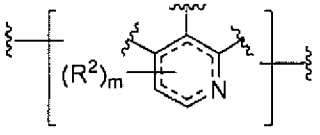
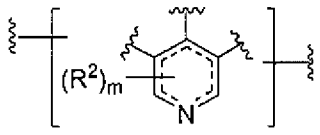

。在一些實施例中，環H為

。在一些實施例中，環H為

。在一些實施例中，環H為

。在一些實施例中，環H為

。在一些實施例中，環H為

。在一些實施例中，環H為

。在一些實施例中，環H為

。在一些實施例中，環H為

。在一些實施例中，環H為

。在一些實施例中，環H為

。在一些實施例中，環H為

。在一些實施例中，環H為

。

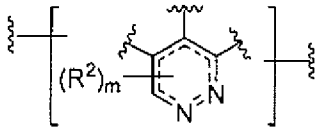
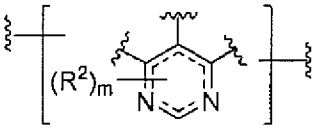
【0208】 在一些實施例中，環E及環H為  。

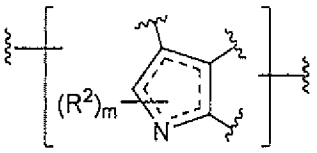
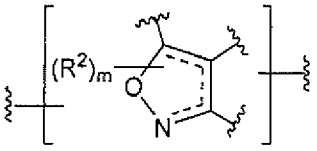
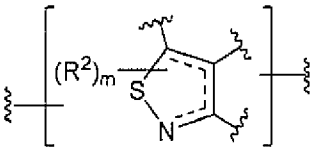
【0209】 在一些實施例中，環E及環H選自下**表1**中描繪之彼等。

【0210】 如上文所定義及本文所描述，環I及環J中之每一者獨立地為選自以下之稠環：6員芳基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的6員雜芳基；5至7員飽和或部分不飽和碳環基；具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的5至7員飽和或部分不飽和雜環基環；或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基。

【0211】 在一些實施例中，環I及環J中之每一者獨立地為6員芳基。在一些實施例中，環I及環J中之每一者獨立地為含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的6員雜芳基。在一些實施例中，環I及環J中之每一者獨立地為5至7員飽和或部分不飽和碳環基。在一些實施例中，環I及環J中之每一者獨立地為具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的5至7員飽和或部分不飽和雜環基環。在一些實施例中，環I及環J中之每一者獨立地為具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基。

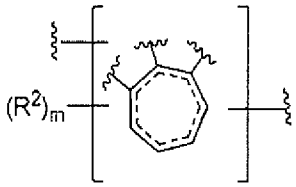
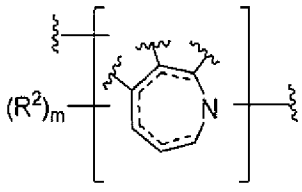
【0212】 在一些實施例中，各環I及環J獨立地為  。在一些實施例中，各環I及環J獨立地為  。在一些實施例中，各環I及環J獨立地為  。在一些實施例中，各環I及環J獨立地為

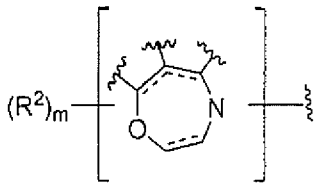
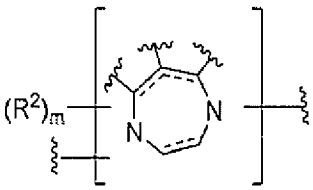
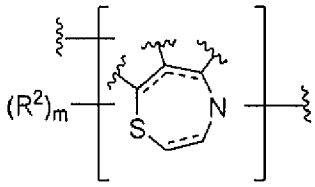
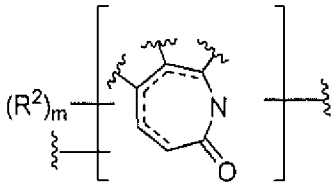
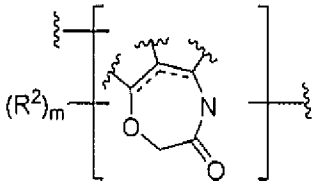
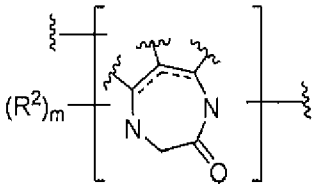
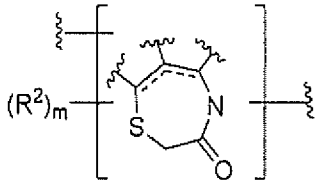
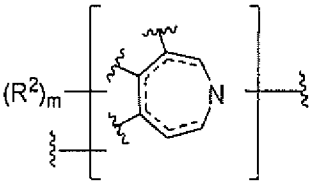
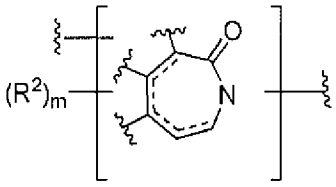
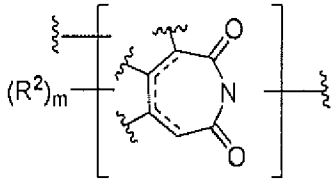
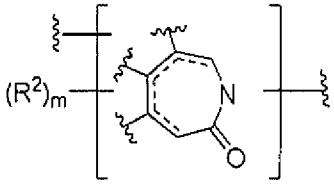
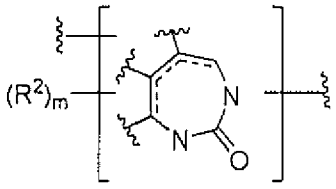
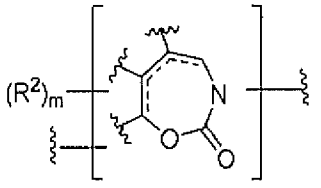

。在一些實施例中，環I及環J獨立地為

。

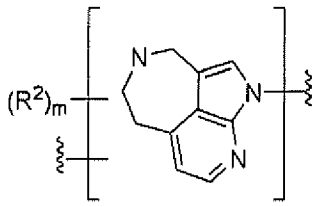
【0213】在一些實施例中，環I及環J獨立地為

。在一些實施例中，環I及環J獨立地為

。在一些實施例中，環I及環J獨立地為

。

【0214】如上文所定義及本文所描述，環K為選自以下之稠環：6-12員飽和或部分不飽和碳環基或具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的雜環基環，其中環H視情況進一步經1-2個側氧基取代。

【0215】在一些實施例中，環K為選自6-12員飽和或部分不飽和碳環基之稠環。在一些實施例中，環K為具有1-3個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的6-12員飽和或部分不飽和雜環基環。在一些實施例中，環K視情況進一步經1-2個側氧基取代。

【0216】在一些實施例中，環K為

。在一些實施例中，環K為

。在一些實施例中，環K為


。在一些實施例中，環K為

。在一些實施例中，環K為

。在一些實施例中，環K為

。在一些實施例中，環K為

。在一些實施例中，環K為

。在一些實施例中，環K為

。在一些實施例中，環K為

。在一些實施例中，環K為

。在一些實施例中，環K為

。在一些實施例中，環K為

。在一些實施例中，環K為

。在一些實施例中，環K為

。

【0217】 在一些實施例中，環I、環J及環K為  。

【0218】 在一些實施例中，環I、環J及環K選自下**表1**中描繪之彼等。

【0219】 如上文所定義及本文所描述，L^1為共價鍵或C_{1-3}二價直鏈或分支鏈飽和或不飽和烴鏈，其中該鏈之1-2個亞甲基單元獨立地且視情況經-O-、-C(O)-、-C(S)-、$-C(R)_2-$、-CH(R)-、$-C(F)_2-$、-N(R)-、$-S(O)_2-$或-(C)=CH-置換；

【0220】 在一些實施例中，L^1為共價鍵。在一些實施例中，L^1為C_{1-3}脂族基。在一些實施例中，L^1為$-CH_2-$。在一些實施例中，L^1為-C(D)(H)-。在一些實施例中，L^1為$-C(D)_2-$。在一些實施例中，L^1為$-CH_2CH_2-$。在一些實施例中，L^1為-NR-。在一些實施例中，L^1為$-CH_2NR-$。在一些實施例中，L^1為or -O-。在一些實施例中，L^1為$-CH_2O-$。在一些實施例中，L^1為-S-。在一些實施例中，L^1為-OC(O)-。在一些實施例中，L^1為-C(O)O-。在一些實施例中，L^1為-C(O)-。在一些實施例中，L^1為-S(O)-。在一些實施例中，L^1為$-S(O)_2-$。在一些實施例中，L^1為$-NRS(O)_2-$。在一些實施例中，L^1為$-S(O)_2NR-$。在一些實施例中，L^1為-NRC(O)-。在一些實施例中，L^1為-C(O)NR-。

【0221】 在一些實施例中，環L^1選自下**表1**中描繪之彼等。

【0222】 如上文所定義及本文所描述，---為單鍵或雙鍵。

【0223】 在一些實施例中，---為單鍵。在一些實施例中，---為雙鍵。

【0224】 在一些實施例中，---選自下**表1**中描繪之彼等。

【0225】 如上文所定義及本文所描述，m為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16。

【0226】 在一些實施例中，m為0。在一些實施例中，m為1。在一些實施例中，m為2。在一些實施例中，m為3。在一些實施例中，m為4。在一些實施例中，m為5。在一些實施例中，m為6。在一些實施例中，m為7。在一些實施例中，m為8。在一些實施例中，m為9。在一些實施例中，m為10。在一些實施例中，m為11。在一些實施例中，m為12。在一些實施例中，m為13。在一些實施例中，m為14。在一些實施例中，m為15。在一些實施例中，m為16。

【0227】 在一些實施例中，m選自下**表1**中描繪之彼等。

【0228】 如上文所定義及本文所描述，n為0、1、2、3或4。

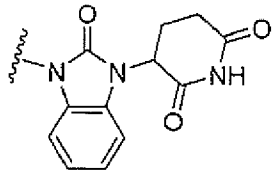
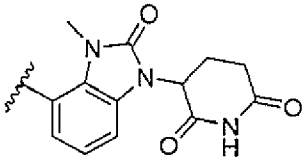
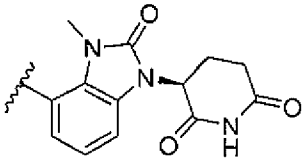
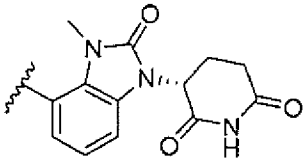
【0229】 在一些實施例中，n為0。在一些實施例中，n為1。在一些實施例中，n為2。在一些實施例中，n為3。在一些實施例中，n為4。

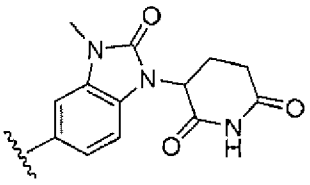
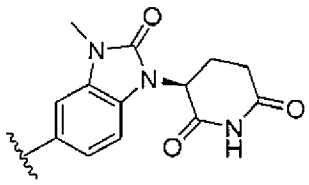
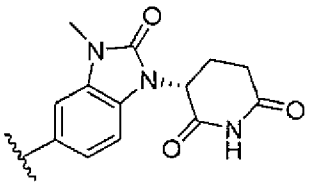
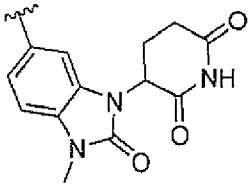
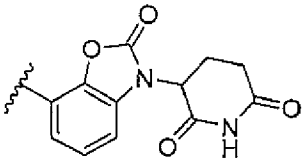
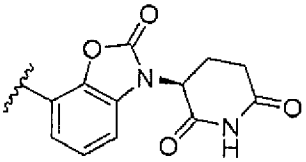
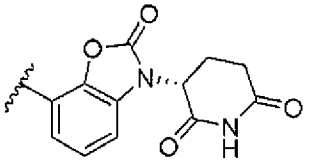
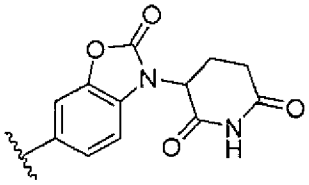
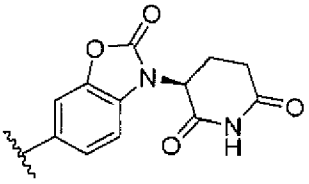
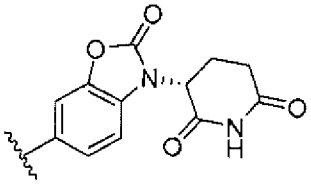
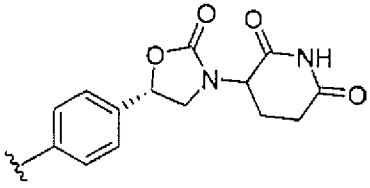
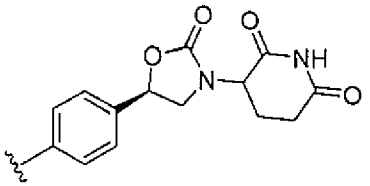
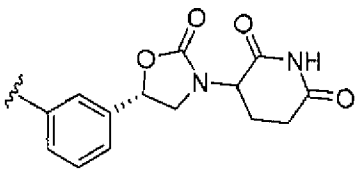
【0230】 在一些實施例中，n選自下**表1**中描繪之彼等。

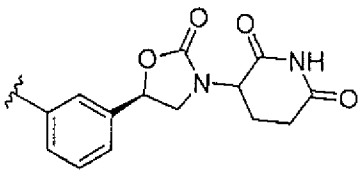
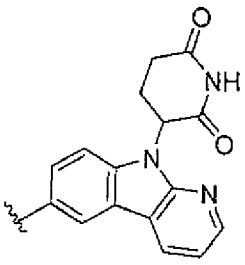
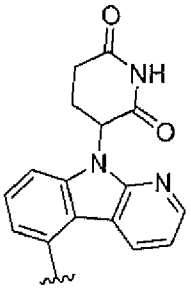
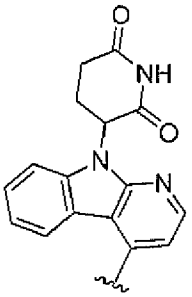
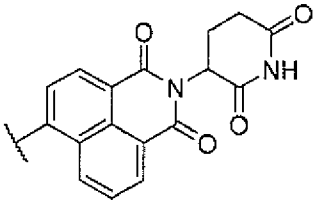
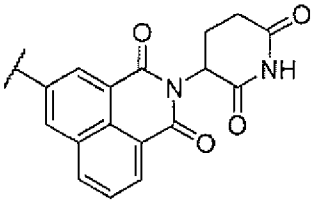
【0231】 如上文所定義及本文所描述，p為0或1。

【0232】 在一些實施例中，p為0。在一些實施例中，p為1。

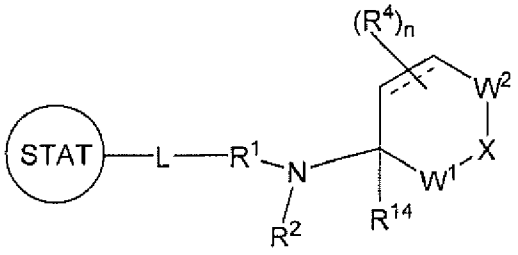
【0233】 在一些實施例中，p選自下**表1**中描繪之彼等。

【0234】 在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些

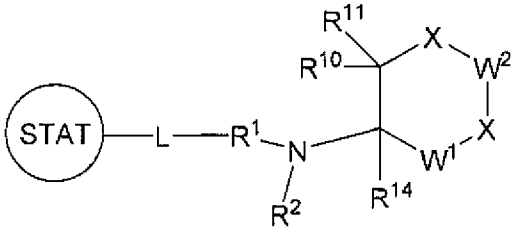
實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  、  。在一些實施例中，LBM為


。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。

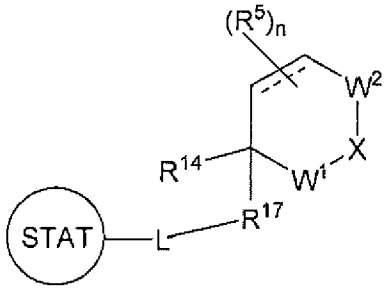
【0235】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為E3泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分，由此分別形成式**I-p-1**、**I-p-2**或**I-p-3**之化合物：



I-p-1



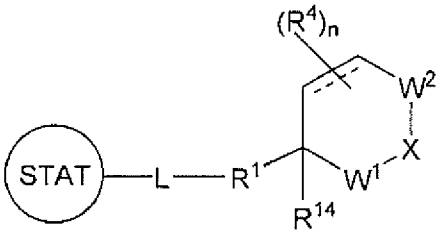
I-p-2



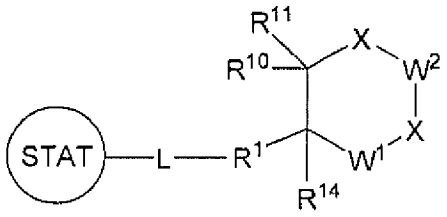
I-p-3

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文所描述，且其中變數R^1、R^2、R^4、R^5、R^{10}、R^{11}、R^{14}、R^{17}、W^1、W^2、X、---及n中之每一者如以全文引用之方式併入本文中之WO 2017/197051中所定義，且其中 連接至R^1，環由在R^{12}之連接位點處組合R^1及R^2或R^{17}形成，如WO 2017/197051中所定義，使得 替代該R^{12}取代基。

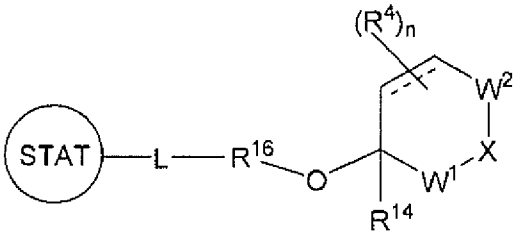
【0236】 在一些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為E3泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分，由此分別形成式**I-q-1**、**I-q-2**、**I-q-3**或**I-q-4**之化合物：



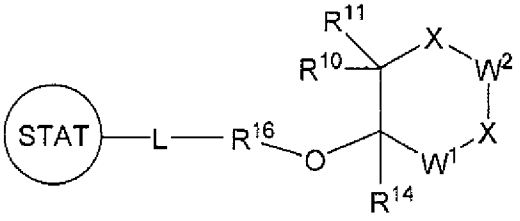
I-q-1



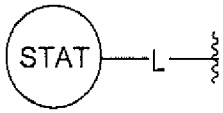
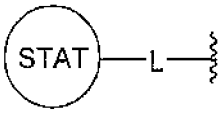
I-q-2



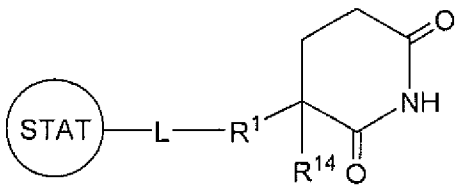
I-q-3



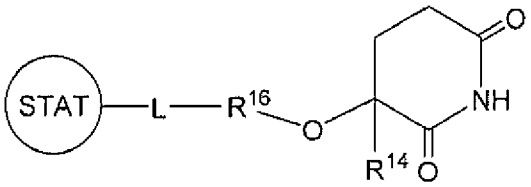
I-q-4

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文所描述，且其中變數R^1、R^4、R^{10}、R^{11}、R^{14}、R^{16}、W^1、W^2、X、═及n中之每一者如各自以全文引用之方式併入本文中之WO 2018/237026中所定義，且其中  在R^{12}之連接位點處連接至R^1或R^{16}，如WO 2018/237026中所定義，使得  替代R^{12}取代基。

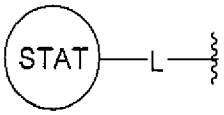
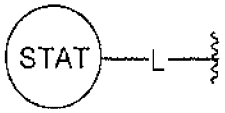
【0237】 在一些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為E3泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分，由此分別形成式**I-r-1**或**I-r-3**之化合物：



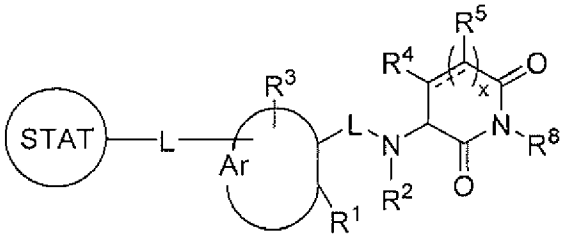
I-r-1



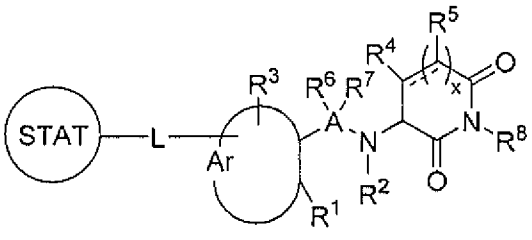
I-r-3

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文所描述，且其中變數R^1、R^{14}及R^{16}中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2018/237026中所定義，且其中  在R^{12}之連接位點處連接至R^1或R^{16}，如WO 2018/237026中所定義，使得  替代R^{12}取代基。

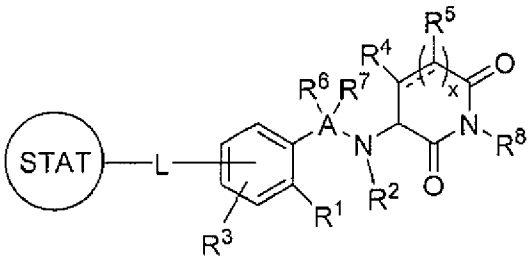
【0238】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為E3泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分，由此分別形成式**I-s-1**、**I-s-2**、**I-s-3**、**I-s-4**、**I-s-5**、**I-s-6**、**I-s-7**或**I-s-8**化合物：



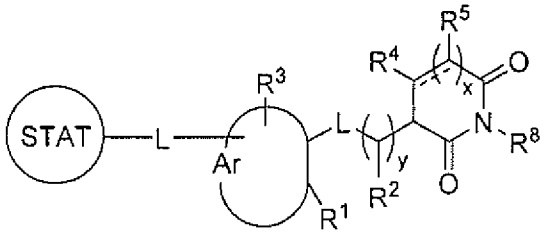
I-s-1



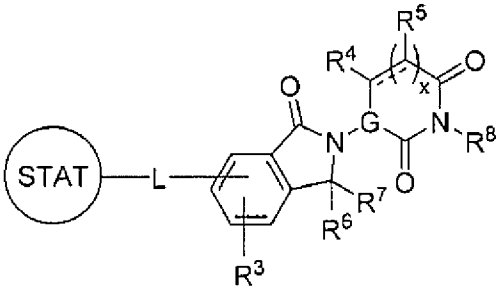
I-s-2



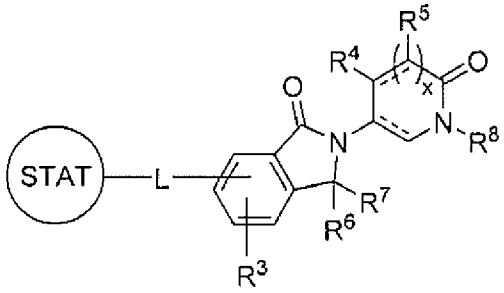
I-s-3



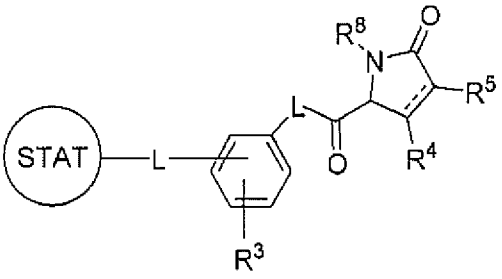
I-s-4



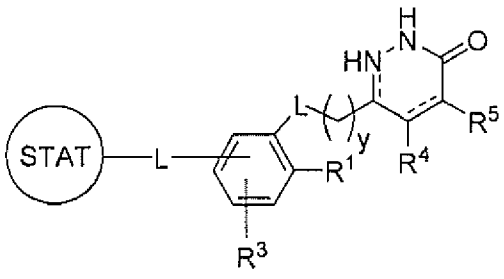
I-s-5



I-s-6



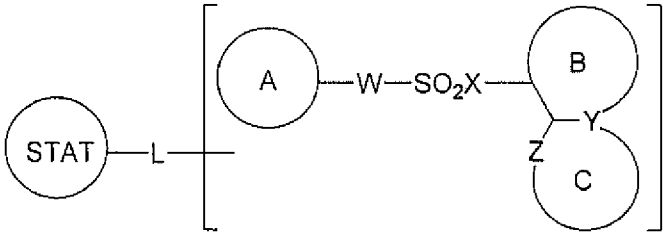
I-s-7



I-s-8

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數Ar、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、A、L、x、y及﹍中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2017/161119中所描述及定義。

【0239】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為E3泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分，由此形成式**I-t**之化合物：

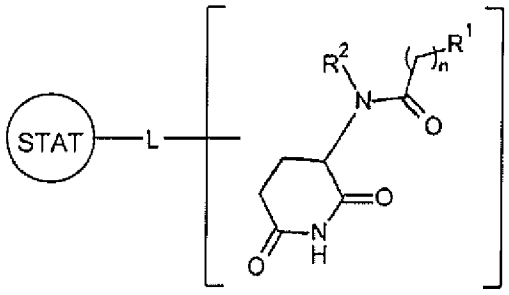


I-t

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施

例中所描述，且其中變數A、B、C、W、X、Y及Z中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之US 5,721,246中所描述及定義。

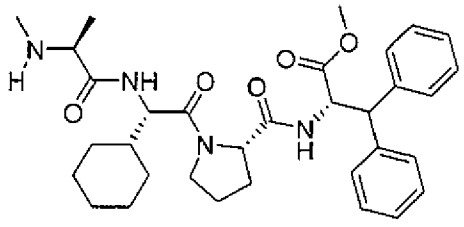
【0240】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為E3泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分，由此形成式**I-t-1**之化合物：



I-t-1

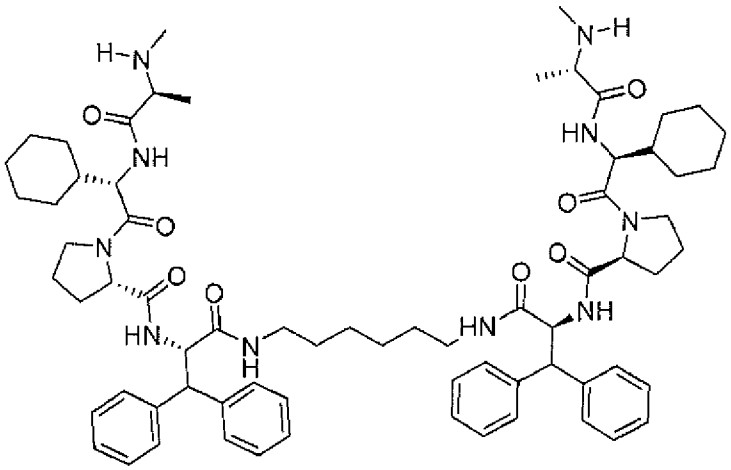
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R_1、R_2及n中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2019/043214中所描述及定義。

【0241】 在一些實施例中，LBM為Varfolomeev, E.等人, *IAP Antagonists Induce Autoubiquitination of c-IAPs, NF-κB activation, and TNFα-Dependent Apoptosis*, Cell, 2007, 131(4): 669-81中敍述之IAP E3泛素連接酶結合部分，諸如：

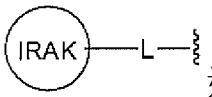


及

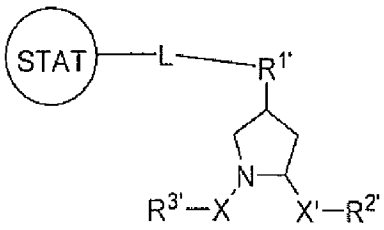
MV1



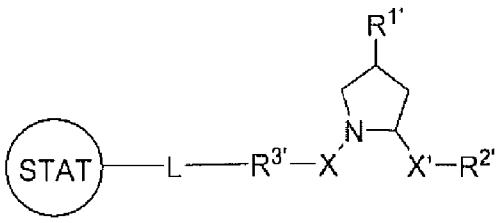
BV6

其中  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

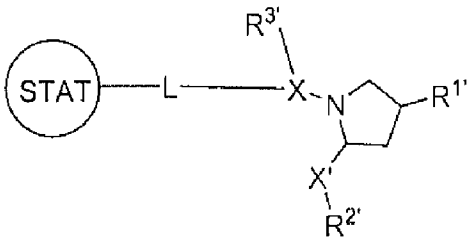
【0242】在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為VHL E3泛素連接酶結合部分，由此分別形成式**I-u-1**、**I-u-2**、**I-u-3**、**I-u-4**或**I-u-5**之化合物：



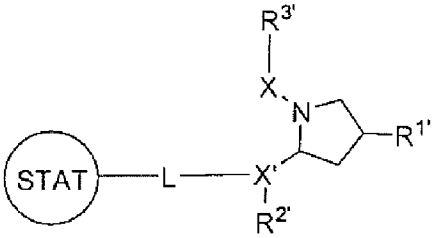
I-u-1



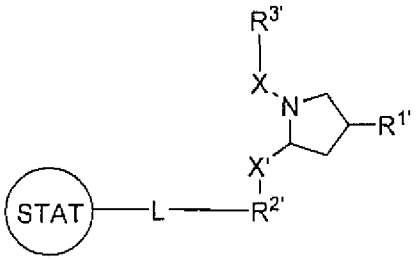
I-u-2



I-u-3



I-u-4

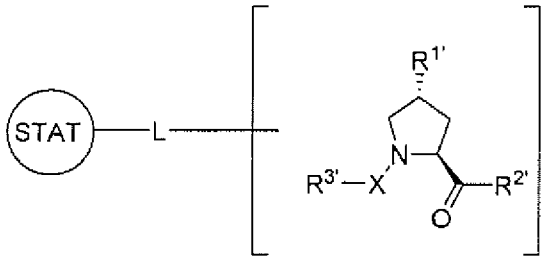


I-u-5

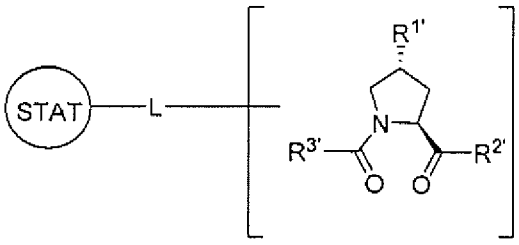
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施

例中所描述，且其中變數$R^{1'}$、$R^{2'}$、$R^{3'}$、X及X'中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2013/106643及US 2014/0356322中所定義及描述。

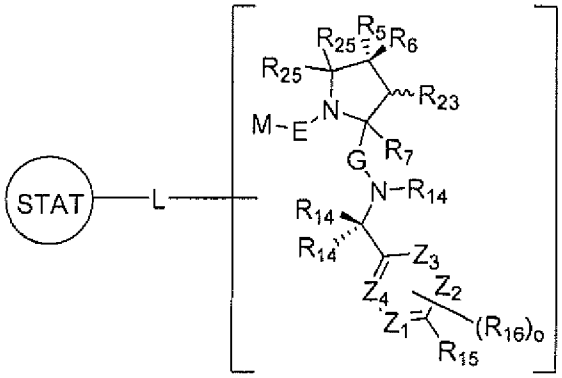
【0243】在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為VHL E3泛素連接酶結合部分，由此分別形成式**I-v-1**、**I-v-2**、**I-v-3**、**I-v-4**、**I-v-5**或**I-v-6**之化合物：



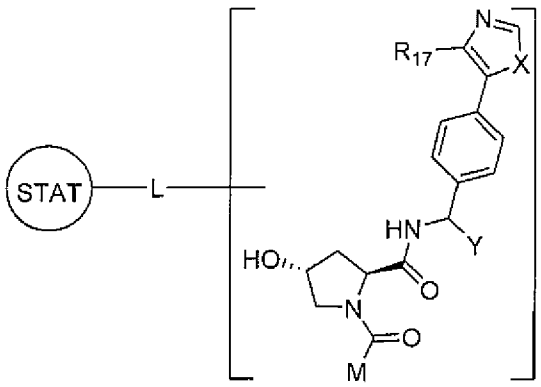
I-v-1



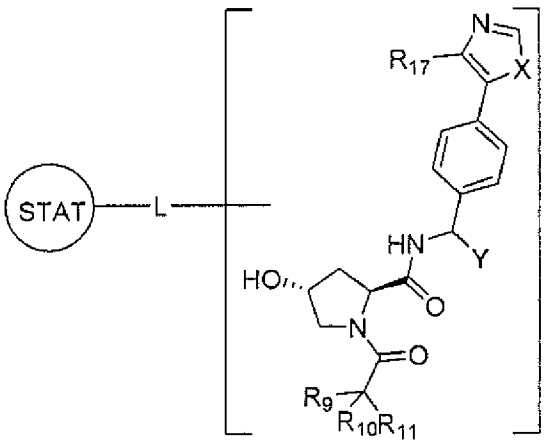
I-v-2



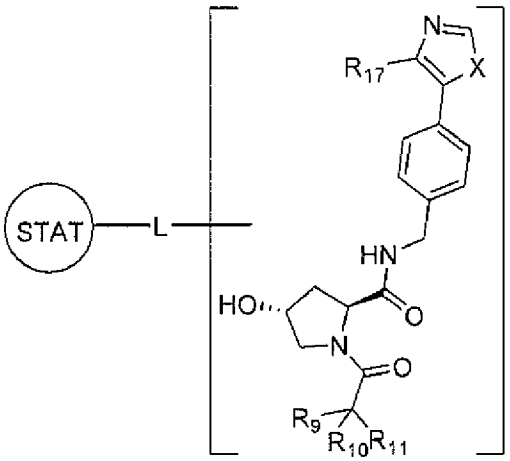
I-v-3



I-v-4



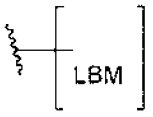
I-v-5

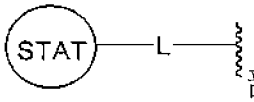


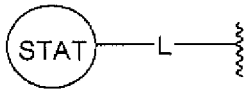
I-v-6

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施

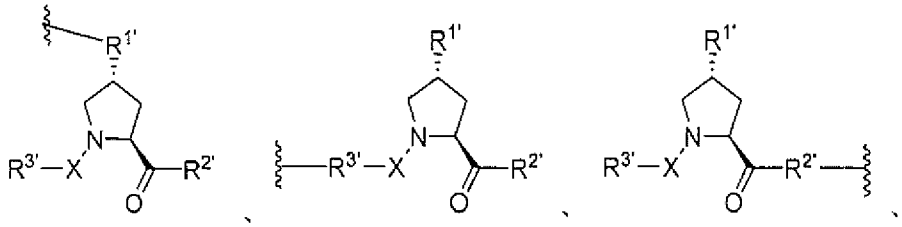
例中所描述，且其中變數$R^{1'}$、$R^{2'}$、$R^{3'}$、R_5、R_6、R_7、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{23}、R_{25}、E、G、M、X、X'、Y、Z_1、Z_2、Z_3、Z_4及o中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2016/149668及US 2016/0272639中所定義及描述。

【0244】如本文所用，任何LBM 

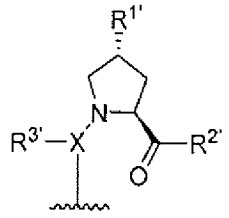
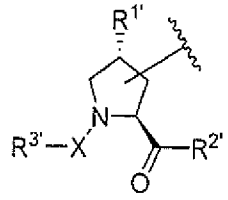
周圍的括號之描述意謂 

部分在任何可用的可修飾碳、氮、氧或硫原子處共價連接至該LBM。為了清楚起見及以舉例方式，以下LBM化合物結構中之此類可用的可修飾碳、氮、氧或硫原子描繪於下文，其中各波浪鍵定義與該 

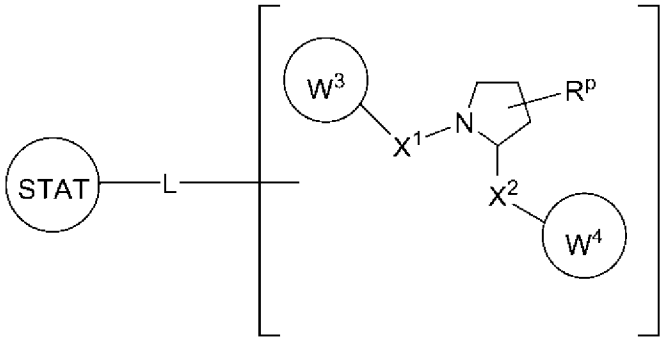
之連接點：


、

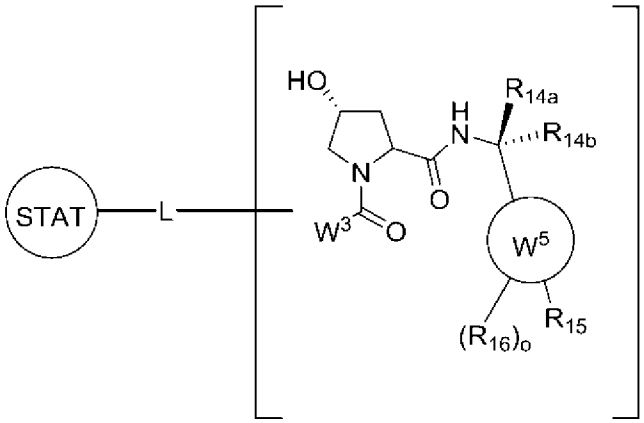
、

、

或

。

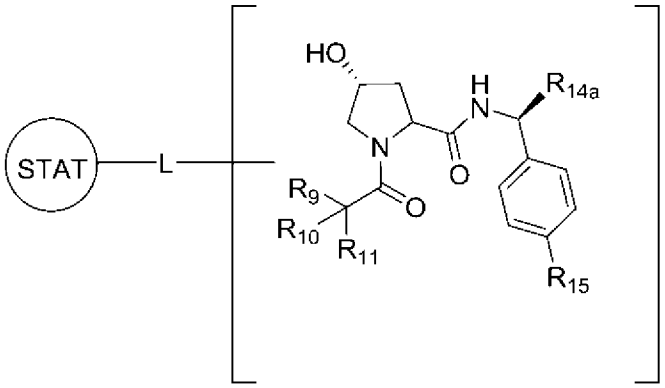
【0245】在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為VHL E3泛素連接酶結合部分，由此分別形成式**I-w-1**、**I-w-2**或**I-w-3**之化合物：



I-w-1



I-w-2

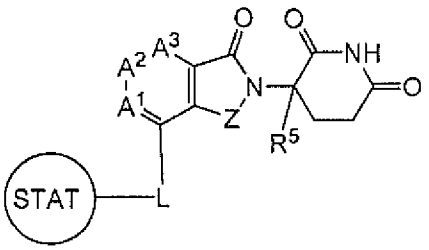


I-w-3

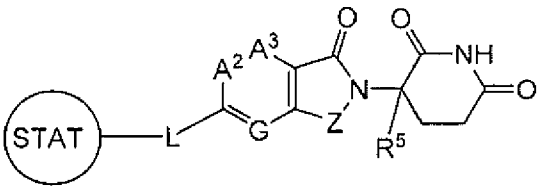
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R^p、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{14a}、R_{14b}、R_{15}、R_{16}、W^3、W^4、W^5、X^1、X^2及o中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2016/118666及US 2016/0214972中所定義及描述。

【0246】在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為CRBN或VHL E3泛素連接酶結合部分，由此分別形成式**I-x-1**、**I-x-2**、**I-**

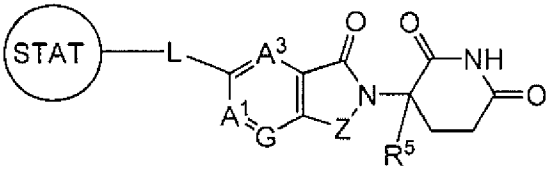
x-3、**I-x-4**、**I-x-5**、**I-x-6**或**I-x-7**之化合物：



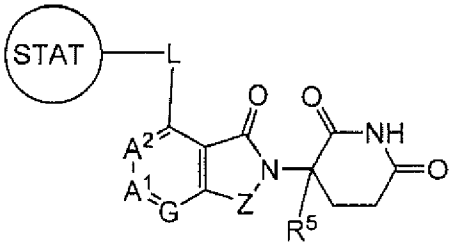
I-x-1



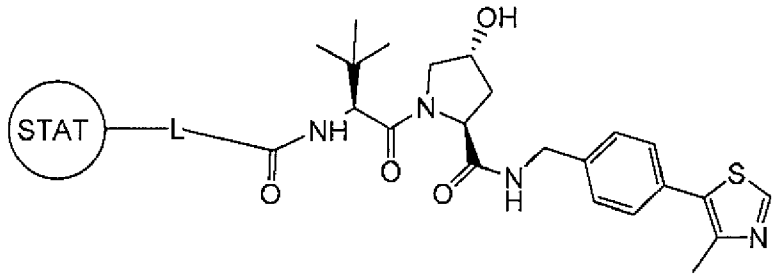
I-x-2



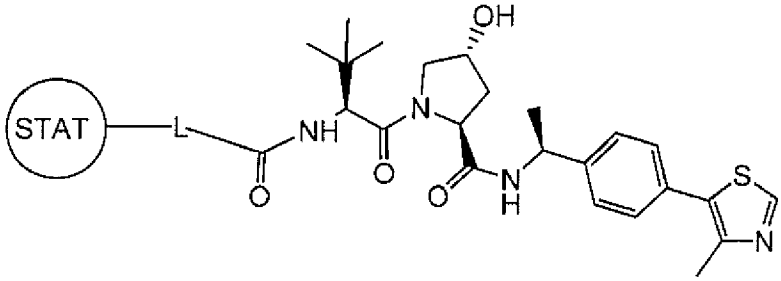
I-x-3



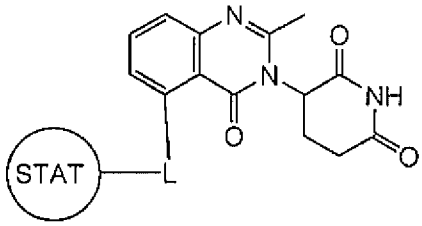
I-x-4



I-x-5



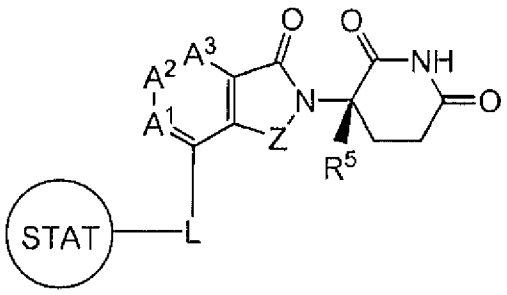
I-x-6

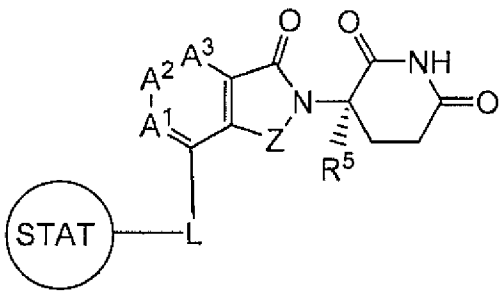


I-x-7

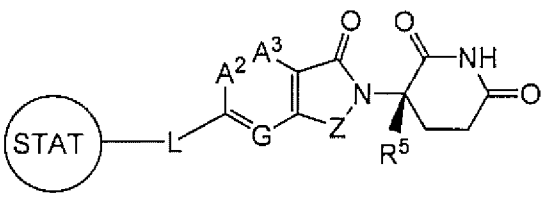
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數A^1、A^2、A^3、R^5、G及Z中之每一者如WO 2017/176958中所定義及描述。

【0247】在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為CRBN E3泛素連接酶結合部分，由此分別形成式**I-x'-1**、**I-x''-1**、**I-x'-2**、**I-x''-2**、**I-x'-3**、**I-x''-3**、**I-x'-4**、**I-x''-4**、**I-x'-7**或**I-x''-7**之化合物：

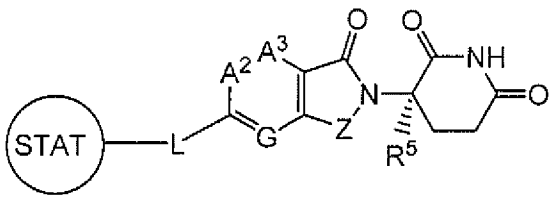




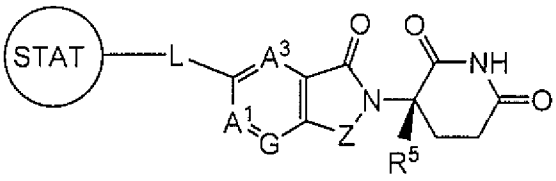
I-x′-1



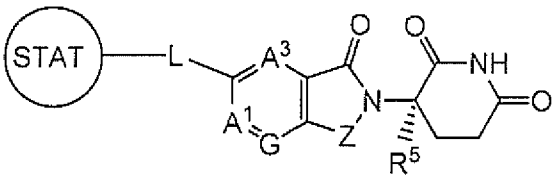
I-x″-1



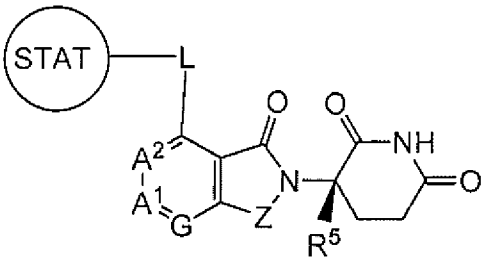
I-x′-2



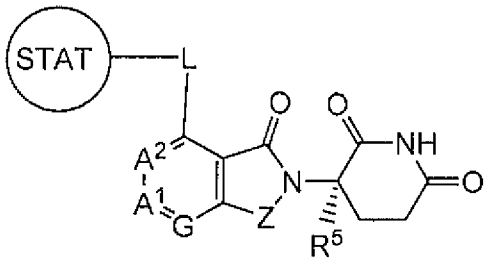
I-x″-2



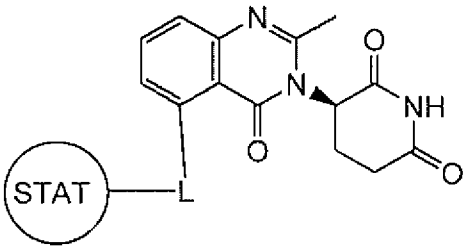
I-x′-3



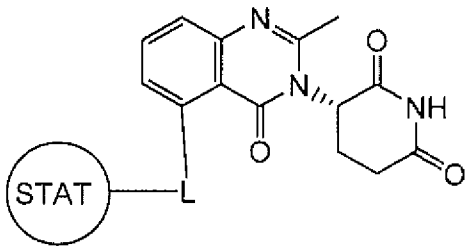
I-x″-3



I-x′-4



I-x″-4

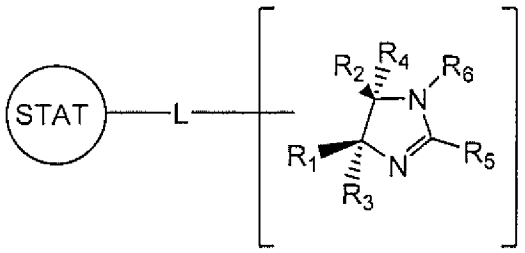


I-x′-7

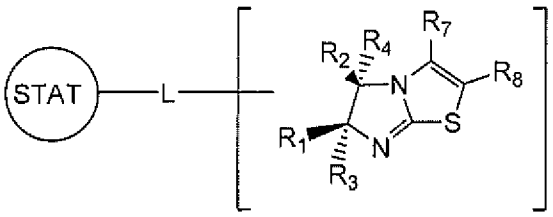
I-x″-7

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數A^1、A^2、A^3、R^5、G及Z中之每一者如以全文引用的方式併入本文中之WO 2017/176958中所定義及描述。

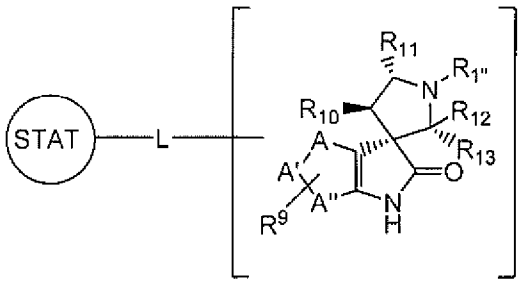
【0248】在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中LBM為MDM2 (亦即，人雙微體2或HDM2) E3連接酶結合部分，由此分別形成式**I-y-1**、**I-y-2**、**I-y-3**、**I-y-4**、**I-y-5**、**I-y-6**、**I-y-7**、**I-y-8**、**I-y-9**、**I-y-10**、**I-y-11**、**I-y-12**、**I-y-13**、**I-y-14**、**I-y-15**、**I-y-16**、**I-y-17**或**I-y-18**之化合物：



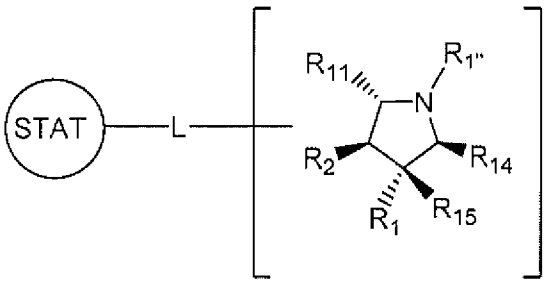
I-y-1



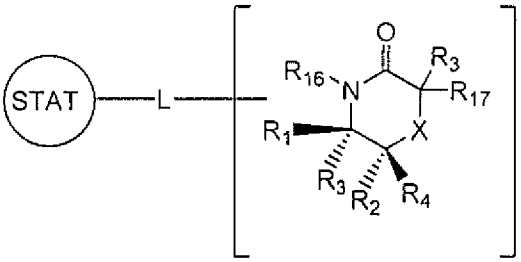
I-y-2



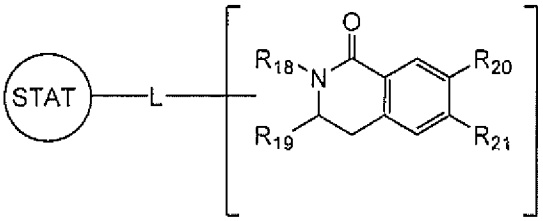
I-y-3



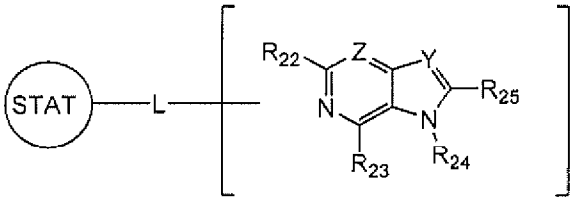
I-y-4



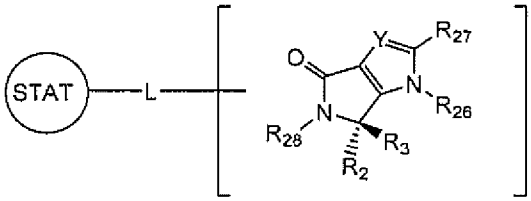
I-y-5



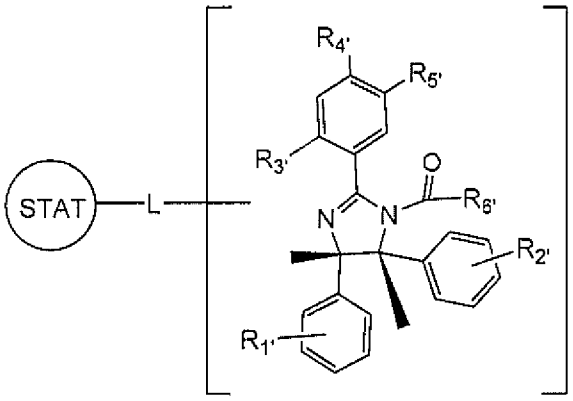
I-y-6



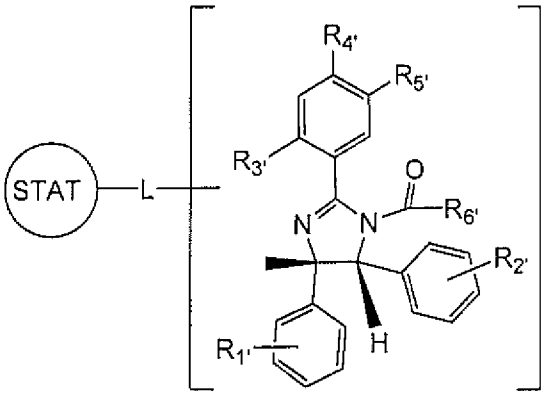
I-y-7



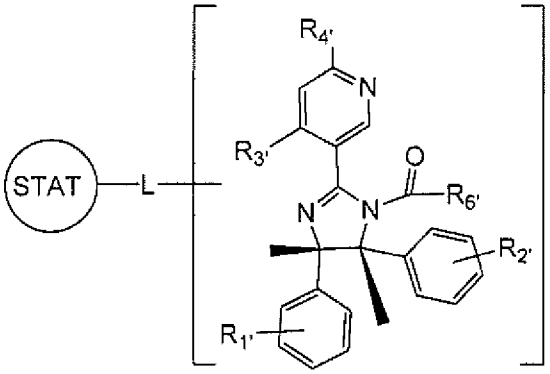
I-y-8



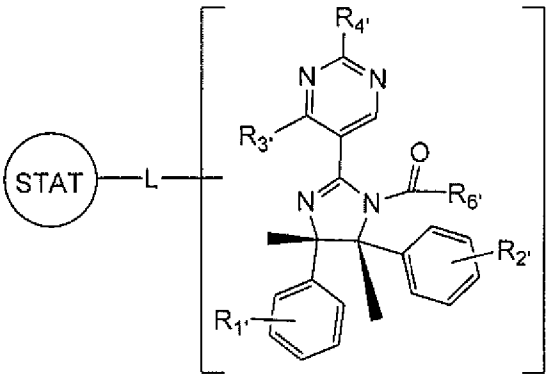
I-y-9



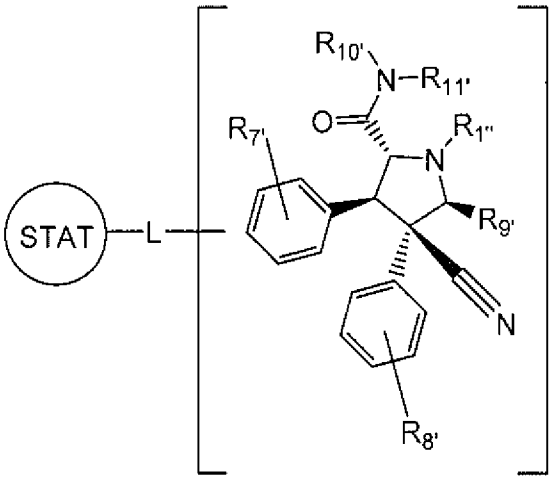
I-y-10



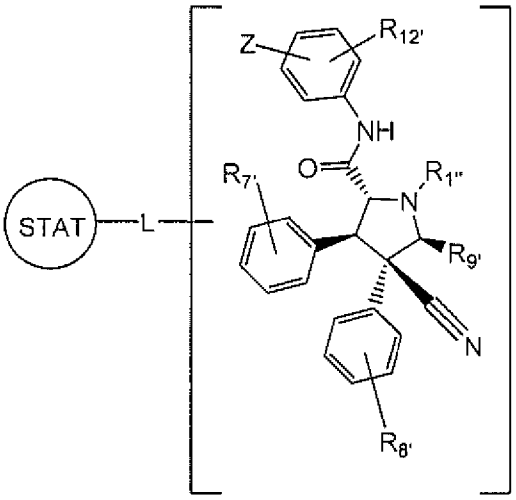
I-y-11



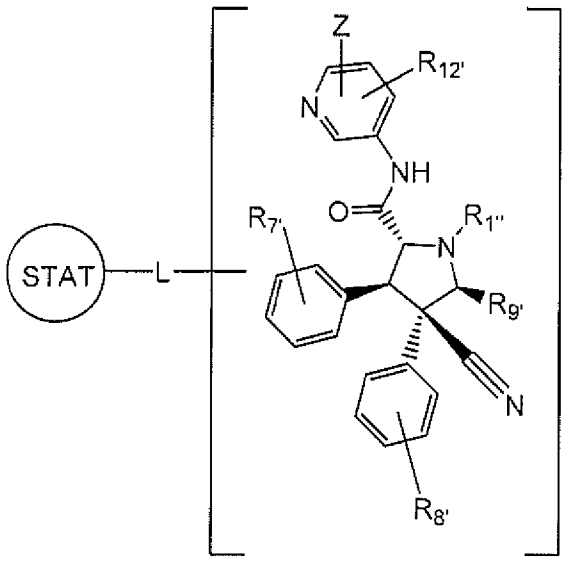
I-y-12



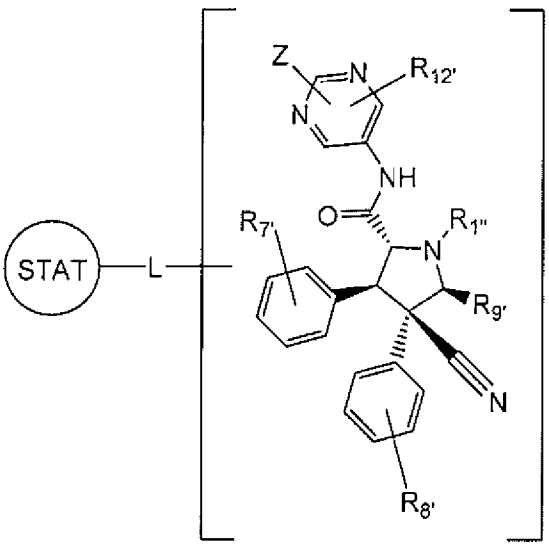
I-y-13



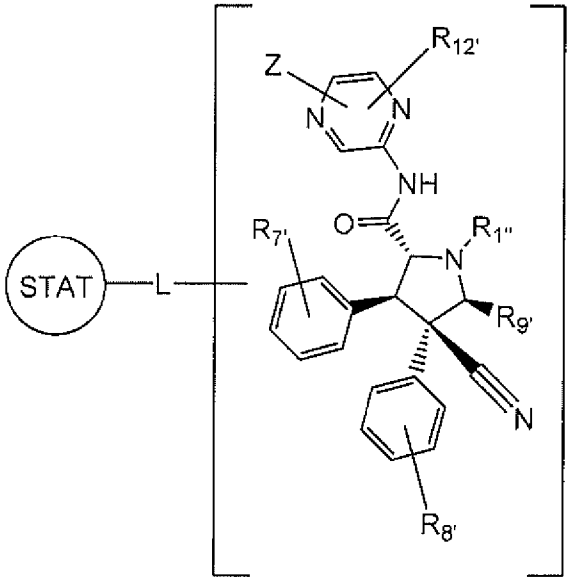
I-y-14



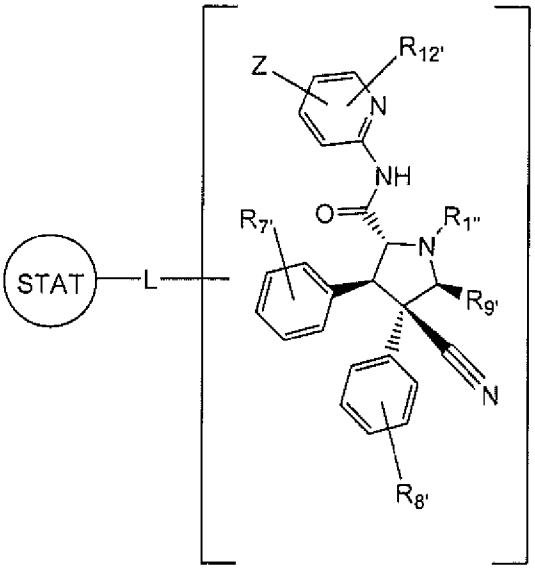
I-y-15



I-y-16



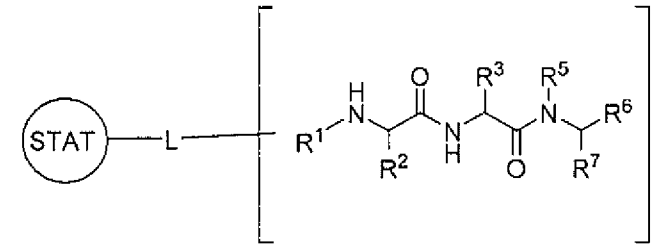
I-y-17



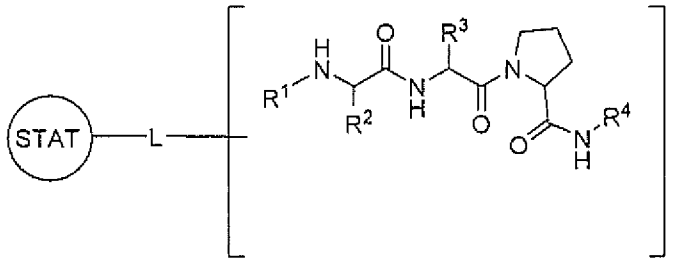
I-y-18

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26}、R_{27}、R_{28}、$R_{1'}$、$R_{2'}$、$R_{3'}$、$R_{4'}$、$R_{5'}$、$R_{6'}$、$R_{7'}$、$R_{8'}$、$R_{9'}$、$R_{10'}$、$R_{11'}$、$R_{12'}$、$R_{1''}$、A、A'、A''、X、Y及Z中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2017/011371及US 2017/0008904中所定義及描述。

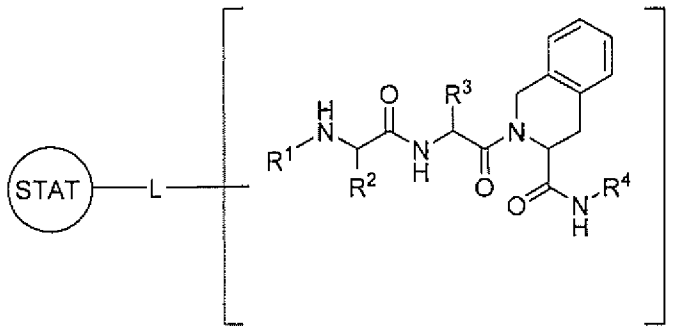
【0249】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為IAP E3泛素連接酶結合部分，由此分別形成式**I-z-1**、**I-z-2**、**I-z-3**或**I-z-4**之化合物：



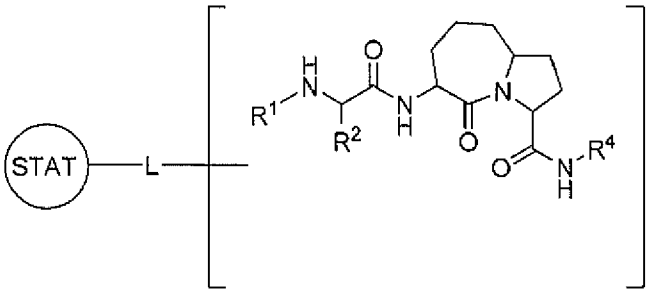
I-z-1



I-z-2



I-z-3

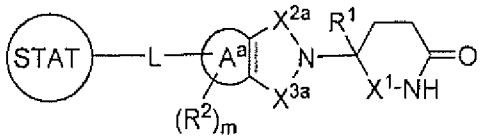


I-z-4

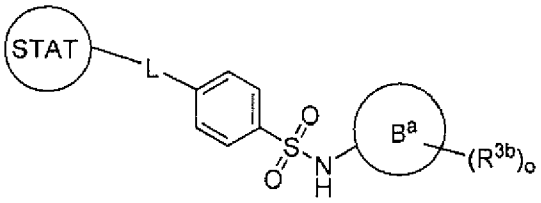
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2017/011590及US 2017/0037004

中所定義及描述。

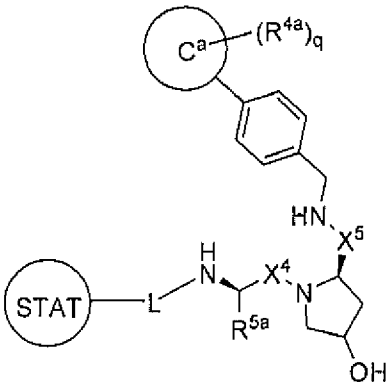
【0250】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為E3泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分、DCAF15 E3泛素連接酶結合部分或VHL E3泛素連接酶結合部分；由此形成式**I-aa-1**、**I-aa-2**或**I-aa-3**之化合物：



I-aa-1

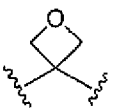


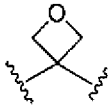
I-aa-2



I-aa-3

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

X^1、X^{2a}及X^{3a}中之每一者獨立地為選自以下之二價部分：共價鍵、-CH_2-、-C(O)-、-C(S)-或  ；

X^4及X^5中之每一者獨立地為選自以下之二價部分：-CH_2-、-C(O)-、-C(S)-或  ；

R^1為氫、氘、鹵素、-CN、-OR、-SR、-S(O)R、$-S(O)_2R$、$-NR_2$或視情況經取代之C_{1-4}脂族基；

R^2、R^{3b}及R^{4a}中之每一者獨立地為氫、$-R^6$、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

R^{5a}為氫或C_{1-6}脂族基；

各R^6獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環；

環A^a為選自以下之稠環：含有0-2個氮原子之6員芳基；5-7員部分飽和碳環基；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-7員部分飽和雜環基；或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基；

環B^a選自含有0-2個氮原子之6員芳基或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳基；

環C^a選自含有0-2個氮原子之6員芳基或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基；

m為0、1、2、3或4；

o為0、1、2、3或4；

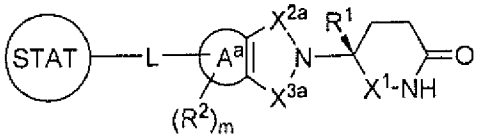
q為0、1、2、3或4；且

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，

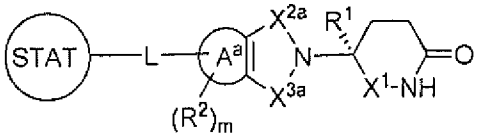
或：

相同氮上之兩個R基團視情況與其插入原子一起形成除該氮以外，具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳環。

【0251】 在某些實施例中，本發明提供式**I-aa**化合物，其中LBM為E3泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分，由此形成式**I-aa'-1**或**I-aa''-1**之化合物：

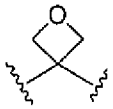


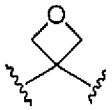
I-aa′-1



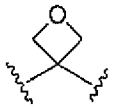
I-aa″-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中STAT、L、環A^a、X^1、X^{2a}、X^{3a}、R^1、R^2及m如上文所述。

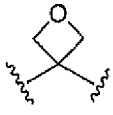
【0252】 如上文所定義及本文所描述，X^1、X^{2a}及X^{3a}中之每一者獨立地為選自以下之二價部分：共價鍵、$-CH_2-$、-C(O)-、-C(S)-或  。

【0253】 在一些實施例中，X^1為共價鍵、$-CH_2-$、-C(O)-、-C(S)-或  。

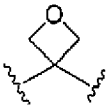
【0254】 在一些實施例中，X^1選自下**表1**中描繪之彼等。

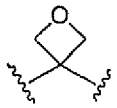
【0255】 在一些實施例中，X^{2a}為共價鍵、$-CH_2-$、-C(O)-、-C(S)-或  。

【0256】 在一些實施例中，X^{2a}選自下**表1**中描繪之彼等。

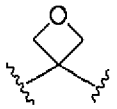
【0257】 在一些實施例中，X^{3a}為共價鍵、-CH_2-、-C(O)-、-C(S)-或  。

【0258】 在一些實施例中，X^{3a}選自下**表1**中描繪之彼等。

【0259】 如上文所定義及本文所描述，X^4及X^5中之每一者獨立地為選自以下之二價部分：-CH_2-、-C(O)-、-C(S)-或  。

【0260】 在一些實施例中，X^{4a}為-CH_2-、-C(O)-、-C(S)-或  。

【0261】 在一些實施例中，X^{4a}選自下**表1**中描繪之彼等。

【0262】 在一些實施例中，X^{5a}為-CH_2-、-C(O)-、-C(S)-或  。

【0263】 在一些實施例中，X^{5a}選自下**表1**中描繪之彼等。

【0264】 如上文所定義及本文所描述，R^1為氫、氘、鹵素、-CN、-OR、-SR、-S(O)R、-$S(O)_2$R、-NR_2或視情況經取代之C_{1-4}脂族基。

【0265】 在一些實施例中，R^1為氫、氘、鹵素、-CN、-OR、-SR、-S(O)R、-$S(O)_2$R、-NR_2或視情況經取代之C_{1-4}脂族基。

【0266】 在一些實施例中，R^1選自下**表1**中描繪之彼等。

【0267】 如上文所定義及本文所描述，R^2、R^{3b}及R^{4a}中之每一者獨立地為氫、-R^6、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2$R、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$或-N(R)$S(O)_2$R。

【0268】 在一些實施例中，R^2為氫、$-R^6$、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$。

【0269】 在一些實施例中，R^2選自下**表1**中描繪之彼等。

【0270】 在一些實施例中，R^{3b}為氫、$-R^6$、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$。

【0271】 在一些實施例中，R^{3b}為甲基。

【0272】 在一些實施例中，R^{3b}選自下**表1**中描繪之彼等。

【0273】 在一些實施例中，R^{4a}為氫、$-R^6$、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$。

【0274】 在一些實施例中，R^{4a}為甲基。

【0275】 在一些實施例中，R^{4a}選自下**表1**中描繪之彼等。

【0276】 如上文所定義及本文所描述，R^{5a}為氫或C_{1-6}脂族基。

【0277】 在一些實施例中，R^{5a}為第三丁基。

【0278】 在一些實施例中，R^{5a}選自下**表1**中描繪之彼等。

【0279】 如上文所定義及本文所描述，各R^6獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、

氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環。

【0280】 在一些實施例中，R^6為視情況經取代之C_{1-6}脂族基。在一些實施例中，R^6為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，R^6為具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4-7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中，R^6為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之5-6員雜芳環。

【0281】 在一些實施例中，R^6選自下**表1**中描繪之彼等。

【0282】 如上文所定義及本文所描述，環A^a為選自以下之稠環：含有0-2個氮原子之6員芳基；5-7員部分飽和碳環基；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-7員部分飽和雜環基；或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基。

【0283】 在一些實施例中，環A^a為含有0-2個氮原子之稠合6員芳基。在一些實施例中，環A^a為稠合5至7員部分飽和碳環基。在一些實施例中，環A^a為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的稠合5至7員部分飽和雜環基。在一些實施例中，環A^a為具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的稠合5員雜芳基。

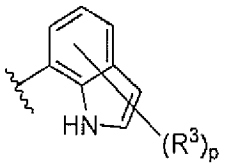
【0284】 在一些實施例中，環A^a為稠合苯基。

【0285】 在一些實施例中，環A^a選自下**表1**中描繪之彼等。

【0286】 如上文所定義及本文所描述，環B^a選自含有0-2個氮原子之6員芳基或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳基。

【0287】 在一些實施例中，環B^a為含有0-2個氮原子之6員芳基。在一些實施例中，環B^a為具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10

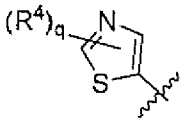
員雙環雜芳基。

【0288】 在一些實施例中，環B^a為  。

【0289】 在一些實施例中，環B^a選自下**表1**中描繪之彼等。

【0290】 如上文所定義及本文所描述，環C^a選自含有0-2個氮原子之6員芳基或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基。

【0291】 在一些實施例中，環C^a為含有0-2個氮原子之6員芳基。在一些實施例中，環C^a為具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基。

【0292】 在一些實施例中，環C^a為  。

【0293】 在一些實施例中，環C^a選自下**表1**中描繪之彼等。

【0294】 如上文所定義及本文所描述，m為0、1、2、3或4。

【0295】 在一些實施例中，m為0。在一些實施例中，m為1。在一些實施例中，m為2。在一些實施例中，m為3。在一些實施例中，m為4。

【0296】 在一些實施例中，m選自下**表1**中描繪之彼等。

【0297】 在一些實施例中，o選自下**表1**中描繪之彼等。

【0298】 如上文所定義及本文所描述，o為0、1、2、3或4。

【0299】 在一些實施例中，o為0。在一些實施例中，o為1。在一些實施例中，o為2。在一些實施例中，o為3。在一些實施例中，o為4。

【0300】 在一些實施例中，o選自下**表1**中描繪之彼等。

【0301】 如上文所定義及本文所描述，q為0、1、2、3或4。

【0302】 在一些實施例中，q為0。在一些實施例中，q為1。在一些

實施例中，q為2。在一些實施例中，q為3。在一些實施例中，q為4。

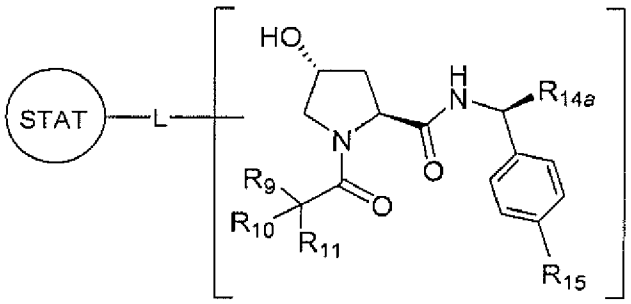
【0303】 在一些實施例中，q選自下**表1**中描繪之彼等。

【0304】 如上文所定義及本文所描述，各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或：相同氮上之兩個R基團視情況與其插入原子一起形成除該氮以外，具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳環。

【0305】 在一些實施例中，R為氫。在一些實施例中，R為苯基。在一些實施例中，R為具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中，R為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環。在一些實施例中，相同氮上之兩個R基團視情況與其插入原子一起形成除該氮以外，具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳環。

【0306】 在一些實施例中，R選自下**表1**中描繪之彼等。

【0307】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為VHL結合部分，由此形成式**I-ab**化合物：

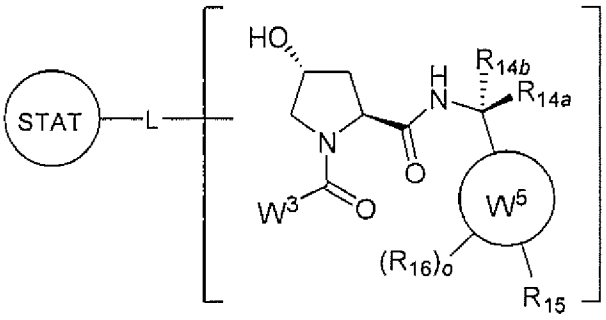


I-ab

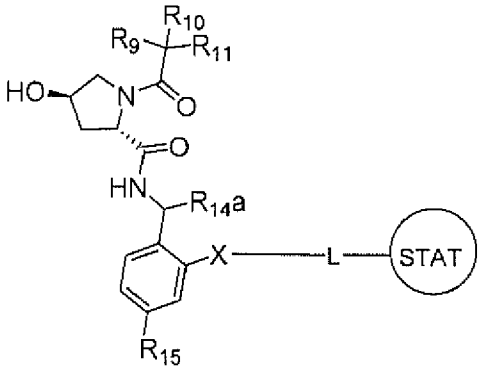
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R_9、R_{10}、R_{11}、R_{14a}及R_{15}中之每一者如各自以全

文引用的方式併入本文中之WO 2017/030814、WO 2016/118666及US 2017/0327469中所描述及定義。

【0308】在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為VHL結合部分，由此形成式**I-ac-1**或**I-ac-2**化合物：



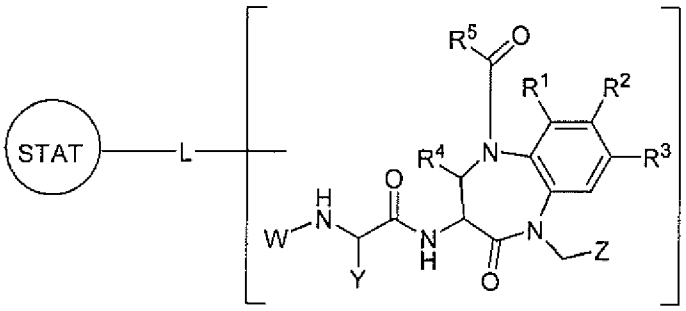
I-ac-1



I-ac-2

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數X、W^3、W^5、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{14a}、R_{14b}、R_{15}、R_{16}及*o*中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2017/030814、WO 2016/118666及US 2017/0327469中所描述及定義。

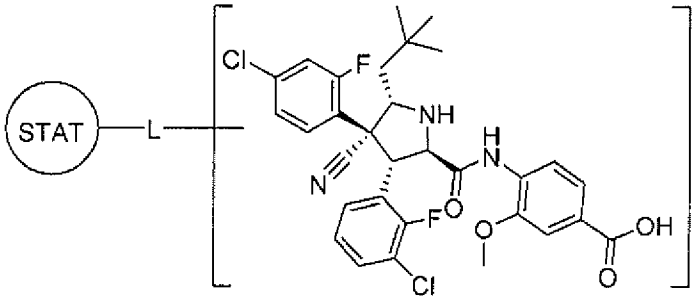
【0309】在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為IAP結合部分，由此形成式**I-ad**化合物：



I-ad

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數W、Y、Z、R^1、R^2、R^3、R^4及R^5中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2014/044622、US 2015/0225449、WO 2015/071393及US 2016/0272596中所描述及定義。

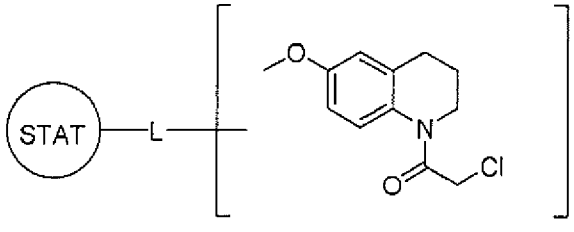
【0310】在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為MDM2結合部分，由此形成式**I-ae**化合物：



I-ae

或其醫藥學上可接受之鹽，如各自以全文引用的方式併入本文中之Hines, J.等人, *Cancer Res.* (DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2918)中所描述及定義。

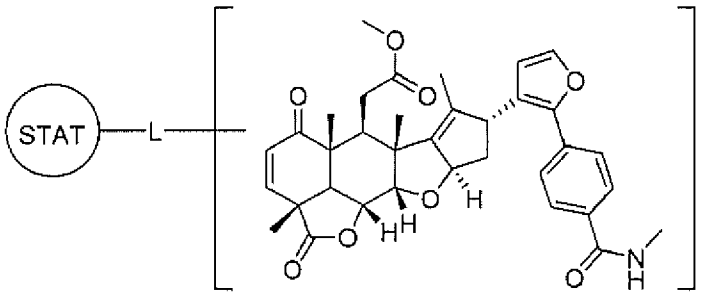
【0311】在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為DCAF16結合部分，由此形成式**I-af**化合物：



I-af

或其醫藥學上可接受之鹽，如各自以全文引用的方式併入本文中之Zhang, X.等人, *bioRxiv* (doi: https://doi.org/10.1101/443804)中所描述及定義。

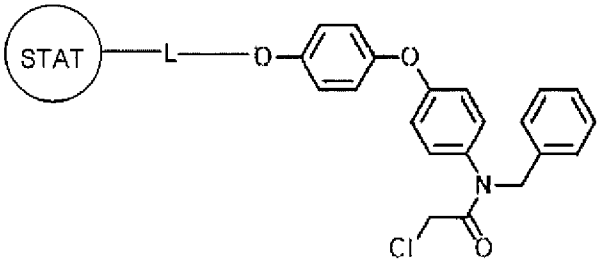
【0312】在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為RNF114結合部分，由此形成式**I-ag**化合物：



I-ag

或其醫藥學上可接受之鹽，如各自以全文引用的方式併入本文中之Spradin, J.N.等人, *bioRxiv* (doi: https://doi.org/10.1101/436998)中所描述及定義。

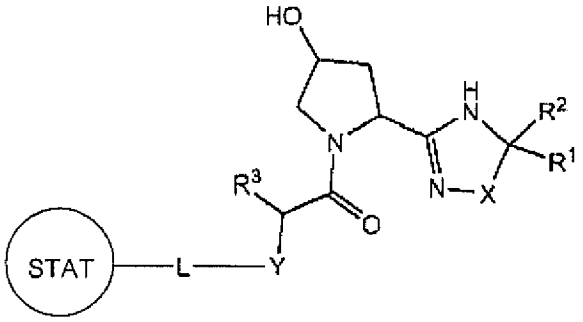
【0313】在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為RNF4結合部分，由此形成式**I-ah**化合物：



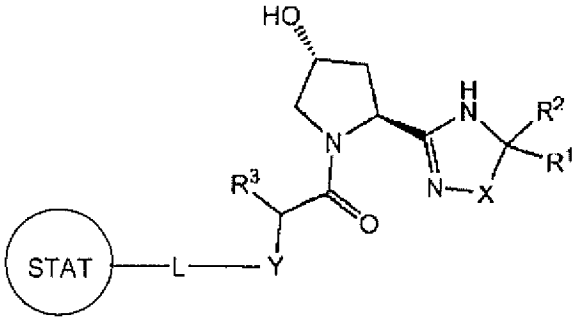
I-ah

或其醫藥學上可接受之鹽，如各自以全文引用的方式併入本文中之Ward, C.C.等人, *bioRxiv* (doi: https://doi.org/10.1101/439125)中所描述及定義。

【0314】在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為VHL結合部分，由此形成式**I-aay-1**或**I-aay-2**化合物：



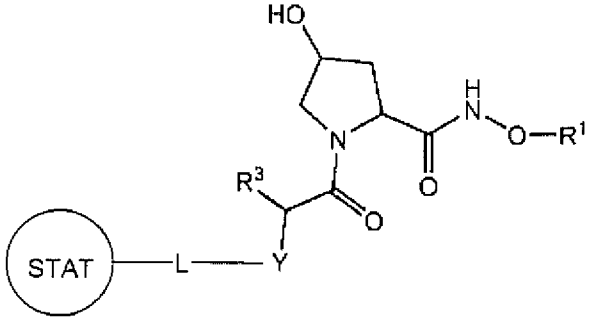
I-aay-1



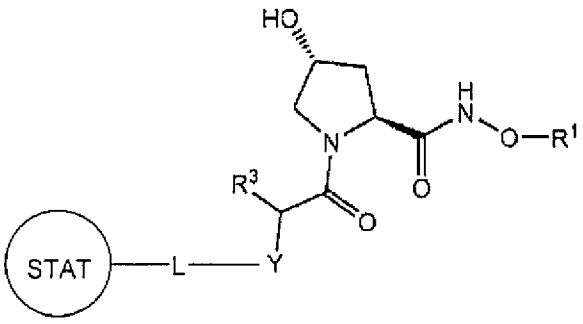
I-aay-2

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R^1、R^2、R^3、X及Y中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2019/084026中所定義及描述。

【0315】在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為VHL結合部分，由此形成式**I-aaz-1**或**I-aaz-2**化合物：



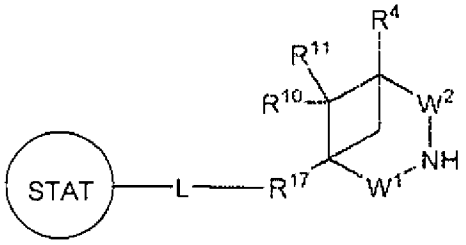
I-aaz-1



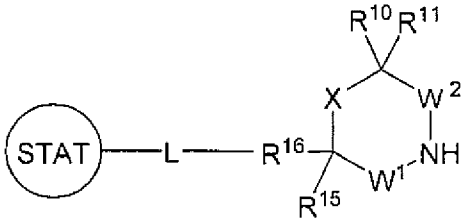
I-aaz-2

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R^1、R^3及Y中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2019/084030中所定義及描述。

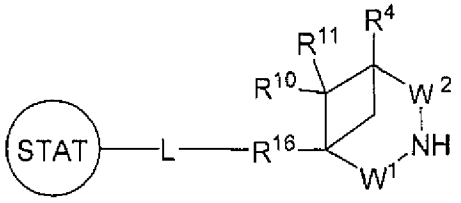
【0316】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為E3泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分，由此形成式**I-aaaa-1**、**I-aaaa-2**、**I-aaaa-3**或**I-aaaa-4**之化合物：



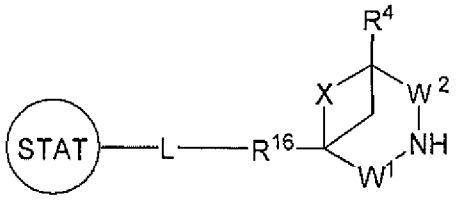
I-aaaa-1



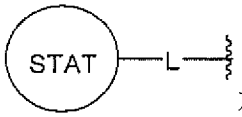
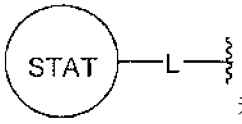
I-aaaa-2

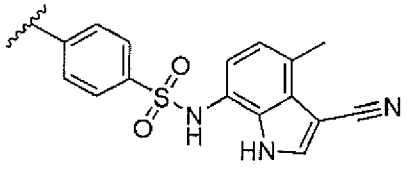
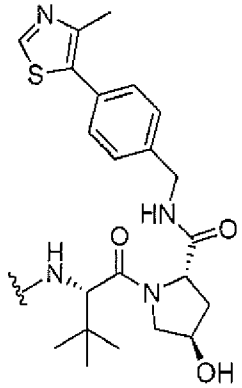
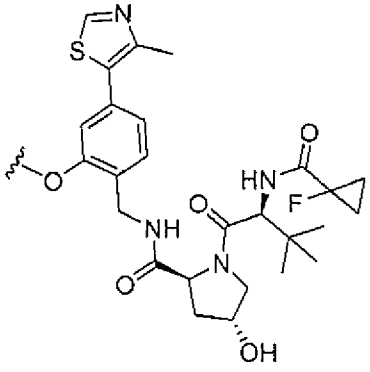


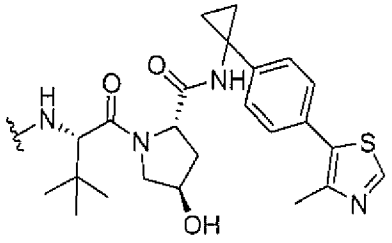
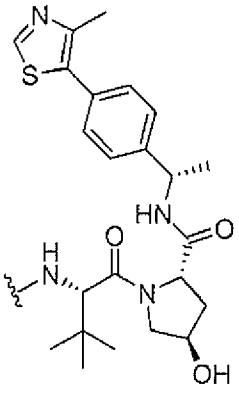
I-aaaa-3



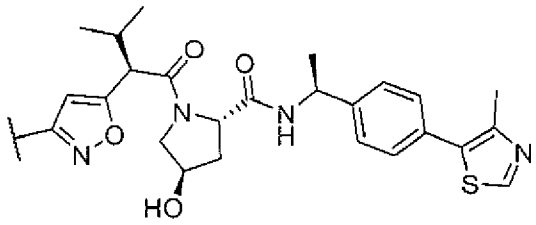
I-aaaa-4

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT 如上文所定義及本文所描述，且其中變數R^4、R^{10}、R^{11}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、W^1、W^2及X中之每一者如以全文引用的方式併入本文中之WO 2019/099868中所定義，且其中  在R^{12}之連接位點處連接至R^{17}或R^{16}，如WO 2018/237026中所定義，使得  替代R^{12}取代基。

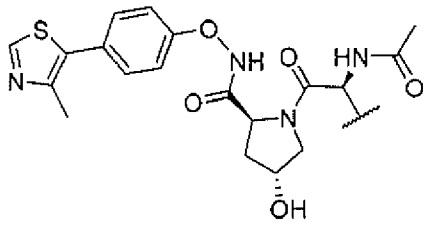
【0317】在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為

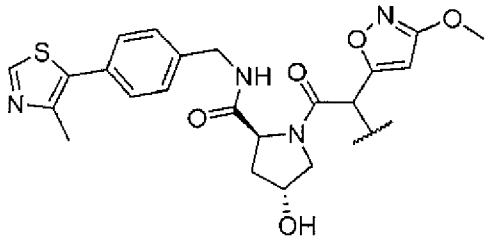
。在一些實施例中，LBM為 。在一些實施例中，LBM為



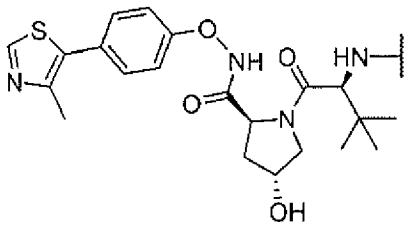
。在一些實施例中，LBM為



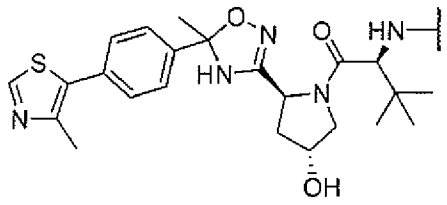
。在一些實施例中，LBM為



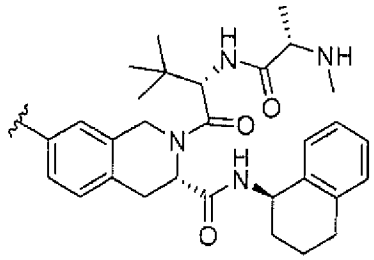
。在一些實施例中，LBM為



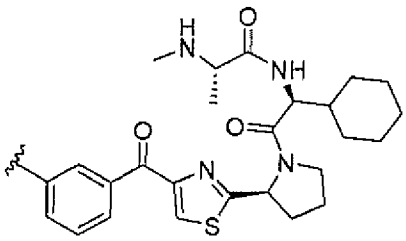
。在一些實施例中，LBM為



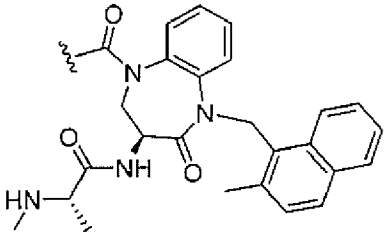
。在一些實施例中，LBM為



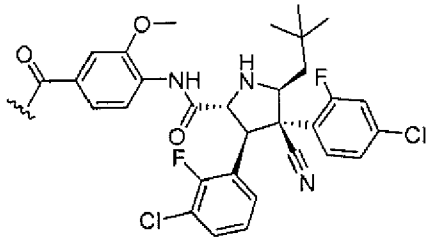
。在一些實施例中，LBM為



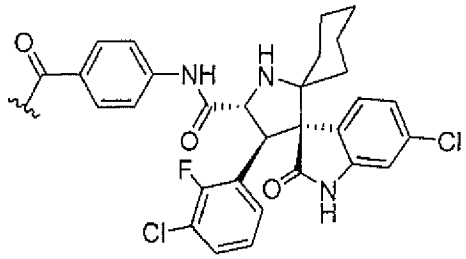
。在一些實施例中，LBM為



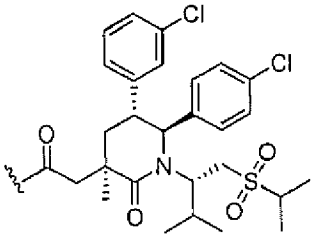
。在一些實施例中，LBM為



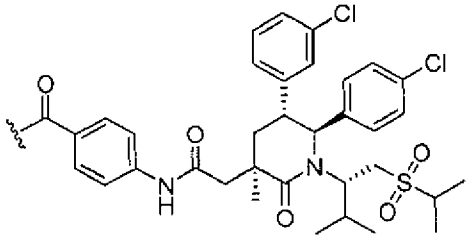
。在一些實施例中，LBM為



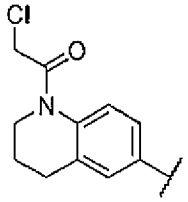
。在一些實施例中，LBM為



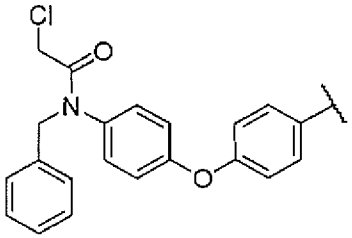
。在一些實施例中，LBM為



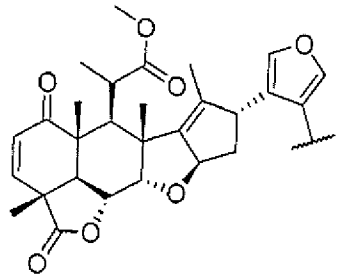
。在一些實施例中，LBM為



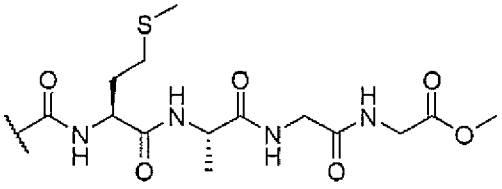
。在一些實施例中，LBM為



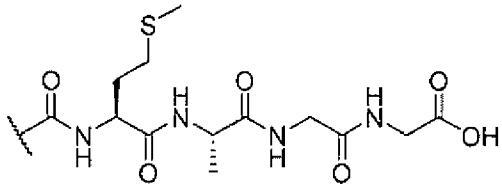
。在一些實施例中，LBM為



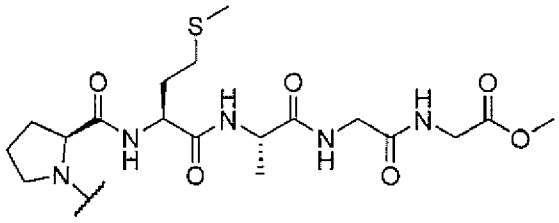
。在一些實施例中，LBM為



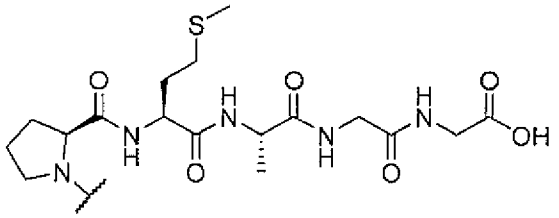
。在一些實施例中，LBM為



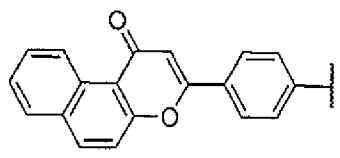
。在一些實施例中，LBM為



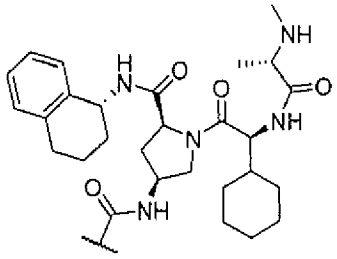
。在一些實施例中，LBM為



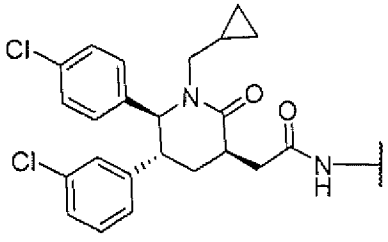
。在一些實施例中，LBM為



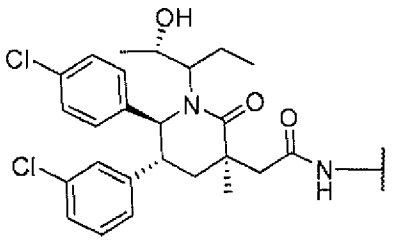
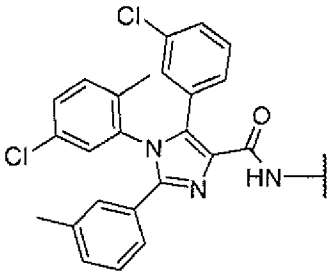
。在一些實施例中，LBM為

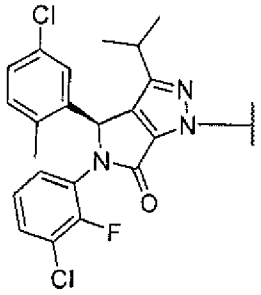


。在一些實施例中，LBM為

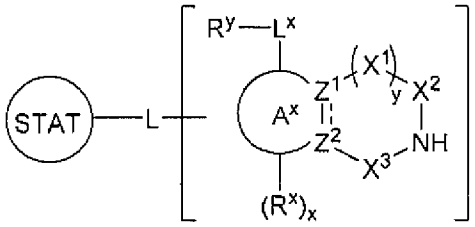


。在一些實施例中，LBM為


。在一些實施例中，LBM為  。

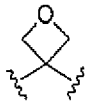

在一些實施例中，LBM為 。

【0318】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為E3泛素連接酶(塞勒布隆)結合部分，由此形成式**I-bbbb**之化合物：



I-bbbb

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，其中：

各X^1獨立地為$-CH_2-$、-O-、-NR-、$-CF_2-$、 、-C(O)-、-C(S)-或  ；

X^2及X^3獨立地為$-CH_2-$、-C(O)-、-C(S)-或 ；

Z^1及Z^2獨立地為碳原子或氮原子；

環A^x為選自以下之稠環：苯并或具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環；

L^x為共價鍵或C_{1-3}二價直鏈或分支鏈飽和或不飽和烴鏈，其中該鏈之

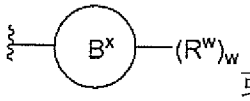
1-2個亞甲基單元獨立地且視情況經-O-、-S-、-C(O)-、-C(S)-、-CR_2-、-CRF-、-CF_2-、-NR-或-$S(O)_2$-置換；

各R^x獨立地選自氫、氘、R^z、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-CF_2R、-CF_3、-$CR_2(OR)$、-$CR_2(NR_2)$、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-$C(S)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$、-$N(R)S(O)_2R$、-$OP(O)R_2$、-$OP(O)(OR)_2$、-$OP(O)(OR)NR_2$、-$OP(O)(NR_2)_2$、-$Si(OR)R_2$及-SiR_3；或

兩個R^x基團視情況共同形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5-8員部分不飽和或芳基稠環；

各R獨立地選自氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或：

相同碳或氮上之兩個R基團視情況與其插入原子一起形成除碳或氮以外，具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4-7員飽和、部分不飽和或雜芳環；

R^y選自  或氫；

環B^x為苯基；4-10員飽和或部分不飽和單環或雙環碳環或具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的雜環；或具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，其中環B^x進一步視情況經1-2個側氧基取代；

各R^w獨立地選自氫、氘、R^z、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-

NR_2、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)R$、$-CF_2R$、$-CF_3$、$-CR_2(OR)$、$-CR_2(NR_2)$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-C(O)NR_2$、$-C(O)N(R)OR$、$-OC(O)R$、$-OC(O)NR_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-OP(O)R_2$、$-OP(O)(OR)_2$、$-OP(O)(OR)NR_2$、$-OP(O)(NR_2)_2$及$-SiR_3$；

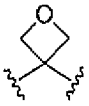
各R^z獨立地選自視情況經取代之基團，該基團選自C_{1-6}脂族基；苯基；具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環；

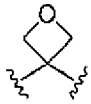
----為單鍵或雙鍵；

x為0、1、2、3或4；

y為0、1或2；且

w為0、1、2、3或4。

【0319】 如上文所定義及本文所描述，各X^1獨立地為$-CH_2-$、-O-、-NR-、$-CF_2-$、 、-C(O)-、-C(S)-或  。

【0320】 在一些實施例中，X^1為共價鍵。在一些實施例中，X^1為$-CH_2-$。在一些實施例中，X^1為-O-。在一些實施例中，X^1為-NR-。在一些實施例中，X^1為$-CF_2-$。在一些實施例中，X^1為 。在一些實施例中，X^1為-C(O)-。在一些實施例中，X^1為-C(S)-。在一些實施例中，X^1為  。

【0321】 在某些實施例中，X^1選自**表1**之化合物中所示之彼等。

【0322】 如上文所定義及本文所描述，X^2及X^3獨立地為$-CH_2-$、-C(O)-、-C(S)-或 。

【0323】 在一些實施例中，X^2及X^3獨立地為-CH_2-。在一些實施例中，X^2及X^3獨立地為-C(O)-。在一些實施例中，X^2及X^3獨立地為-C(S)-。在一些實施例中，X^2及X^3獨立地為 。

【0324】 在某些實施例中，X^2及X^3獨立地選自**表1**之化合物中所示之彼等。

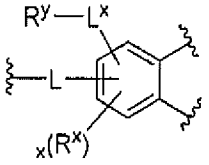
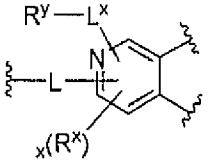
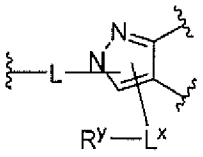
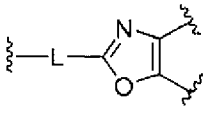
【0325】 如上文所定義及本文所描述，Z^1及Z^2獨立地為碳原子或氮原子。

【0326】 在一些實施例中，Z^1及Z^2獨立地為碳原子或氮原子。在一些實施例中，Z^1及Z^2獨立地為碳原子或氮原子。

【0327】 在某些實施例中，Z^1及Z^2獨立地選自**表1**之化合物中所示之彼等。

【0328】 如上文所定義及本文所描述，環A^x為選自以下之稠環：苯并或具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環。

【0329】 在一些實施例中，環A^x為苯并。在一些實施例中，環A^x為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環。

【0330】 在一些實施例中，環A^x為  。在一些實施例中，環A^x為  。在一些實施例中，環A^x為  。在一些實施例中，環A^x為  。

【0331】 在某些實施例中，環A^x選自**表1**之化合物中所示之彼等。

【0332】 如上文所定義及本文所描述，L^x為共價鍵或C_{1-3}二價直鏈

或分支鏈飽和或不飽和烴鏈，其中該鏈之1-2個亞甲基單元獨立地且視情況經-O-、-S-、-C(O)-、-C(S)-、-CR_2-、-CRF-、-CF_2-、-NR-或-$S(O)_2$-置換。

【0333】 在一些實施例中，L^x為共價鍵。在一些實施例中，L^x為C_{1-3}二價直鏈或分支鏈飽和或不飽和烴鏈，其中該鏈之1-2個亞甲基單元獨立地且視情況經-O-、-S-、-C(O)-、-C(S)-、-CR_2-、-CRF-、-CF_2-、-NR-或-$S(O)_2$-置換。

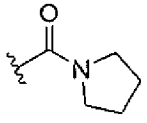
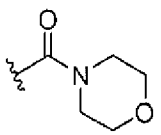
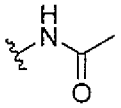
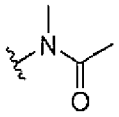
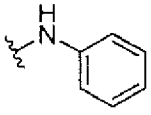
【0334】 在一些實施例中，L^x為-C(O)-。

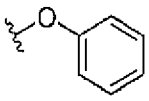
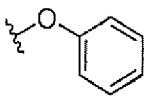
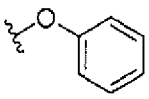
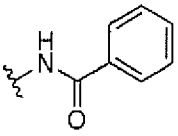
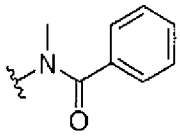
【0335】 在某些實施例中，L^x選自**表1**之化合物中所示之彼等。

【0336】 如上文所定義及本文所描述，各R^x獨立地選自氫、氘、R^z、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-CF_2R、-CF_3、-$CR_2(OR)$、-$CR_2(NR_2)$、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-$C(S)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$、-$N(R)S(O)_2R$、-$OP(O)R_2$、-$OP(O)(OR)_2$、-$OP(O)(OR)NR_2$、-$OP(O)(NR_2)_2$、-$Si(OR)R_2$及-SiR_3，或兩個R^x基團視情況共同形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5-8員部分不飽和或芳基稠環。

【0337】 在一些實施例中，R^x為氫。在一些實施例中，R^x為氘。在一些實施例中，R^x為R^z。在一些實施例中，R^x為鹵素。在一些實施例中，R^x為-CN。在一些實施例中，R^x為-NO_2。在一些實施例中，R^x為-OR。在一些實施例中，R^x為-SR。在一些實施例中，R^x為-NR_2。在一些實施例中，R^x為-$S(O)_2R$。在一些實施例中，R^x為-$S(O)_2NR_2$。在一些實施例中，R^x為-S(O)R。在一些實施例中，R^x為-CF_2R。在一些實施例中，

R^x為-CF_3。在一些實施例中，R^x為-$CR_2(OR)$。在一些實施例中，R^x為-$CR_2(NR_2)$。在一些實施例中，R^x為-C(O)R。在一些實施例中，R^x為-C(O)OR。在一些實施例中，R^x為-$C(O)NR_2$。在一些實施例中，R^x為-C(O)N(R)OR。在一些實施例中，R^x為-OC(O)R。在一些實施例中，R^x為-$OC(O)NR_2$。在一些實施例中，R^x為-$C(S)NR_2$。在一些實施例中，R^x為-N(R)C(O)OR。在一些實施例中，R^x為-N(R)C(O)R。在一些實施例中，R^x為-$N(R)C(O)NR_2$。在一些實施例中，R^x為-$N(R)S(O)_2R$。在一些實施例中，R^x為-$OP(O)R_2$。在一些實施例中，R^x為-$OP(O)(OR)_2$,。在一些實施例中，R^x為-OP(O)(OR)NR_2。在一些實施例中，R^x為-$OP(O)(NR_2)_2$。在一些實施例中，R^x為-$Si(OR)R_2$。在一些實施例中，R^x為-SiR_3。在一些實施例中，兩個R^x基團視情況共同形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5-8員部分不飽和或芳基稠環。

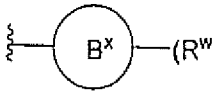
【0338】在一些實施例中，R^x為氟。在一些實施例中，R^x為溴。在一些實施例中，R^x為甲基。在一些實施例中，R^x為-OH。在一些實施例中，R^x為-NH_2。在一些實施例中，R^x為-$NHCH_3$。在一些實施例中，R^x為-$N(CH_3)_2$。在一些實施例中，R^x為-$NHCH(CH_3)_2$。在一些實施例中，R^x為-$NHSO_2CH_3$。在一些實施例中，R^x為-CH_2OH。在一些實施例中，R^x為-CH_2NH_2。在一些實施例中，R^x為-$C(O)NH_2$。在一些實施例中，R^x為-$C(O)NHCH_3$。在一些實施例中，R^x為  。在一些實施例中，R^x為  。在一些實施例中，R^x為  。在一些實施例中，R^x為  。在一些實施例中，R^x為  。在一些實施例中，R^x為

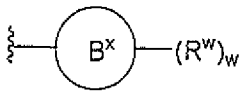
 。在一些實施例中，R^x為  。在一些實施例中，R^x為  。在一些實施例中，R^x為  。在一些實施例中，R^x為  。

【0339】 在某些實施例中，各R^x獨立地選自**表1**之化合物中所示之彼等。

【0340】 如上文所定義及本文所描述，各R獨立地選自氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或相同碳或氮上之兩個R基團視情況與其插入原子一起形成除碳或氮以外，具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4-7員飽和、部分不飽和或雜芳環。

【0341】 在一些實施例中，R為氫。在一些實施例中，R為視情況經取代之C_{1-6}脂族基。在一些實施例中，R為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，R為具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4-7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中，R為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之5-6員雜芳環。在一些實施例中，相同碳或氮上之兩個R基團視情況與其插入原子一起形成除碳或氮以外，具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4-7員飽和、部分不飽和或雜芳環。

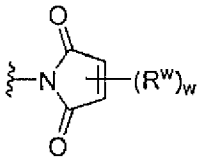
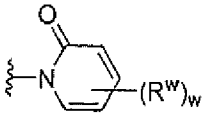
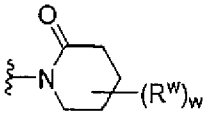
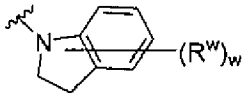
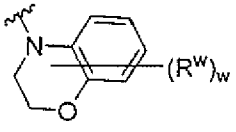
【0342】 如上文所定義及本文所描述，R^y選自  或氫。

【0343】 在一些實施例中，R^y為  。在一些實施例中，R^y為氫。

【0344】 在某些實施例中，R^y選自**表1**之化合物中所示之彼等。

【0345】 如上文所定義及本文所描述，環B^x為苯基；4-10員飽和或部分不飽和單環或雙環碳環或具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的雜環；或具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，其中環B^x進一步視情況經1-2個側氧基取代。

【0346】 在一些實施例中，環B^x為苯基。在一些實施例中，環B^x為4-10員飽和或部分不飽和單環或雙環碳環或具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的雜環。在一些實施例中，環B^x為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環。在一些實施例中，環B^x進一步視情況經1-2個側氧基取代。

【0347】 在一些實施例中，環B^x為  。在一些實施例中，環B^x為  。在一些實施例中，環B^x為  。在一些實施例中，環B^x為  。在一些實施例中，環B^x為  。

【0348】 在某些實施例中，環B^x選自**表1**之化合物中所示之彼等。

【0349】 如上文所定義及本文所描述，各R^w獨立地選自氫、氘、R^z、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、$-CF_2R$、$-CF_3$、$-CR_2(OR)$、$-CR_2(NR_2)$、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-OP(O)R_2$、-

$OP(O)(OR)_2$、$-OP(O)(OR)NR_2$、$-OP(O)(NR_2)_2$及$-SiR_3$。

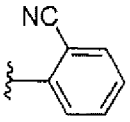
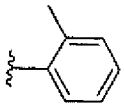
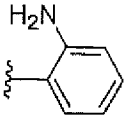
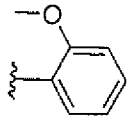
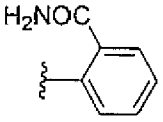
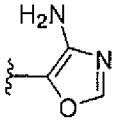
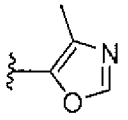
【0350】 在一些實施例中，R^W為氫。在一些實施例中，R^W為氘。在一些實施例中，R^W為R^Z。在一些實施例中，R^W為鹵素。在一些實施例中，R^W為-CN。在一些實施例中，R^W為$-NO_2$。在一些實施例中，R^W為-OR。在一些實施例中，R^W為-SR。在一些實施例中，R^W為$-NR_2$。在一些實施例中，R^W為$-S(O)_2R$。在一些實施例中，R^W為$-S(O)_2NR_2$。在一些實施例中，R^W為-S(O)R。在一些實施例中，R^W為$-CF_2R$。在一些實施例中，R^W為$-CF_3$。在一些實施例中，R^W為$-CR_2(OR)$。在一些實施例中，R^W為$-CR_2(NR_2)$。在一些實施例中，R^W為-C(O)R。在一些實施例中，R^W為-C(O)OR。在一些實施例中，R^W為$-C(O)NR_2$。在一些實施例中，R^W為-C(O)N(R)OR。在一些實施例中，R^W為-OC(O)R。在一些實施例中，R^W為$-OC(O)NR_2$。在一些實施例中，R^W為-N(R)C(O)OR。在一些實施例中，R^W為-N(R)C(O)R。在一些實施例中，R^W為$-N(R)C(O)NR_2$。在一些實施例中，R^W為$-N(R)S(O)_2R$。在一些實施例中，R^W為$-OP(O)R_2$。在一些實施例中，R^W為$-OP(O)(OR)_2$。在一些實施例中，R^W為$-OP(O)(OR)NR_2$。在一些實施例中，R^W為$-OP(O)(NR_2)_2$。在一些實施例中，R^W為$-SiR_3$。

【0351】 在某些實施例中，R^W選自**表1**之化合物中所示之彼等。

【0352】 如上文所定義及本文所描述，各R^Z獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環。

【0353】 在一些實施例中，R^Z為視情況經取代之C_{1-6}脂族基。在一

些實施例中，R^z為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，R^z為具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4-7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中，R^z為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之5-6員雜芳環。

【0354】 在一些實施例中，R^z為  。在一些實施例中，R^z為  。在一些實施例中，R^z is  。在一些實施例中，R^z為  。在一些實施例中，R^z為  。在一些實施例中，R^z為  。在一些實施例中，R^z為  。

【0355】 在某些實施例中，R^z選自**表1**之化合物中所示之彼等。

【0356】 如上文所定義及本文所描述，----為單鍵或雙鍵。

【0357】 在一些實施例中，----為單鍵。在一些實施例中，----為雙鍵。

【0358】 在某些實施例中，----選自**表1**之化合物中所示之彼等。

【0359】 如上文所定義及本文所描述，w為0、1、2、3或4。

【0360】 在一些實施例中，w為0。在一些實施例中，w為1。在一些實施例中，w為2。在一些實施例中，w為3。在一些實施例中，w為4。

【0361】 在某些實施例中，w選自**表1**之化合物中所示之彼等。

【0362】 如上文所定義及本文所描述，x為0、1、2、3或4。

【0363】 在一些實施例中，x為0。在一些實施例中，x為1。在一些實施例中，m為2。在一些實施例中，x為3。在一些實施例中，x為4。

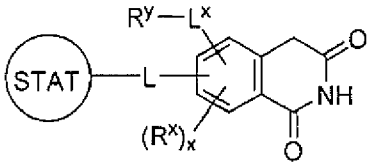
【0364】 在某些實施例中，x選自**表1**之化合物中所示之彼等。

【0365】 如上文所定義及本文所描述，y為0、1或2。

【0366】 在一些實施例中，y為0。在一些實施例中，y為1。在一些實施例中，y為2。

【0367】 在某些實施例中，y選自**表1**之化合物中所示之彼等。

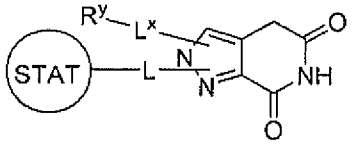
【0368】 在一些實施例中，本發明提供式**I-bbbb**化合物，其中環A^x為苯并，y為1，X^1為$-CH_2-$，X^2及X^3為-C(O)-，且Z^1及Z^2為如所示之碳原子，以得到式**I-bbbb-1**化合物：



I-bbbb-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中STAT、L、L^x、R^x、R^y及x中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

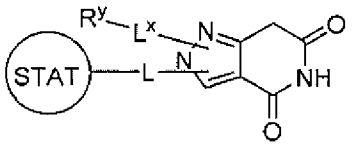
【0369】 在一些實施例中，本發明提供式**I-bbbb**化合物，其中環A^x為咪唑基，y為1，X^1為$-CH_2-$，X^2及X^3為-C(O)-，且Z^1及Z^2為如所示之碳原子，以得到式**I-bbbb-2**化合物：



I-bbbb-2

或其醫藥學上可接受之鹽，其中STAT、L、L^x及R^y中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

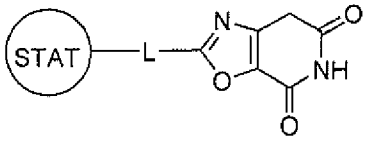
【0370】 在一些實施例中，本發明提供式**I-bbbb**化合物，其中環A^x為咪唑基，y為1，X^1為$-CH_2-$，X^2及X^3為-C(O)-，且Z^1及Z^2為如所示之碳原子，以得到式**I-bbbb-3**化合物：



I-bbbb-3

或其醫藥學上可接受之鹽，其中STAT、L、L^x及R^y中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

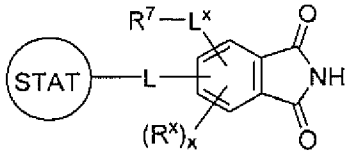
【0371】 在一些實施例中，本發明提供式**I-bbbb**化合物，其中環A^x為噁唑基，y為1，X^1為-CH_2-，X^2及X^3為-C(O)-，且Z^1及Z^2為如所示之碳原子，以得到式**I-bbbb-4**化合物：



I-bbbb-4

或其醫藥學上可接受之鹽，其中STAT及L中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

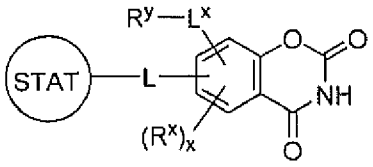
【0372】 在一些實施例中，本發明提供式**I-bbbb**化合物，其中環A^x為苯并，y為0，X^2及X^3為-C(O)-，且Z^1及Z^2為如所示之碳原子，以得到式**I-bbbb-5**化合物：



I-bbbb-5

或其醫藥學上可接受之鹽，其中STAT、L、L^x、R^x、R^y及x中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

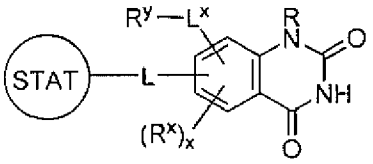
【0373】 在一些實施例中，本發明提供式**I-bbbb**化合物，其中環A^x為苯并，y為1，X^1為-O-，X^2及X^3為-C(O)-，且Z^1及Z^2為如所示之碳原子，以得到式**I-bbbb-6**化合物：



I-bbbb-6

或其醫藥學上可接受之鹽，其中STAT、L、L^x、R^x、R^y及x中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

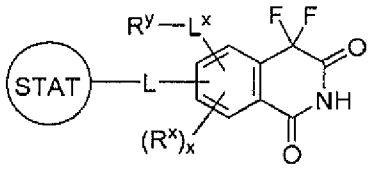
【0374】 在一些實施例中，本發明提供式**I-bbbb**化合物，其中環A^x為苯并，y為1，X^1為-NR-，X^2及X^3為-C(O)-，且Z^1及Z^2為如所示之碳原子，以得到式**I-bbbb-7**化合物：



I-bbbb-7

或其醫藥學上可接受之鹽，其中STAT、L、L^x、R、R^x、R^y及x中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

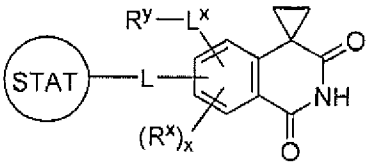
【0375】 在一些實施例中，本發明提供式**I-bbbb**化合物，其中環A^x為苯并，y為1，X^1為-CF_2-，X^2及X^3為-C(O)-，且Z^1及Z^2為如所示之碳原子，以得到式**I-bbbb-8**化合物：



I-bbbb-8

或其醫藥學上可接受之鹽，其中STAT、L、L^x、R^x、R^y及x中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

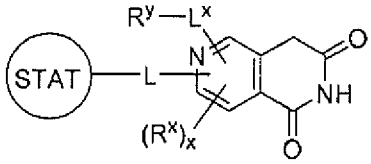
【0376】 在一些實施例中，本發明提供式**I-bbbb**化合物，其中環A^x為苯并，y為1，X^1為 ，X^2及X^3為-C(O)-，且Z^1及Z^2為如所示之碳原子，以得到式**I-bbbb-9**化合物：



I-bbbb-9

或其醫藥學上可接受之鹽，其中STAT、L、L^x、R^x、R^y及x中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

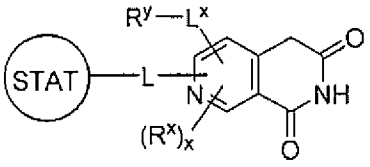
【0377】 在一些實施例中，本發明提供式**I-bbbb**化合物，其中環A^x為吡啶基，y為1，X^1為-CH_2-，X^2及X^3為-C(O)-，且Z^1及Z^2為如所示之碳原子，以得到式**I-bbbb-10**化合物：



I-bbbb-10

或其醫藥學上可接受之鹽，其中STAT、L、L^x、R^x、R^y及x中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

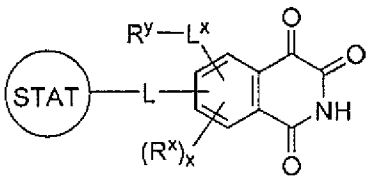
【0378】 在一些實施例中，本發明提供式**I-bbbb**化合物，其中環A^x為吡啶基，y為1，X^1為-CH_2-，X^2及X^3為-C(O)-，且Z^1及Z^2為如所示之碳原子，以得到式**I-bbbb-11**化合物：



I-bbbb-11

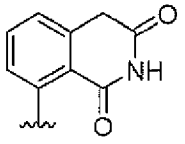
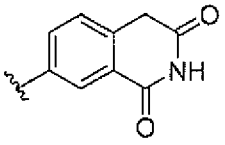
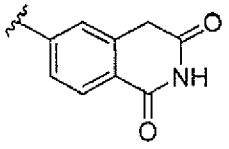
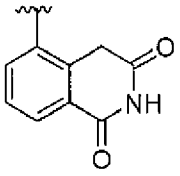
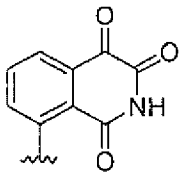
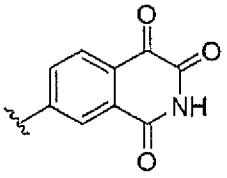
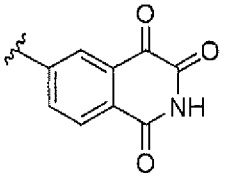
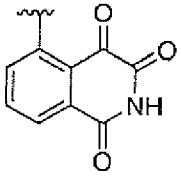
或其醫藥學上可接受之鹽，其中STAT、L、L^x、R^x、R^y及x中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0379】 在一些實施例中，本發明提供式**I-bbbb**化合物，其中環A為苯并，y為1，X^1、X^2及X^3為-C(O)-，且Z^1及Z^2為如所示之碳原子，以得到式**I-bbbb-12**化合物：



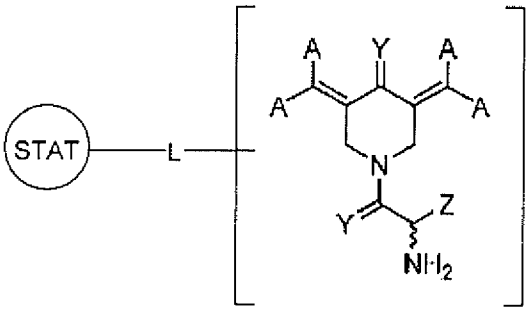
I-bbbb-12

或其醫藥學上可接受之鹽，其中STAT、L、L^x、R^x、R^y及x中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0380】 在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。在一些實施例中，LBM為  。

【0381】 在一些實施例中，LBM選自**表1**中之彼等。

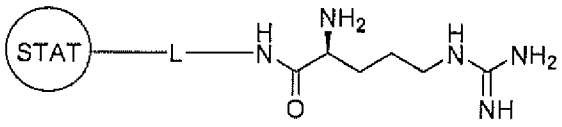
【0382】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為RPN13結合部分，由此形成式**I-cccc**化合物：



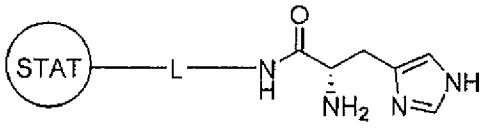
I-cccc

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數A、Y及Z中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2019/165229中所描述及定義。

【0383】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為如各自以全文引用的方式併入本文中之Shanmugasundaram, K.等人, J. Bio. Chem. 2019, doi: 10.1074/jbc.AC119.010790中所述之Ubr1結合部分，由此形成式**I-dddd-1**或**I-dddd-2**化合物：



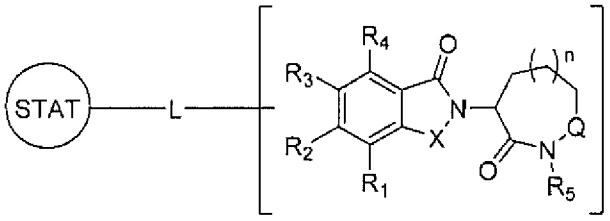
I-dddd-1



I-dddd-2

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述。

【0384】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為CRBN結合部分，由此形成式**I-eeee**化合物：

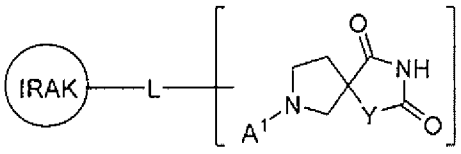


I-eeee

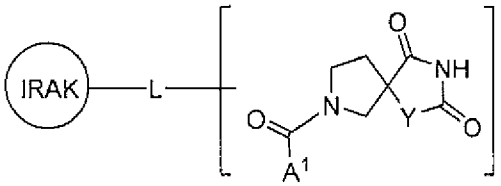
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、Q、X及n中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之US 2019/276474中所描述及定義。

【0385】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中LBM為

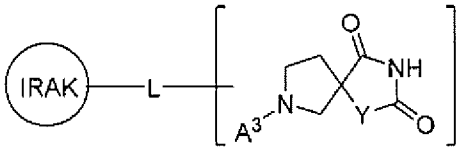
CRBN E3泛素連接酶結合部分，由此形成式**I-ffff-1**、**I-ffff-2**、**I-ffff-3**或**I-ffff-4**之化合物：



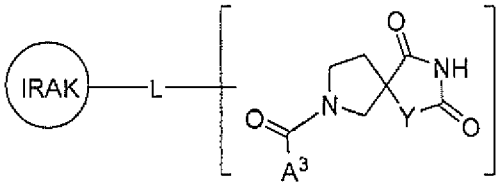
I-ffff-1



I-ffff-2



I-ffff-3

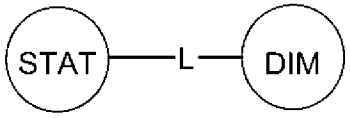


I-ffff-4

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數Y、A^1及A^3中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2019/236483中所描述及定義。

降解誘導部分(DIM)

【0386】 在某些實施例中，本發明提供一種式**II**化合物，

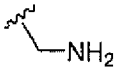
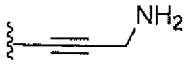


II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文及本文中所述，且DIM為選自LBM、離胺酸模擬劑或氫原子之降解誘導部分。

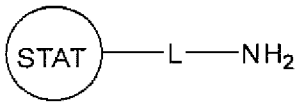
【0387】 在一些實施例中，DIM為如上文及本文中所述之LBM。在一些實施例中，DIM為離胺酸模擬劑。在一些實施例中，泛素共價連接至STAT蛋白家族之一或多個成員(亦即，STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B或STAT6)係經由離胺酸模擬劑之作用而達成。在一些實施例中，在式**II**化合物結合至STAT1後，模擬離胺酸之部分經歷泛素化，從而經由泛素-蛋白酶體路徑(UPP)標記用於降解之STAT1。

在一些實施例中，在式**II**化合物結合至STAT2後，模擬離胺酸之部分經歷泛素化，從而經由泛素-蛋白酶體路徑(UPP)標記用於降解之STAT2。在一些實施例中，在式**II**化合物結合至STAT3後，模擬離胺酸之部分經歷泛素化，從而經由泛素-蛋白酶體路徑(UPP)標記用於降解之STAT3。在一些實施例中，在式**II**化合物結合至STAT4後，模擬離胺酸之部分經歷泛素化，從而經由泛素-蛋白酶體路徑(UPP)標記用於降解之STAT4。在一些實施例中，在式**II**化合物結合至STAT5A後，模擬離胺酸之部分經歷泛素化，從而經由泛素-蛋白酶體路徑(UPP)標記用於降解之STAT5A。在一些實施例中，在式**II**化合物結合至STAT5B後，模擬離胺酸之部分經歷泛素化，從而經由泛素-蛋白酶體路徑(UPP)標記用於降解之STAT5B。在一些實施例中，在式**II**化合物結合至STAT6後，模擬離胺酸之部分經歷泛素化，從而經由泛素-蛋白酶體路徑(UPP)標記用於降解之STAT6。

【0388】 在一些實施例中，DIM為 。在一些實施例中，DIM為  。在一些實施例中，DIM為  。

【0389】 在一些實施例中，DIM選自下**表1A**中描繪之彼等。

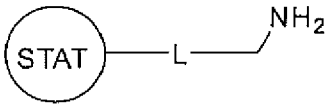
【0390】 在一些實施例中，本發明提供呈式**II-a**化合物形式之式**I**化合物：



II-a

或其醫藥學上可接受之鹽，其中STAT及L中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

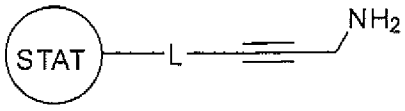
【0391】 在一些實施例中，本發明提供呈式**II-b**化合物形式之式**I**化合物：



II-b

或其醫藥學上可接受之鹽，其中STAT及L中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

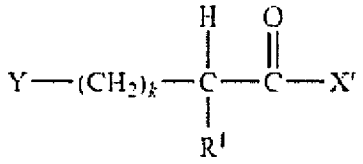
【0392】 在一些實施例中，本發明提供呈式**II-c**化合物形式之式**I**化合物：



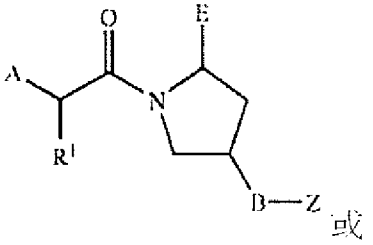
II-c

或其醫藥學上可接受之鹽，其中STAT及L中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

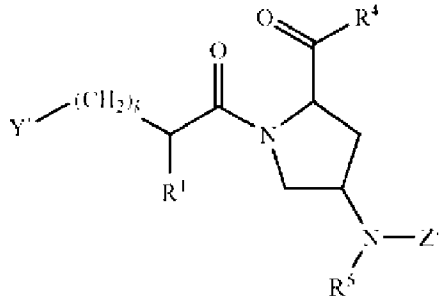
【0393】 在某些實施例中，本發明提供式II化合物，其中DIM為離胺酸模擬劑



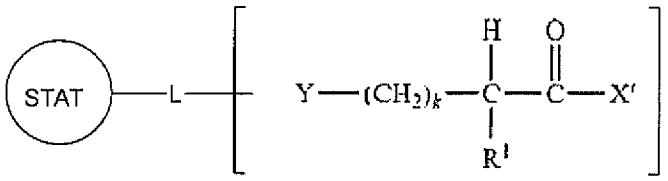
、



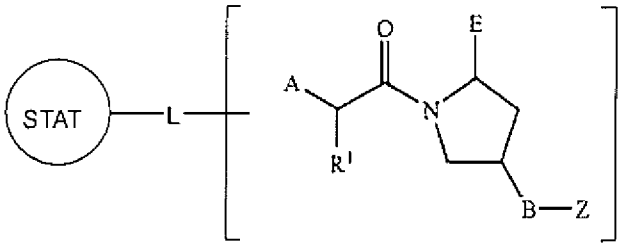
或



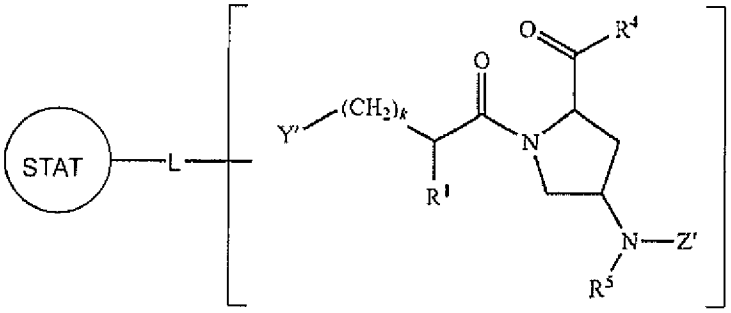
；由此分別形成式**II-d-1**、**II-d-2**或**II-d-3**之化合物：



II-d-1



II-d-2



II-d-3

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及STAT如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R^1、R^4、R^5、A、B、E、Y、Y'、Z、Z'及k中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之美國專利第7,622,496號中所定義及描述。

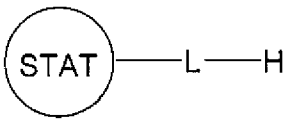
氫原子

【0394】 在一些實施例中，DIM為氫原子。在一些實施例中，泛素共價連接至STAT蛋白家族之一或多個成員(亦即，STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B或STAT6)係經由所提供化合物而達成，其中DIM為氫原子。在一些實施例中，在式**II**化合物結合至STAT1後，為氫之部分完成泛素化，從而經由泛素-蛋白酶體路徑(UPP)標記用於降解之STAT1。在一些實施例中，在式**II**化合物結合至STAT2後，為氫之

部分完成泛素化，從而經由泛素-蛋白酶體路徑(UPP)標記用於降解之STAT2。在一些實施例中，在式**II**化合物結合至STAT3後，為氫之部分完成泛素化，從而經由泛素-蛋白酶體路徑(UPP)標記用於降解之STAT3。在一些實施例中，在式**II**化合物結合至STAT4後，為氫之部分完成泛素化，從而經由泛素-蛋白酶體路徑(UPP)標記用於降解之STAT4。在一些實施例中，在式**II**化合物結合至STAT5A後，為氫之部分完成泛素化，從而經由泛素-蛋白酶體路徑(UPP)標記用於降解之STAT5A。在一些實施例中，在式**II**化合物結合至STAT5B後，為氫之部分完成泛素化，從而經由泛素-蛋白酶體路徑(UPP)標記用於降解之STAT5B。在一些實施例中，在式**II**化合物結合至STAT6後，為氫之部分完成泛素化，從而經由泛素-蛋白酶體路徑(UPP)標記用於降解之STAT6。

【0395】 在一些實施例中，DIM選自下**表1A**中描繪之彼等。

【0396】 在一些實施例中，本發明提供式**II**化合物，其中DIM為氫原子，由此形成式**II-d-4**化合物：



II-d-4

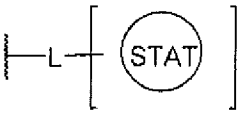
或其醫藥學上可接受之鹽，其中STAT及L中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

STAT結合部分(STAT)

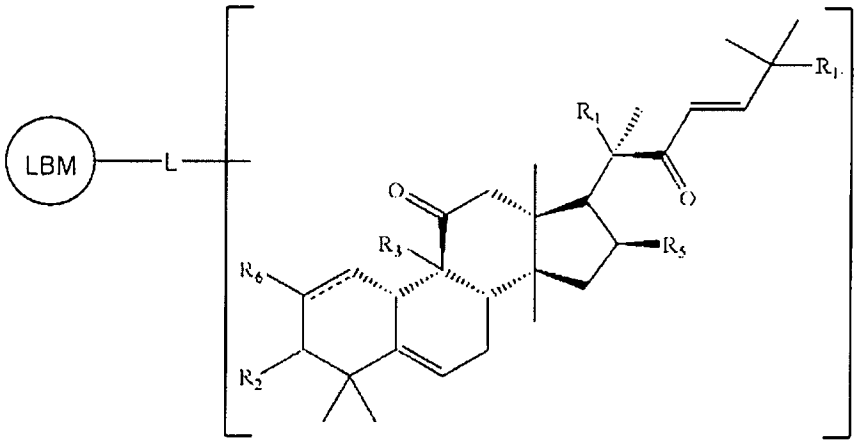
【0397】 如上文所定義及本文所述，STAT為能夠結合至STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B或STAT6中之一或多者的STAT結合部分。

【0398】 在一些實施例中，STAT為能夠結合至STAT1之STAT結合

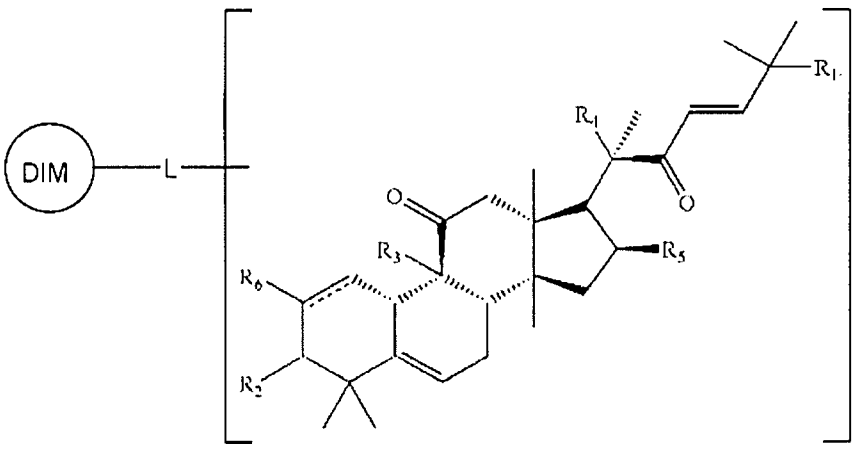
部分。在一些實施例中，STAT為能夠結合至STAT2之STAT結合部分。在一些實施例中，STAT為能夠結合至STAT3之STAT結合部分。在一些實施例中，STAT為能夠結合至STAT4之STAT結合部分。在一些實施例中，STAT為能夠結合至STAT5A之STAT結合部分。在一些實施例中，STAT為能夠結合至STAT5B之STAT結合部分。在一些實施例中，STAT為能夠結合至STAT6之STAT結合部分。

【0399】 如本文所定義及下文所描述，其中使用方括號描繪一式，例如  ，L係連接至STAT內之可修飾碳、氧或氮原子，包括STAT中界定基團之取代或置換。

【0400】 在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**之化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-ai**或**II-e**之化合物：



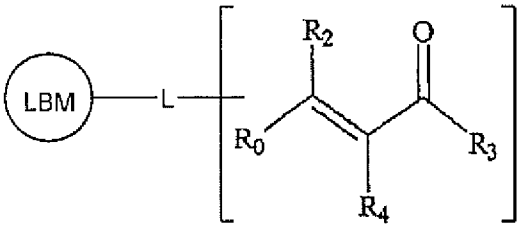
I-ai



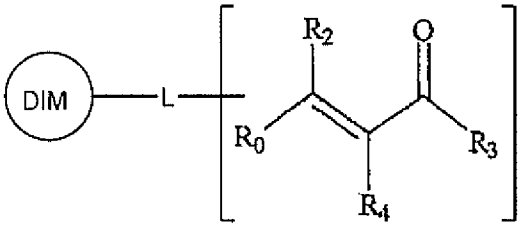
II-e

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R_1、R_2、R_3、R_4、R_5及R_6中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之US 2004/0138189中所描述及定義。

【0401】 在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**之化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-aj**或**II-f**之化合物：



I-aj

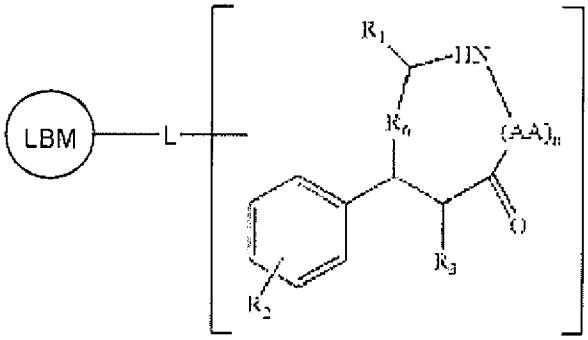


II-f

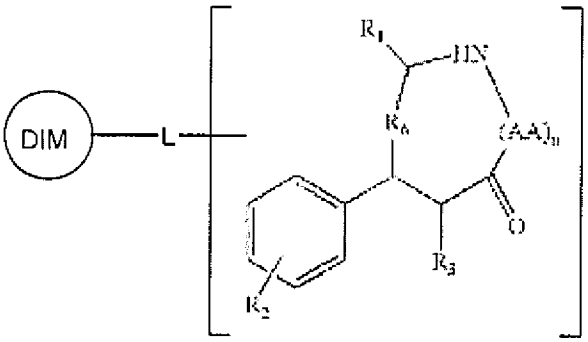
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R_0、R_2、R_3及R_4中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之US 2005/0277680中所描述及定義。

【0402】 在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**之化合物，其中

STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-ak**或**II-g**之化合物：



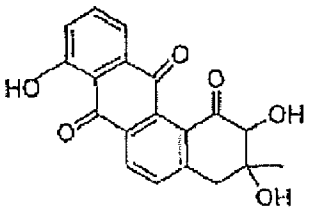
I-ak



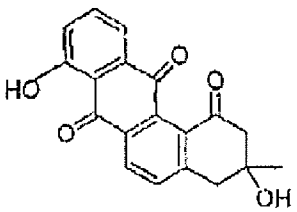
II-g

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R_1、R_2、R_3、R_6、AA及n中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之US 2008/0139456中所描述及定義。

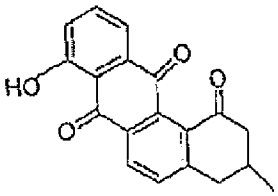
【0403】 在一些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**之化合物，其中STAT為選自US 2006/0247318中所述之化合物的STAT3結合部分，諸如：



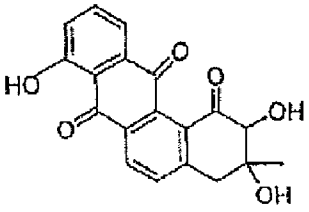
I-ak-1



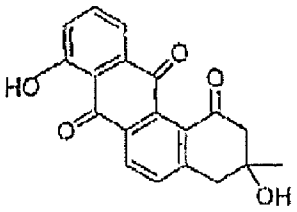
I-ak-2



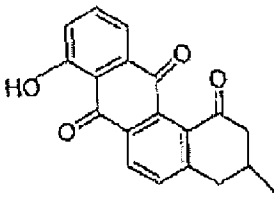
I-ak-3



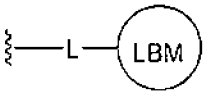
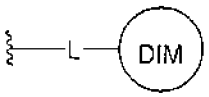
II-h-1



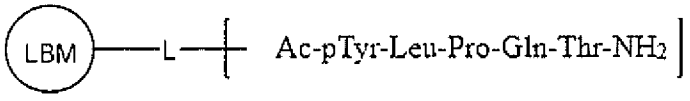
II-h-2



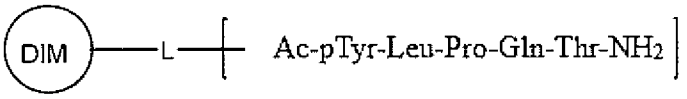
II-h-3

或其醫藥學上可接受之鹽，其中  或  連接至可修飾碳或氧原子。

【0404】 在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**之化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-al**或**II-i**之化合物：



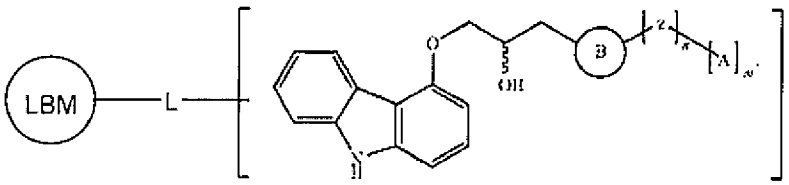
I-al



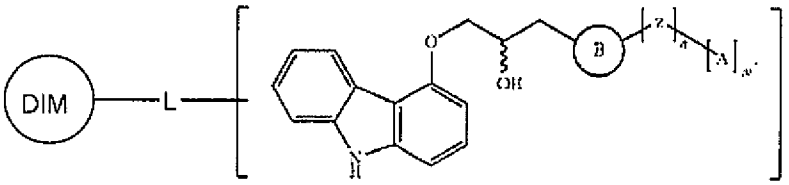
II-i

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中已經結構類似物置換之一或多個胺基酸如各自以全文引用的方式併入本文中之US 2007/0010428中所描述及定義。

【0405】 在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**之化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-am**或**II-j**之化合物：



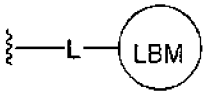
I-am

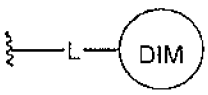


II-j

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數A、B、Z、n及m中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2007/042912及US 7,786,142中所描述及定義。

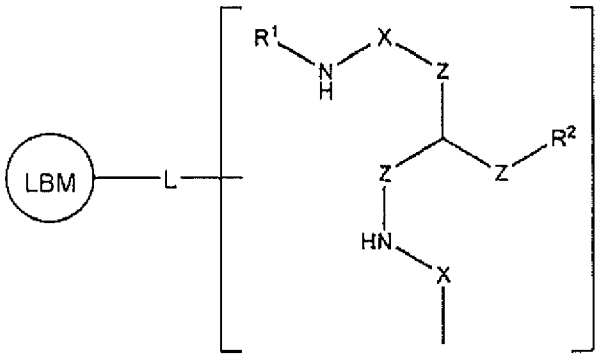
【0406】 在一些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**之化合物，其中STAT為選自WO 2007/136858中所述之化合物的STAT3結合部分，諸如S31-201 (圖7中所繪示)、NSC-59263 (圖8中所繪示)、NSC-42067 (圖9中所繪示)、式A (圖10中所繪示)、式B (圖11中所繪示)、式C (圖12A中所繪示)、式D (圖12B)、式E (圖12C)、式F (圖12D)、NSC 75912 (圖50中所繪示)、NSC 11421 (圖49中所繪示)、NSC 91529 (圖51中所繪示)、NSC 263435 (圖48中所繪示)、HL2-006-1 (圖13中所繪示)、HL2-006-2 (圖14中所繪示)、HL2-006-3 (圖15中所繪示)、HL2-006-4 (圖16中所繪示)、HL2-006-5 (圖17中所繪示)、HL2-011-1 (圖18中所繪示)、HL2-011-2 (圖19中所繪示)、HL2-01 1-3 (圖20中所繪示)、HL2-01 1-4 (圖21中所繪示)、HL2-011-5 (圖22中所繪示)、BG2069-1 (圖23中所繪示)、HL2-011-6 (圖24中所繪示)、HL2-011-7 (圖25中所繪示)、HL2-005 (圖

26中所繪示)、HL2-OO3 (圖27中所繪示)、BG2066 (圖28中所繪示)、BG2074 (圖29中所繪示)、BG3004 (圖30中所繪示)、BG3006A (圖31中所繪示)、BG3006B (圖32中所繪示)、BG3006D (圖33中所繪示)、BG3009 (圖34中所繪示)、RPM381 (圖35中所繪示)、RPM384 (圖35中所繪示)、RPM385 (圖35中所繪示)、RPM405 (圖36中所繪示)、RPM411 (圖36中所繪示)、RPM407 (圖37中所繪示)、RPM412 (圖37中所繪示)、RPM408 (圖38中所繪示)、RPM410 (圖38中所繪示)、RPM415 (圖39中所繪示)、RPM416 (圖39中所繪示)、RPM418 (圖40中所繪示)、RPM418-A (圖40中所繪示)、RPM427 (圖41中所繪示)、RPM431 (圖42中所繪示)、RPM432 (圖43中所繪示)、RPM444 (圖44中所繪示)、RPM448 (圖44中所繪示)、RPM445 (圖45中所繪示)、RPM447 (圖45中所繪示)、RPM452 (圖46中所繪示)及RPM202，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 

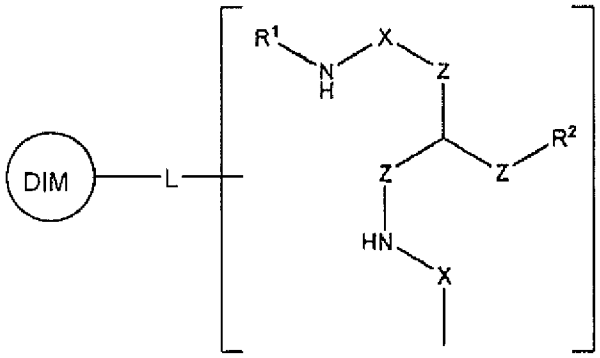
或 

連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

【0407】 在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**之化合物，其中STAT為STAT3或STAT5結合部分，由此形成式**I-an**或**II-k**之化合物：



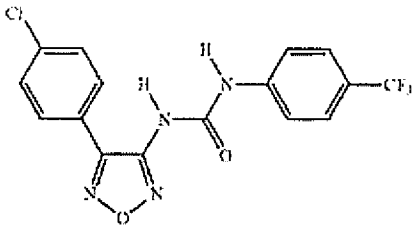
I-an



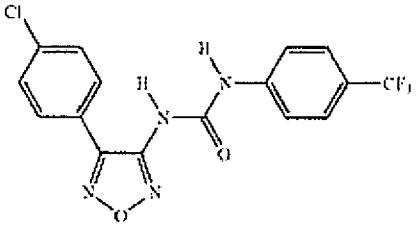
II-k

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R_1、R_2、X及Z中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之US 7,960,434中所描述及定義。

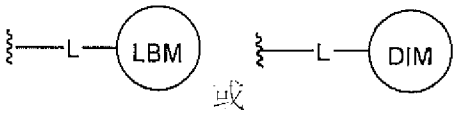
【0408】 在一些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**之化合物，其中STAT為選自US 2006/0247318中所述之化合物的STAT3結合部分，諸如：



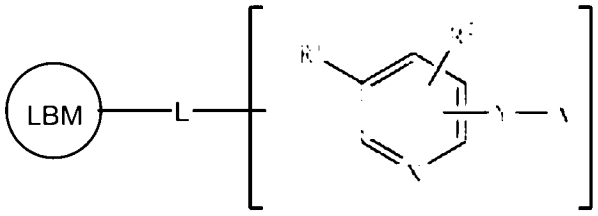
I-ao



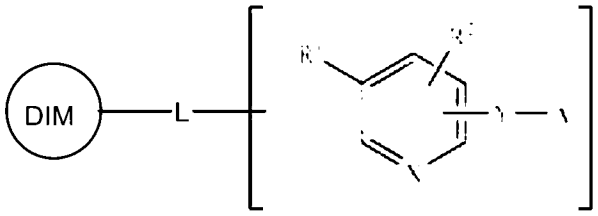
II-l

或其醫藥學上可接受之鹽，其中  或 連接至可修飾碳、氮或氧原子。

【0409】 在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**之化合物，其中STAT為STAT3或STAT5結合部分，由此形成式**I-ap**或**II-m**之化合物



I-ap

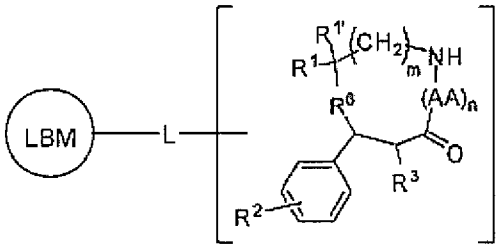


II-m

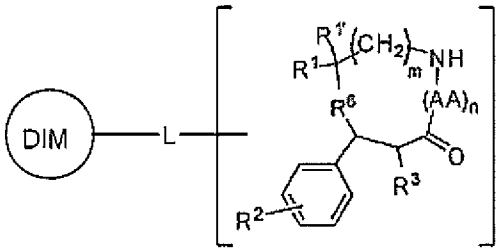
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R^1、R^2、A、X_1及Y中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之US 8,263,599中所描述及定義。

【0410】 在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**之化合物，其中

STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-aq**或**II-n**之化合物：



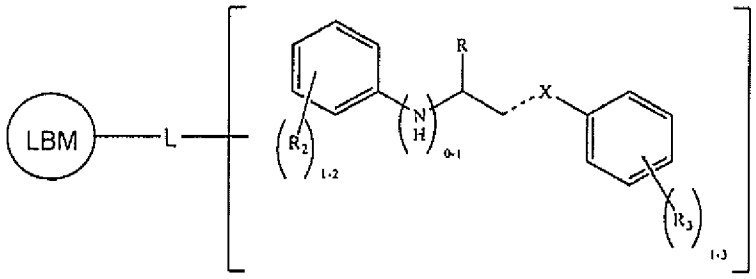
I-aq



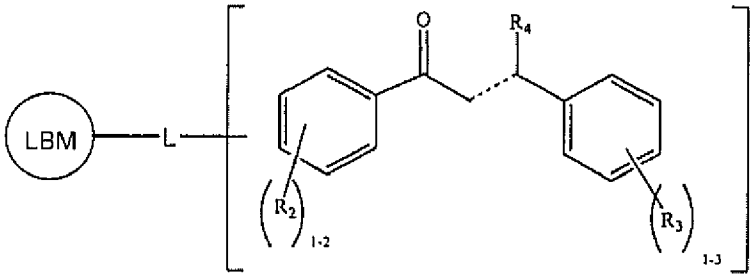
II-n

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R^1、$R^{1'}$、R^2、R^3、R^6、AA及n中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2008/067270中所描述及定義。

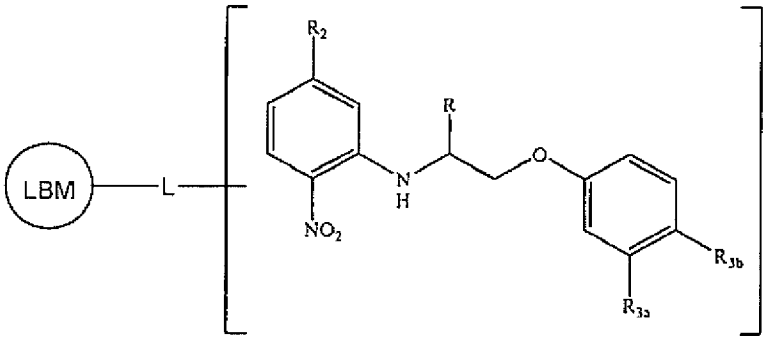
【0411】 在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**之化合物，其中STAT為STAT1、STAT3或STAT5結合部分，由此形成式**I-ar-1**、**I-ar-2**、**I-ar-3**、**I-ar-4**、**II-o-1**、**II-o-2**、**II-o-3**或**II-o-4**之化合物：



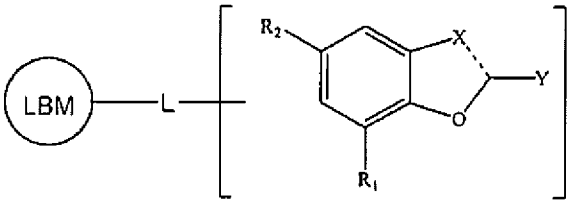
I-ar-1



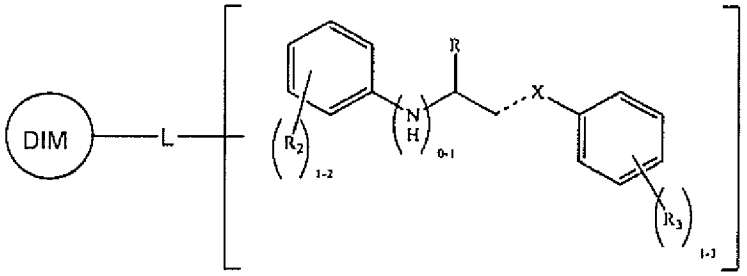
I-ar-2



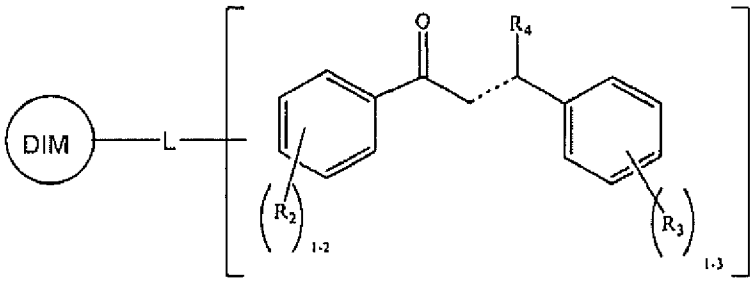
I-ar-3



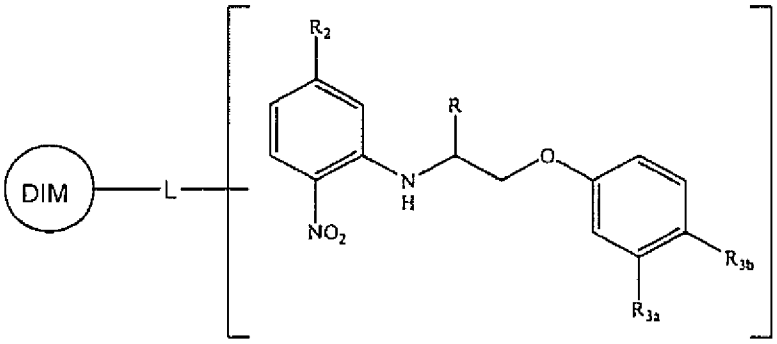
I-ar-4



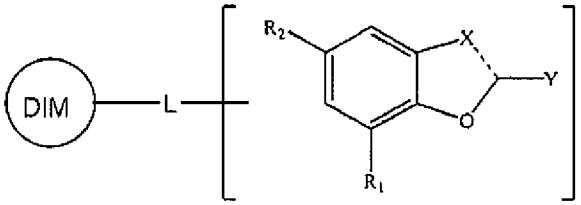
II-o-1



II-o-2



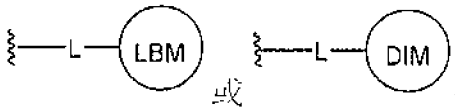
II-o-3



II-o-4

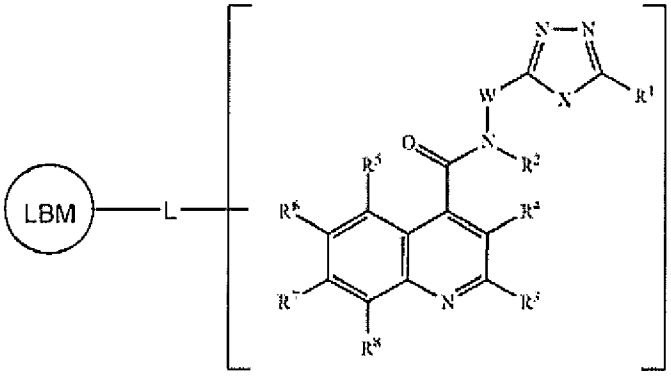
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R、R^1、R^2、R^3、R^{3a}、R^{3b}、R^4、x及y中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2008/156644及US 2011/0144043中所描述及定義。

【0412】 在一些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**之化合物，其中STAT為選自WO 2009/032338中所述之化合物的STAT3結合部分，諸如黃麴黴素A、黃麴黴素B、黃麴黴素C、E-脫氫黃麴黴素A、黃麴黴素D、黃麴黴素E及其所述類似物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中

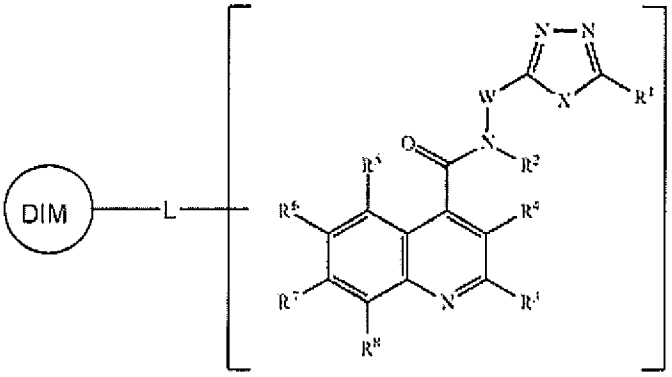


連接至可修飾碳、氮或氧原子。

【0413】 在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**之化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-as**或**II-p**之化合物：



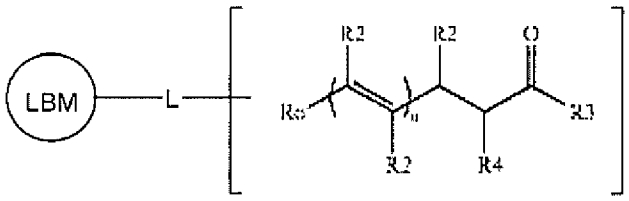
I-as



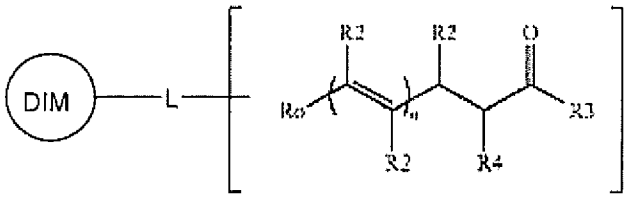
II-p

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、W及X中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2010/004761及US 8,446,290中所描述及定義。

【0414】 在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**之化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-at**或**II-q**之化合物：



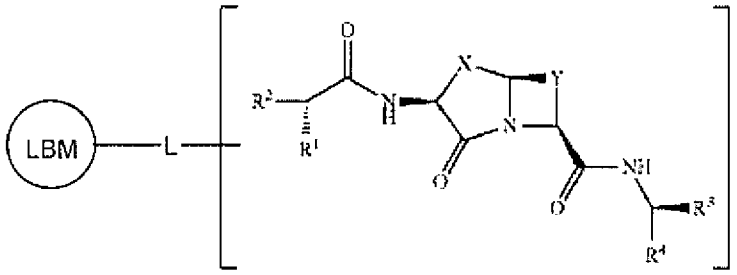
I-at



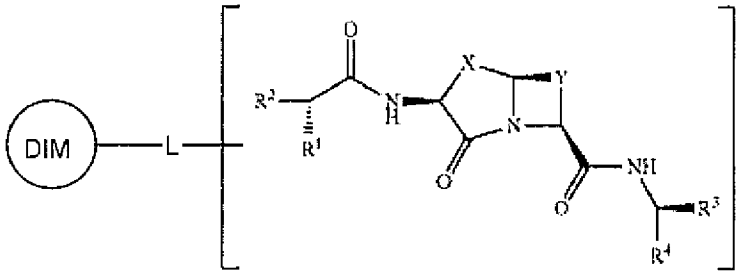
II-q

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數Ro、R2、R3、R4及n中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2010/005807及US 8,143,412中所描述及定義。

【0415】 在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**之化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-au**或**II-r**之化合物：



I-au

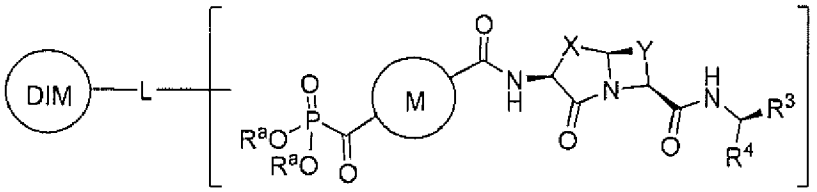


II-r

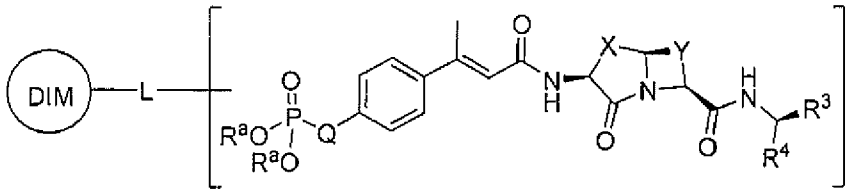
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R^1、R^2、R^3、R^4、X及Y中之每一者如各

自以全文引用的方式併入本文中之WO 2010/077589及US 2011/0319362中所描述及定義。

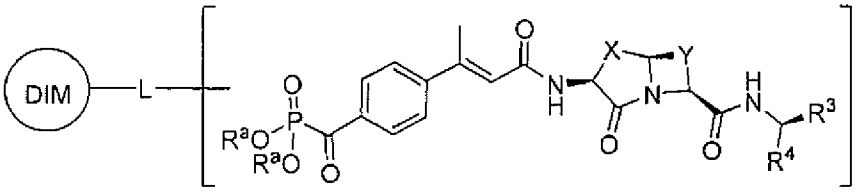
【0416】在某些實施例中，本發明提供式**II**化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**II-r'-1**、**II-r'-2**、**II-r'-3**或**II-r'-4**之化合物：



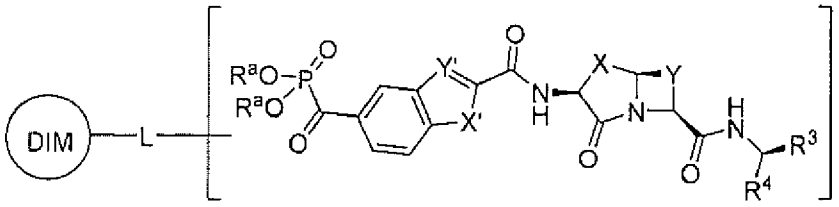
II-r'-1



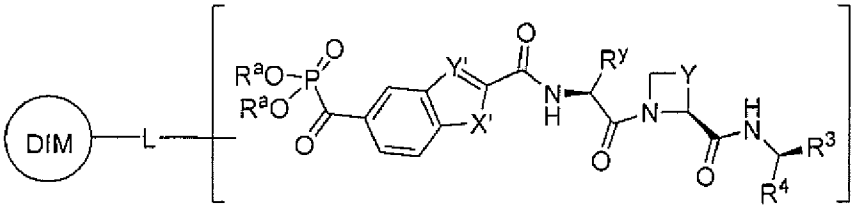
II-r'-2



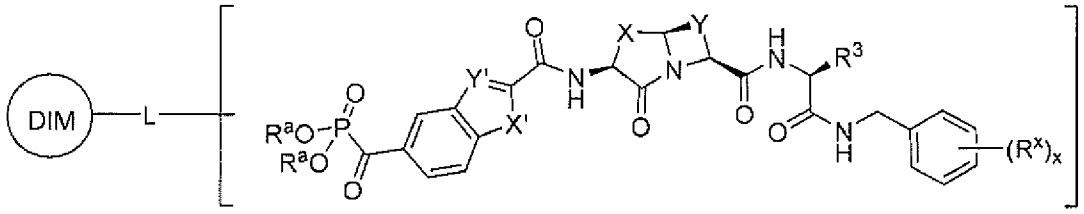
II-r'-3



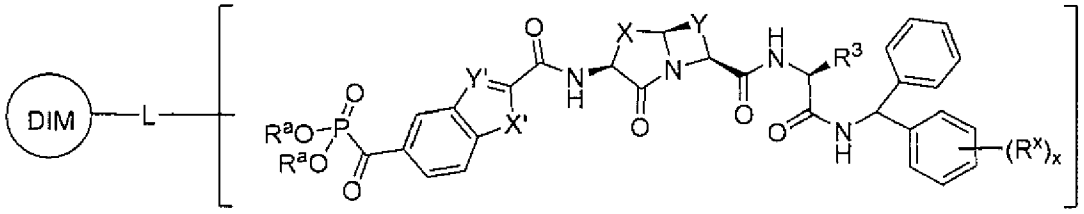
II-r'-4



II-r'-5



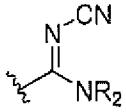
II-r'-6



II-r'-7

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

環M為選自以下之視情況經取代之環：苯基；萘基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至10員雜芳基；5至11員飽和或部分不飽和碳環基；及具有1-4個獨立地選自硼、氮、氧、矽或硫之雜原子的5至11員飽和或部分不飽和雜環基；

各R^x及R^y獨立地為氫、R^A、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、$-CFR_2$、$-CF_2R$、$-CF_3$、$-CR_2(OR)$、$-CR_2(NR_2)$、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、$-C(S)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-N^+(O^-)R_2$、$-OP(O)R_2$、$-OP(O)(OR)_2$、$-OP(O)(OR)NR_2$、$-OP(O)(NR_2)_2$、$-P(O)R_2$、$-SiR_3$、$-SF_5$、$-Si(OR)R_2$或  ；

各R^A獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環；

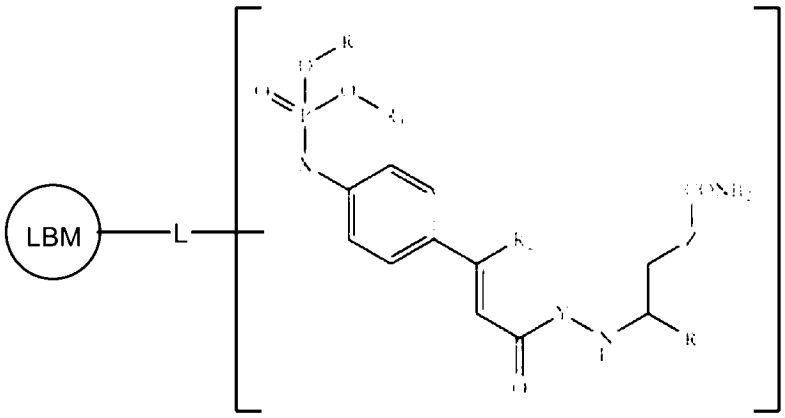
各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或：

相同碳或氮上之兩個R基團視情況與其插入原子一起形成除碳或氮以外，具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳環；且

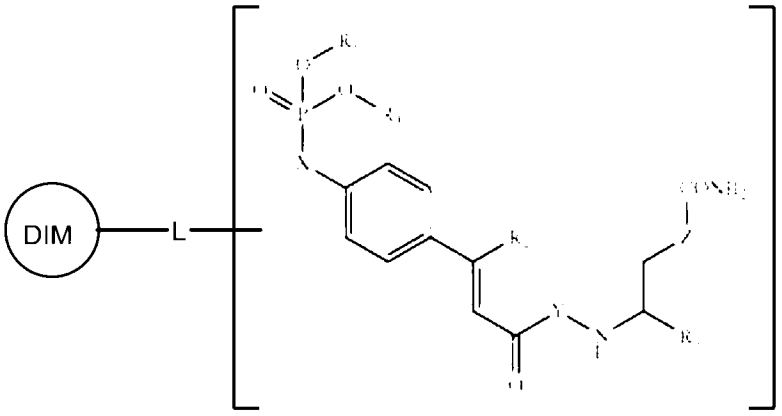
變數R^3、R^4、R^a、Q、X、X'、Y及Y'中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2010/077589及US 2011/0319362中所描述及定義。

【0417】 在一些實施例中，R^x為氫。在一些實施例中，R^x為甲磺醯基。在一些實施例中，R^x為異丙基。在一些實施例中，R^x為異丁基。

【0418】 在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**之化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-av**或**II-s**之化合物：



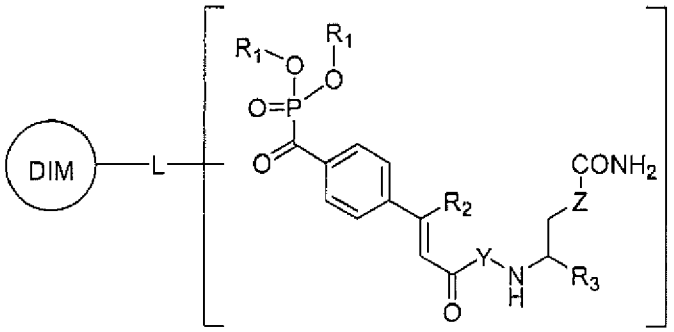
I-av



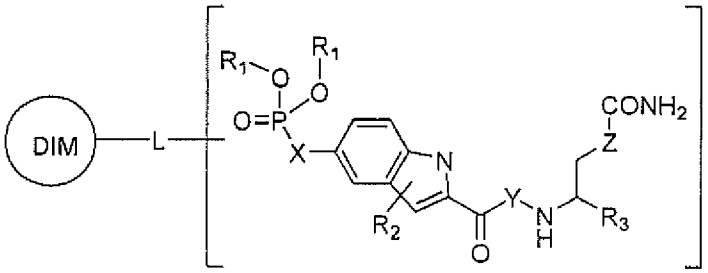
II-s

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R^1、R^2、R^3、Z、X及Y中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2010/118309及US 8,841,257中所描述及定義。

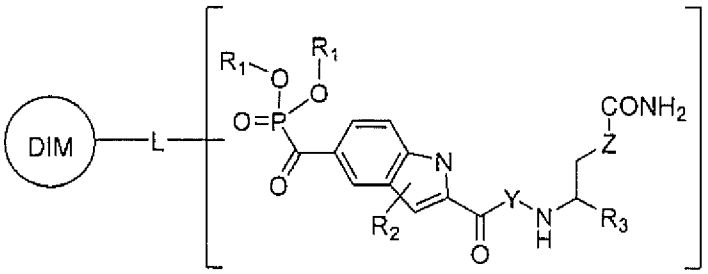
【0419】 在某些實施例中，本發明提供式**II**化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**II-s'-1**、**II-s'-2**或**II-s'-3**之化合物：



II-s′-1



II-s′-2

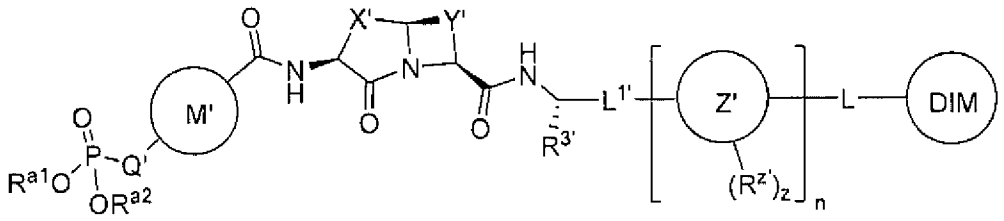


II-s′-3

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R^1、R^2、R^3、Z、X及Y中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2010/118309及US 8,841,257中所描述及定義。

669, 671

【0420】 在某些實施例中，本發明提供式**II-r''**化合物：



II-r"

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及DIM如上文所定義及本文實施例

中所描述，且其中：

$L^{1'}$為共價鍵或二價飽和或部分不飽和、直鏈或分支鏈C_{1-5}烴鏈，其中L^1之0-3個亞甲基單元獨立地經-O-、-NR-、-CRF-、-CF_2-、-C(O)-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-置換；

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或：

相同碳或氮上之兩個R基團視情況與其插入原子一起形成視情況經取代之4-11員飽和或部分不飽和單環、雙環、橋連雙環或螺環碳環或除了兩個R基團所連接之碳或氮以外，具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的雜環；

X'為視情況經取代之-$(CH_2)_x$-，其中X'之1-2個亞甲基視情況經選自以下之二價基團置換：-NR-、-N(COR)-、-$N(CO_2R)$-、-$N(SO_2R)$-、-$N(CONR_2)$-及-$N(SO_2NR_2)$-，其中：

x為1、2、3、4或5；

Y'為視情況經取代之-$(CH_2)_y$-，其中：

y為1、2或3；

$R^{3'}$為氫或R^A；

各R^A獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；4-7員飽和或部分不飽和碳環或具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環；

環M'為選自以下之視情況經取代之二價環：伸苯基；伸萘基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-10員伸雜芳基；5-11員飽和或部分不飽和伸碳環基或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的伸雜環基；

Q'為選自以下之二價部分：-O-、$-CR_2-$、$-CF_2-$、-CFR-、-C(O)-、$-OCR_2-$及-C(S)-；

R^{a1}及R^{a2}各自獨立地為氫或R^A；

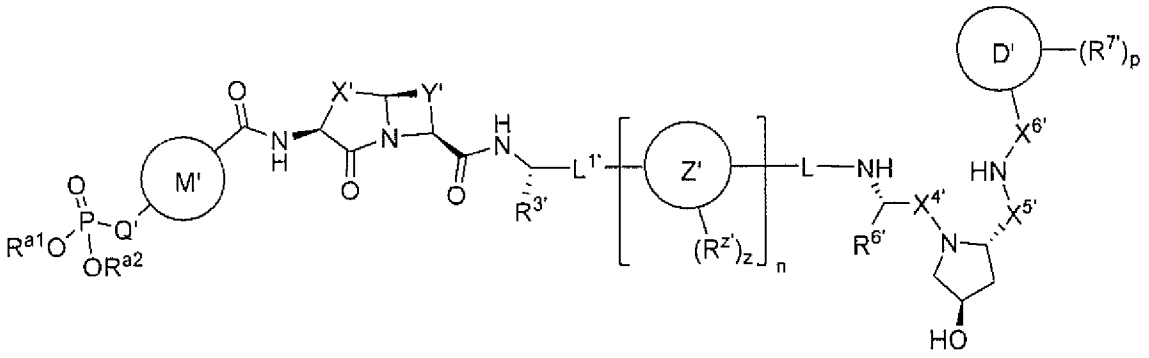
環Z'為選自以下之二價環：伸苯基；4-7員飽和或部分不飽和伸碳環基或具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的伸雜環基；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員伸雜芳基；

$R^{z'}$為氫、R^A、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-SiR_3$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)NROR、$-CR_2NRC(O)R$、$-CR_2NRC(O)NR_2$、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、$-OP(O)R_2$、$-OP(O)(OR)_2$、$-OP(O)(OR)NR_2$、$-OP(O)(NR_2)_2$、-NRC(O)OR、-NRC(O)R、$-NRC(O)NR_2$、$-NRS(O)_2R$、$-NP(O)R_2$、$-NRP(O)(OR)_2$、$-NRP(O)(OR)NR_2$、$-NRP(O)(NR_2)_2$或$-NRS(O)_2R$；

z為0、1、2、3或4；且

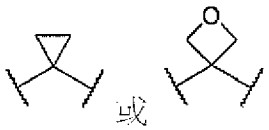
n為0或1。

【0421】在某些實施例中，本發明提供式**II-r''-1**化合物：



II-r''-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$X^{4'}$、$X^{5'}$及$X^{6'}$各自獨立地為選自以下之二價部分：共價鍵、-CR_2-、-C(O)-、-C(S)-、-O-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、  ；

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或：

相同碳或氮上之兩個R基團視情況與其插入原子一起形成視情況經取代之4-11員飽和或部分不飽和單環、雙環、橋連雙環或螺環碳環或除了兩個R基團所連接之碳或氮以外，具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的雜環；

$R^{6'}$為氫或R^{A}；

各R^{A}獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；4-7員飽和或部分不飽和碳環或具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環；

環D'選自苯基；4-11員飽和或部分不飽和單環、雙環、橋連雙環或

螺環碳環或具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基；

$R^{7'}$為氫、R^A、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)NROR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-NRC(O)OR、-NRC(O)R、$-NRC(O)NR_2$或$-NRS(O)_2R$；

p為0、1、2、3或4；

L為共價鍵或二價飽和或部分不飽和、直鏈或分支鏈C_{1-20}烴鏈，其中L之0-6個亞甲基單元獨立地經-Cy-、-O-、-NR-、-CRF-、$-CF_2-$、-C(O)-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、$-SiR_2-$、-Si(OH)R-、$-Si(OH)_2-$、-P(O)OR-、-P(O)R-或$-P(O)NR_2-$置換，其中：

各-Cy-獨立地為選自以下之視情況經取代之二價環：伸苯基；8-10員雙環伸芳基；4-7員飽和或部分不飽和伸碳環基；4-11員飽和或部分不飽和伸螺碳環基；8-10員雙環飽和或部分不飽和伸碳環基；具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和伸雜環基；具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-11員飽和或部分不飽和伸螺雜環基；具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8-10員雙環飽和或部分不飽和伸雜環基；具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員伸雜芳基；或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環伸雜芳基；

$L^{1'}$為共價鍵或二價飽和或部分不飽和、直鏈或分支鏈C_{1-5}烴鏈，其中L^1之0-3個亞甲基單元獨立地經-O-、-NR-、-CRF-、$-CF_2-$、-C(O)-、-S-、-S(O)-或$-S(O)_2-$置換；

X'為視情況經取代之-$(CH_2)_x$-，其中X'之1-2個亞甲基視情況經選自以下之二價基團置換：-NR-、-N(COR)-、-$N(CO_2R)$-、-$N(SO_2R)$-、-$N(CONR_2)$-及-$N(SO_2NR_2)$-，其中：

x為1、2、3、4或5；

Y'為視情況經取代之-$(CH_2)_y$-，其中：

y為1、2或3；

$R^{3'}$為氫或R^A；

環M'為選自以下之視情況經取代之二價環：伸苯基；伸萘基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-10員伸雜芳基；5-11員飽和或部分不飽和伸碳環基或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的伸雜環基；

Q'為選自以下之二價部分：-O-、-CR_2-、-CF_2-、-CFR-、-C(O)-、-OCR_2-及-C(S)-；

R^{a1}及R^{a2}各自獨立地為氫或R^A；

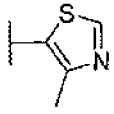
環Z'為選自以下之二價環：伸苯基；4-7員飽和或部分不飽和伸碳環基或具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的伸雜環基；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員伸雜芳基；

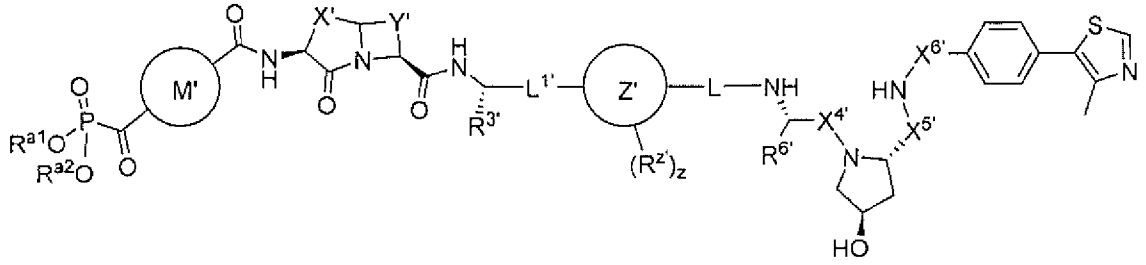
$R^{z'}$為氫、R^A、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-SiR_3、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)NROR、-$CR_2NRC(O)R$、-$CR_2NRC(O)NR_2$、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-$OP(O)R_2$、-$OP(O)(OR)_2$、-$OP(O)(OR)NR_2$、-$OP(O)(NR_2)_2$、-NRC(O)OR、-NRC(O)R、-$NRC(O)NR_2$、-$NRS(O)_2R$、-$NP(O)R_2$、-$NRP(O)(OR)_2$、-$NRP(O)(OR)NR_2$、-$NRP(O)(NR_2)_2$或-

$NRS(O)_2R$；

z為0、1、2、3或4；且

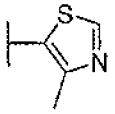
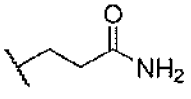
n為0或1。

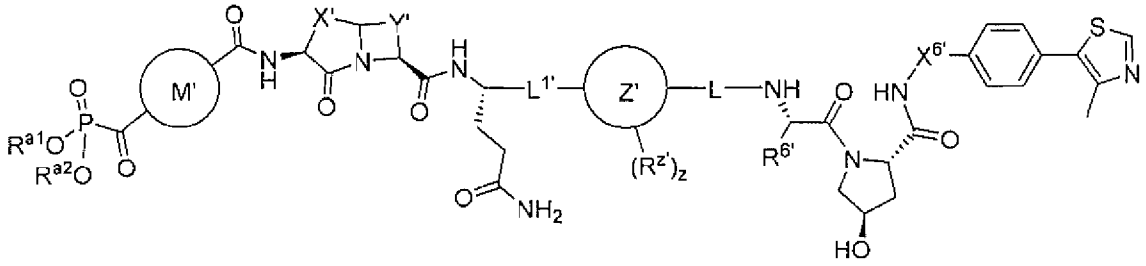
【0422】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-1**化合物，其中環D'為苯基，p為1，$R^{7'}$為  ，n為1，且Q'為如所示之-C(O)-，以得到式**II-r''-2**化合物：



II-r''-2

或其醫藥學上可接受之鹽，其中$X^{4'}$、$X^{5'}$、$X^{6'}$、$R^{3'}$、$R^{6'}$、L、$L^{1'}$、環M'、環Z'、X'、Y'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$及z中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

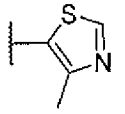
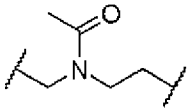
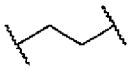
【0423】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-1**化合物，其中環D'為苯基，p為1，$R^{7'}$為  ，$R^{3'}$為  ，n為1，且$X^{4'}$、$X^{5'}$及Q'為如所示之-C(O)-，以得到式**II-r''-3**化合物：

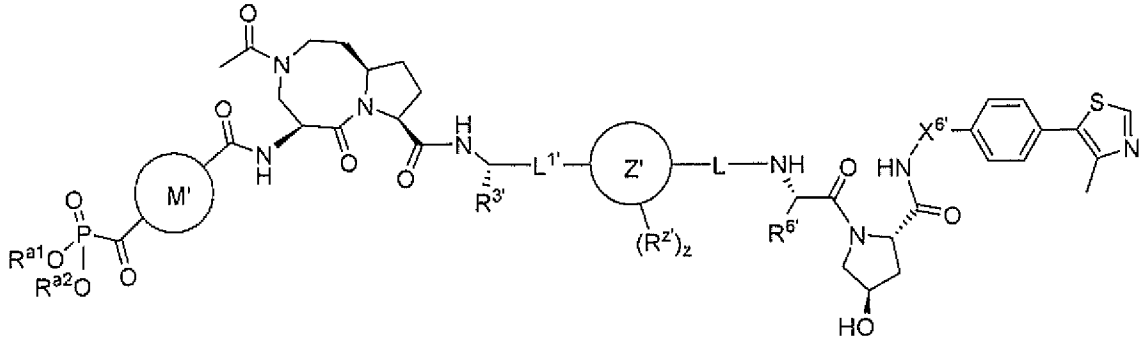


II-r''-3

或其醫藥學上可接受之鹽，其中$X^{6'}$、$R^{6'}$、L、$L^{1'}$、環M'、環Z'、

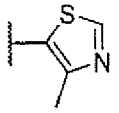
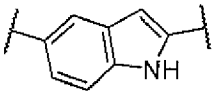
X'、Y'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$及z中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

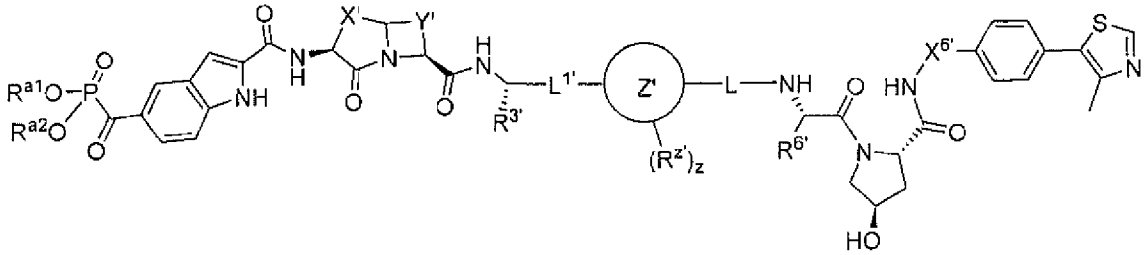
【0424】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-1**化合物，其中環D'為苯基，p為1，$R^{7'}$為  ，X'為  ，Y'為  ，n為1，且$X^{4'}$、$X^{5'}$及Q'為如所示之-C(O)-，以得到**II-r''-4**化合物：



II-r''-4

或其醫藥學上可接受之鹽，其中$X^{6'}$、$R^{3'}$、$R^{6'}$、L、$L^{1'}$、環M'、環Z'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$及z中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

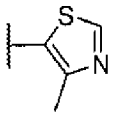
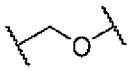
【0425】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-1**化合物，其中環D'為苯基，p為1，$R^{7'}$為  ，n為1、環M'為  ，且$X^{4'}$、$X^{5'}$及Q'為如所示之-C(O)-，以得到**II-r''-5**化合物：

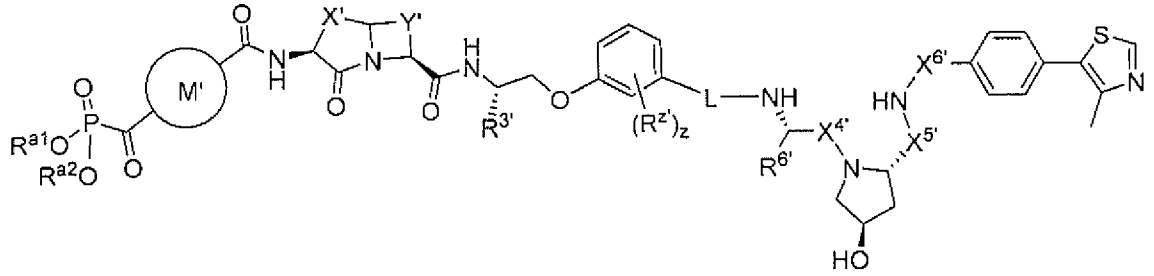


II-r''-5

或其醫藥學上可接受之鹽，其中$X^{4'}$、$X^{5'}$、$X^{6'}$、$R^{3'}$、$R^{6'}$、L、$L^{1'}$、環Z'、X'、Y'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$及z中之每一者如上文所定義及本文實施例

中所描述，單獨及以組合形式。

【0426】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-1**，其中環D'為苯基，p為1，$R^{7'}$為  ，n為1，$L^{1'}$為  ，環Z'為伸苯基，且$X^{4'}$、$X^{5'}$及Q'為如所示之-C(O)-，以得到式**II-r''-6**化合物：

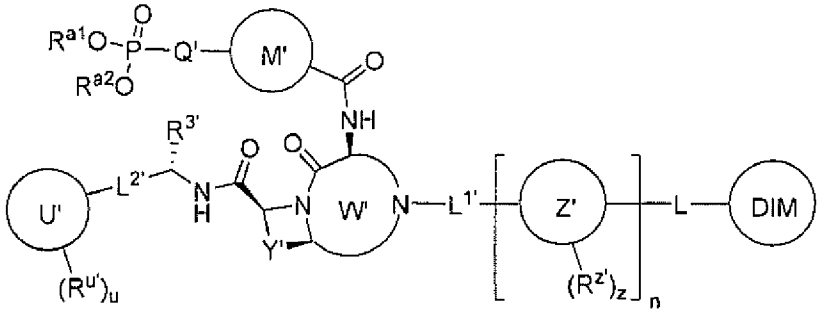


II-r''-6

或其醫藥學上可接受之鹽，其中$X^{4'}$、$X^{5'}$、$X^{6'}$、$R^{3'}$、$R^{6'}$、L、環M'、X'、Y'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$及z中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

610, 695

【0427】 在某些實施例中，本發明提供式**II-r''-7**化合物：



II-r''-7

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

$L^{1'}$為共價鍵或二價飽和或部分不飽和、直鏈或分支鏈C_{1-5}烴鏈，其中$L^{1'}$之0-3個亞甲基單元獨立地經-O-、-NR-、-CRF-、-CF_2-、-C(O)-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-置換；

$L^{2'}$為共價鍵或二價飽和或部分不飽和、直鏈或分支鏈C_{1-5}烴鏈，其中$L^{2'}$之0-3個亞甲基單元獨立地經-O-、-NR-、-CRF-、-CF_2-、-C(O)-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-置換；

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或：

相同碳或氮上之兩個R基團視情況與其插入原子一起形成視情況經取代之4-11員飽和或部分不飽和單環、雙環、橋連雙環或螺環碳環或除了兩個R基團所連接之碳或氮以外，具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的雜環；

$R^{3'}$為氫或R^A；

各R^A獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；4-7員飽和或部分不飽和碳環或具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環；

環M'為選自以下之視情況經取代之二價環：伸苯基；伸萘基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-10員伸雜芳基；5-11員飽和或部分不飽和伸碳環基或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的伸雜環基；

Q'為選自以下之二價部分：-O-、-CR_2-、-CF_2-、-CFR-、-C(O)-、-OCR_2-及-C(S)-；

R^{a1}及R^{a2}各自獨立地為氫或R^A；

Y'為視情況經取代之-$(CH_2)_y$-，其中：

y為1、2或3；

環W'為選自5-9員飽和或部分不飽和雜環基之視情況經取代之環；

環U'為選自以下之環：苯基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基；及5-7員飽和或部分不飽和碳環基或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的雜環基；

$R^{u'}$為氫、R^A、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-SiR_3、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)NROR、-$CR_2NRC(O)R$、-$CR_2NRC(O)NR_2$、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-$OP(O)R_2$、-$OP(O)(OR)_2$、-$OP(O)(OR)NR_2$、-$OP(O)(NR_2)_2$、-NRC(O)OR、-NRC(O)R、-$NRC(O)NR_2$、-$NRS(O)_2R$、-$NP(O)R_2$、-$NRP(O)(OR)_2$、-$NRP(O)(OR)NR_2$、-$NRP(O)(NR_2)_2$或-$NRS(O)_2R$；

u為0、1、2、3或4；

環Z'為選自以下之二價環：伸苯基；4-7員飽和或部分不飽和伸碳環基或具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的伸雜環基；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員伸雜芳基；

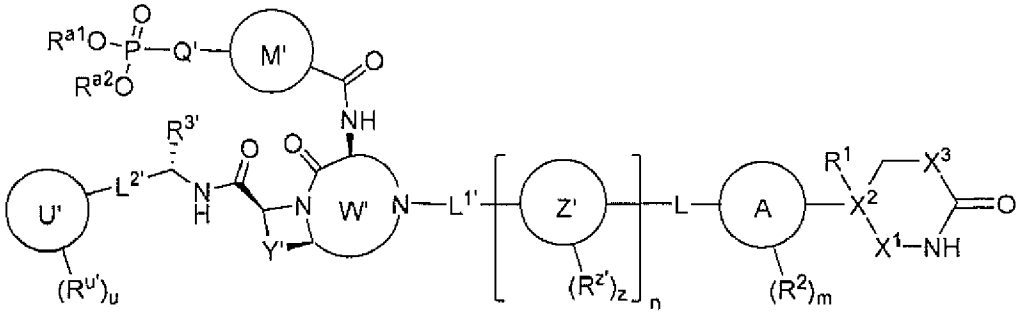
$R^{z'}$為氫、R^A、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-SiR_3、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)NROR、-$CR_2NRC(O)R$、-$CR_2NRC(O)NR_2$、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-$OP(O)R_2$、-$OP(O)(OR)_2$、-$OP(O)(OR)NR_2$、-$OP(O)(NR_2)_2$、-NRC(O)OR、-NRC(O)R、-$NRC(O)NR_2$、-$NRS(O)_2R$、-$NP(O)R_2$、-$NRP(O)(OR)_2$、-$NRP(O)(OR)NR_2$、-$NRP(O)(NR_2)_2$或-

$NRS(O)_2R$；

z為0、1、2、3或4；且

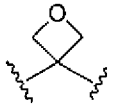
n為0或1。

【0428】 在某些實施例中，本發明提供式**II-r''-8**化合物：



II-r''-8

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1為選自以下之二價部分：共價鍵、$-CR_2-$、-C(O)-、-C(S)-、$-CR(CF_3)-$、-P(O)OR-、-P(O)R-、$-P(O)NR_2-$、-S(O)-、$-S(O)_2-$或  ；

X^2為碳原子或矽原子；

X^3為選自以下之二價部分：$-CR_2-$、-NR-、-O-、-S-或$-SiR_2-$；

R^1為氫、鹵素、-CN、-OR、-SR、-S(O)R、$-S(O)_2R$、$-NR_2$、$-P(O)(OR)_2$、$-P(O)NR_2OR$、$-P(O)(NR_2)_2$、$-Si(OH)_2R$、$-Si(OH)R_2$、$-SiR_3$或視情況經取代之C_{1-4}脂族基；

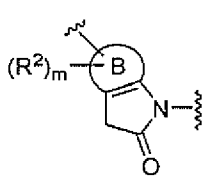
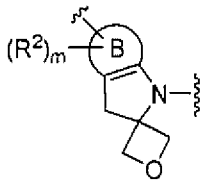
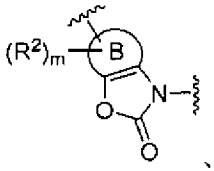
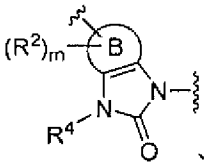
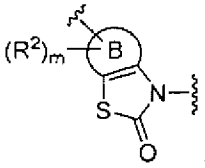
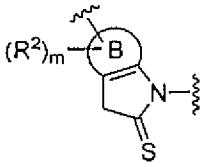
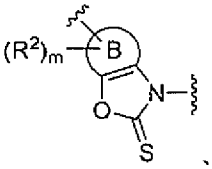
各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或：

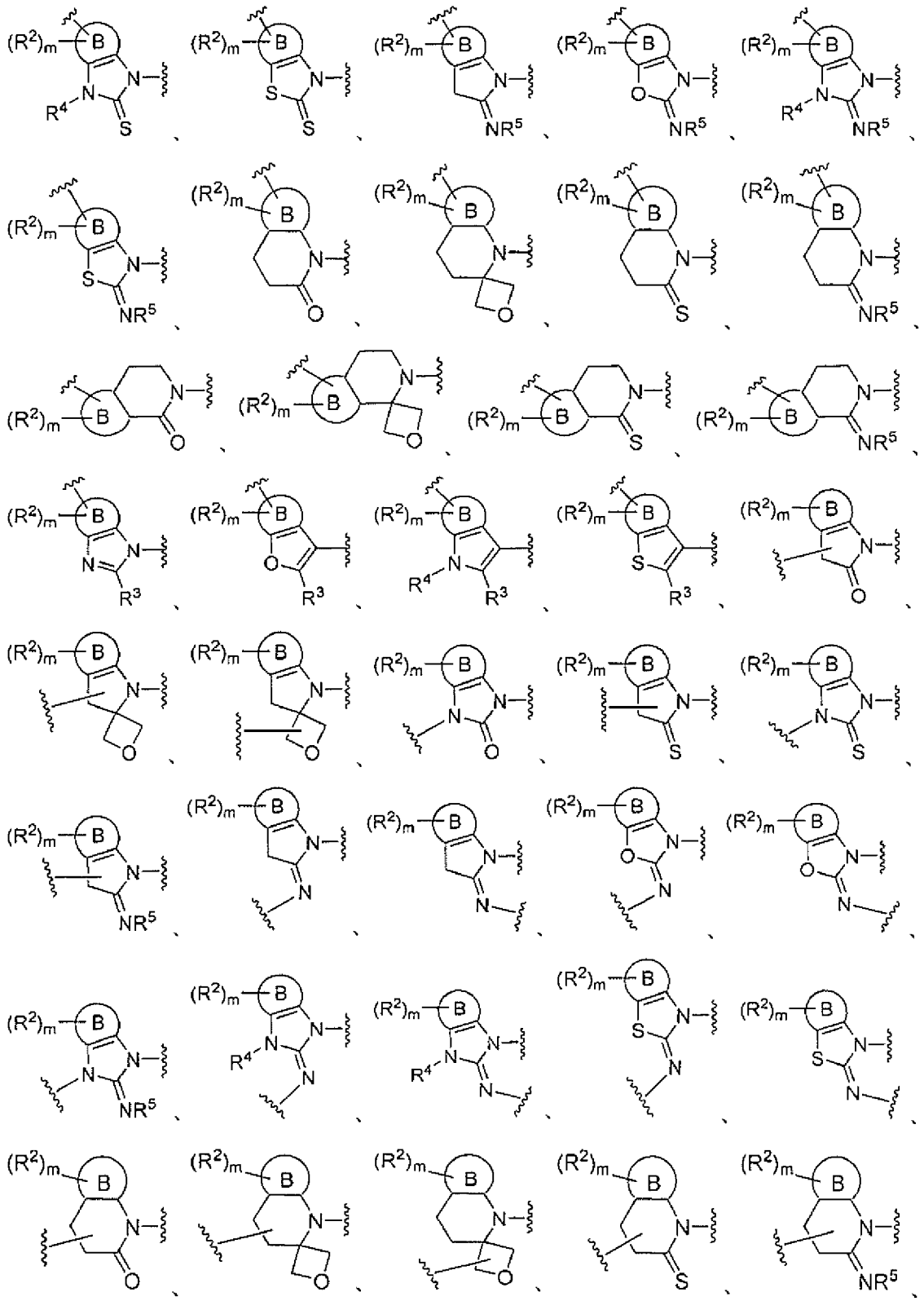
相同碳或氮上之兩個R基團視情況與其插入原子一起形成視情況經取

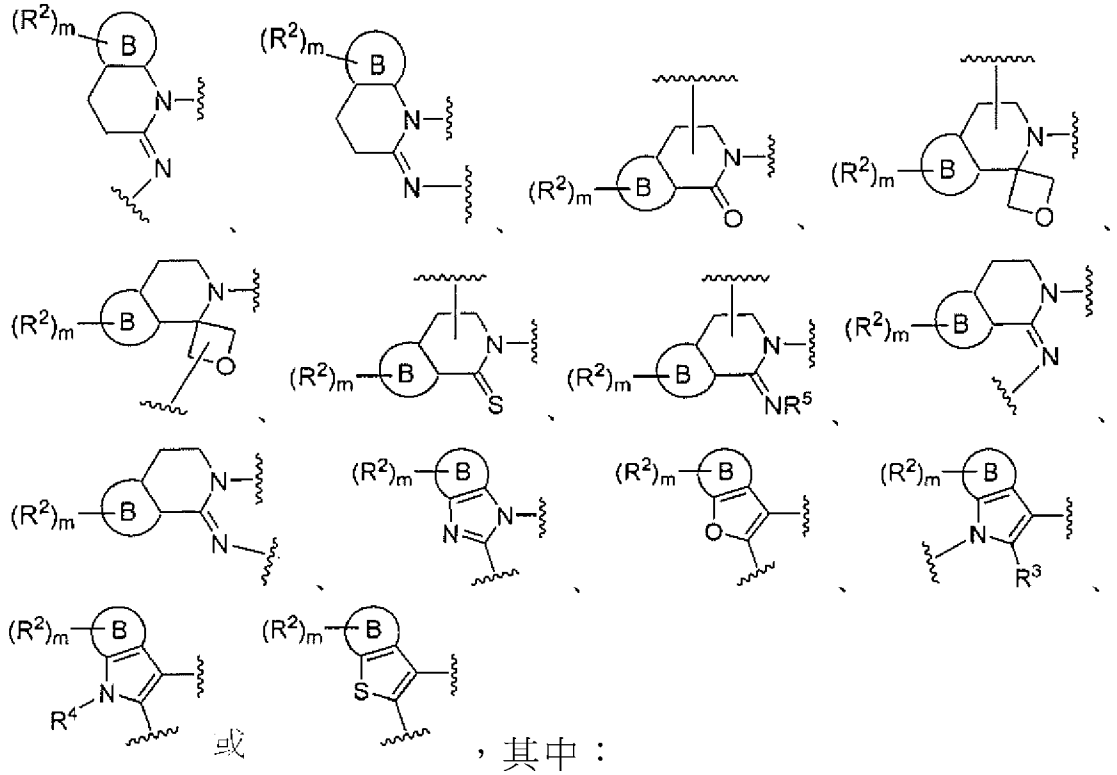
代之4-11員飽和或部分不飽和單環、雙環、橋連雙環或螺環碳環或除了兩個R基團所連接之碳或氮以外，具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的雜環；

各R^2獨立地為氫、R^A、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-SiR_3$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)NROR、$-CR_2NRC(O)R$、$-CR_2NRC(O)NR_2$、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、$-OP(O)R_2$、$-OP(O)(OR)_2$、$-OP(O)(OR)NR_2$、$-OP(O)(NR_2)_2$、-NRC(O)OR、-NRC(O)R、$-NRC(O)NR_2$、$-NRS(O)_2R$、$-NP(O)R_2$、$-NRP(O)(OR)_2$、$-NRP(O)(OR)NR_2$、$-NRP(O)(NR_2)_2$或$-NRS(O)_2R$；

各R^A獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；4-7員飽和或部分不飽和碳環或具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環；

環A為選自以下之雙環或三環：  、  、  、  、  、  、  、





或 ，其中：

環B為選自以下之稠環：苯并；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基；及5至7員飽和或部分不飽和碳環基或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的雜環基；

R^3選自氫、鹵素、-OR、-NR_2或-SR；

各R^4獨立地為氫、R^A、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)NROR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-NRC(O)OR、-NRC(O)R、-$NRC(O)NR_2$或-$NRS(O)_2R$；

R^5為氫、C_{1-4}脂族基或-CN；

m為0、1、2、3或4；

L為共價鍵或二價飽和或部分不飽和、直鏈或分支鏈C_{1-20}烴鏈，其中L之0-6個亞甲基單元獨立地經-Cy-、-O-、-NR-、-CRF-、-CF_2-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-SiR_2-、-Si(OH)R-、-$Si(OH)_2$-、-P(O)OR-、-P(O)R-或-$P(O)NR_2$-置換，其中：

各-Cy-獨立地為選自以下之視情況經取代之二價環：伸苯基；8-10員雙環伸芳基；4-7員飽和或部分不飽和伸碳環基；4-11員飽和或部分不飽和伸螺碳環基；8-10員雙環飽和或部分不飽和伸碳環基；具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和伸雜環基；具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-11員飽和或部分不飽和伸螺雜環基；具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8-10員雙環飽和或部分不飽和伸雜環基；具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員伸雜芳基；或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環伸雜芳基；

$L^{1'}$為共價鍵或二價飽和或部分不飽和、直鏈或分支鏈C_{1-5}烴鏈，其中$L^{1'}$之0-3個亞甲基單元獨立地經-O-、-NR-、-CRF-、$-CF_2-$、-C(O)-、-S-、-S(O)-或$-S(O)_2-$置換；

$L^{2'}$為共價鍵或二價飽和或部分不飽和、直鏈或分支鏈C_{1-5}烴鏈，其中$L^{2'}$之0-3個亞甲基單元獨立地經-O-、-NR-、-CRF-、$-CF_2-$、-C(O)-、-S-、-S(O)-或$-S(O)_2-$置換；

$R^{3'}$為氫或R^A；

環M'為選自以下之視情況經取代之二價環：伸苯基；伸萘基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-10員伸雜芳基；5-11員飽和或部分不飽和伸碳環基或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的伸雜環基；

Q'為選自以下之二價部分：-O-、$-CR_2-$、$-CF_2-$、-CFR-、-C(O)-、$-OCR_2-$及-C(S)-；

R^{a1}及R^{a2}各自獨立地為氫或R^A；

Y'為視情況經取代之-$(CH_2)_y$-，其中：

y為1、2或3；

環W'為選自5-9員飽和或部分不飽和雜環基之視情況經取代之環；

環U'為選自以下之環：苯基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基；及5-7員飽和或部分不飽和碳環基或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的雜環基；

$R^{u'}$為氫、R^A、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-SiR_3、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)NROR、-$CR_2NRC(O)R$、-$CR_2NRC(O)NR_2$、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-$OP(O)R_2$、-$OP(O)(OR)_2$、-$OP(O)(OR)NR_2$、-$OP(O)(NR_2)_2$、-NRC(O)OR、-NRC(O)R、-$NRC(O)NR_2$、-$NRS(O)_2R$、-$NP(O)R_2$、-$NRP(O)(OR)_2$、-$NRP(O)(OR)NR_2$、-$NRP(O)(NR_2)_2$或-$NRS(O)_2R$；

u為0、1、2、3或4；

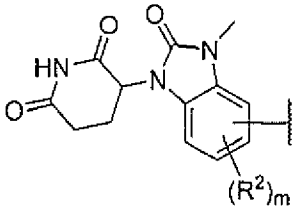
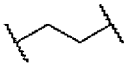
環Z'為選自以下之二價環：伸苯基；4-7員飽和或部分不飽和伸碳環基或具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的伸雜環基；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員伸雜芳基；

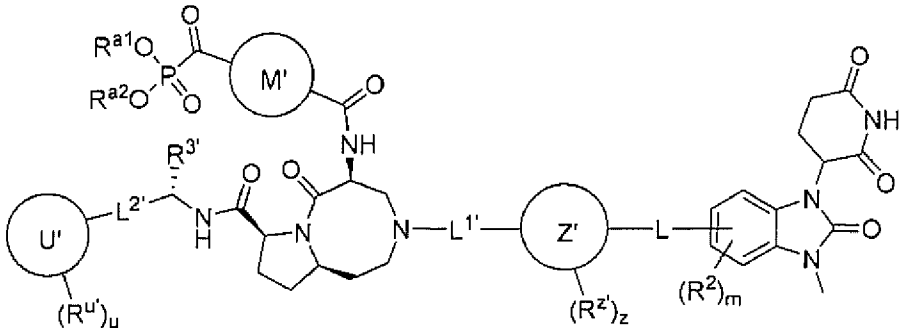
$R^{z'}$為氫、R^A、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-SiR_3、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)NROR、-$CR_2NRC(O)R$、-$CR_2NRC(O)NR_2$、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-$OP(O)R_2$、-$OP(O)(OR)_2$、-$OP(O)(OR)NR_2$、-$OP(O)(NR_2)_2$、-NRC(O)OR、-NRC(O)R、-$NRC(O)NR_2$、-$NRS(O)_2R$、-$NP(O)R_2$、-$NRP(O)(OR)_2$、-$NRP(O)(OR)NR_2$、-$NRP(O)(NR_2)_2$或-

$NRS(O)_2R$；

z為0、1、2、3或4；且

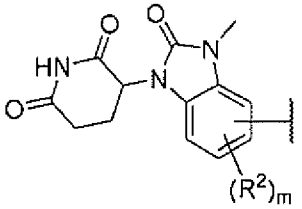
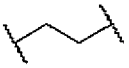
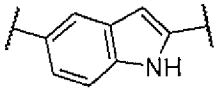
n為0或1。

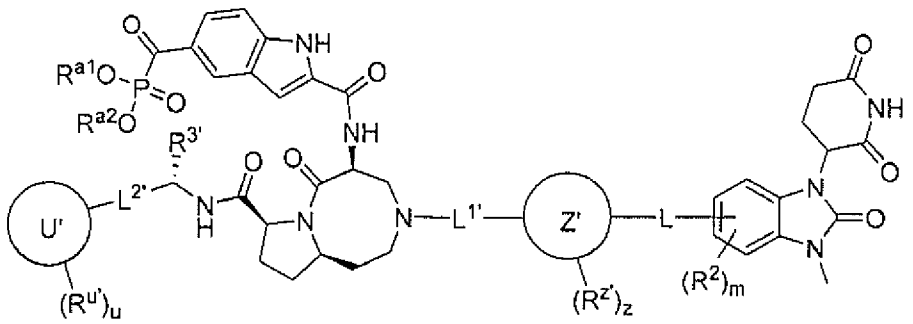
【0429】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-8**化合物，其中X^1、X^2、X^3、R^1及環A為  ，n為1，Y'為  ，環W'為8員雜環基，且Q'為如所示之-C(O)-，以得到式**II-r''-9**化合物：



II-r''-9

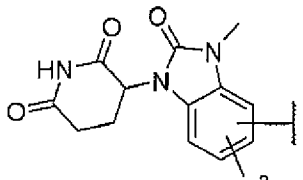
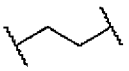
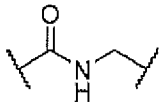
或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2、m、L、$L^{1'}$、$L^{2'}$、環M'、環U'、環Z'、$R^{3'}$、R^{a1}、R^{a2}、$R^{u'}$、u、$R^{z'}$及z中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

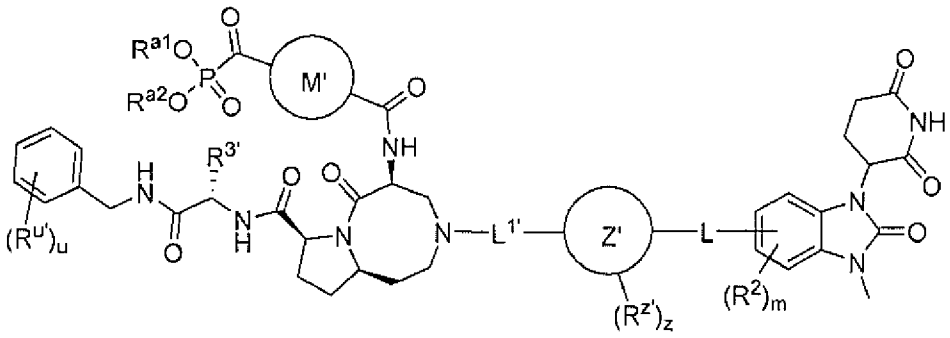
【0430】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-8**化合物，其中X^1、X^2、X^3、R^1及環A為  ，n為1，Y'為  ，環W'為8員雜環基，環M'為  ，且Q'為如所示之-C(O)-，以得到式**II-r''-10**化合物：



II-r''-10

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2、m、L、$L^{1'}$、$L^{2'}$、環U'、環Z'、$R^{3'}$、R^{a1}、R^{a2}、$R^{u'}$、u、$R^{z'}$及z中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

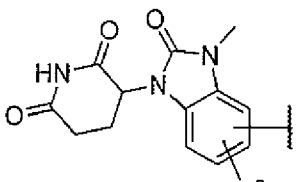
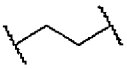
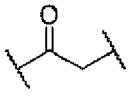
【0431】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-8**化合物，其中X^1、X^2、X^3、R^1及環A為  ，n為1，Y'為  ，環W'為8員雜環基，$L^{2'}$為  ，環U'為苯基，且Q'為如所示之-C(O)-，以得到**II-r''-11**化合物：

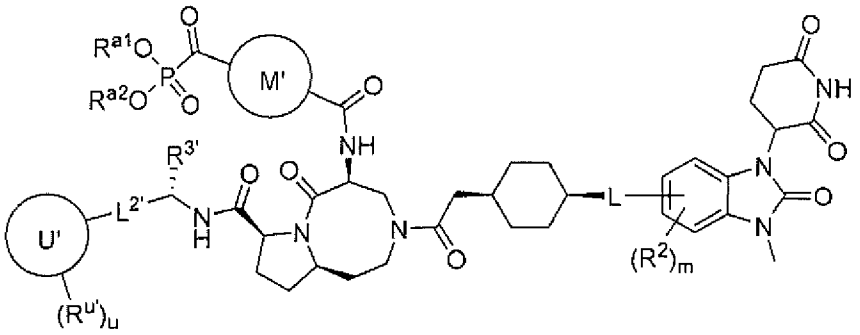


II-r''-11

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2、m、L、$L^{1'}$、環M'、環Z'、$R^{3'}$、R^{a1}、R^{a2}、$R^{u'}$、u、$R^{z'}$及z中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0432】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-8**化合物，其中X^1、

X^2、X^3、R^1及環A為  ，n為1，Y'為  ，環W'為8員雜環基，$L^{1'}$為  ，環Z'為環己基，z為0，且Q'為如所示之-C(O)-，以得到式**II-r''-12**化合物：

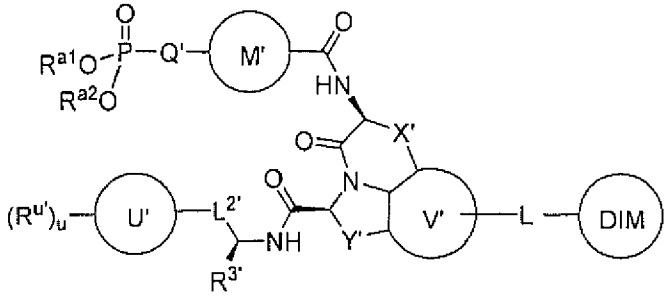


II-r''-12

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2、m、L、$L^{2'}$、環M'、環U'、$R^{3'}$、R^{a1}、R^{a2}、$R^{u'}$及u中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

679

【0433】 在某些實施例中，本發明提供式**II-s''**化合物：



II-s''

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

$L^{2'}$為共價鍵或二價飽和或部分不飽和、直鏈或分支鏈C_{1-5}烴鏈，其中$L^{2'}$之0-3個亞甲基單元獨立地經-O-、-NR-、-CRF-、-CF_2-、-C(O)-、-

S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-置換；

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或：

相同碳或氮上之兩個R基團視情況與其插入原子一起形成視情況經取代之4-11員飽和或部分不飽和單環、雙環、橋連雙環或螺環碳環或除了兩個R基團所連接之碳或氮以外，具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的雜環；

$R^{3'}$為氫或R^A；

各R^A獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；4-7員飽和或部分不飽和碳環或具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環；

環M'為選自以下之視情況經取代之二價環：伸苯基；伸萘基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-10員伸雜芳基；5-11員飽和或部分不飽和伸碳環基或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的伸雜環基；

Q'為選自以下之二價部分：-O-、-CR_2-、-CF_2-、-CFR-、-C(O)-、-OCR_2-及-C(S)-；

R^{a1}及R^{a2}各自獨立地為氫或R^A；

環V'為選自以下之視情況經取代之稠環：6員芳基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基；及5-7員飽和或部分不飽和碳

環基或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的雜環基；

X'為視情況經取代之-$(CH_2)_x$-，其中：

x為0、1、2或3；

Y'為視情況經取代之-$(CH_2)_y$-，其中：

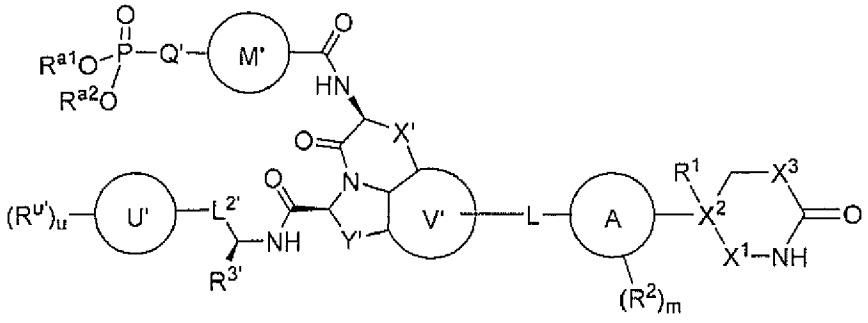
y為0、1、2或3；

環U'為選自以下之環：苯基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基；及5-7員飽和或部分不飽和碳環基或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的雜環基；

$R^{u'}$為氫、R^A、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-SiR_3、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)NROR、-$CR_2NRC(O)R$、-$CR_2NRC(O)NR_2$、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-$OP(O)R_2$、-$OP(O)(OR)_2$、-$OP(O)(OR)NR_2$、-$OP(O)(NR_2)_2$、-NRC(O)OR、-NRC(O)R、-$NRC(O)NR_2$、-$NRS(O)_2R$、-$NP(O)R_2$、-$NRP(O)(OR)_2$、-$NRP(O)(OR)NR_2$、-$NRP(O)(NR_2)_2$或-$NRS(O)_2R$；且

u為0、1、2、3或4。

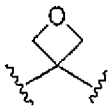
【0434】在某些實施例中，本發明提供式**II-s''-1**化合物：



II-s''-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1為選自以下之二價部分：共價鍵、-CR_2-、-C(O)-、-C(S)-、-

$CR(CF_3)$- 、 -P(O)OR- 、 -P(O)R- 、 -$P(O)NR_2$- 、 -S(O)- 、 -$S(O)_2$- 或  ；

X^2為碳原子或矽原子；

X^3為選自以下之二價部分：-CR_2-、-NR-、-O-、-S-或-SiR_2-；

R^1為氫、鹵素、-CN、-OR、-SR、-S(O)R、-$S(O)_2R$、-NR_2、-$P(O)(OR)_2$、-$P(O)NR_2OR$、-$P(O)(NR_2)_2$、-$Si(OH)_2R$、-$Si(OH)R_2$、-SiR_3或視情況經取代之C_{1-4}脂族基；

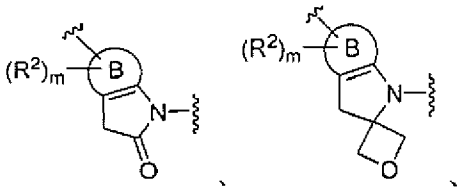
各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3-7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環，或：

相同碳或氮上之兩個R基團視情況與其插入原子一起形成視情況經取代之4-11員飽和或部分不飽和單環、雙環、橋連雙環或螺環碳環或除了兩個R基團所連接之碳或氮以外，具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的雜環；

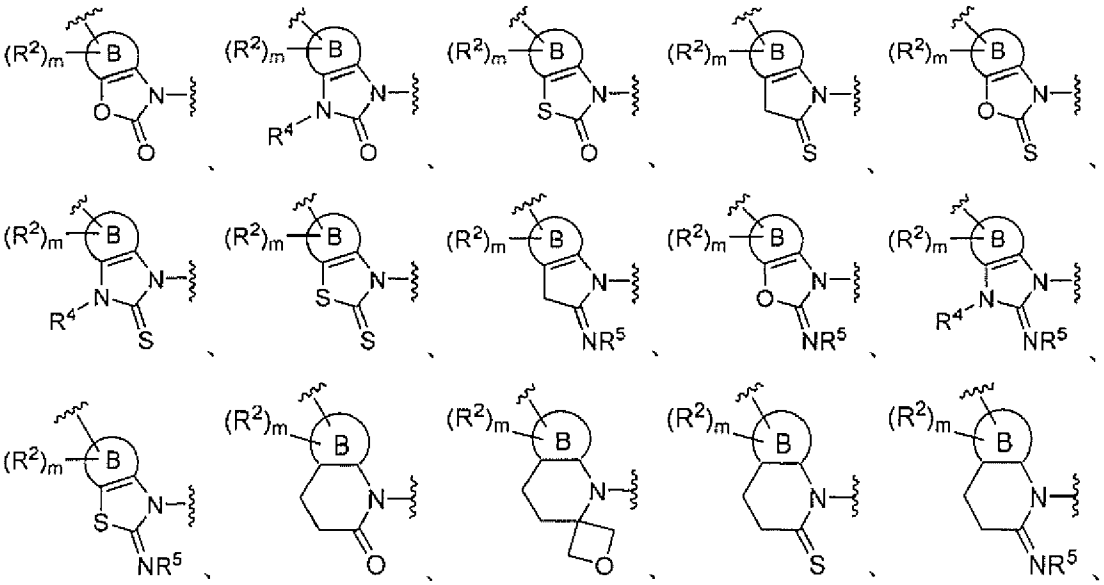
各R^2獨立地為氫、R^A、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-SiR_3、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)NROR、-$CR_2NRC(O)R$、-$CR_2NRC(O)NR_2$、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-$OP(O)R_2$、-$OP(O)(OR)_2$、-$OP(O)(OR)NR_2$、-$OP(O)(NR_2)_2$、-NRC(O)OR、-NRC(O)R、-$NRC(O)NR_2$、-$NRS(O)_2R$、-$NP(O)R_2$、-$NRP(O)(OR)_2$、-$NRP(O)(OR)NR_2$、-$NRP(O)(NR_2)_2$或-$NRS(O)_2R$；

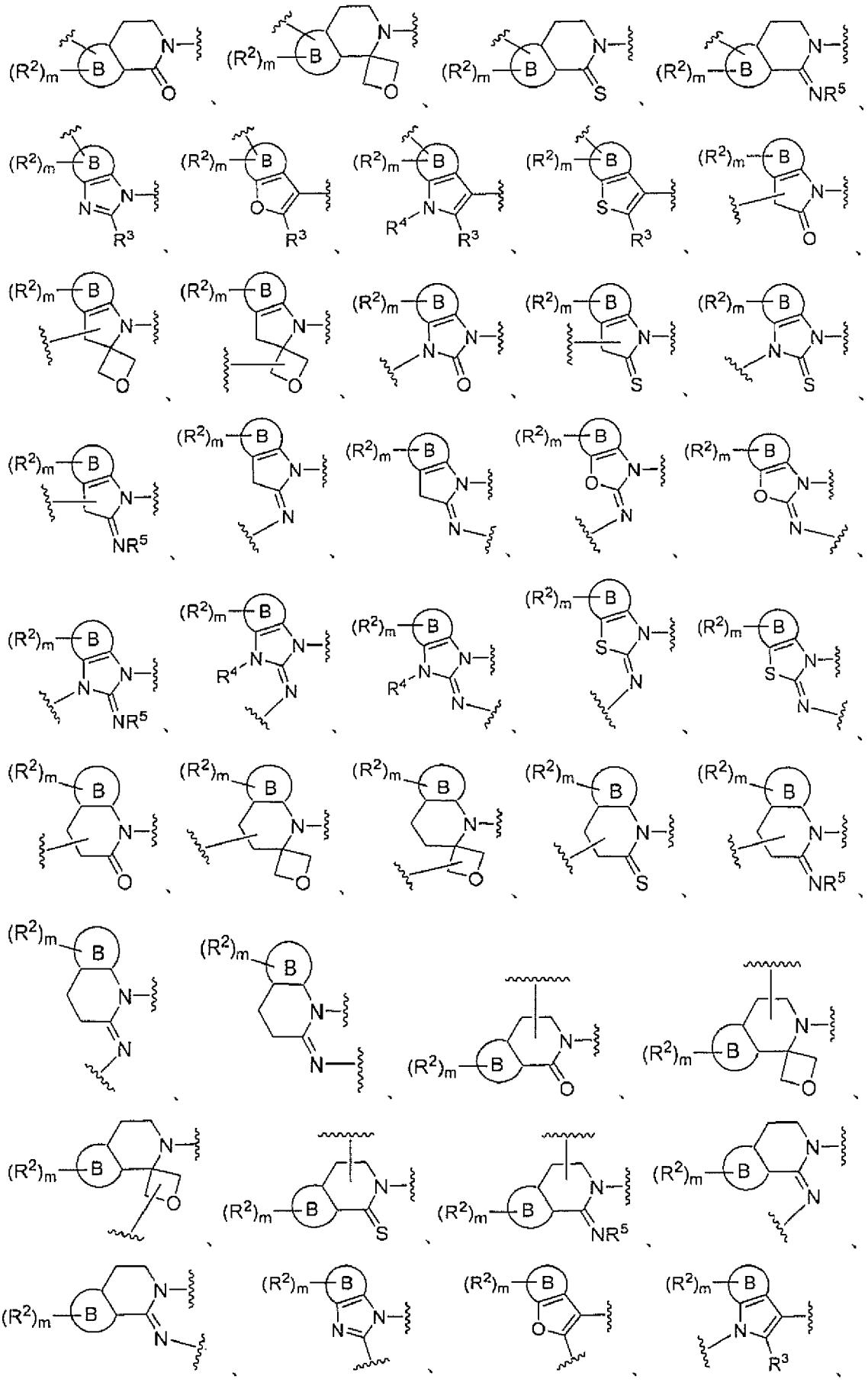
各R^A獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯

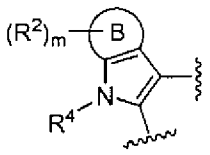
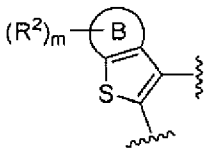
基；4-7員飽和或部分不飽和碳環或具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環；



環A為選自以下之雙環或三環：






或

，其中：

環B為選自以下之稠環：苯并；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基；及5至7員飽和或部分不飽和碳環基或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的雜環基；

R^3選自氫、鹵素、-OR、-NR_2或-SR；

各R^4獨立地為氫、R^A、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)NROR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-NRC(O)OR、-NRC(O)R、-$NRC(O)NR_2$或-$NRS(O)_2R$；

R^5為氫、C_{1-4}脂族基或-CN；

m為0、1、2、3或4；

L為共價鍵或二價飽和或部分不飽和、直鏈或分支鏈C_{1-20}烴鏈，其中L之0-6個亞甲基單元獨立地經-Cy-、-O-、-NR-、-CRF-、-CF_2-、-C(O)-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-SiR_2-、-Si(OH)R-、-$Si(OH)_2$-、-P(O)OR-、-P(O)R-或-$P(O)NR_2$-置換，其中：

各-Cy-獨立地為選自以下之視情況經取代之二價環：伸苯基；8-10員雙環伸芳基；4-7員飽和或部分不飽和伸碳環基；4-11員飽和或部分不飽和伸螺碳環基；8-10員雙環飽和或部分不飽和伸碳環基；具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和伸雜環基；具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-11員飽和或部分不飽和伸螺雜環基；具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8-10員雙環飽和或部分不飽和伸雜環基；具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員伸

雜芳基；或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環伸雜芳基；

$L^{2'}$為共價鍵或二價飽和或部分不飽和、直鏈或分支鏈C_{1-5}烴鏈，其中$L^{2'}$之0-3個亞甲基單元獨立地經-O-、-NR-、-CRF-、-CF_2-、-C(O)-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-置換；

$R^{3'}$為氫或R^A；

環M'為選自以下之視情況經取代之二價環：伸苯基；伸萘基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-10員伸雜芳基；5-11員飽和或部分不飽和伸碳環基或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的伸雜環基；

Q'為選自以下之二價部分：-O-、-CR_2-、-CF_2-、-CFR-、-C(O)-、-OCR_2-及-C(S)-；

R^{a1}及R^{a2}各自獨立地為氫或R^A；

環V'為選自以下之視情況經取代之稠環：6員芳基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基；及5-7員飽和或部分不飽和碳環基或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的雜環基；

X'為視情況經取代之-$(CH_2)_x$-，其中：

x為0、1、2或3；

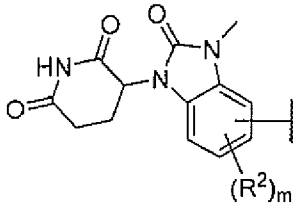
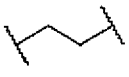
Y'為視情況經取代之-$(CH_2)_y$-，其中：

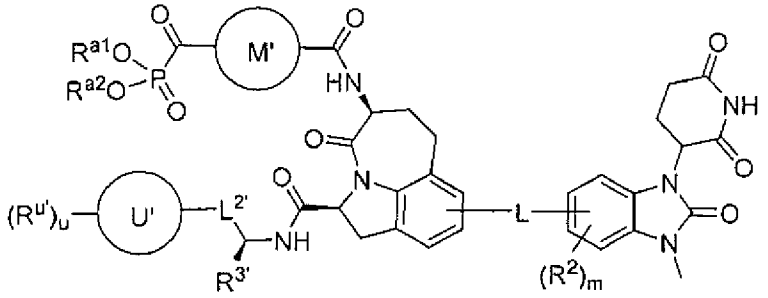
y為0、1、2或3；

環U'為選自以下之環：苯基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基；及5-7員飽和或部分不飽和碳環基或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的雜環基；

$R^{u'}$為氫、R^A、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-SiR_3、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)NROR、-$CR_2NRC(O)R$、-$CR_2NRC(O)NR_2$、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-$OP(O)R_2$、-$OP(O)(OR)_2$、-$OP(O)(OR)NR_2$、-$OP(O)(NR_2)_2$、-NRC(O)OR、-NRC(O)R、-$NRC(O)NR_2$、-$NRS(O)_2R$、-$NP(O)R_2$、-$NRP(O)(OR)_2$、-$NRP(O)(OR)NR_2$、-$NRP(O)(NR_2)_2$或-$NRS(O)_2R$；且

u為0、1、2、3或4；

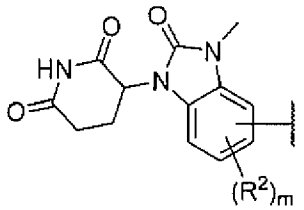
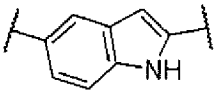
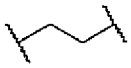
【0435】 在一些實施例中，本發明提供式**II-s''-1**化合物，其中X^1、X^2、X^3、R^1及環A為  ，n為1，X'為  ，Y'為-CH_2-，環V'為6員芳基且Q'為如所示之-C(O)-，以得到式**II-s''-2**化合物：

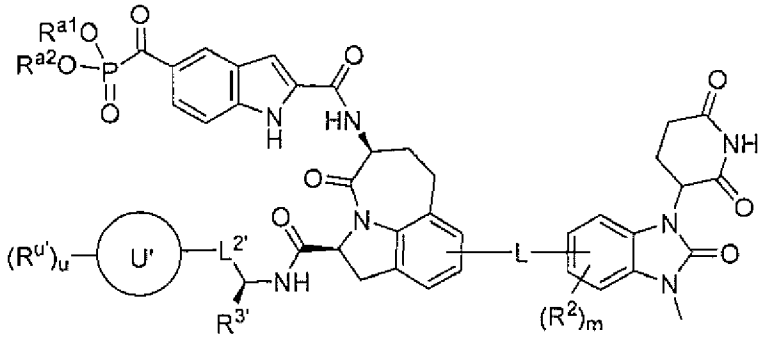


II-s''-2

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2、m、L、$L^{2'}$、環M'、環U'、$R^{3'}$、R^{a1}、R^{a2}、$R^{u'}$及u中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

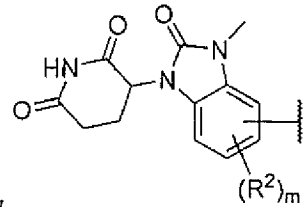
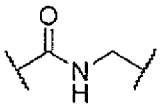
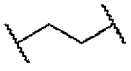
【0436】 在一些實施例中，本發明提供式**II-s''-1**化合物，其中X^1、

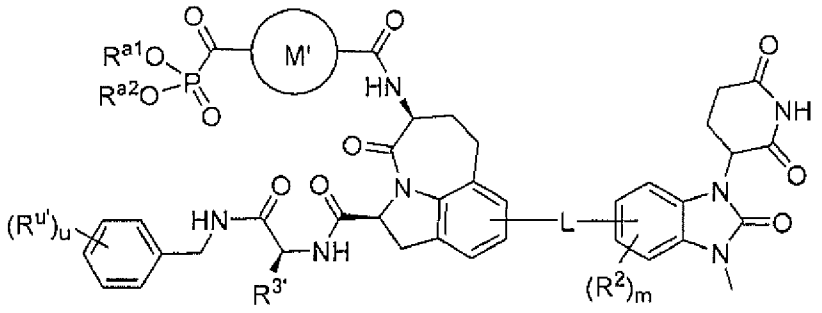
X^2、X^3、R^1及環A為  ，n為1，環M'為  ，X'為  ，Y'為-CH_2-，環V'為6員芳基，且Q'為如所示之-C(O)-，以得到式**II-s''-3**化合物：



II-s''-3

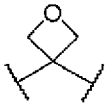
或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2、m、L、$L^{2'}$、環U'、$R^{3'}$、R^{a1}、R^{a2}、$R^{u'}$及u中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

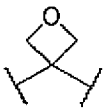
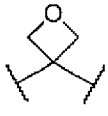
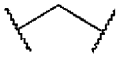
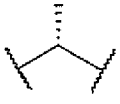
【0437】 在一些實施例中，本發明提供式**II-s''-1**化合物，其中X^1、X^2、X^3、R^1及環A為  ，n為1，$L^{2'}$為  ，環U'為苯基，X'為  ，Y'為-CH_2-，環V'為6員芳基，且Q'為如所示之-C(O)-，以得到式**II-s''-4**化合物：



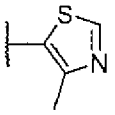
II-s''-4

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2、m、L、環M'、$R^{3'}$、R^{a1}、R^{a2}、$R^{u'}$及u中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0438】 如上文所定義及本文所描述，$X^{4'}$、$X^{5'}$及$X^{6'}$各自獨立地為選自以下之二價部分：共價鍵、-CR_2-、-C(O)-、-C(S)-、-O-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、 或  。

【0439】 在一些實施例中，$X^{4'}$為共價鍵。在一些實施例中，$X^{4'}$為-CR_2-。在一些實施例中，X^4為-C(O)-。在一些實施例中，$X^{4'}$為-C(S)-。在一些實施例中，$X^{4'}$為-O-。在一些實施例中，$X^{4'}$為-S(O)-。在一些實施例中，$X^{4'}$為-$S(O)_2$-。在一些實施例中，$X^{4'}$為 。在一些實施例中，$X^{4'}$為  。在一些實施例中，$X^{5'}$為共價鍵。在一些實施例中，$X^{5'}$為-CR_2-。在一些實施例中，$X^{5'}$為-C(O)-。在一些實施例中，$X^{5'}$為-C(S)-。在一些實施例中，$X^{5'}$為-O-。在一些實施例中，$X^{5'}$為-S(O)-。在一些實施例中，$X^{5'}$為-$S(O)_2$-。在一些實施例中，$X^{5'}$為 。在一些實施例中，$X^{5'}$為 。在一些實施例中，$X^{6'}$為共價鍵。在一些實施例中，$X^{6'}$為-CR_2-。在一些實施例中，$X^{6'}$為-C(O)-。在一些實施例中，$X^{6'}$為-C(S)-。在一些實施例中，$X^{6'}$為-O-。在一些實施例中，$X^{6'}$為-S(O)-。在一些實施例中，$X^{6'}$為-$S(O)_2$-。在一些實施例中，$X^{6'}$為 。在一些實施例中，$X^{6'}$為  。在一些實施例中，$X^{6'}$為  。在一些實施例中，$X^{6'}$為  。

【0440】 如上文所定義及本文所描述，各R^A獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；4-7員飽和或部分不飽和碳環或具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳環。

【0441】 在一些實施例中，R^A為視情況經取代之C_{1-6}脂族基。在一些實施例中，R^A為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，R^A為視情況經取代之4-7員飽和或部分不飽和碳環或具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的雜環。在一些實施例中，R^A為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之5-6員雜芳環。在一些實施例中，R^A為  。在一些實施例中，R^A為$-CH_2CO_2R$。在一些實施例中，R^A為$-CH_2OCO_2R$。在一些實施例中，R^A為$-CH_2C(O)NR_2$。

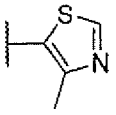
【0442】 在一些實施例中，R^A選自下**表1**中描繪之彼等。

【0443】 如上文所定義及本文所描述，$R^{6'}$為氫或R^A。

【0444】 在一些實施例中，$R^{6'}$為氫。在一些實施例中，$R^{6'}$為R^A。在一些實施例中，$R^{6'}$為乙基。在一些實施例中，$R^{6'}$為異丙基。在一些實施例中，$R^{6'}$為新丙基。在一些實施例中，$R^{6'}$為第三丁基。在一些實施例中，$R^{6'}$為環丙基。在一些實施例中，$R^{6'}$為環丁基。在一些實施例中，$R^{6'}$為環戊基。在一些實施例中，$R^{6'}$為環己基。

【0445】 在一些實施例中，$R^{6'}$選自下**表1**中描繪之彼等。

【0446】 如上文所定義及本文所描述，$R^{7'}$為氫、R^A、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)NROR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-NRC(O)OR、-NRC(O)R、$-NRC(O)NR_2$或$-NRS(O)_2R$。

【0447】 在一些實施例中，$R^{7'}$為氫。在一些實施例中，$R^{7'}$為R^A。在一些實施例中，$R^{7'}$為鹵素。在一些實施例中，$R^{7'}$為-CN。在一些實施例中，$R^{7'}$為$-NO_2$。在一些實施例中，$R^{7'}$為-OR。在一些實施例中，$R^{7'}$為-SR。在一些實施例中，$R^{7'}$為$-NR_2$。在一些實施例中，$R^{7'}$為$-S(O)_2R$。在一些實施例中，$R^{7'}$為$-S(O)_2NR_2$。在一些實施例中，$R^{7'}$為-S(O)R。在一些實施例中，$R^{7'}$為-C(O)R。在一些實施例中，$R^{7'}$為-C(O)OR。在一些實施例中，$R^{7'}$為$-C(O)NR_2$。在一些實施例中，$R^{7'}$為-C(O)NROR。在一些實施例中，$R^{7'}$為-OC(O)R。在一些實施例中，$R^{7'}$為$-OC(O)NR_2$。在一些實施例中，$R^{7'}$為-NRC(O)OR。在一些實施例中，$R^{7'}$為-NRC(O)R。在一些實施例中，$R^{7'}$為$-NRC(O)NR_2$。在一些實施例中，$R^{7'}$為$-NRS(O)_2R$。在一些實施例中，$R^{7'}$為  。

【0448】 在一些實施例中，$R^{7'}$選自下**表1**中描繪之彼等。

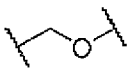
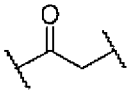
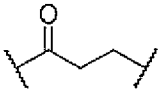
【0449】 如上文所定義及本文所描述，p為0、1、2、3或4。

【0450】 在一些實施例中，p為0。在一些實施例中，p為1。在一些實施例中，p為2。在一些實施例中，p為3。在一些實施例中，p為4。

【0451】 在一些實施例中，p選自下**表1**中描繪之彼等。

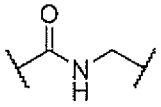
【0452】 如上文所定義及本文所描述，$L^{1'}$為共價鍵或二價飽和或部分不飽和、直鏈或分支鏈C_{1-5}烴鏈，其中$L^{1'}$之0-3個亞甲基單元獨立地經-O-、-NR-、-CRF-、$-CF_2-$、-C(O)-、-S-、-S(O)-或$-S(O)_2-$置換。

【0453】 在一些實施例中，$L^{1'}$為共價鍵。在一些實施例中，$L^{1'}$為二價飽和或部分不飽和、直鏈或分支鏈C_{1-5}烴鏈，其中$L^{1'}$之0-3個亞甲基單元獨立地經-O-、-NR-、-CRF-、$-CF_2-$、-C(O)-、-S-、-S(O)-或$-S(O)_2-$

置換。在一些實施例中，$L^{1'}$為 。在一些實施例中，$L^{1'}$為  。在一些實施例中，$L^{1'}$為  。在一些實施例中，$L^{1'}$為  。

【0454】 在一些實施例中，$L^{1'}$選自下**表1**中描繪之彼等。

【0455】 如上文所定義及本文所描述，$L^{2'}$為共價鍵或二價飽和或部分不飽和、直鏈或分支鏈C_{1-5}烴鏈，其中$L^{2'}$之0-3個亞甲基單元獨立地經-O-、-NR-、-CRF-、$-CF_2-$、-C(O)-、-S-、-S(O)-或$-S(O)_2-$置換。

【0456】 在一些實施例中，$L^{2'}$為共價鍵。在一些實施例中，$L^{2'}$為二價飽和或部分不飽和、直鏈或分支鏈C_{1-5}烴鏈，其中$L^{2'}$之0-3個亞甲基單元獨立地經-O-、-NR-、-CRF-、$-CF_2-$、-C(O)-、-S-、-S(O)-或$-S(O)_2-$置換。在一些實施例中，$L^{2'}$為  。

【0457】 在一些實施例中，$L^{2'}$選自下**表1**中描繪之彼等。

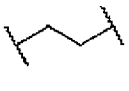
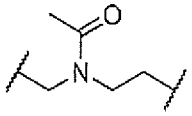
【0458】 如上文所定義及本文所描述，Q'為選自以下之二價部分：-O-、$-CR_2-$、$-CF_2-$、-CFR-、-C(O)-、$-OCR_2-$及-C(S)-。

【0459】 在一些實施例中，Q'為-O-。在一些實施例中，Q'為$-CR_2-$。在一些實施例中，Q'為$-OCR_2-$。在一些實施例中，Q'為$-CF_2-$。在一些實施例中，Q'為-CFR-。在一些實施例中，Q'為-C(O)-。在一些實施例中，Q'為-C(S)-。

【0460】 在一些實施例中，Q'選自下**表1**中描繪之彼等。

【0461】 如上文所定義及本文所描述，X'為視情況經取代之$-(CH_2)_x-$，其中X'之1-2個亞甲基視情況經選自以下之二價基團置換：-NR-、-N(COR)-、$-N(CO_2R)-$、$-N(SO_2R)-$、$-N(CONR_2)-$及$-N(SO_2NR_2)-$。

【0462】 在一些實施例中，X'為視情況經取代之$-(CH_2)_x-$。在一些

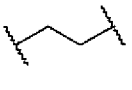
實施例中，X'為視情況經取代之-$(CH_2)_x$-，其中X'之1-2個亞甲基經選自以下之二價基團置換：-NR-、-N(COR)-、-$N(CO_2R)$-、-$N(SO_2R)$-、-$N(CONR_2)$-及-$N(SO_2NR_2)$-。在一些實施例中，X'為  。在一些實施例中，X'為  。

【0463】 如上文所定義及本文所描述，x為0、1、2、3、4或5。

【0464】 在一些實施例中，x為0。在一些實施例中，x為1。在一些實施例中，x為2。在一些實施例中，x為3。在一些實施例中，x為4。在一些實施例中，x為5。

【0465】 在一些實施例中，x選自下**表1**中描繪之彼等。

【0466】 如上文所定義及本文所描述，Y'為視情況經取代之-$(CH_2)_y$-。

【0467】 在一些實施例中，Y'為視情況經取代之-$(CH_2)_y$-。在一些實施例中，Y'為-CH_2-。在一些實施例中，Y'為  。

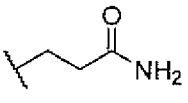
【0468】 在一些實施例中，Y'選自下**表1**中描繪之彼等。

【0469】 如上文所定義及本文所描述，y為0、1、2或3。

【0470】 在一些實施例中，y為0。在一些實施例中，y為1。在一些實施例中，y為2。在一些實施例中，y為3。

【0471】 在一些實施例中，y選自下**表1**中描繪之彼等。

【0472】 如上文所定義及本文所描述，$R^{3'}$為氫或R^A。

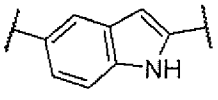
【0473】 在一些實施例中，$R^{3'}$為氫。在一些實施例中，$R^{3'}$為R^A。在一些實施例中，$R^{3'}$為  。

【0474】 在一些實施例中，$R^{3'}$選自下**表1**中描繪之彼等。

【0475】 如上文所定義及本文所描述，R^{a1}及R^{a2}各自獨立地為氫、R^A、$-CH_2CO_2R$或$-CH_2OCO_2R$。

【0476】 在一些實施例中，R^{a1}為氫。在一些實施例中，R^{a1}為R^A。在一些實施例中，R^{a1}為$-CH_2CO_2R$。在一些實施例中，R^{a1}為$-CH_2OCO_2R$。在一些實施例中，R^{a2}為氫。在一些實施例中，R^{a2}為R^A。在一些實施例中，R^{a2}為$-CH_2CO_2R$。在一些實施例中，R^{a2}為$-CH_2OCO_2R$。

【0477】 如上文所定義及本文所描述，環M'為選自以下之視情況經取代之二價環：伸苯基；伸萘基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-10員伸雜芳基；5-11員飽和或部分不飽和伸碳環基或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的伸雜環基；

【0478】 在一些實施例中，環M'為視情況經取代之伸苯基。在一些實施例中，環M'為視情況經取代之伸萘基。在一些實施例中，環M'為含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5-10員伸雜芳基。在一些實施例中，環M'為視情況經取代之5-11員飽和或部分不飽和伸碳環基。在一些實施例中，環M'為具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5-11員飽和或部分不飽和伸雜環基。在一些實施例中，環M'為 

。

【0479】 在一些實施例中，環M'選自下**表1**中描繪之彼等。

【0480】 如上文所定義及本文所描述，環D'選自苯基；4-11員飽和或部分不飽和單環、雙環、橋連雙環或螺環碳環或具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的雜環；及具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基。

【0481】 在一些實施例中，環D'為苯基。在一些實施例中，環D'為

4-11員飽和或部分不飽和單環、雙環、橋連雙環或螺環碳環或具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的雜環。在一些實施例中，環D'為具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基。

【0482】 在一些實施例中，環D'選自下**表1**中描繪之彼等。

【0483】 如上文所定義及本文所描述，環W'為選自5-9員飽和或部分不飽和雜環基之視情況經取代之環。

【0484】 在一些實施例中，環W'為選自5-9員飽和或部分不飽和雜環基之視情況經取代之環。在一些實施例中，環W'為8員飽和雜環基。

【0485】 在一些實施例中，環W'選自下**表1**中描繪之彼等。

【0486】 如上文所定義及本文所描述，環U'為選自以下之環：苯基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基；及5-7員飽和或部分不飽和碳環基或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的雜環基。

【0487】 在一些實施例中，環U'為苯基。在一些實施例中，環U'為含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基。在一些實施例中，環U'為5-7員飽和或部分不飽和碳環基或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的雜環基。

【0488】 在一些實施例中，環U'選自下**表1**中描繪之彼等。

【0489】 如上文所定義及本文所描述，$R^{u'}$為氫、R^A、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-SiR_3$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)NROR、$-CR_2NRC(O)R$、$-CR_2NRC(O)NR_2$、$-OC(O)R$、$-OC(O)NR_2$、$-OP(O)R_2$、$-OP(O)(OR)_2$、$-OP(O)(OR)NR_2$、$-OP(O)(NR_2)_2$、-NRC(O)OR、-NRC(O)R、-

$NRC(O)NR_2$ 、 $-NRS(O)_2R$ 、 $-NP(O)R_2$ 、 $-NRP(O)(OR)_2$ 、 $-NRP(O)(OR)NR_2$、$-NRP(O)(NR_2)_2$或$-NRS(O)_2R$。

【0490】 在一些實施例中，$R^{u'}$為氫。在一些實施例中，$R^{u'}$為R^A。在一些實施例中，$R^{u'}$為鹵素。在一些實施例中，$R^{u'}$為-CN。在一些實施例中，$R^{u'}$為$-NO_2$。在一些實施例中，$R^{u'}$為-OR。在一些實施例中，$R^{u'}$為-SR。在一些實施例中，$R^{u'}$為$-NR_2$。在一些實施例中，$R^{u'}$為$-SiR_3$。在一些實施例中，$R^{u'}$為$-S(O)_2R$。在一些實施例中，$R^{u'}$為$-S(O)_2NR_2$。在一些實施例中，$R^{u'}$為-S(O)R。在一些實施例中，$R^{u'}$為-C(O)R。在一些實施例中，$R^{u'}$為-C(O)OR。在一些實施例中，$R^{u'}$為$-C(O)NR_2$。在一些實施例中，$R^{u'}$為-C(O)NROR。在一些實施例中，$R^{u'}$為$-CR_2NRC(O)R$。在一些實施例中，$R^{u'}$為$-CR_2NRC(O)NR_2$。在一些實施例中，$R^{u'}$為$-OC(O)R$。在一些實施例中，$R^{u'}$為$-OC(O)NR_2$。在一些實施例中，$R^{u'}$為$-OP(O)R_2$。在一些實施例中，$R^{u'}$為$-OP(O)(OR)_2$。在一些實施例中，$R^{u'}$為$-OP(O)(OR)NR_2$。在一些實施例中，$R^{u'}$為$-OP(O)(NR_2)_2$。在一些實施例中，$R^{u'}$為-NRC(O)OR。在一些實施例中，$R^{u'}$為-NRC(O)R。在一些實施例中，$R^{u'}$為$-NRC(O)NR_2$。在一些實施例中，$R^{u'}$為$-NRS(O)_2R$。在一些實施例中，$R^{u'}$為$-NP(O)R_2$。在一些實施例中，$R^{u'}$為$-NRP(O)(OR)_2$。在一些實施例中，$R^{u'}$為$-NRP(O)(OR)NR_2$。在一些實施例中，$R^{u'}$為$-NRP(O)(NR_2)_2$。在一些實施例中，$R^{u'}$為$-NRS(O)_2R$。在一些實施例中，$R^{u'}$為-iPr。在一些實施例中，$R^{u'}$為$-S(O)_2iPr$。在一些實施例中，$R^{u'}$為$-S(O)_2CH_3$。

【0491】 如上文所定義及本文所描述，u為0、1、2、3或4。

【0492】 在一些實施例中，u為0。在一些實施例中，u為1。在一些

實施例中，u為2。在一些實施例中，u為3。在一些實施例中，u為4。

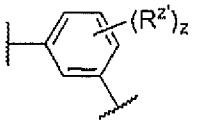
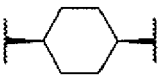
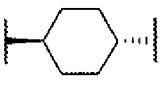
【0493】 在一些實施例中，u選自下**表1**中描繪之彼等。

【0494】 如上文所定義及本文所描述，環V'為選自以下之視情況經取代之稠環：6員芳基；含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基；及5-7員飽和或部分不飽和碳環基或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的雜環基。

【0495】 在一些實施例中，環V'為視情況經取代之6員芳基。在一些實施例中，環V'為含有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之5-6員雜芳基。在一些實施例中，環V'為視情況經取代之5-7員飽和或部分不飽和碳環基或具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的雜環基。在一些實施例中，環V'為6員芳基。

【0496】 在一些實施例中，環V'選自下**表1**中描繪之彼等。

【0497】 如上文所定義及本文所描述，環Z'為選自以下之二價環：伸苯基；4-7員飽和或部分不飽和伸碳環基或具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的伸雜環基；及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員伸雜芳基。

【0498】 在一些實施例中，環Z'為伸苯基。在一些實施例中，環Z'為4-7員飽和或部分不飽和伸碳環基。在一些實施例中，環Z'為具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的伸雜環基。在一些實施例中，環Z'為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員伸雜芳基。在一些實施例中，環Z'為  。在一些實施例中，環Z'為  。在一些實施例中，環Z'為  。

【0499】 在一些實施例中，環Z'選自下**表1**中描繪之彼等。

【0500】 如上文所定義及本文所描述，$R^{z'}$為氫、R^A、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-SiR_3、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)NROR、-$CR_2NRC(O)R$、-$CR_2NRC(O)NR_2$、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-$OP(O)R_2$、-$OP(O)(OR)_2$、-OP(O)(OR)NR_2、-$OP(O)(NR_2)_2$、-NRC(O)OR、-NRC(O)R、-NRC(O)NR_2、-$NRS(O)_2R$、-$NP(O)R_2$、-$NRP(O)(OR)_2$、-NRP(O)(OR)NR_2、-$NRP(O)(NR_2)_2$或-$NRS(O)_2R$。

【0501】 在一些實施例中，$R^{z'}$為氫。在一些實施例中，$R^{z'}$在一些實施例中，$R^{z'}$為-NO_2。在一些實施例中，$R^{z'}$為-OR。在一些實施例中，$R^{z'}$為-SR。在一些實施例中，$R^{z'}$為-NR_2。在一些實施例中，$R^{z'}$為-SiR_3。在一些實施例中，$R^{z'}$為-$S(O)_2R$。在一些實施例中，$R^{z'}$為-$S(O)_2NR_2$。在一些實施例中，$R^{z'}$為-S(O)R、-C(O)R。在一些實施例中，$R^{z'}$為-C(O)OR。在一些實施例中，$R^{z'}$為-C(O)NR_2。在一些實施例中，$R^{z'}$為-C(O)NROR。在一些實施例中，$R^{z'}$為-$CR_2NRC(O)R$。在一些實施例中，$R^{z'}$為-$CR_2NRC(O)NR_2$。在一些實施例中，$R^{z'}$為-OC(O)R。在一些實施例中，$R^{z'}$為-OC(O)NR_2。在一些實施例中，$R^{z'}$為-$OP(O)R_2$。在一些實施例中，$R^{z'}$為-$OP(O)(OR)_2$。在一些實施例中，$R^{z'}$為-OP(O)(OR)NR_2。在一些實施例中，$R^{z'}$為-$OP(O)(NR_2)_2$。在一些實施例中，$R^{z'}$為-NRC(O)OR。在一些實施例中，$R^{z'}$為-NRC(O)R。在一些實施例中，$R^{z'}$為-NRC(O)NR_2。在一些實施例中，$R^{z'}$為-$NRS(O)_2R$。在一些實施例中，$R^{z'}$為-$NP(O)R_2$。在一些實施例中，$R^{z'}$為-$NRP(O)(OR)_2$。在一些實施例中，$R^{z'}$為-NRP(O)(OR)NR_2。在一些實施例中，$R^{z'}$為-$NRP(O)(NR_2)_2$。在一些實施例中，$R^{z'}$為-$NRS(O)_2R$。在一些實施例中，$R^{z'}$為-CH_3。在一些

實施例中，$R^{z'}$為-Cl。在一些實施例中，$R^{z'}$為-F。

【0502】 在一些實施例中，$R^{z'}$選自下**表1**中描繪之彼等。

【0503】 如上文所定義及本文所描述，z為0、1、2、3或4。

【0504】 在一些實施例中，z為0。在一些實施例中，z為1。在一些實施例中，z為2。在一些實施例中，z為3。在一些實施例中，z為4。

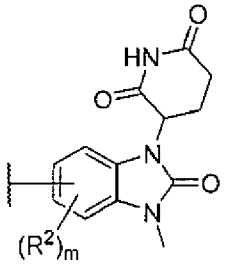
【0505】 在一些實施例中，z選自下**表1**中描繪之彼等。

【0506】 如上文所定義及本文所描述，n為0或1。

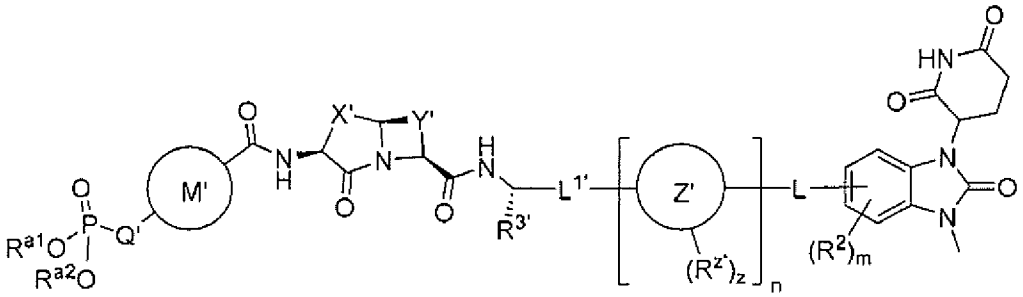
【0507】 在一些實施例中，n為0。在一些實施例中，n為1。

【0508】 在一些實施例中，n選自下**表1**中描繪之彼等。

【0509】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''**化合物，其中DIM為



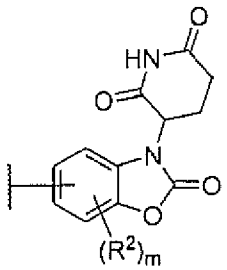
如所示之 ，以得到式**II-r''-13**化合物：

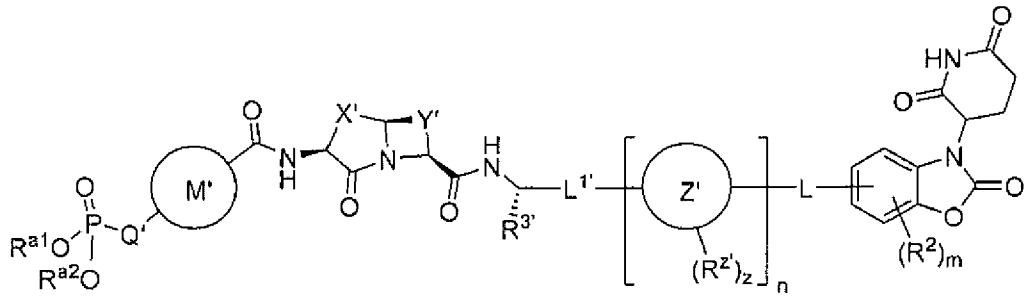


II-r''-13

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2、m、L、$L^{1'}$、環M'、環Z'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

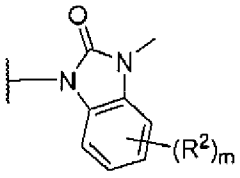
【0510】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''**化合物，其中DIM為

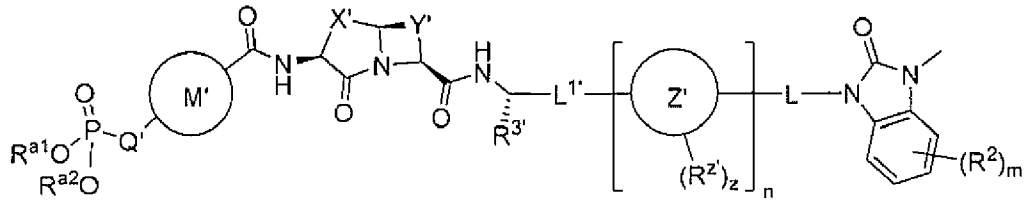
如所示之  ，以得到式**II-r''-14**化合物：



II-r''-14

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2、m、L、$L^{1'}$、環M'、環Z'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

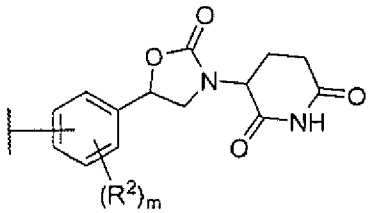
【0511】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-r''-15**化合物：

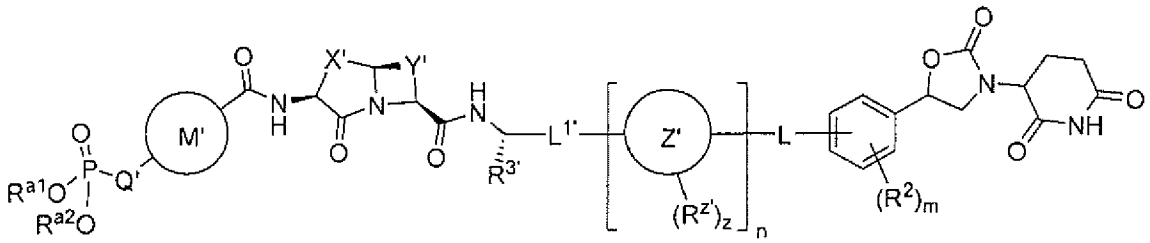


II-r''-15

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2、m、L、$L^{1'}$、環M'、環Z'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

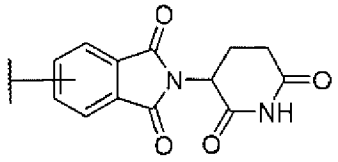
【0512】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''**化合物，其中DIM為

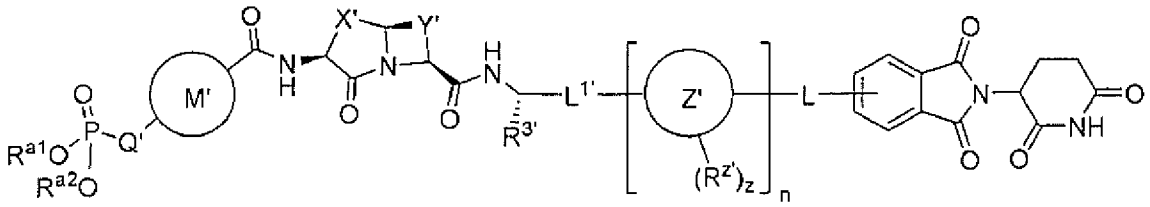
如所示之  ，以得到式**II-r''-16**化合物：



II-r''-16

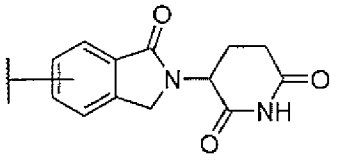
或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2、m、L、$L^{1'}$、環M'、環Z'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

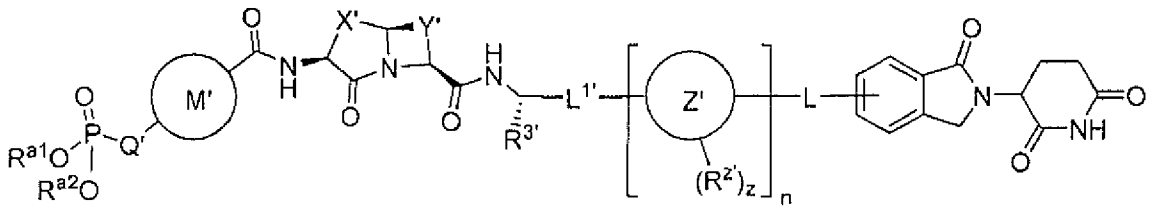
【0513】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-r''-17**化合物：



II-r''-17

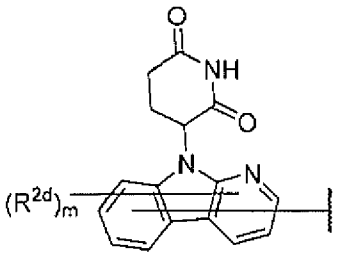
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、環M'、環Z'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

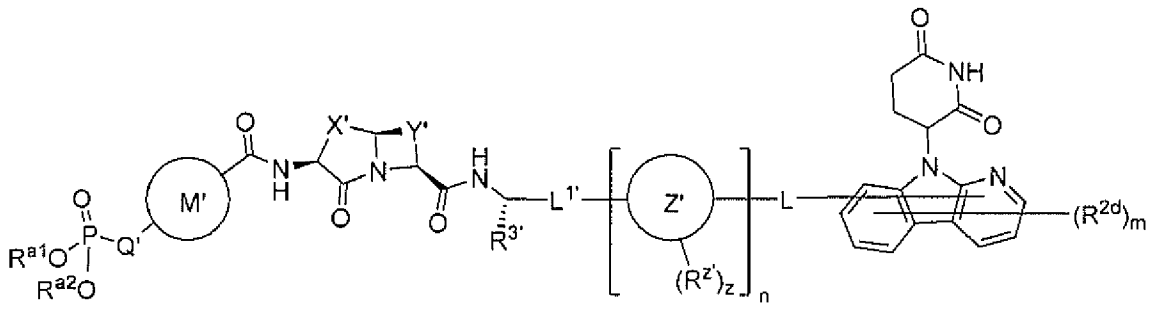
【0514】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-r''-18**化合物：



II-r''-18

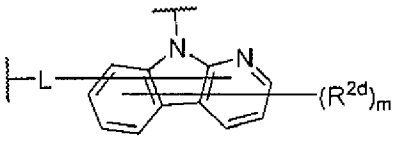
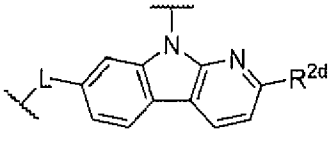
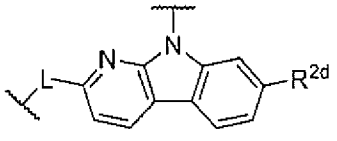
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、環M'、環Z'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

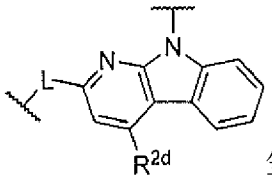
【0515】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-r''-19**化合物：



II-r''-19

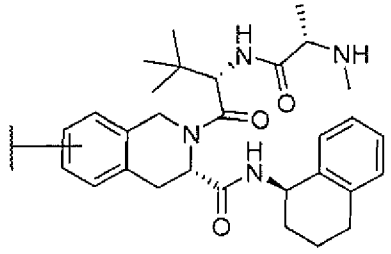
或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{2d}、m、L、$L^{1'}$、環M'、環Z'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0516】 在本文中之一些實施例中，描繪為  之結構可包括例如結構  、  、

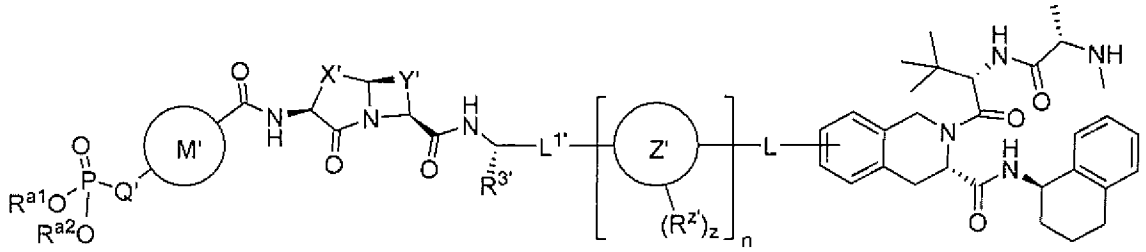


等。

【0517】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''**化合物，其中DIM為



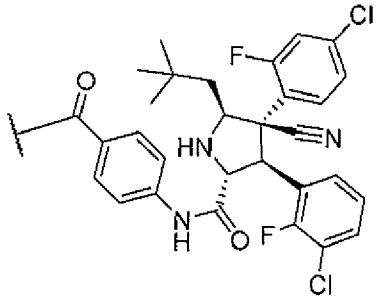
如所示之 ，以得到式**II-r''-20**化合物：



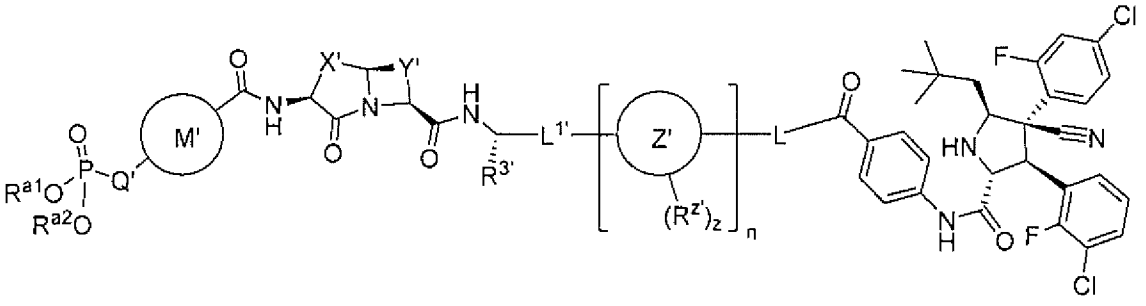
II-r''-20

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、環M'、環Z'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0518】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''**化合物，其中DIM為



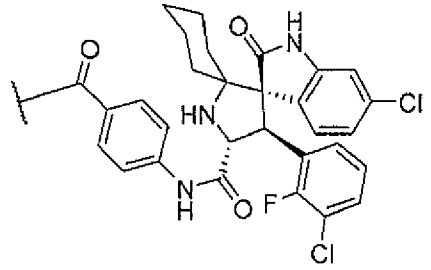
如所示之 ，以得到式**II-r''-21**化合物：



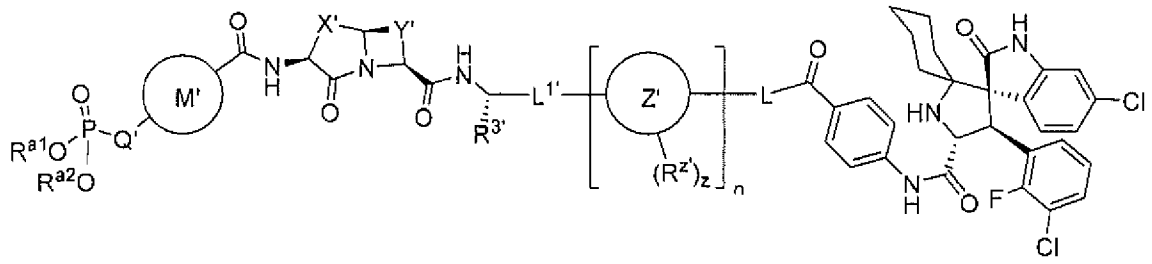
II-r''-21

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、環M'、環Z'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0519】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''**化合物，其中DIM為



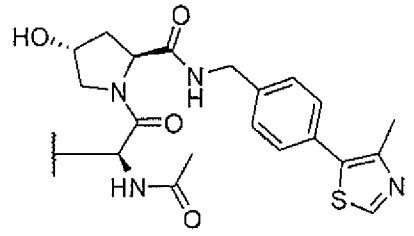
如所示之 ，以得到式**II-r''-22**化合物：



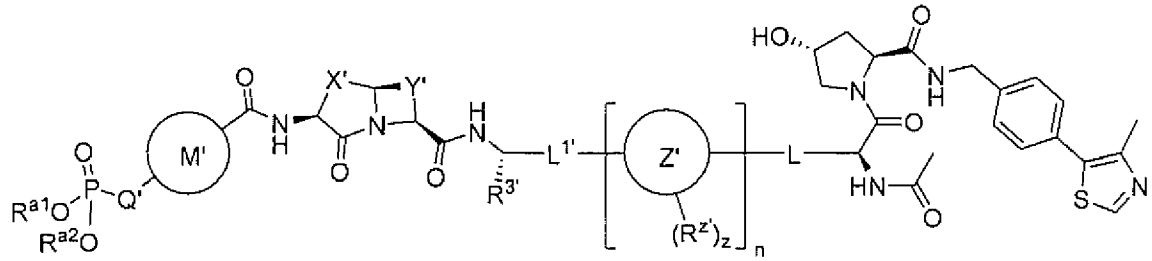
II-r''-22

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、環M'、環Z'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0520】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''**化合物，其中DIM為



如所示之 ，以得到式**II-r''-23**化合物：

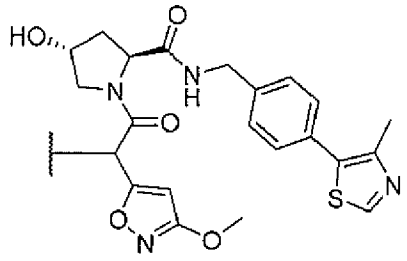


II-r''-23

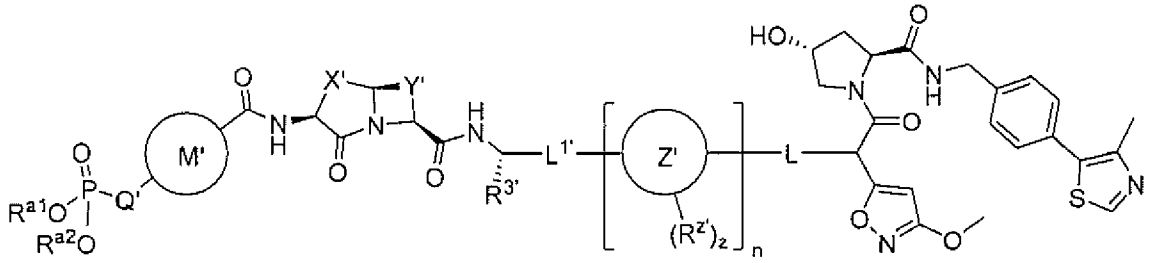
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、環M'、環Z'、$R^{3'}$、Q'、

X'、Y'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0521】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''**化合物，其中DIM為



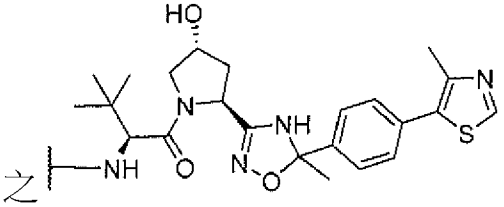
如所示之 ，以得到式**II-r''-24**化合物：



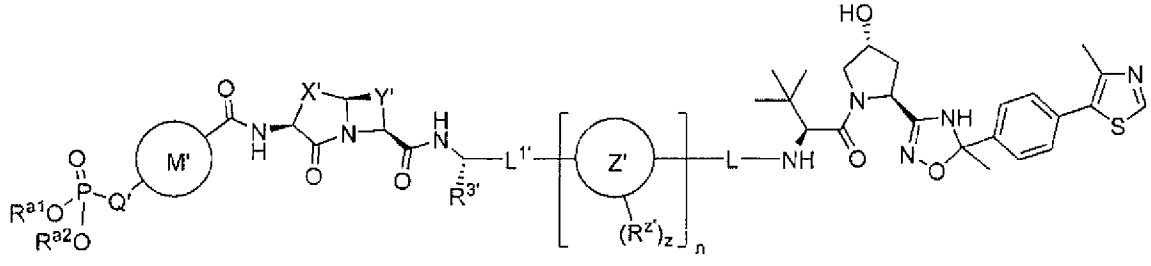
II-r''-24

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、環M'、環Z'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0522】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''**化合物，其中DIM為



如所示之 ，以得到式**II-r''-25**化合物：

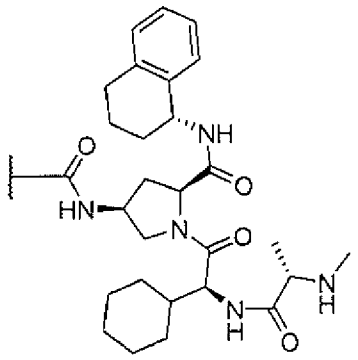


II-r''-25

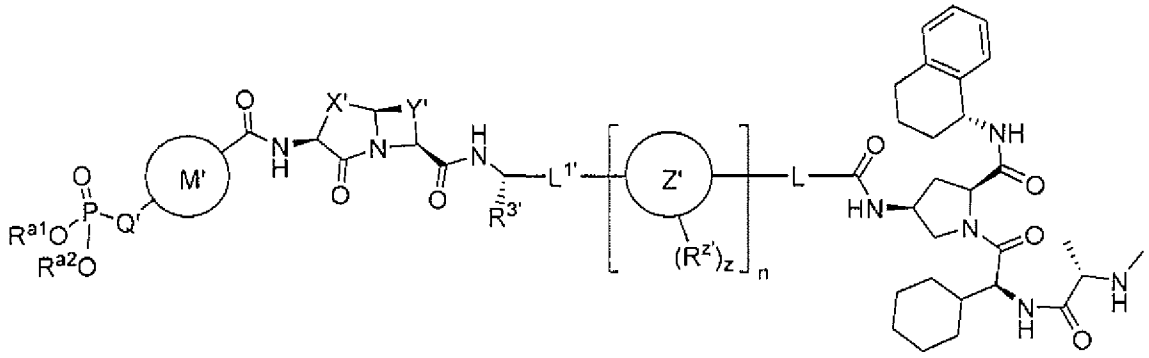
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、環M'、環Z'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所

描述，單獨及以組合形式。

【0523】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''**化合物，其中DIM為



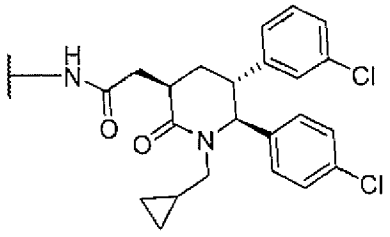
如所示之 ，以得到式**II-r''-26**化合物：



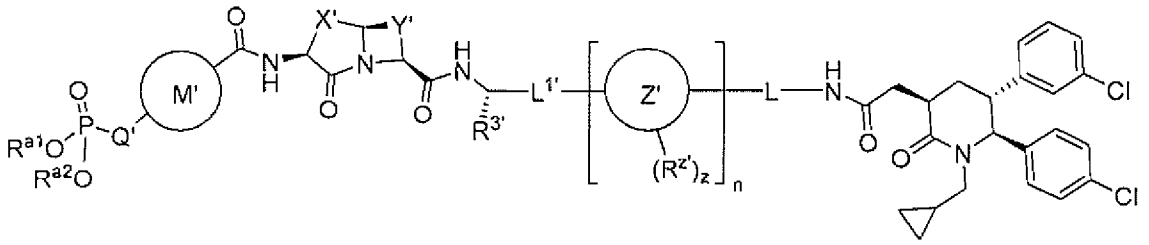
II-r''-26

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、環M'、環Z'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0524】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''**化合物，其中DIM為



如所示之 ，以得到式**II-r''-27**化合物：

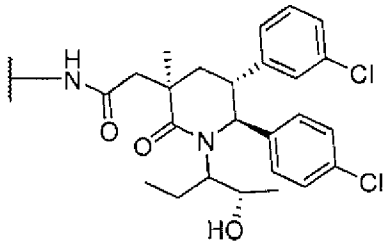


II-r''-27

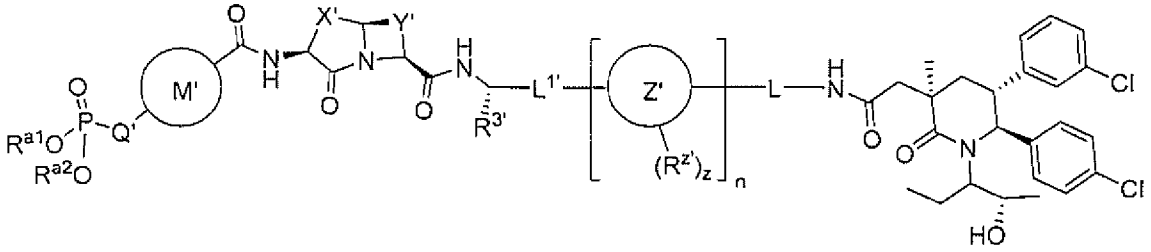
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、環M'、環Z'、$R^{3'}$、Q'、

X'、Y'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0525】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''**化合物，其中DIM為



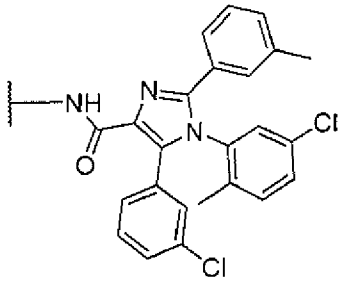
如所示之 ，以得到式**II-r''-28**化合物：



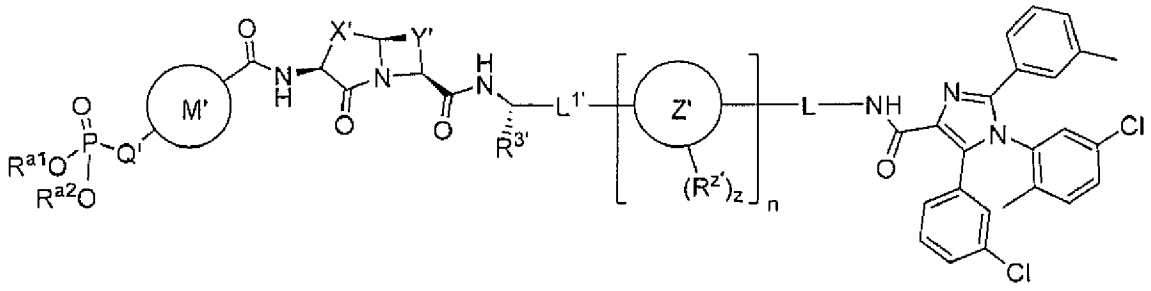
II-r''-28

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、環M'、環Z'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0526】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''**化合物，其中DIM為



如所示之 ，以得到式**II-r''-20**化合物：

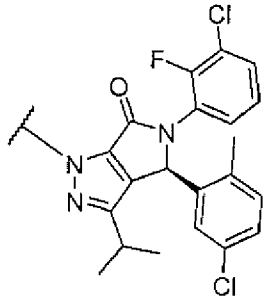


II-r''-29

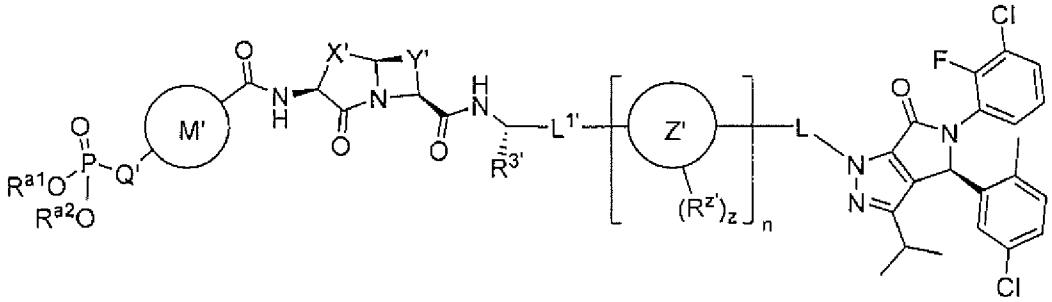
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、環M'、環Z'、$R^{3'}$、Q'、

X'、Y'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0527】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''**化合物，其中DIM為



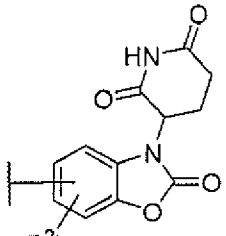
如所示之 ，以得到式**II-r''-30**化合物：



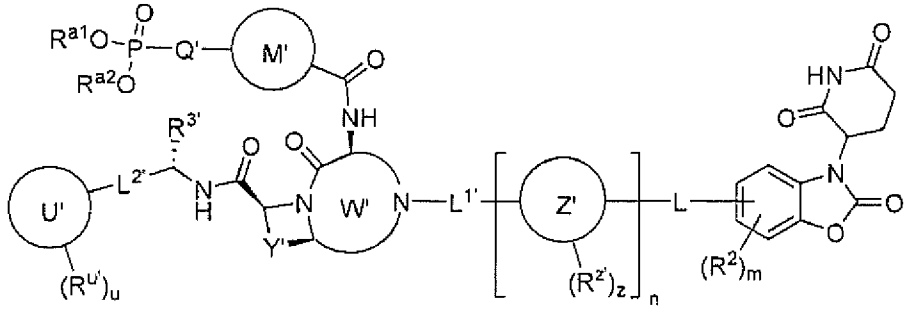
II-r''-30

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、環M'、環Z'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0528】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-7**化合物，其中DIM

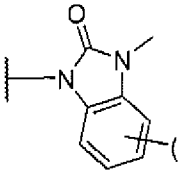


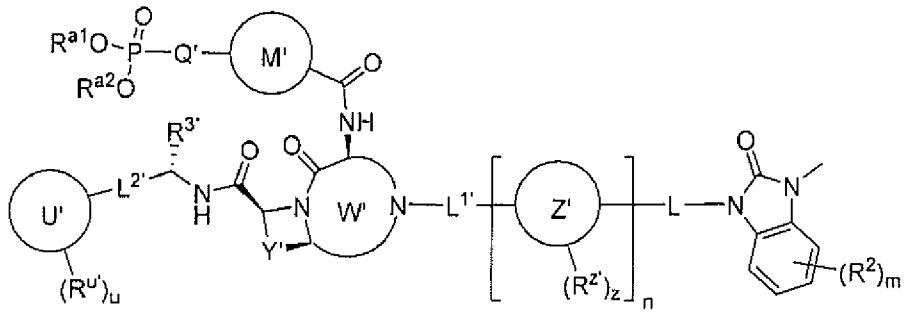
為如所示之 ，以得到式**II-r''-31**化合物：



II-r''-31

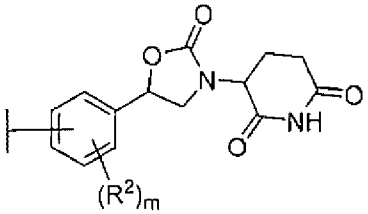
或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2、m、L、$L^{1'}$、$L^{2'}$、環M'、環U'、環W'、環Z'、$R^{3'}$、Y'、Q'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

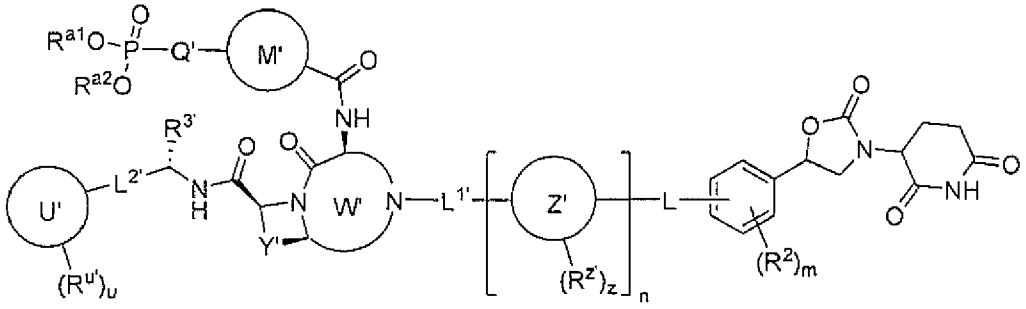
【0529】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-7**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-r''-32**化合物：



II-r''-32

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2、m、L、$L^{1'}$、$L^{2'}$、環M'、環U'、環W'、環Z'、$R^{3'}$、Y'、Q'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

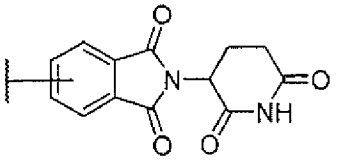
【0530】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-7**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-r''-33**化合物：

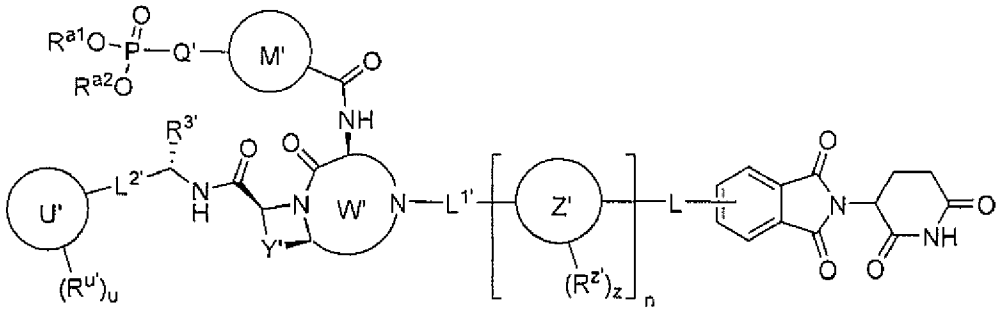


II-r''-33

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2、m、L、$L^{1'}$、$L^{2'}$、環M'、環

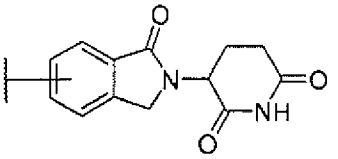
U'、環W'、環Z'、$R^{3'}$、Y'、Q'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

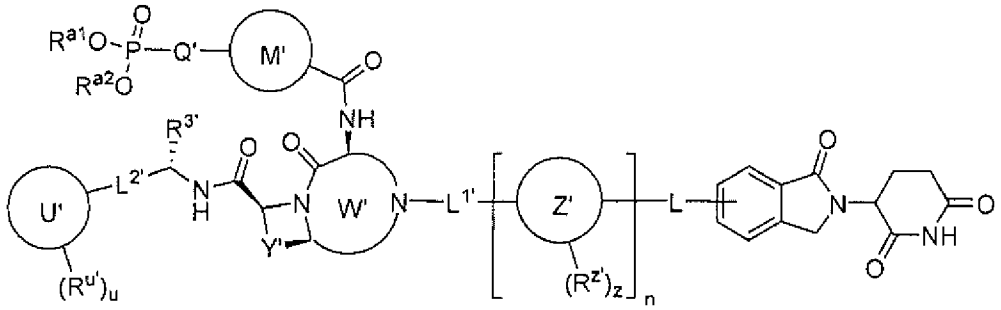
【0531】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-7**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-r''-34**化合物：



II-r''-34

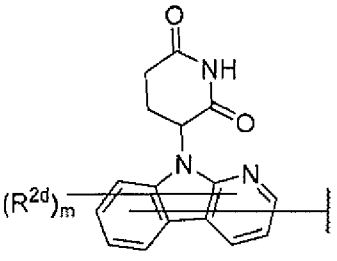
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、$L^{2'}$、環M'、環U'、環W'、環Z'、$R^{3'}$、Y'、Q'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

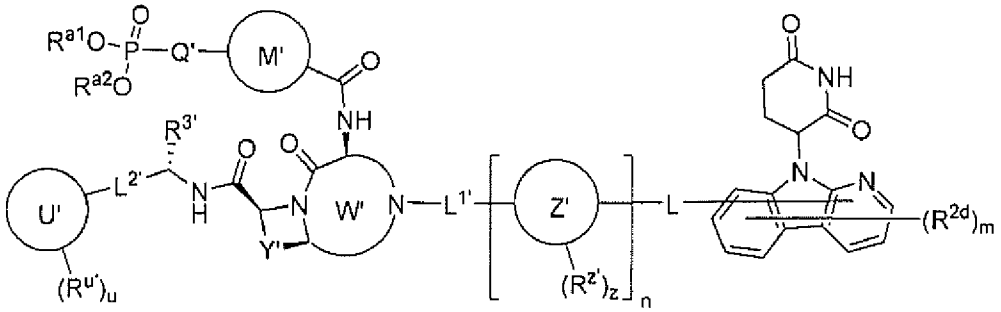
【0532】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-7**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-r''-35**化合物：



II-r''-35

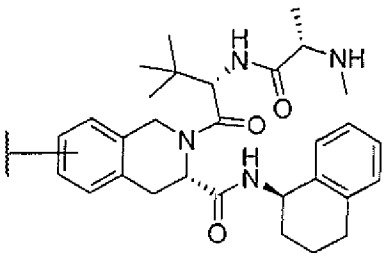
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、$L^{2'}$、環M'、環U'、環W'、環Z'、$R^{3'}$、Y'、Q'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

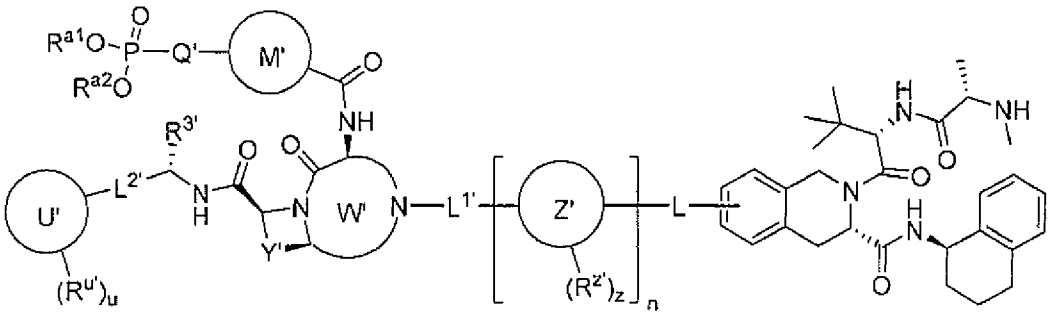
【0533】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-7**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-r''-36**化合物：



II-r''-36

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{2d}、m、L、$L^{1'}$、$L^{2'}$、環M'、環U'、環W'、環Z'、$R^{3'}$、Y'、Q'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0534】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-7**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-r''-37**化合物：

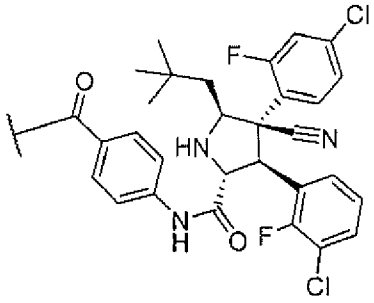


II-r''-37

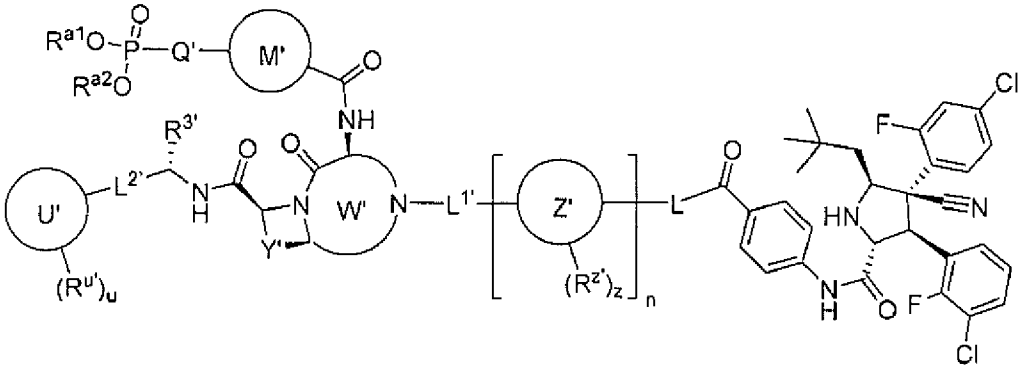
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、$L^{2'}$、環M'、環U'、環W'、環Z'、$R^{3'}$、Y'、Q'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文

實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0535】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-7**化合物，其中DIM



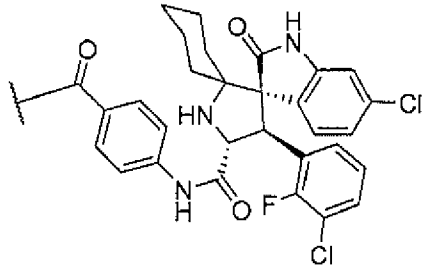
為如所示之 ，以得到式**II-r''-38**化合物：



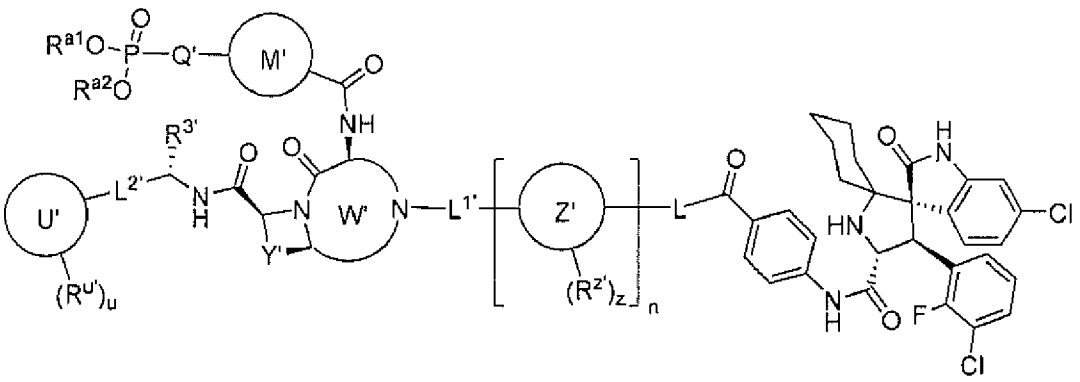
II-r''-38

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、$L^{2'}$、環M'、環U'、環W'、環Z'、$R^{3'}$、Y'、Q'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0536】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-7**化合物，其中DIM

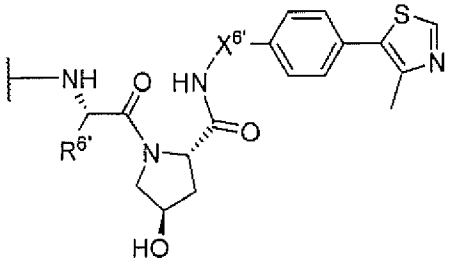


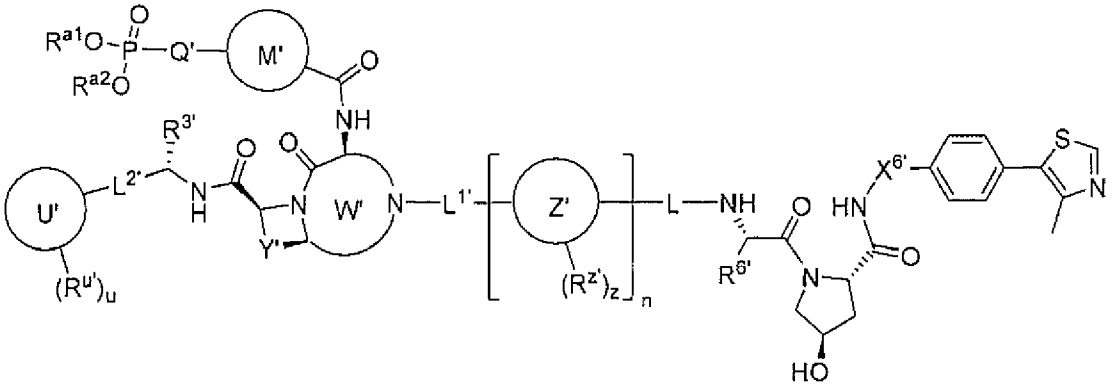
為如所示之 ，以得到式**II-r''-39**化合物：



II-r''-39

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、$L^{2'}$、環M'、環U'、環W'、環Z'、$R^{3'}$、Y'、Q'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

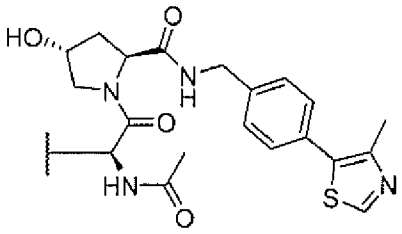
【0537】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-7**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-r''-40**化合物：

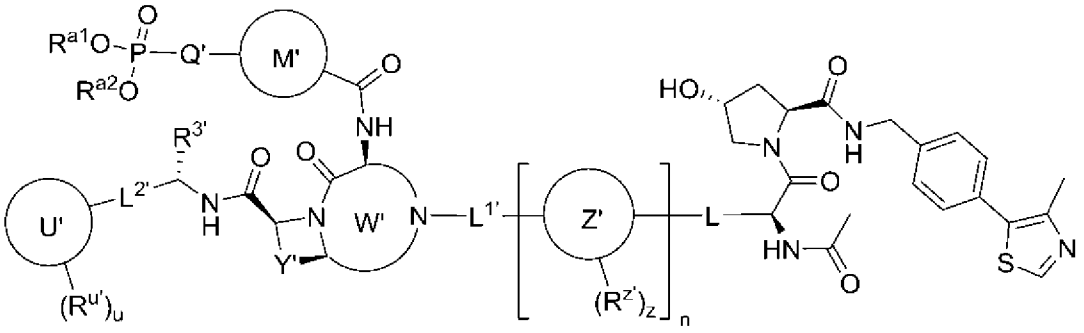


II-r''-40

或其醫藥學上可接受之鹽，其中$X^{6'}$、$R^{6'}$、L、$L^{1'}$、$L^{2'}$、環M'、環U'、環W'、環Z'、$R^{3'}$、Y'、Q'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

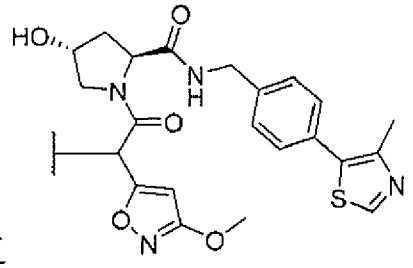
【0538】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-7**化合物，其中DIM

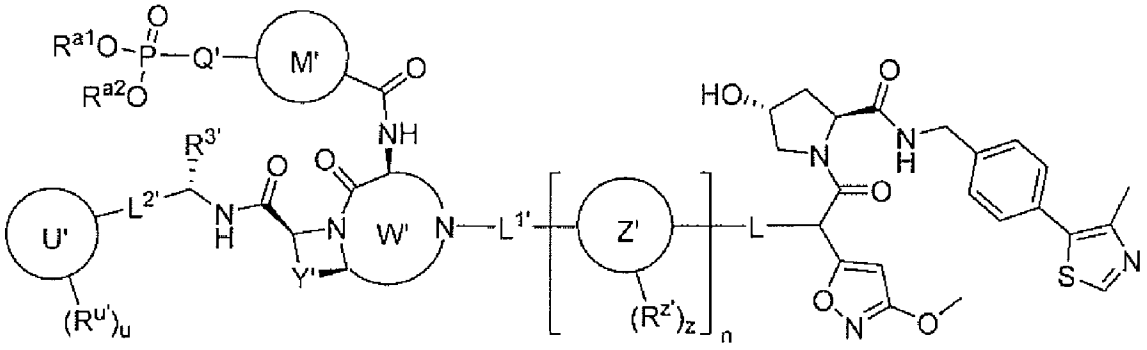
為如所示之  ，以得到式**II-r''-41**化合物：



II-r''-41

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、$L^{2'}$、環M'、環U'、環W'、環Z'、$R^{3'}$、Y'、Q'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

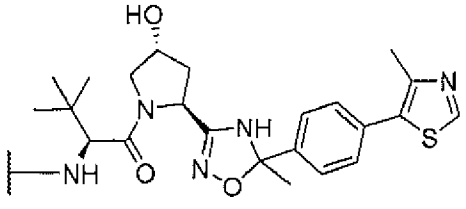
【0539】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-7**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-r''-42**化合物：

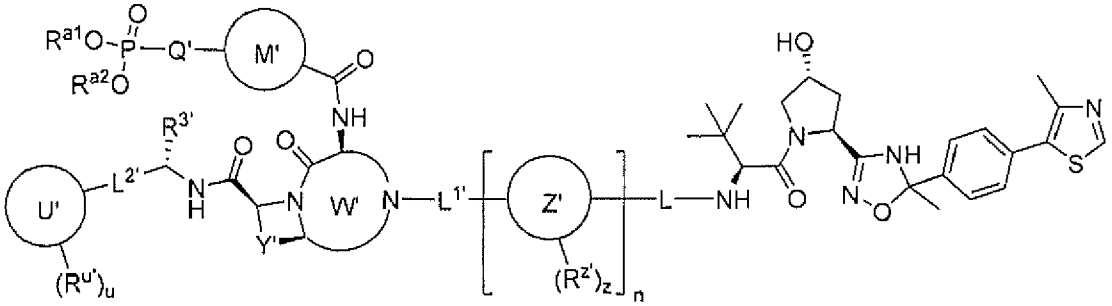


II-r''-42

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、$L^{2'}$、環M'、環U'、環W'、環Z'、$R^{3'}$、Y'、Q'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文

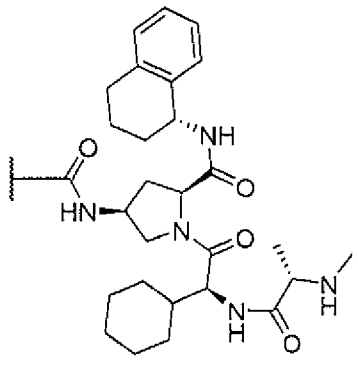
實施例中所描述，單獨及以組合形式。

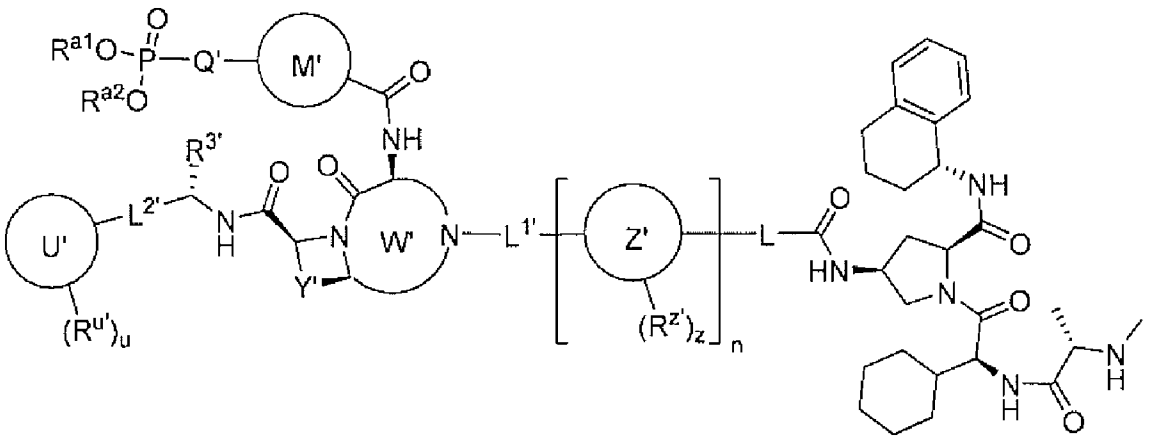
【0540】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-7**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-r''-43**化合物：



II-r''-43

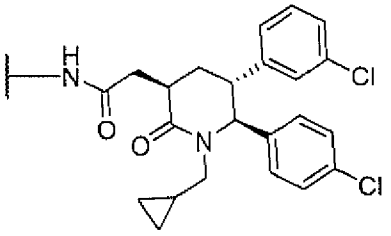
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、$L^{2'}$、環M'、環U'、環W'、環Z'、$R^{3'}$、Y'、Q'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

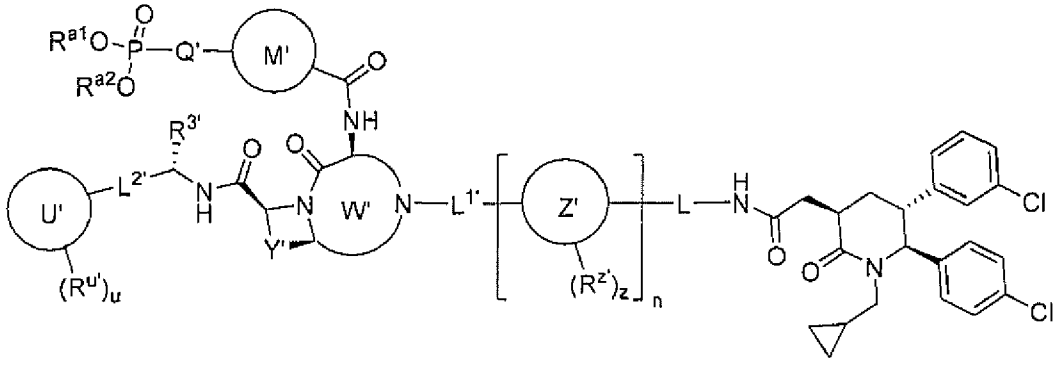
【0541】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-7**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-r''-44**化合物：



II-r''-44

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、$L^{2'}$、環M'、環U'、環W'、環Z'、$R^{3'}$、Y'、Q'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

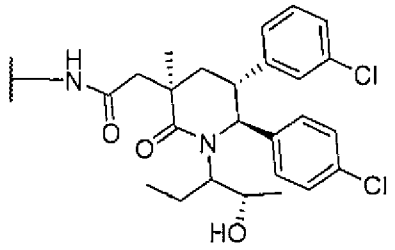
【0542】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-7**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-r''-45**化合物：

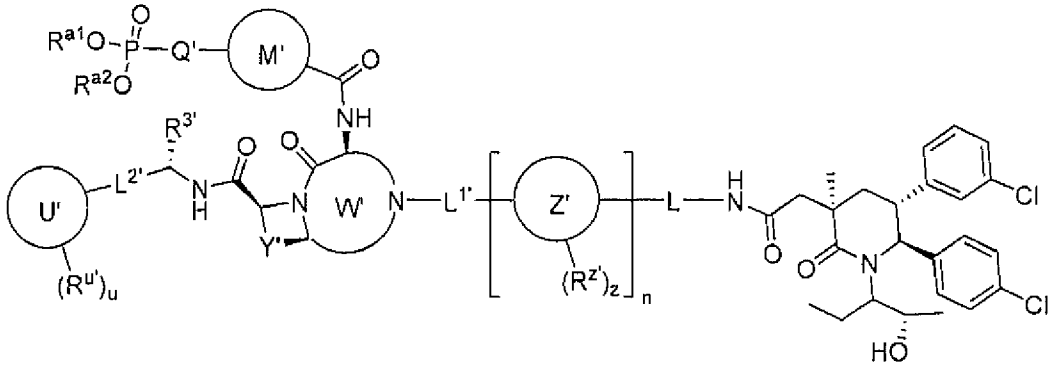


II-r''-45

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、$L^{2'}$、環M'、環U'、環W'、環Z'、$R^{3'}$、Y'、Q'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

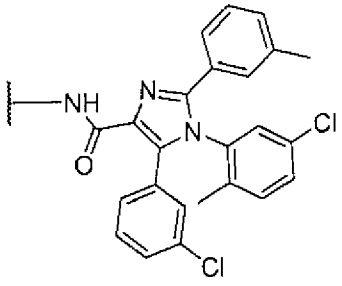
【0543】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-7**化合物，其中DIM

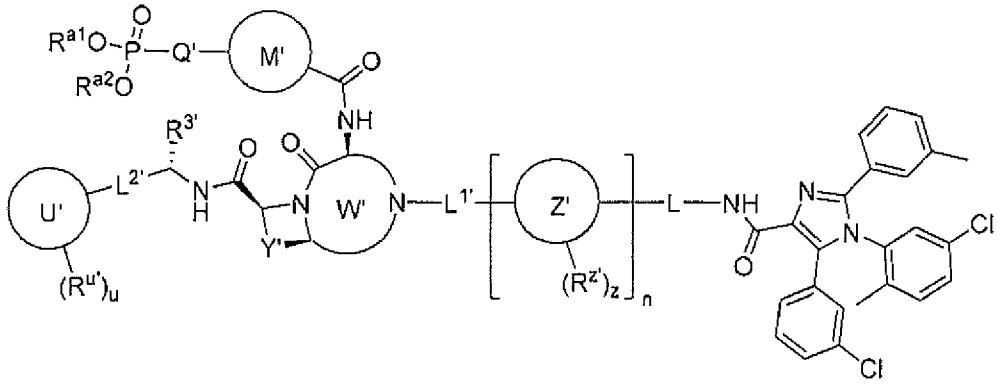
為如所示之  ，以得到式**II-r''-46**化合物：



II-r''-46

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、$L^{2'}$、環M'、環U'、環W'、環Z'、$R^{3'}$、Y'、Q'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

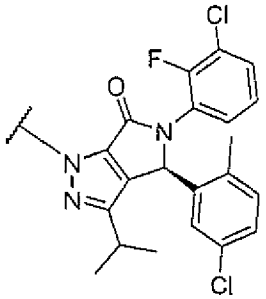
【0544】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-7**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-r''-47**化合物：

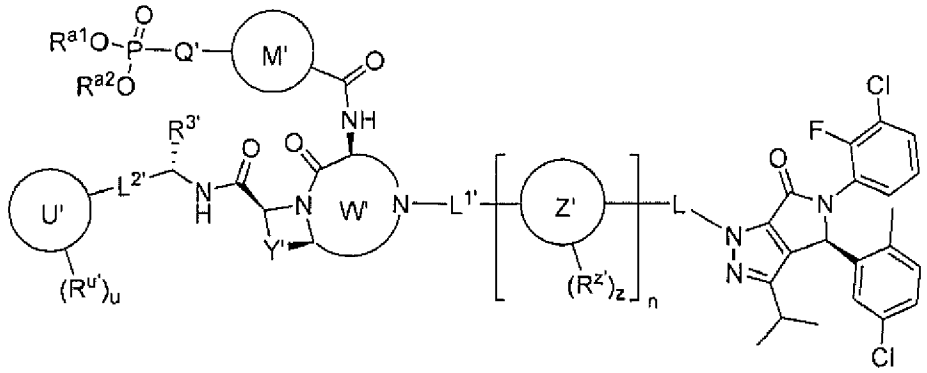


II-r''-47

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、$L^{2'}$、環M'、環U'、環W'、環Z'、$R^{3'}$、Y'、Q'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文

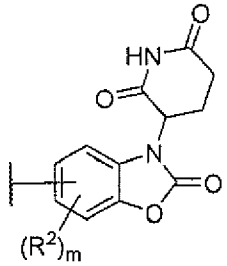
實施例中所描述，單獨及以組合形式。

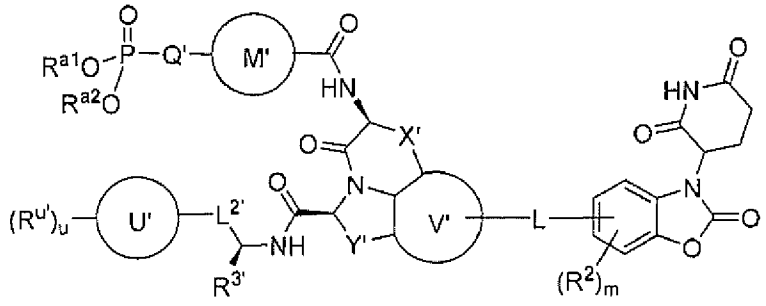
【0545】 在一些實施例中，本發明提供式**II-r''-7**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-r''-48**化合物：



II-r''-48

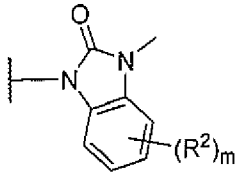
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、$L^{1'}$、$L^{2'}$、環M'、環U'、環W'、環Z'、$R^{3'}$、Y'、Q'、R^{a1}、R^{a2}、$R^{z'}$、z及n中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

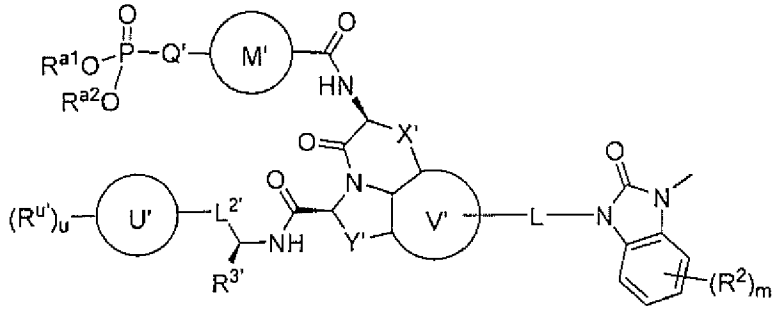
【0546】 在一些實施例中，本發明提供式**II-s''**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-s''-5**化合物：



II-s''-5

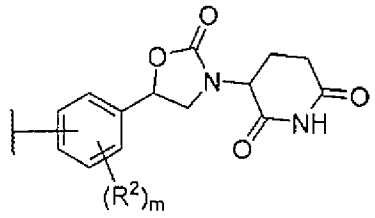
或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2、m、L、環M'、環U'、環V'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}及R^{a2}中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

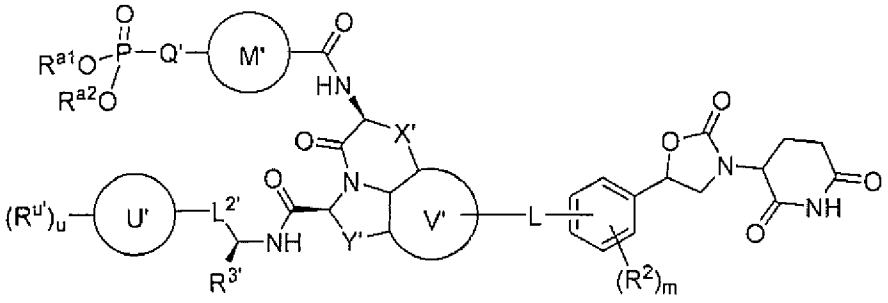
【0547】 在一些實施例中，本發明提供式**II-s''**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-s''-6**化合物：



II-s''-6

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2、m、L、環M'、環U'、環V'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}及R^{a2}中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

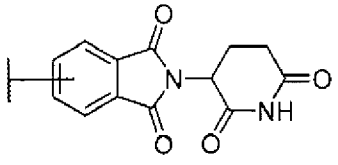
【0548】 在一些實施例中，本發明提供式**II-s''**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-s''-7**化合物：

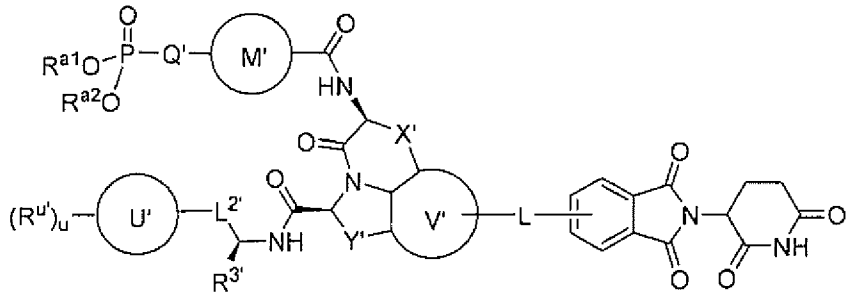


II-s''-7

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2、m、L、環M'、環U'、環V'、

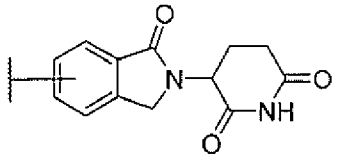
$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}及R^{a2}中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

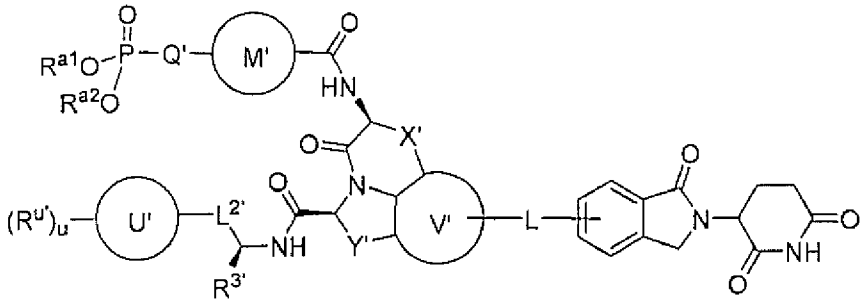
【0549】 在一些實施例中，本發明提供式**II-s''**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-s''-8**化合物：



II-s''-8

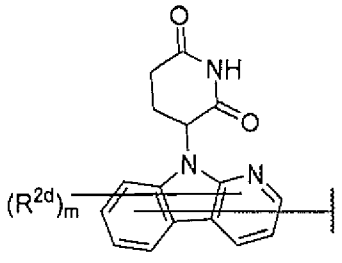
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環M'、環U'、環V'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}及R^{a2}中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

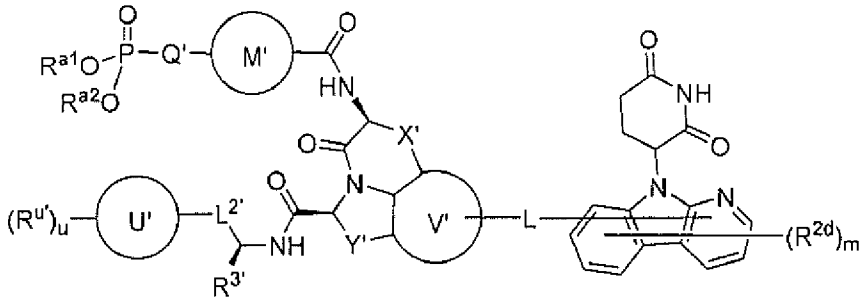
【0550】 在一些實施例中，本發明提供式**II-s''**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-s''-9**化合物：



II-s''-9

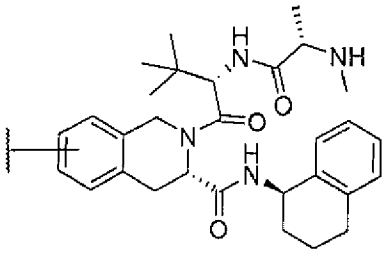
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環M'、環U'、環V'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}及R^{a2}中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

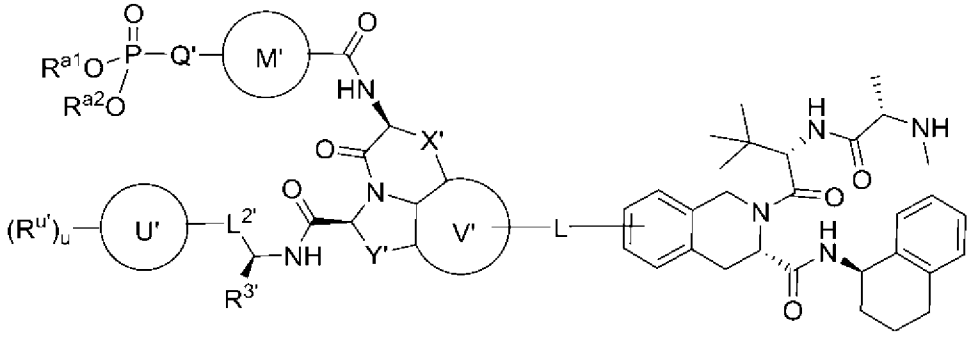
【0551】 在一些實施例中，本發明提供式**II-s''**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-s''-10**化合物：



II-s''-10

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2、m、L、環M'、環U'、環V'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}及R^{a2}中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0552】 在一些實施例中，本發明提供式**II-s''**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-s''-11**化合物：

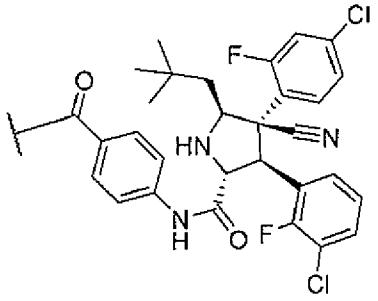


II-s''-11

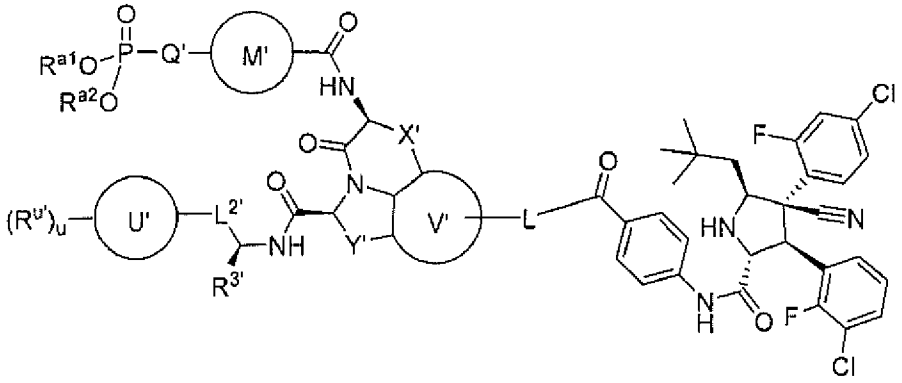
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環M'、環U'、環V'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}及R^{a2}中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨

及以組合形式。

【0553】 在一些實施例中，本發明提供式**II-s''**化合物，其中DIM為



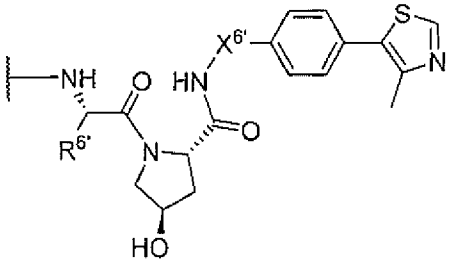
如所示之 ，以得到式**II-s''-12**化合物：



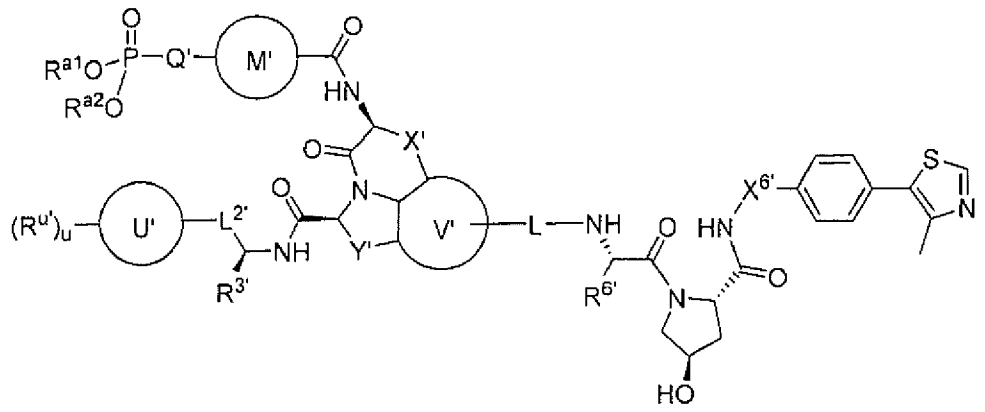
II-s''-12

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環M'、環U'、環V'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}及R^{a2}中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0554】 在一些實施例中，本發明提供式**II-s''**化合物，其中DIM為

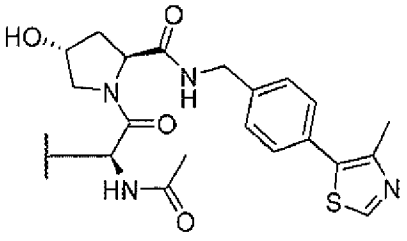


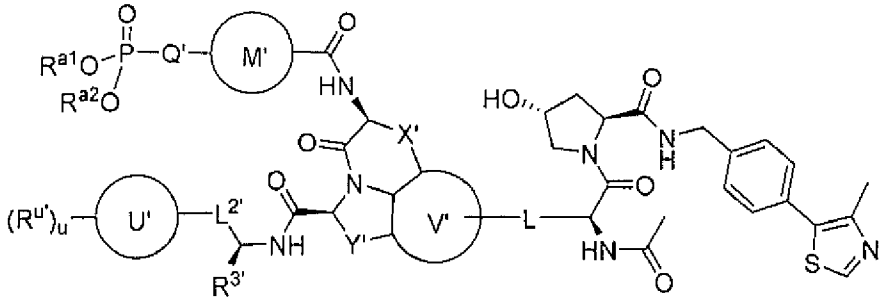
如所示之 ，以得到式**II-s''-13**化合物：



II-s''-13

或其醫藥學上可接受之鹽，其中$X^{6'}$、$R^{6'}$、L、環M'、環U'、環V'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}及R^{a2}中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

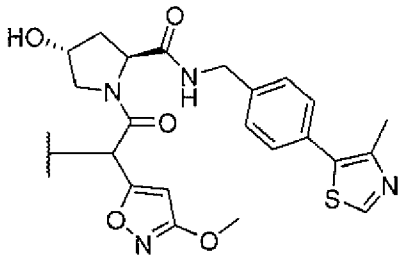
【0555】 在一些實施例中，本發明提供式**II-s''**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-s''-14**化合物：

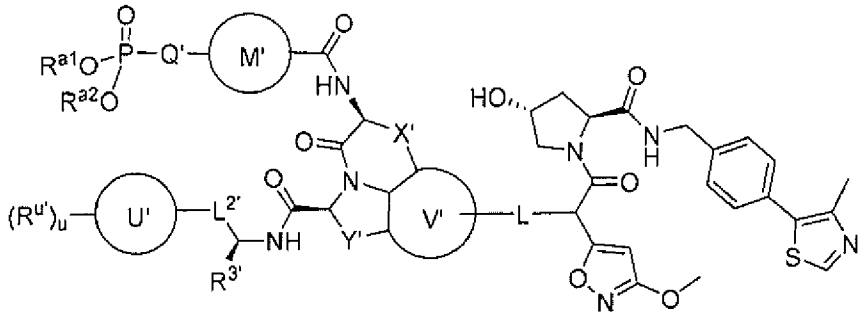


II-s''-14

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環M'、環U'、環V'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}及R^{a2}中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

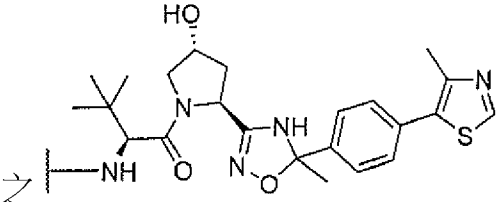
【0556】 在一些實施例中，本發明提供式**II-s''**化合物，其中DIM為

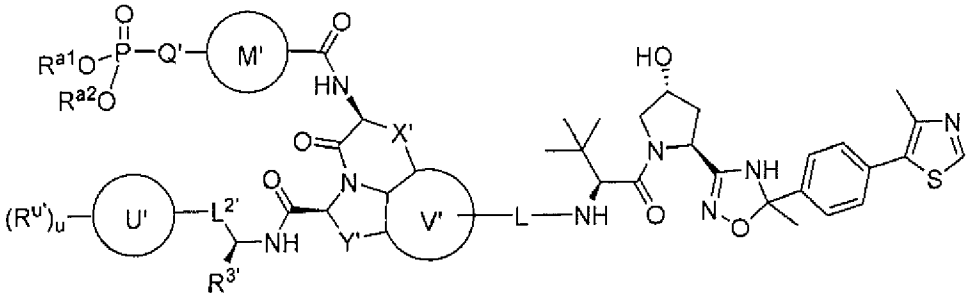
如所示之  ，以得到式**II-s''-15**化合物：



II-s''-15

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環M'、環U'、環V'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}及R^{a2}中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

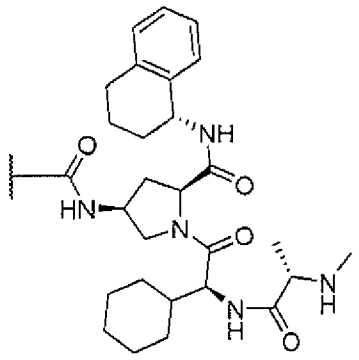
【0557】 在一些實施例中，本發明提供式**II-s''**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-s''-16**化合物：

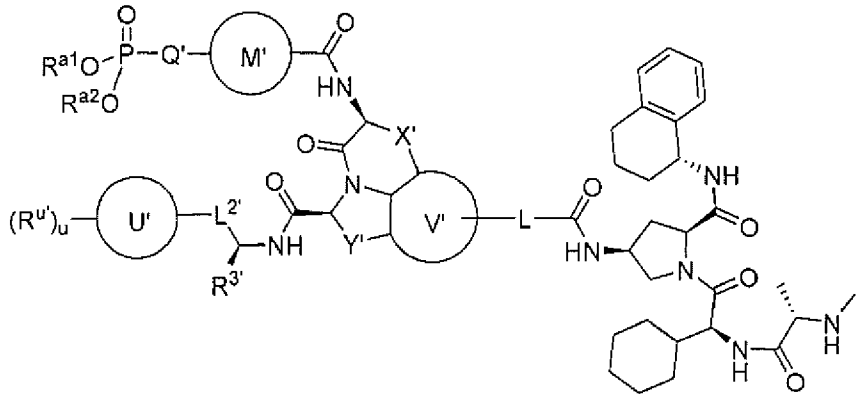


II-s''-16

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環M'、環U'、環V'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}及R^{a2}中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0558】 在一些實施例中，本發明提供式**II-s''**化合物，其中DIM為

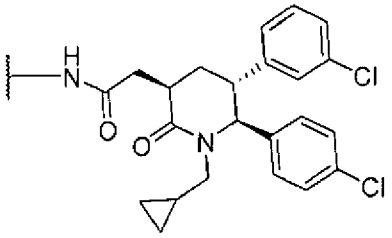
如所示之  ，以得到式**II-s''-17**化合物：

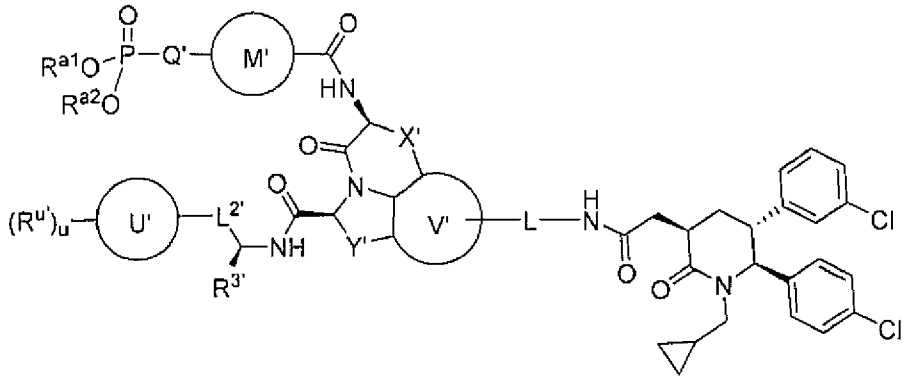


II-s''-17

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環M'、環U'、環V'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}及R^{a2}中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0559】 在一些實施例中，本發明提供式**II-s''**化合物，其中DIM為

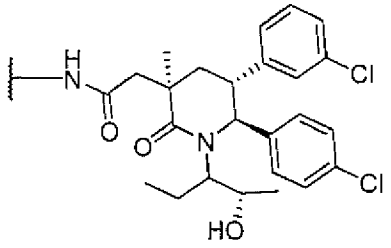
如所示之  ，以得到式**II-s''-18**化合物：



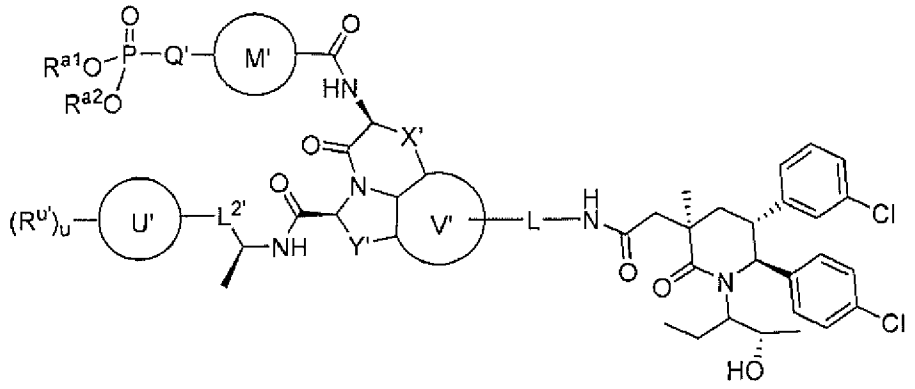
II-s''-18

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環M'、環U'、環V'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}及R^{a2}中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0560】 在一些實施例中，本發明提供式**II-s''**化合物，其中DIM為



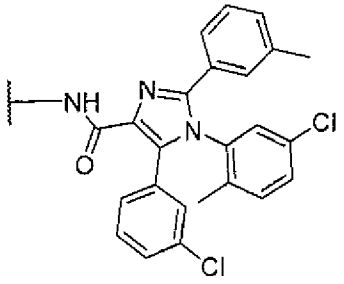
如所示之 ，以得到式**II-s''-19**化合物：



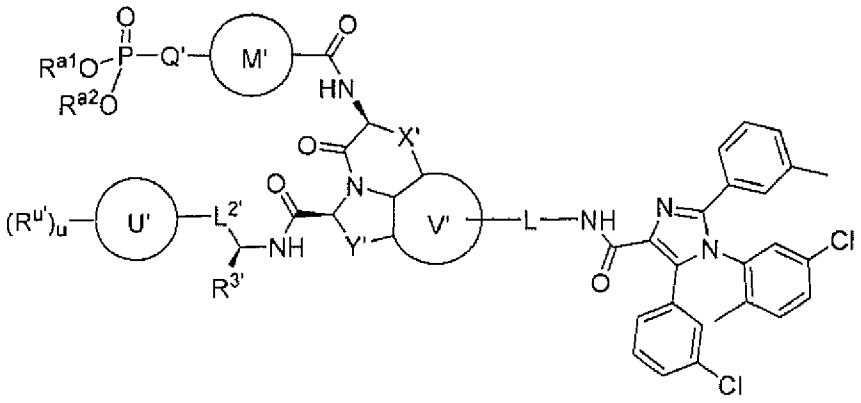
II-s''-19

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環M'、環U'、環V'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}及R^{a2}中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0561】 在一些實施例中，本發明提供式**II-s''**化合物，其中DIM為

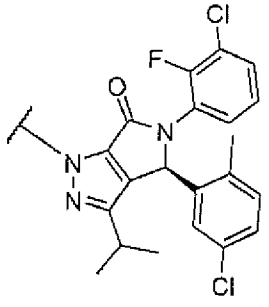


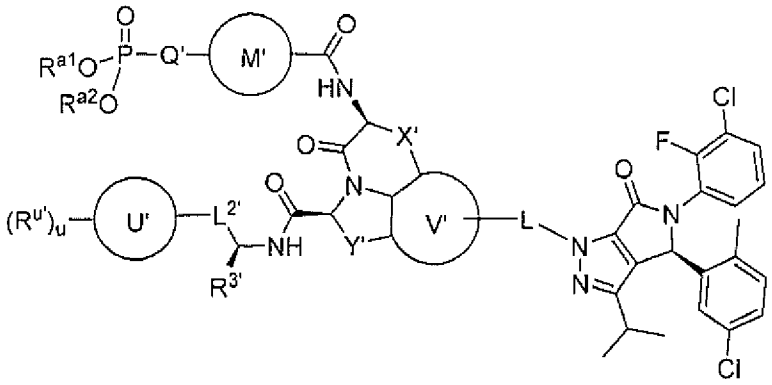
如所示之 ，以得到式**II-s''-20**化合物：



II-s''-20

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環M'、環U'、環V'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}及R^{a2}中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0562】 在一些實施例中，本發明提供式**II-s''**化合物，其中DIM為如所示之  ，以得到式**II-s''-21**化合物：

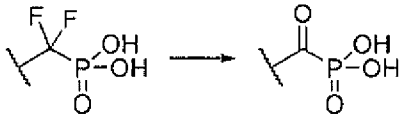


II-s''-21

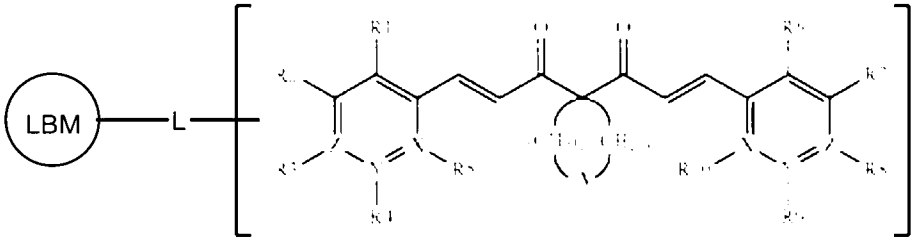
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環M'、環U'、環V'、$R^{3'}$、Q'、X'、Y'、R^{a1}及R^{a2}中之每一者如上文所定義及本文實施例中所描述，單獨及以組合形式。

【0563】 不限於任何特定理論，本發明包括式**I**及式**II**化合物之前

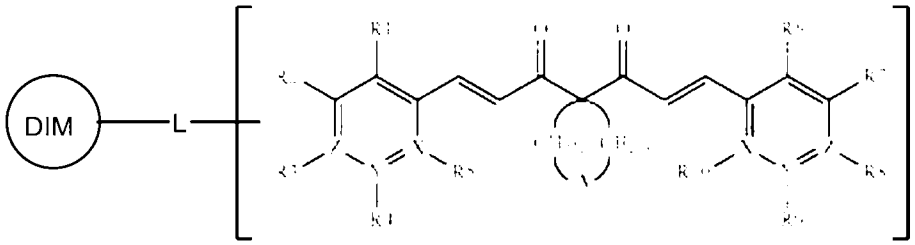
藥。確立的是前藥方法(其中化合物衍生為適合於調配及/或投與之形式，接著作為藥物活體內釋放)已成功地用於短暫(例如生物可逆地)改變化合物之物理化學特性(參見H. Bundgaard編，「Design of Prodrugs」，Elsevier, Amsterdam, (1985)；R. B. Silverman，「The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action」，Academic Press, San Diego, 第8章, (1992)；K. M. Hillgren等人，*Med. Res. Rev.*, 15, 83 (1995))。

【0564】一般熟習此項技術者應瞭解，上文所述之二氟膦酸酯部分可活體內轉化為膦酸酮部分，例如  。

【0565】在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-aw**或**II-t**化合物：



I-aw

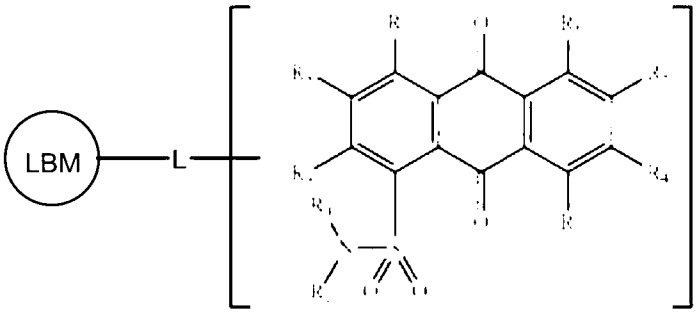


II-t

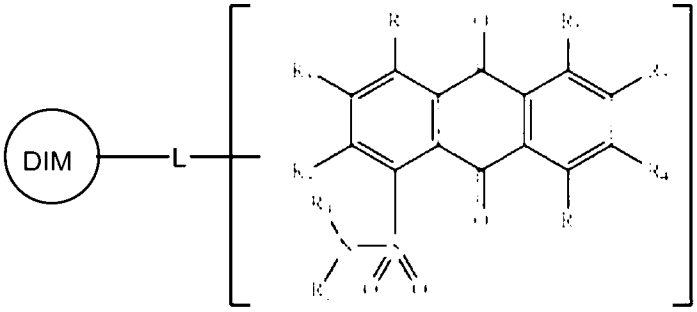
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、A、Z、X、Y、a及b中之每一者如各自以全文引用的方式併入

本文中之WO 2010/121007及US 2012/0053208中所描述及定義。

【0566】 在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-ax**或**II-u**化合物：



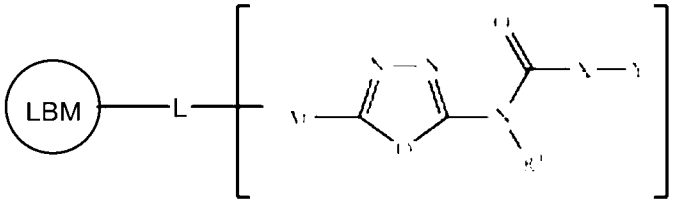
I-ax



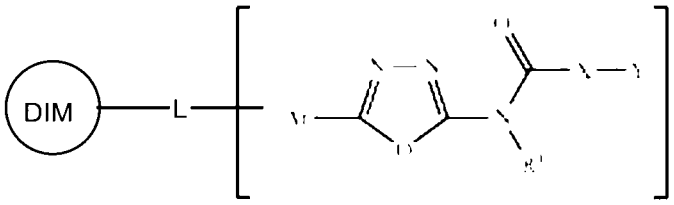
II-u

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8及R_9中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2011/066263、WO 2012/097351及US 8,883,749中所描述及定義。

【0567】 在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-ay**或**II-v**化合物：



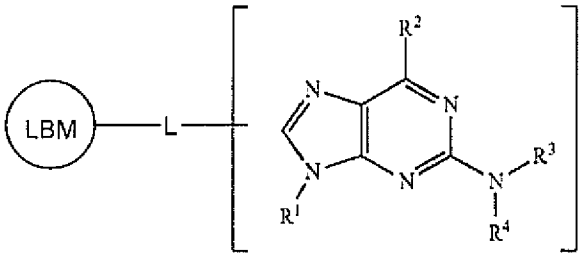
I-ay



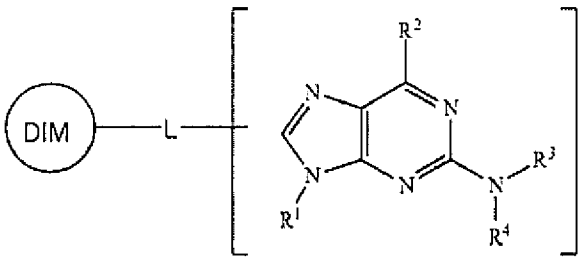
II-v

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R_1、Ar、X及Y中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2011/081205及US 2012/302524中所描述及定義。

【0568】在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-az**或**II-w**化合物：



I-az

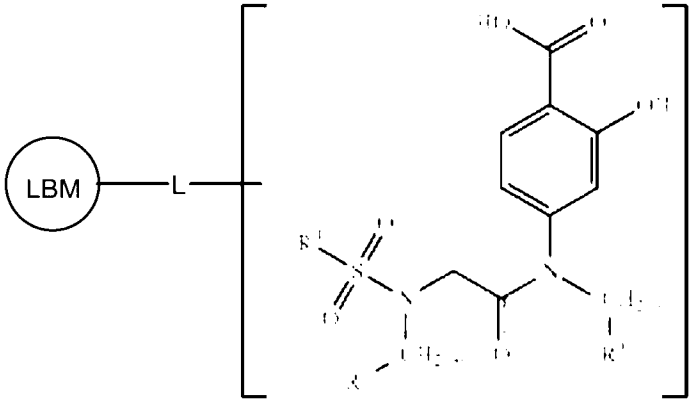


II-w

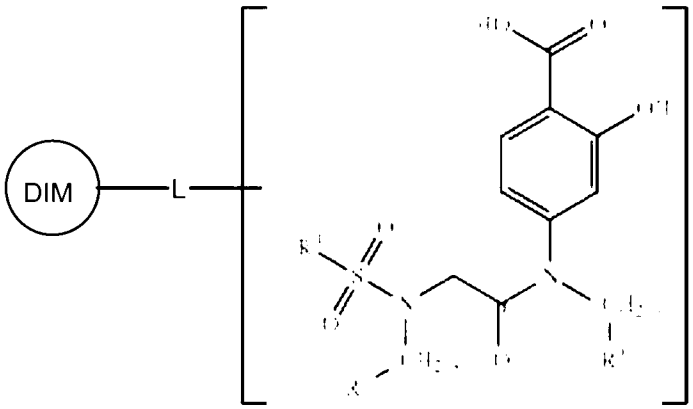
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R_1、R_2、R_3及R_4中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2011/163424及US 2013/0172340中所描

述及定義。

【0569】在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-aaa**或**II-x**化合物：



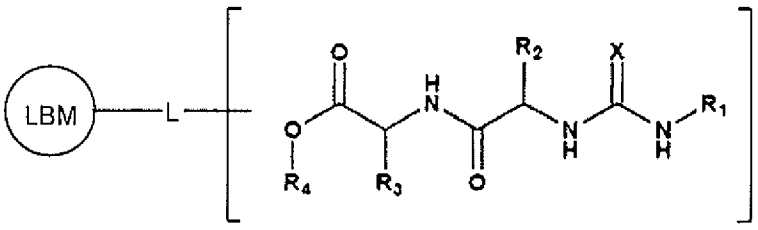
I-aaa



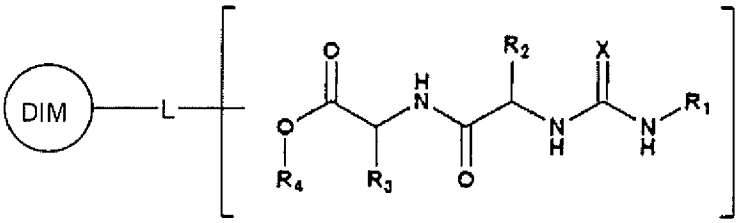
II-x

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R_1、R_2、R_3及R_4中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2012/018868及US 2013/0225621中所描述及定義。

【0570】在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-aab**或**II-y**化合物：



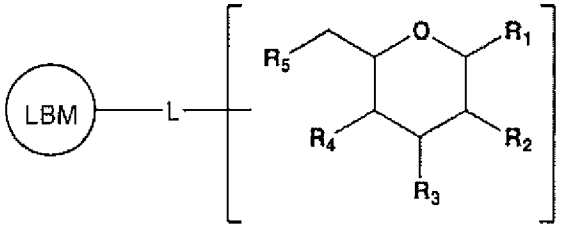
I-aab



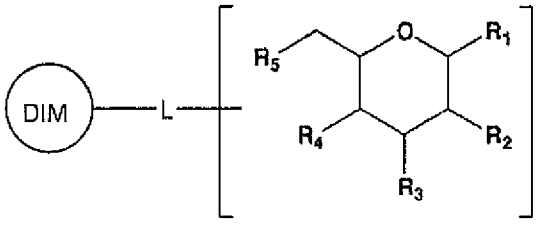
II-y

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R_1、R_2、R_3、R_4及X中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2012/078982中所描述及定義。

【0571】在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-aac**或**II-z**化合物：



I-aac

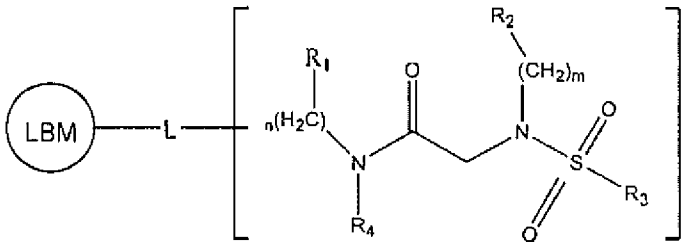


II-z

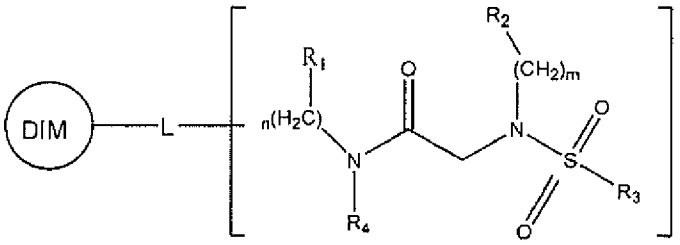
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R_1、R_2、R_3、R_4及R_5中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2012/142615中所描述及定義。

【0572】在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中

STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-aad**或**II-aa**化合物：



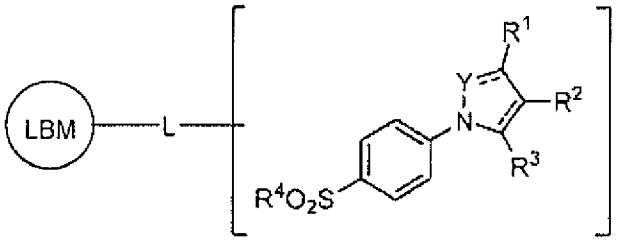
I-aad



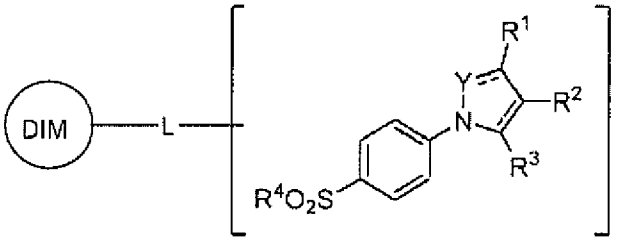
II-aa

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R_1、R_2、R_3、R_4、m及n中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2013/177534及US 2015/0158894中所描述及定義。

【0573】在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-aae**或**II-bb**化合物：



I-aae

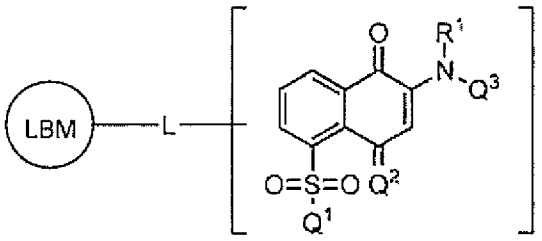


II-bb

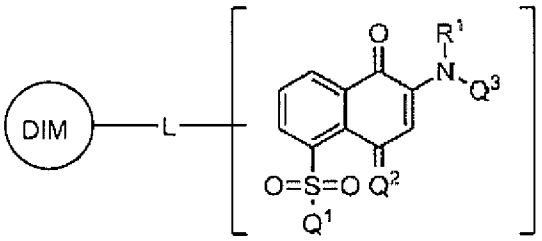
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本

文實施例中所描述，且其中變數R_1、R_2、R_3、R_4、Y及---中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2013/187965及US 2015/0166484中所描述及定義。

【0574】在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-aaf**或**II-cc**化合物：



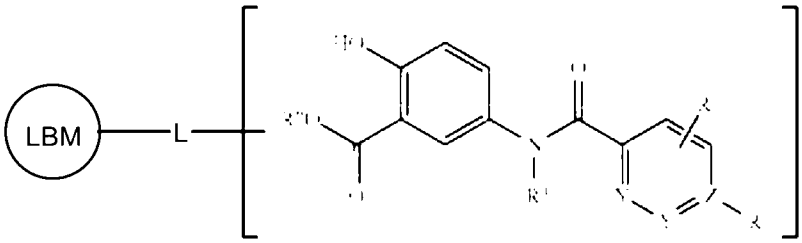
I-aaf



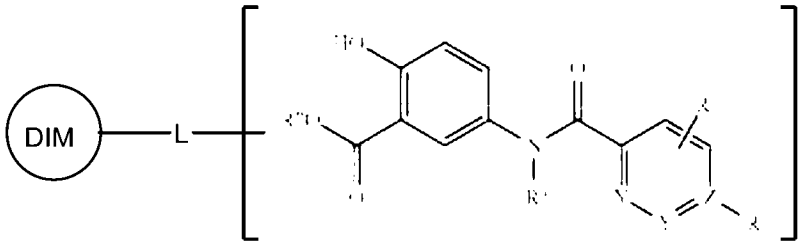
II-cc

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數Q^1、Q^2、Q^3及R^1中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2014/028909及US 2015/0232434中所描述及定義。

【0575】在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-aag**或**II-dd**化合物：



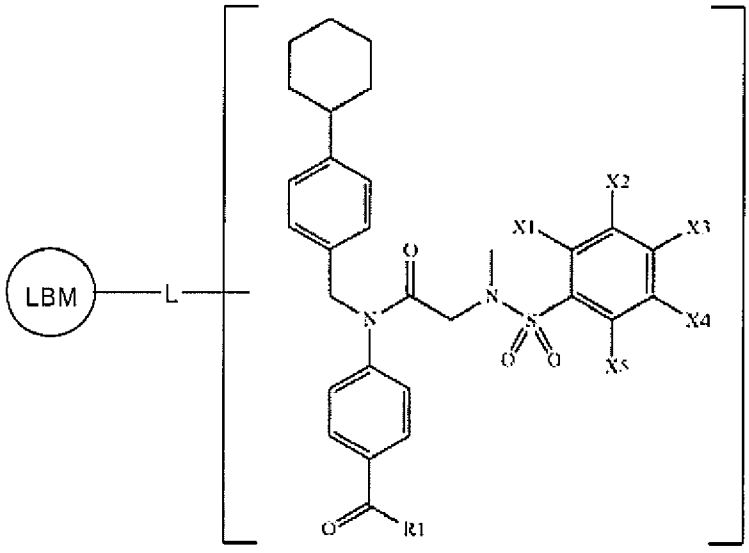
I-aag



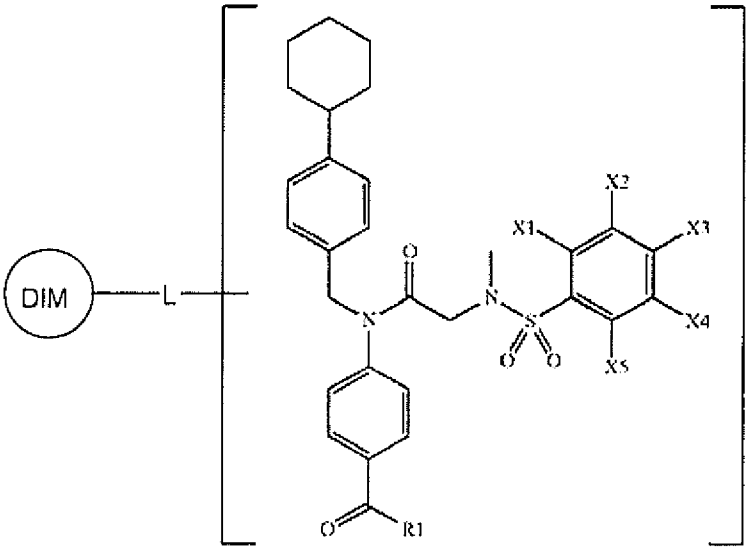
I-dd

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R^1、R^2、R^3、R^6、Z及Y中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2014/070859及US 2015/0259366中所描述及定義。

【0576】在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-aah**或**II-ee**化合物：



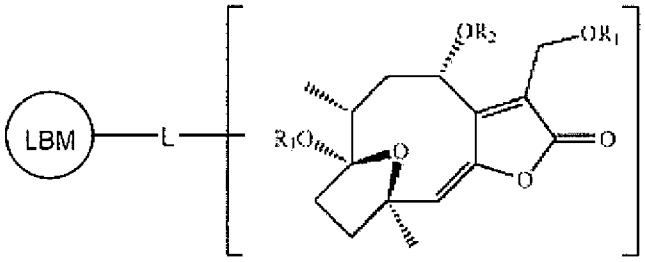
I-aah



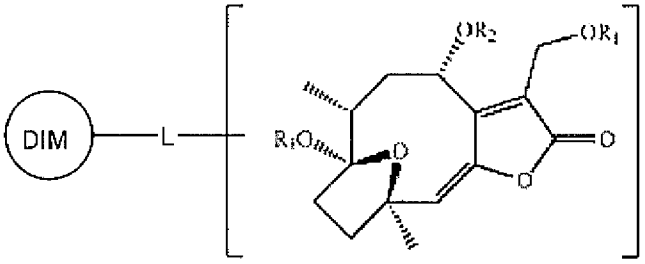
II-cc

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R1、X1、X2、X3、X4及X5中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2014/153495及US 2016/0068478中所描述及定義。

【0577】在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-aai**或**II-ff**化合物：



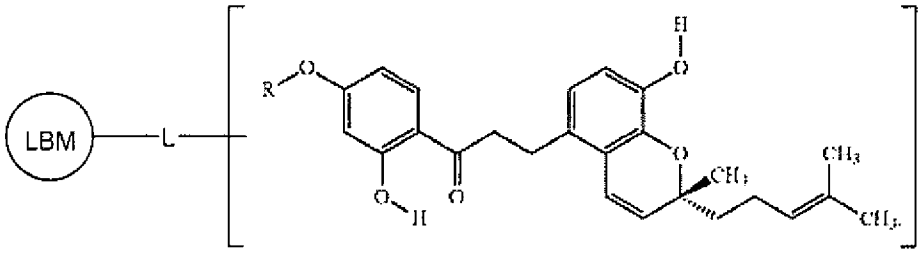
I-aai



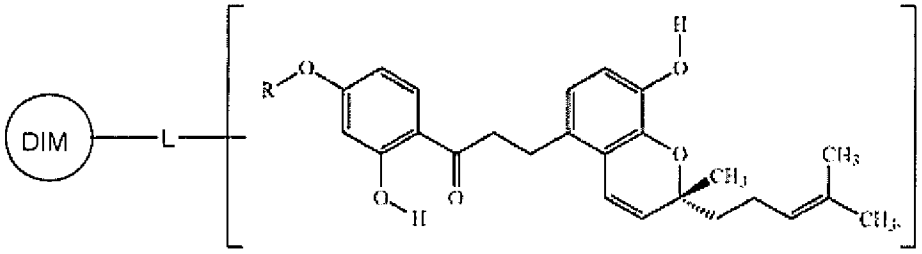
II-gg

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R_1、R_2及R_3中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2014/205416及US 2016/0137663中所描述及定義。

【0578】在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-aaj**或**II-hh**化合物：



I-aaj

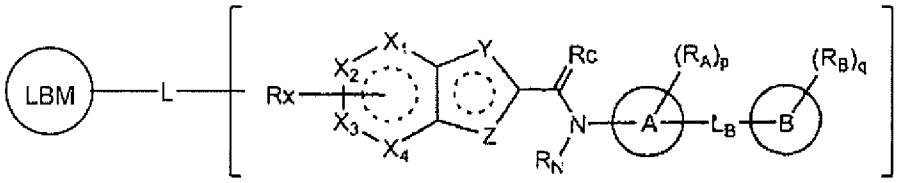


II-hh

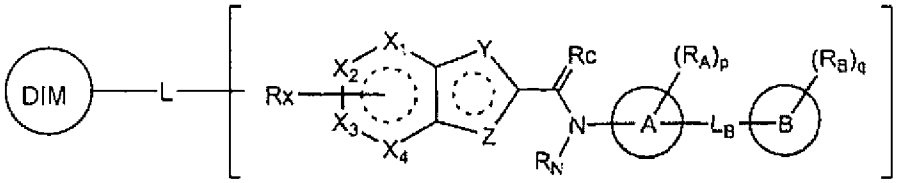
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本

文實施例中所描述，且其中變數R中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之US 2016/0060239中所描述及定義。

【0579】在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-aak**或**II-ii**化合物：



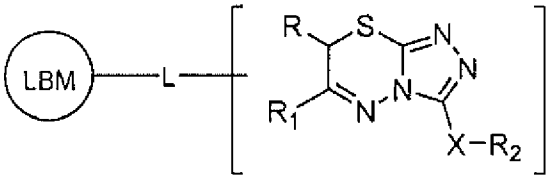
I-aak



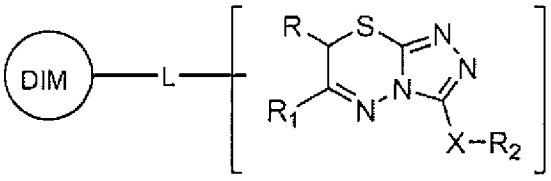
II-ii

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數環A、環B、X_1、X_2、X_3、X_4、Y、Z、R_A、R_B、R_C、R_N、R_X、L_B、p、q及═中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2016/089060及US 2017/0320889中所描述及定義。

【0580】在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-aal**或**II-jj**化合物：



I-aal

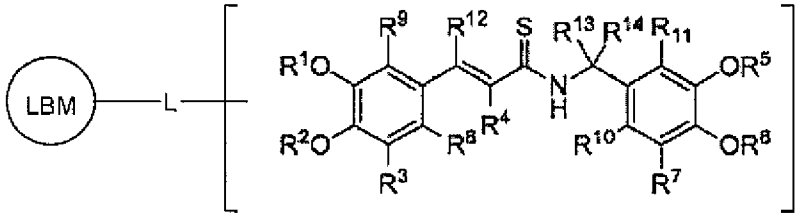


II-jj

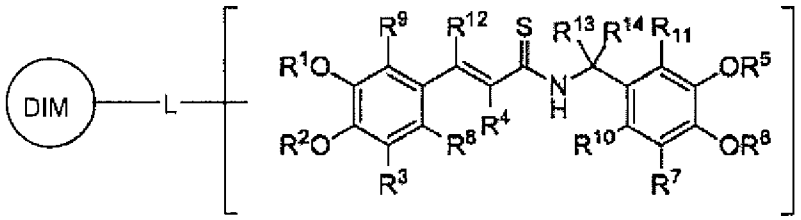
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本

文實施例中所描述，且其中變數R_1及R_2中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2016/115455中所描述及定義。

【0581】在某些實施例中，本發明提供式**I或**式**II**化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-aam**或**II-kk**化合物：



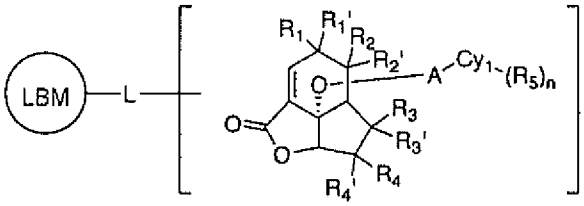
I-aam



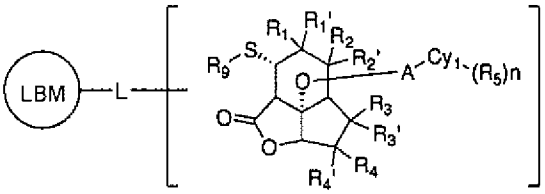
II-kk

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2016/125169及US 2018/0028475中所描述及定義。

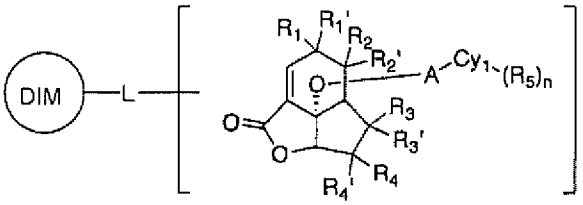
【0582】在某些實施例中，本發明提供式**I或**式**II**化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-aan-1**、**I-aan-2**、**II-ll-1**或**II-ll-2**化合物：



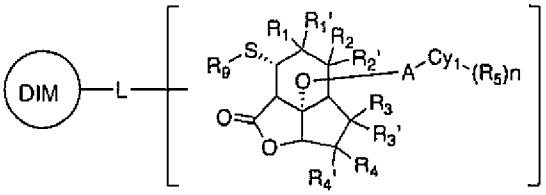
I-aan-1



I-aan-2



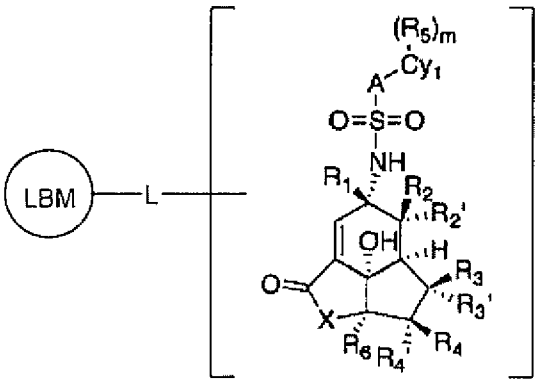
II-ll-1



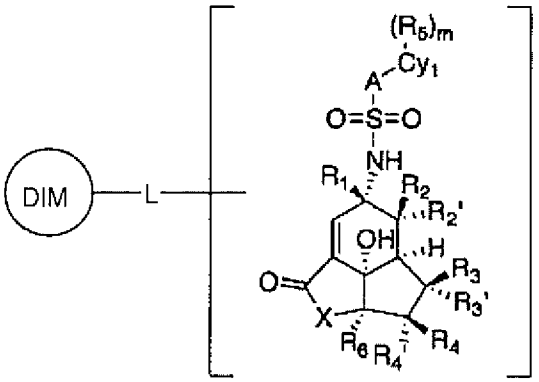
II-ll-2

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2016/193332及US 2018/0155360中所描述及定義。

【0583】在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-aao**或**II-mm**化合物：



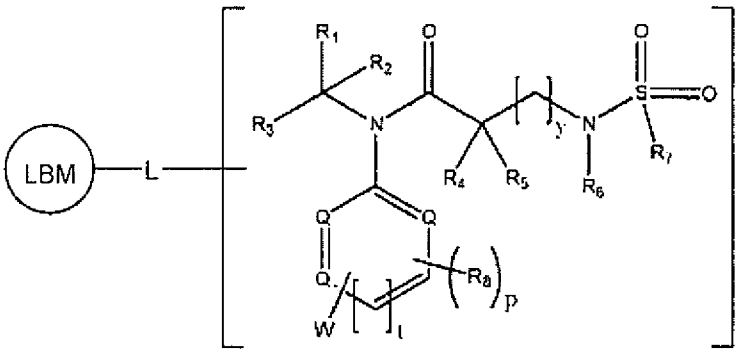
I-aao



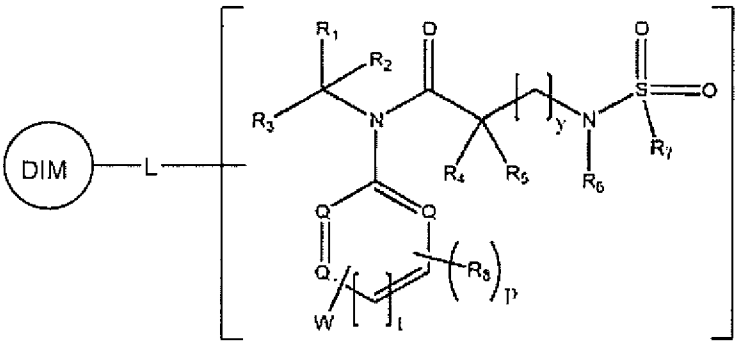
II-mm

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R_1、R_2、R_2'、R_3、R_3'、R_4、R_4'、R_5、R_6、A、X、Cy_1及m中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2018/104295中所描述及定義。

【0584】在某些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**I-aap**或**II-nn**化合物：



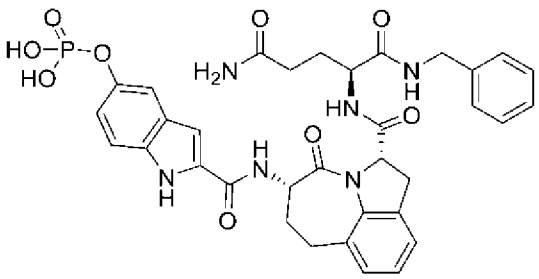
I-aap



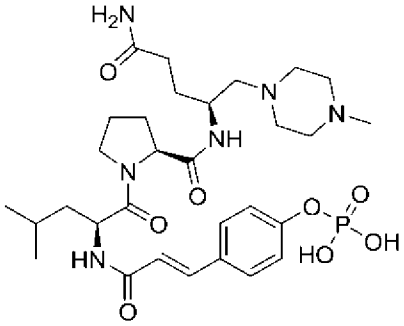
II-nn

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM或DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、Q、W、t、p及y中之每一者如各自以全文引用的方式併入本文中之WO 2018/136935中所描述及定義。

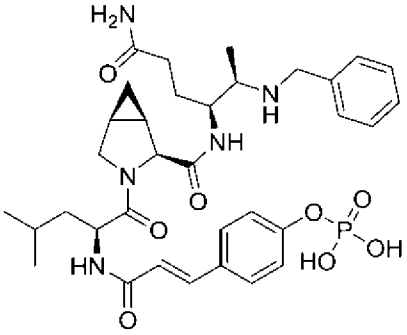
【0585】 在一些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中STAT為選自Dhanik, A.等人 *Binding Modes of Peptidomimetics Designed to Inhibit STAT3*, PLoS ONE 2012, 7(12):e51603中所述之化合物的STAT3結合部分，諸如：



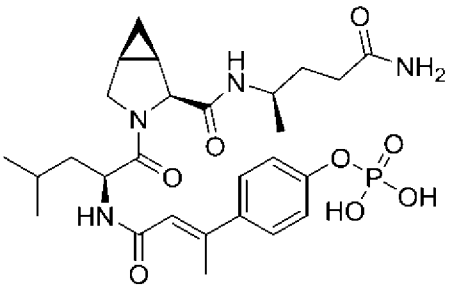
I-aaq-1



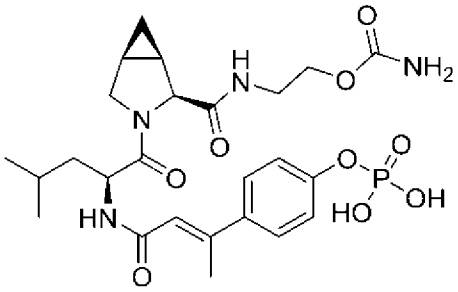
I-aaq-2



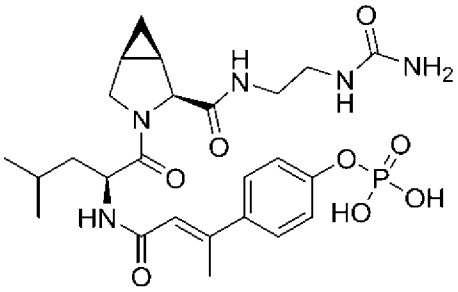
I-aaq-3



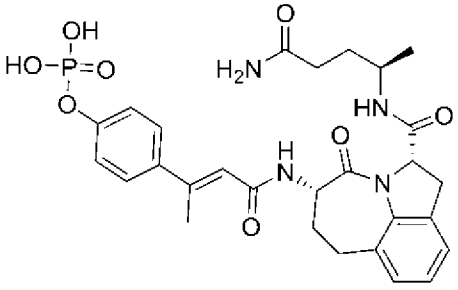
I-aaq-4



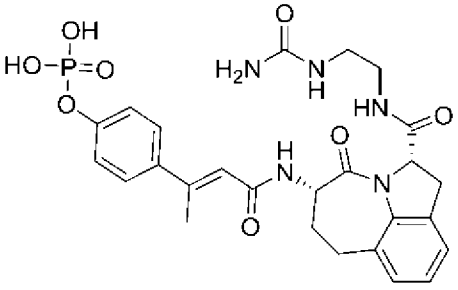
I-aaq-5



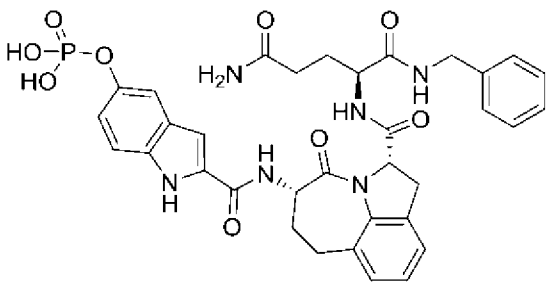
I-aaq-6



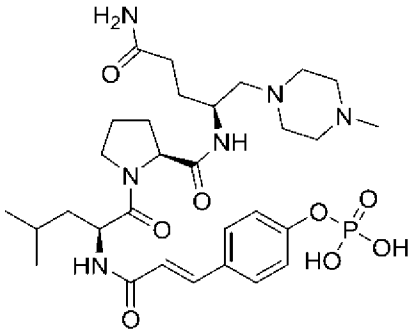
I-aaq-7



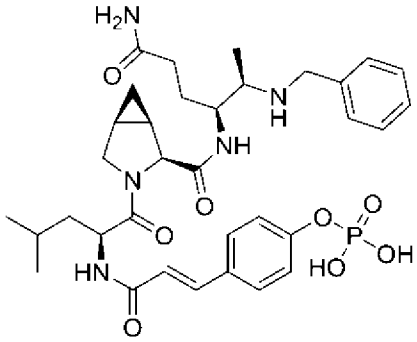
I-aaq-8



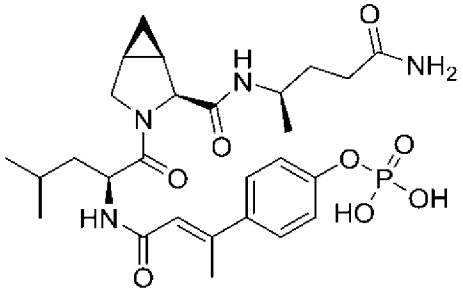
II-oo-1



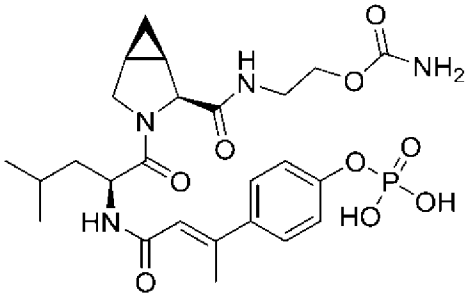
II-oo-2



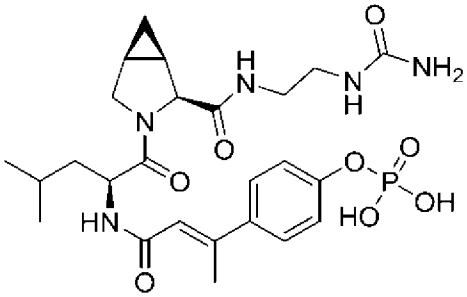
II-oo-3



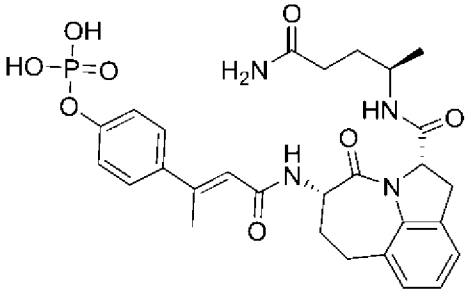
II-oo-4



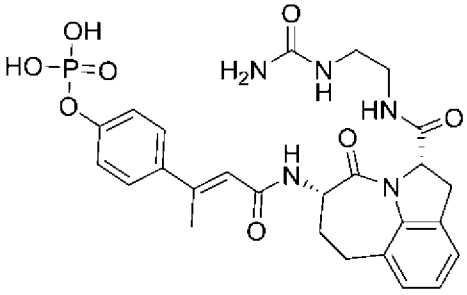
II-oo-5



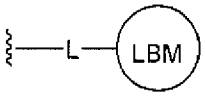
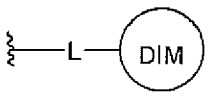
II-oo-6



II-oo-7

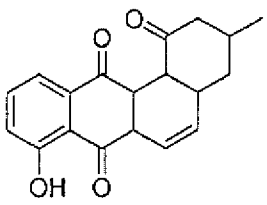


II-oo-8

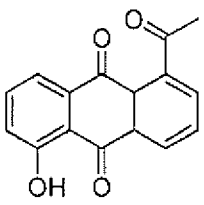
或其醫藥學上可接受之鹽，其中  或  連接至可修飾碳、氧或氮原子。

【0586】在一些實施例中，本發明提供式I 或式II化合物，其中

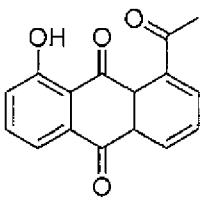
STAT為選自Morlacchi, P.等人 *Targeting SH2 domains in breast cancer*, Future Med. Chem. 2014, 6(7):1909中所述之化合物的STAT3結合部分，諸如：



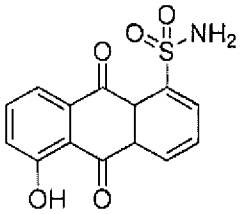
I-aar-1



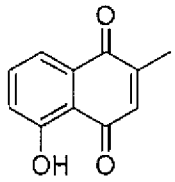
I-aar-2



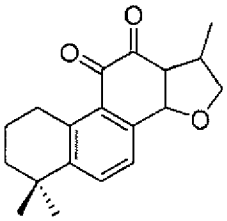
I-aar-3



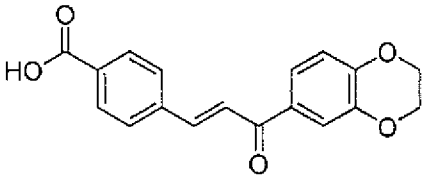
I-aar-4



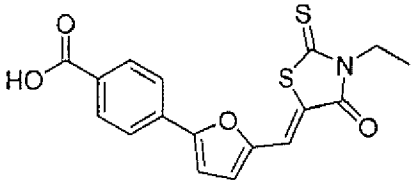
I-aar-5



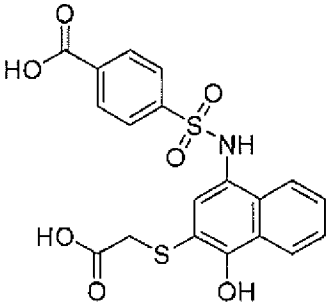
I-aar-6



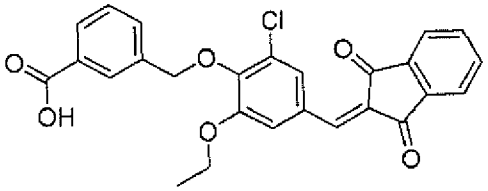
I-aar-7



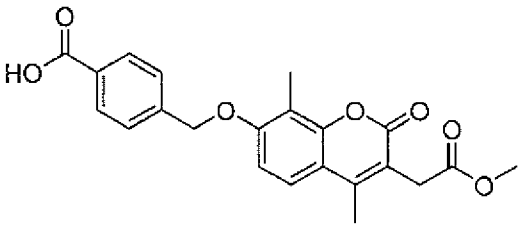
I-aar-8



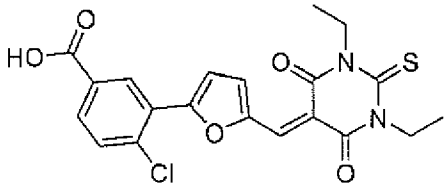
I-aar-9



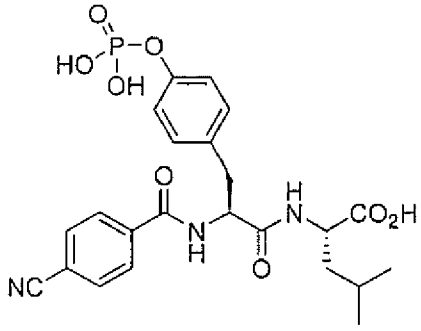
I-aar-10



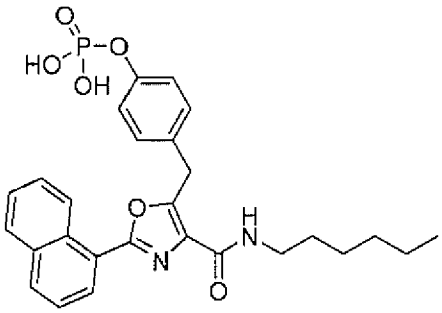
I-aar-11



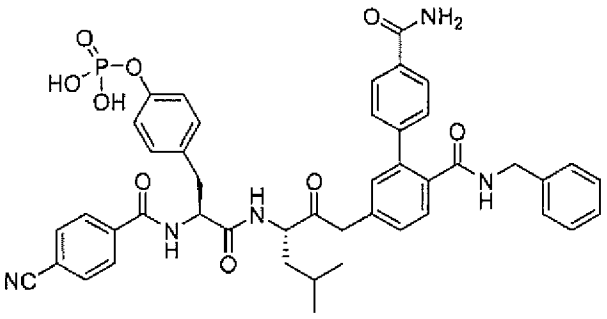
I-aar-12



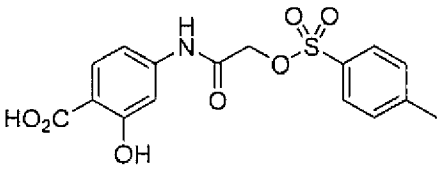
I-aar-13



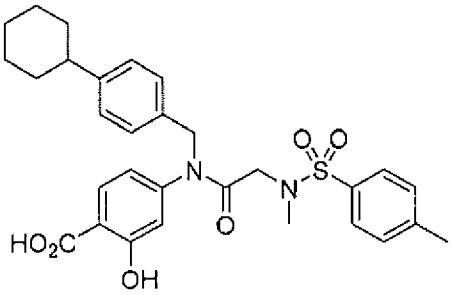
I-aar-14



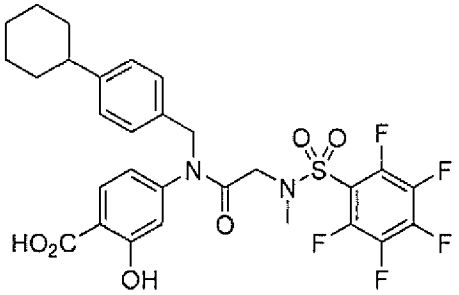
I-aar-15



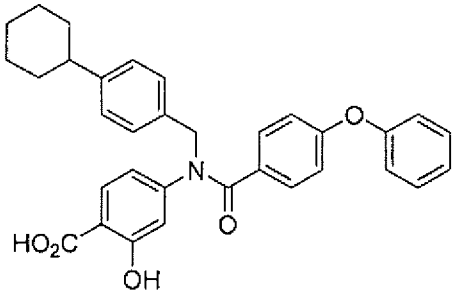
I-aar-16



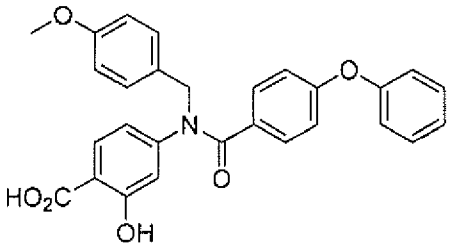
I-aar-17



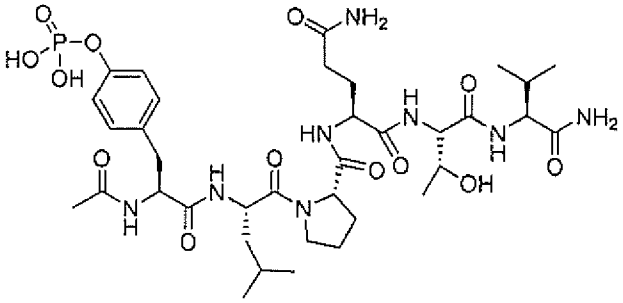
I-aar-18



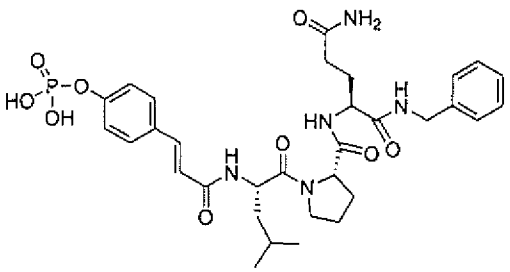
I-aar-19



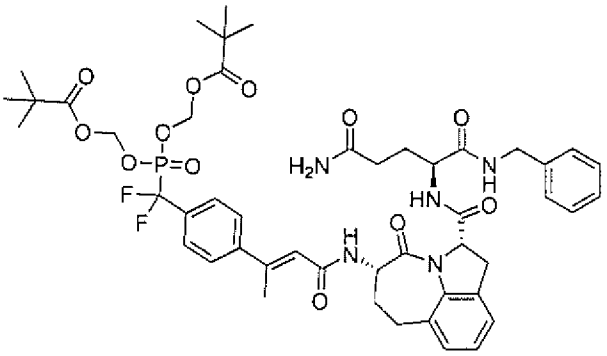
I-aar-20



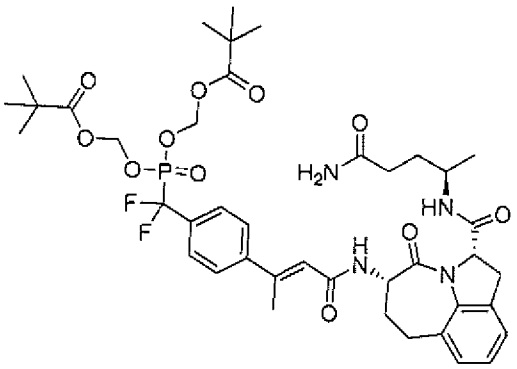
I-aar-21



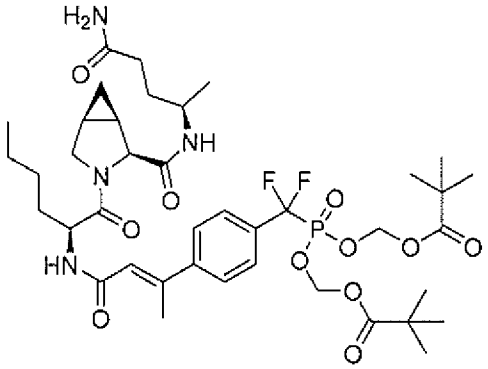
I-aar-22



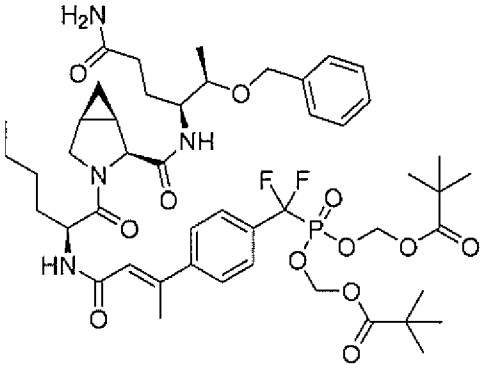
I-aar-23



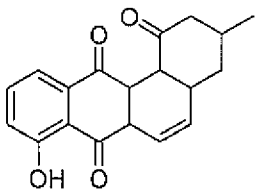
I-aar-24



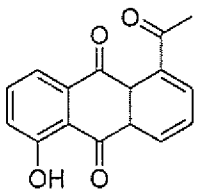
I-aar-25



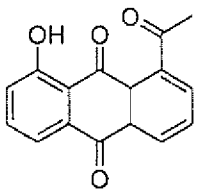
I-aar-26



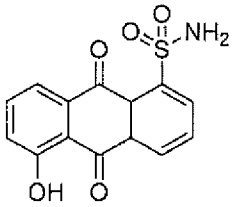
II-pp-1



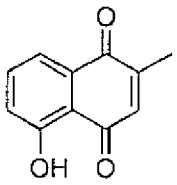
II-pp-2



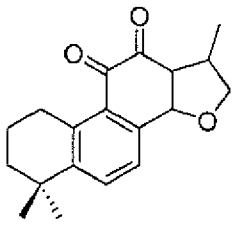
II-pp-3



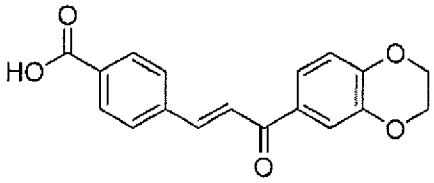
II-pp-4



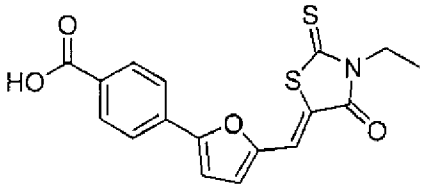
II-pp-5



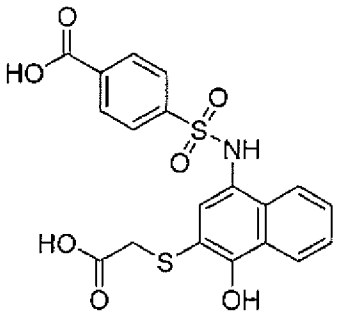
II-pp-6



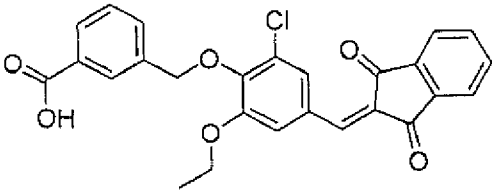
II-pp-7



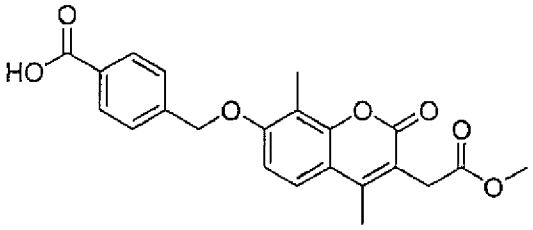
II-pp-8



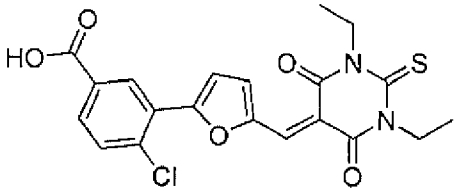
II-pp-9



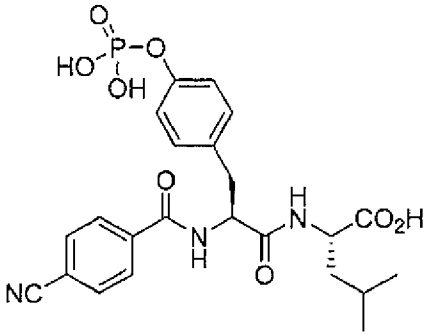
II-pp-10



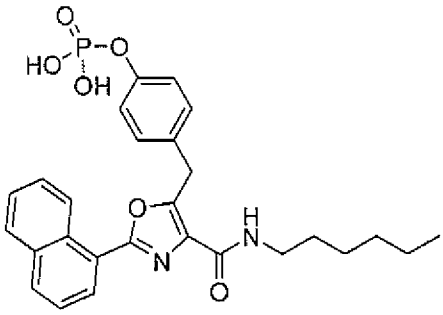
II-pp-11



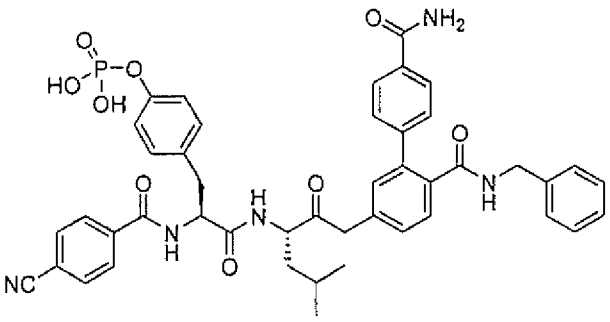
II-pp-12



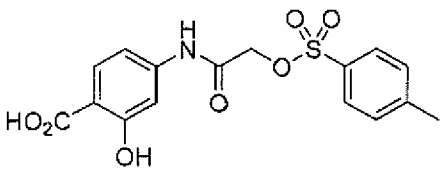
II-pp-13



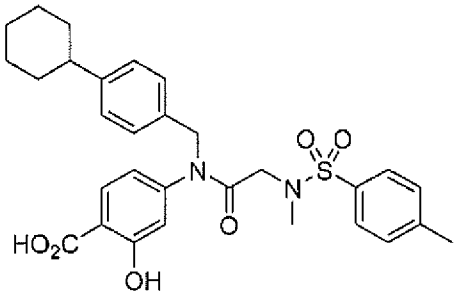
II-pp-14



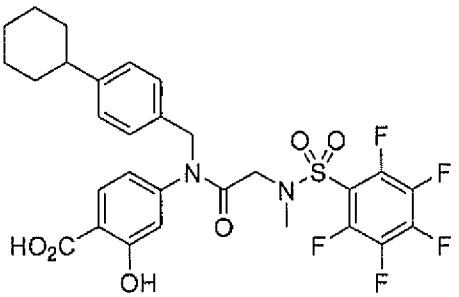
II-pp-15



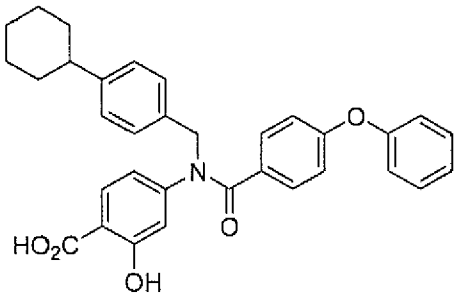
II-pp-16



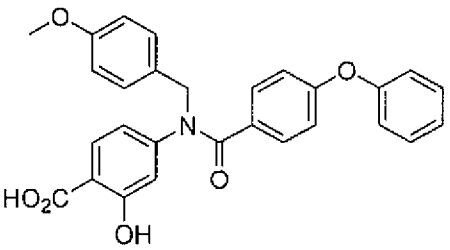
II-pp-17



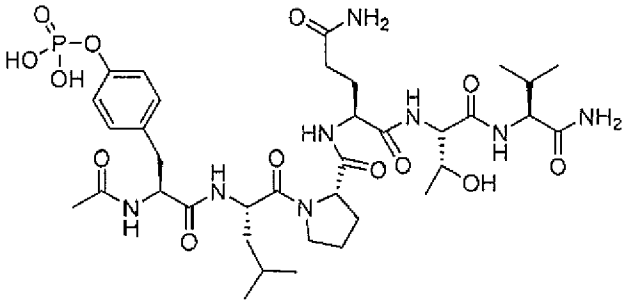
II-pp-18



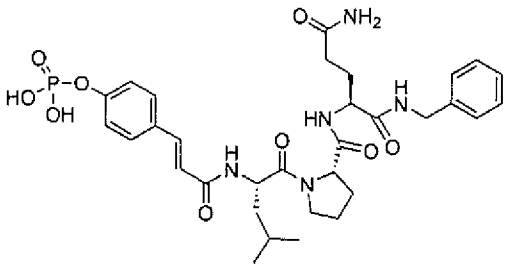
II-pp-19



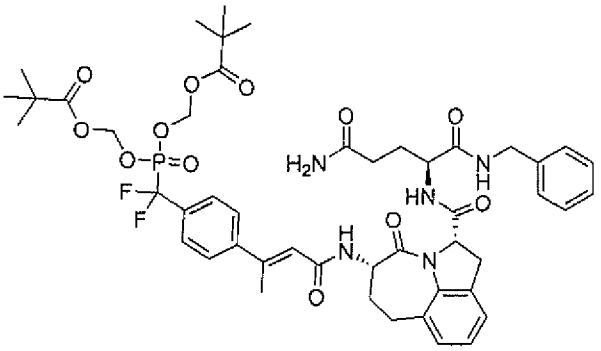
II-pp-20



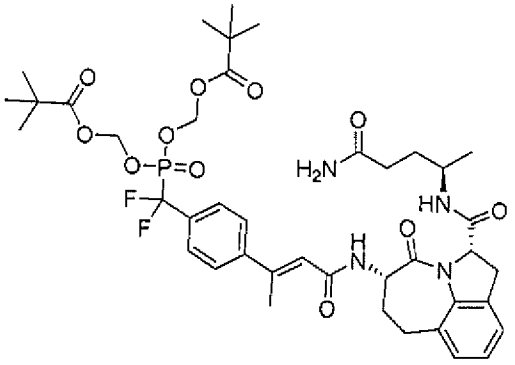
II-pp-21



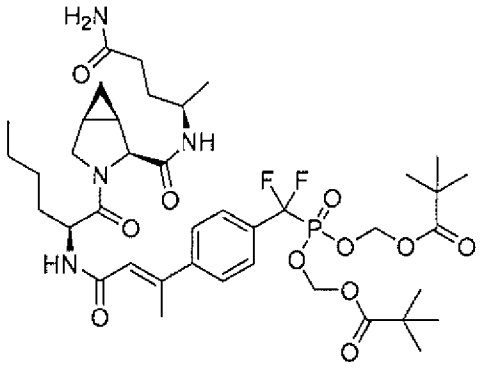
II-pp-22



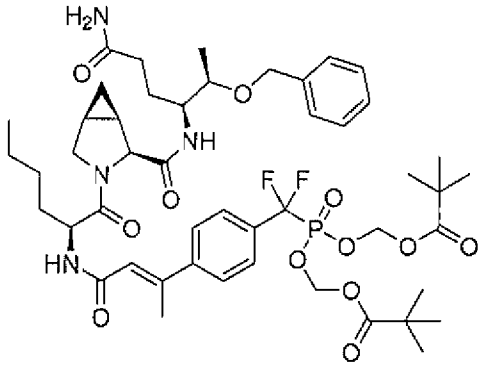
II-pp-23



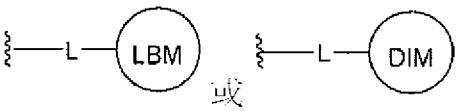
II-pp-24



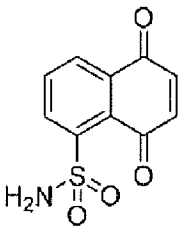
II-pp-25



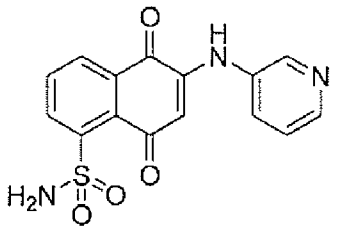
II-pp-26

或其醫藥學上可接受之鹽，其中  或 連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

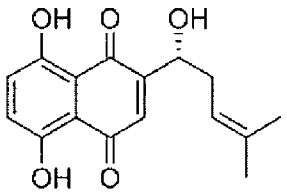
【0587】在一些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中STAT為選自Qiu, H.Y.等人 *Identification of New Shikonin Derivatives as Antitumor Agents Targeting STAT3 SH2 Domain*, Sci. Rep. 2017, 7:2863中所述之化合物的STAT3結合部分，諸如：



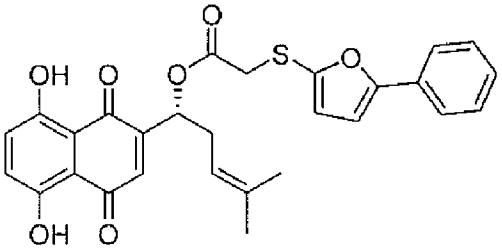
I-aas-1



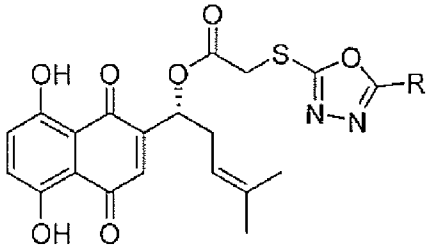
I-aas-2



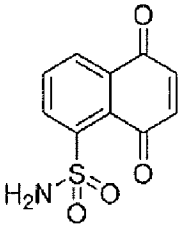
I-aas-3



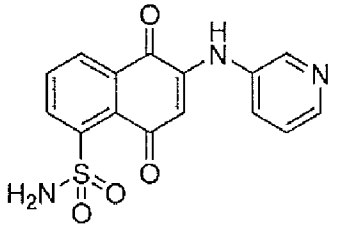
I-aas-4



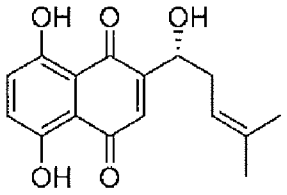
I-aas-5



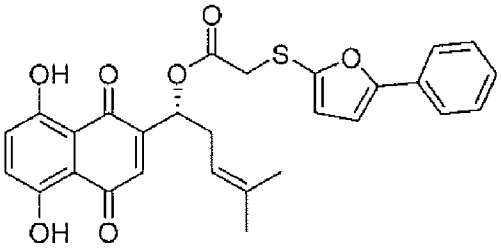
II-qq-1



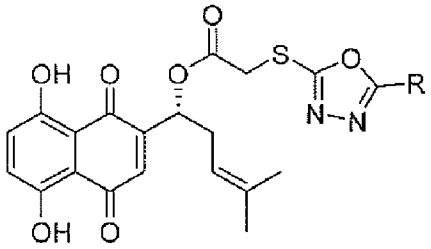
II-qq-2



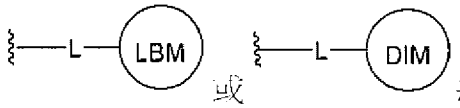
II-qq-3



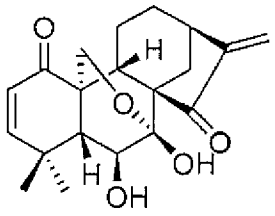
II-qq-4



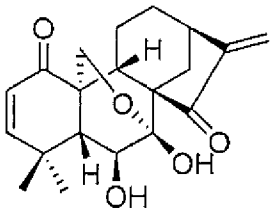
II-qq-5

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R由化合物PMM-158至PMM-173定義，且  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

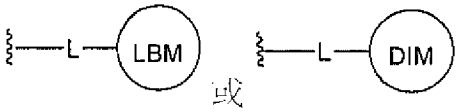
【0588】在一些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中STAT為選自Yu. X.等人 *Eriocalyxin B Inhibits STAT3 Signaling by Covalently Targeting STAT3 and Blocking Phosporylation and Activation of STAT3*, PLoS ONE 2015, 10(5):e0128406中所述之化合物的STAT3結合部分，諸如：



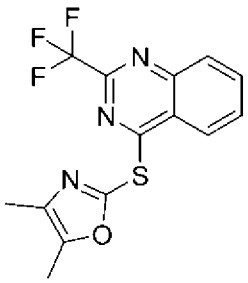
I-aat



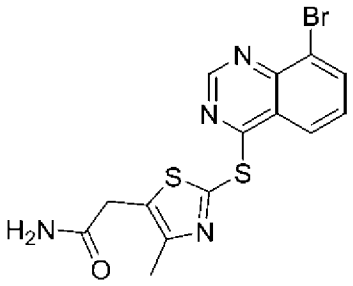
II-rr

或其醫藥學上可接受之鹽，其中  連接至可修飾碳或氧原子。

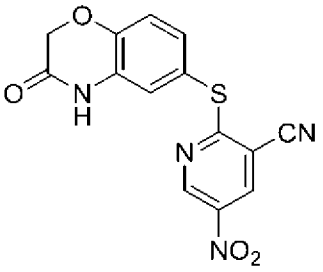
【0589】在一些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中STAT為選自Kolosenko, I.等人 *Identification of novel small molecule that inhibit STAT3-dependent transcription and function*, PLoS ONE 2017, 12(6):e0178844中所述之化合物的STAT3結合部分，諸如：



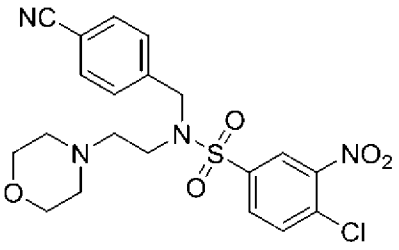
I-aau-1



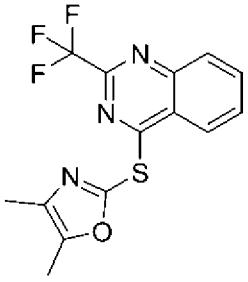
I-aau-2



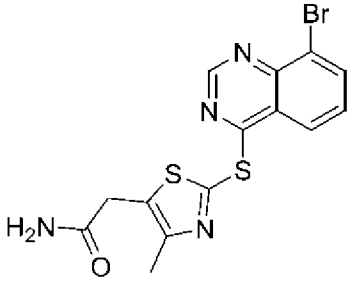
I-aau-3



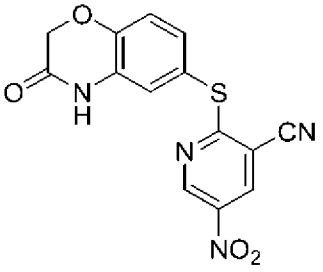
I-aau-4



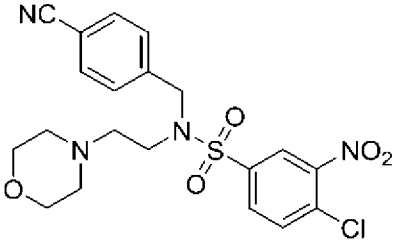
II-ss-1



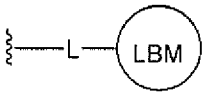
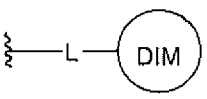
II-ss-2



II-ss-3

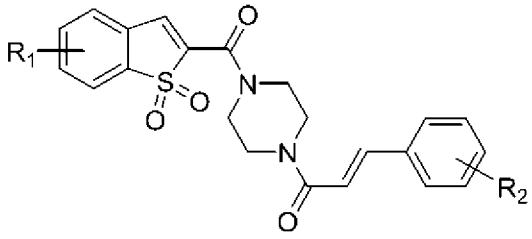


II-ss-4

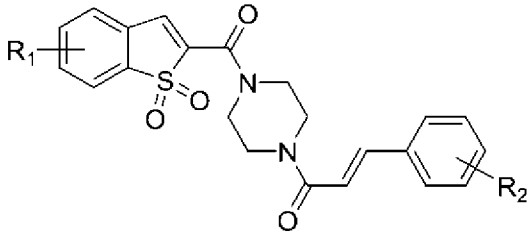
或其醫藥學上可接受之鹽，其中  或  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

【0590】在一些實施例中，本發明提供式**I**或**II**化合物，其中STAT為選自Zheng, W.等人 *Discovery of monocarbonyl curcumin-BTP hydbrids as STAT3 inhibitors for drug-sensitive and drug-resistant*

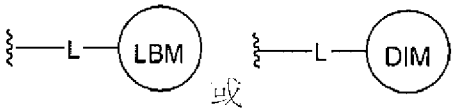
breast cancer therapy, Sci. Rep. 2017, 7:46352中所述之化合物的STAT3結合部分，諸如：



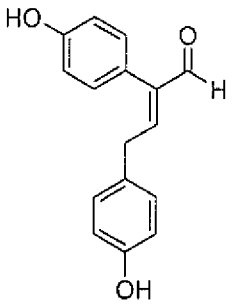
I-aav



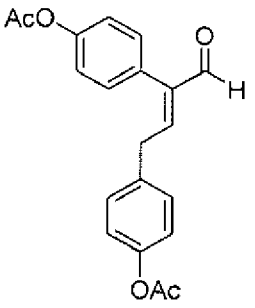
II-tt

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R_1及R_2由本文中定義及描述之化合物定義，且  連接至可修飾碳、氮或氧原子。

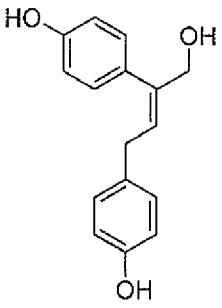
【0591】在一些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中STAT為選自Zheng, W.等人 *MMPP Attenuates Non-Small Cell Lung Cancer Growth by Inhibiting the STAT3 DNA-Binding Activity via Direct Binding to the STAT3 DNA-Binding Domain*, Theranostics 2017, 7(18):4632中所述之化合物的STAT3結合部分，諸如：



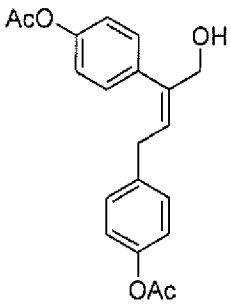
I-aaw-1



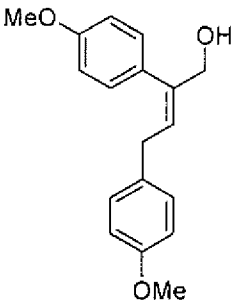
I-aaw-2



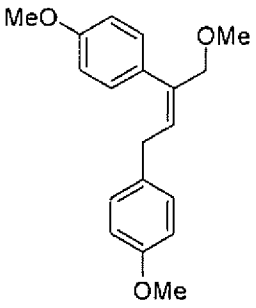
I-aaw-3



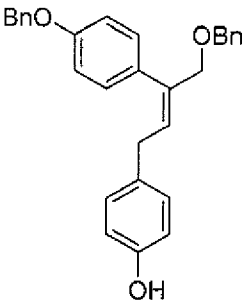
I-aaw-4



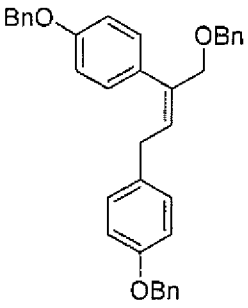
I-aaw-5



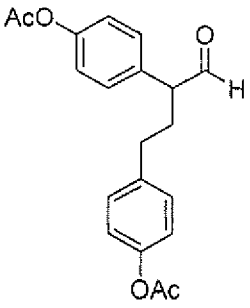
I-aaw-6



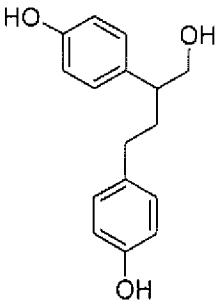
I-aaw-7



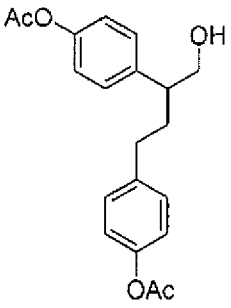
I-aaw-8



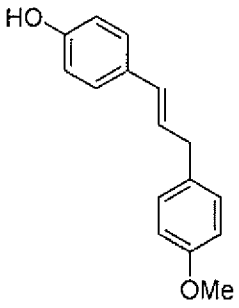
I-aaw-9



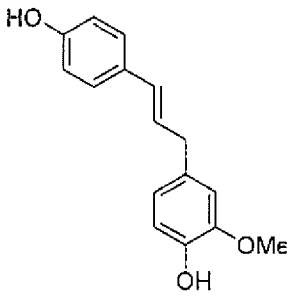
I-aaw-10



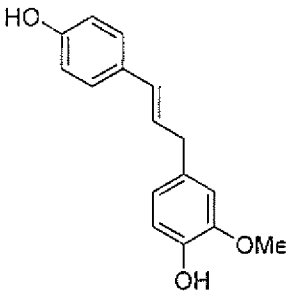
I-aaw-11



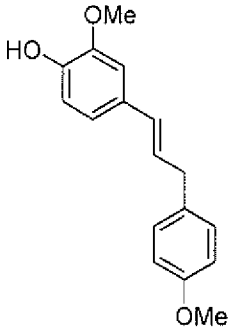
I-aaw-12



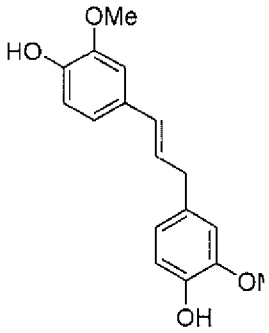
I-aaw-13



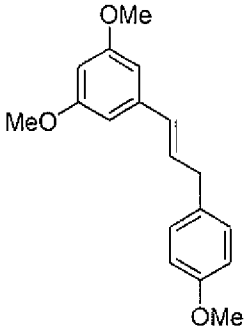
I-aaw-14



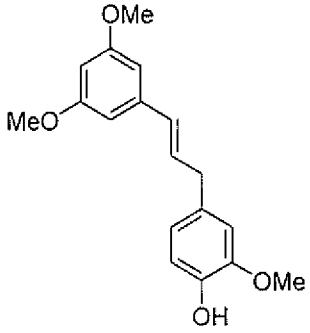
I-aaw-15



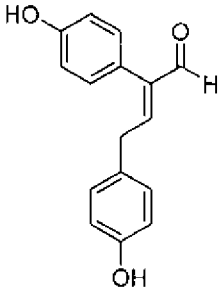
I-aaw-16



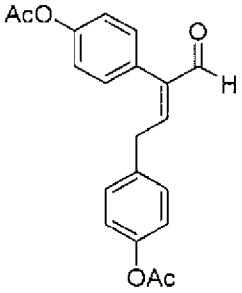
I-aaw-17



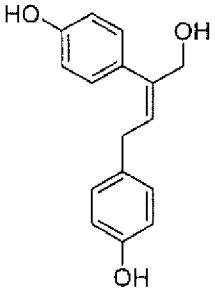
I-aaw-18



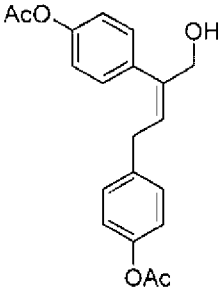
II-uu-1



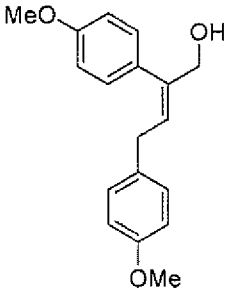
II-uu-2



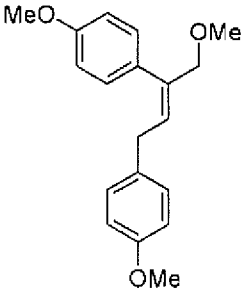
II-uu-3



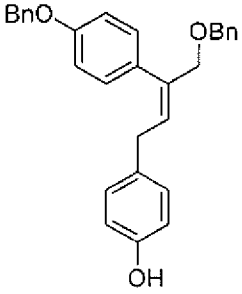
II-uu-4



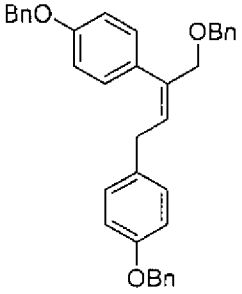
II-uu-5



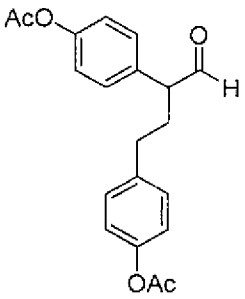
II-uu-6



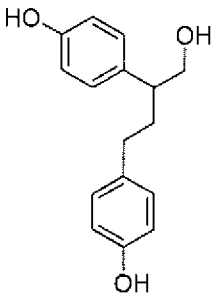
II-uu-7



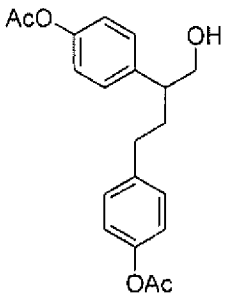
II-uu-8



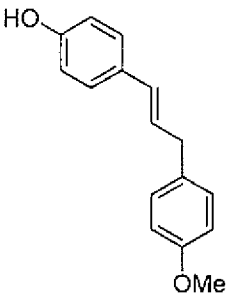
II-uu-9



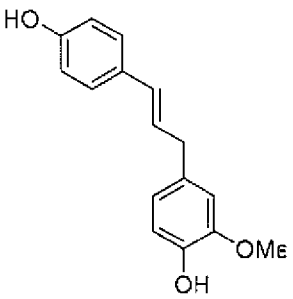
II-uu-10



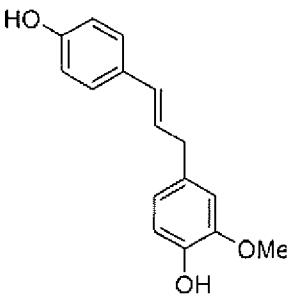
II-uu-11



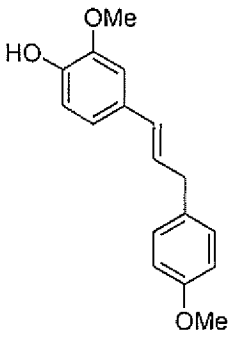
II-uu-12



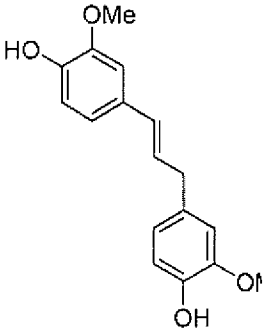
II-uu-13



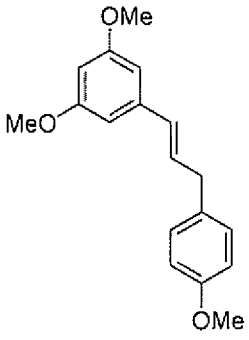
II-uu-14



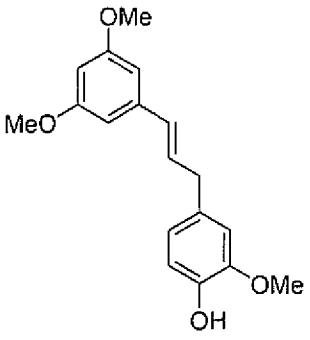
II-uu-15



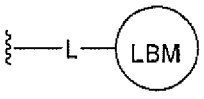
II-uu-16

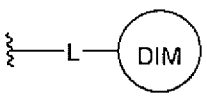


II-uu-17



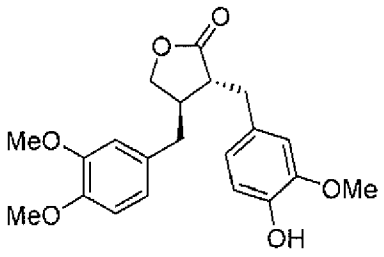
II-uu-18

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 

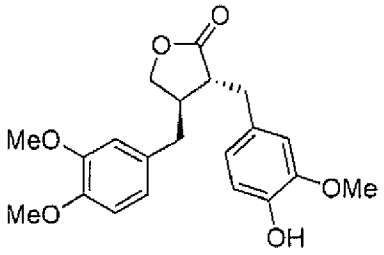
或 

連接至可修飾碳或氧原子。

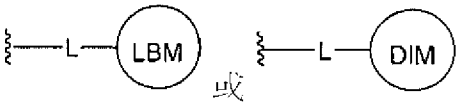
【0592】在一些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中STAT為選自Feng, T.等人 *Arctigenin inhibits STAT3 and exhibits anticancer potential in human triple-negative breast cancer therapy*, Oncotarget 2017, 8(1):329中所述之化合物的STAT3結合部分，諸如：



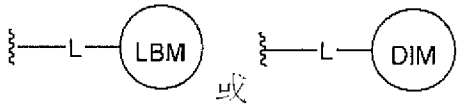
I-aax



II-vv

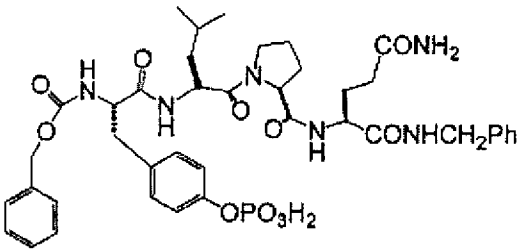
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 

連接至可修飾碳或氧原子。

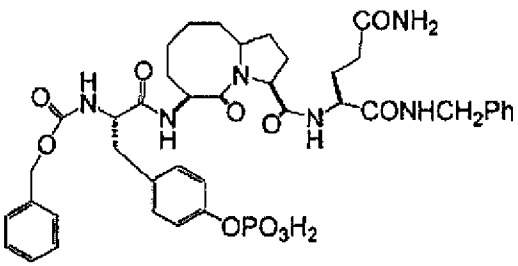
【0593】在一些實施例中，本發明提供式**I**或式**II**化合物，其中STAT為選自Szelag, M.等人 *Identification of STAT1 and STAT3 Specific Inhibitors Using Comparitive Virtual Screening and Docking Validation*, PLoS ONE 2015, 10(2):e0116688中所述之化合物的STAT1或STAT3結合部分，諸如天然化合物(例如隱丹參酮、薑黃素、葫蘆素E及葫蘆素Q)或源自合成之化學物質(例如LLL12、FLLL32、Cpd188、Cpd30-12、STX-0119、HJC1023、S3I-201、S3I-201.1066、BP-1-102、OPB-31121、WP1066、RSVA314及RSVA405)，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 

連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

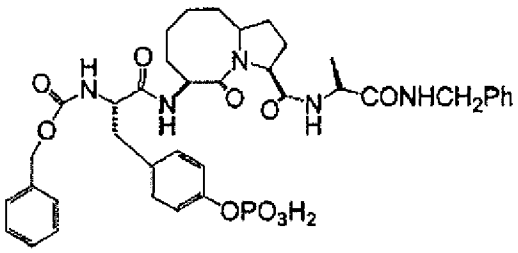
【0594】在一些實施例中，本發明提供式**II**化合物，其中STAT為選自 Chen, J. 等人 *Structure-Based Design of Conformationally Contstrained, Cell-Permeable STAT3 Inhibitors*, J. Med. Chem. Lett. 2010, I:85中所述之化合物的STAT3結合部分，諸如：



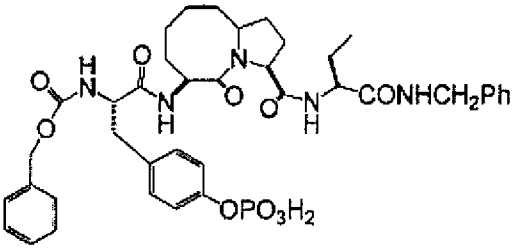
II-ww-1



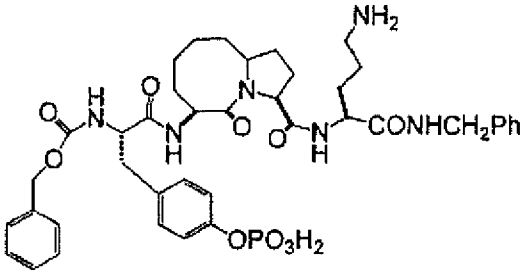
II-ww-2



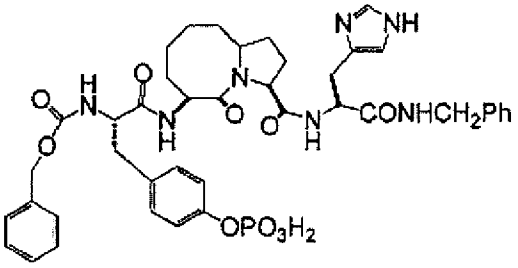
II-ww-3



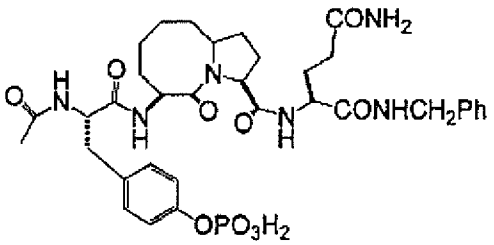
II-ww-4



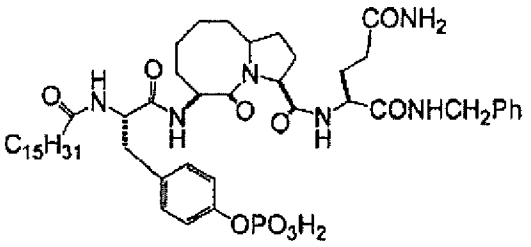
II-ww-5



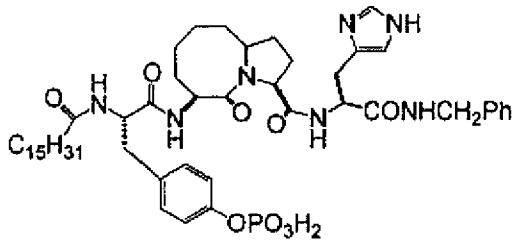
II-ww-6



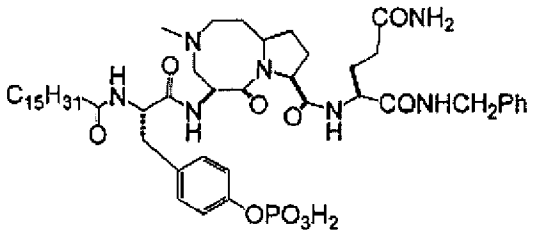
II-ww-7



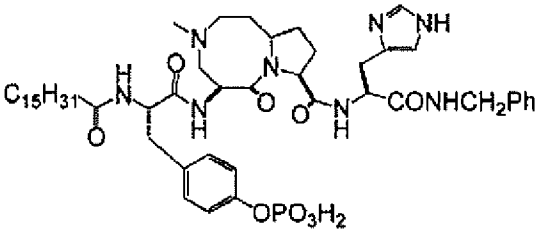
II-ww-8



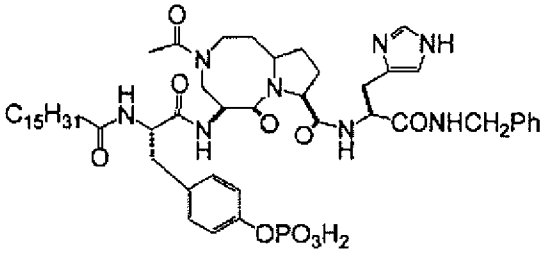
II-ww-9



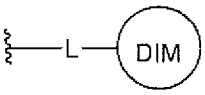
II-ww-10



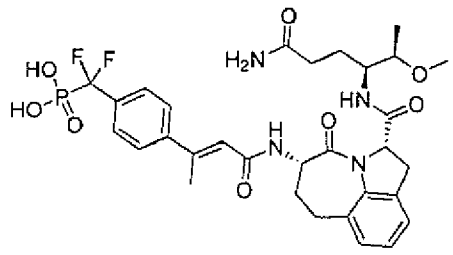
II-ww-11



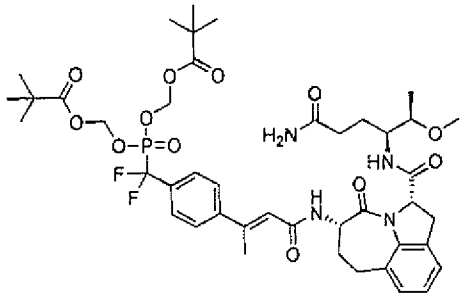
II-ww-12

或其醫藥學上可接受之鹽，其中  連接至DIM或LBM內之可修飾碳、氧或氮原子。

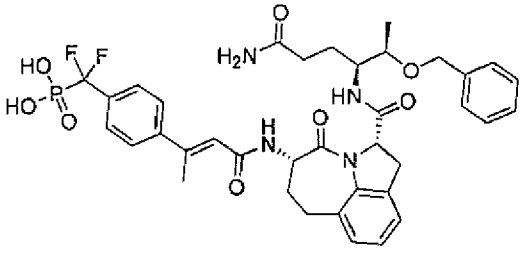
【0595】 在一些實施例中，本發明提供式**II**化合物，其中STAT為選自以下之STAT3結合部分：



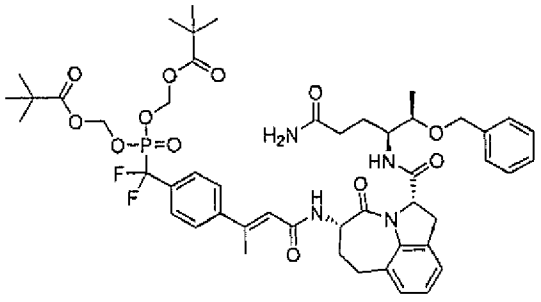
II-xx-1



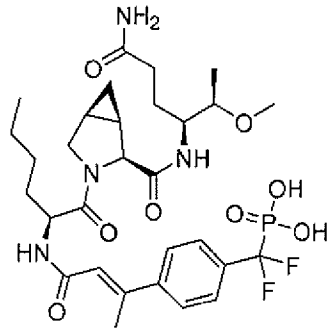
II-xx-2



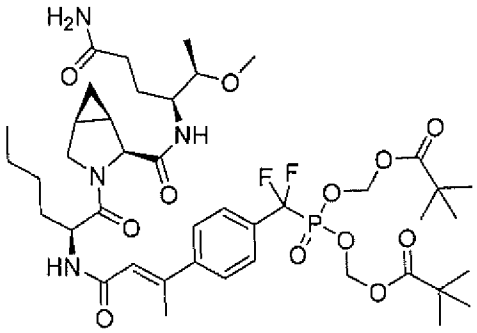
II-xx-3



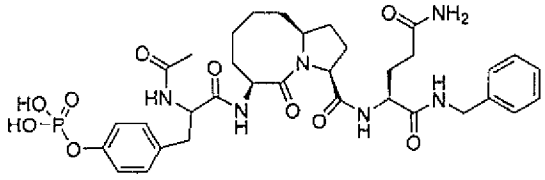
II-xx-4



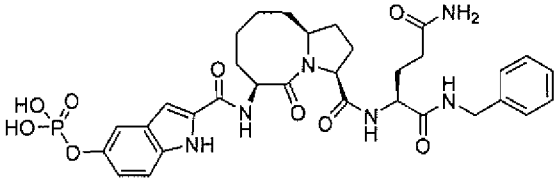
II-xx-5



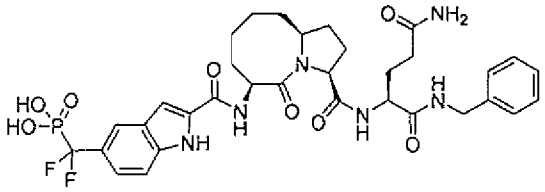
II-xx-6



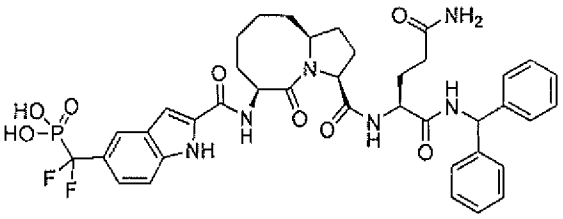
II-xx-7



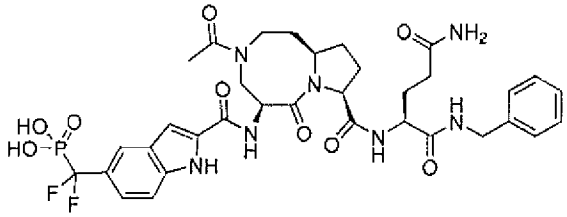
II-xx-8



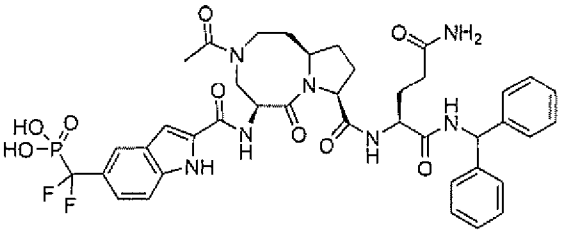
II-xx-9



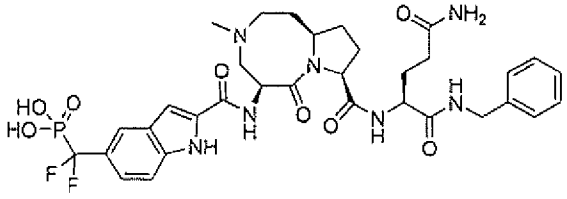
II-xx-10



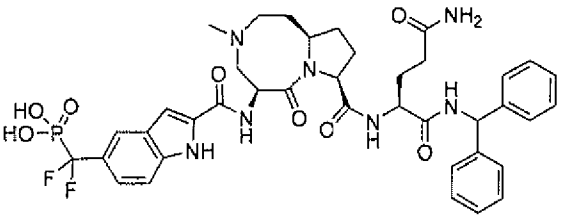
II-xx-11



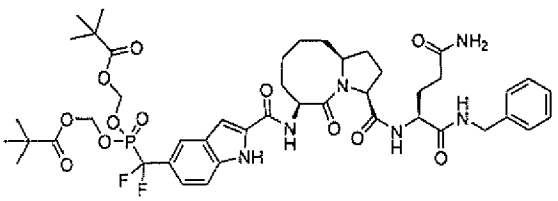
II-xx-12



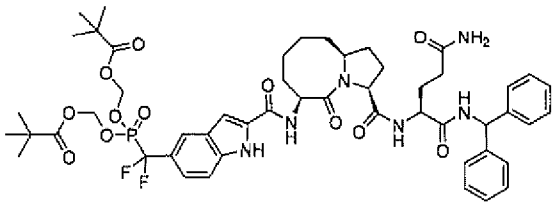
II-xx-13



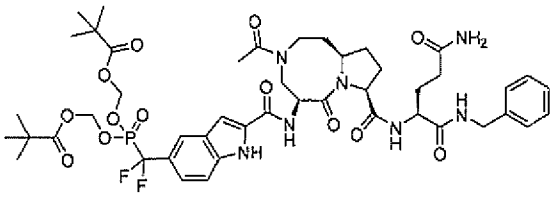
II-xx-14



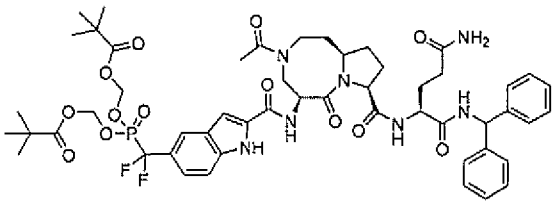
II-xx-15



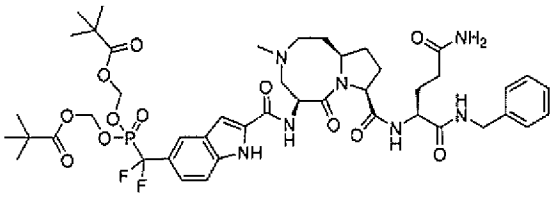
II-xx-16



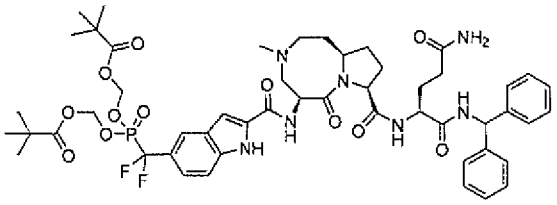
II-xx-17



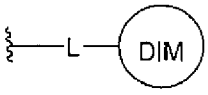
II-xx-18



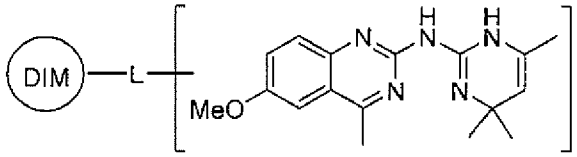
II-xx-19



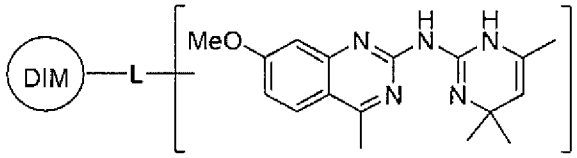
II-xx-20

或其醫藥學上可接受之鹽，其中  連接至可修飾碳、氧或氮原子。

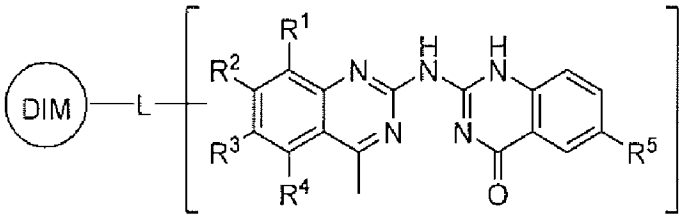
【0596】 在某些實施例中，本發明提供式式**II**化合物，其中STAT為STAT3結合部分，由此形成式**II-yy-1**至**II-yy-8**化合物：



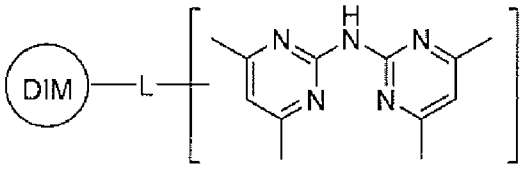
II-yy-1



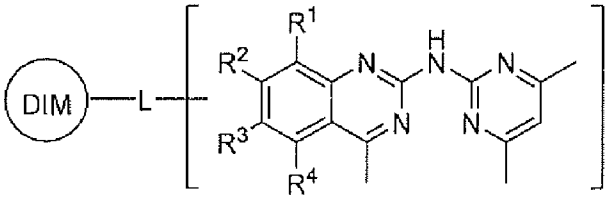
II-yy-2



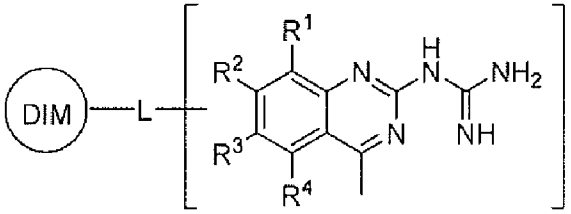
II-yy-3



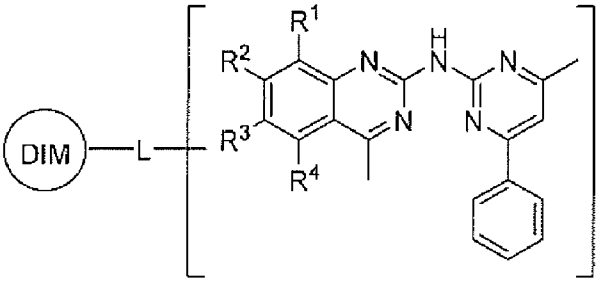
II-yy-4



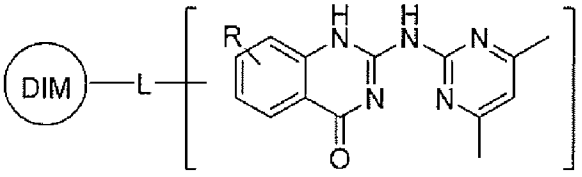
II-yy-5



II-yy-6



II-yy-7

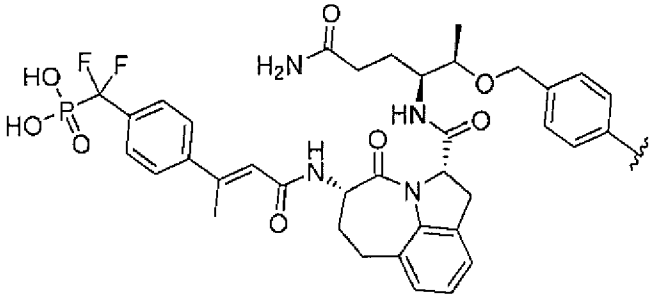


II-yy-8

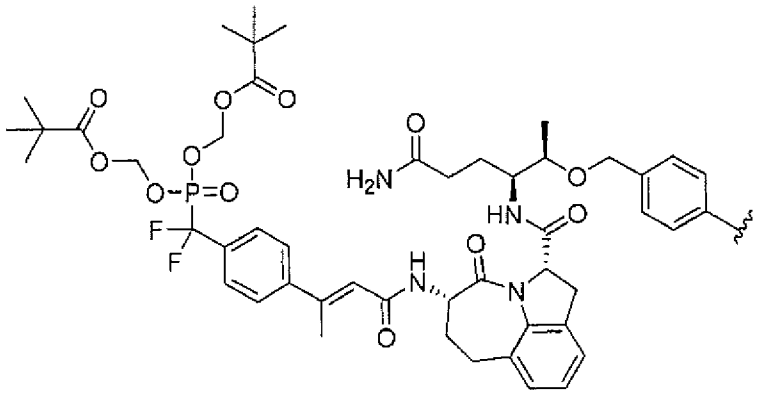
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及DIM如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R、R^1、R^2、R^3、R^4及R^5中之每一者如各自以全文

引用的方式併入本文中之Jamroskovic, J.等人, *Quinzoline Ligands Induce Cancer Call Death through Selective STAT3 Inhibition and G-Quadruplex Stabilization*, J. Am. Chem. Soc., dx.doi.org/10.1021/jacs.9b11232所描述及定義。

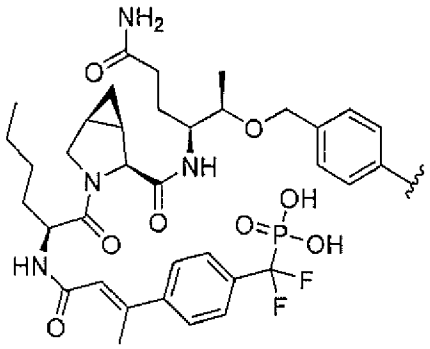
【0597】在一些實施例中，STAT為



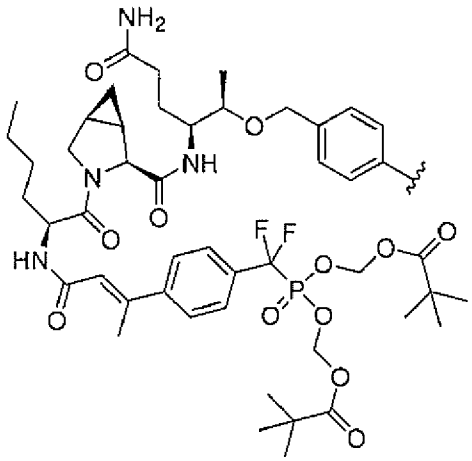
。在一些實施例中，STAT為



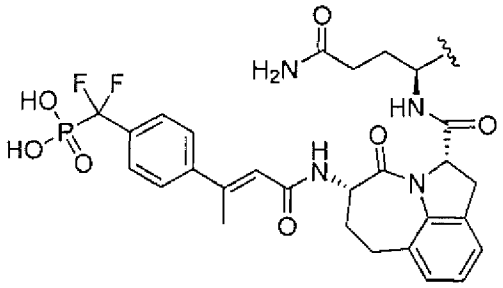
。在一些實施例中，STAT為



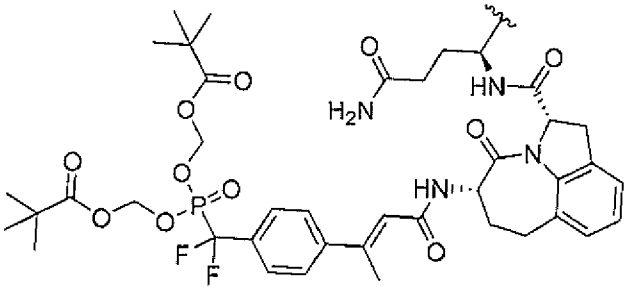
。在一些實施例中，STAT為



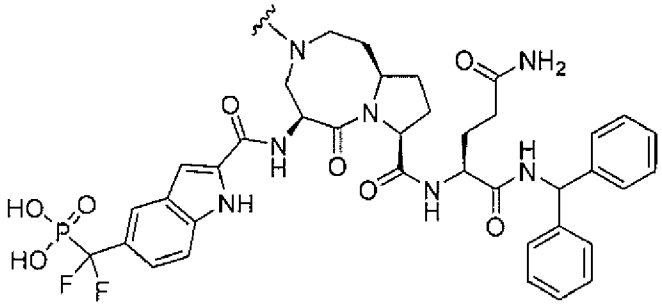
。在一些實施例中，STAT為



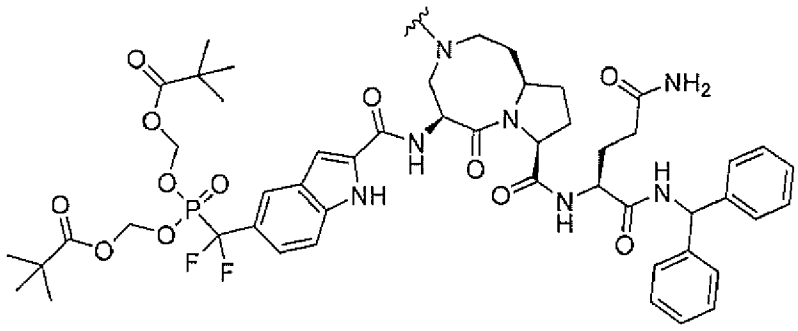
。在一些實施例中，STAT為



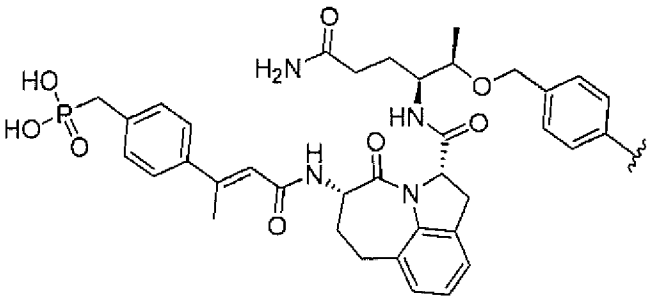
。在一些實施例中，STAT為



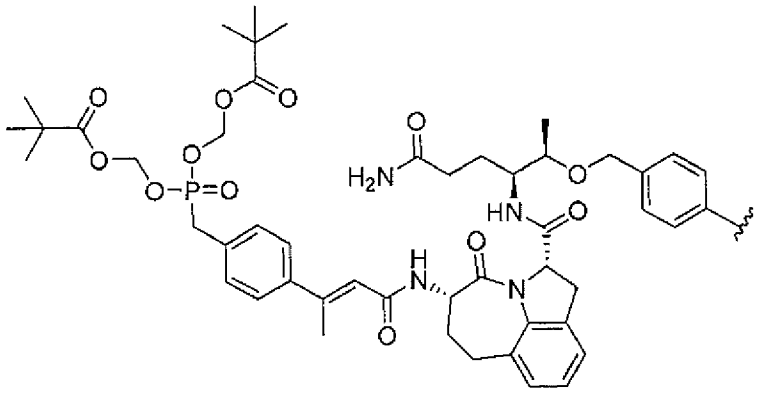
。在一些實施例中，STAT為



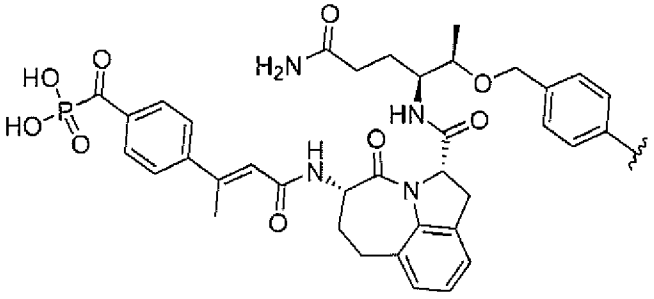
。在一些實施例中，STAT



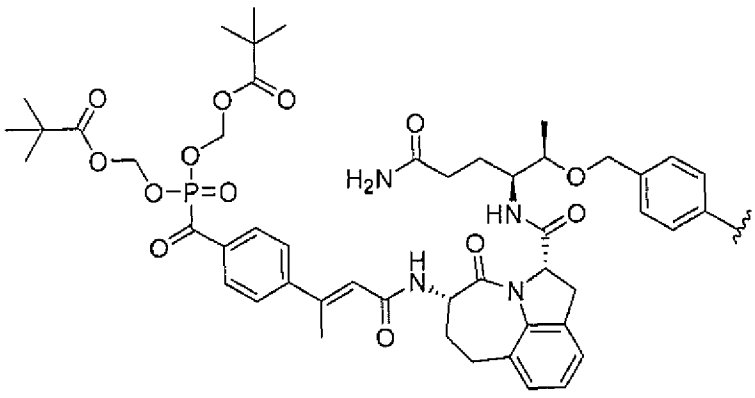
為 。在一些實施例中，STAT為



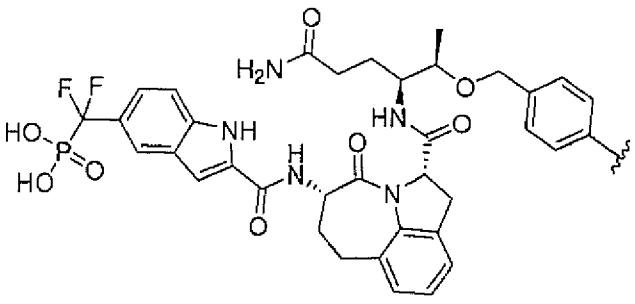
。在一些實施例中，STAT為



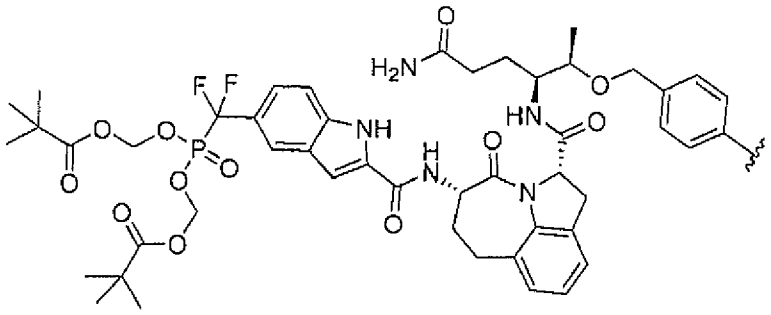
。在一些實施例中，STAT為



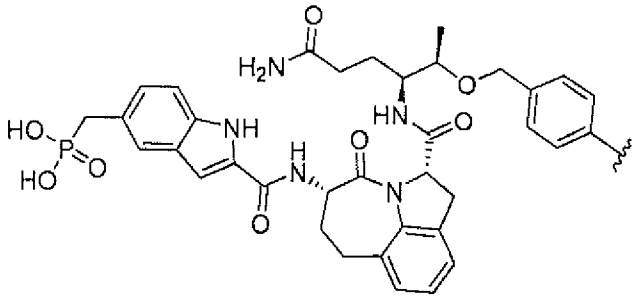
。在一些實施例中，STAT為



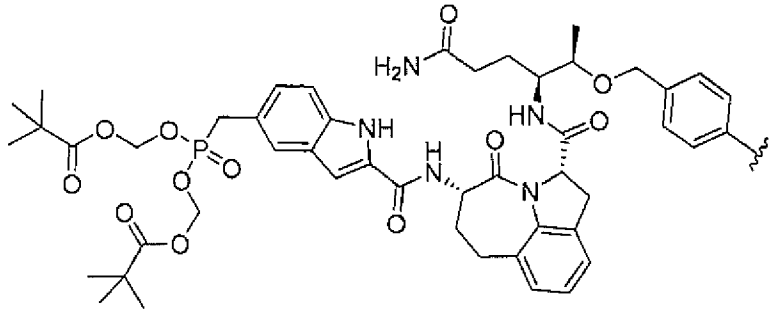
。在一些實施例中，STAT為



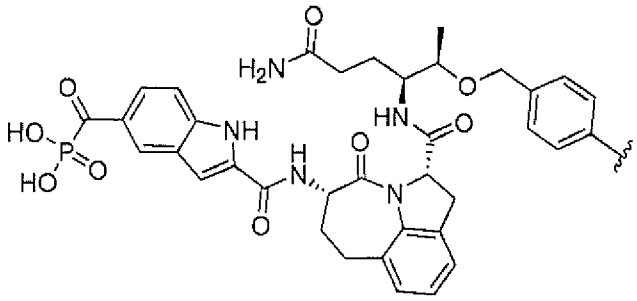
。在一些實施例中，STAT為



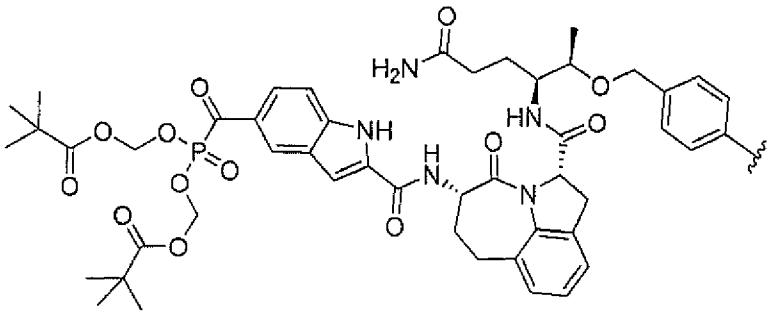
。在一些實施例中，STAT為



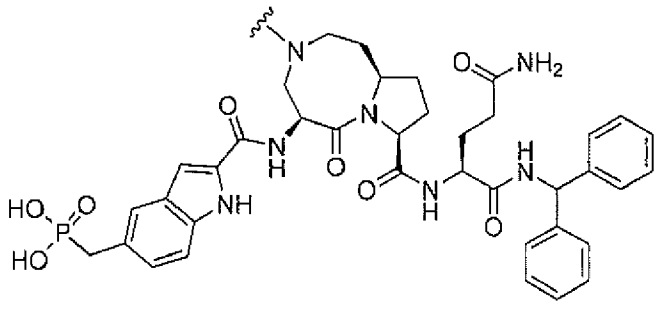
。在一些實施例中，STAT為



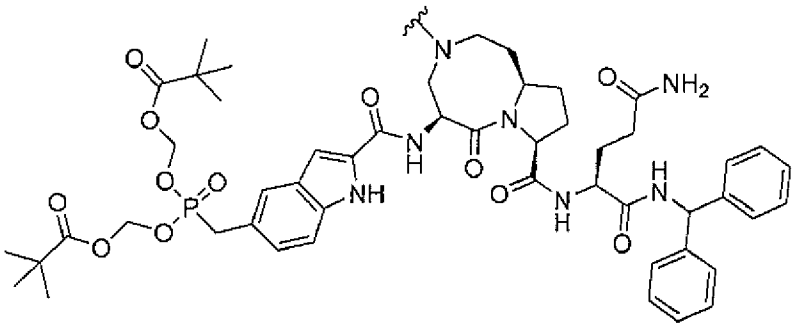
。在一些實施例中，STAT為



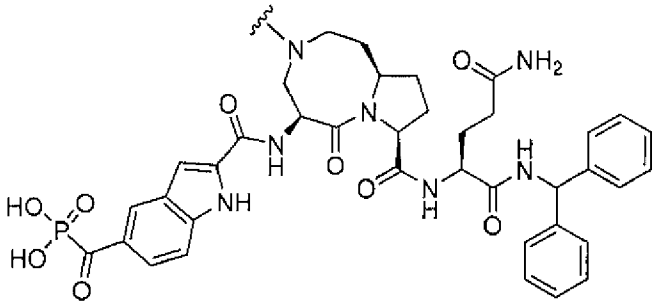
。在一些實施例中，STAT為



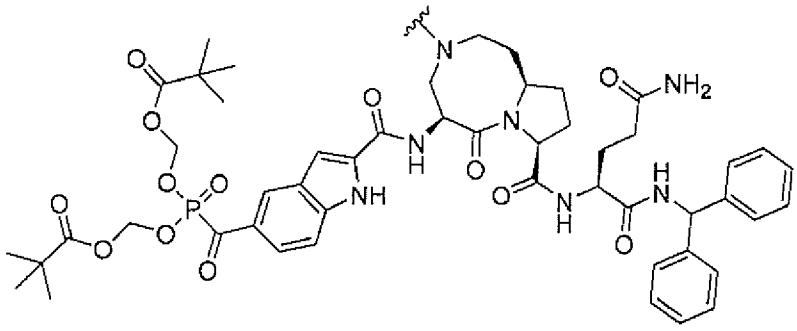
。在一些實施例中，STAT為



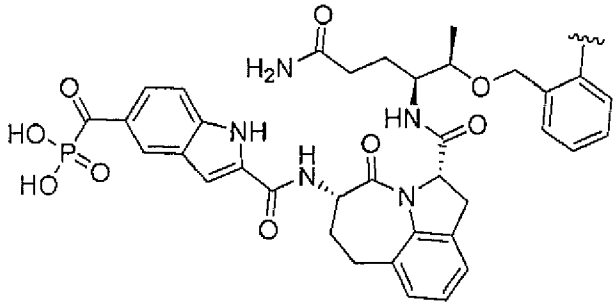
。在一些實施例中，STAT為



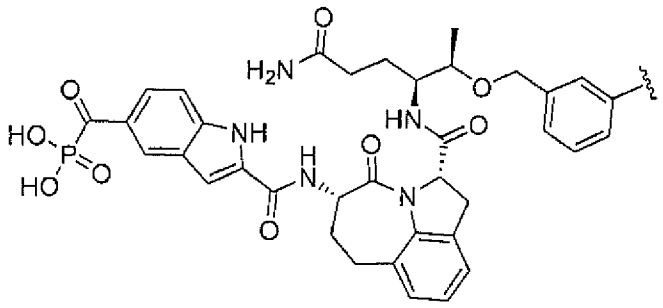
。在一些實施例中，STAT為



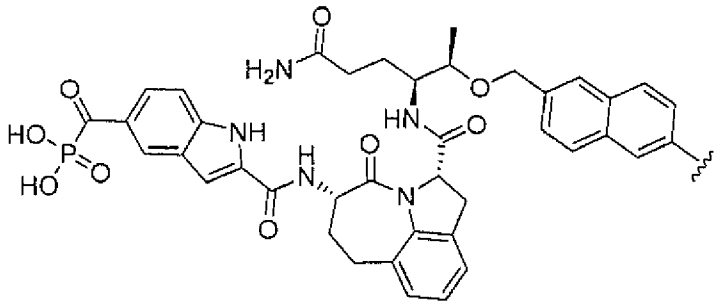
。在一些實施例中，STAT為



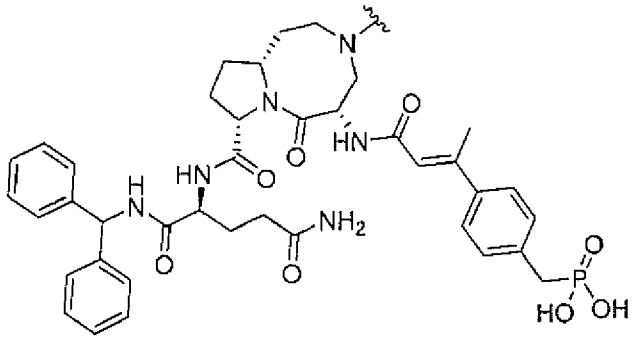
。在一些實施例中，STAT為



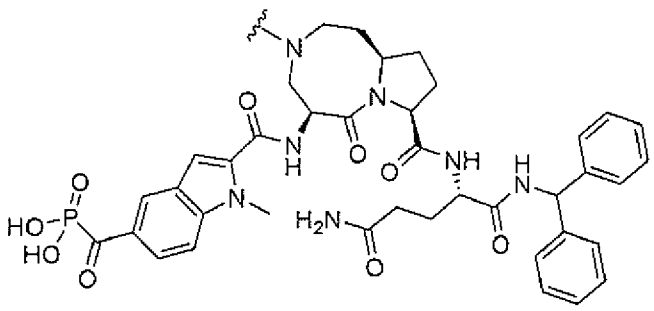
。在一些實施例中，STAT為



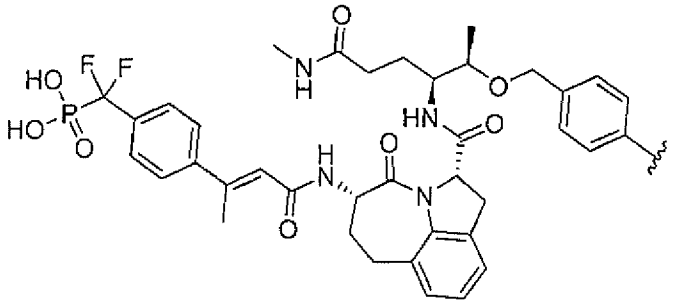
。在一些實施例中，STAT為



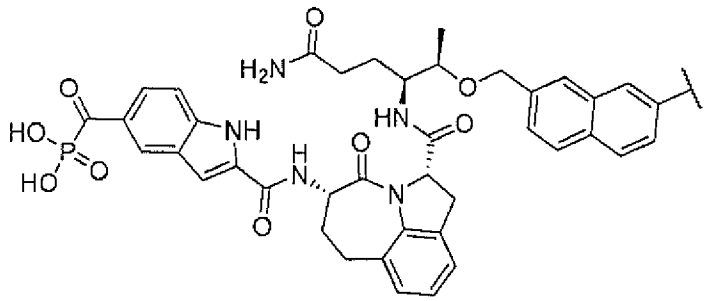
。在一些實施例中，STAT為



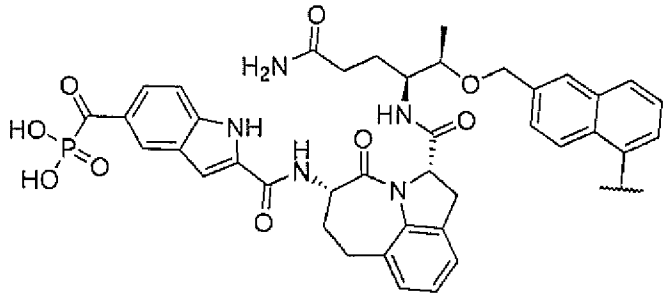
。在一些實施例中，STAT為



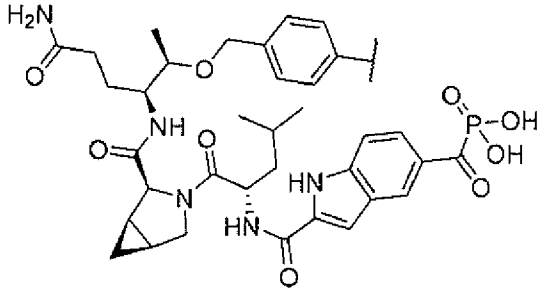
。在一些實施例中，STAT為



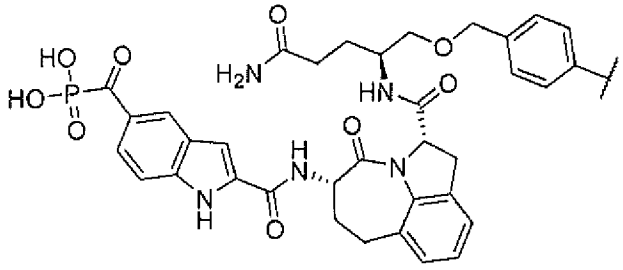
。在一些實施例中，STAT為



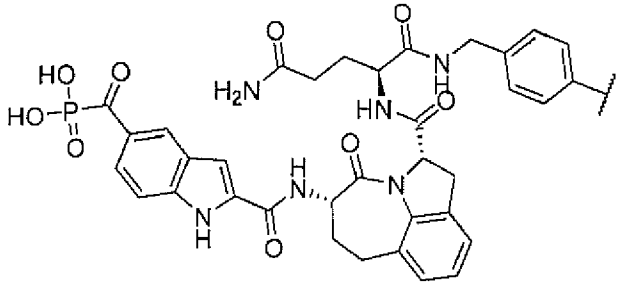
。在一些實施例中，STAT為



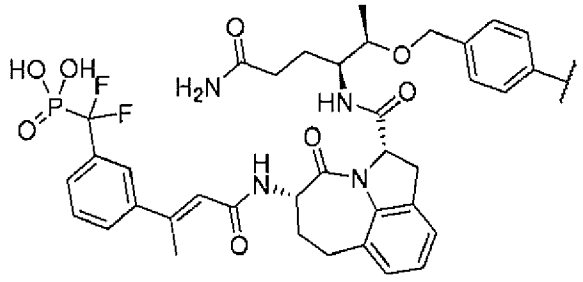
。在一些實施例中，STAT為



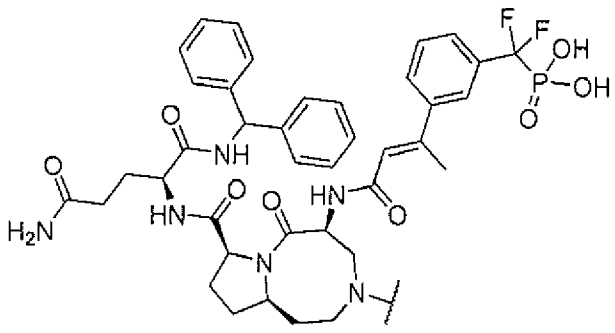
。在一些實施例中，STAT為



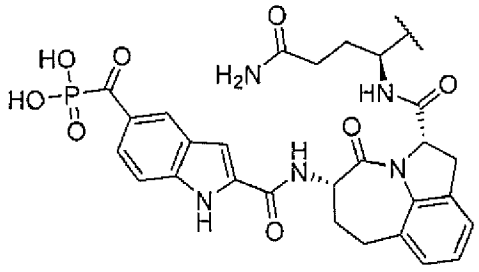
。在一些實施例中，STAT為



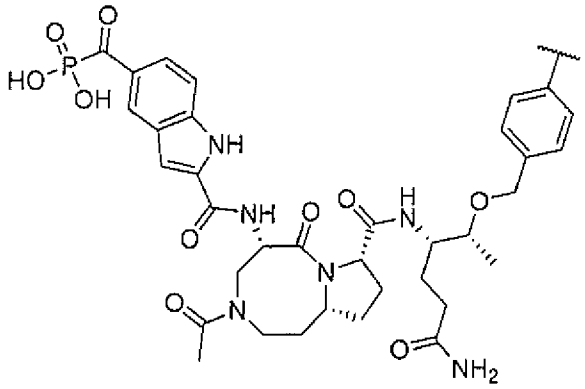
。在一些實施例中，STAT為



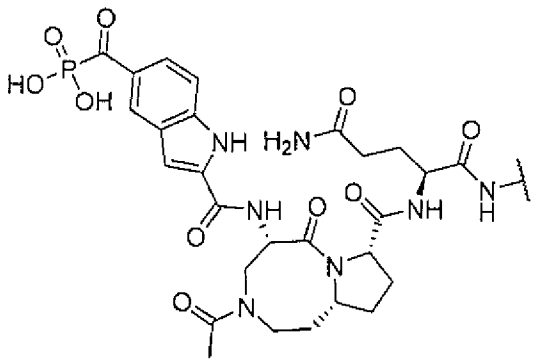
。在一些實施例中，STAT為



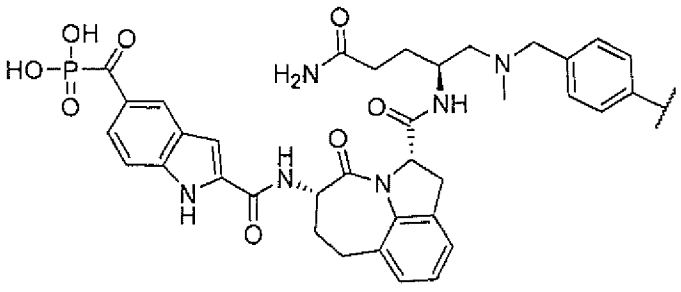
。在一些實施例中，STAT為



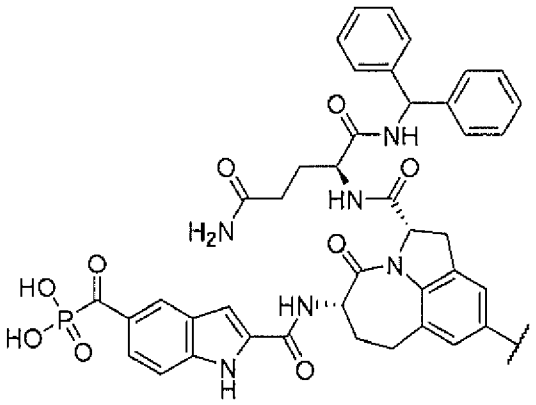
。在一些實施例中，STAT為



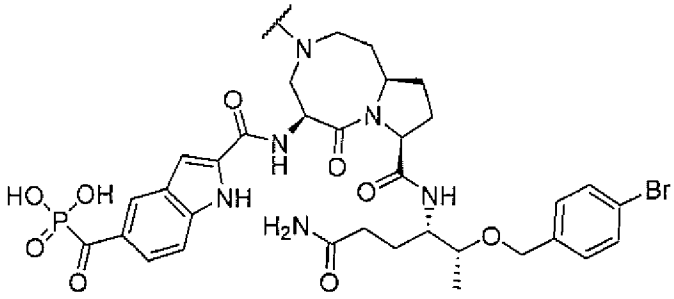
。在一些實施例中，STAT為



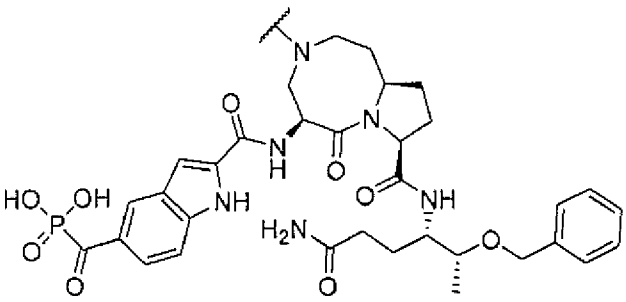
。在一些實施例中，STAT為



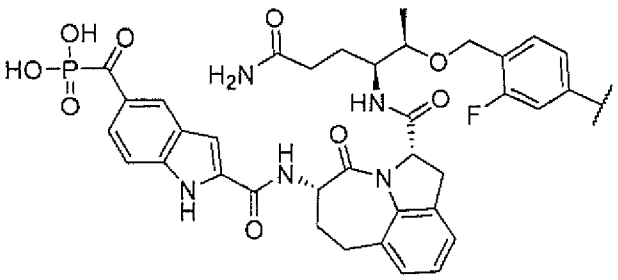
。在一些實施例中，STAT為



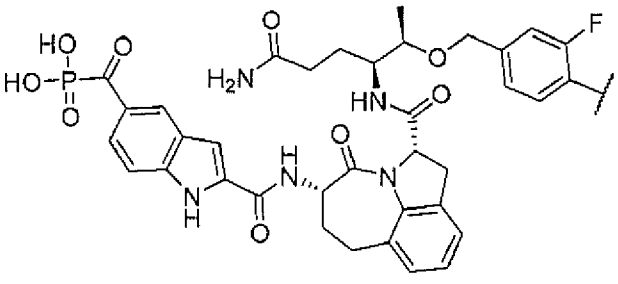
。在一些實施例中，STAT為



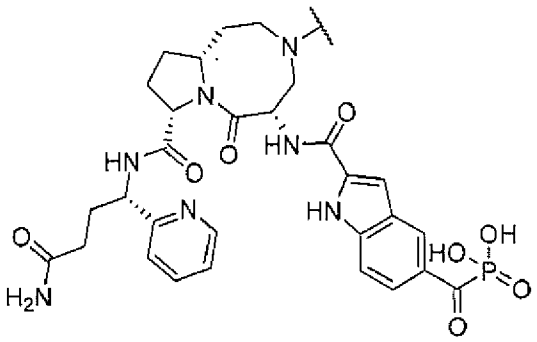
。在一些實施例中，STAT為.



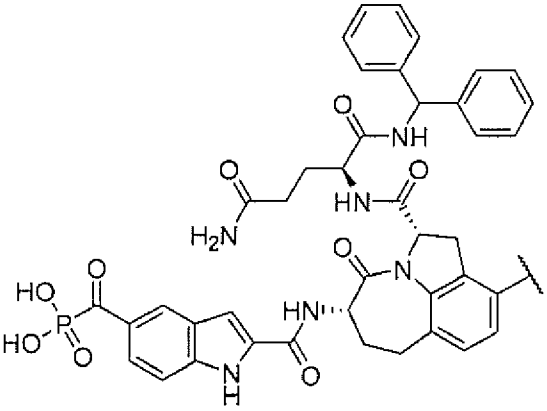
。在一些實施例中，STAT為



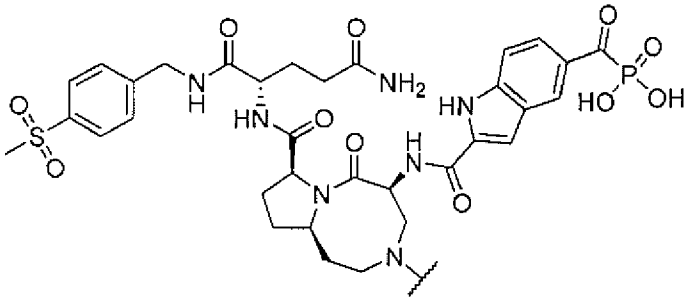
。在一些實施例中，STAT為



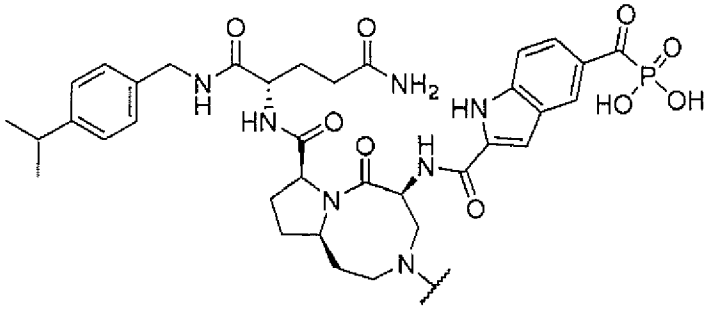
。在一些實施例中，STAT為



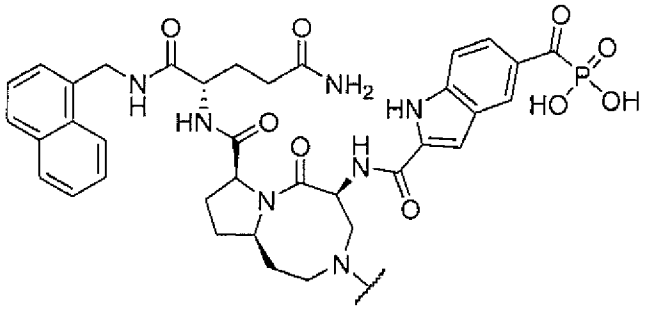
。在一些實施例中，STAT為



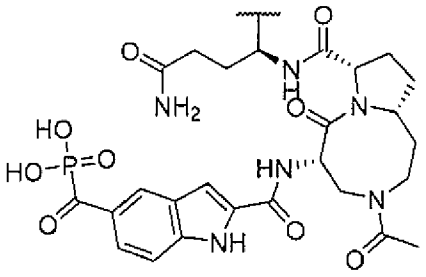
。在一些實施例中，STAT為



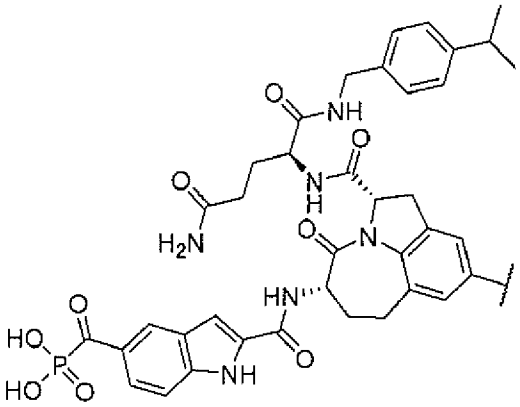
。在一些實施例中，STAT為



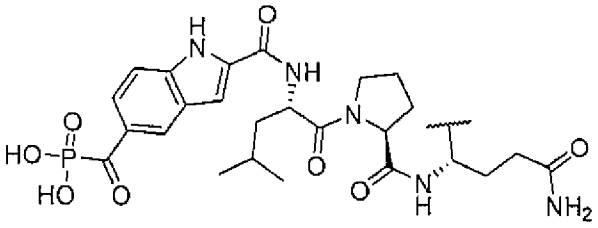
。在一些實施例中，STAT為



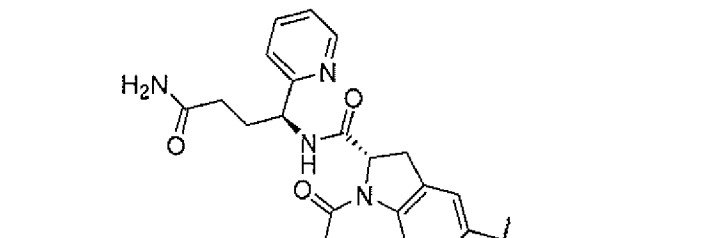
。在一些實施例中，STAT為



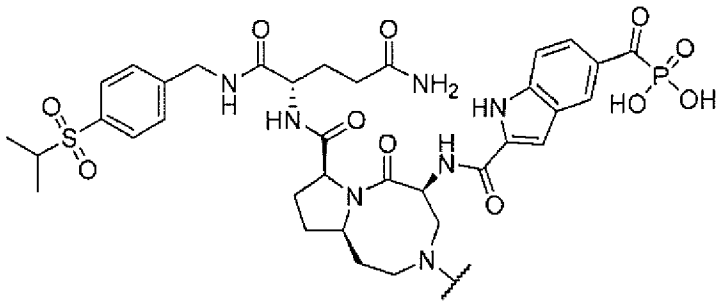
。在一些實施例中，STAT為



。在一些實施例中，STAT為



。在一些實施例中，STAT為



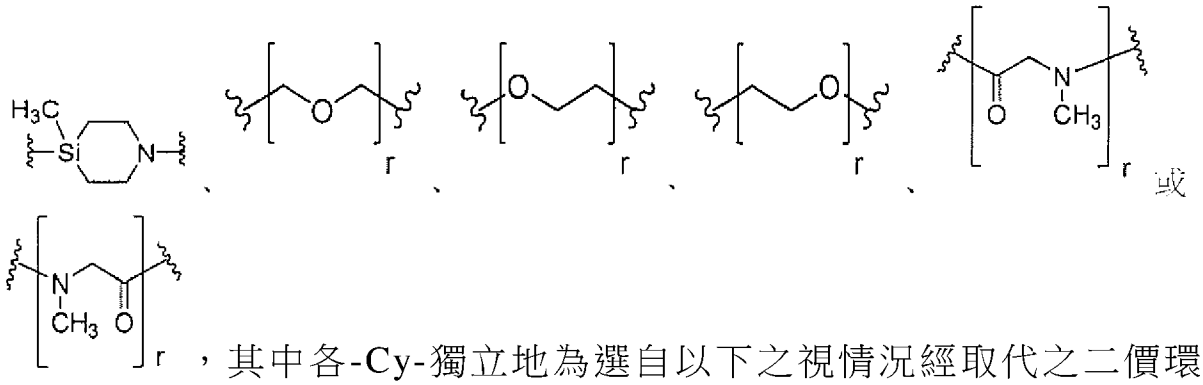
。

連接子(L)

【0598】如上文所定義及本文所描述，L為將STAT連接至LBM或將STAT連接至DIM之二價部分。

【0599】 在一些實施例中，L為將STAT連接至LBM之二價部分。在一些實施例中，L為將STAT連接至DIM之二價部分。在一些實施例中，L為將STAT連接至離胺酸模擬劑之二價部分。

【0600】 在一些實施例中，L為共價鍵或二價飽和或部分不飽和、直鏈或分支鏈C_{1-50}烴鏈，其中L之0-6個亞甲基單元獨立地經以下各者置換：-C(D)(H)-、$-C(D)_2-$、-Cy-、-O-、-N(R)-、$-Si(R)_2-$、-Si(OH)(R)-、$-Si(OH)_2-$、-P(O)(OR)-、-P(O)(R)-、$-P(O)(NR_2)-$、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、$-N(R)S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R)-$、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-OC(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、



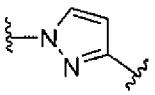
或

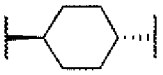
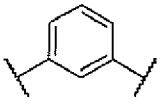
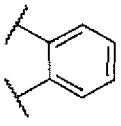
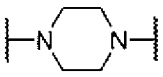
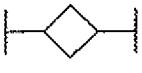
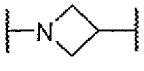
，其中各-Cy-獨立地為選自以下之視情況經取代之二價環：伸苯基；8-10員雙環伸芳基；4-7員飽和或部分不飽和伸碳環基；4-11員飽和或部分不飽和伸螺碳環基；8-10員雙環飽和或部分不飽和伸碳環基；具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和或部分不飽和伸雜環基；具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-11員飽和或部分不飽和伸螺雜環基；具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8-10員雙環飽和或部分不飽和伸雜環基；具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員伸雜芳基；或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環伸雜芳基，且其中r為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

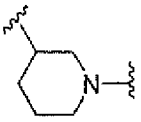
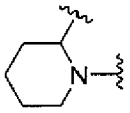
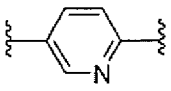
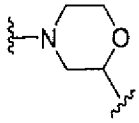
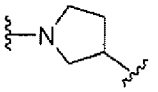
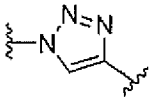
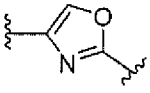
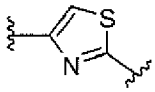
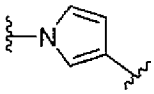
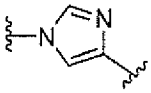
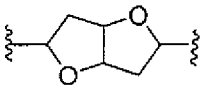
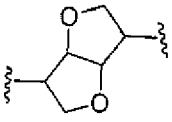
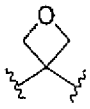
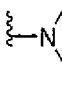
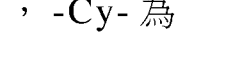
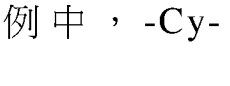
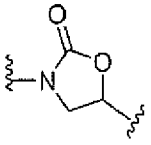
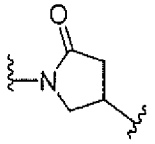
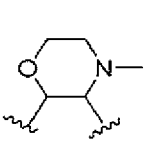
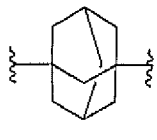
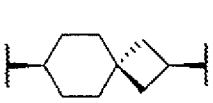
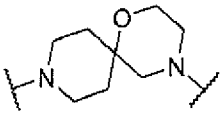
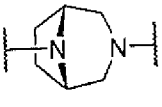
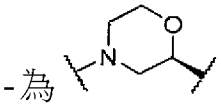
【0601】 在一些實施例中，L選自下**表1**或**表1A**中描繪之彼等。

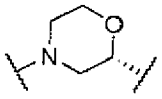
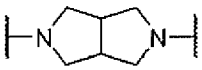
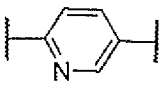
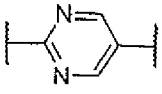
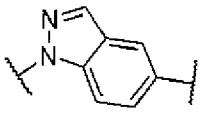
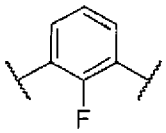
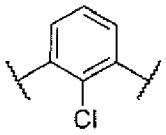
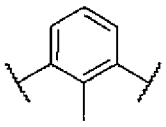
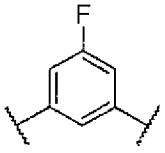
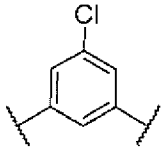
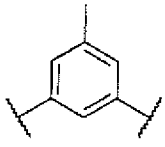
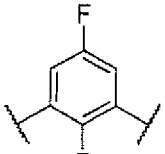
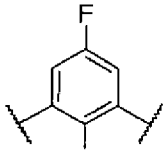
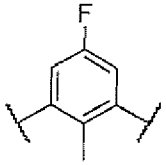
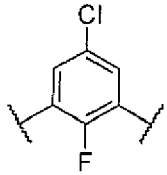
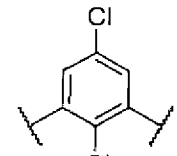
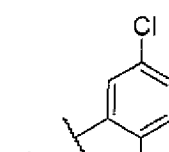
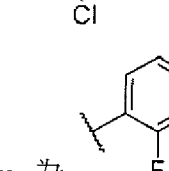
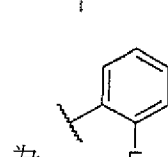
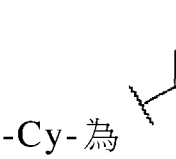
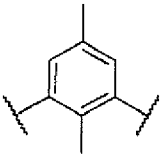
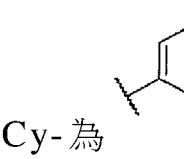
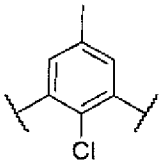
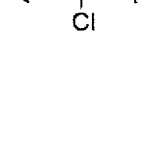
【0602】 在一些實施例中，各-Cy-獨立地為視情況經取代之二價伸

苯基。在一些實施例中，各-Cy-獨立地為視情況經取代之8-10員雙環伸芳基。在一些實施例中，各-Cy-獨立地為視情況經取代之4-7員飽和或部分不飽和伸碳環基。在一些實施例中，各-Cy-獨立地為視情況經取代之4-11員飽和或部分不飽和伸螺碳環基。在一些實施例中，各-Cy-獨立地為視情況經取代之8-10員雙環飽和或部分不飽和伸碳環基。在一些實施例中，各-Cy-獨立地為具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4-7員飽和或部分不飽和伸雜環基。在一些實施例中，各-Cy-獨立地為具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4-11員飽和或部分不飽和伸螺雜環基。在一些實施例中，各-Cy-獨立地為具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之8-10員雙環飽和或部分不飽和伸雜環基。在一些實施例中，各-Cy-獨立地為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之5-6員伸雜芳基。在一些實施例中，各-Cy-獨立地為具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代之8-10員雙環伸雜芳基。

【0603】在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為 。

【0604】在一些實施例中，-Cy-為 。在一些實施例中，-Cy-為 。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為 。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。

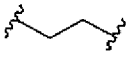
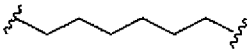
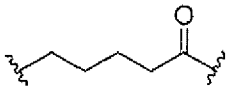
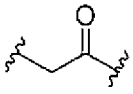
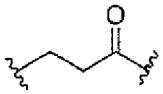
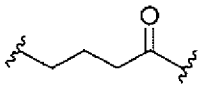
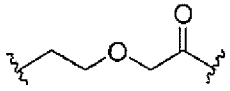
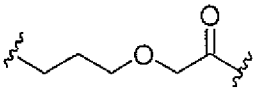
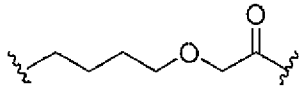
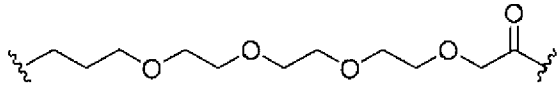
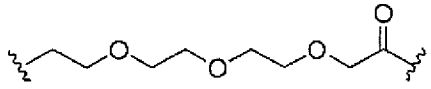
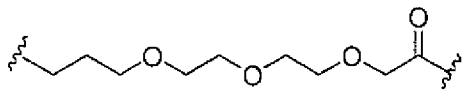
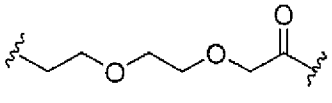
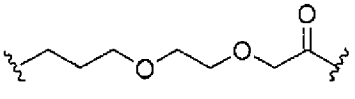
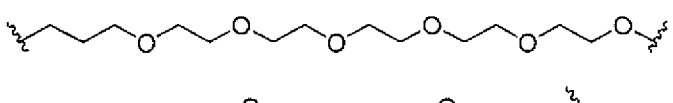
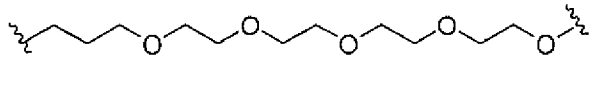
【0605】在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為 。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為 。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為 。在一些實施例中，-Cy-為 。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為 。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為。在一些實施例中，-Cy-為。在一些

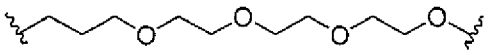
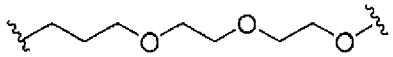
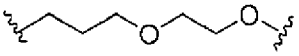
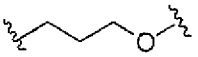
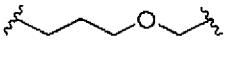
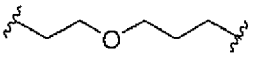
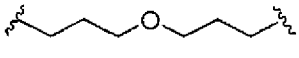
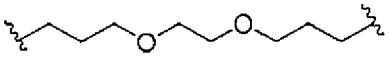
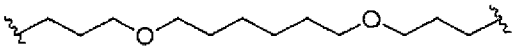
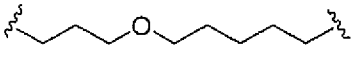
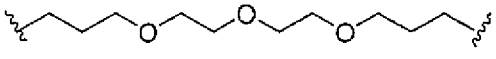
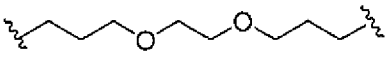
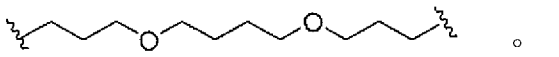
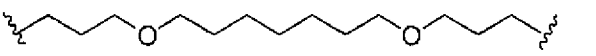
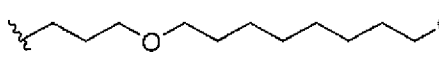
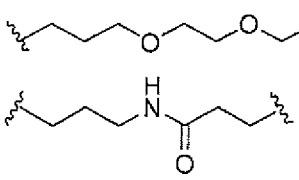
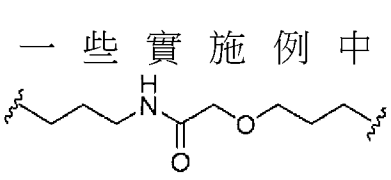
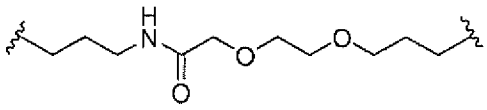
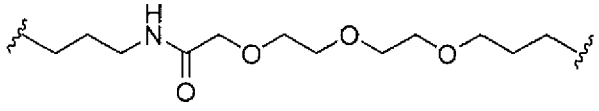
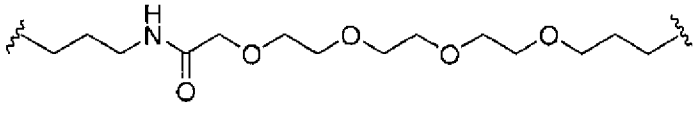
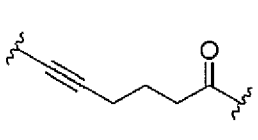
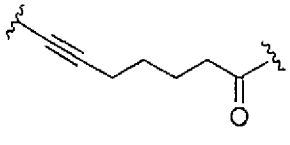
實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為。在一些實施例中，-Cy-為。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。

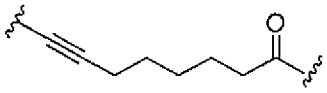
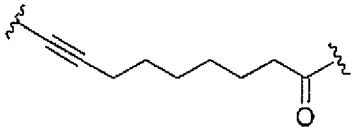
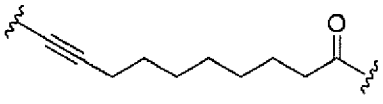
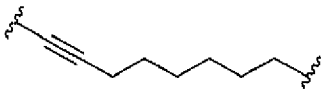
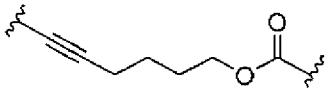
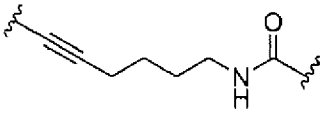
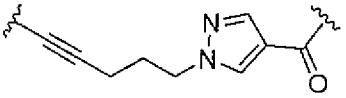
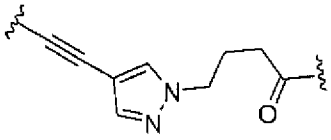
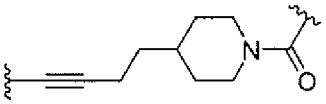
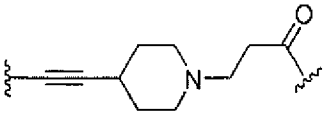
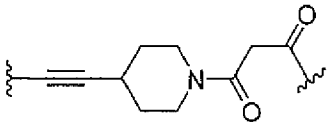
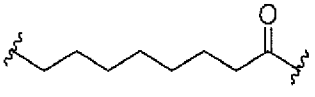
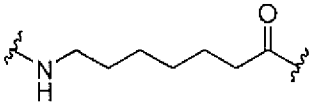
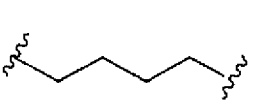
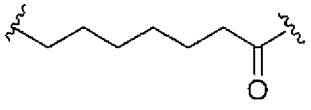
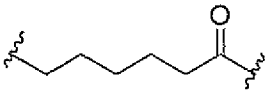
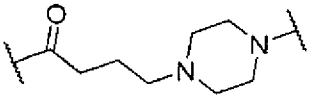
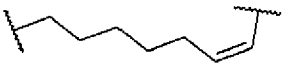
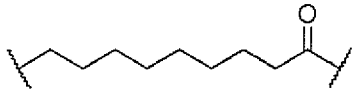
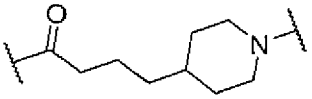
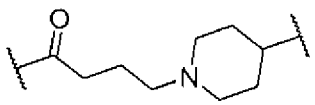
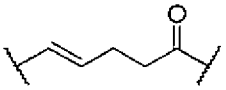
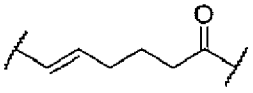
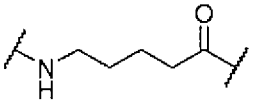
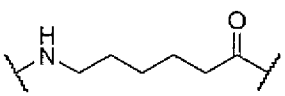
【0606】 在一些實施例中，-Cy-選自下**表1**或**表1A**中描繪之彼等。

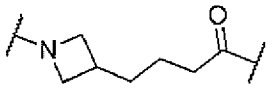
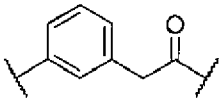
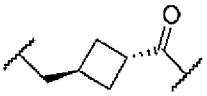
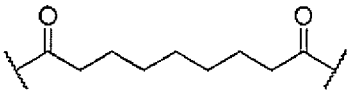
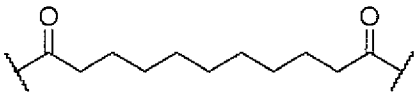
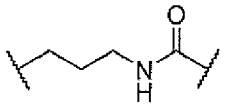
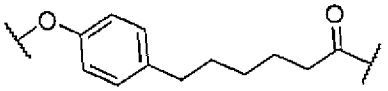
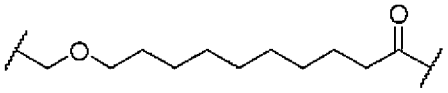
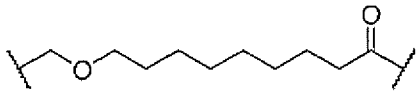
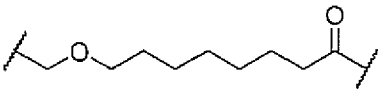
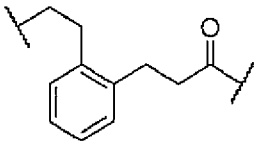
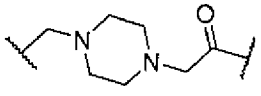
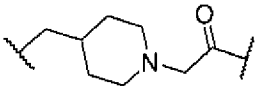
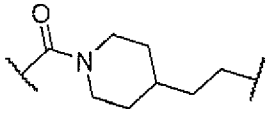
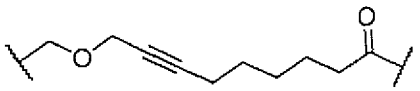
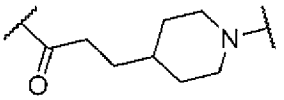
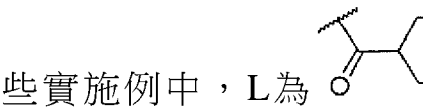
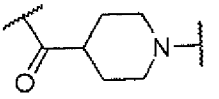
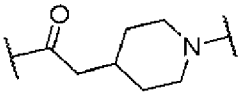
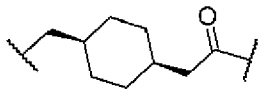
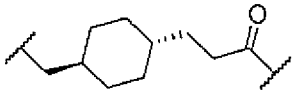
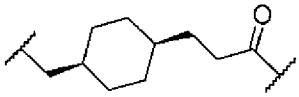
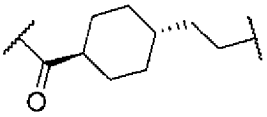
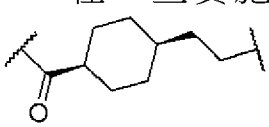
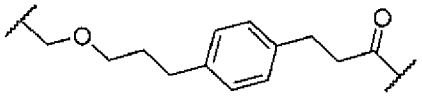
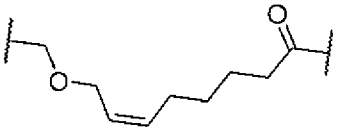
【0607】 在一些實施例中，r為0。在一些實施例中，r為1。在一些實施例中，r為2。在一些實施例中，r為3。在一些實施例中，r為4。在一些實施例中，r為5。在一些實施例中，r為6。在一些實施例中，r為7。在一些實施例中，r為8。在一些實施例中，r為9。在一些實施例中，r為10。

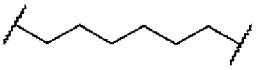
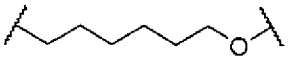
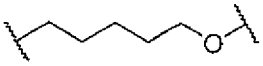
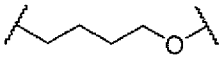
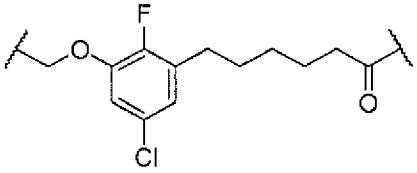
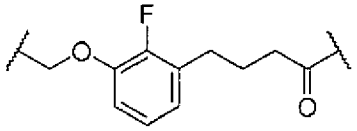
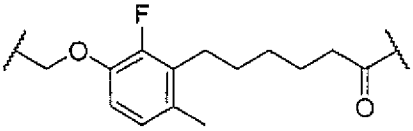
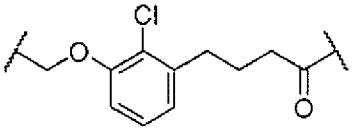
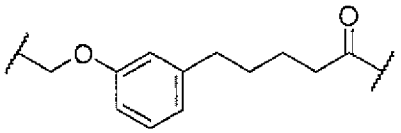
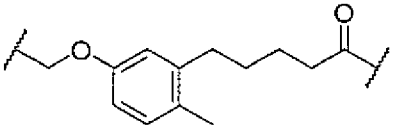
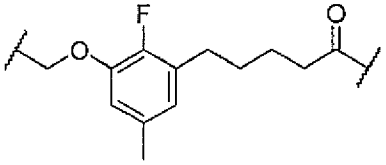
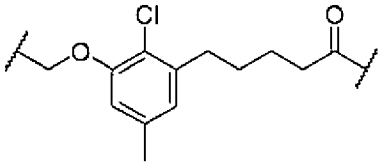
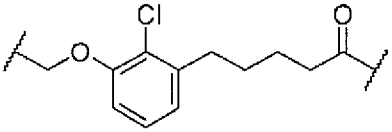
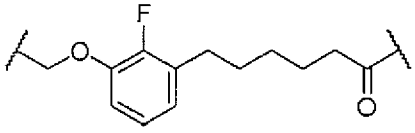
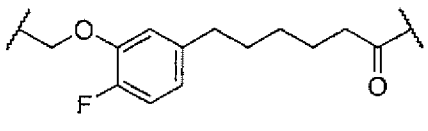
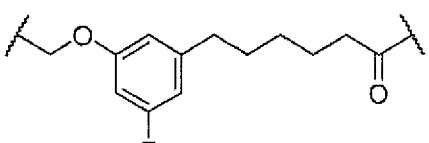
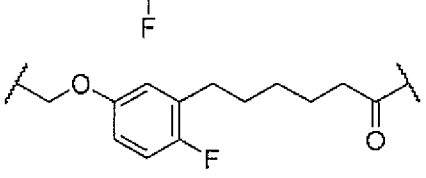
【0608】 在一些實施例中，r選自下**表1**或**表1A**中描繪之彼等。

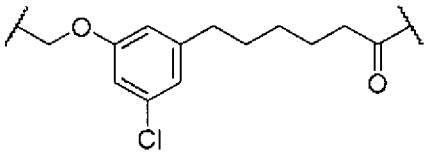
【0609】 在一些實施例中，L為共價鍵。在一些實施例中，L為 。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為 。在一些實施例中，L為 。在一些實施例中，L為 。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為

 。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為 。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為 。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為 。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例

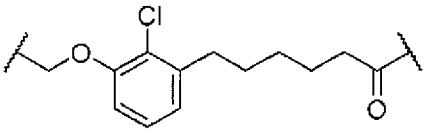
中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為。在一些實施例中，L為。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例

中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為 。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在

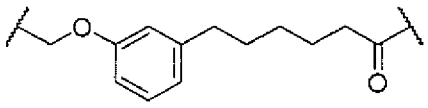
一些實施例中，L為 。在一些實施例中，L為 。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為



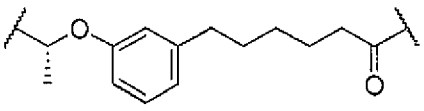
。在一些實施例中，L為



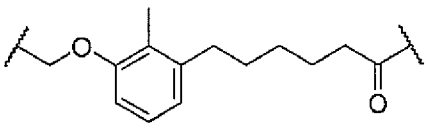
。在一些實施例中，L為



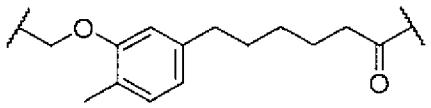
。在一些實施例中，L為



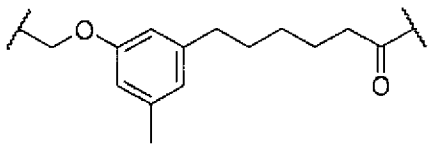
。在一些實施例中，L為



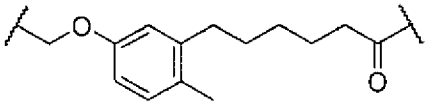
。在一些實施例中，L為



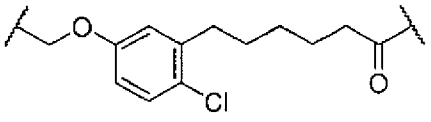
。在一些實施例中，L為



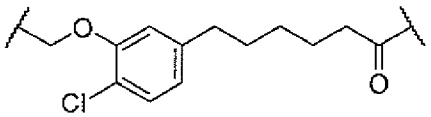
。在一些實施例中，L為



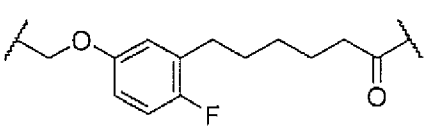
。在一些實施例中，L為



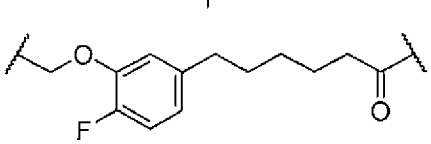
。在一些實施例中，L為



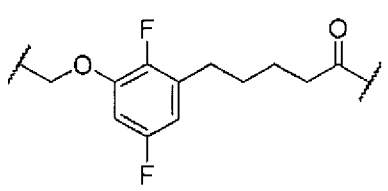
。在一些實施例中，L為



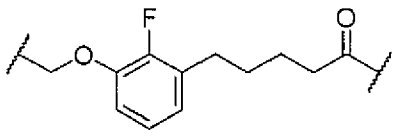
。在一些實施例中，L為



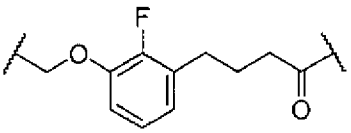
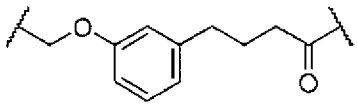
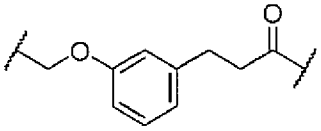
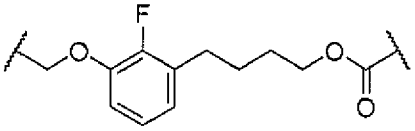
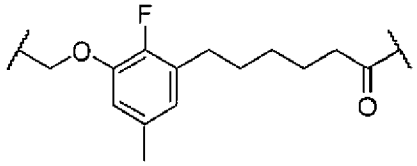
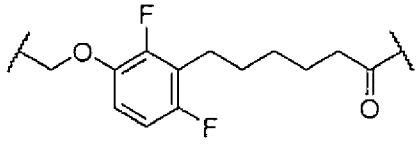
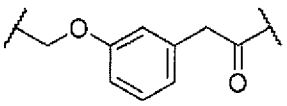
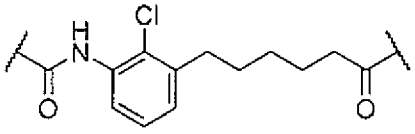
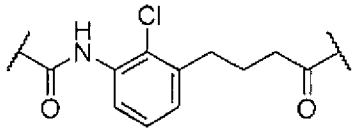
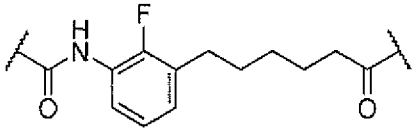
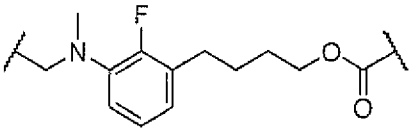
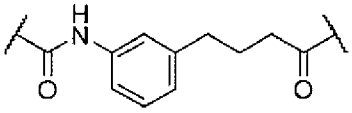
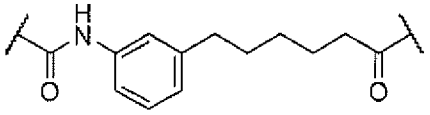
。在一些實施例中，L為

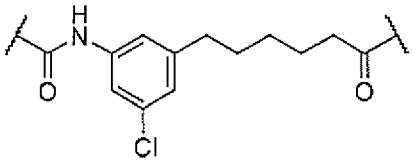
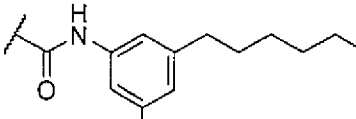


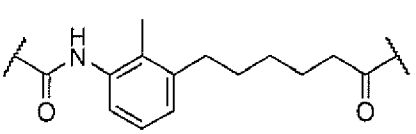
。在一些實施例中，L為

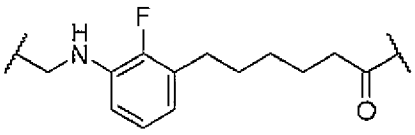
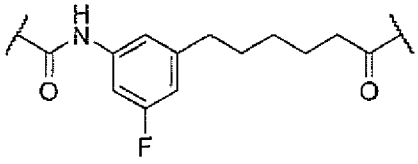
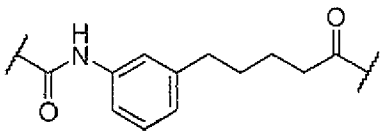
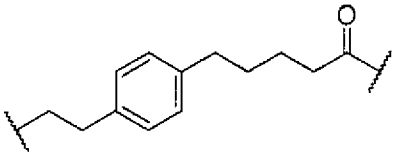
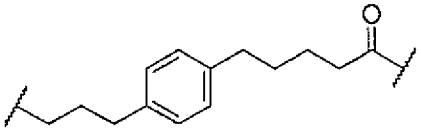
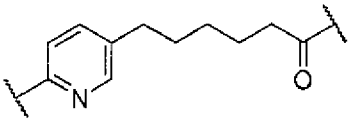
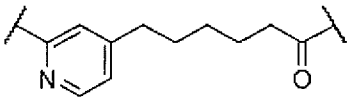
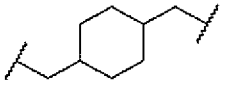
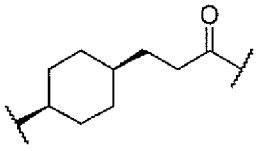
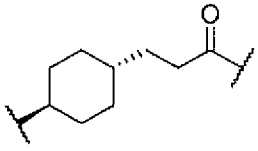
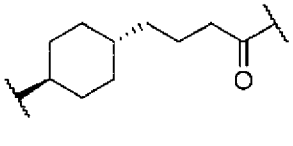
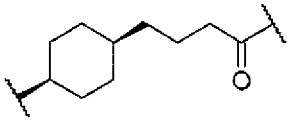
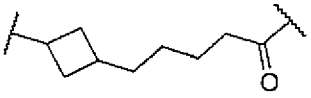
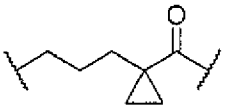


。

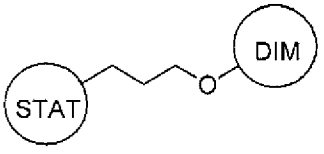
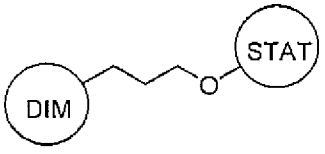
在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。

在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為。

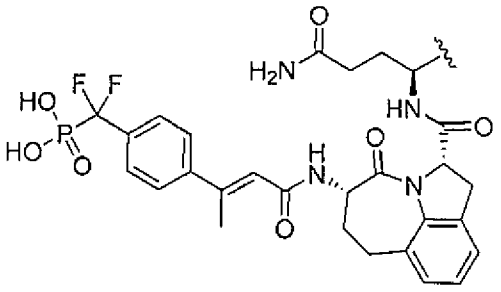
在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為。在一些實施例中，L為



。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。

【0610】 在一些實施例中，L選自下**表1**或**表1A**中描繪之彼等。

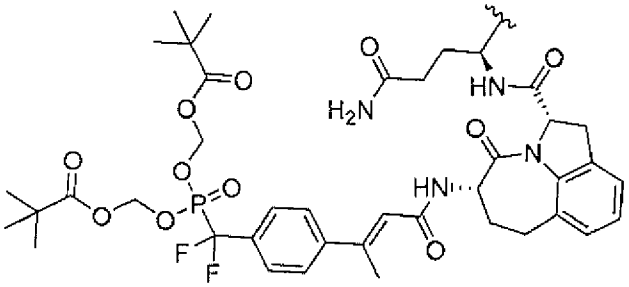
【0611】 非限制性地，當L為 時，L與STAT及DIM之連接點可例如為  或  。

【0612】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽



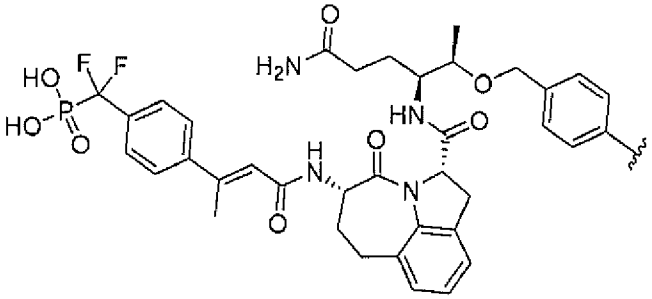
係選自如下之彼等：其中STAT為 ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0613】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽



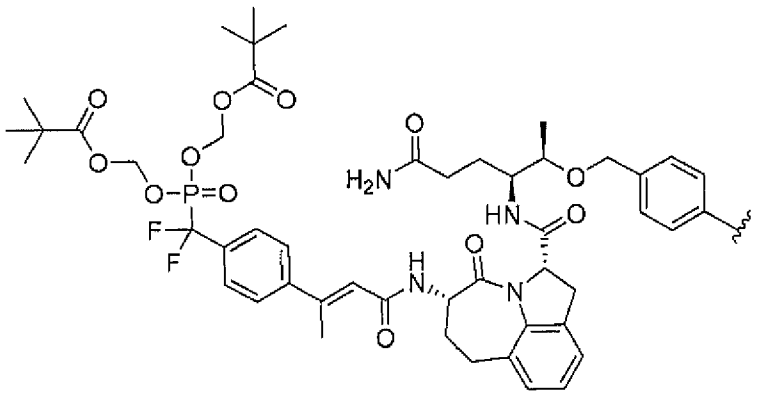
係選自如下之彼等：其中STAT為 ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0614】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽



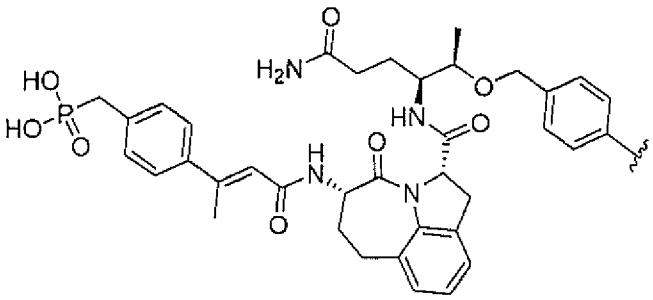
係選自如下之彼等：其中STAT為 ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0615】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為



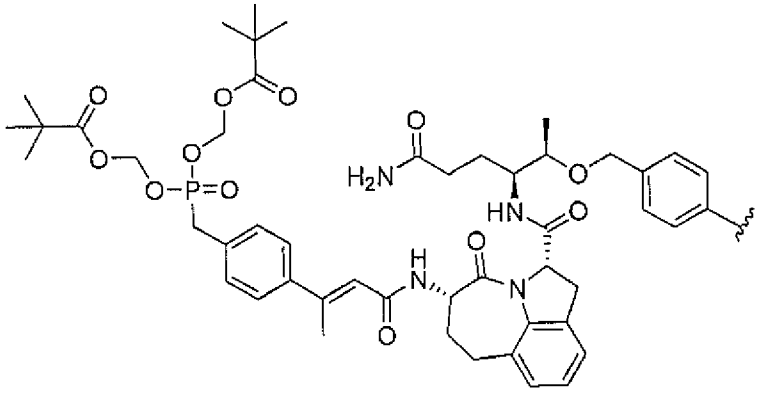
，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0616】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為



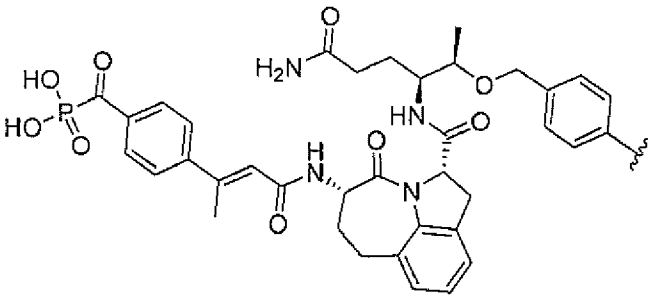
，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0617】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為



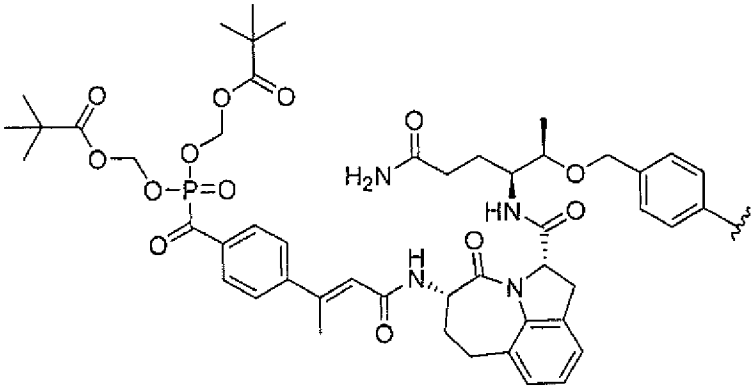
，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0618】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽



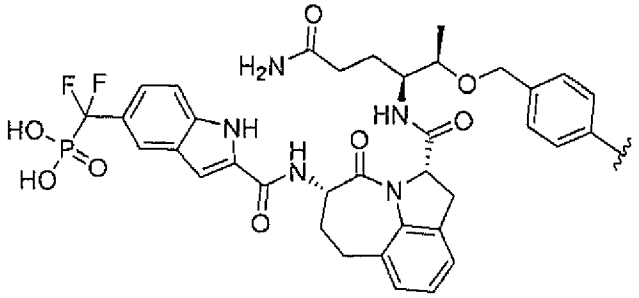
係選自如下之彼等：其中STAT為 ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0619】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為



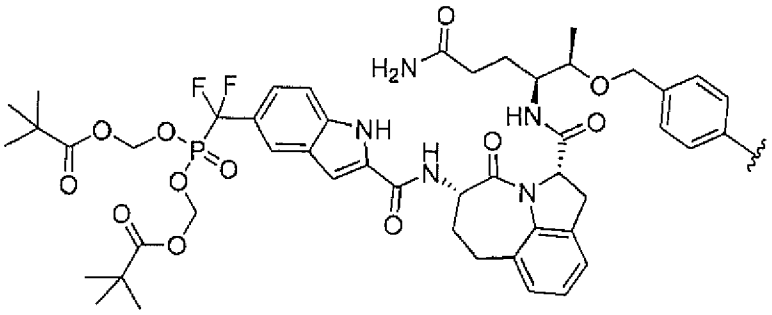
，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0620】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽



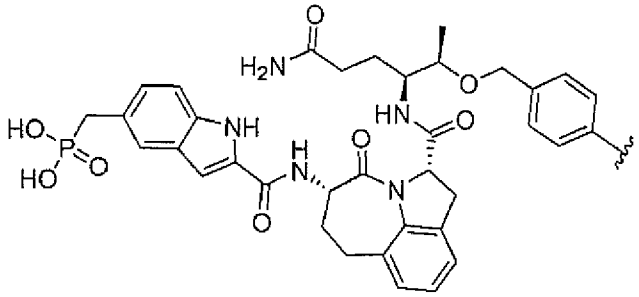
係選自如下之彼等：其中STAT為 ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0621】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為



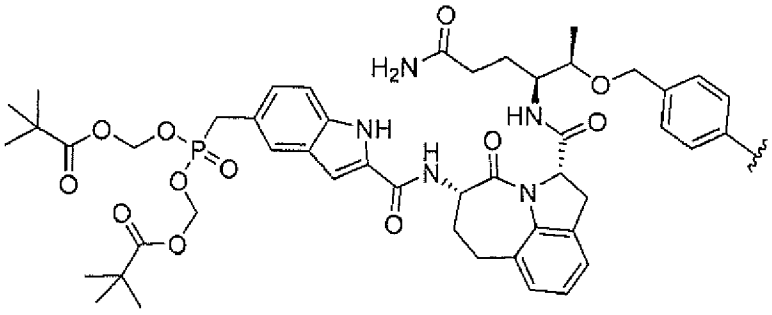
，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0622】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為



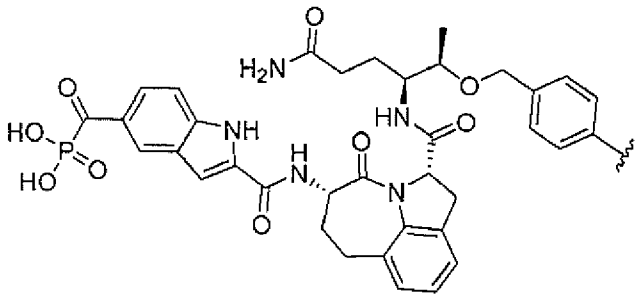
，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0623】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為



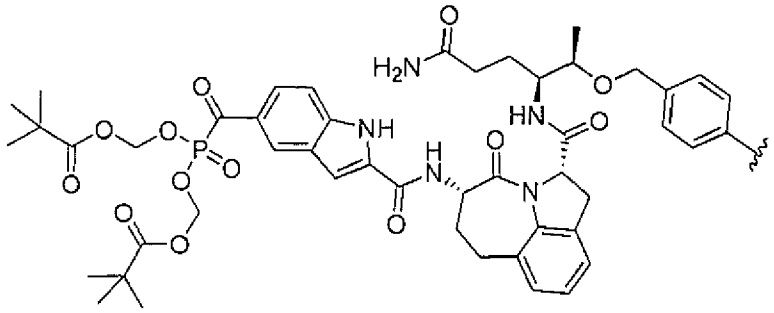
，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0624】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽



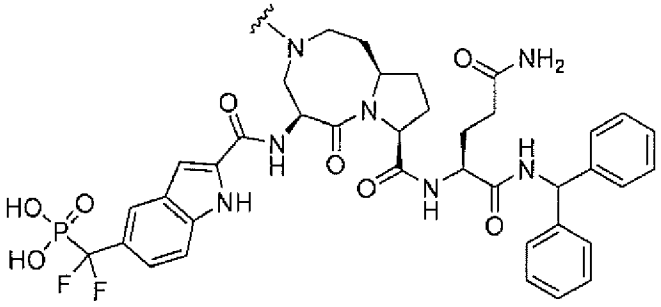
係選自如下之彼等：其中STAT為 ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0625】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為



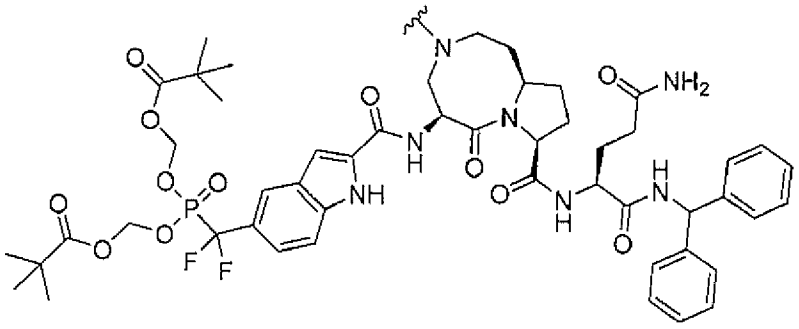
，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0626】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為



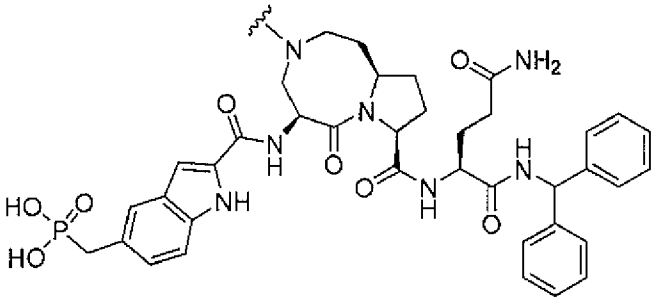
，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0627】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為



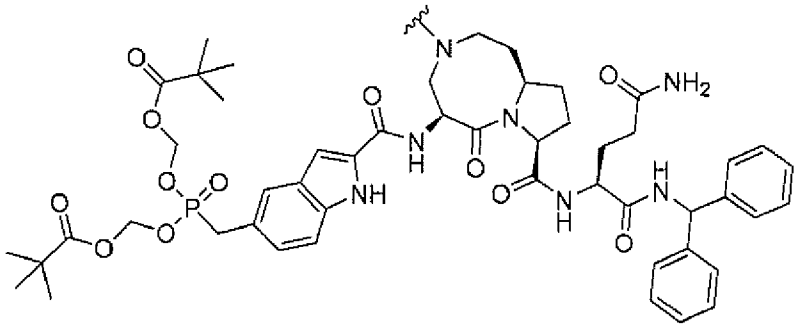
，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0628】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為



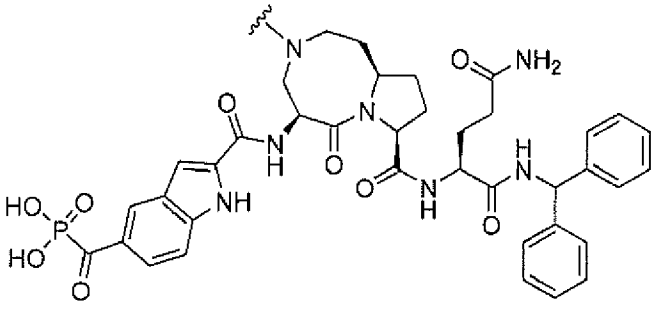
，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

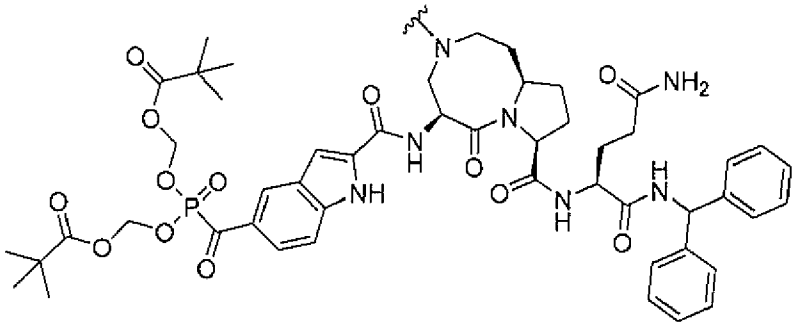
【0629】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為

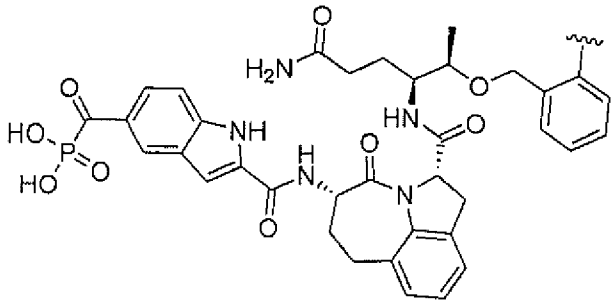


，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

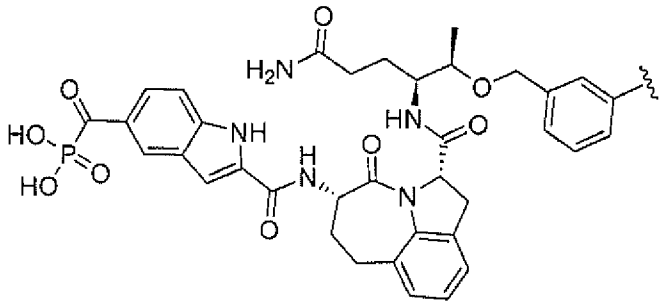
【0630】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽

係選自如下之彼等：其中STAT為  ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0631】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為  ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

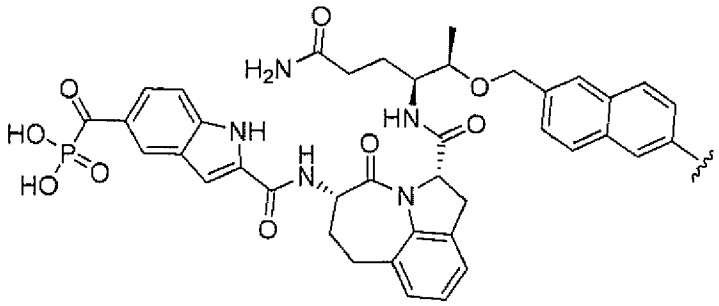
【0632】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為  ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0633】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽



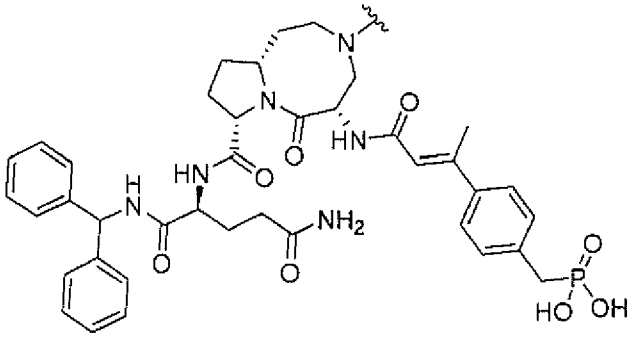
係選自如下之彼等：其中STAT為 ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0634】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為



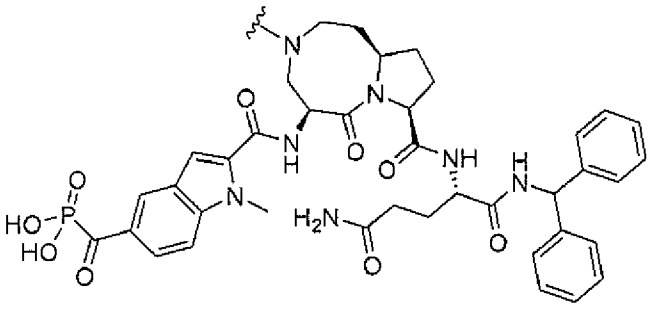
，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

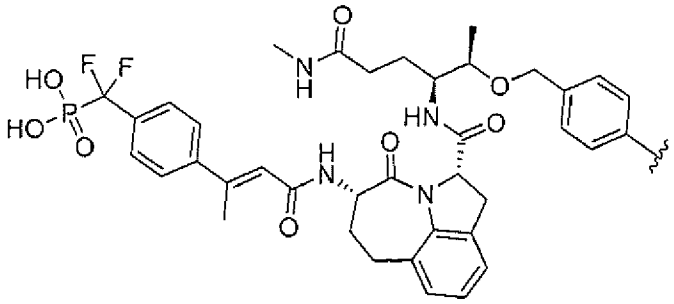
【0635】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為

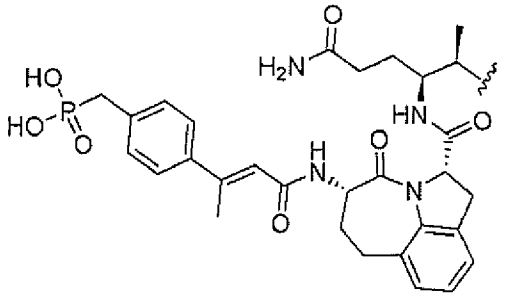


，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

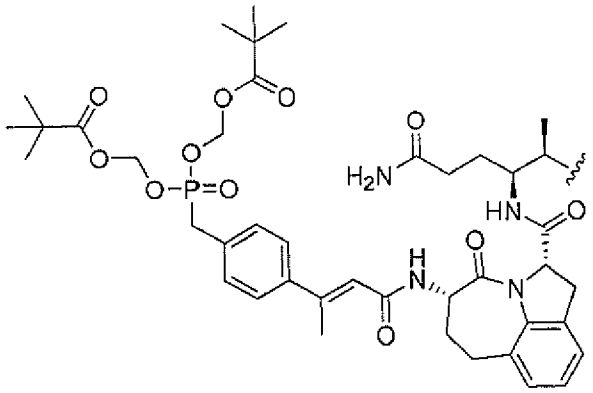
【0636】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽

係選自如下之彼等：其中STAT為  ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0637】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為  ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

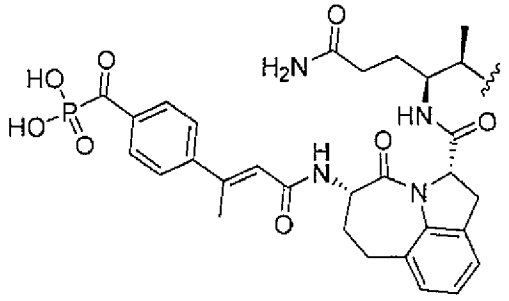
【0638】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為  ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0639】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽



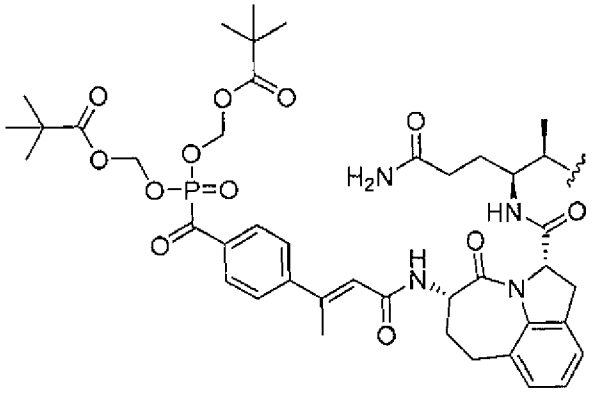
係選自如下之彼等：其中STAT為 ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0640】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽



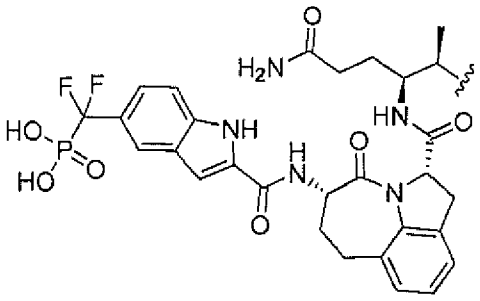
係選自如下之彼等：其中STAT為 ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0641】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽



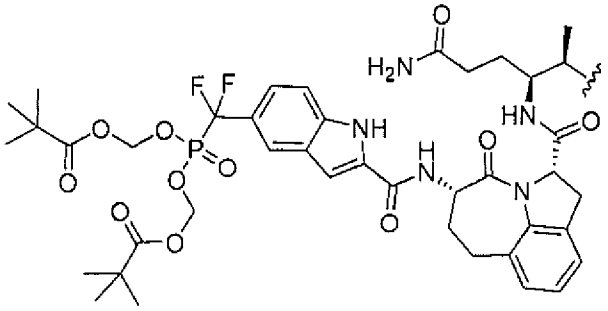
係選自如下之彼等：其中STAT為 ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0642】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽



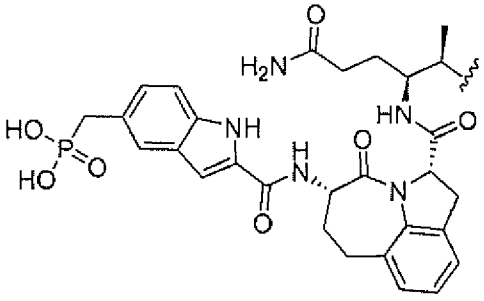
係選自如下之彼等：其中STAT為 ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0643】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽



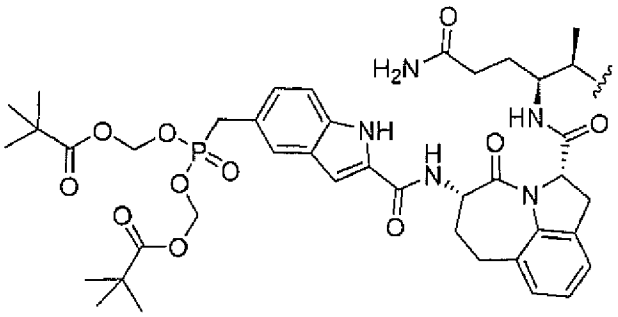
係選自如下之彼等：其中STAT為 ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

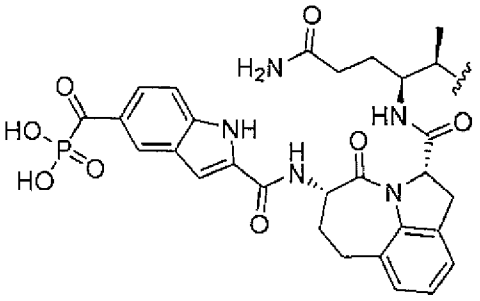
【0644】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽

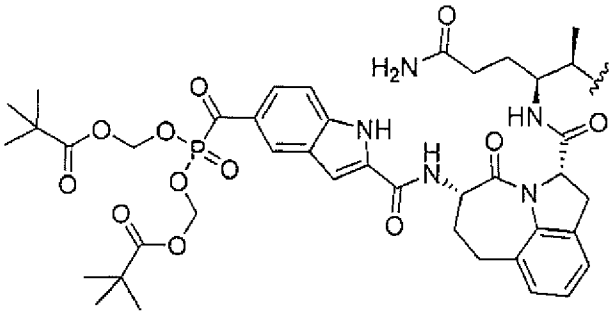


係選自如下之彼等：其中STAT為 ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

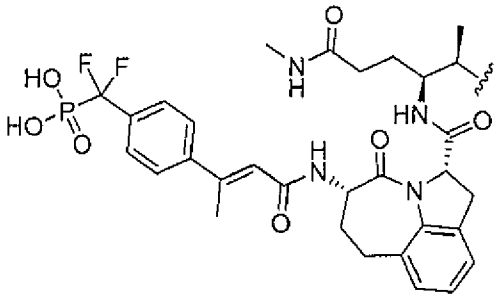
【0645】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽

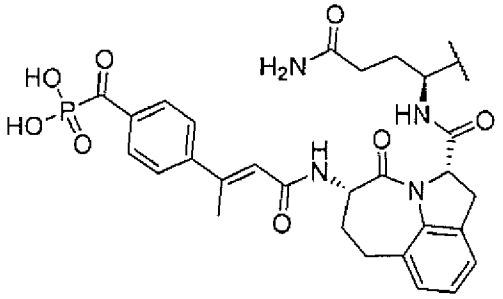
係選自如下之彼等：其中STAT為  ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

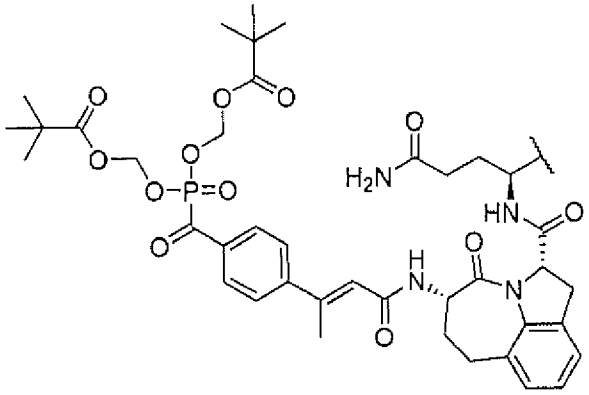
【0646】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為  ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0647】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為  ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

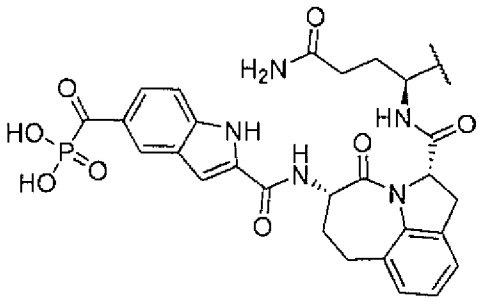
【0648】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽

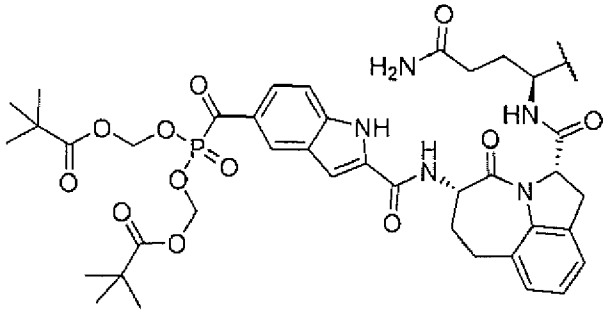
係選自如下之彼等：其中STAT為  ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

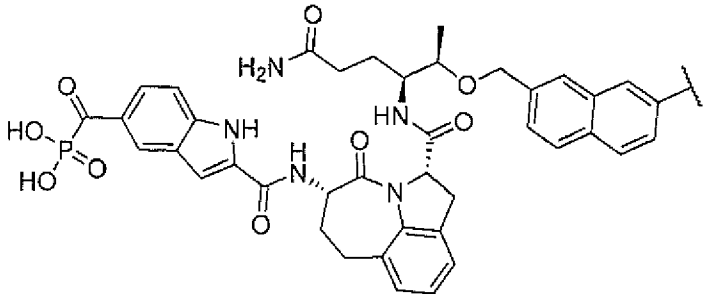
【0649】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為  ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0650】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為  ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

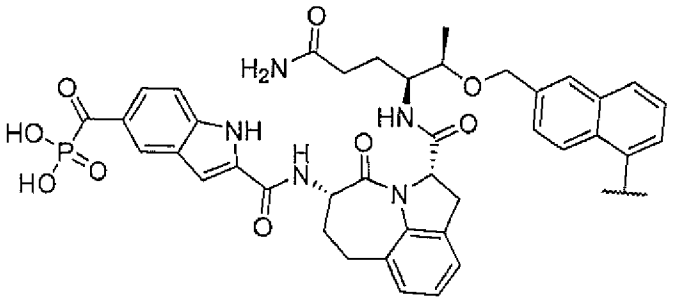
【0651】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽

係選自如下之彼等：其中STAT為  ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0652】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為  ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

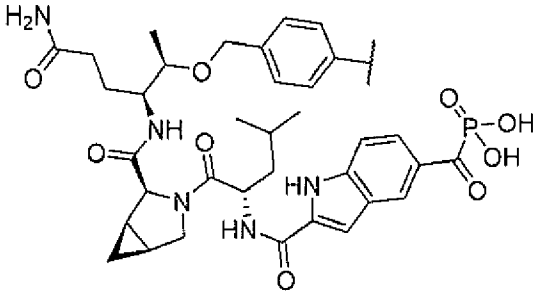
【0653】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為  ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0654】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽



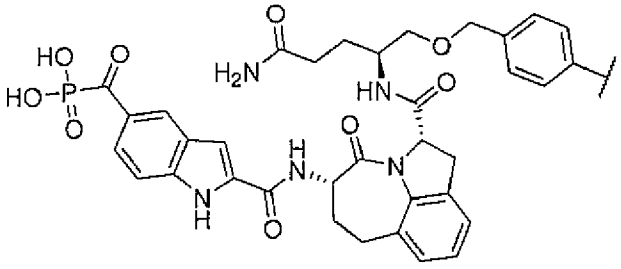
係選自如下之彼等：其中STAT為 ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0655】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽



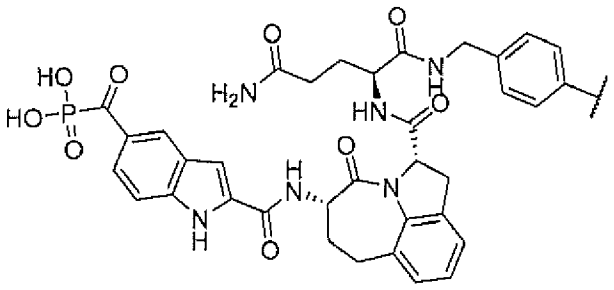
係選自如下之彼等：其中STAT為 ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0656】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽



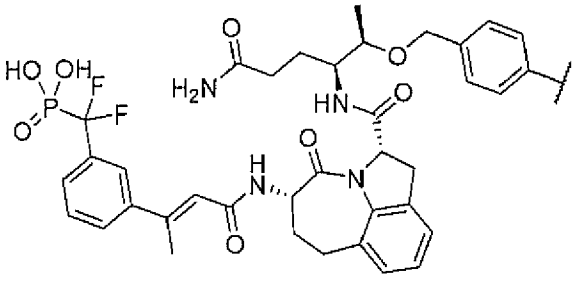
係選自如下之彼等：其中STAT為 ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0657】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽



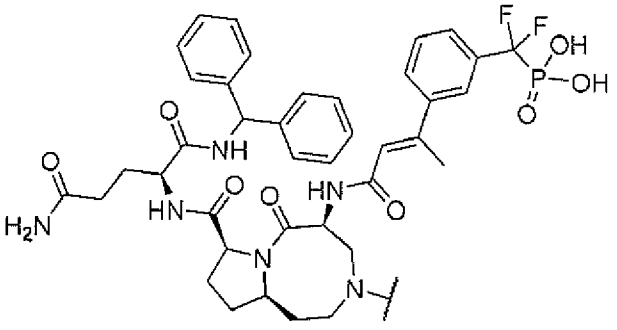
係選自如下之彼等：其中STAT為 ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0658】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽



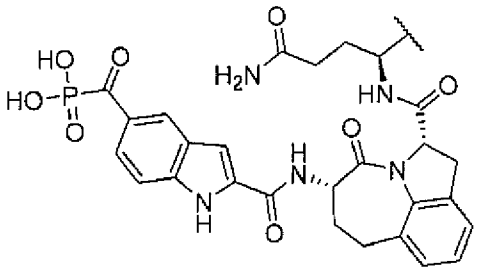
係選自如下之彼等：其中STAT為 ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0659】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽



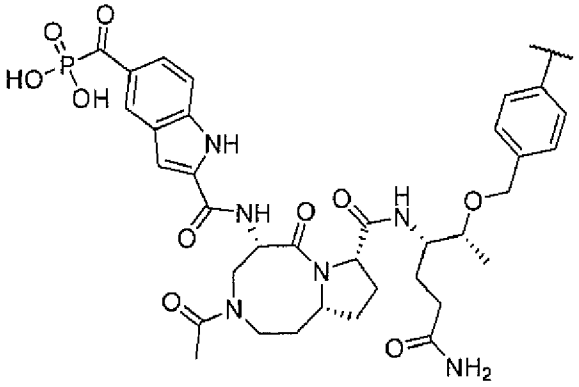
係選自如下之彼等：其中STAT為 ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0660】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽



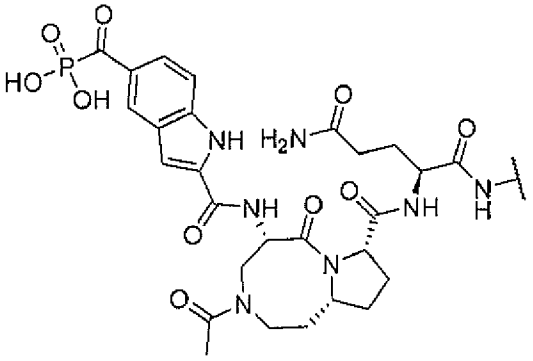
係選自如下之彼等：其中STAT為 ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0661】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽



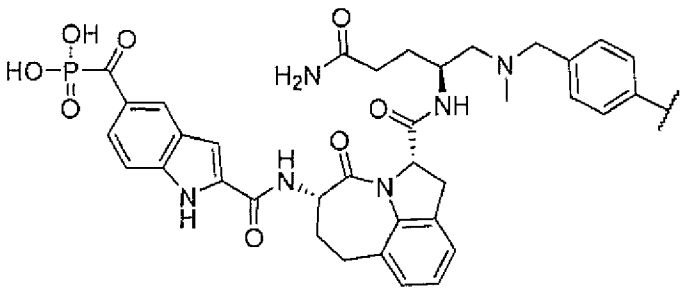
係選自如下之彼等：其中STAT為 ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0662】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽



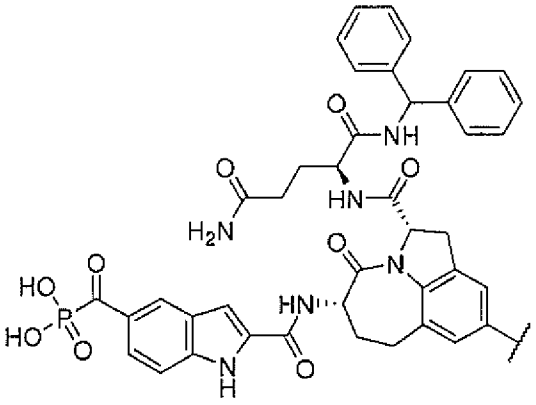
係選自如下之彼等：其中STAT為 ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0663】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為



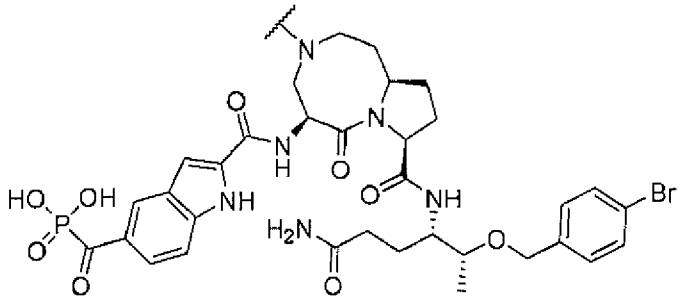
，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0664】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為



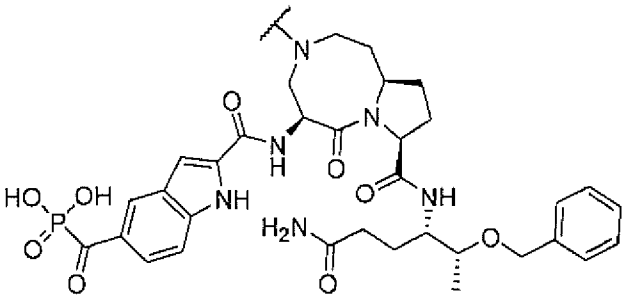
，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0665】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為

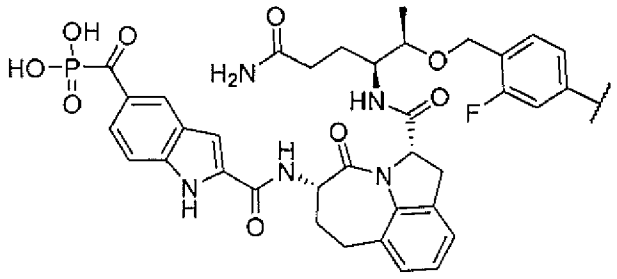


，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

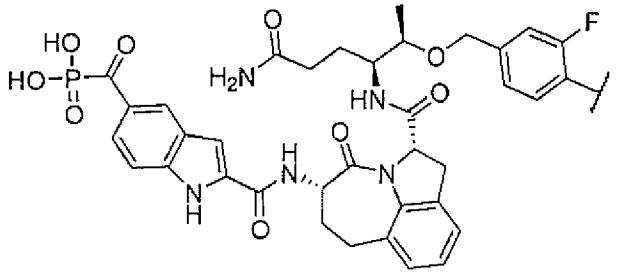
【0666】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽

係選自如下之彼等：其中STAT為  ，

LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

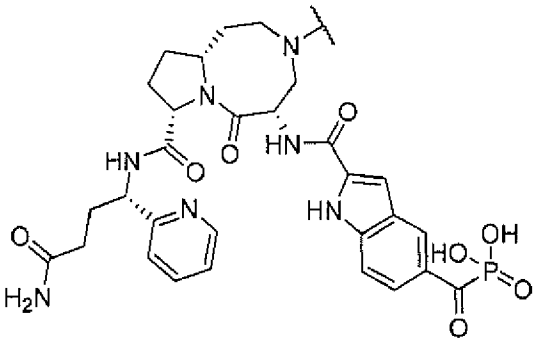
【0667】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為.  ，

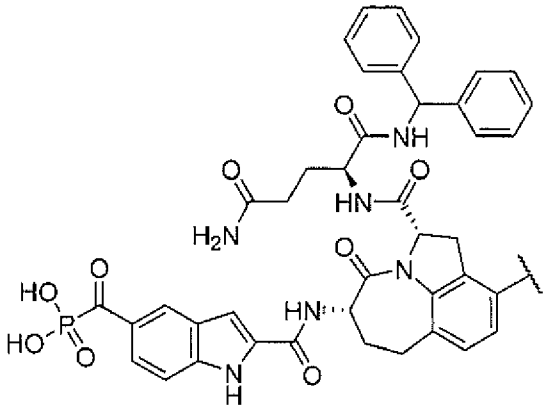
LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

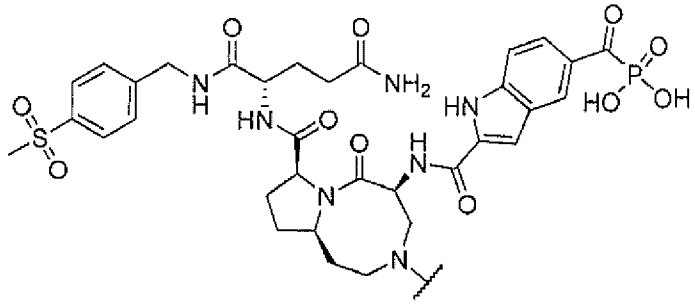
【0668】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為  ，

LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

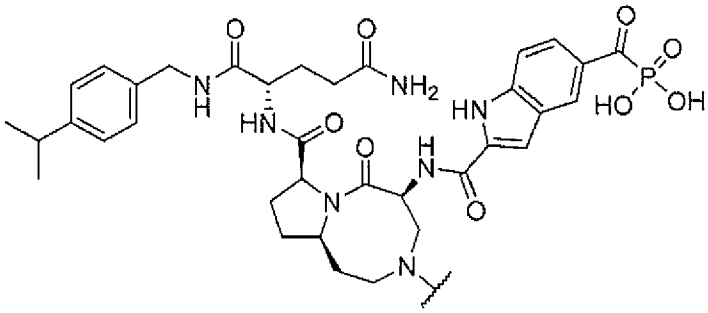
【0669】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽

係選自如下之彼等：其中STAT為  ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

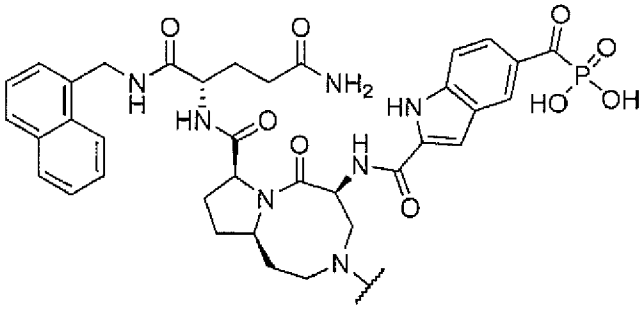
【0670】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為  ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

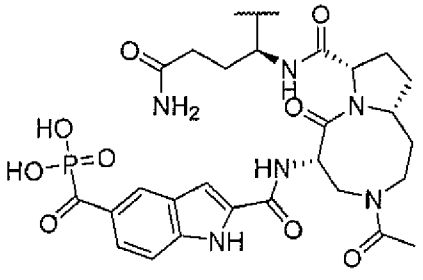
【0671】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為  ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0672】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為

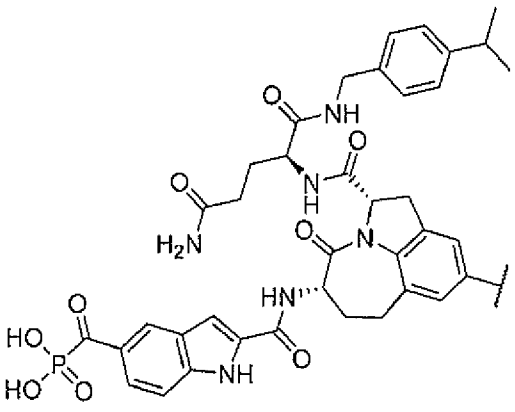


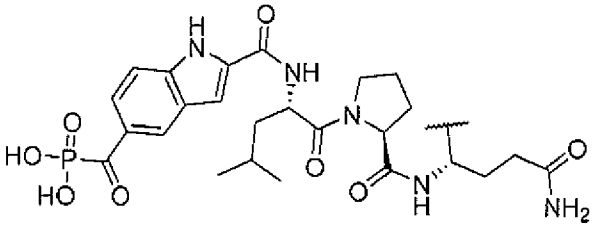
，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

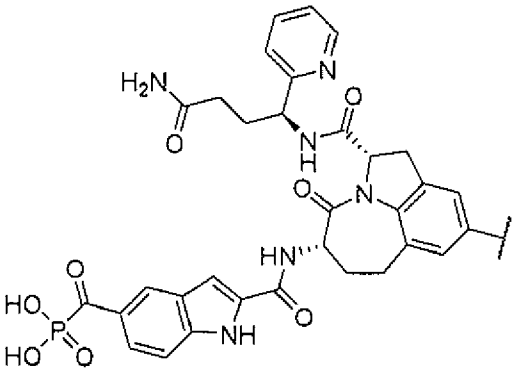
【0673】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為  ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0674】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為  ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

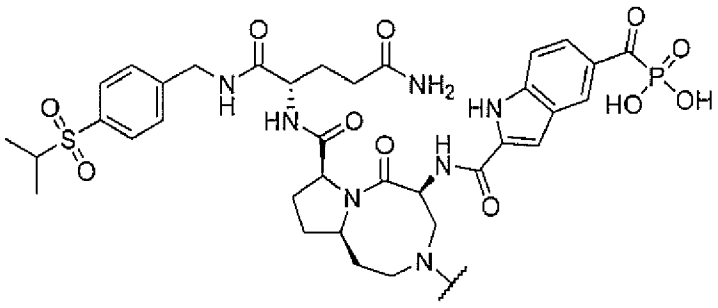
【0675】 在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽

係選自如下之彼等：其中STAT為  ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

【0676】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為  ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

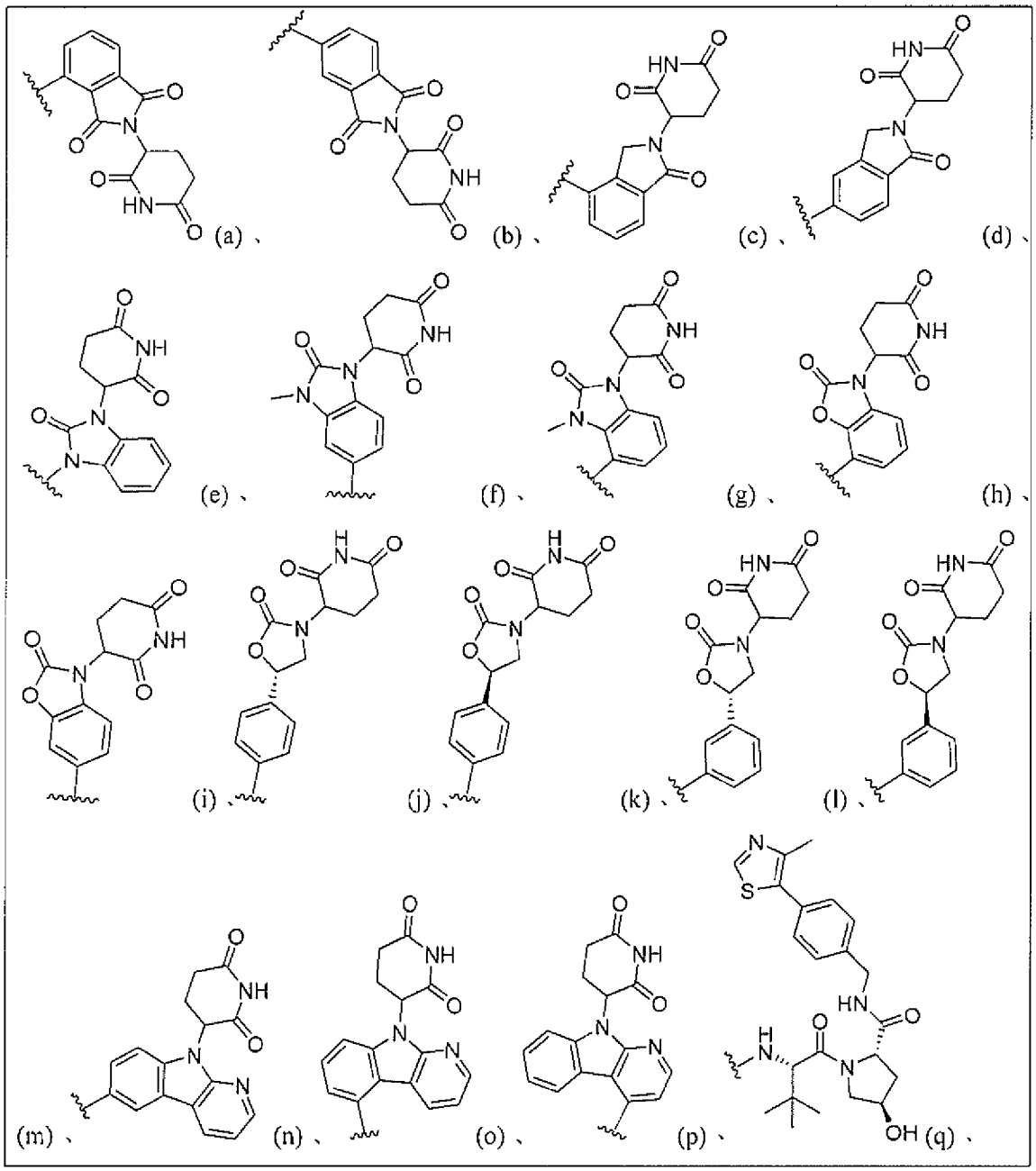
【0677】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為  ，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

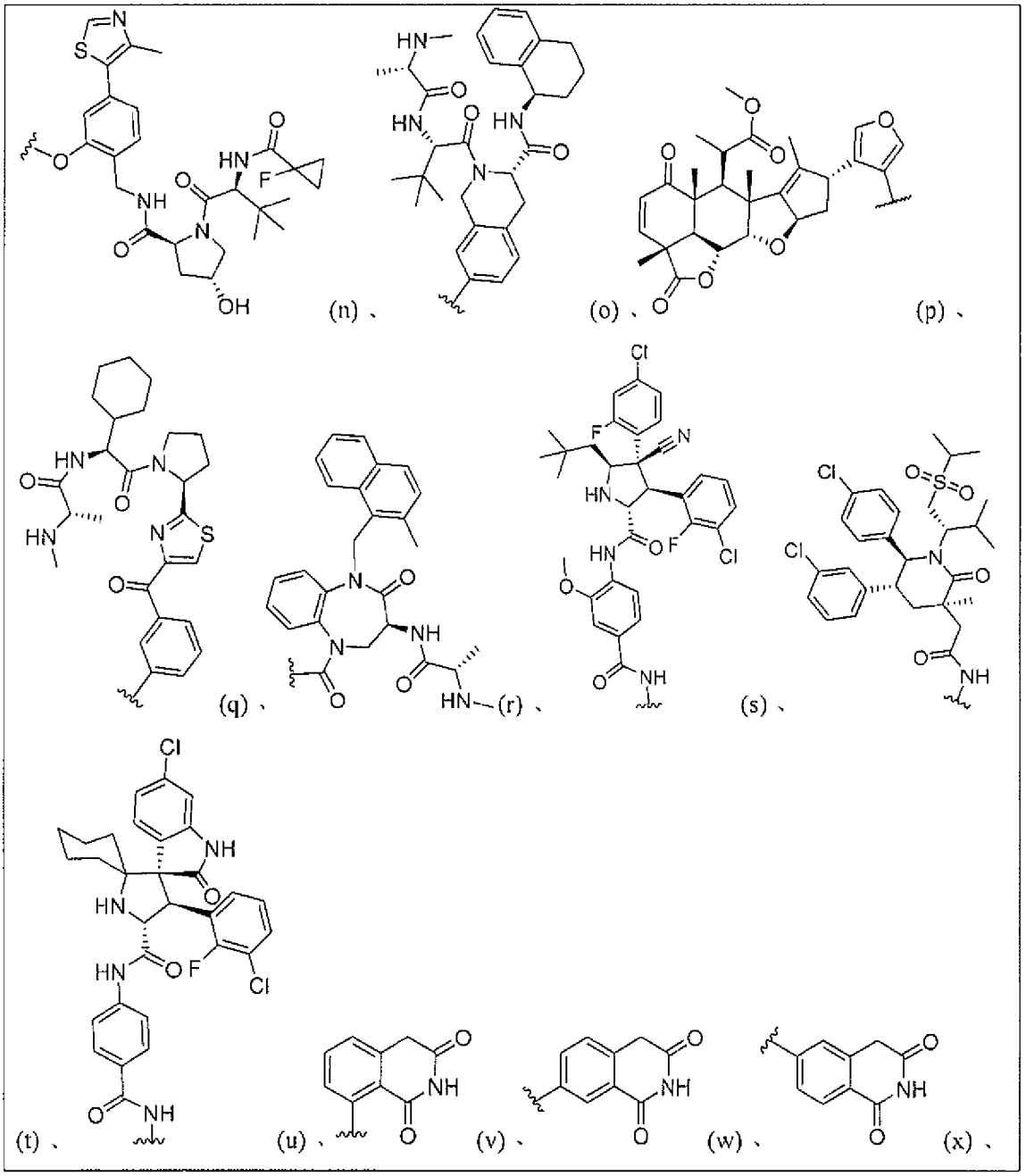
【0678】在一些實施例中，所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自如下之彼等：其中STAT為

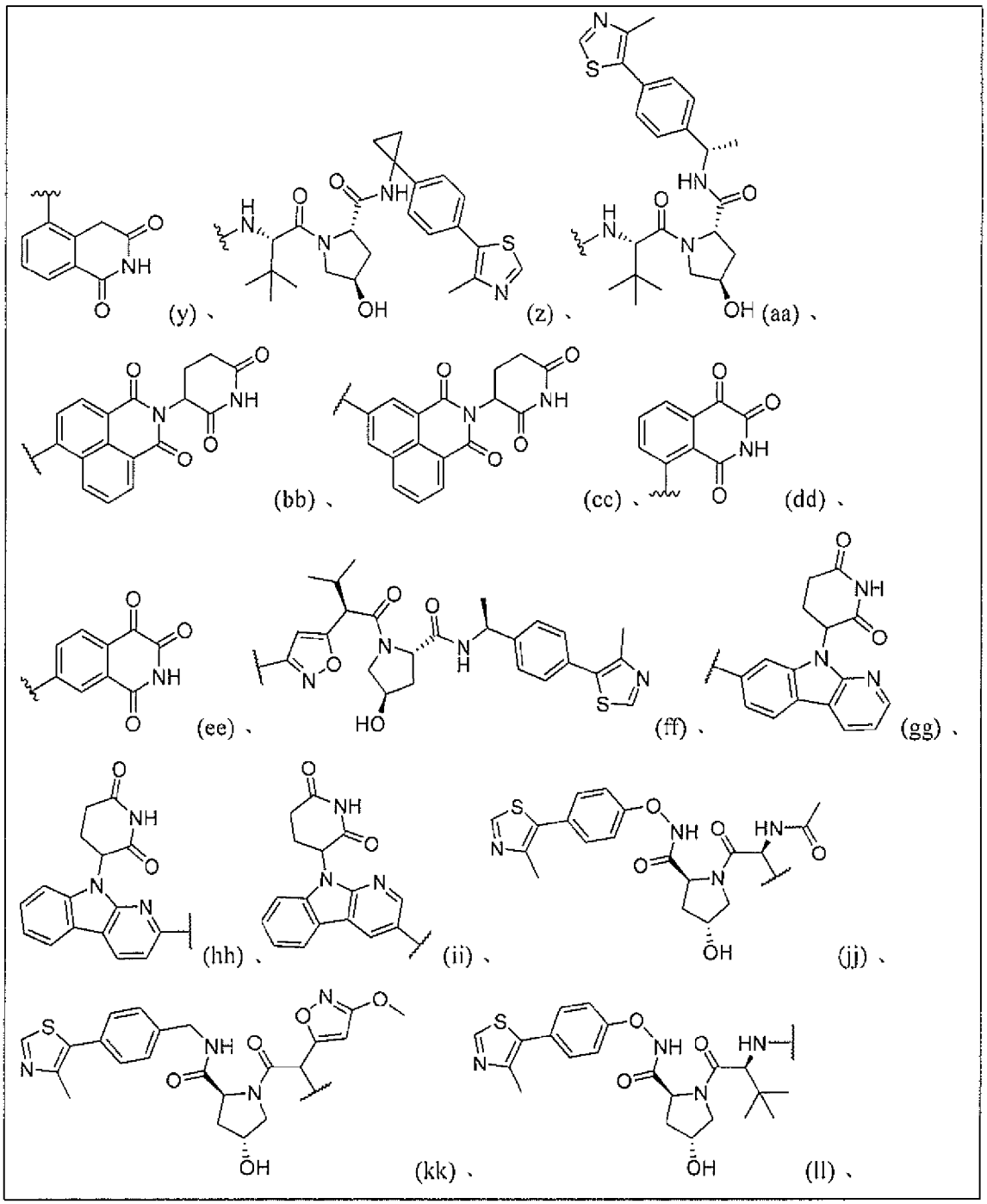


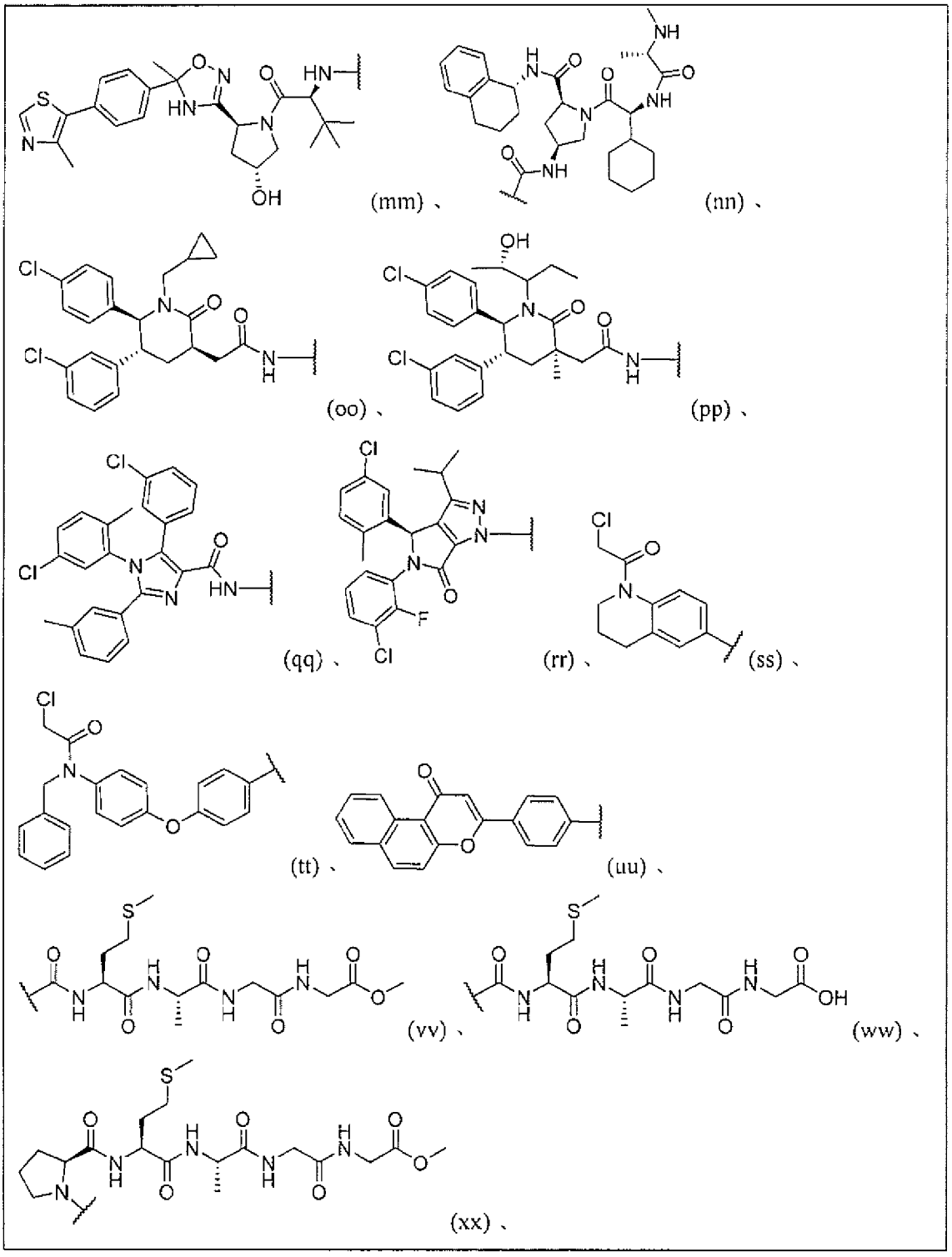
，LBM係選自以下**表A**中之彼等中之任一者，且L係選自以下表**B**中之彼等中之任一者。

表A.例示之E3連接酶結合部分(LBM)

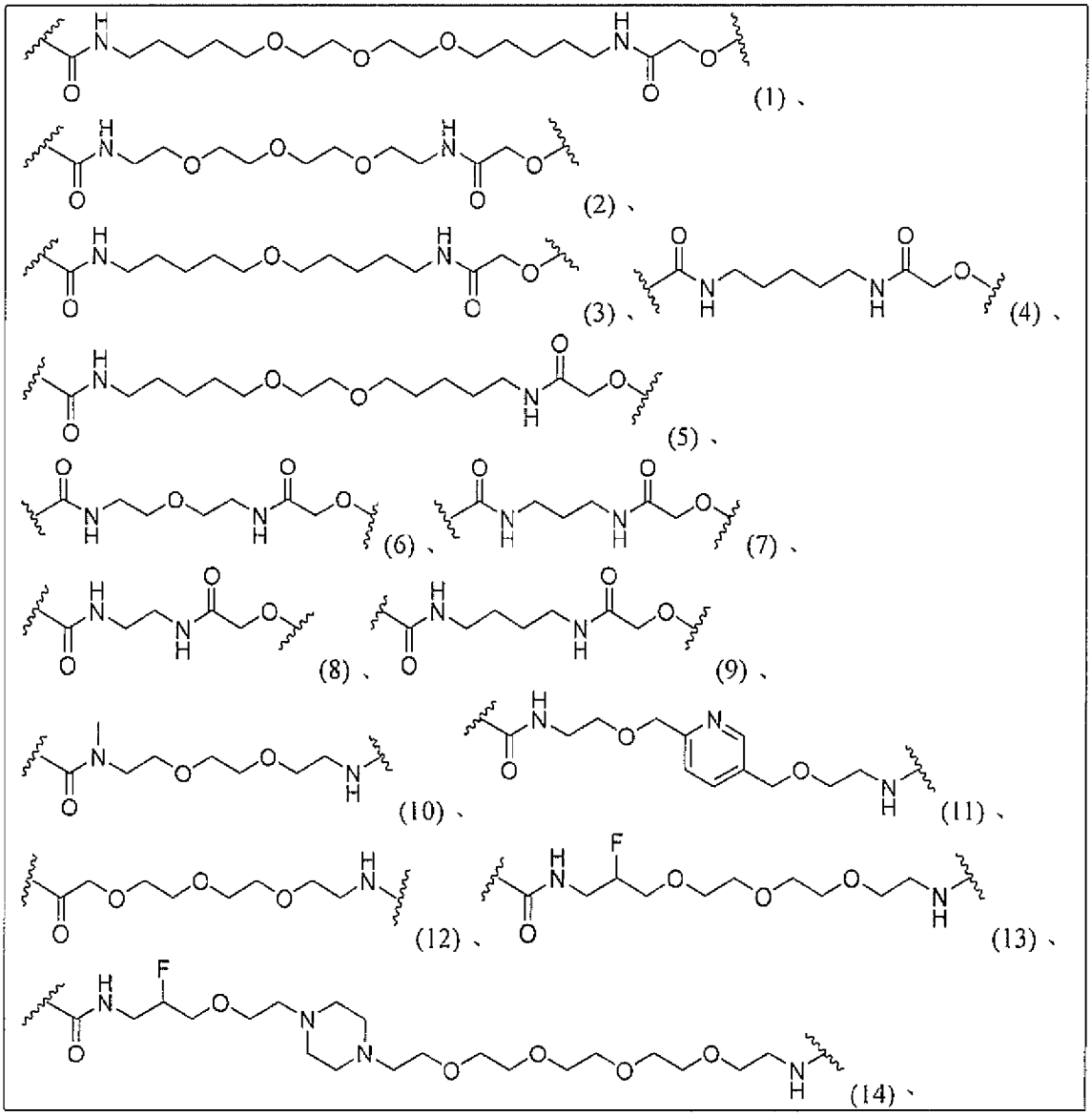


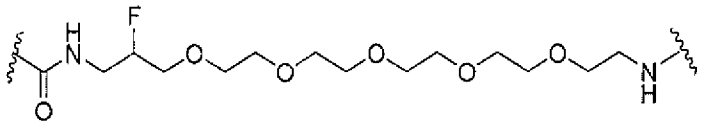

(n)、
(o)、
(p)、
(q)、
(r)、
(s)、
(t)、
(u)、
(v)、
(w)、
(x)、

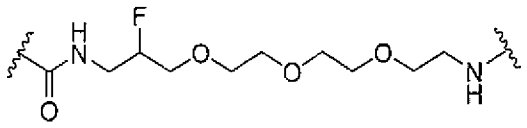

(y)、
(z)、
(aa)、
(bb)、
(cc)、
(dd)、
(ee)、
(ff)、
(gg)、
(hh)、
(ii)、
(jj)、
(kk)、
(ll)、

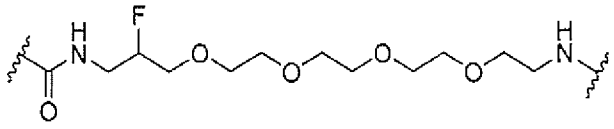


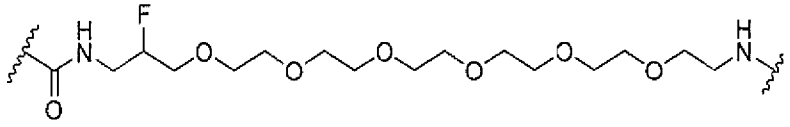
表B.例示之連接子(L)

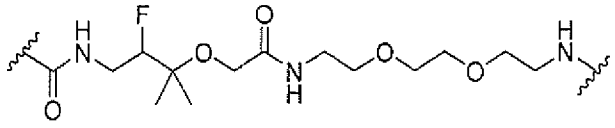

(1)、
(2)、
(3)、
(4)、
(5)、
(6)、
(7)、
(8)、
(9)、
(10)、
(11)、
(12)、
(13)、
(14)、

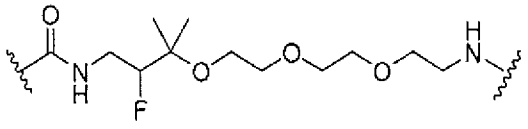

(15)、

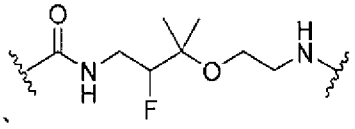

(16)、

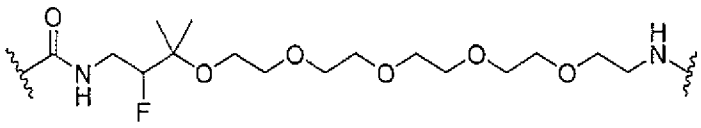

(17)、

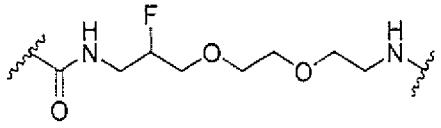

(18)、

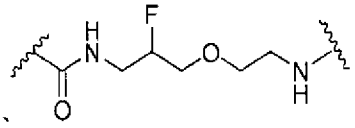

(19)、

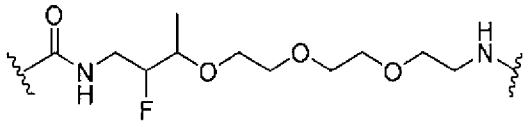

(20)、

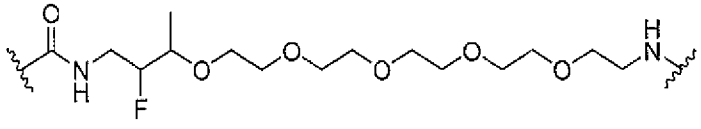

(21)、

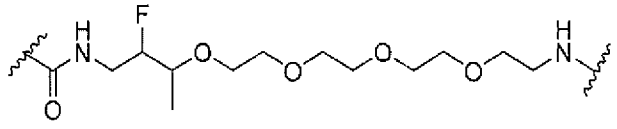

(22)、

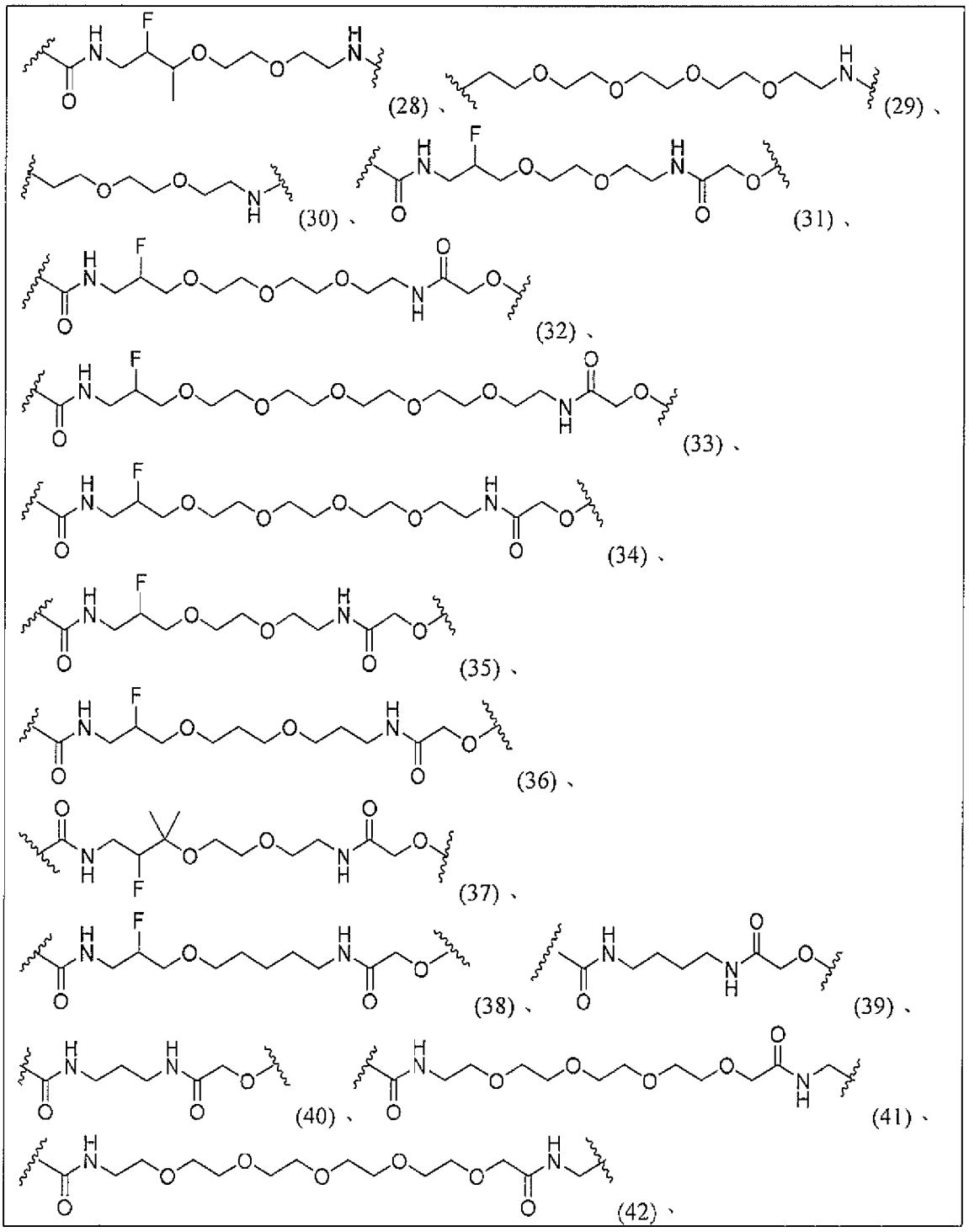

(23)、

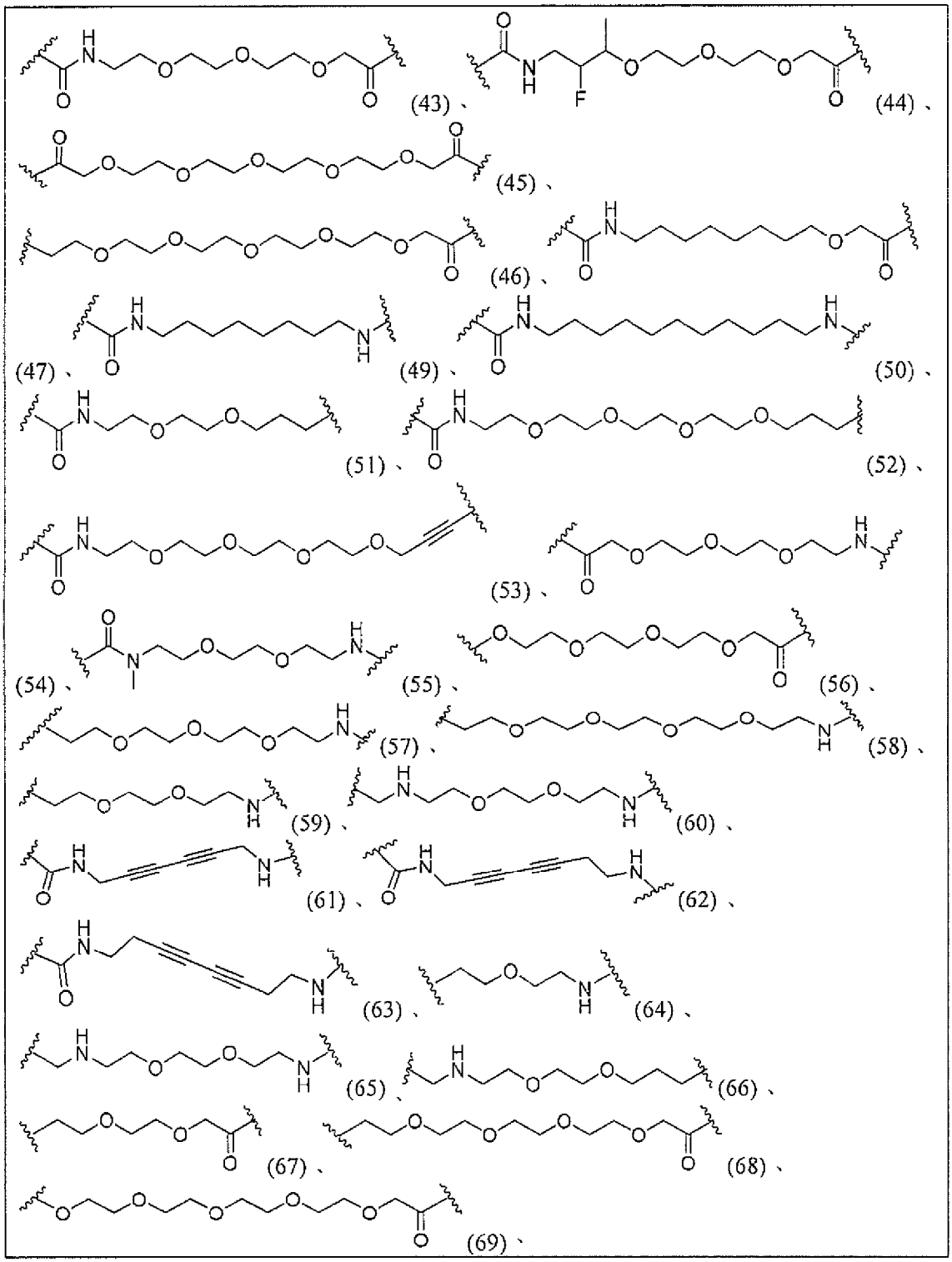

(24)、

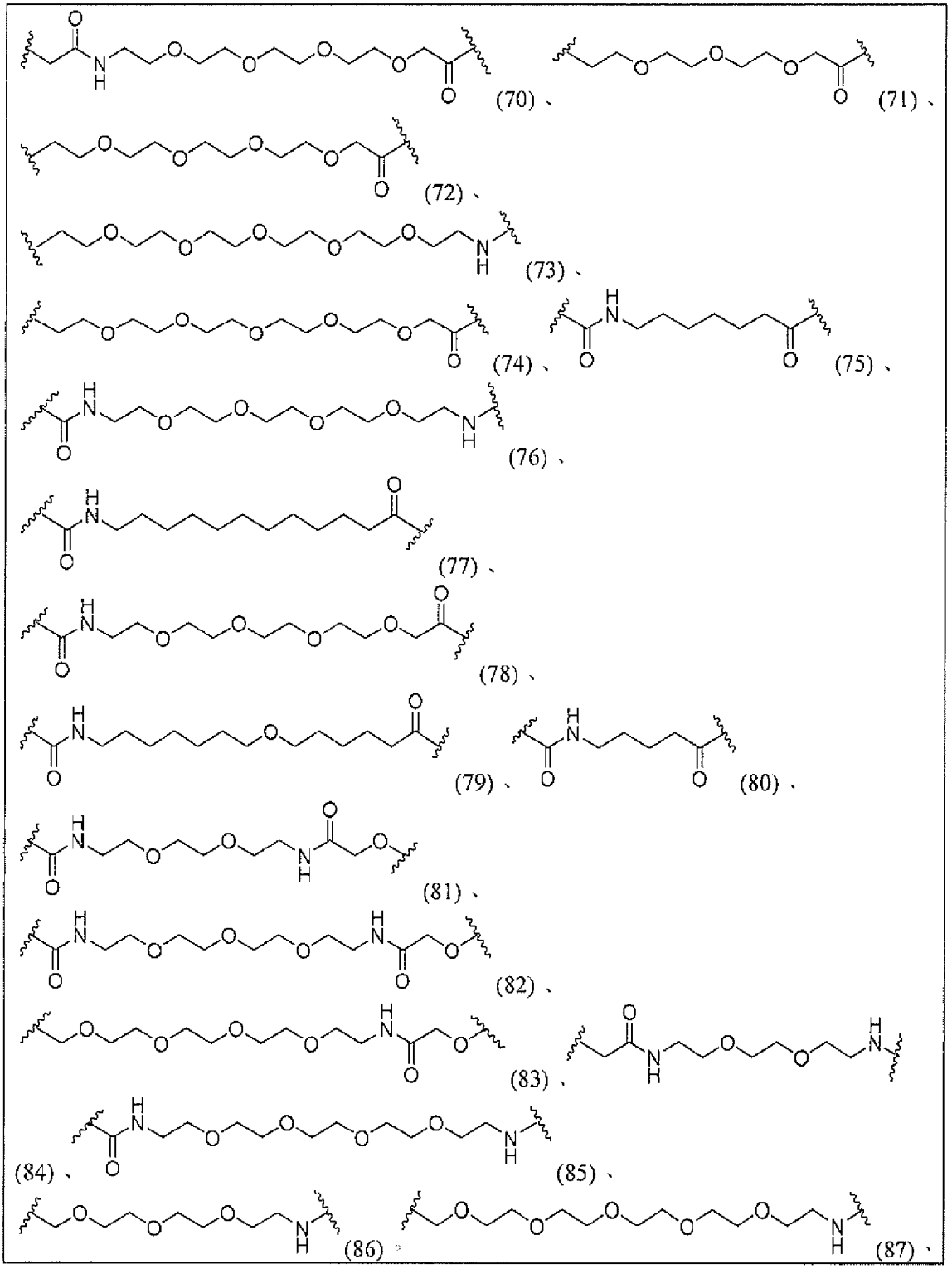

(25)、


(26)、

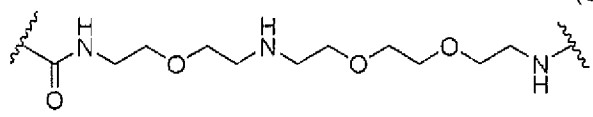

(27)、

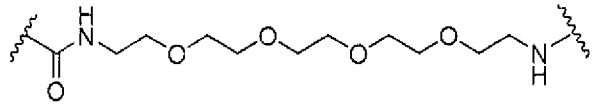

(28)、
(29)、
(30)、
(31)、
(32)、
(33)、
(34)、
(35)、
(36)、
(37)、
(38)、
(39)、
(40)、
(41)、
(42)、

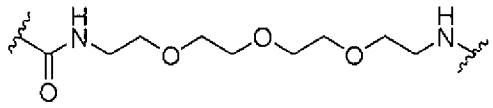

(43)、
(44)、
(45)、
(46)、
(47)、
(49)、
(50)、
(51)、
(52)、
(53)、
(54)、
(55)、
(56)、
(57)、
(58)、
(59)、
(60)、
(61)、
(62)、
(63)、
(64)、
(65)、
(66)、
(67)、
(68)、
(69)、

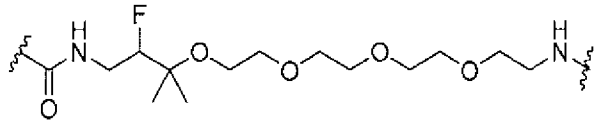

(70)、
(71)、
(72)、
(73)、
(74)、
(75)、
(76)、
(77)、
(78)、
(79)、
(80)、
(81)、
(82)、
(83)、
(84)、
(85)、
(86)
(87)、

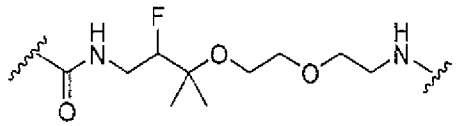
(88)、

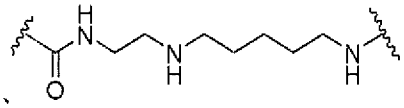

(89)、

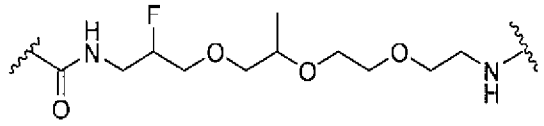

(90)、

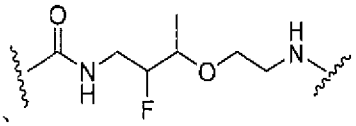

(91)、

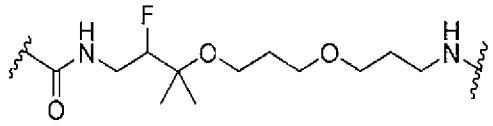

(92)、

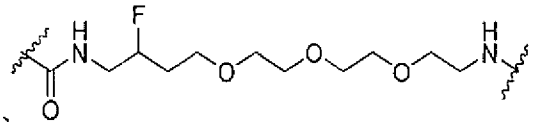

(93)、

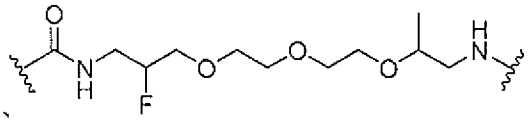

(94)、

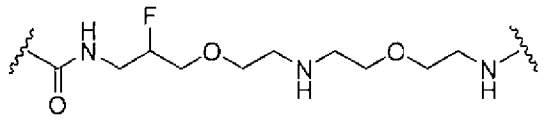

(95)、

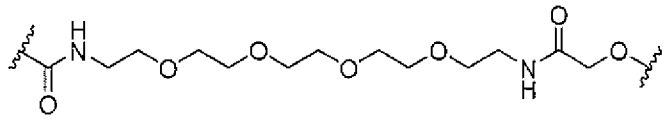

(96)、

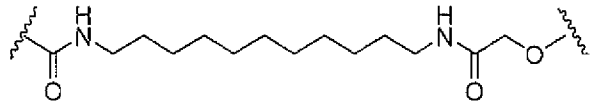

(97)、

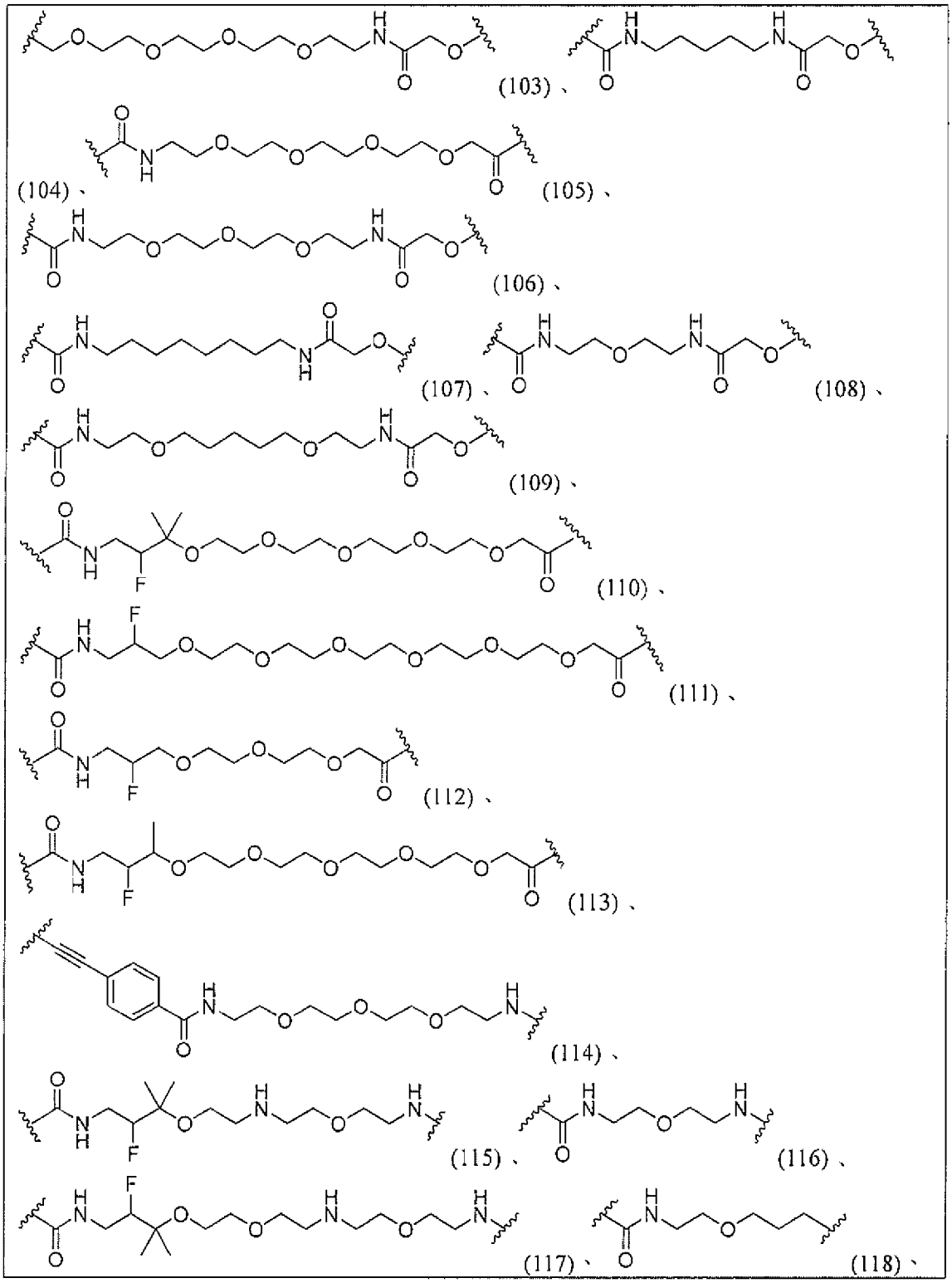

(98)、

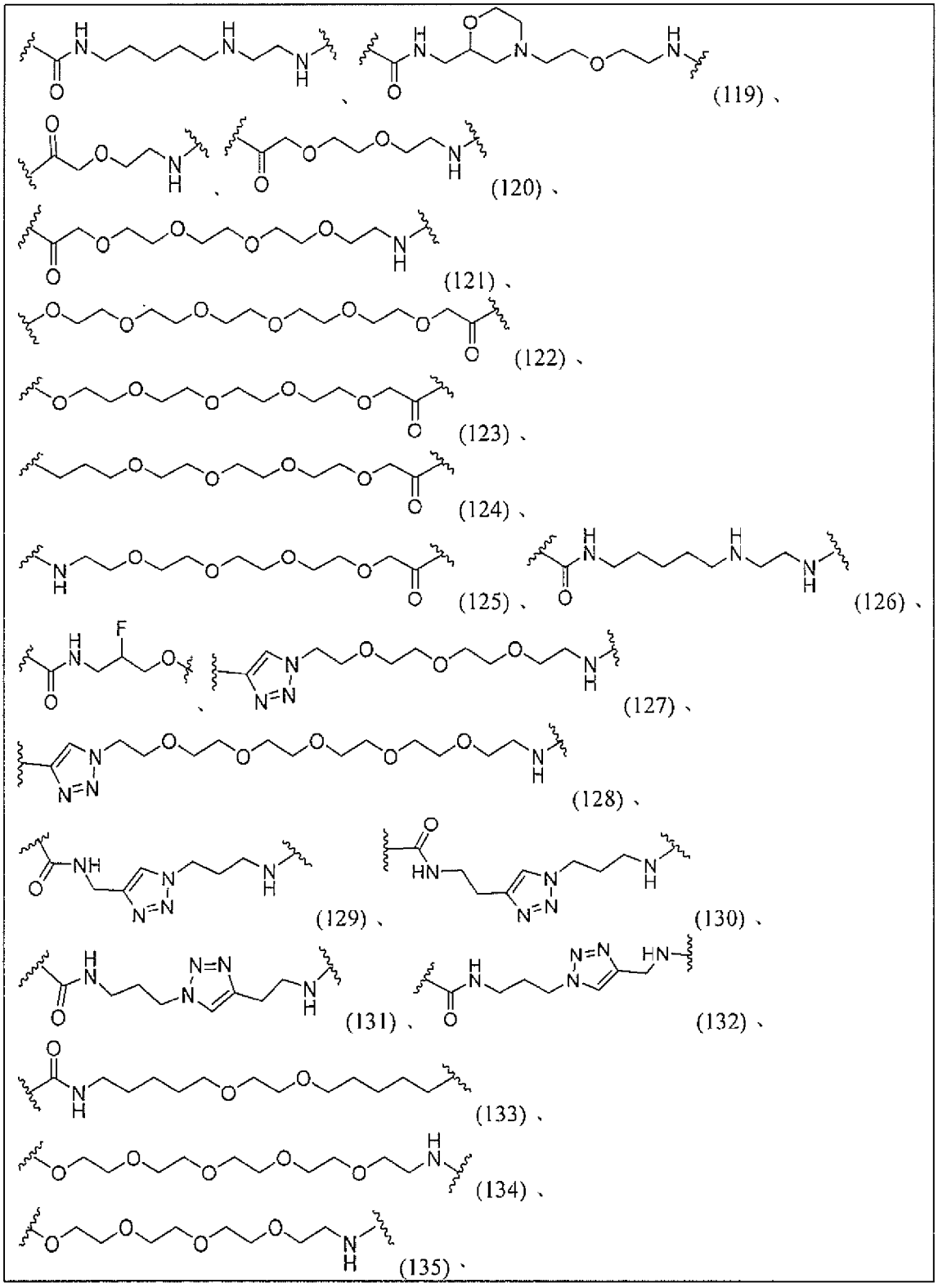

(99)、

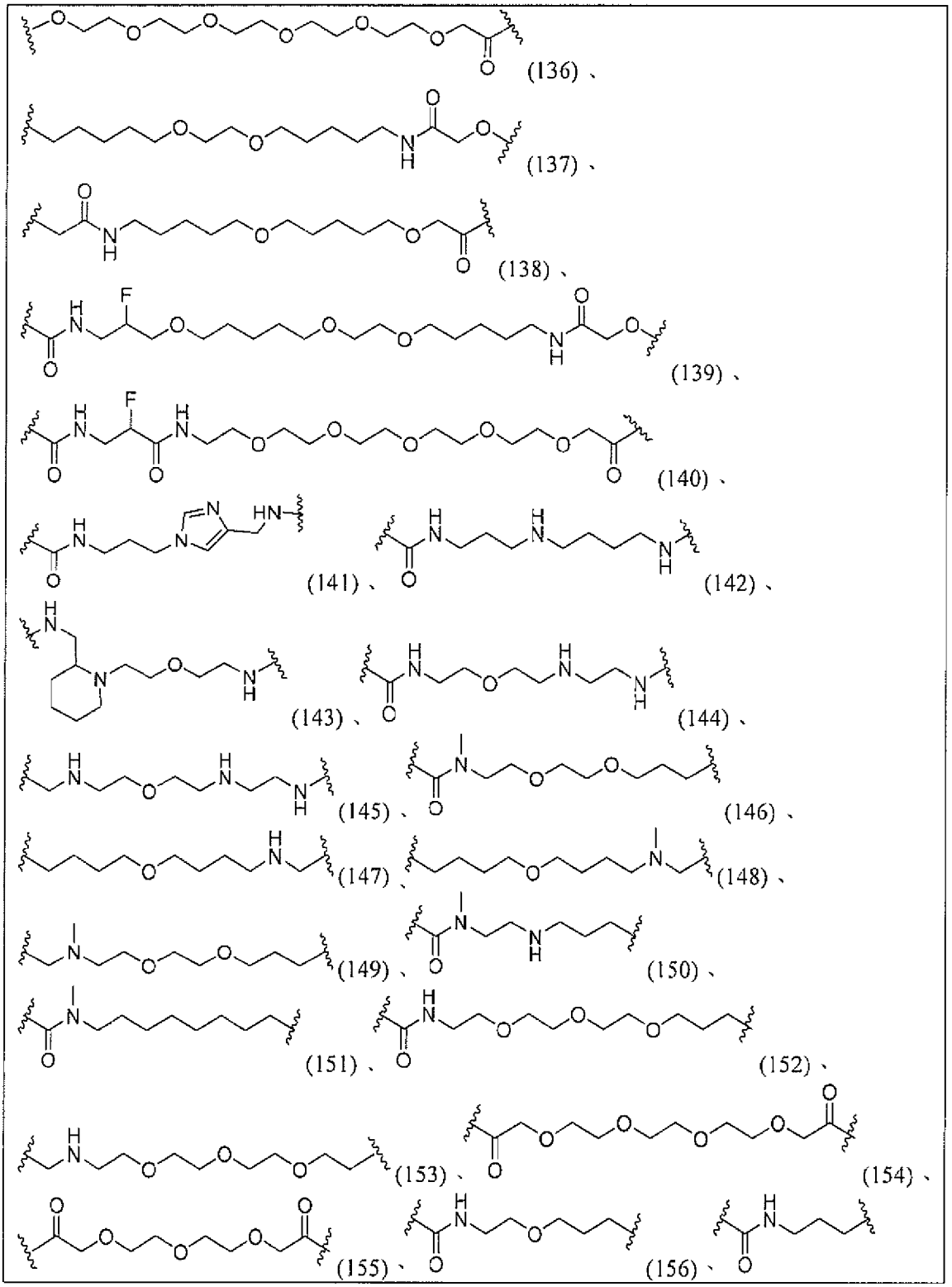

(100)、


(101)、

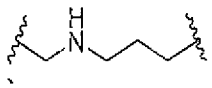
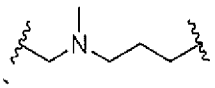
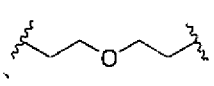

(102)、

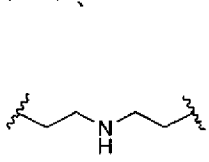
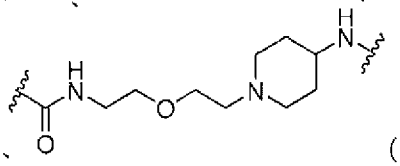

(103)、
(104)、
(105)、
(106)、
(107)、
(108)、
(109)、
(110)、
(111)、
(112)、
(113)、
(114)、
(115)、
(116)、
(117)、
(118)、

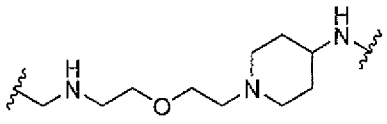
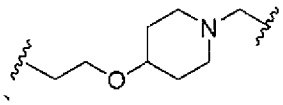


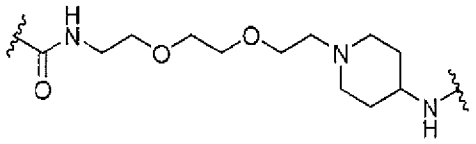
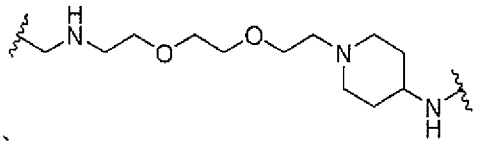


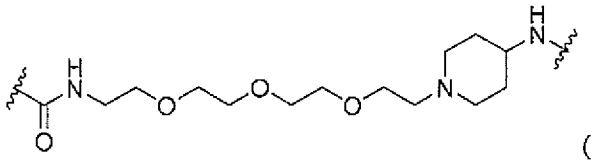
(136)、(137)、(138)、(139)、(140)、(141)、(142)、(143)、(144)、(145)、(146)、(147)、(148)、(149)、(150)、(151)、(152)、(153)、(154)、(155)、(156)、

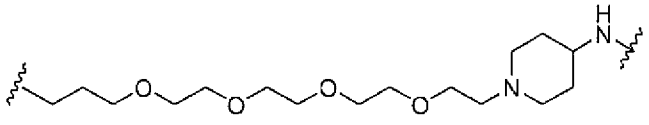
(157)、  (158)、  (159)、  (160)、

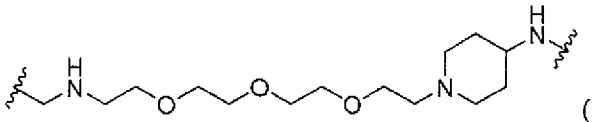
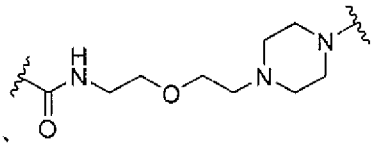
 (161)、  (162)、

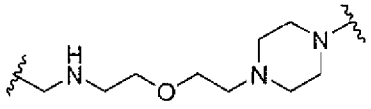
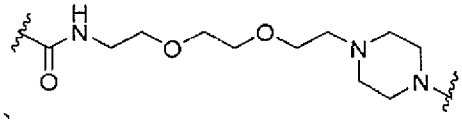
 (163)、  (164)、

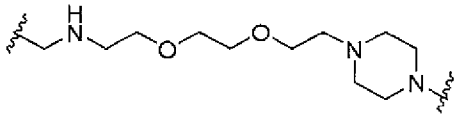
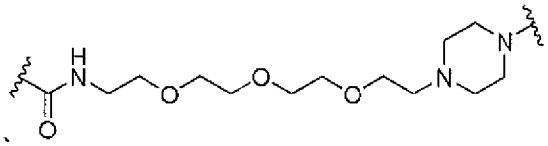
 (165)、  (166)、

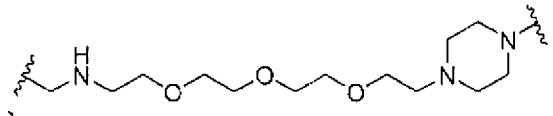
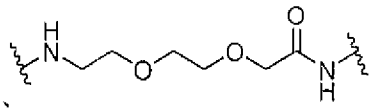
 (167)、

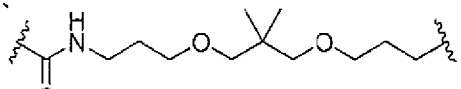
 (168)、

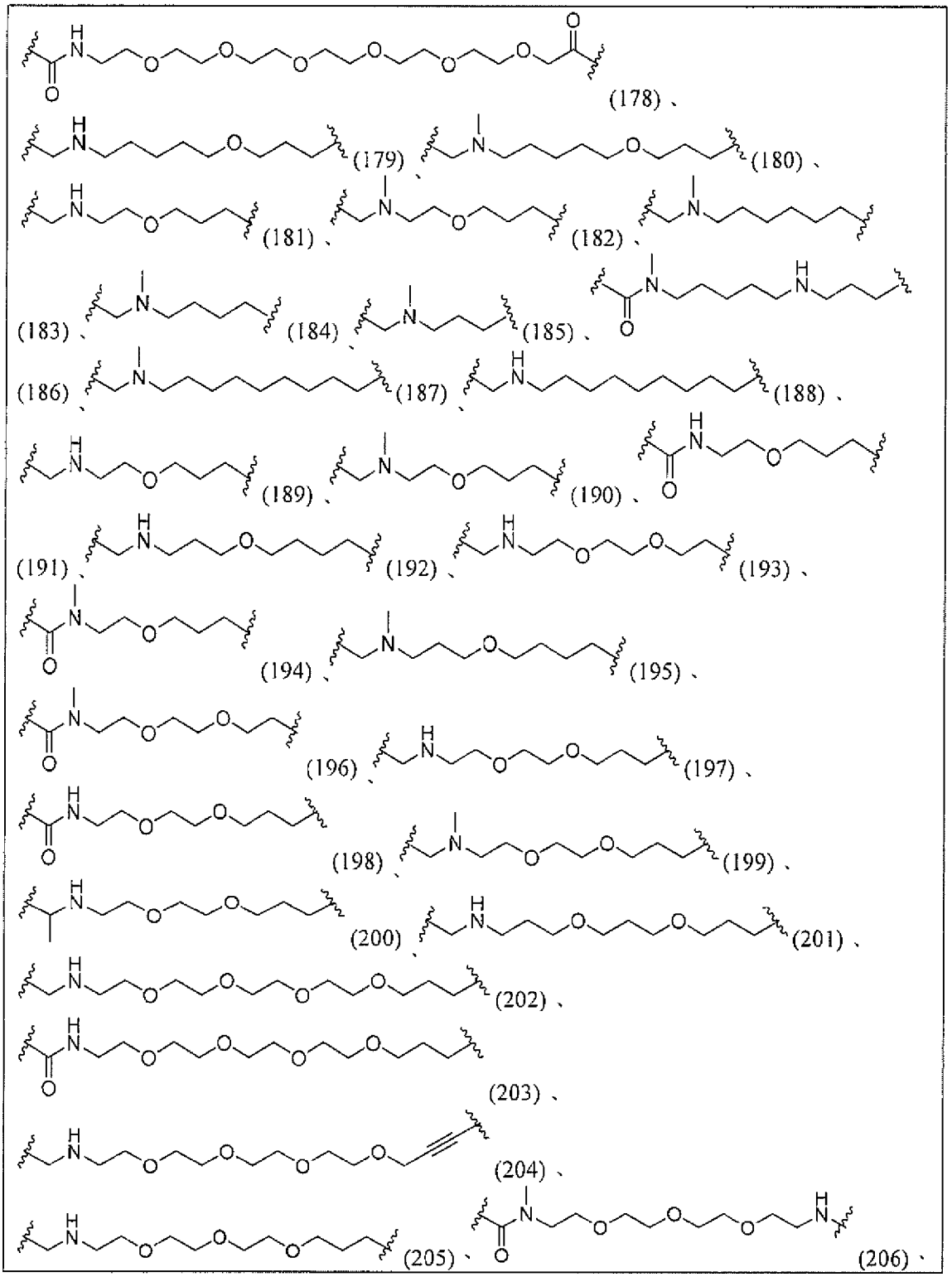
 (169)、  (170)、

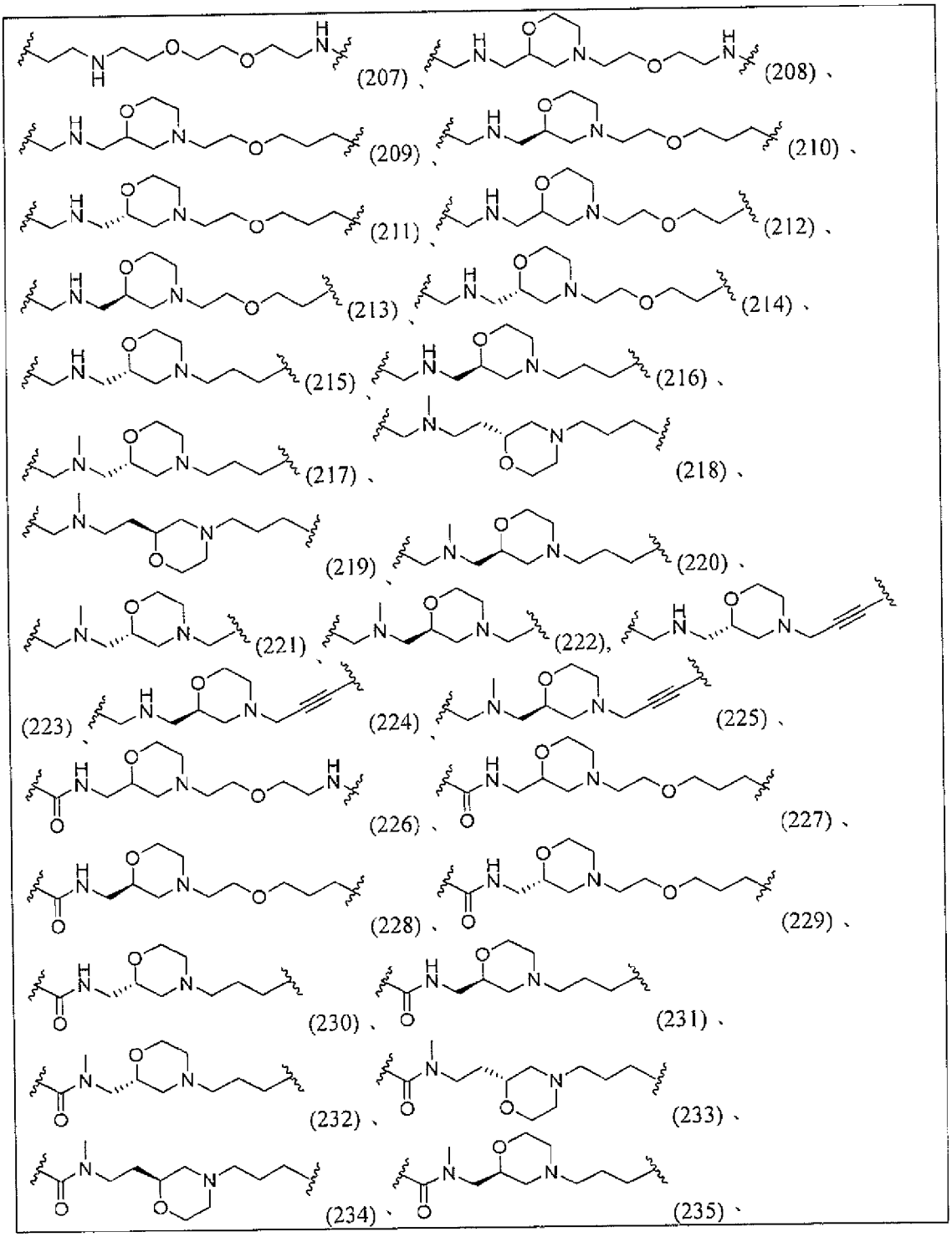
 (171)、  (172)、

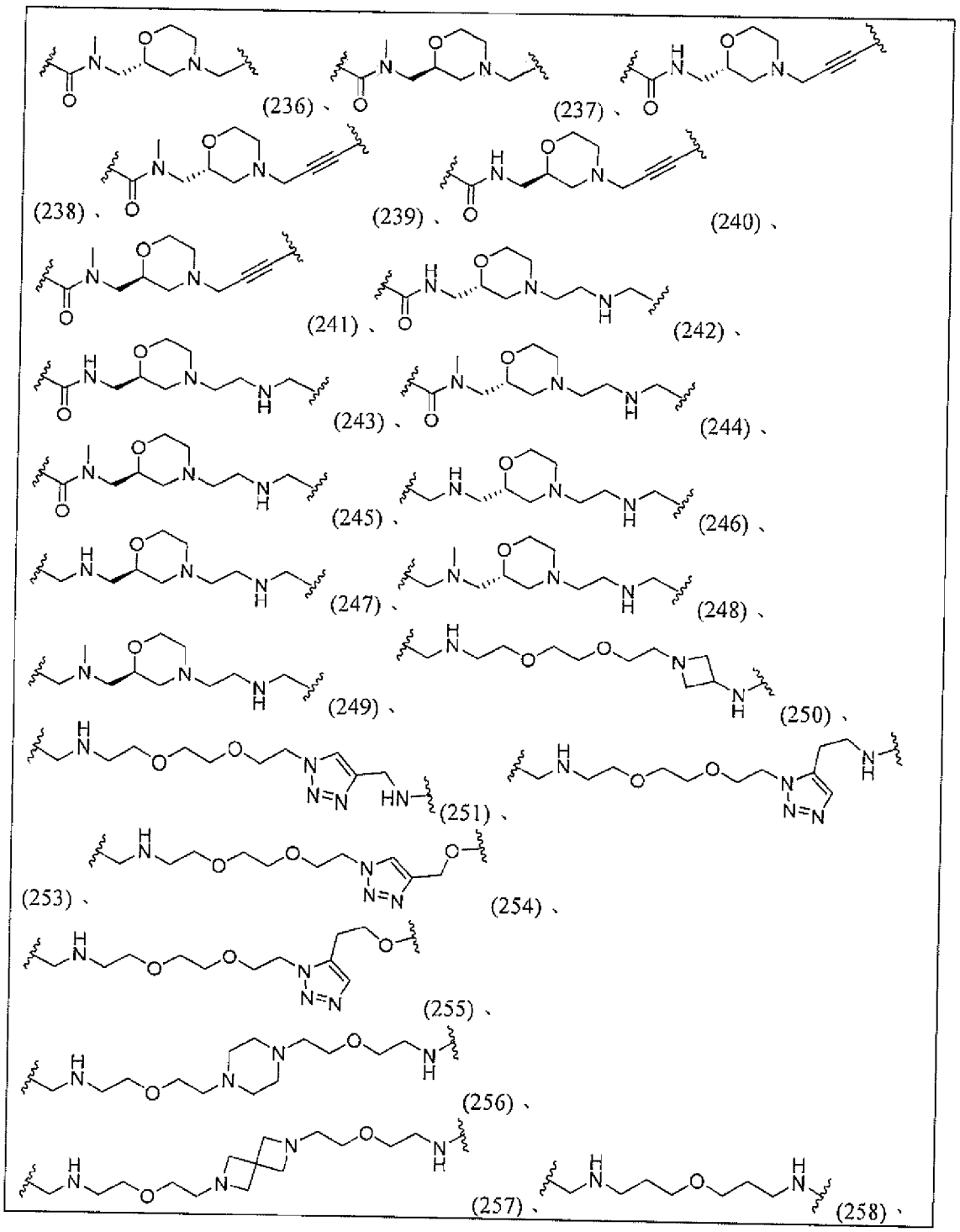
 (173)、 

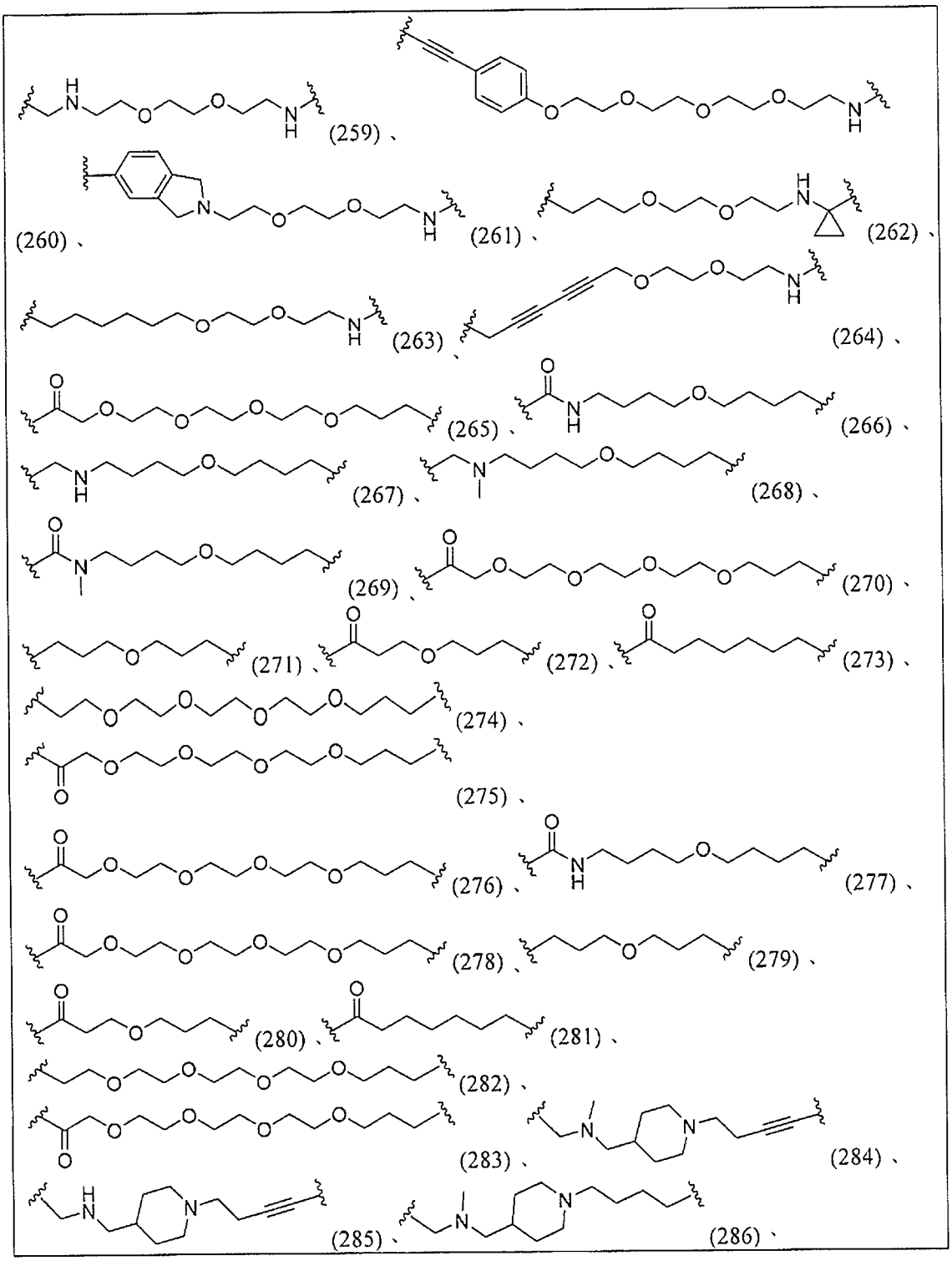
(174)、  (175)、 

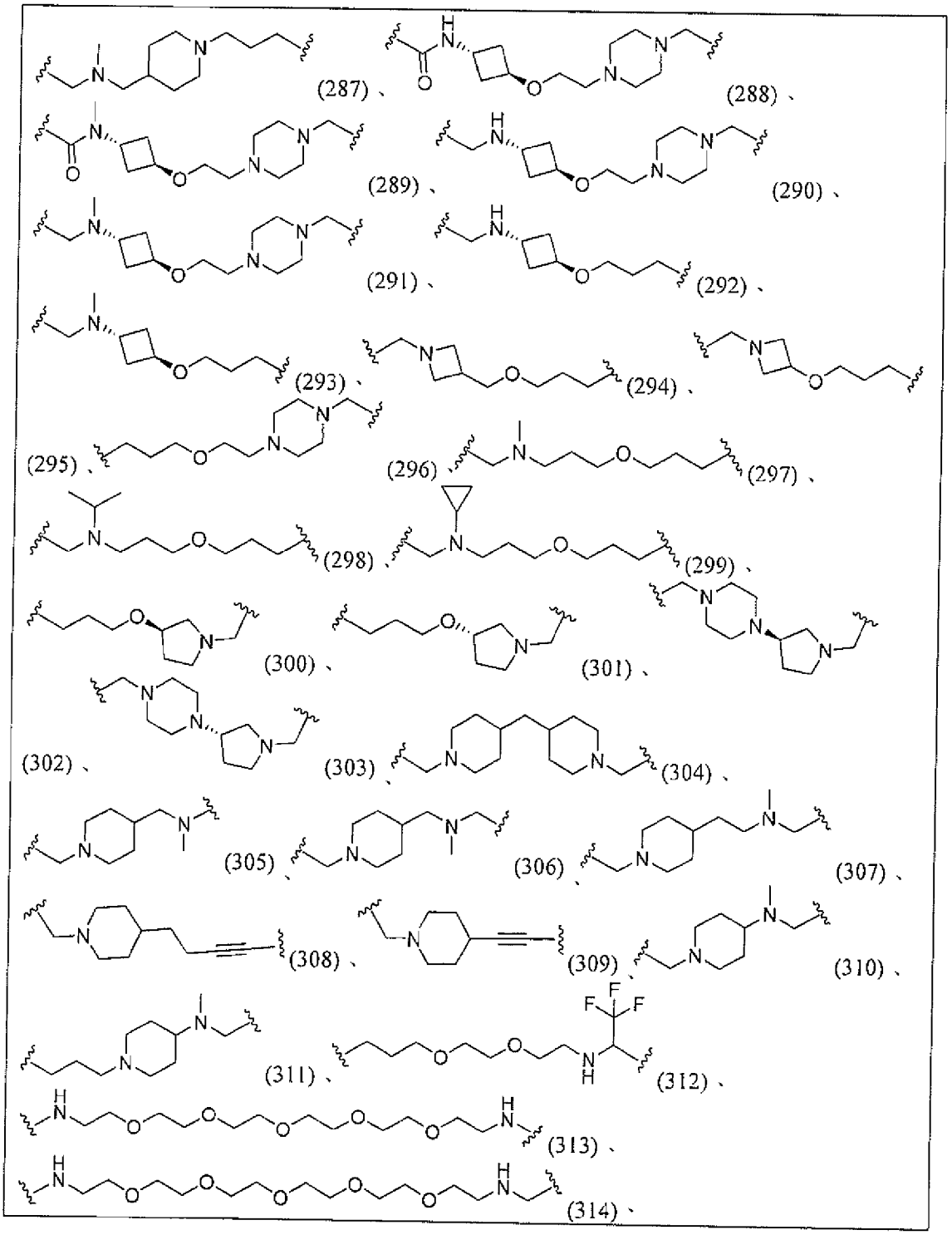
 (176)、(177)、

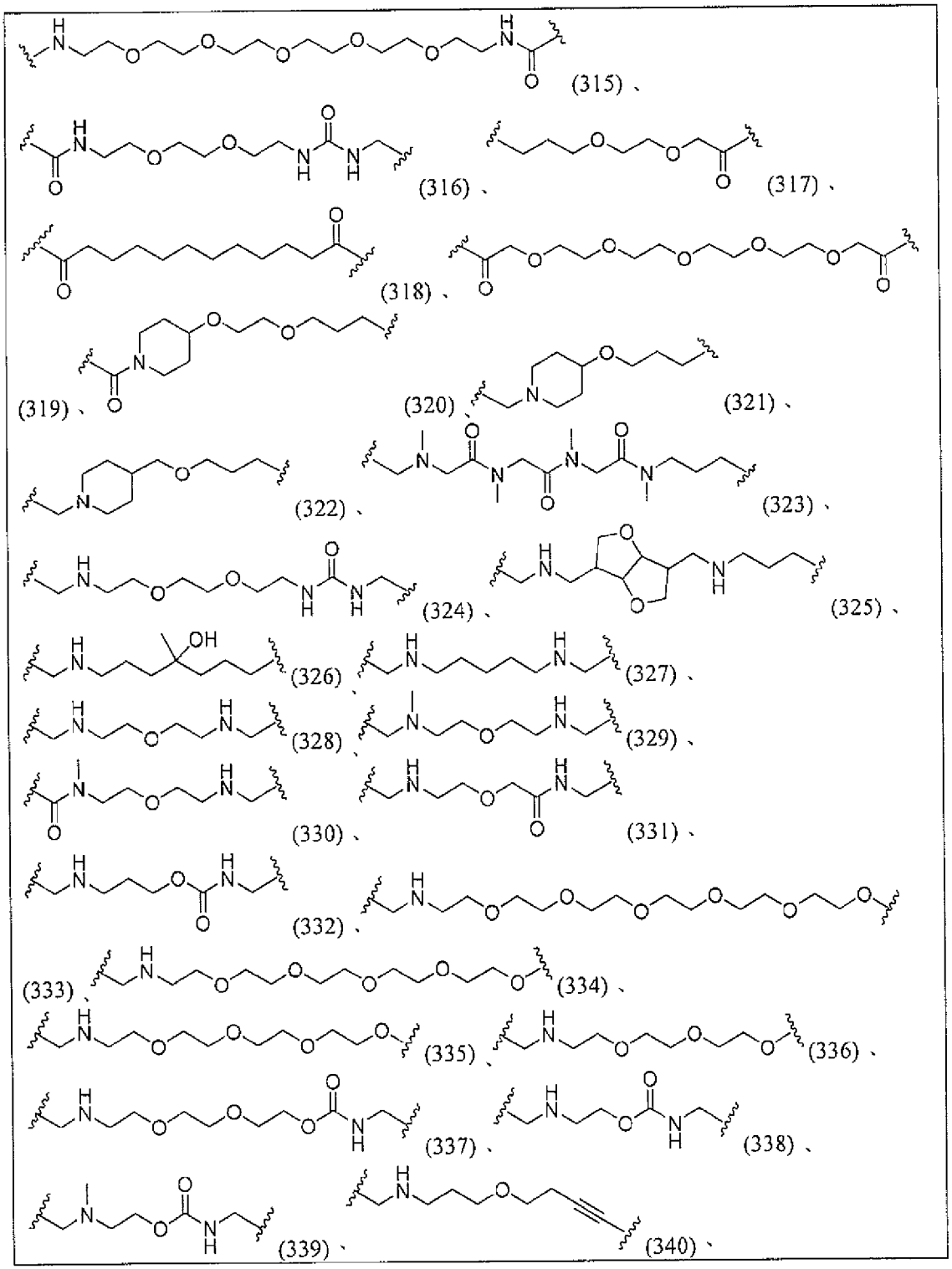

(178)、
(179)、
(180)、
(181)、
(182)、
(183)、
(184)、
(185)、
(186)、
(187)、
(188)、
(189)、
(190)、
(191)、
(192)、
(193)、
(194)、
(195)、
(196)、
(197)、
(198)、
(199)、
(200)、
(201)、
(202)、
(203)、
(204)、
(205)、
(206)、

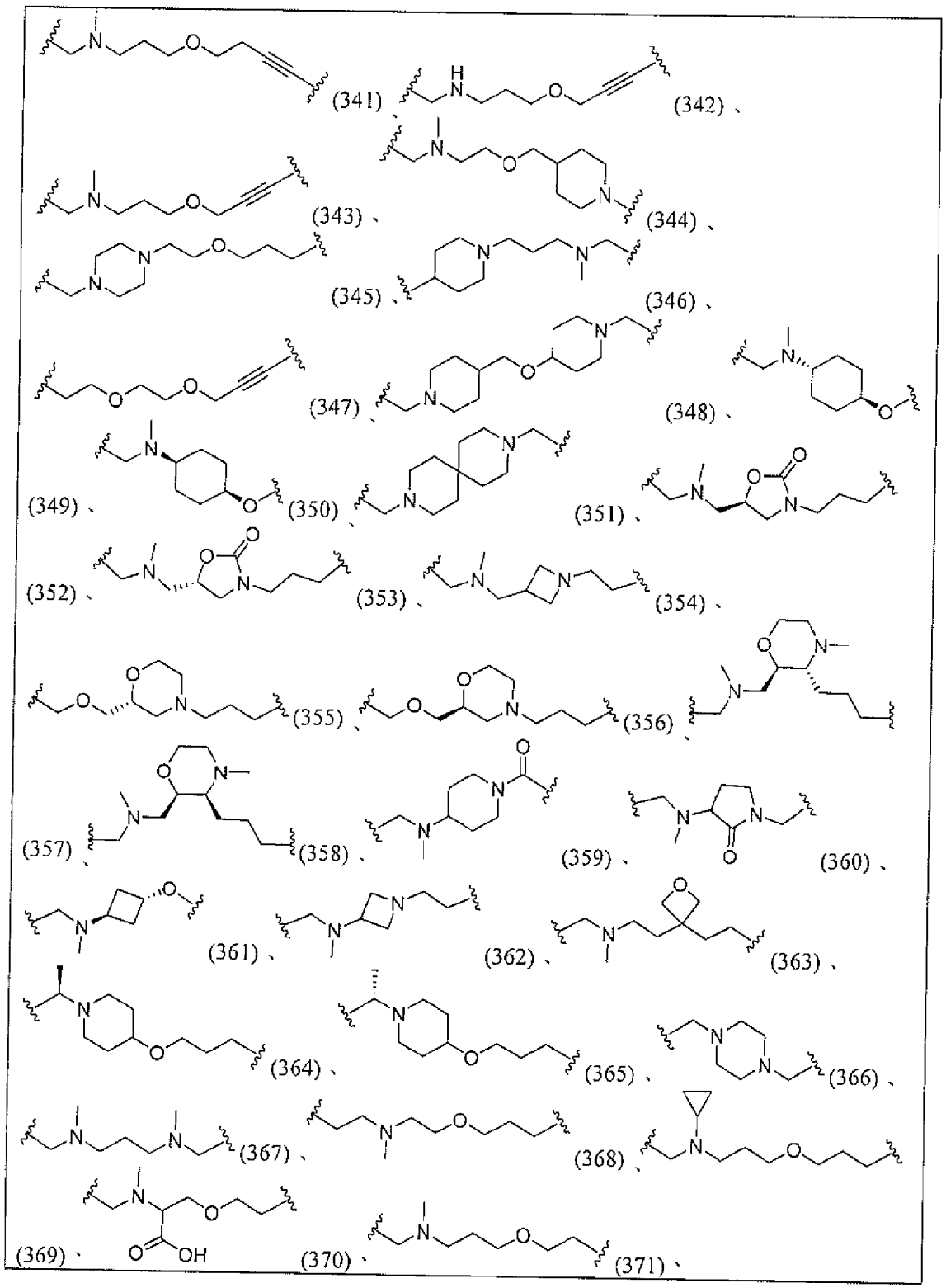

(207)、
(208)、
(209)、
(210)、
(211)、
(212)、
(213)、
(214)、
(215)、
(216)、
(217)、
(218)、
(219)、
(220)、
(221)、
(222),
(223)、
(224)、
(225)、
(226)、
(227)、
(228)、
(229)、
(230)、
(231)、
(232)、
(233)、
(234)、
(235)、

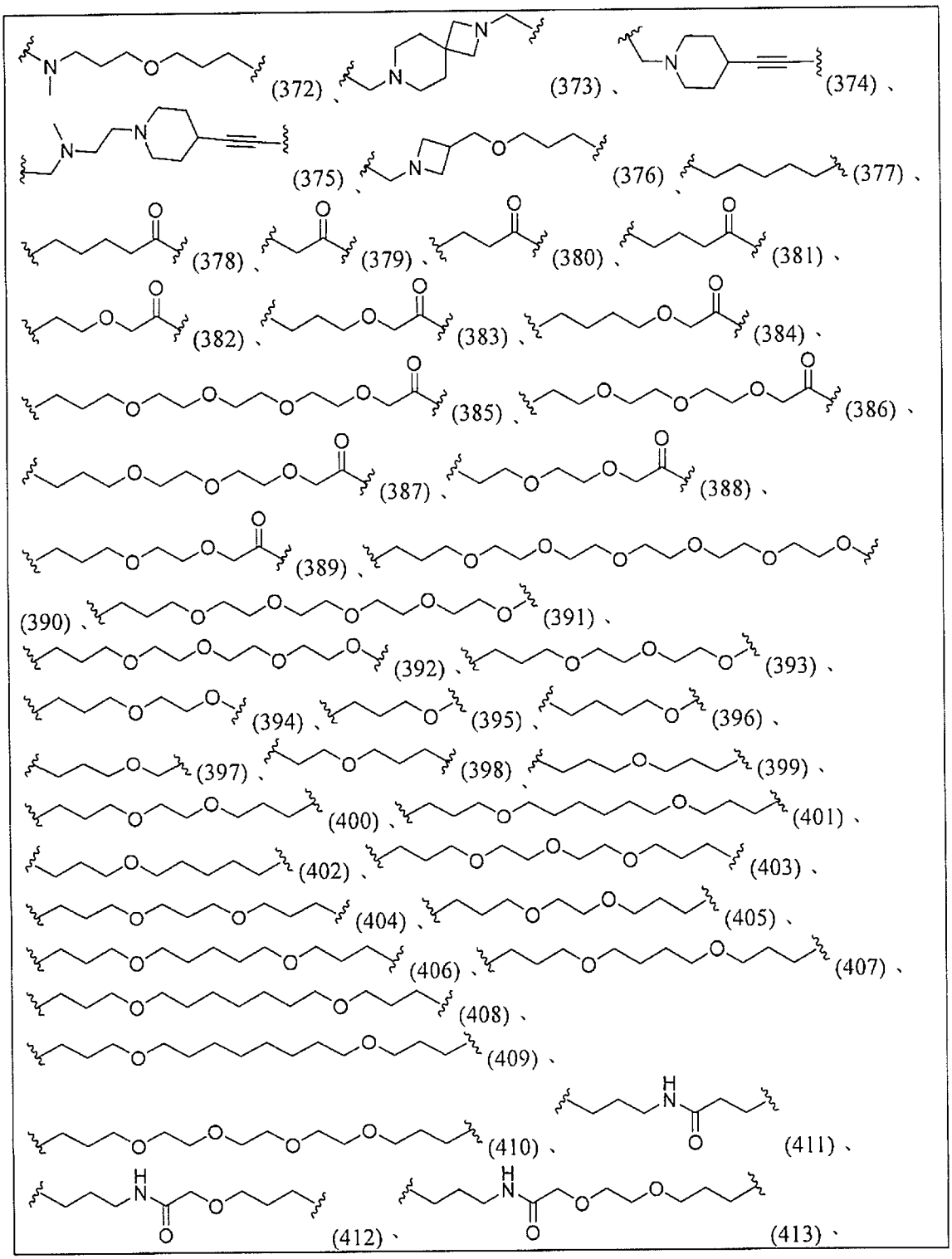

(236)、
(237)、
(238)、
(239)、
(240)、
(241)、
(242)、
(243)、
(244)、
(245)、
(246)、
(247)、
(248)、
(249)、
(250)、
(251)、
(253)、
(254)、
(255)、
(256)、
(257)、
(258)、

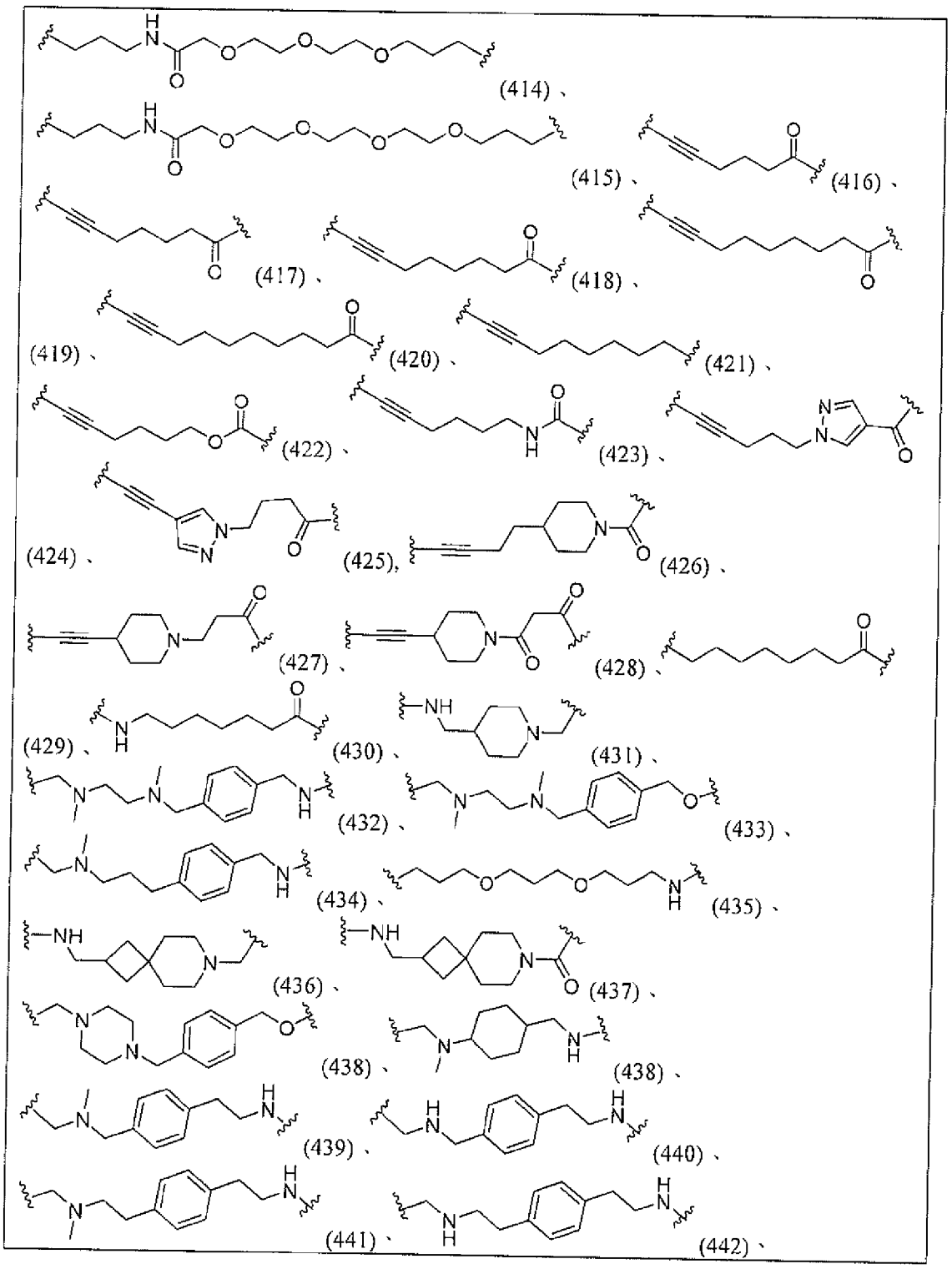

(259)、
(260)、
(261)、
(262)、
(263)、
(264)、
(265)、
(266)、
(267)、
(268)、
(269)、
(270)、
(271)、
(272)、
(273)、
(274)、
(275)、
(276)、
(277)、
(278)、
(279)、
(280)、
(281)、
(282)、
(283)、
(284)、
(285)、
(286)、

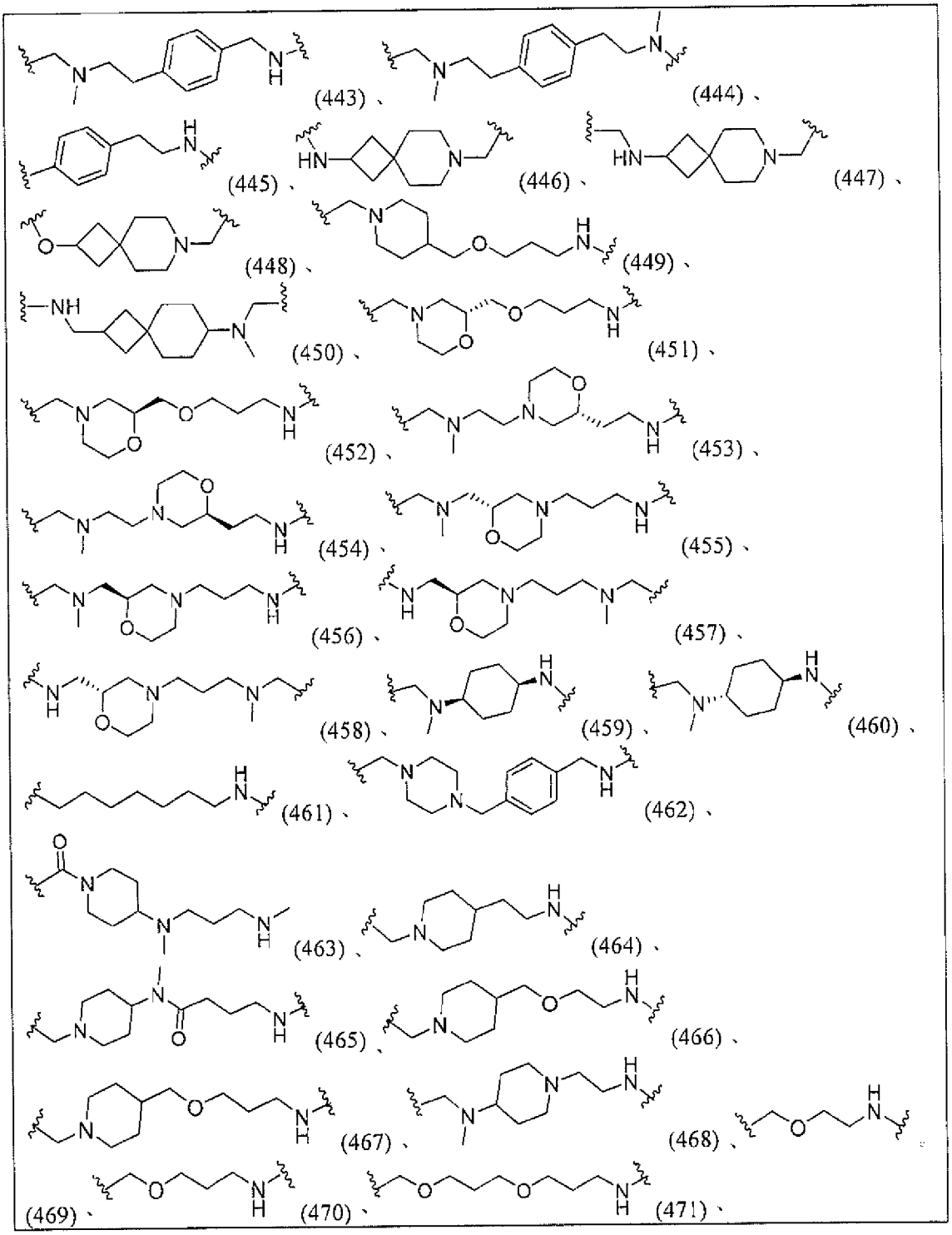

(287)、
(288)、
(289)、
(290)、
(291)、
(292)、
(293)、
(294)、
(295)、
(296)、
(297)、
(298)、
(299)、
(300)、
(301)、
(302)、
(303)、
(304)、
(305)、
(306)、
(307)、
(308)、
(309)、
(310)、
(311)、
(312)、
(313)、
(314)、

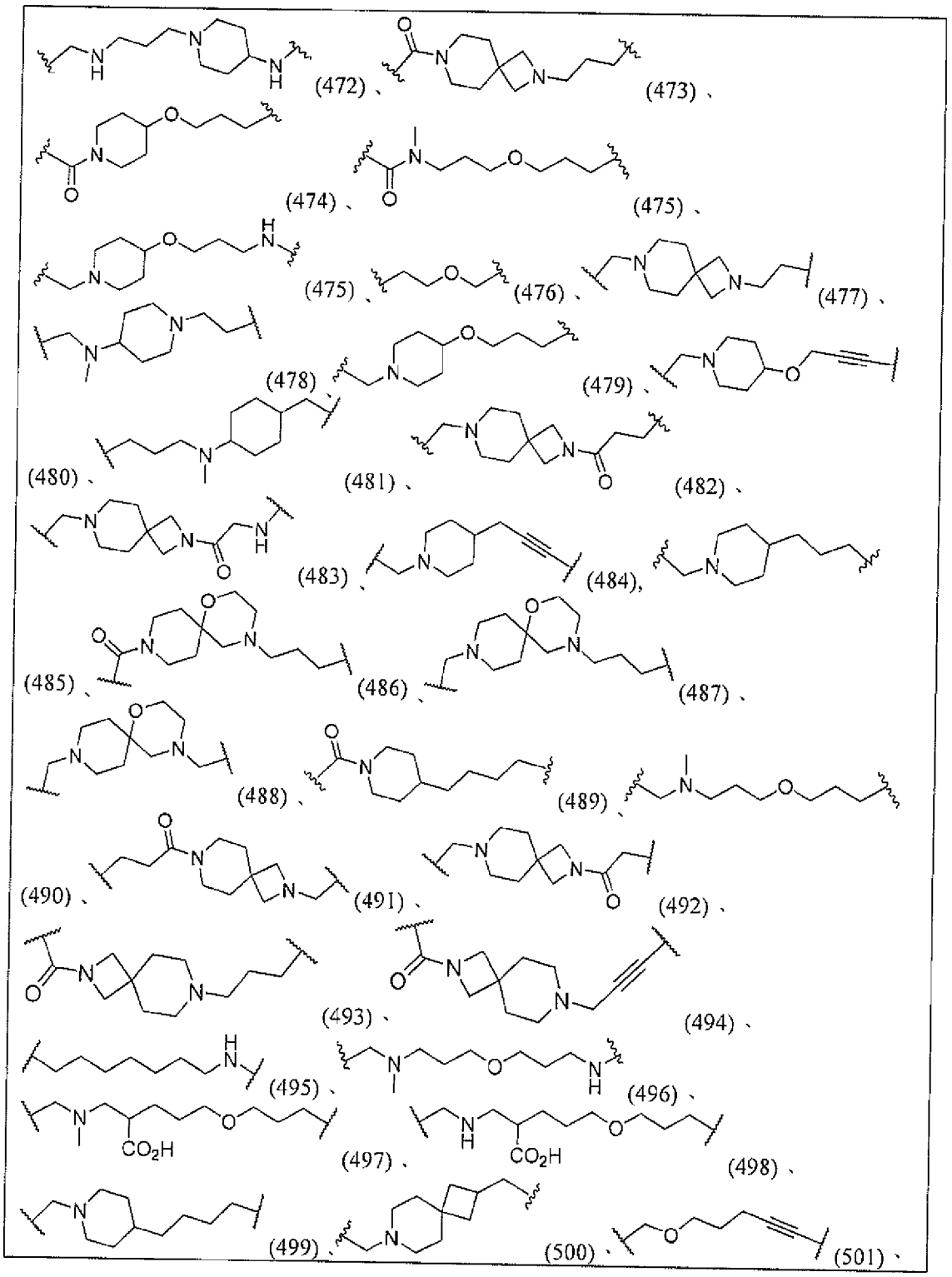

(315)、
(316)、
(317)、
(318)、
(319)、
(320)、
(321)、
(322)、
(323)、
(324)、
(325)、
(326)
(327)、
(328)
(329)、
(330)、
(331)、
(332)、
(333)、
(334)、
(335)、
(336)、
(337)、
(338)、
(339)、
(340)、

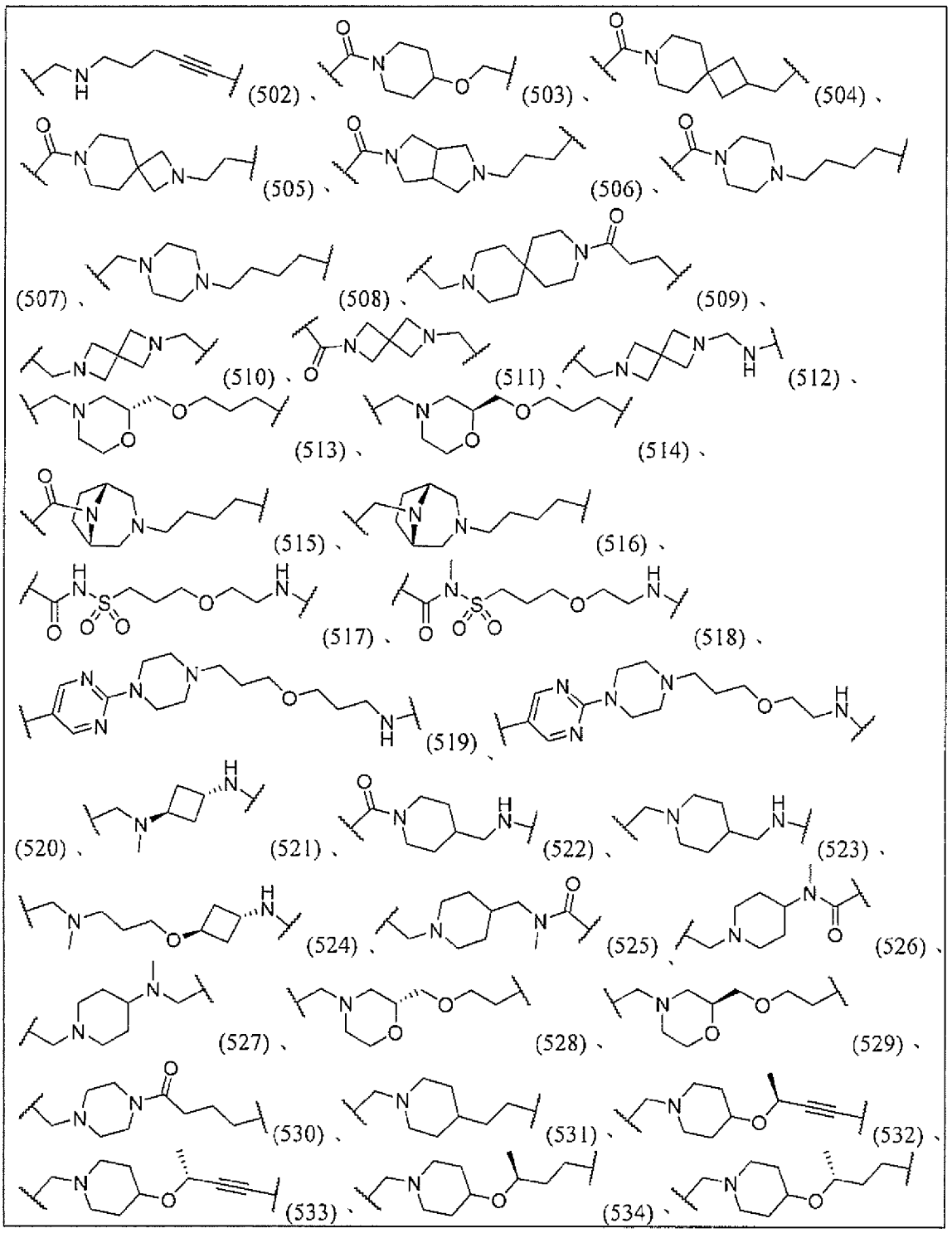

(341)、
(342)、
(343)、
(344)、
(345)、
(346)、
(347)、
(348)、
(349)、
(350)、
(351)、
(352)、
(353)、
(354)、
(355)、
(356)、
(357)、
(358)、
(359)、
(360)、
(361)、
(362)、
(363)、
(364)、
(365)、
(366)、
(367)、
(368)、
(369)、
(370)、
(371)、

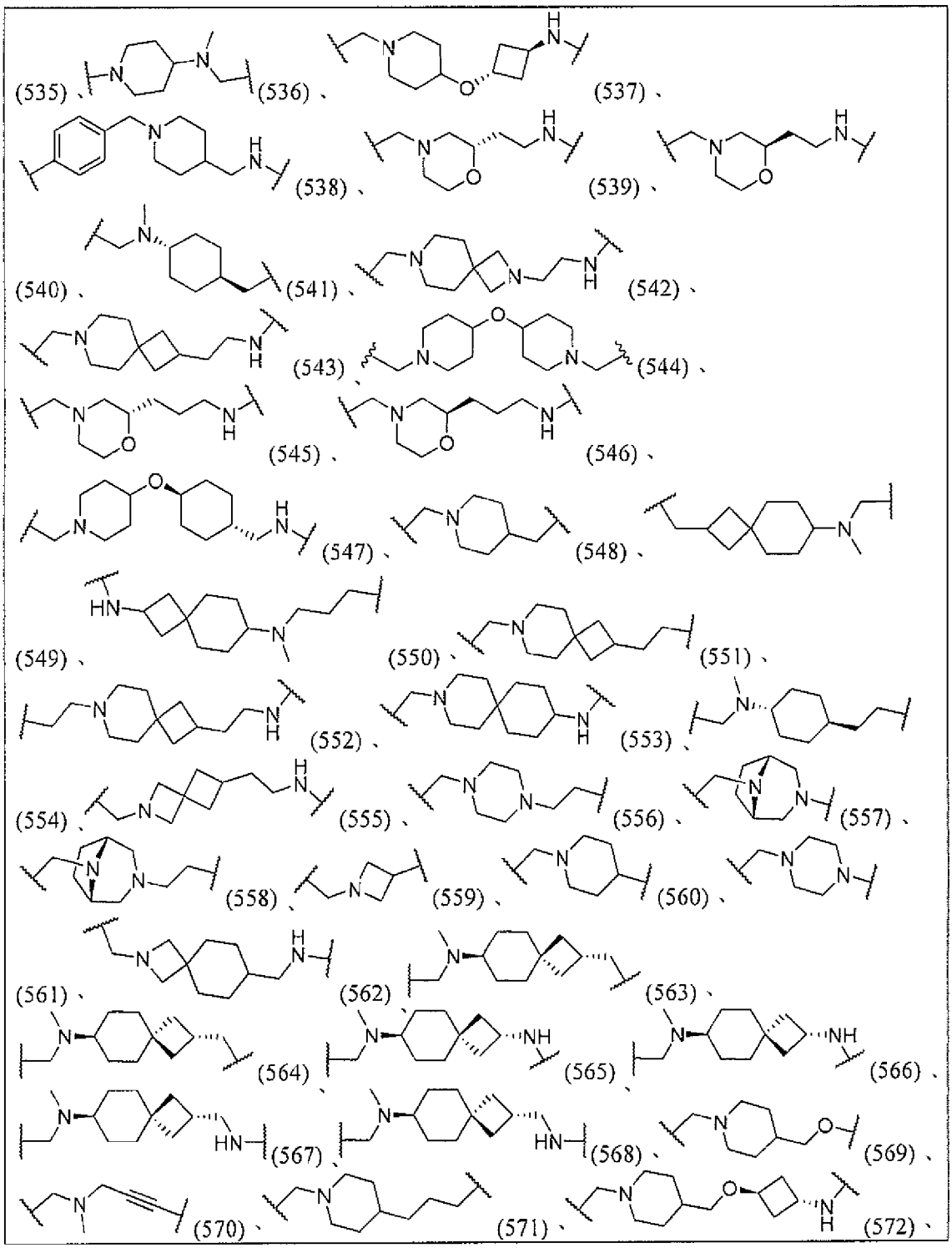

(372)、
(373)、
(374)、
(375)、
(376)、
(377)、
(378)、
(379)、
(380)、
(381)、
(382)、
(383)、
(384)、
(385)、
(386)、
(387)、
(388)、
(389)、
(390)、
(391)、
(392)、
(393)、
(394)、
(395)、
(396)、
(397)、
(398)、
(399)、
(400)、
(401)、
(402)、
(403)、
(404)、
(405)、
(406)、
(407)、
(408)、
(409)、
(410)、
(411)、
(412)、
(413)、

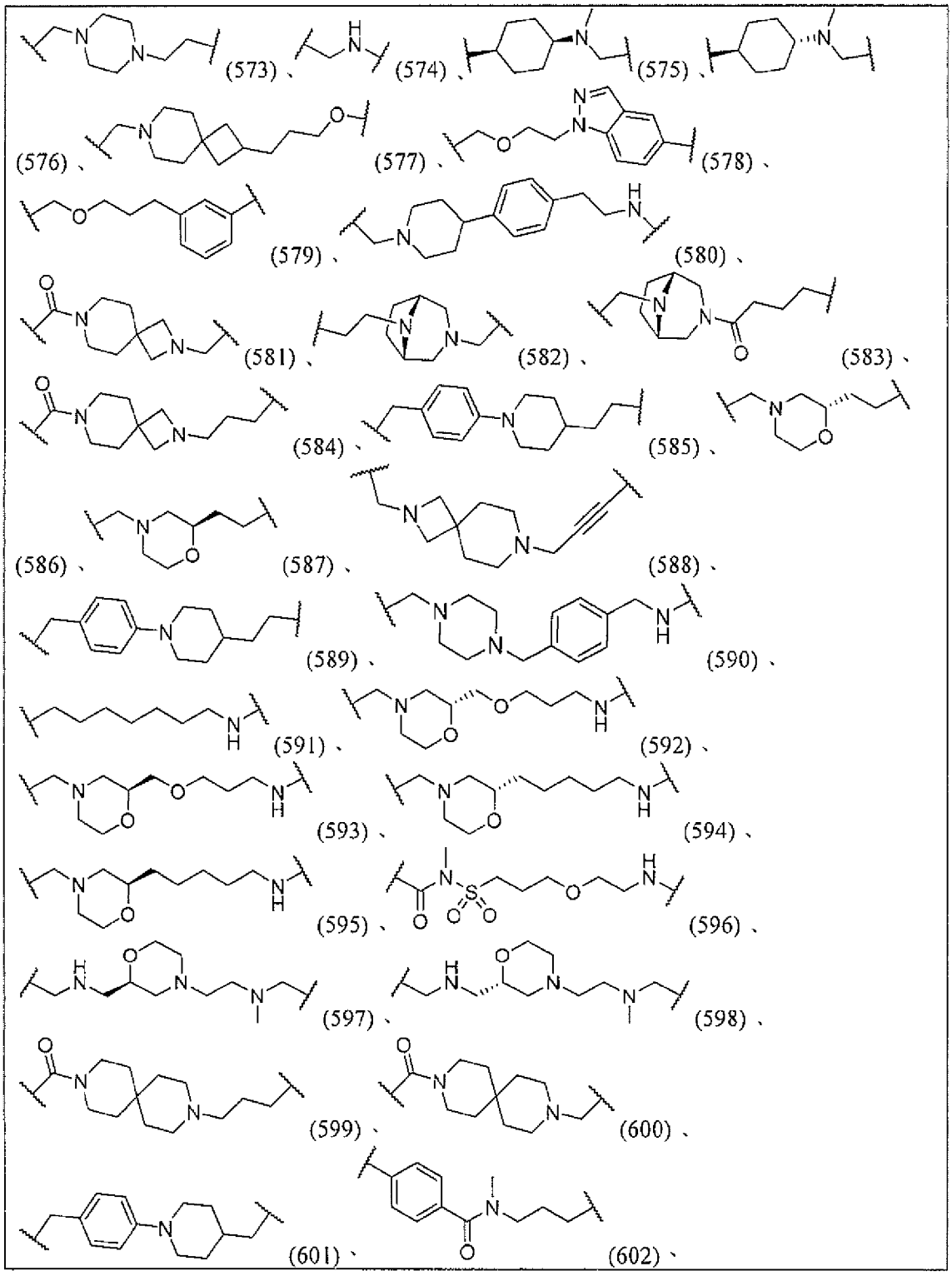

(414)、
(415)、
(416)、
(417)、
(418)、
(419)、
(420)、
(421)、
(422)、
(423)、
(424)、
(425),
(426)、
(427)、
(428)、
(429)、
(430)、
(431)、
(432)、
(433)、
(434)、
(435)、
(436)、
(437)、
(438)、
(438)、
(439)、
(440)、
(441)、
(442)、

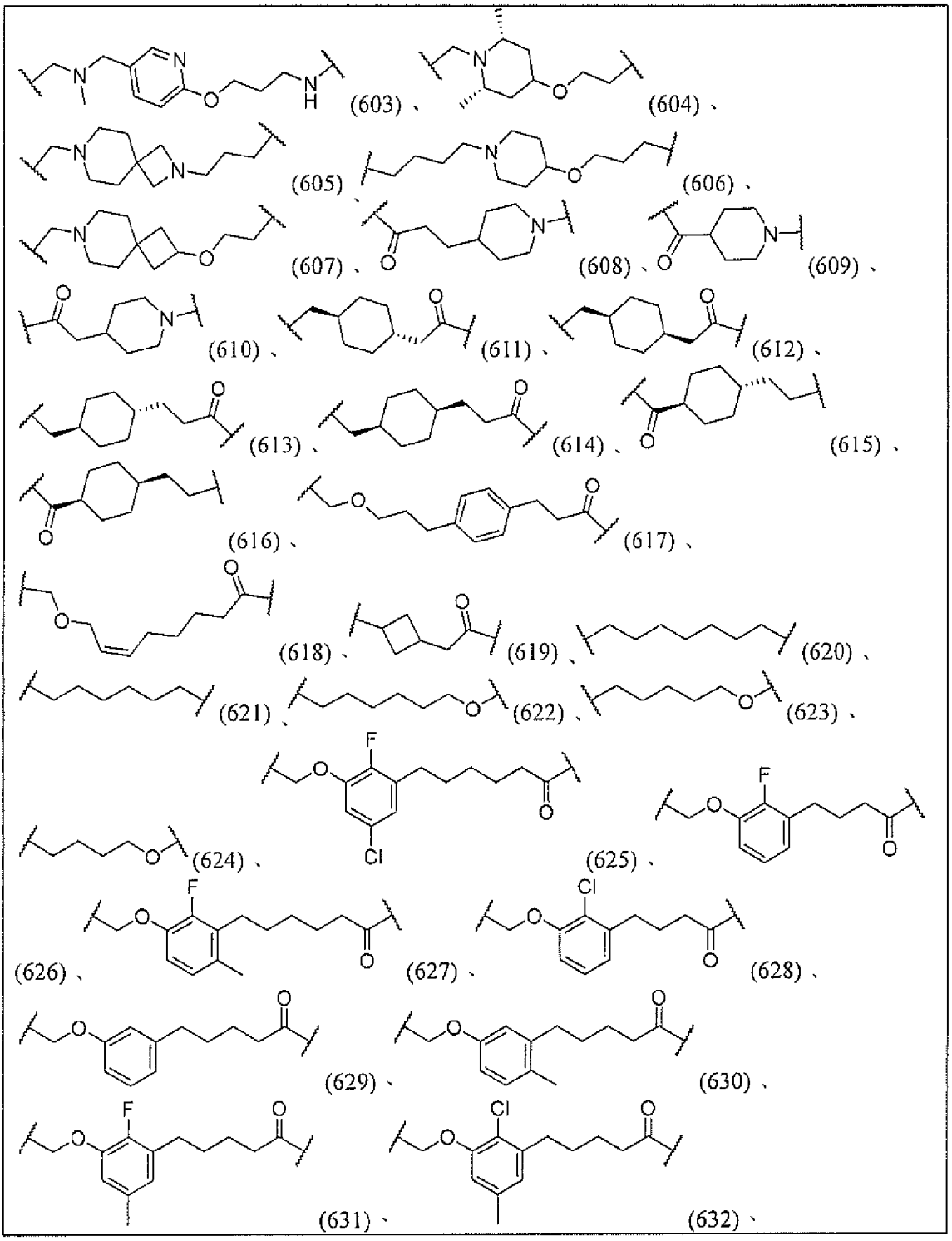

(443)、
(444)、
(445)、
(446)、
(447)、
(448)、
(449)、
(450)、
(451)、
(452)、
(453)、
(454)、
(455)、
(456)、
(457)、
(458)、
(459)、
(460)、
(461)、
(462)、
(463)、
(464)、
(465)、
(466)、
(467)、
(468)、
(469)、
(470)、
(471)、

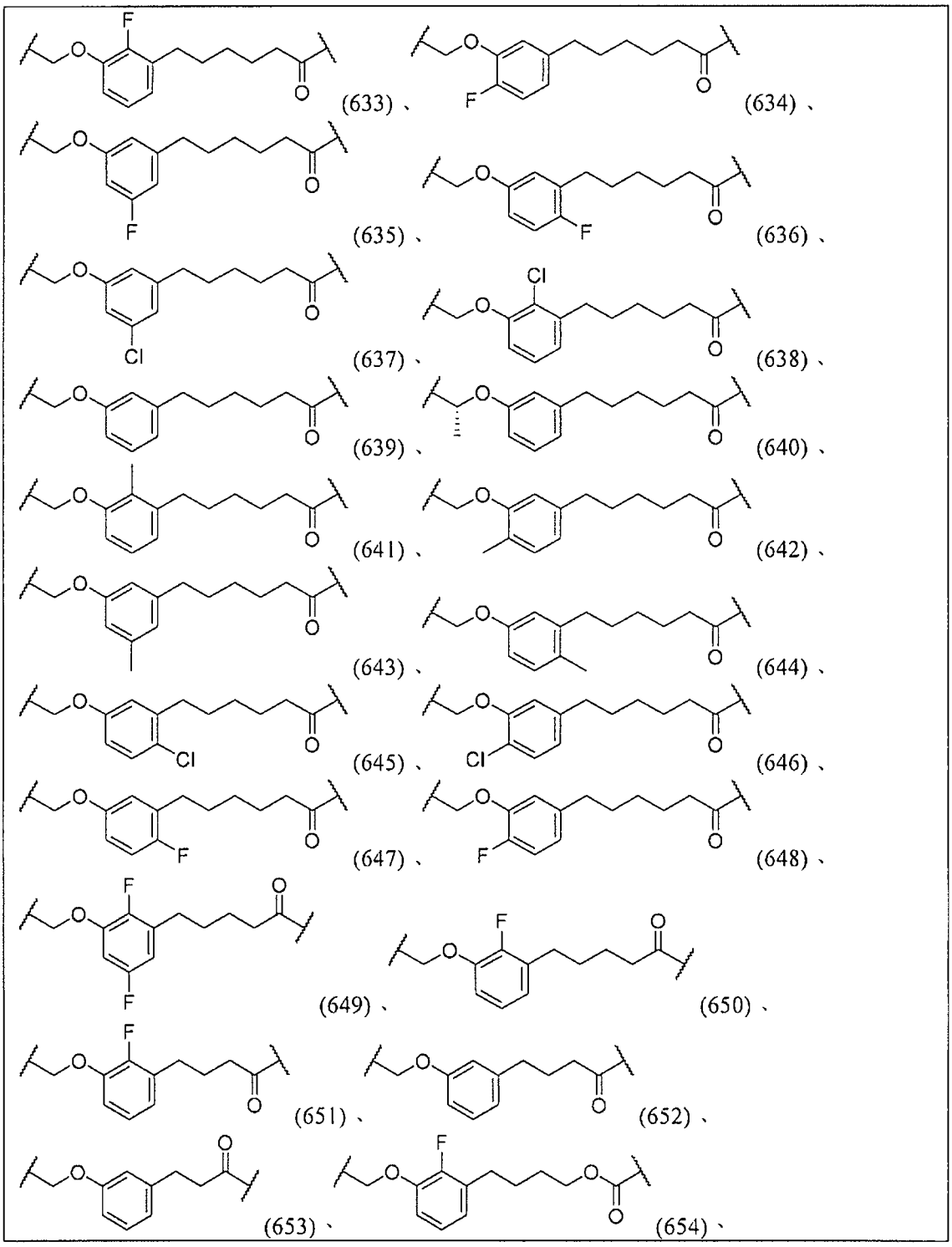

(472)、
(473)、
(474)、
(475)、
(475)、
(476)、
(477)、
(478)、
(479)、
(480)、
(481)、
(482)、
(483)、
(484),
(485)、
(486)、
(487)、
(488)、
(489)、
(490)、
(491)、
(492)、
(493)、
(494)、
(495)、
(496)、
(497)、
(498)、
(499)、
(500)、
(501)、

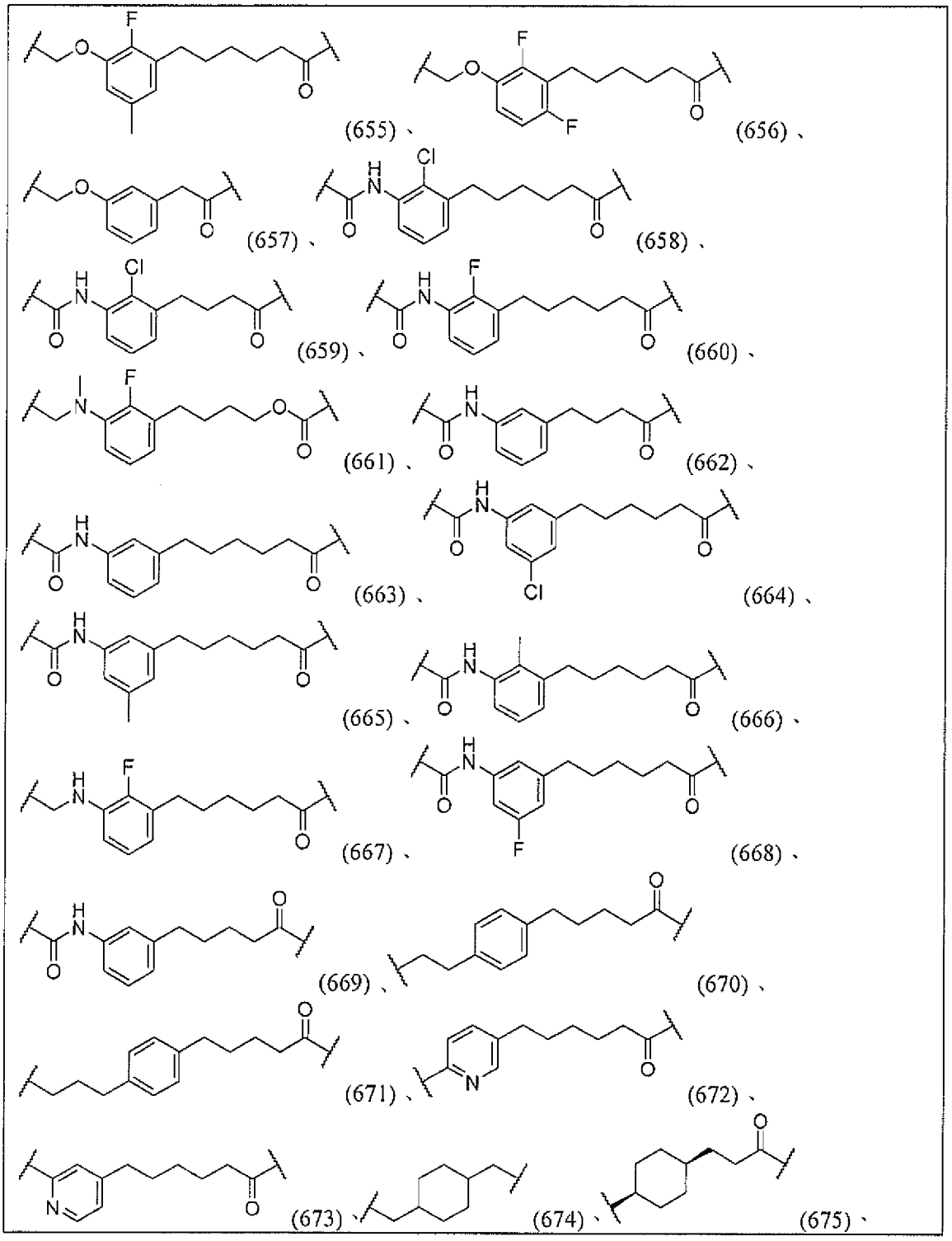

(502)、
(503)、
(504)、
(505)、
(506)、
(507)、
(508)、
(509)、
(510)、
(511)、
(512)、
(513)、
(514)、
(515)、
(516)、
(517)、
(518)、
(519)、
(520)、
(521)、
(522)、
(523)、
(524)、
(525)、
(526)、
(527)、
(528)、
(529)、
(530)、
(531)、
(532)、
(533)、
(534)、

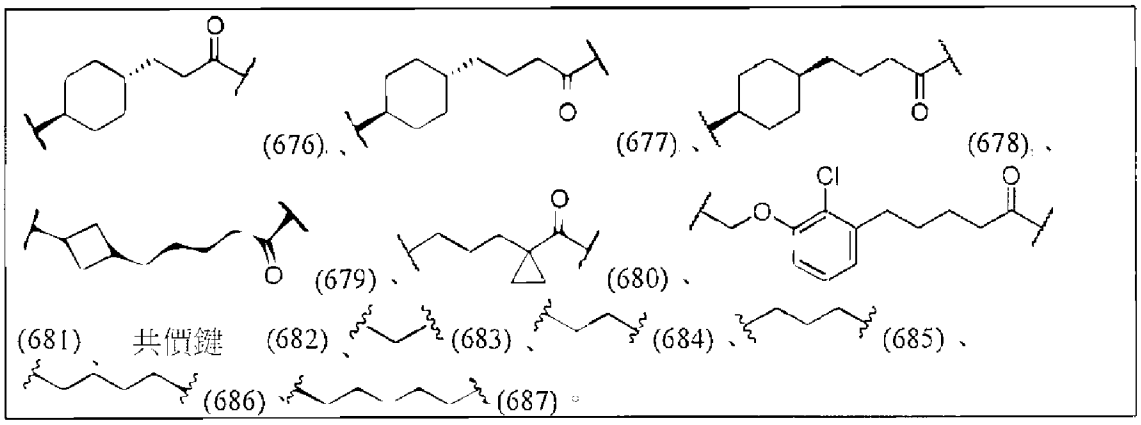

(535)、
(536)、
(537)、
(538)、
(539)、
(540)、
(541)、
(542)、
(543)、
(544)、
(545)、
(546)、
(547)、
(548)、
(549)、
(550)、
(551)、
(552)、
(553)、
(554)、
(555)、
(556)、
(557)、
(558)、
(559)、
(560)、
(561)、
(562)、
(563)、
(564)、
(565)、
(566)、
(567)、
(568)、
(569)、
(570)、
(571)、
(572)、


(573)、
(574)、
(575)、
(576)、
(577)、
(578)、
(579)、
(580)、
(581)、
(582)、
(583)、
(584)、
(585)、
(586)、
(587)、
(588)、
(589)、
(590)、
(591)、
(592)、
(593)、
(594)、
(595)、
(596)、
(597)、
(598)、
(599)、
(600)、
(601)、
(602)、


(603)、
(604)、
(605)、
(606)、
(607)、
(608)、
(609)、
(610)、
(611)、
(612)、
(613)、
(614)、
(615)、
(616)、
(617)、
(618)、
(619)、
(620)、
(621)、
(622)、
(623)、
(624)、
(625)、
(626)、
(627)、
(628)、
(629)、
(630)、
(631)、
(632)、


(633)、
(634)、
(635)、
(636)、
(637)、
(638)、
(639)、
(640)、
(641)、
(642)、
(643)、
(644)、
(645)、
(646)、
(647)、
(648)、
(649)、
(650)、
(651)、
(652)、
(653)、
(654)、

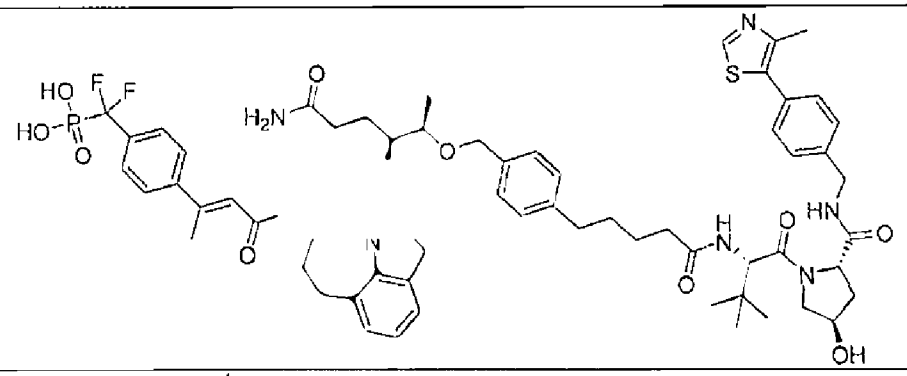
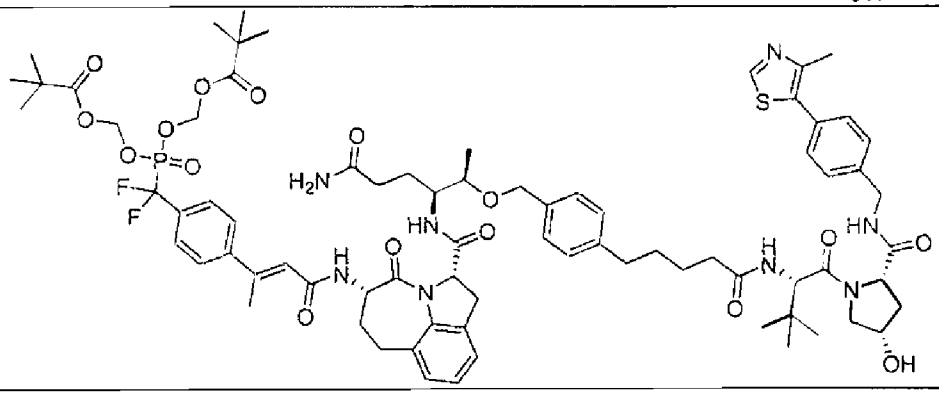

(655)、
(656)、
(657)、
(658)、
(659)、
(660)、
(661)、
(662)、
(663)、
(664)、
(665)、
(666)、
(667)、
(668)、
(669)、
(670)、
(671)、
(672)、
(673)、
(674)、
(675)、

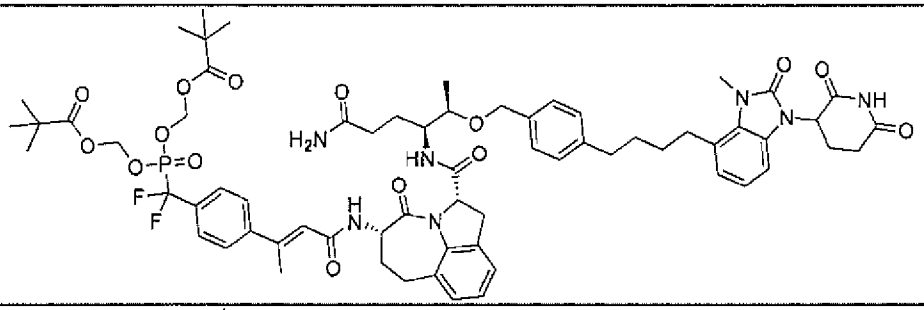
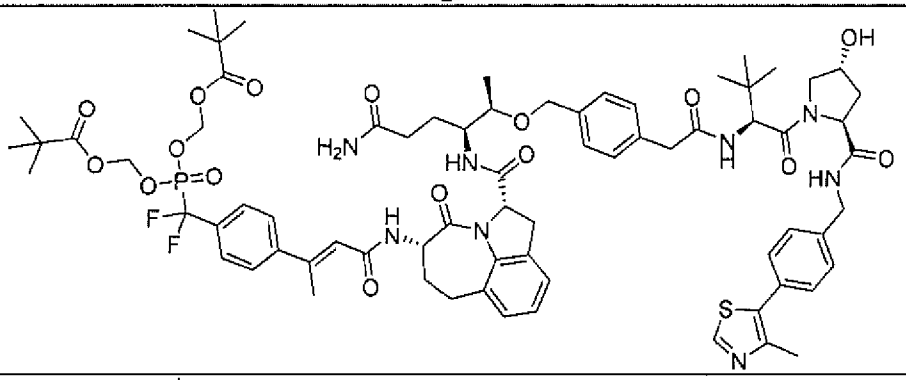
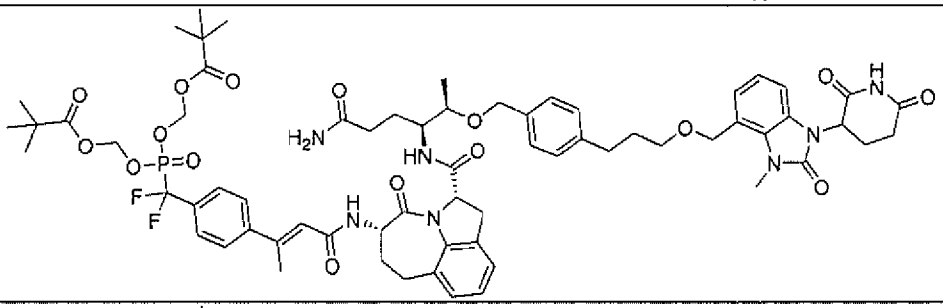
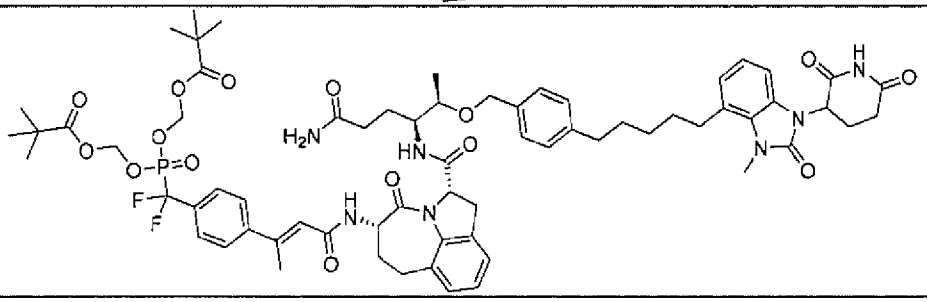


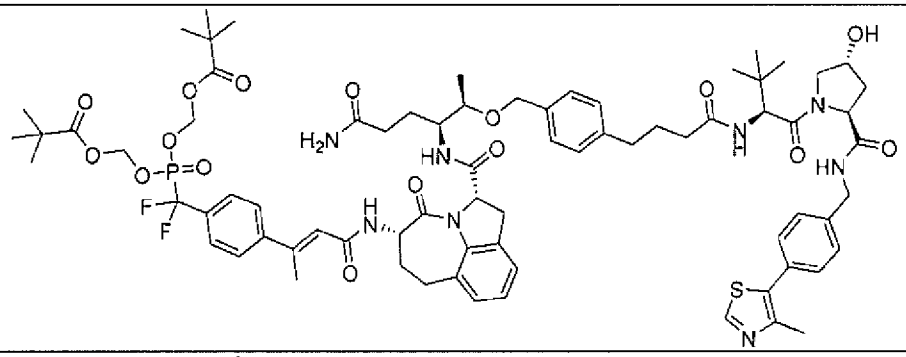
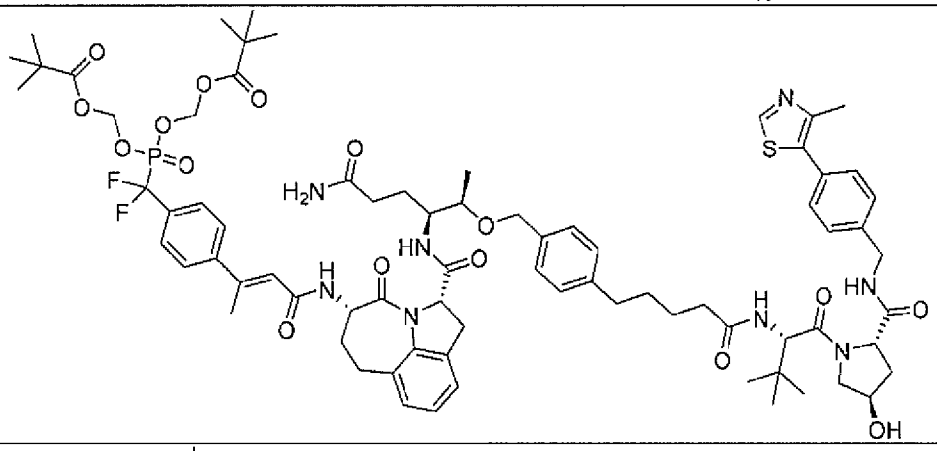
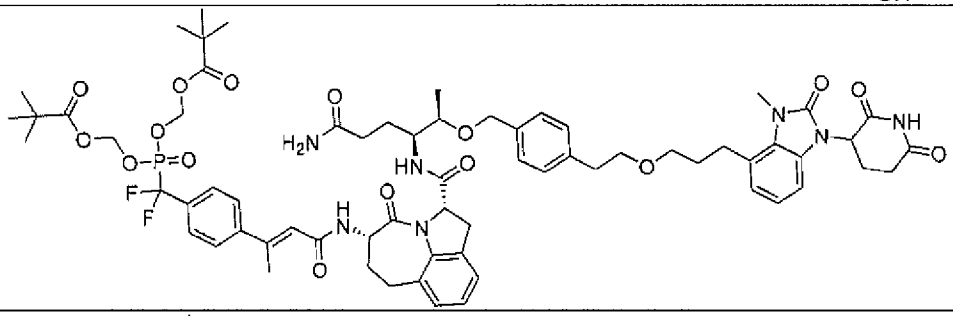
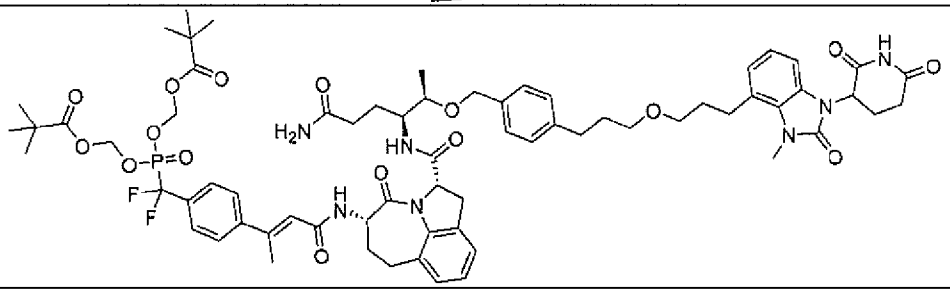
【0679】在一些實施例中，本發明提供具有本文描述及揭示之STAT3結合部分、以上**表A**中闡述之LBM及以上**表B**中闡述之連接子的化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

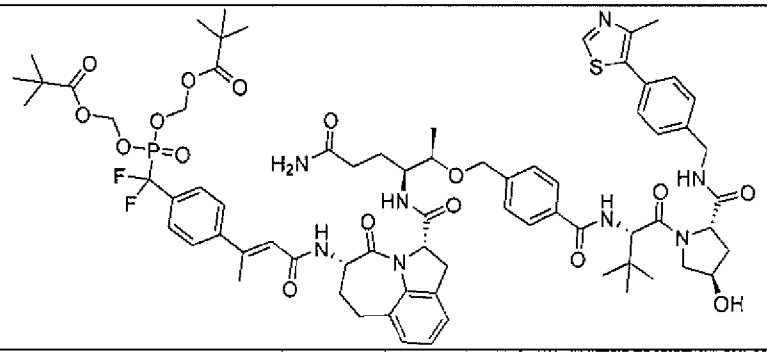
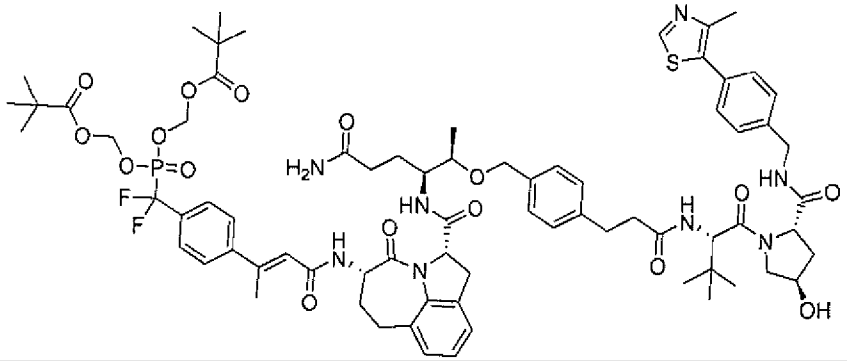
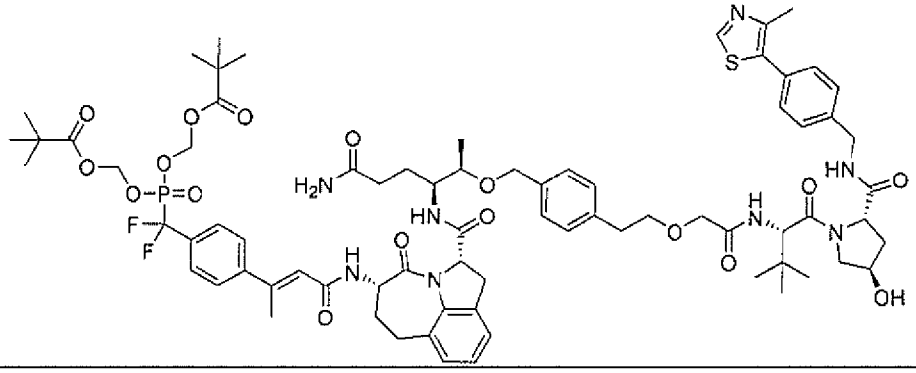
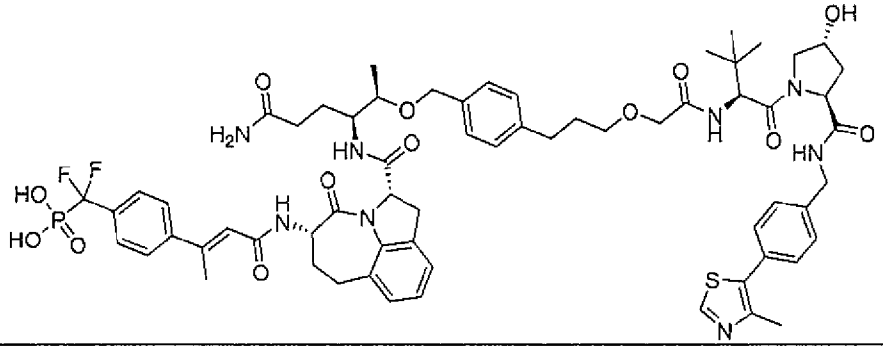
【0680】例示性本發明化合物闡述於以下**表1**及**表1A**中。

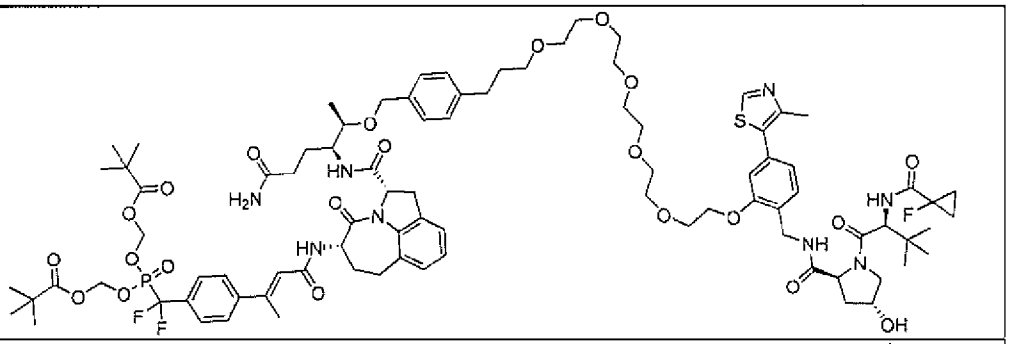
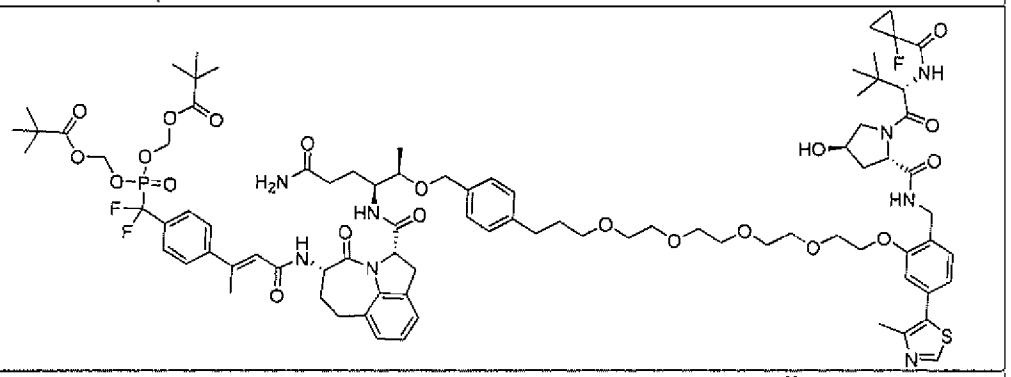
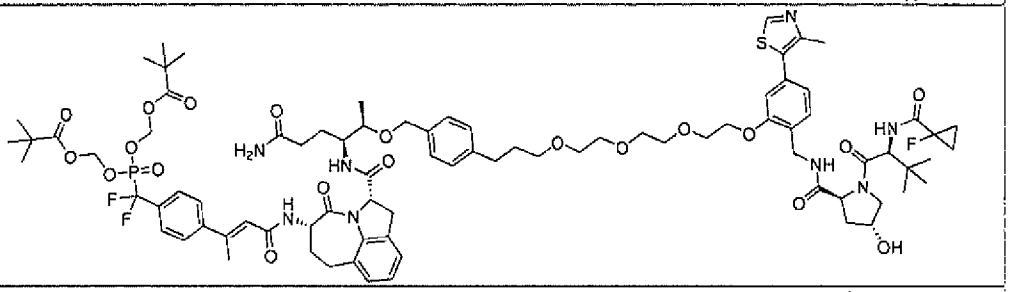
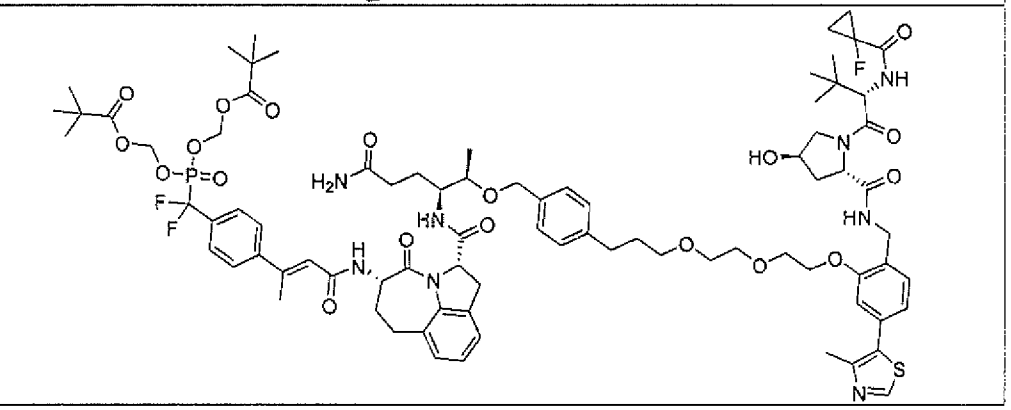
表1.例示性化合物

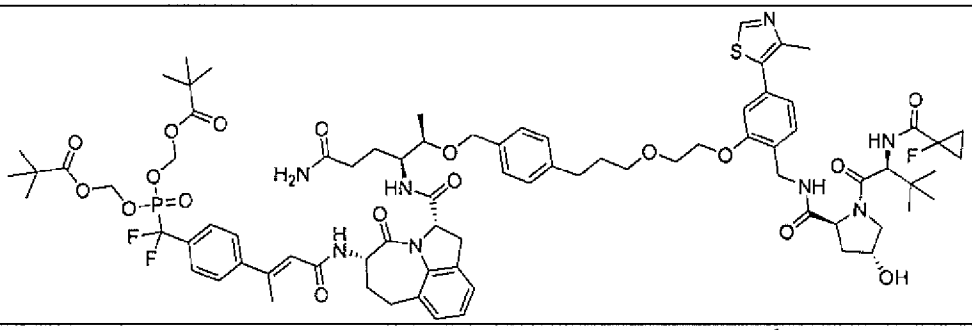
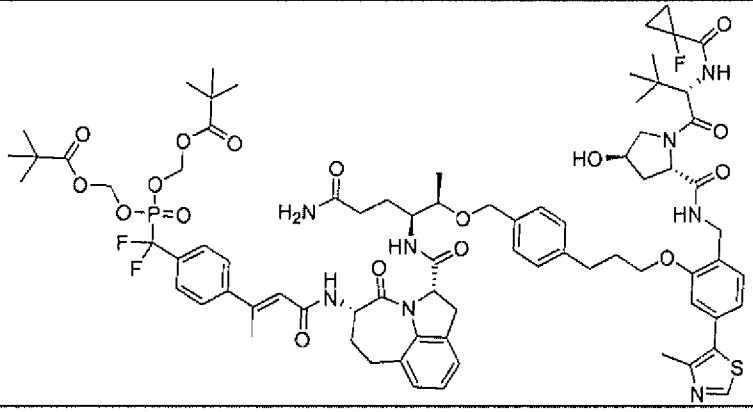
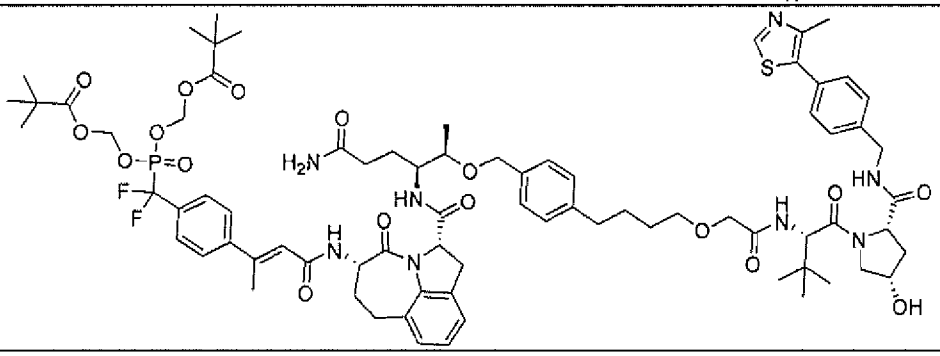
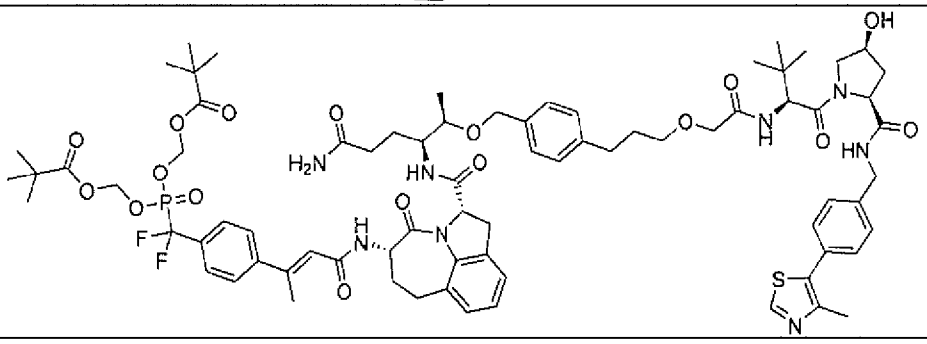
I-#	結構
I-1	
I-2	

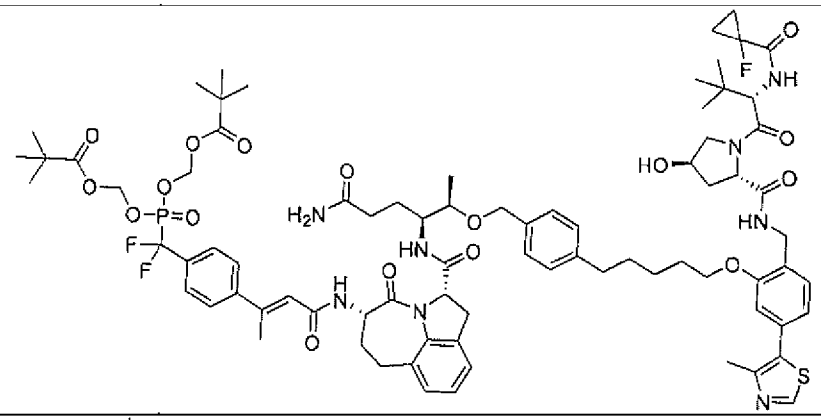
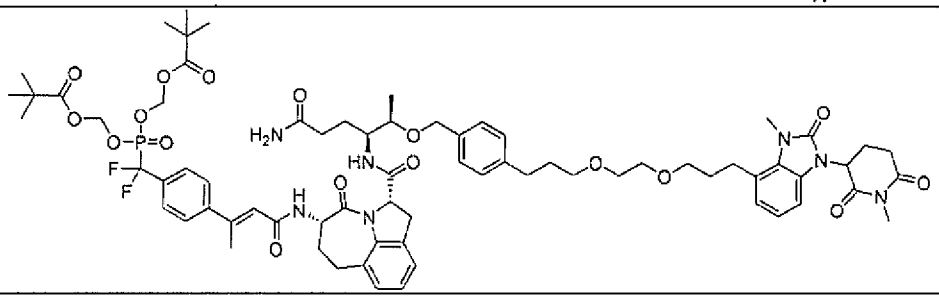
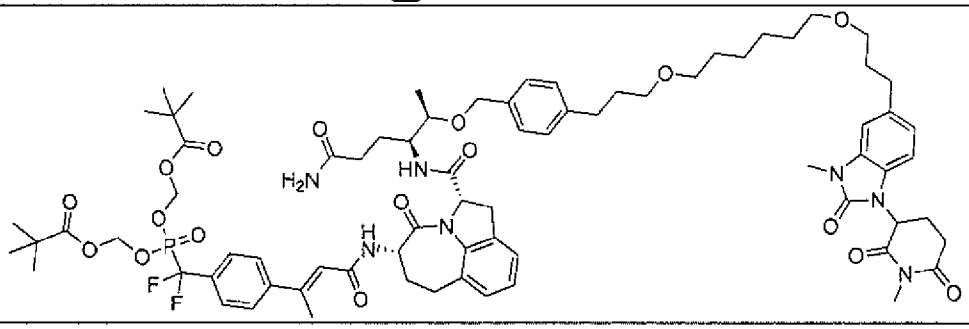
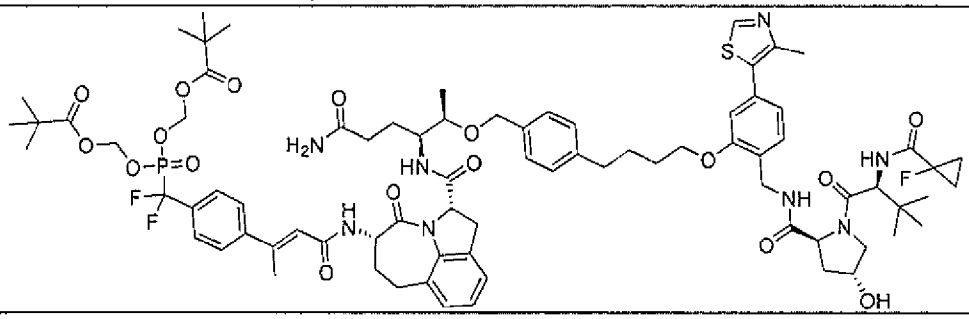
I-3	
I-4	
I-5	
I-6	

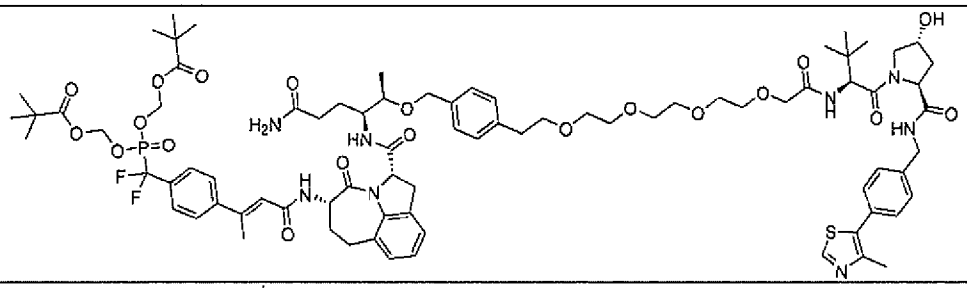
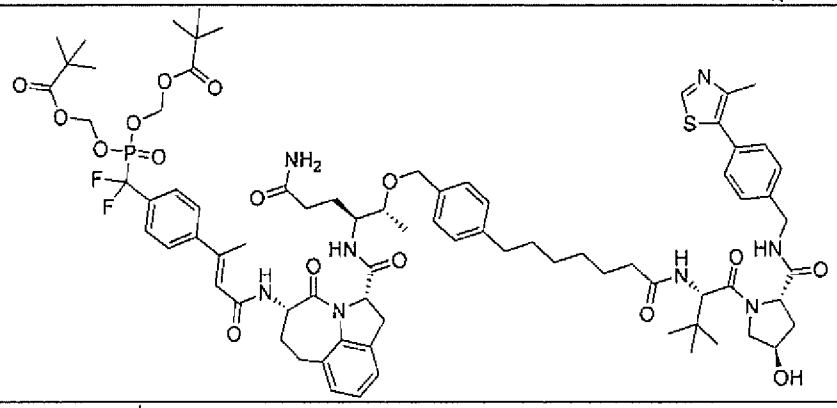
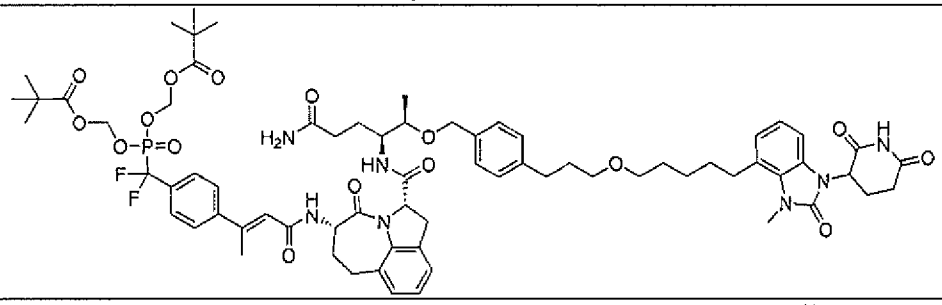
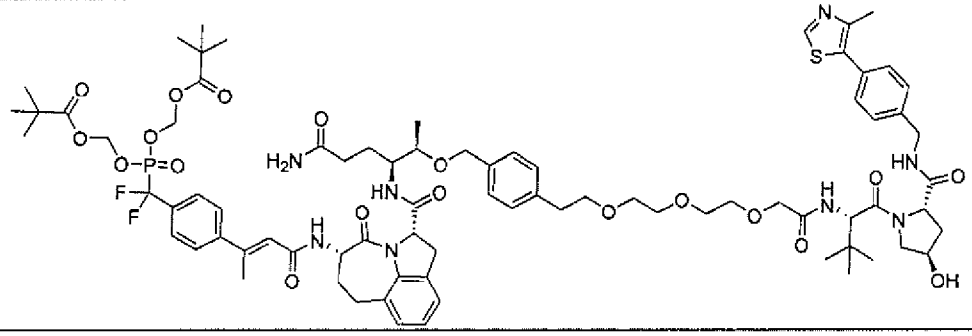
I-7	
I-8	
I-9	
I-10	

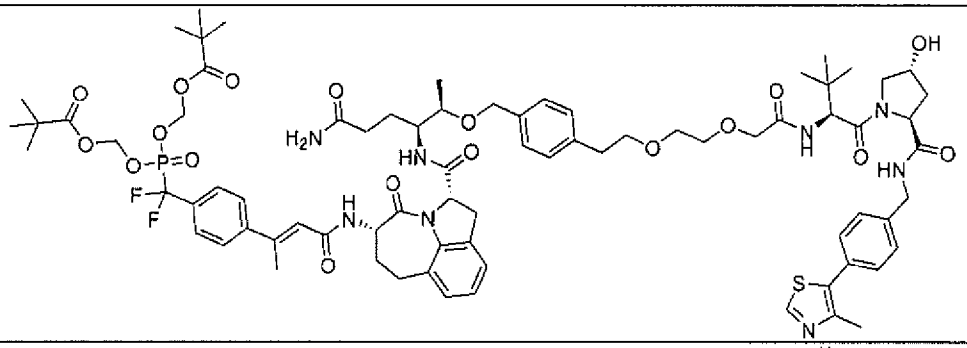
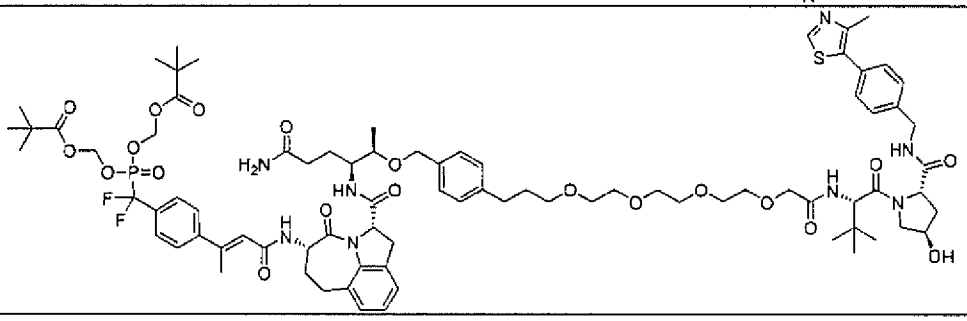
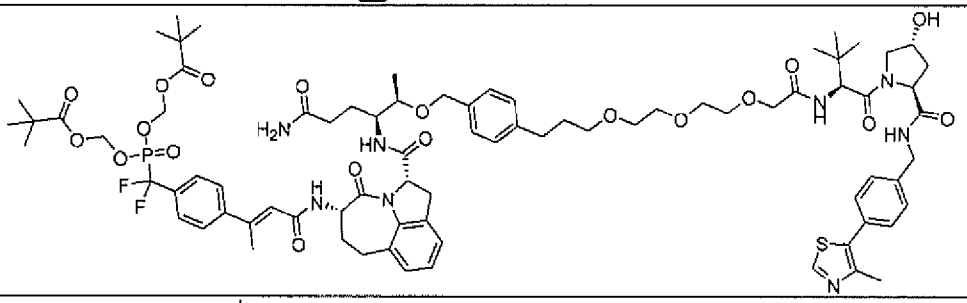
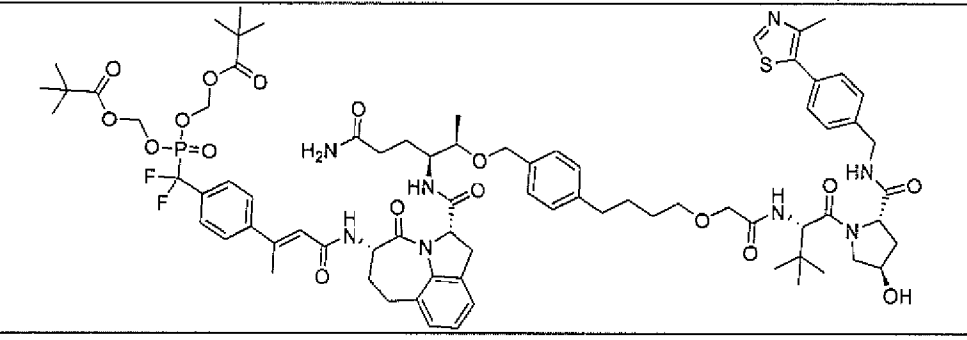
I-11	
I-12	
I-13	
I-14	

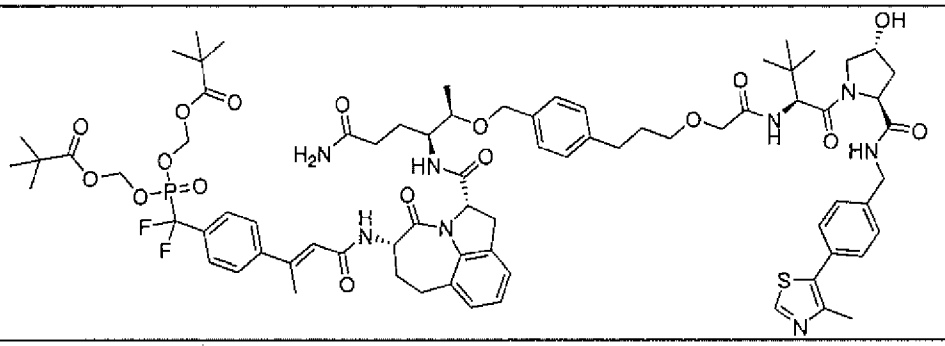
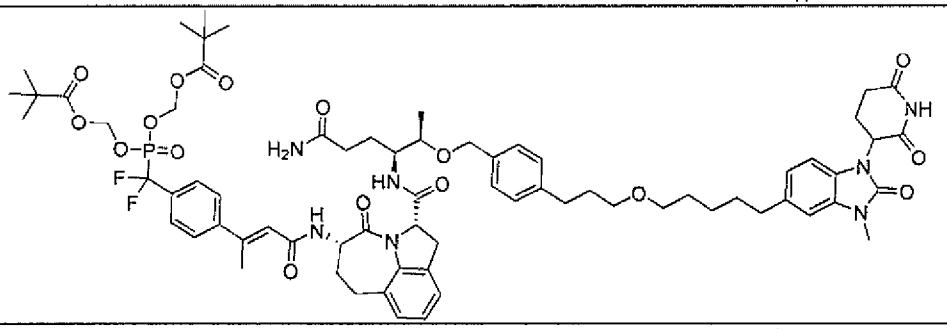
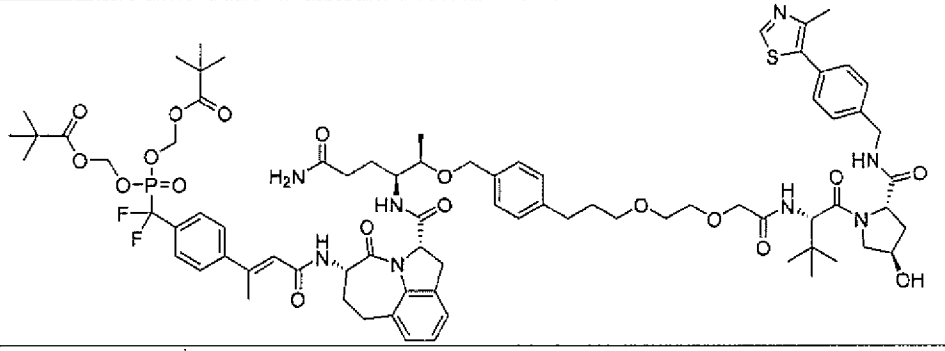
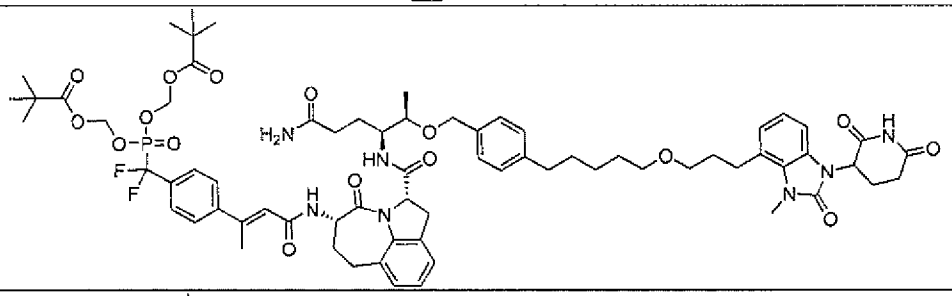
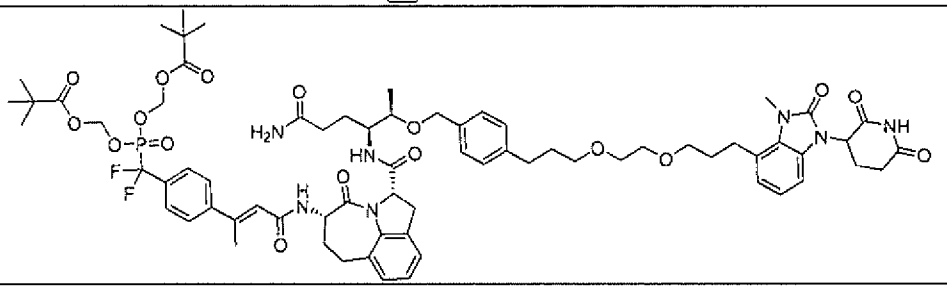
I-15	
I-16	
I-17	
I-18	

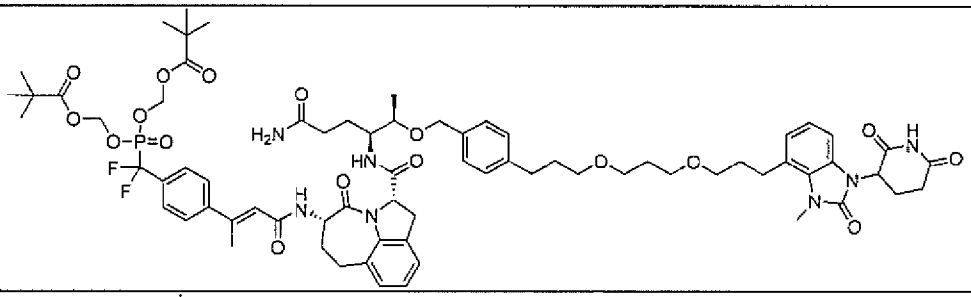
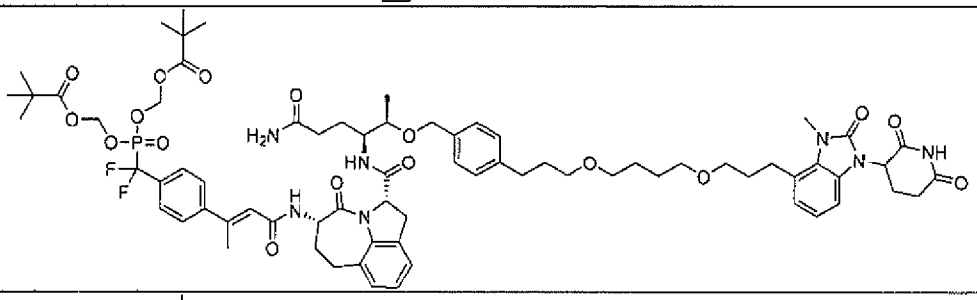
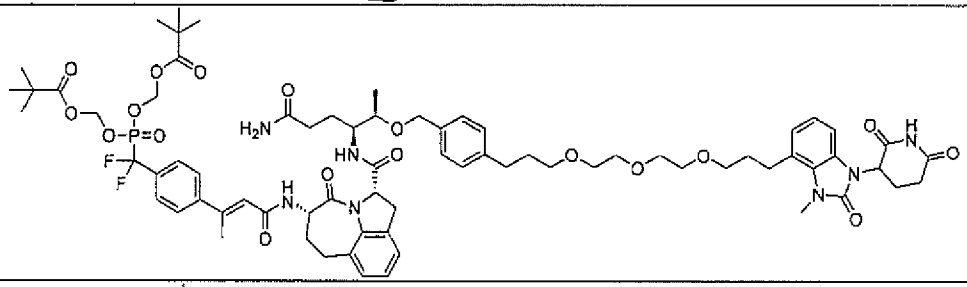
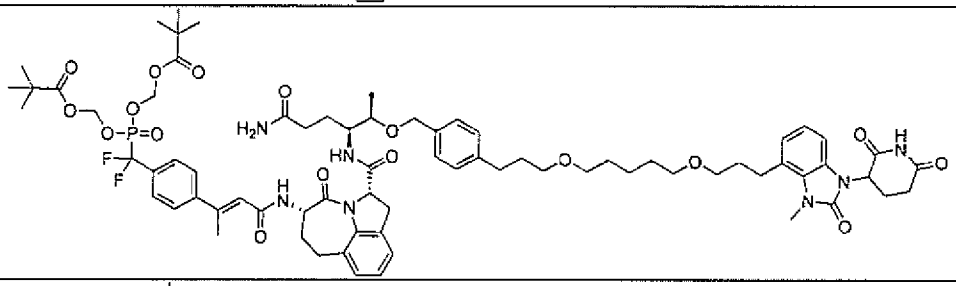
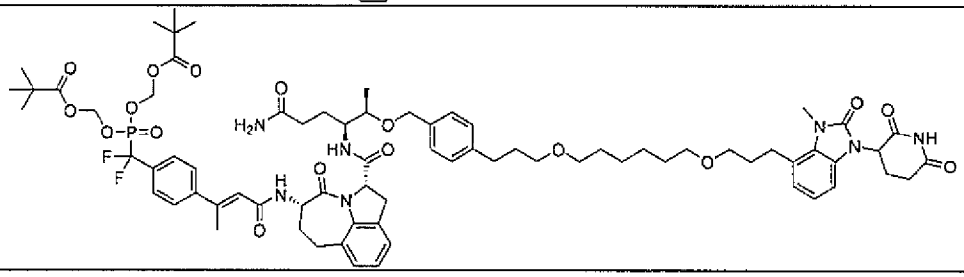
I-19	
I-20	
I-21	
I-22	

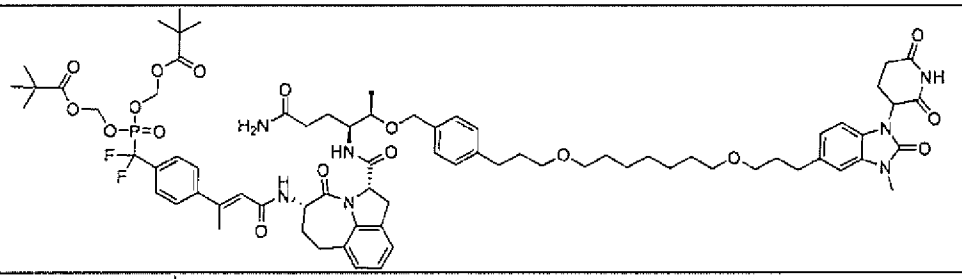
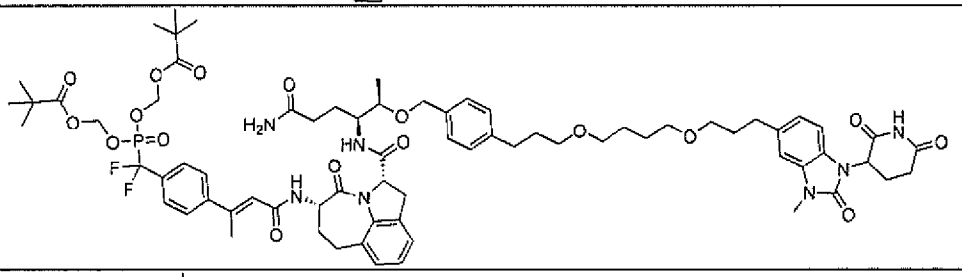
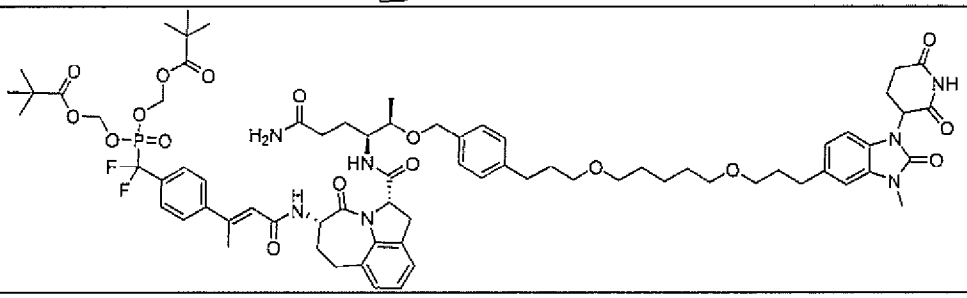
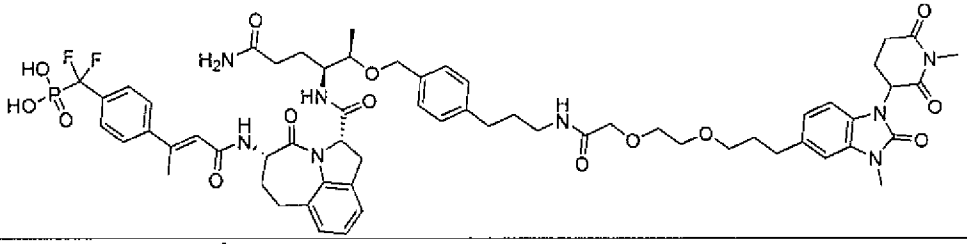
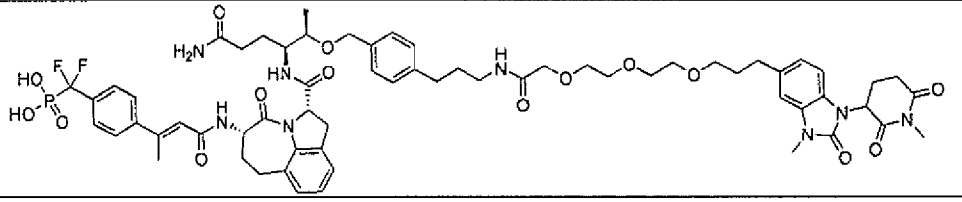
I-23	
I-24	
I-25	
I-26	

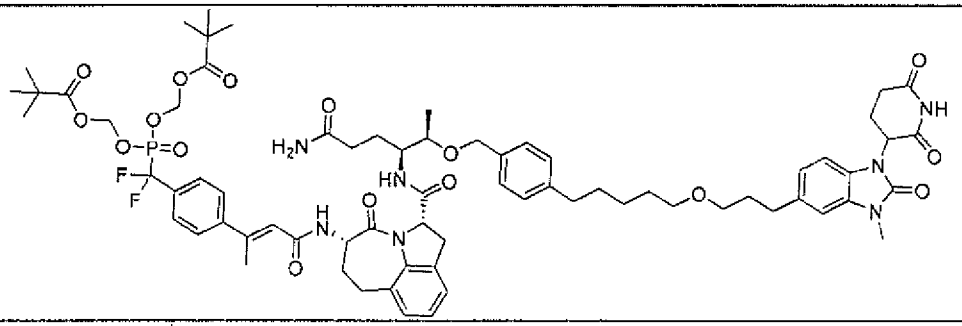
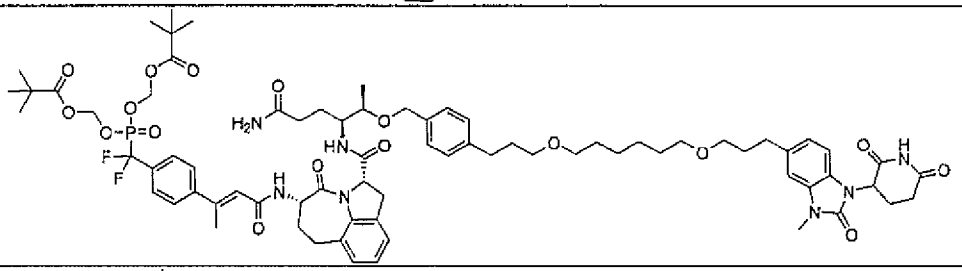
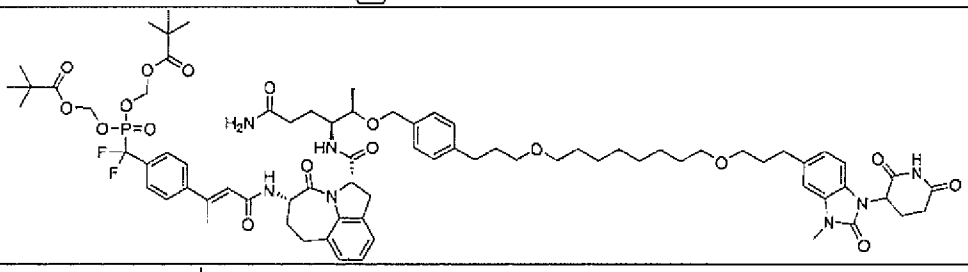
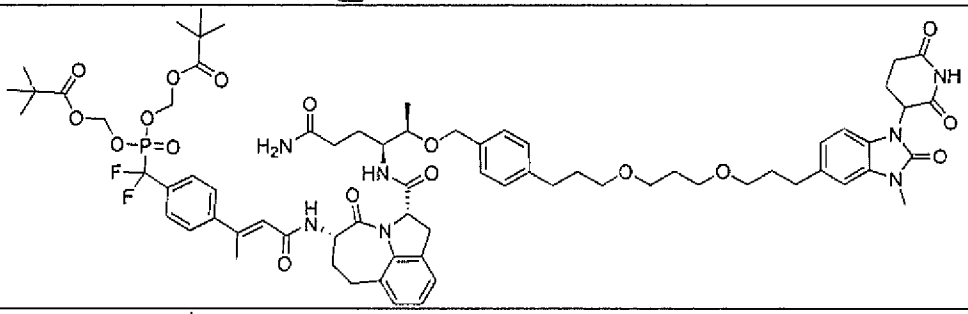
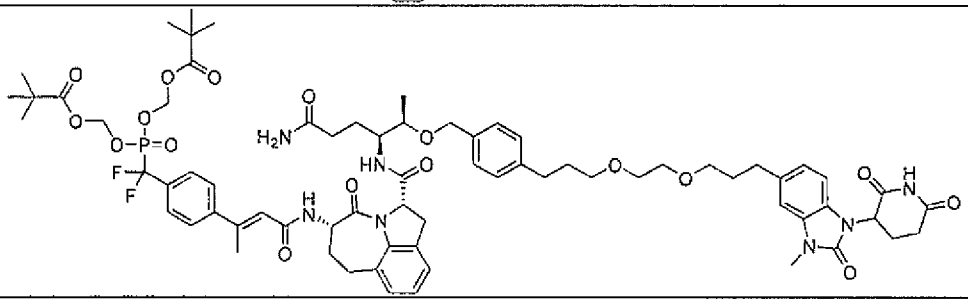
I-27	
I-28	
I-29	
I-30	

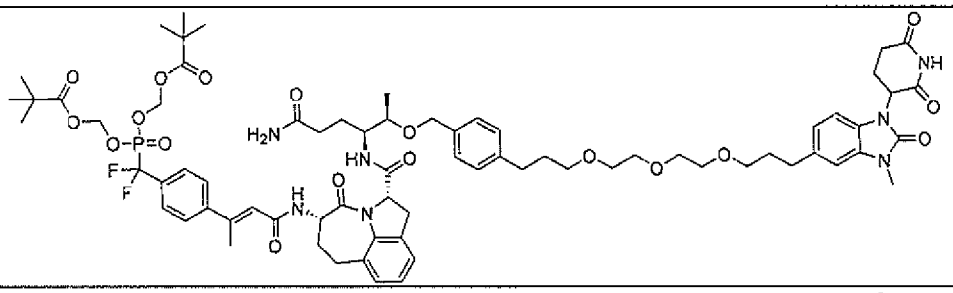
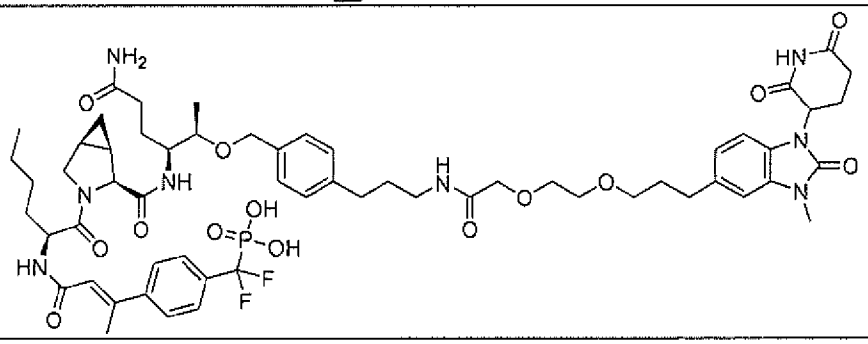
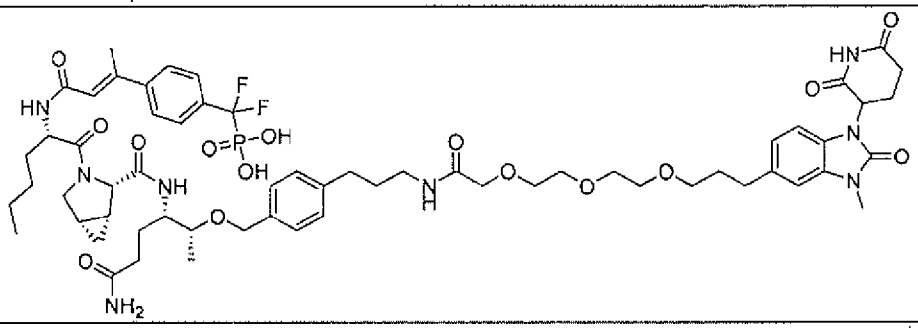
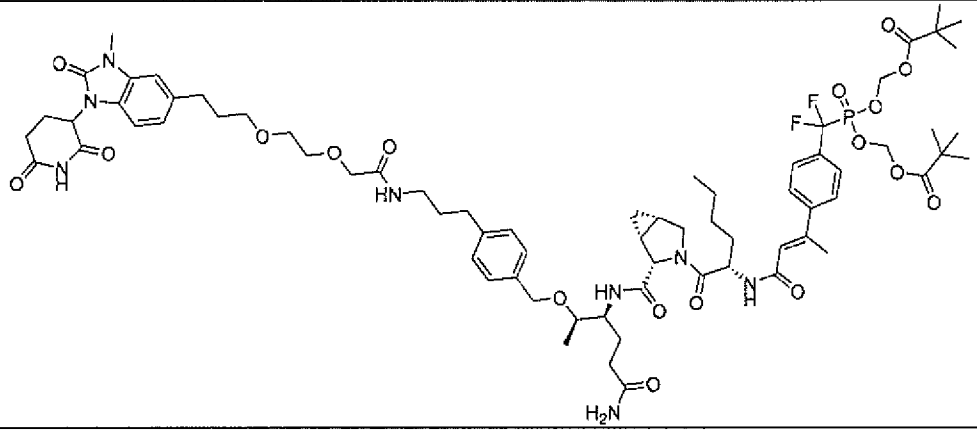
I-31	
I-32	
I-33	
I-34	

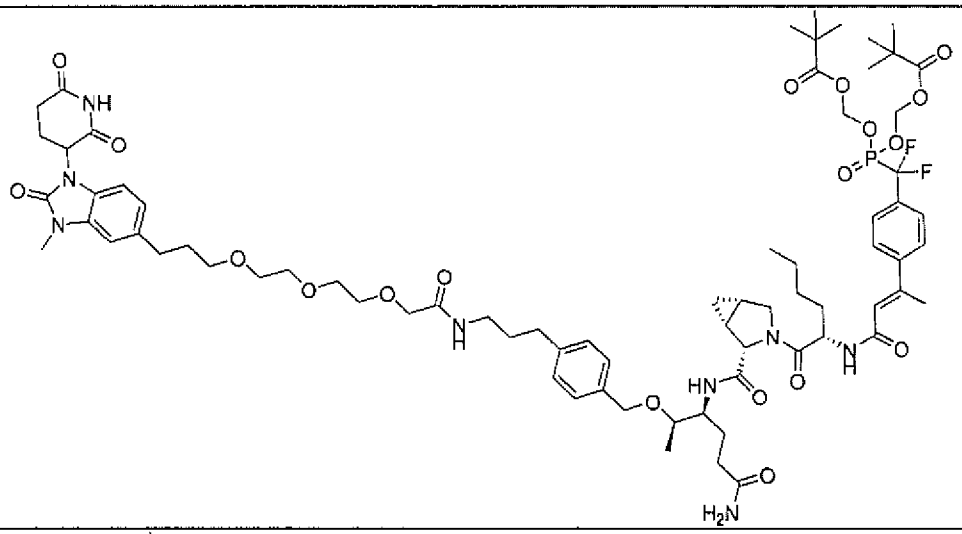
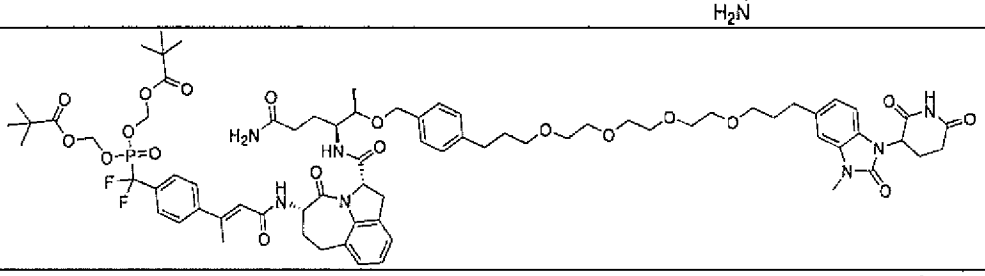
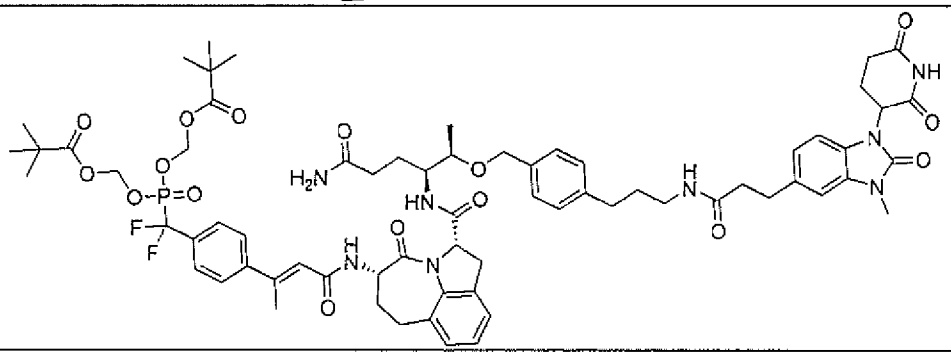
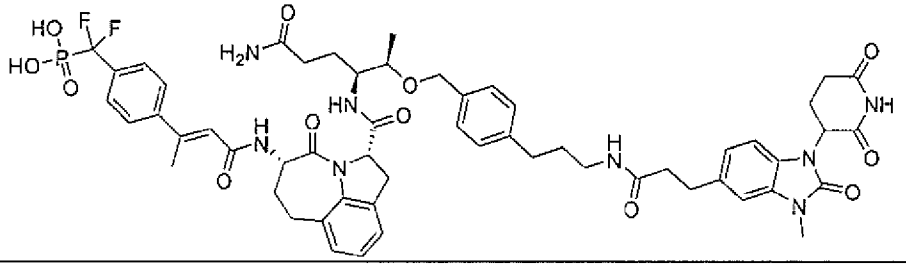
I-35	
I-36	
I-37	
I-38	
I-39	

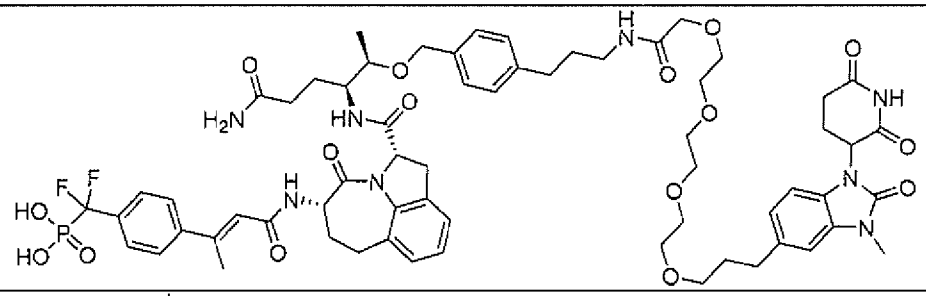
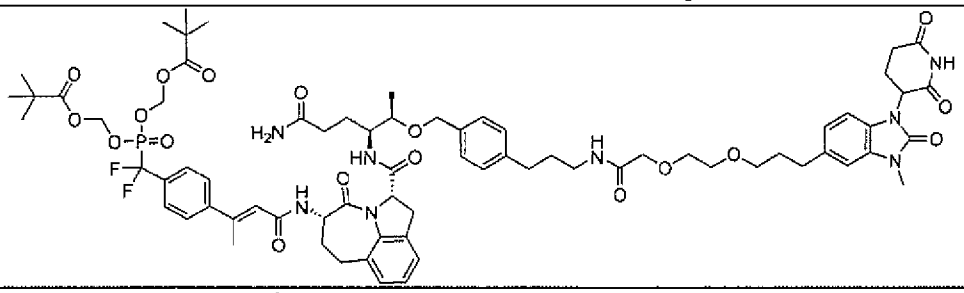
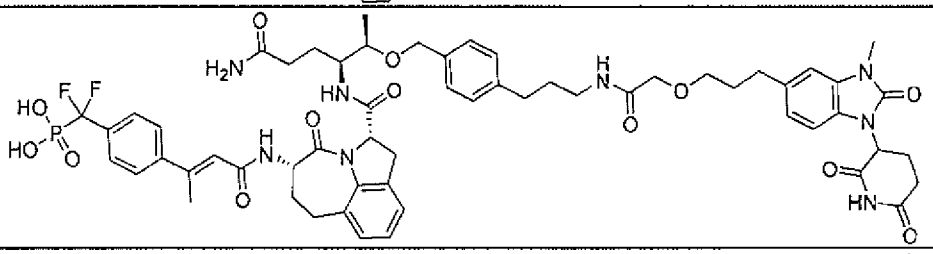
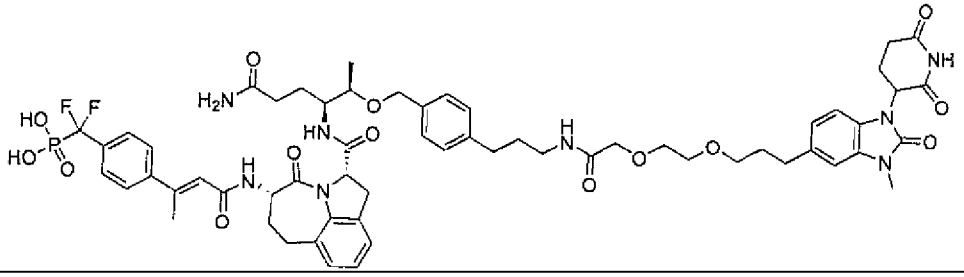
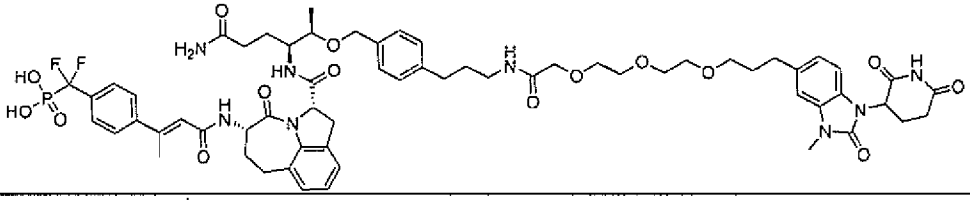
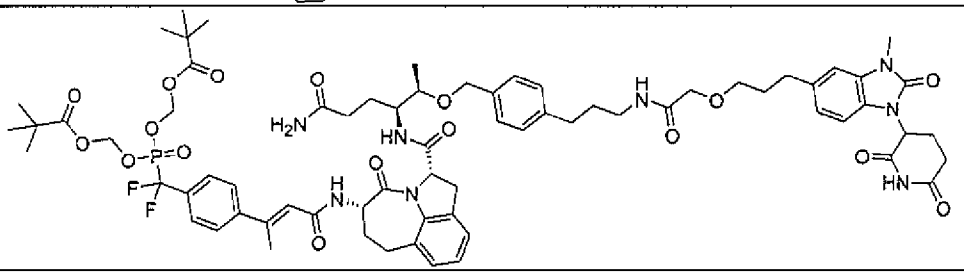
I-40	
I-41	
I-42	
I-43	
I-44	

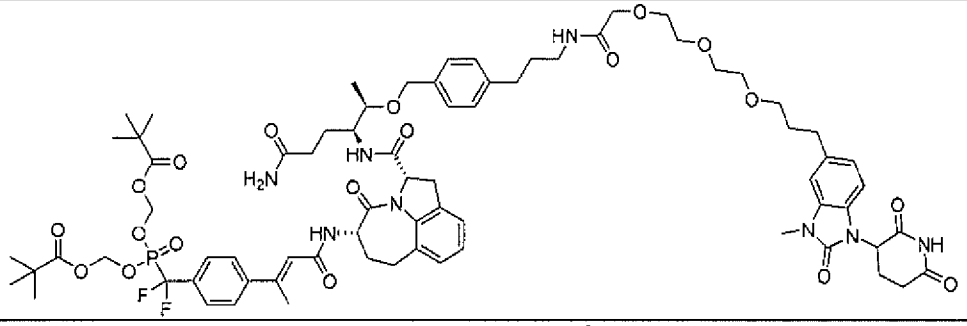
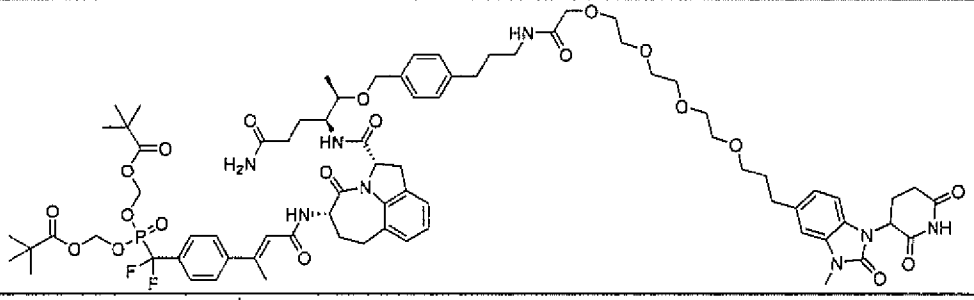
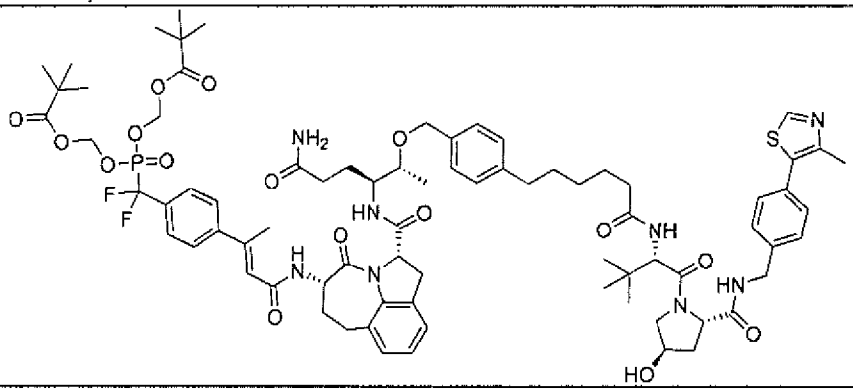
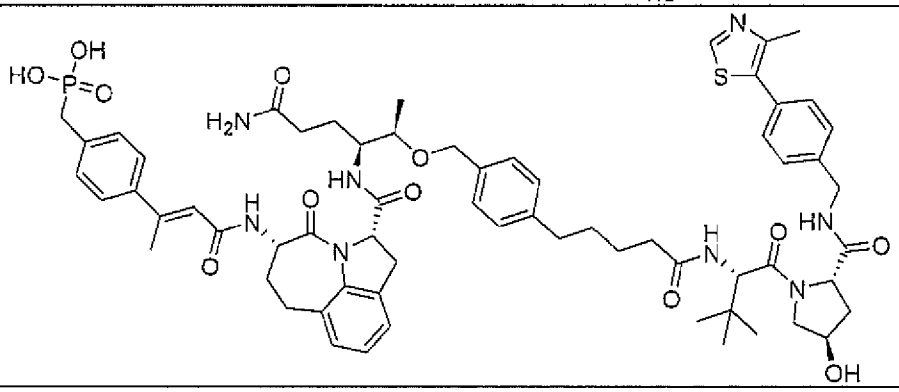
I-45	
I-46	
I-47	
I-48	
I-49	

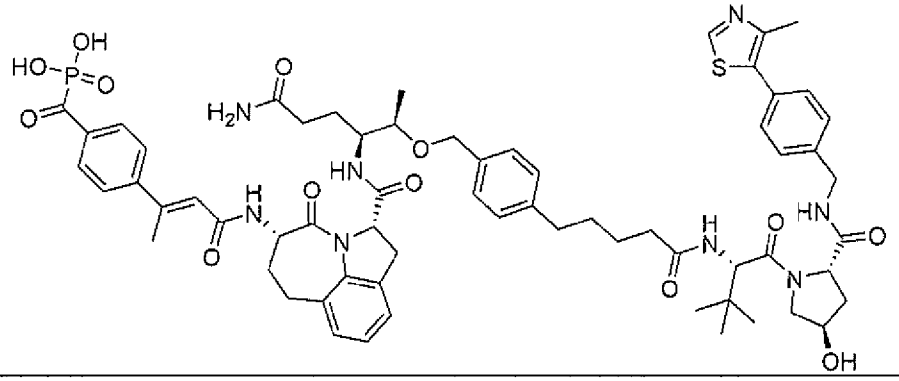
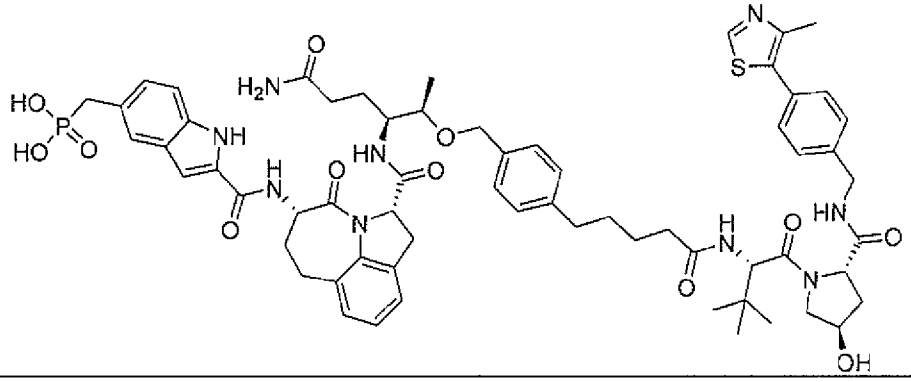
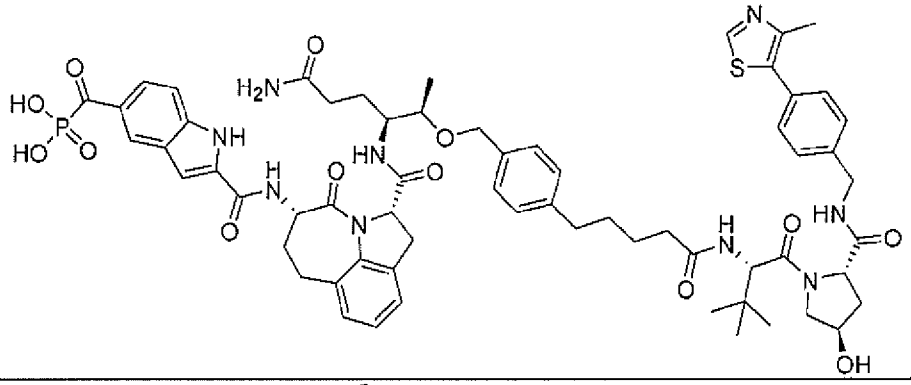
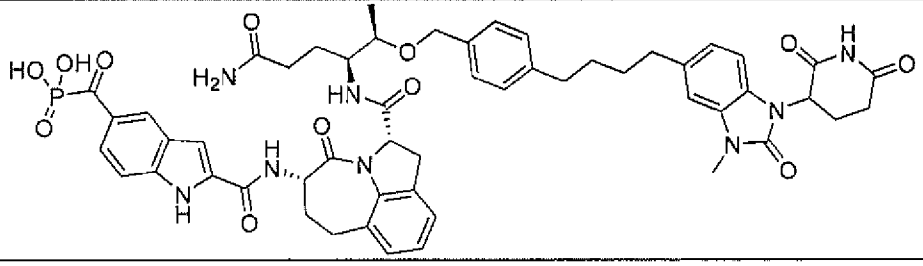
I-50	
I-51	
I-52	
I-53	
I-54	

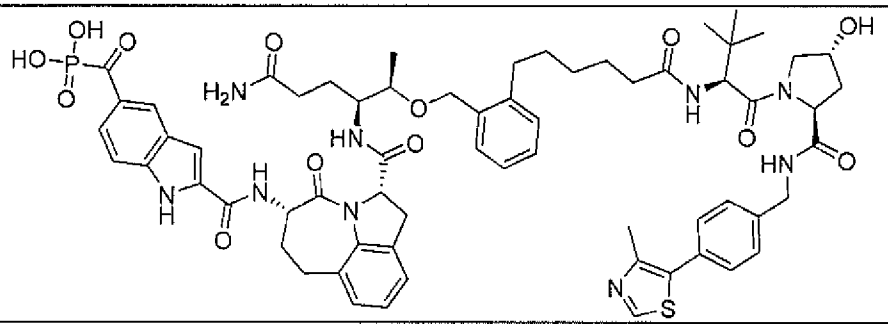
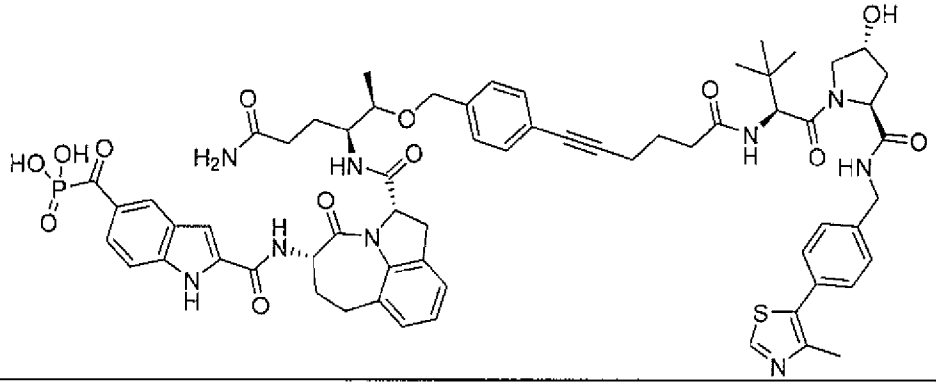
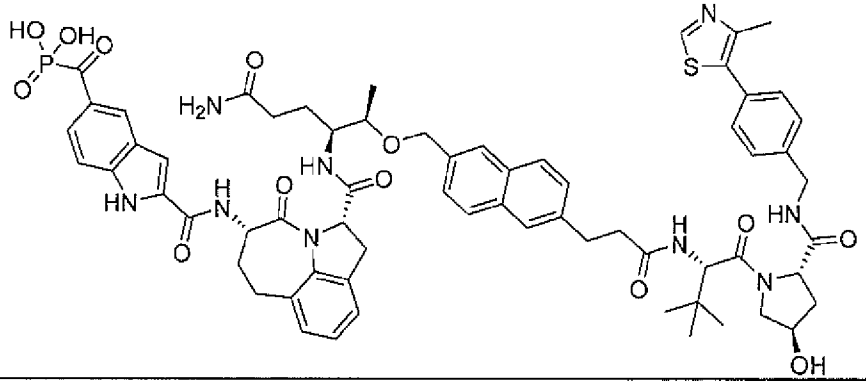
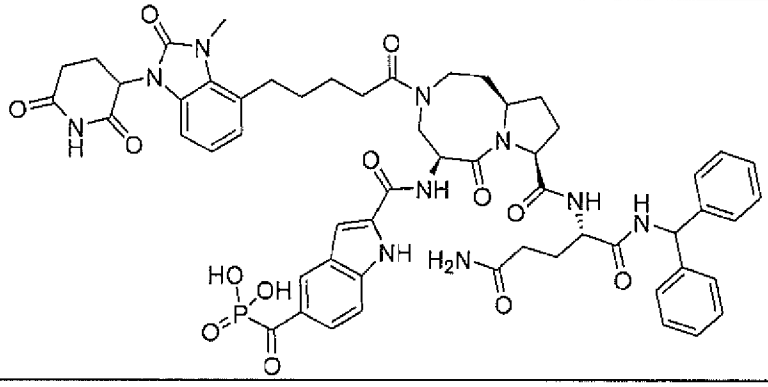
I-55	
I-56	
I-57	
I-58	

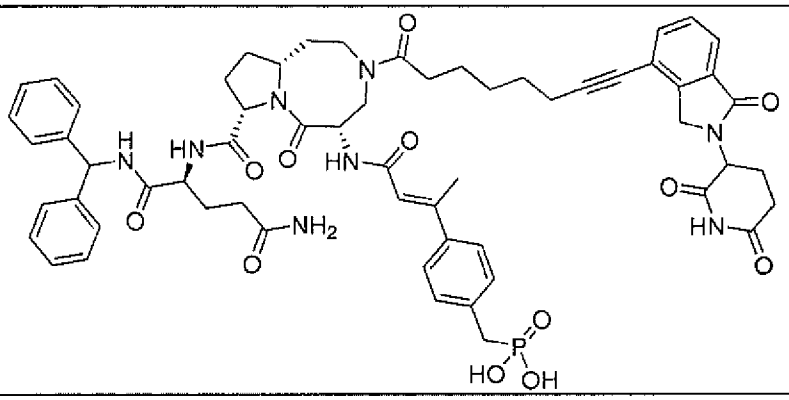
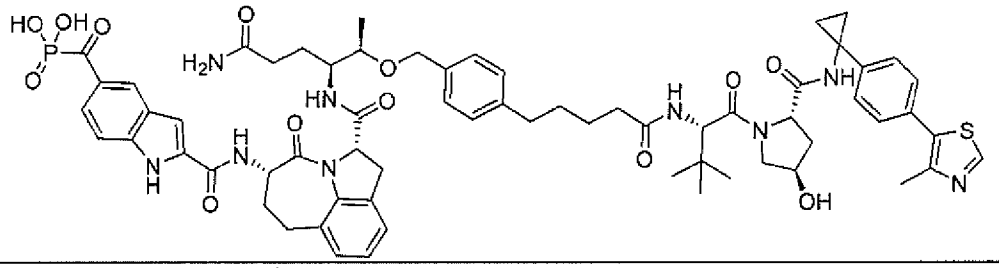
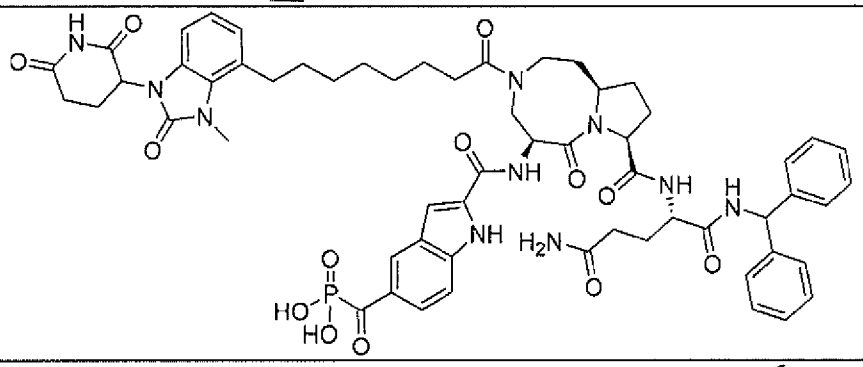
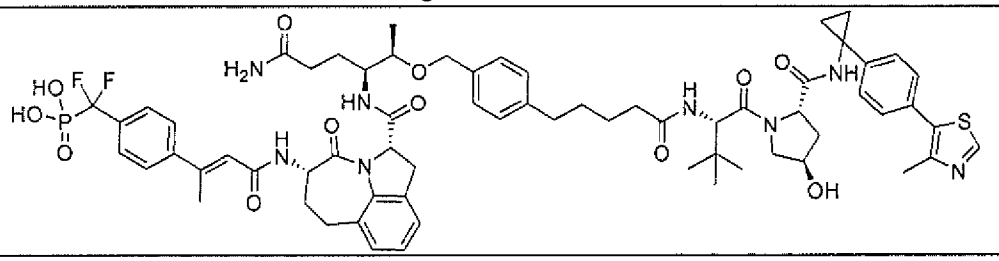
I-59	
I-60	
I-61	
I-62	

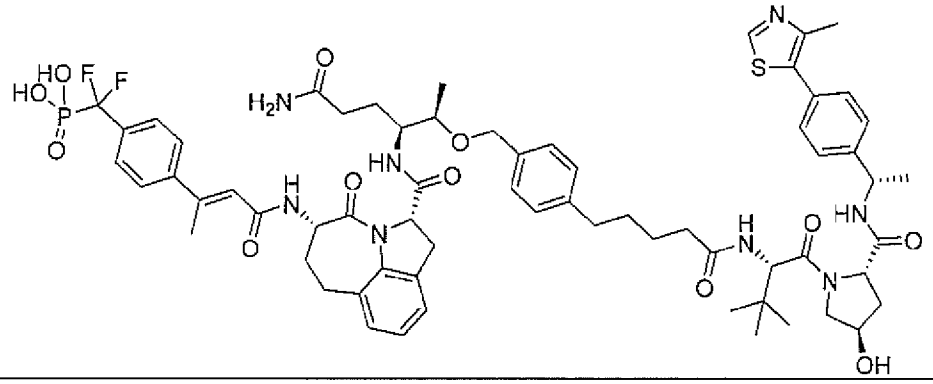
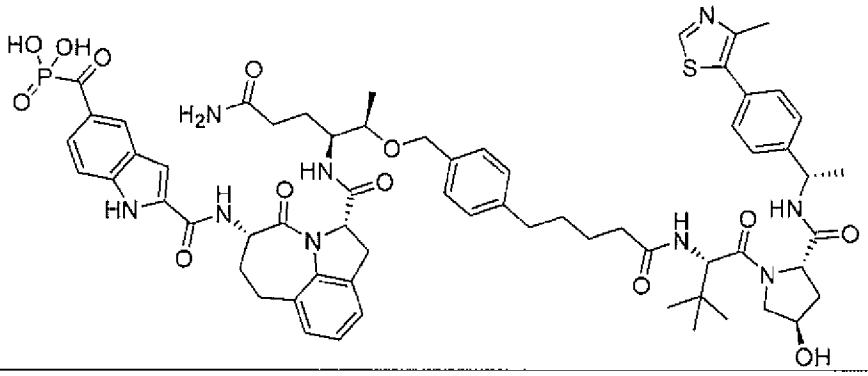
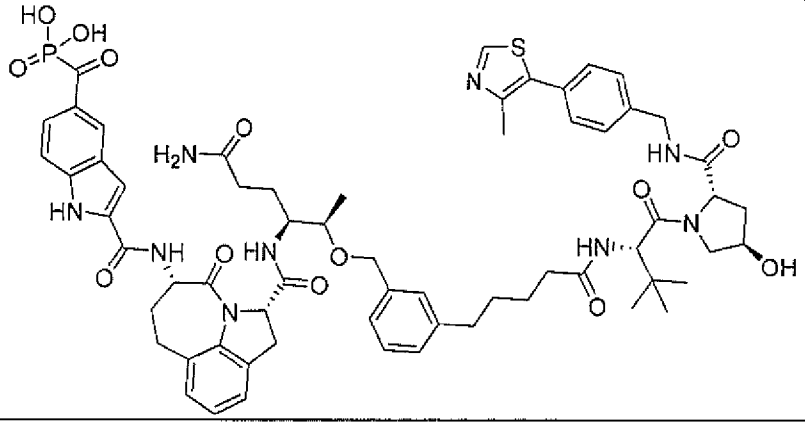
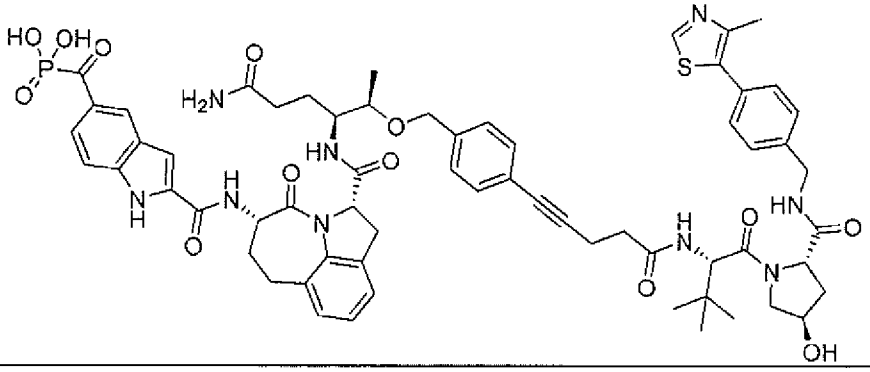
I-63	
I-64	
I-65	
I-66	
I-67	
I-68	

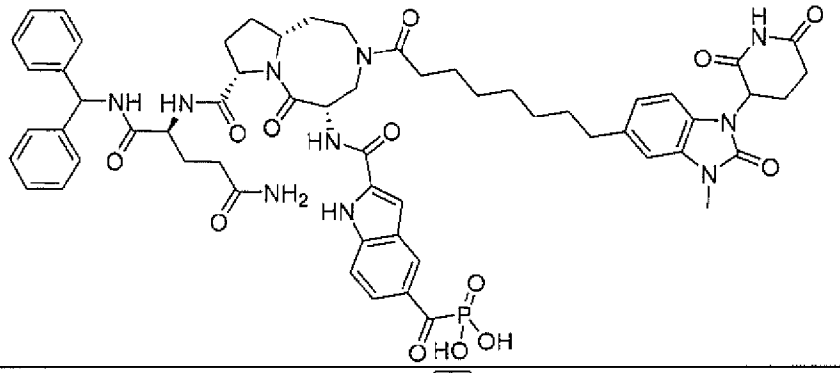
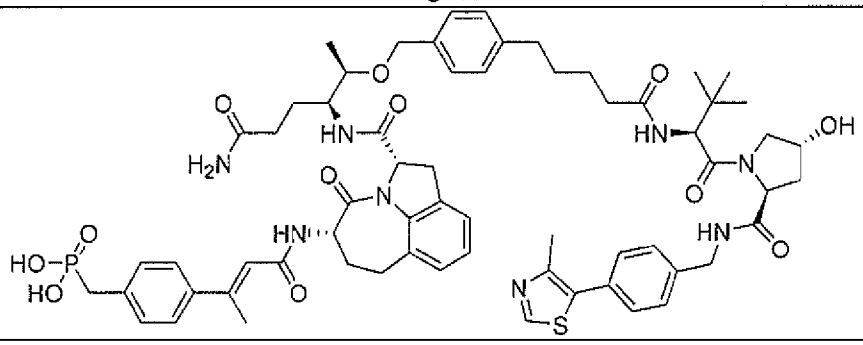
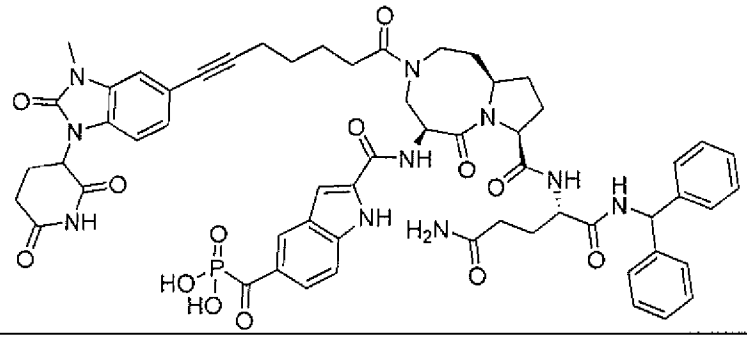
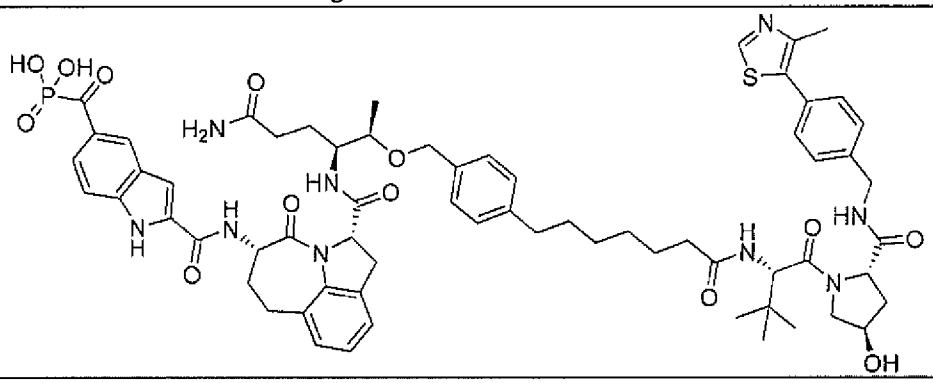
I-69	
I-70	
I-71	
I-80	

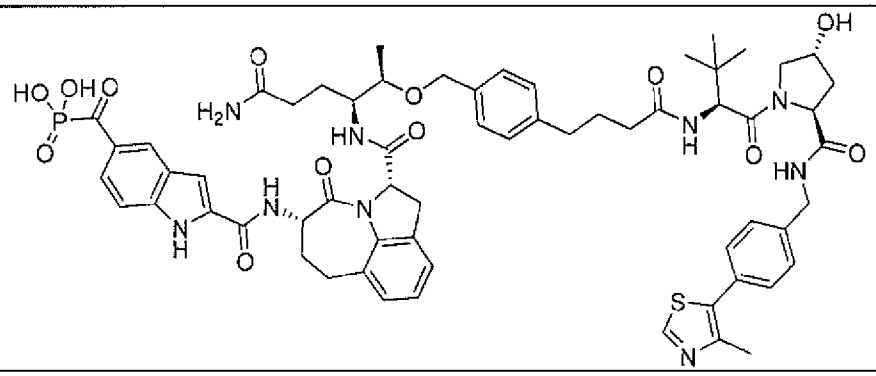
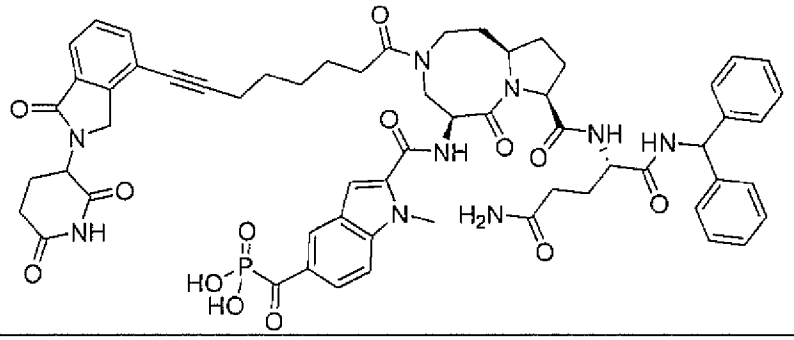
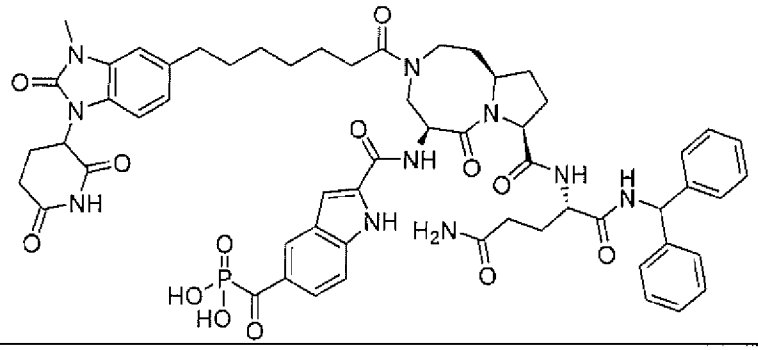
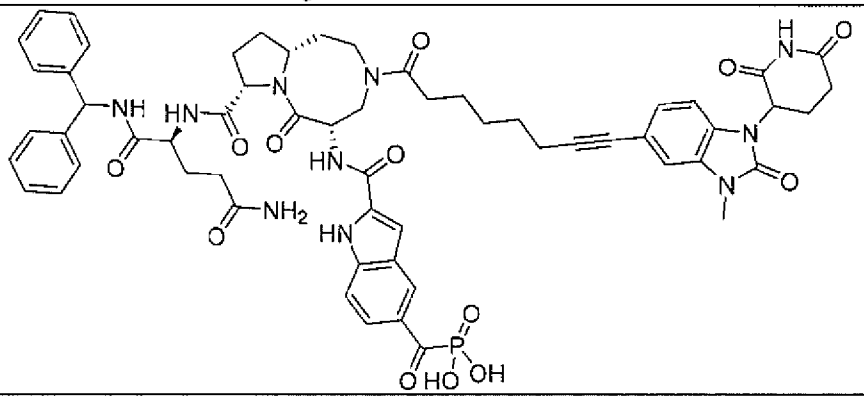
I-81	
I-82	
I-83	
I-84	

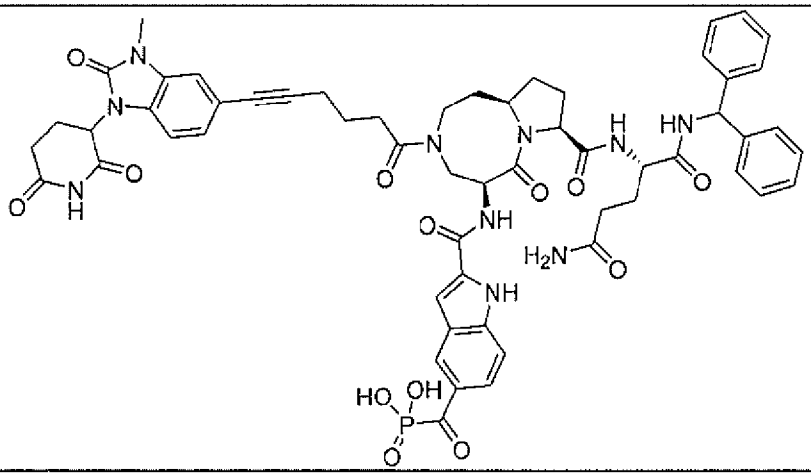
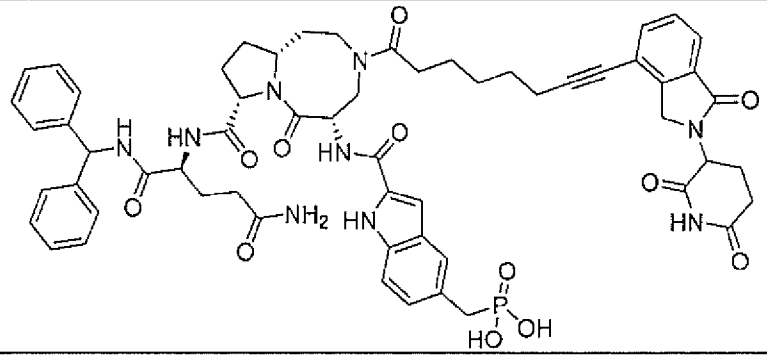
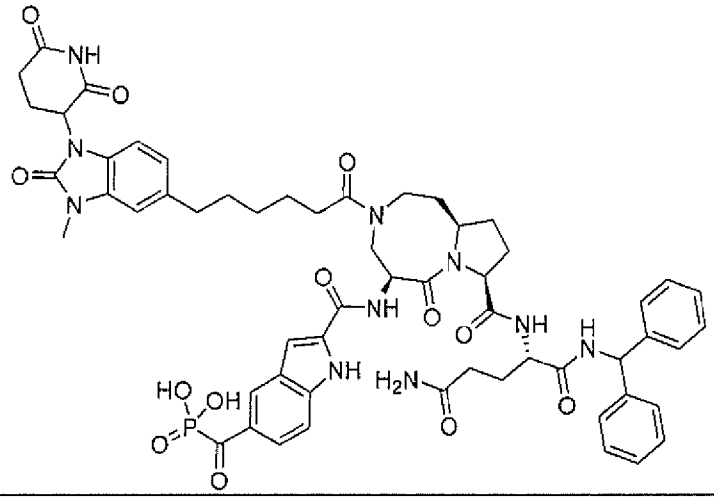
I-85	
I-86	
I-87	
I-88	

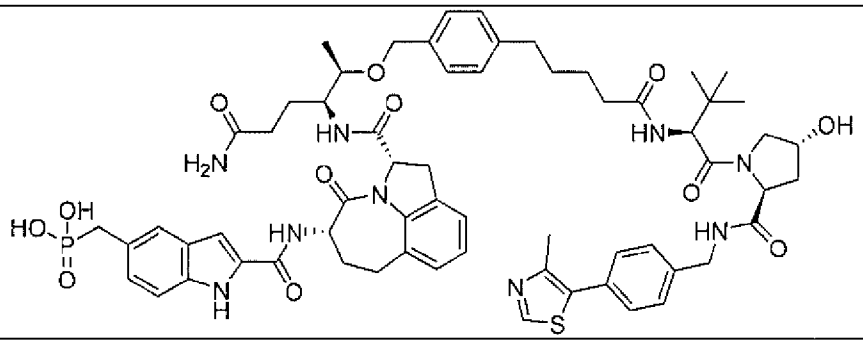
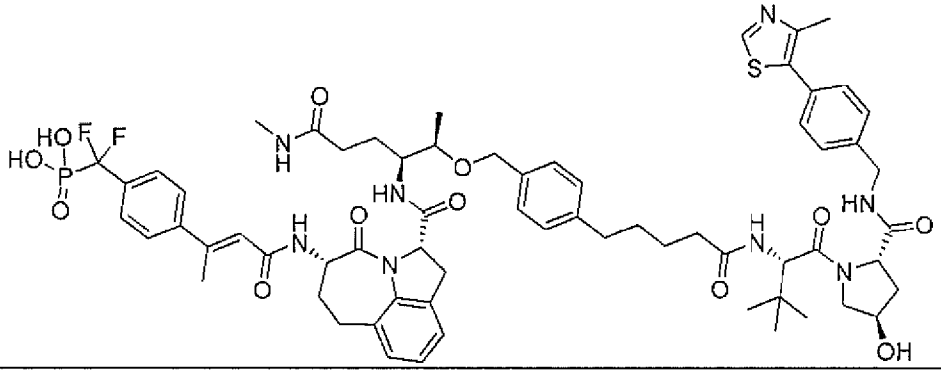
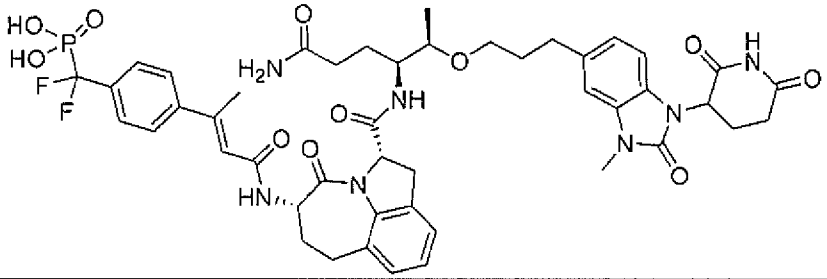
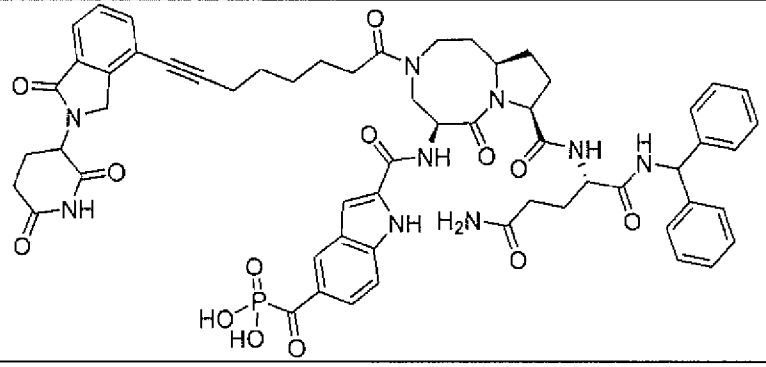
I-89	
I-90	
I-91	
I-92	

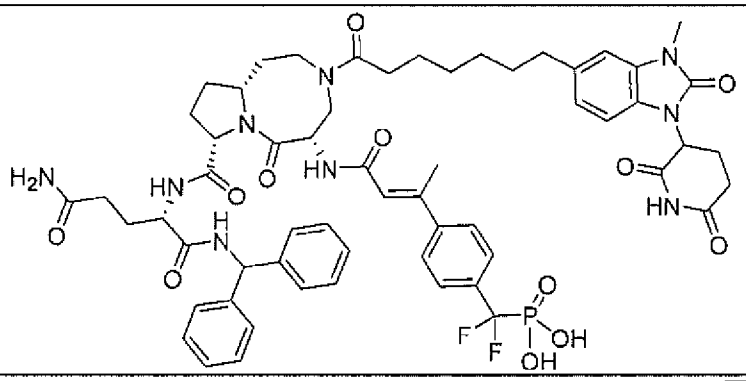
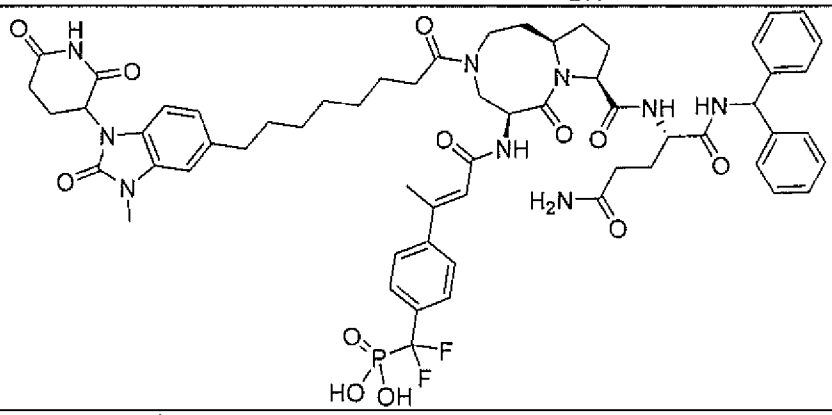
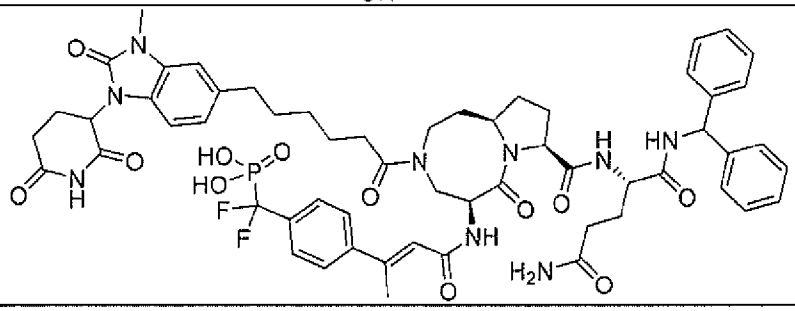
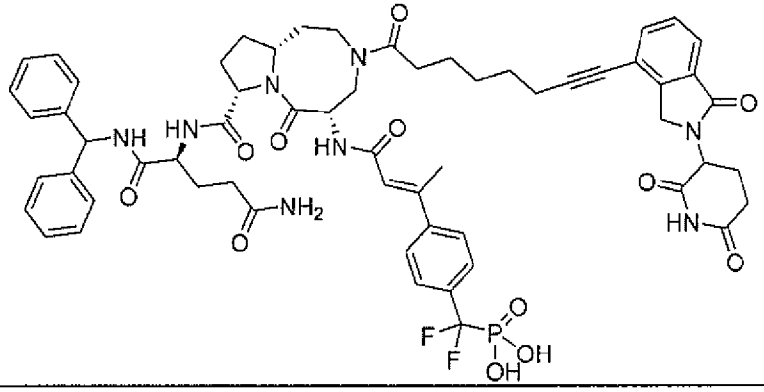
I-93	
I-94	
I-95	
I-96	

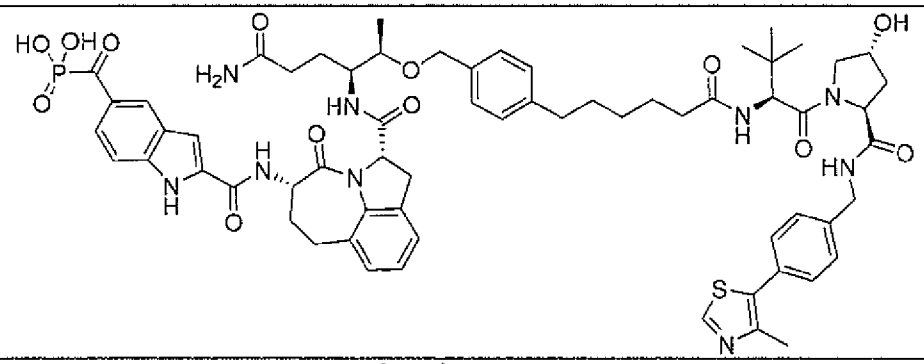
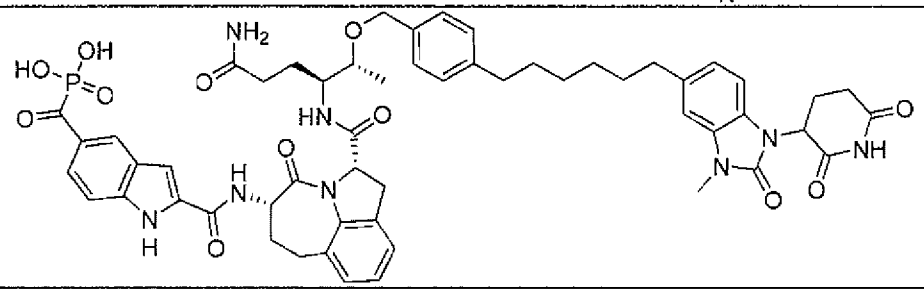
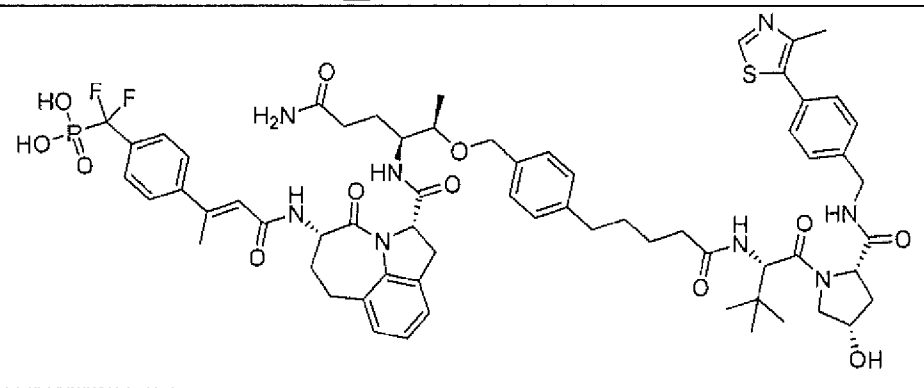
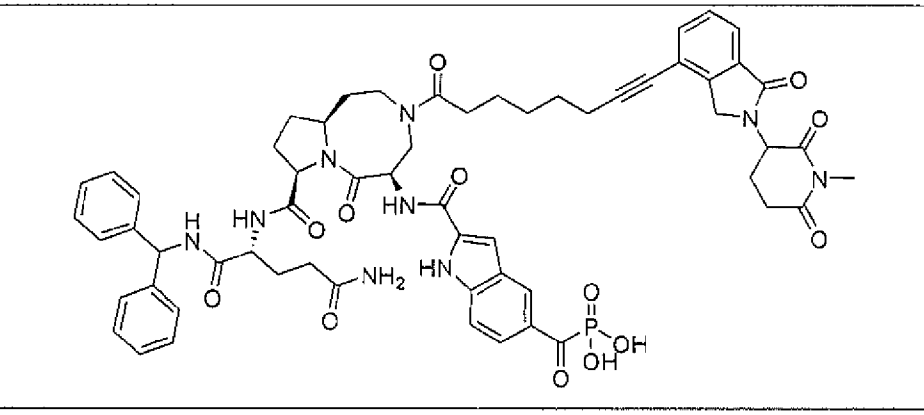
I-97	
I-98	
I-99	
I-100	

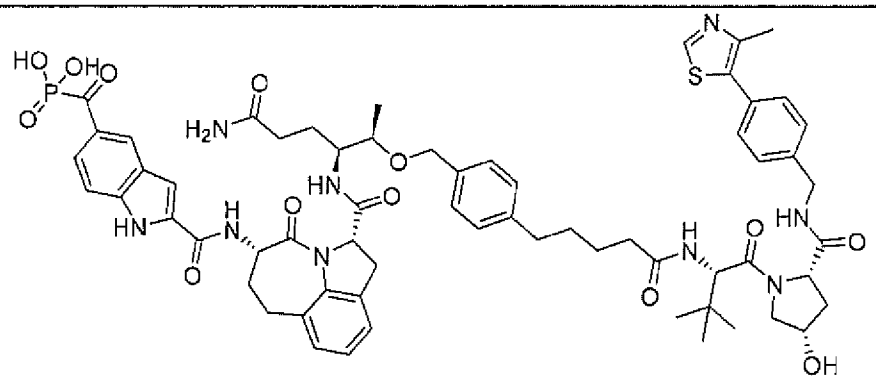
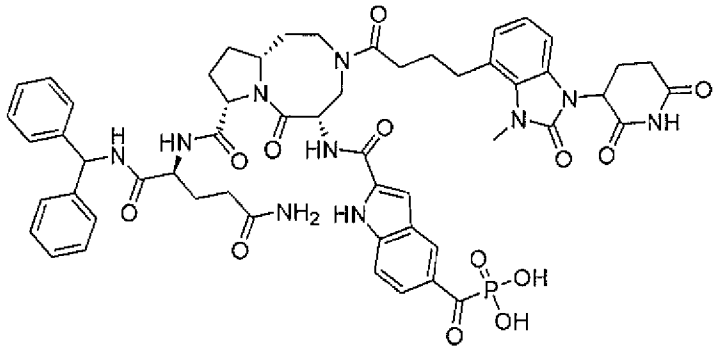
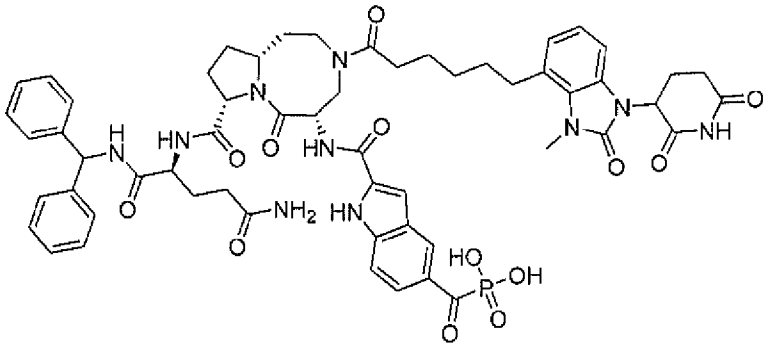
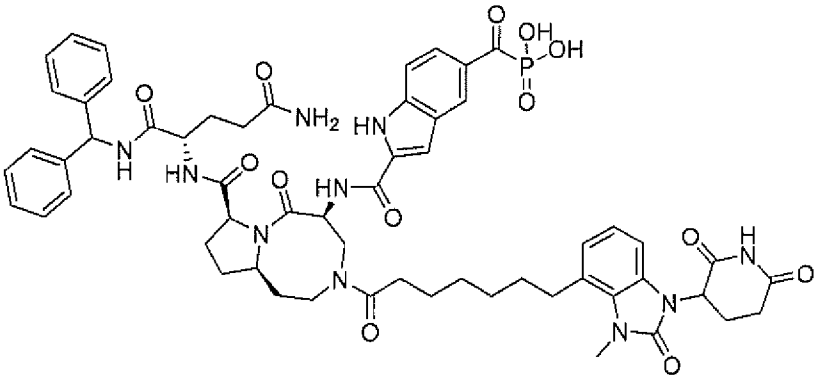
I-101	
I-102	
I-103	
I-104	

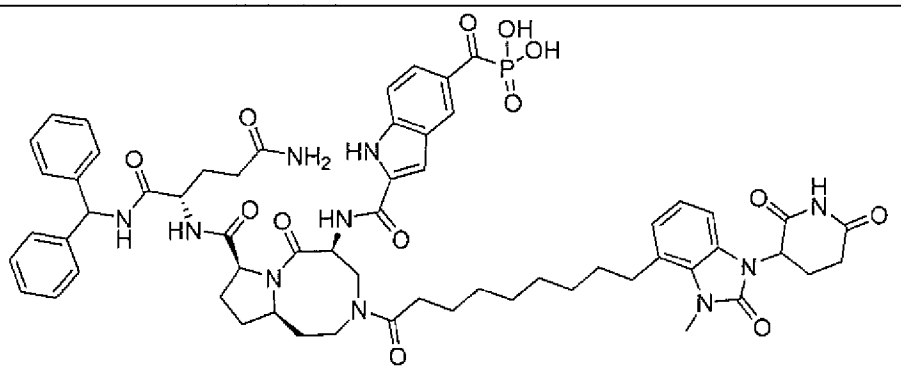
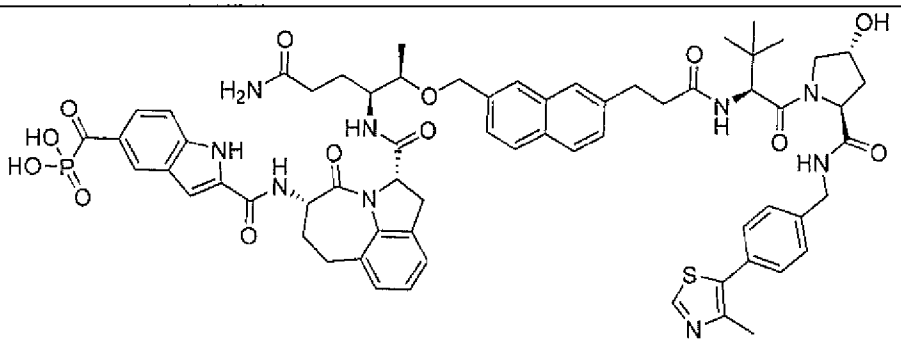
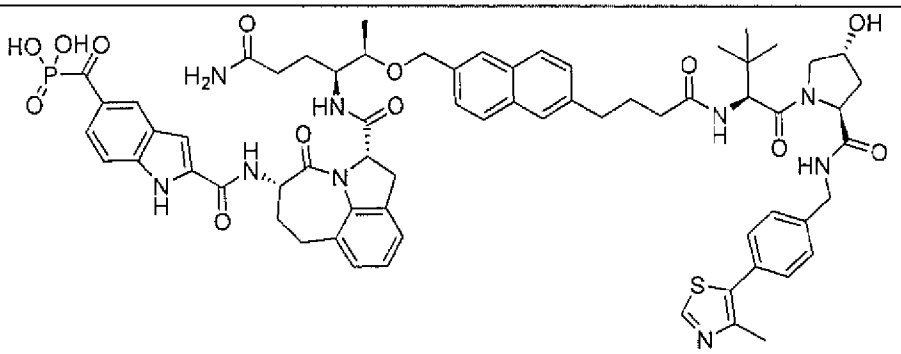
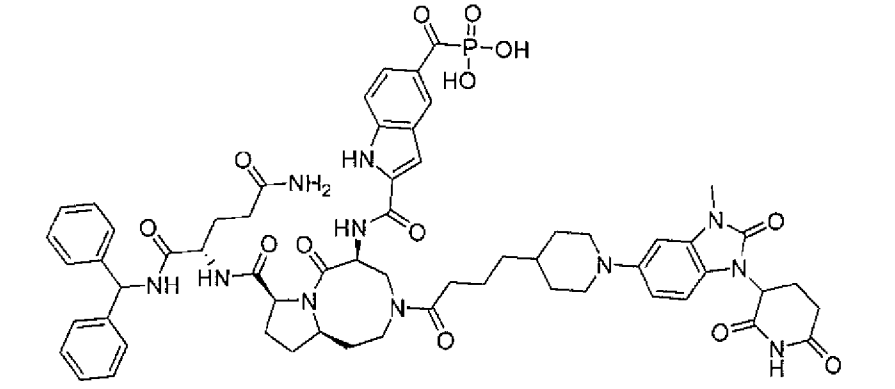
I-105	
I-106	
I-107	

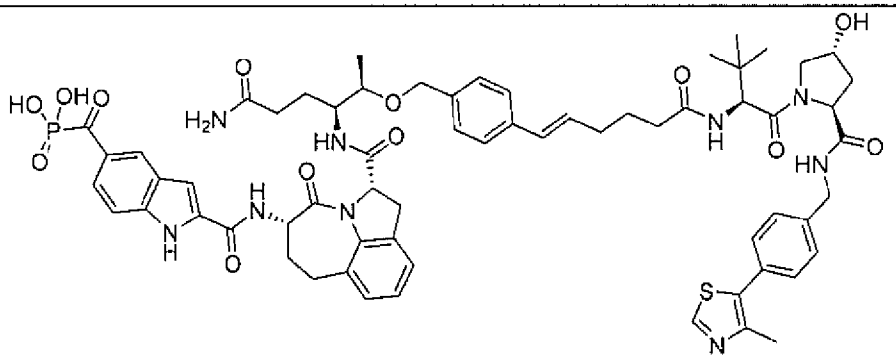
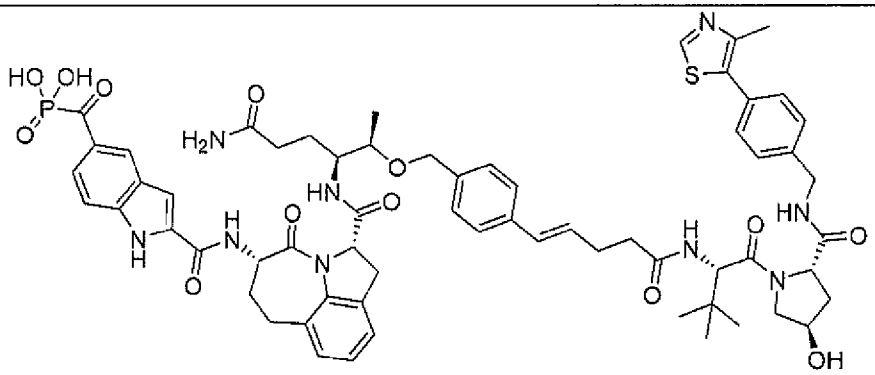
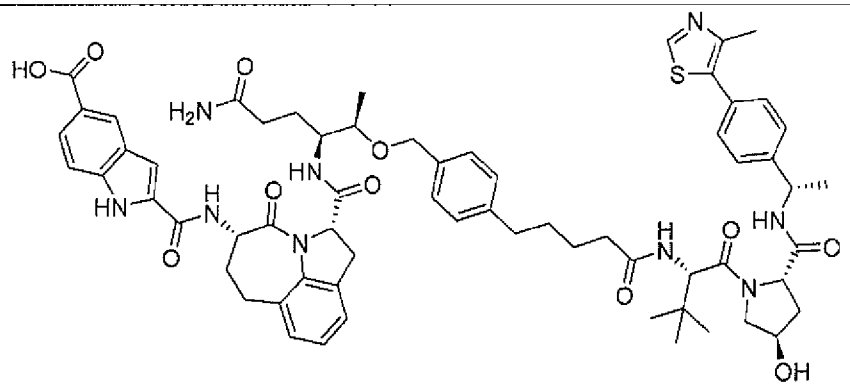
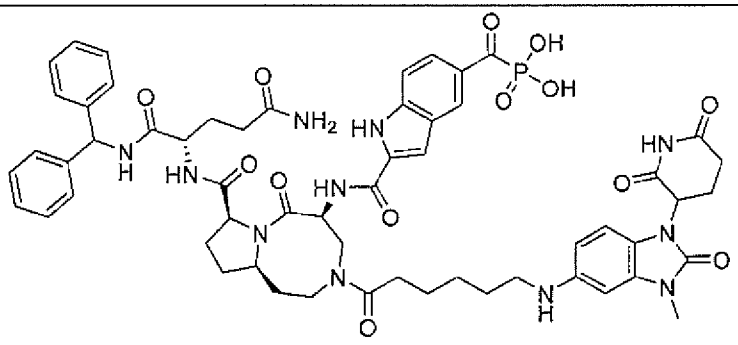
I-108	
I-109	
I-110	
I-111	

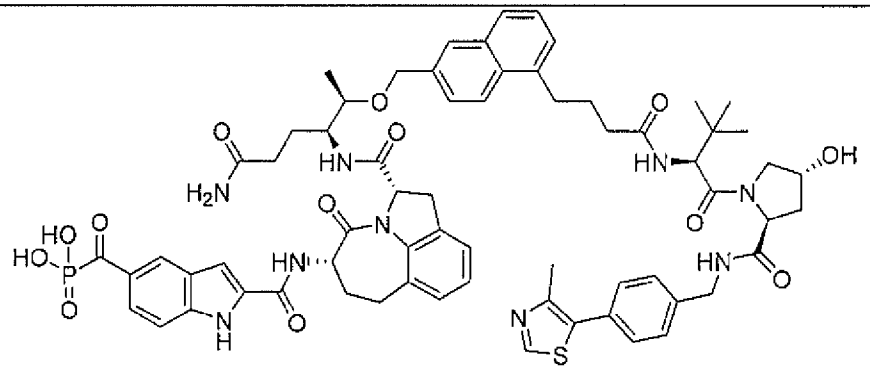
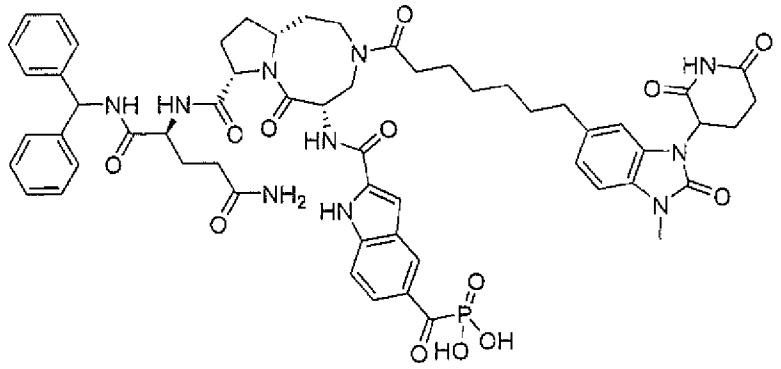
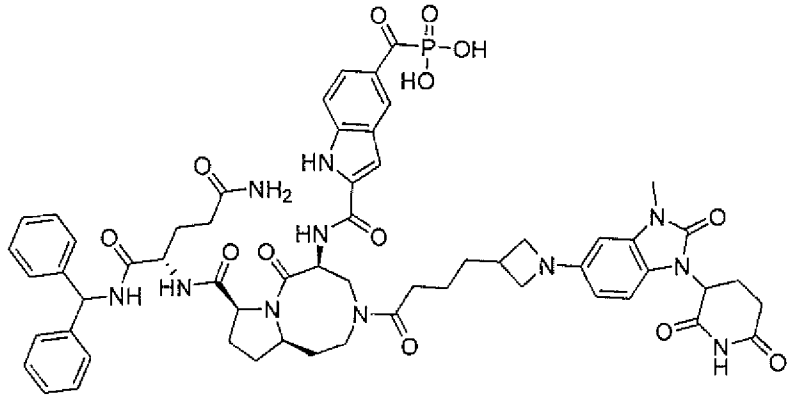
I-112	
I-113	
I-114	
I-115	

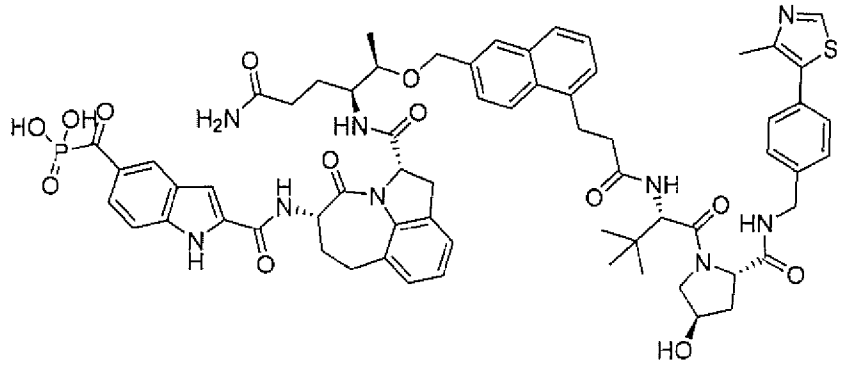
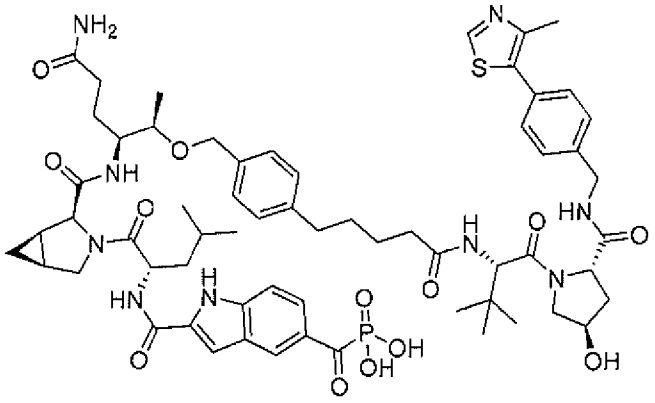
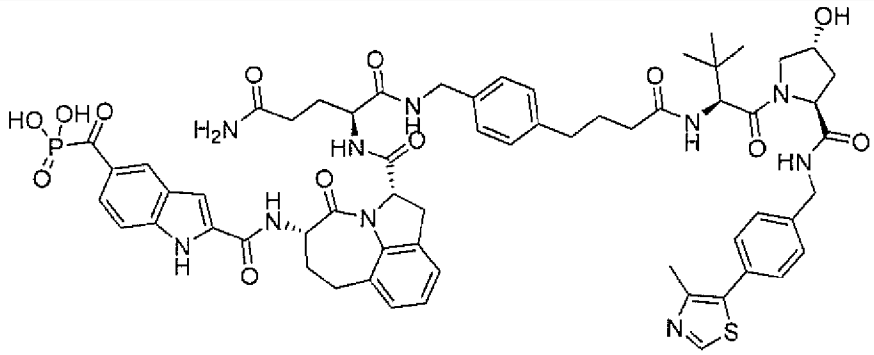
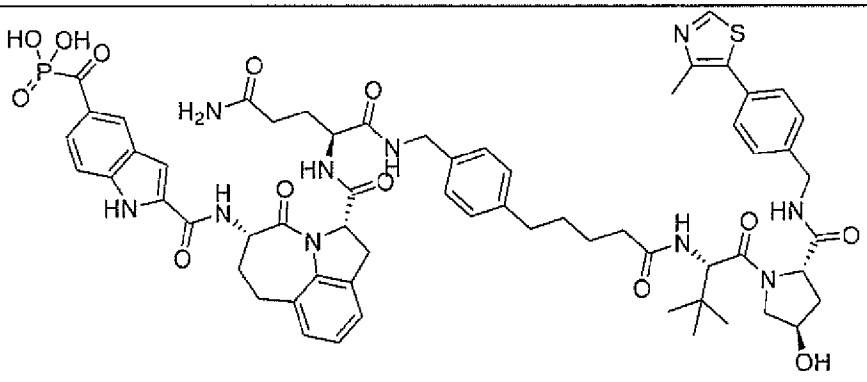
I-117	
I-118	
I-119	
I-120	

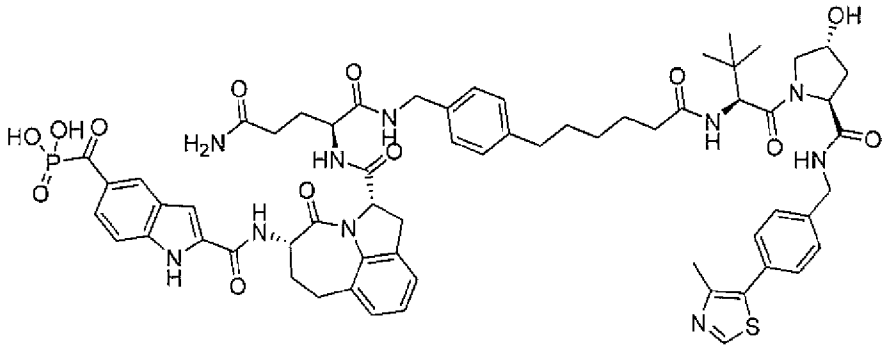
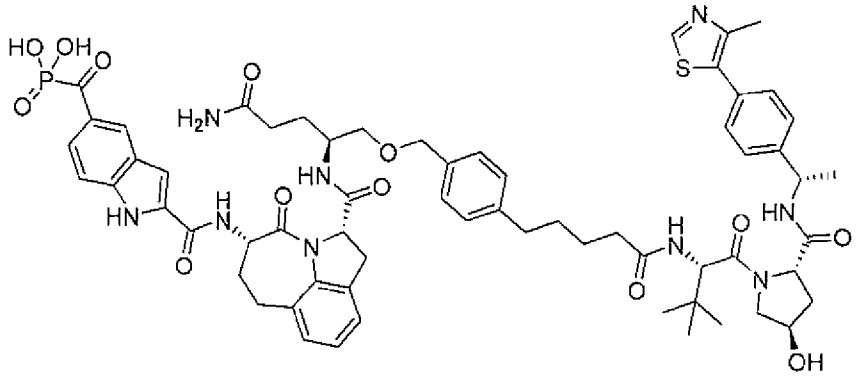
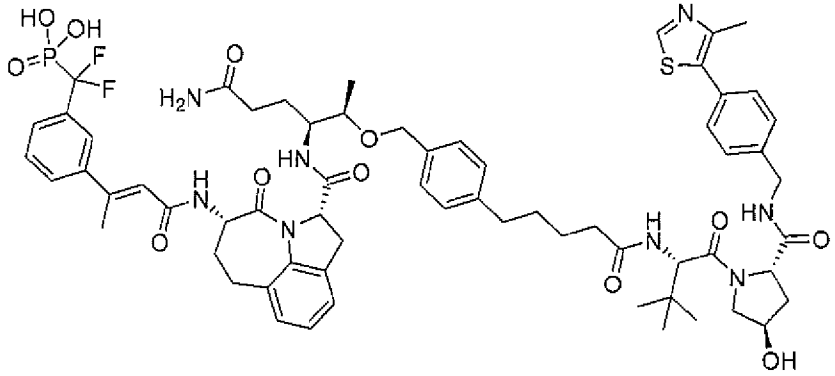
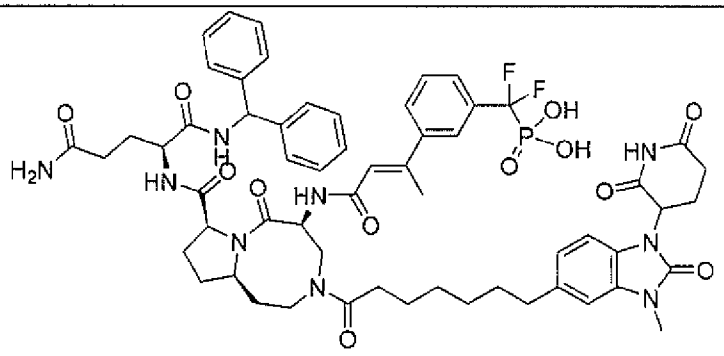
I-121	
I-122	
I-123	
I-124	

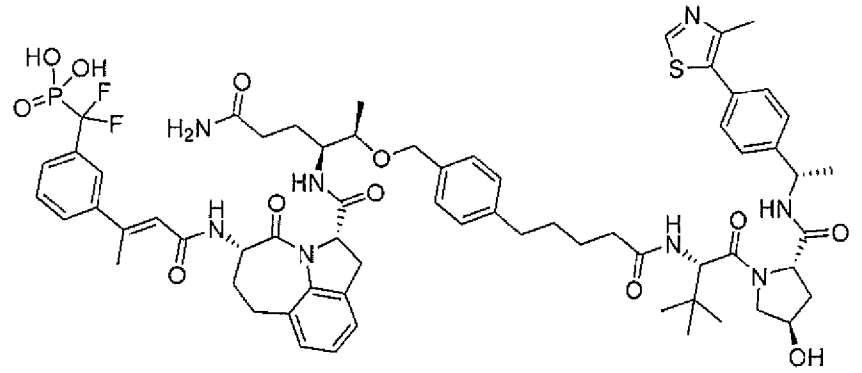
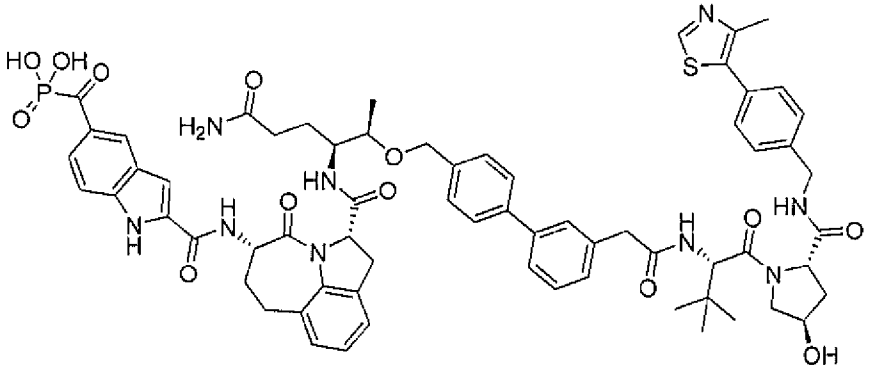
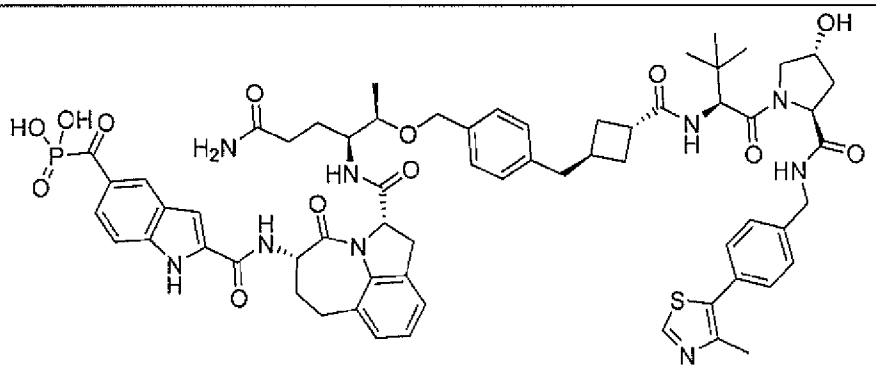
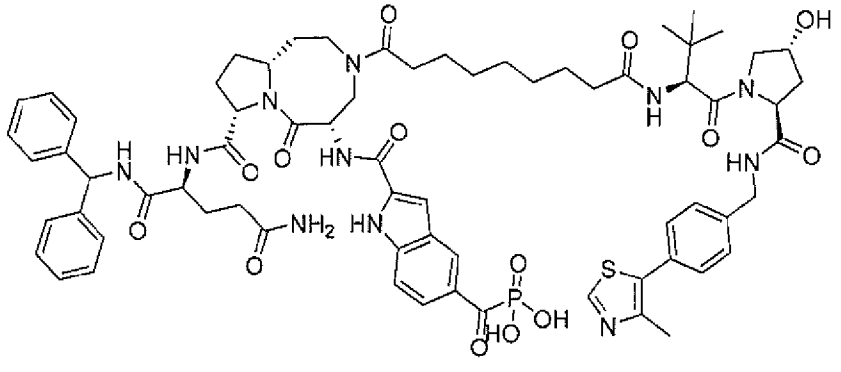
I-125	
I-126	
I-127	
I-128	

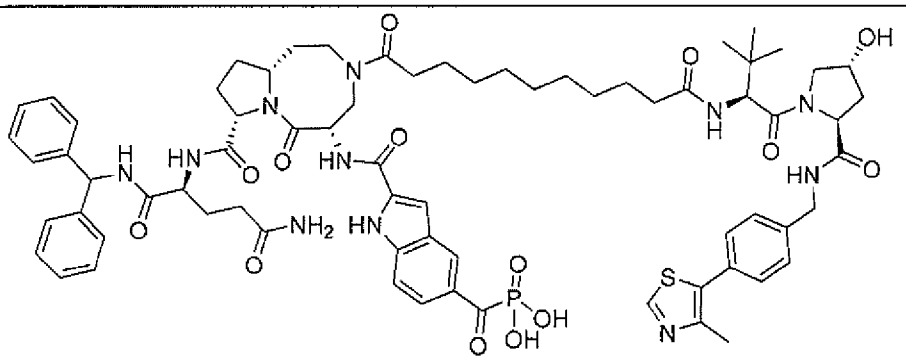
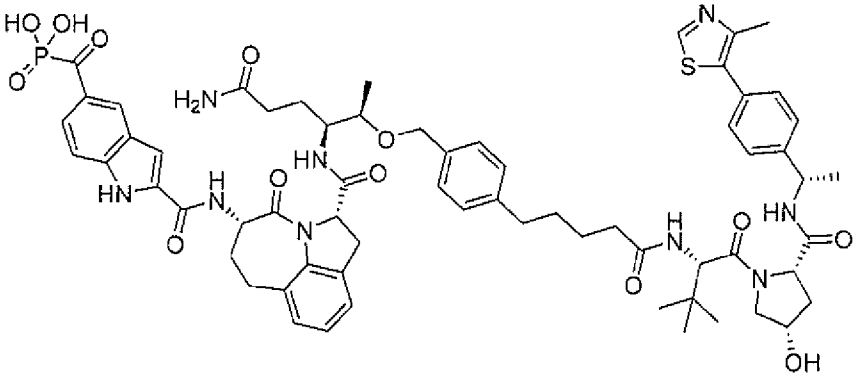
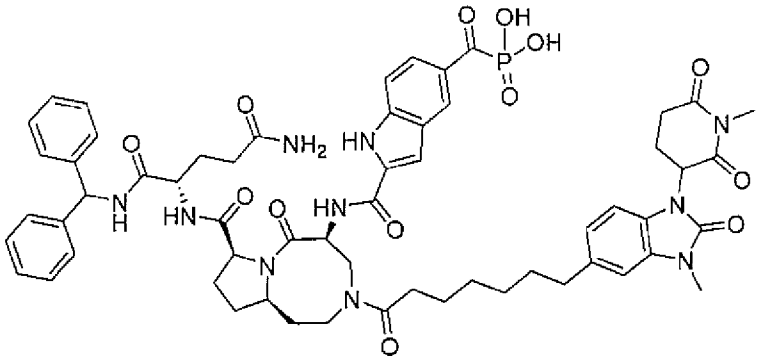
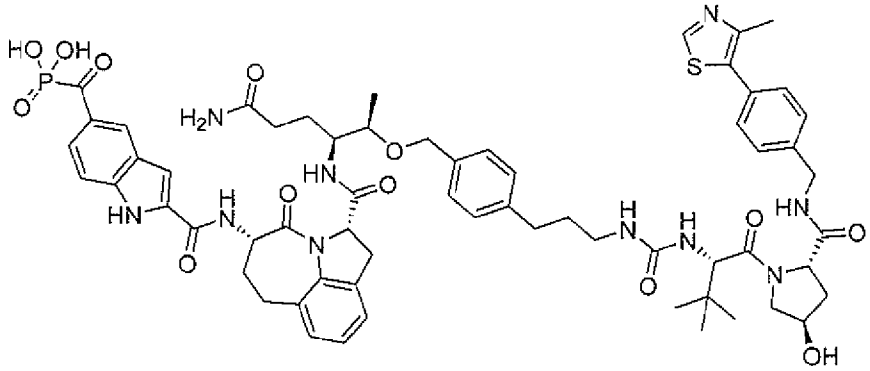
I-129	
I-130	
I-131	
I-132	

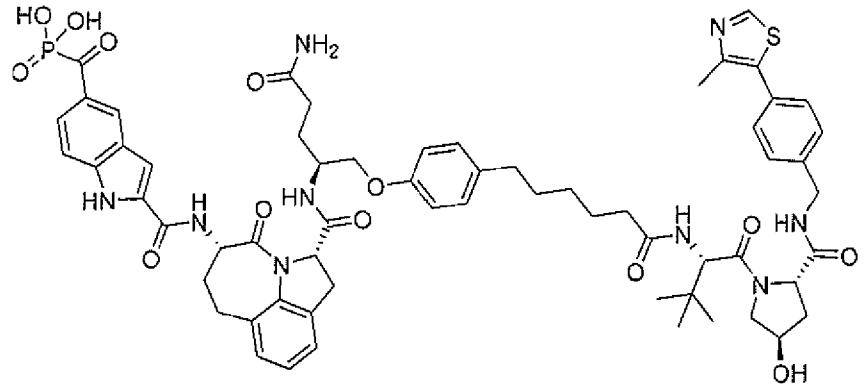
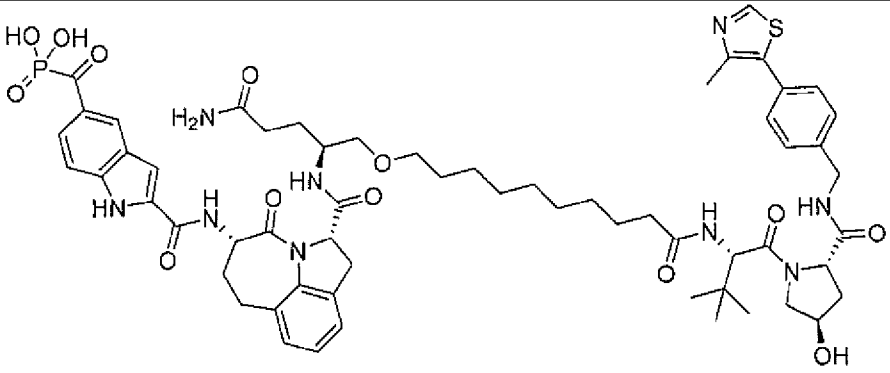
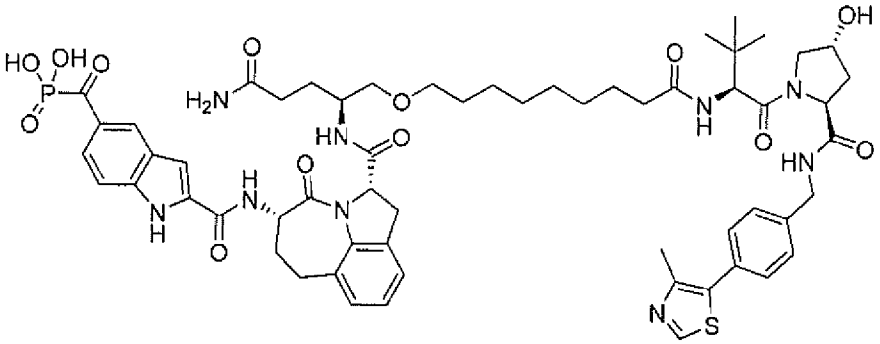
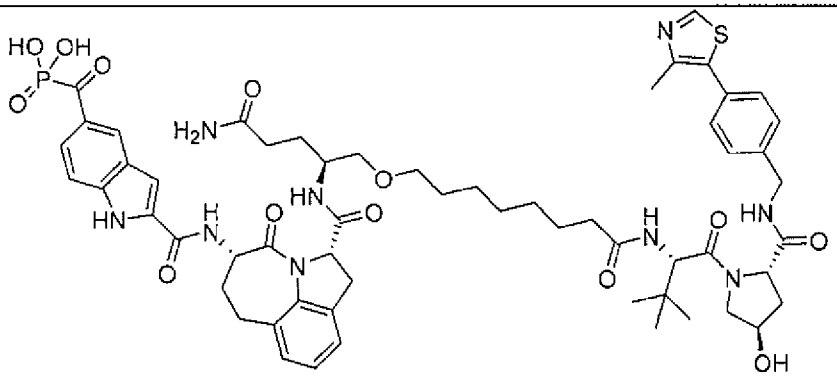
I-133	
I-134	
I-135	

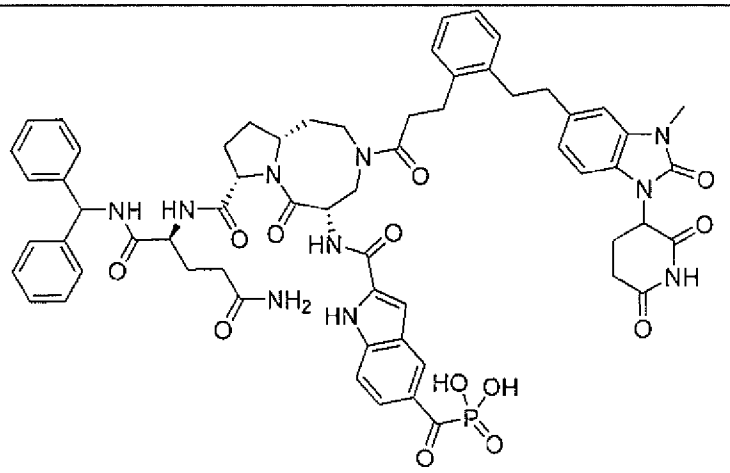
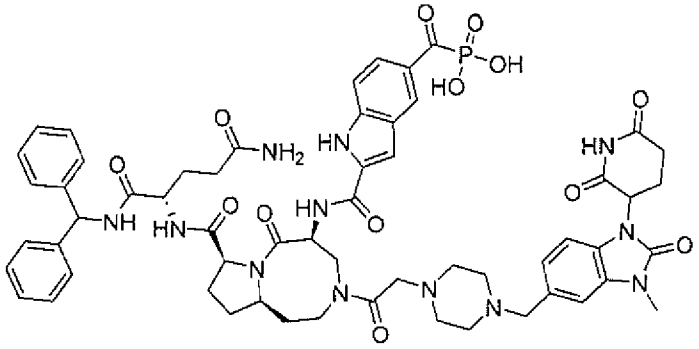
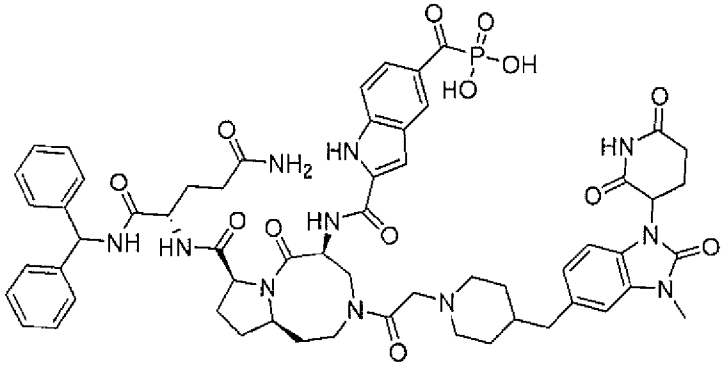
I-136	
I-137	
I-138	
I-139	

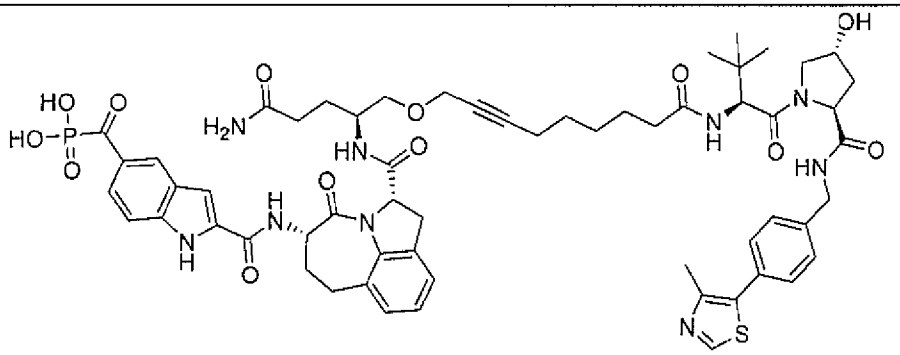
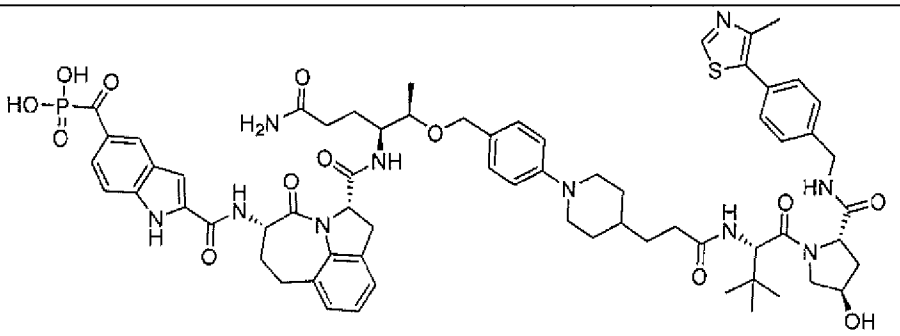
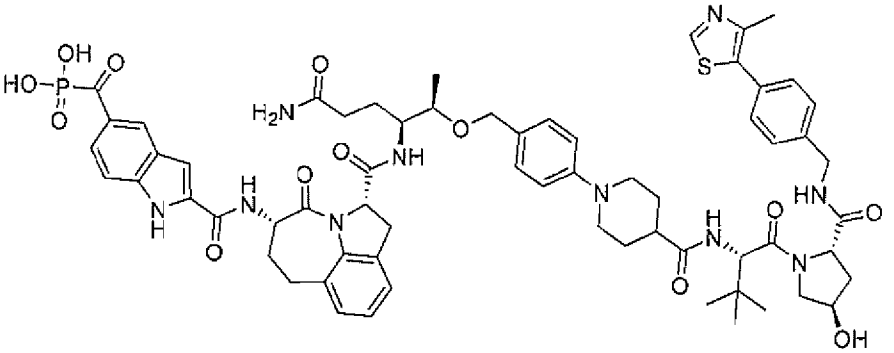
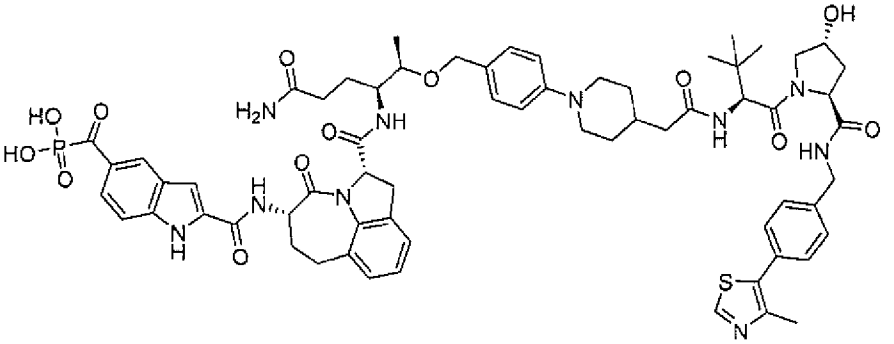
I-140	
I-141	
I-142	
I-143	

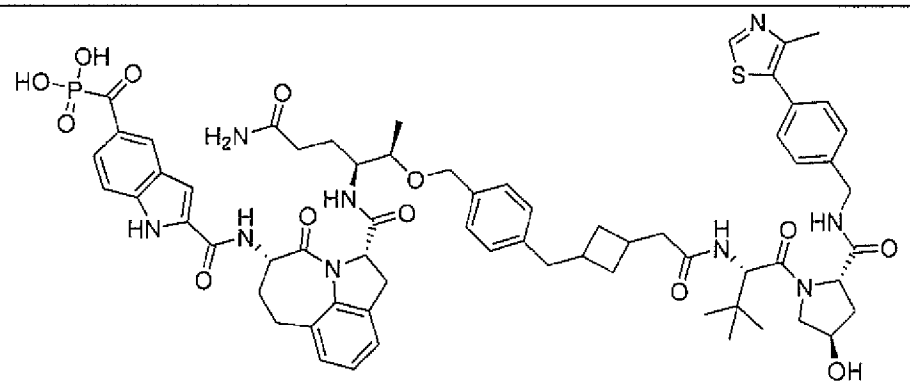
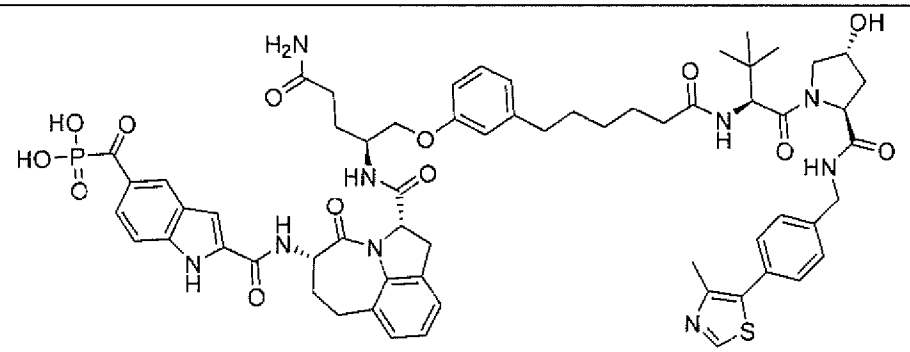
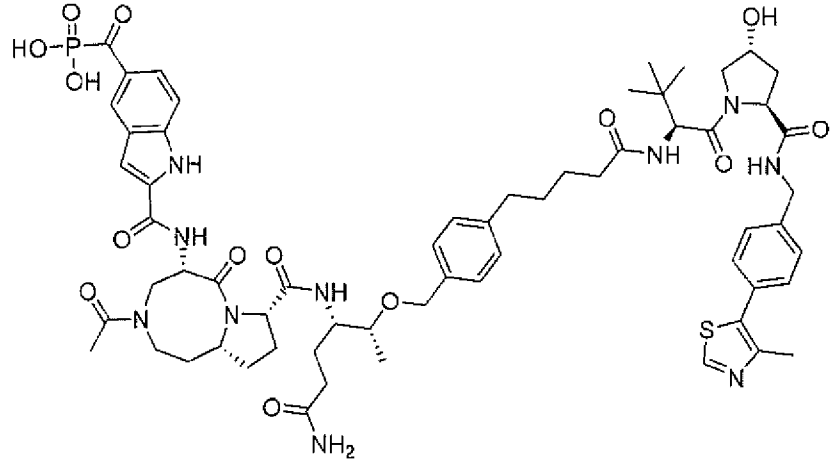
I-144	
I-145	
I-146	
I-147	

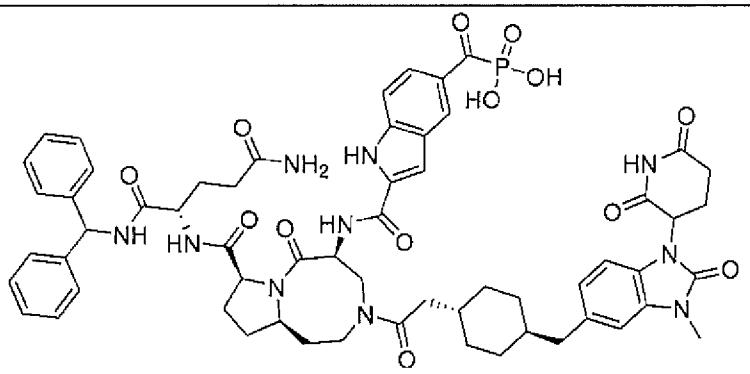
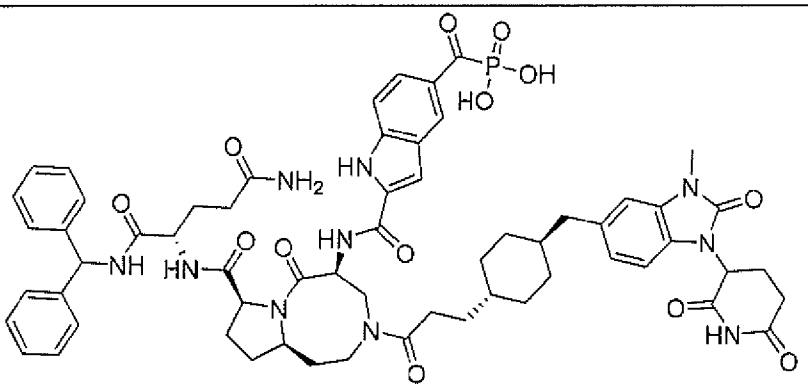
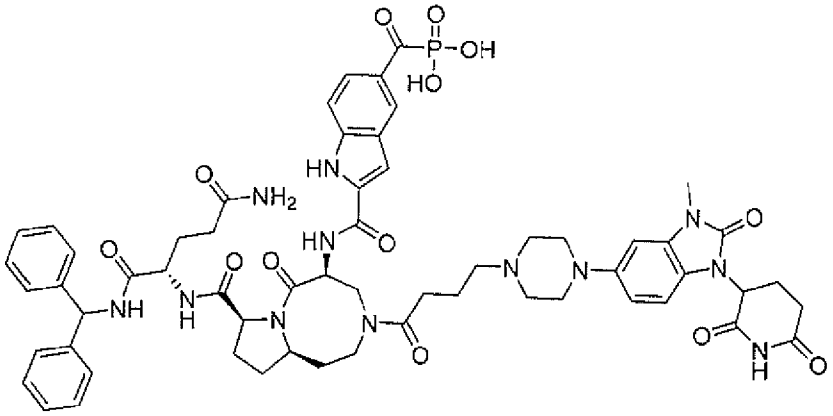
I-148	
I-149	
I-150	
I-151	

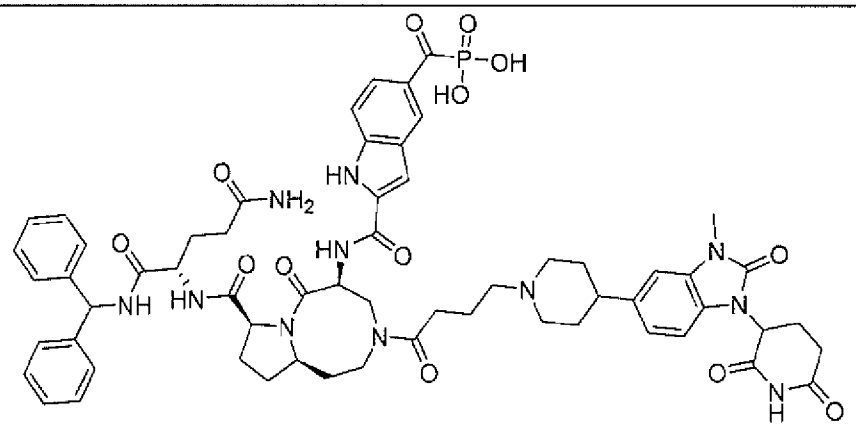
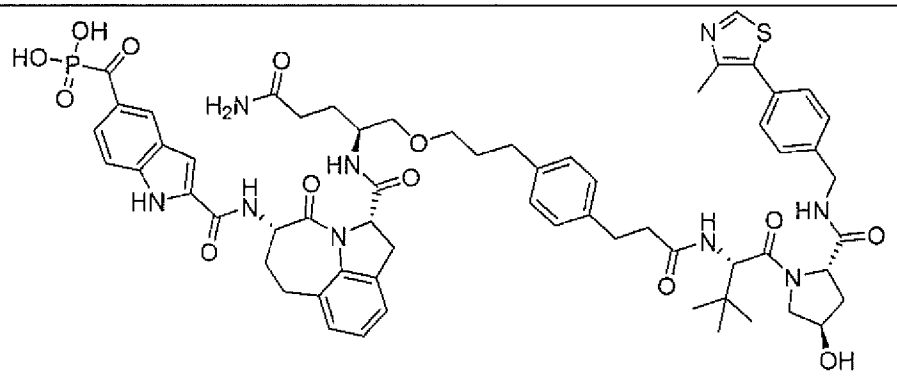
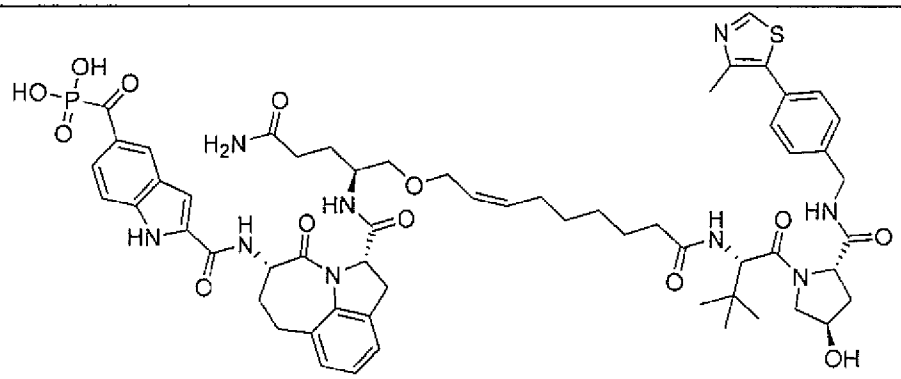
I-152	
I-153	
I-154	
I-155	

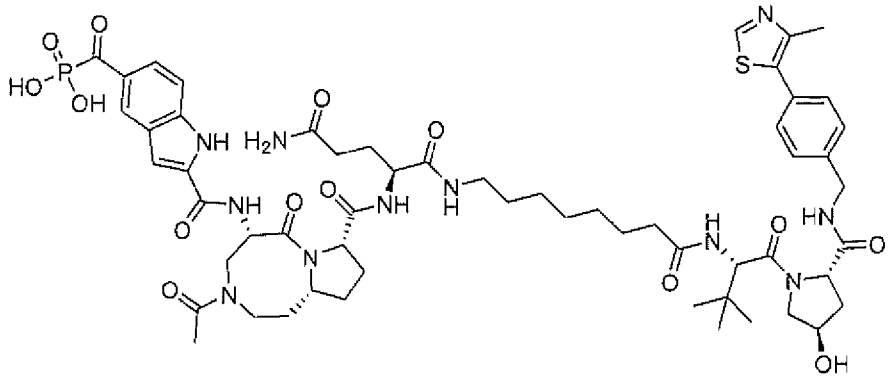
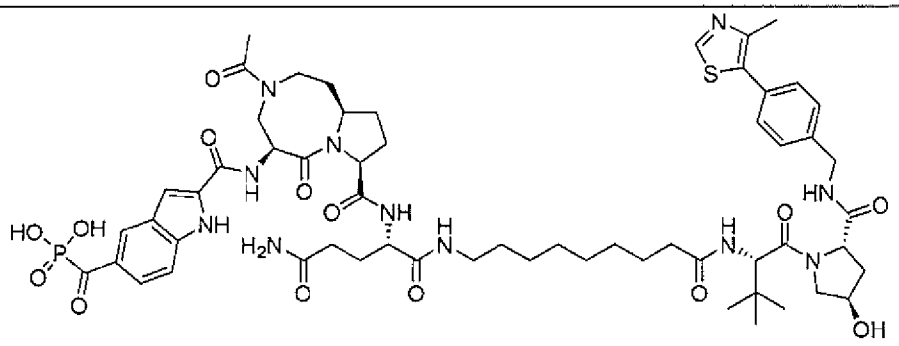
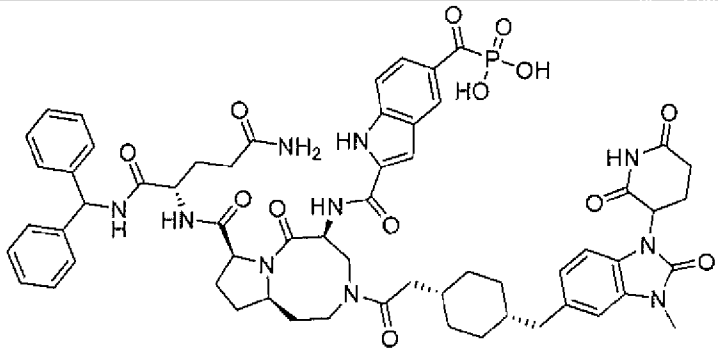
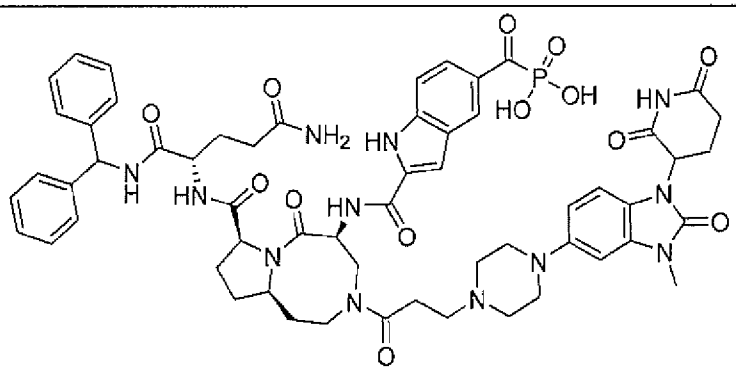
I-156	
I-157	
I-158	

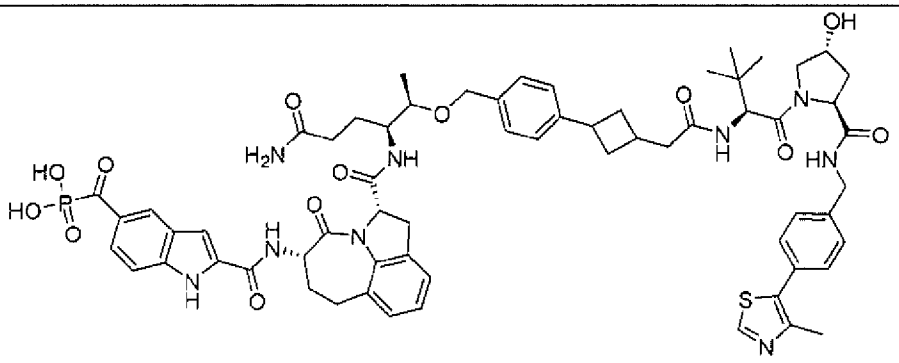
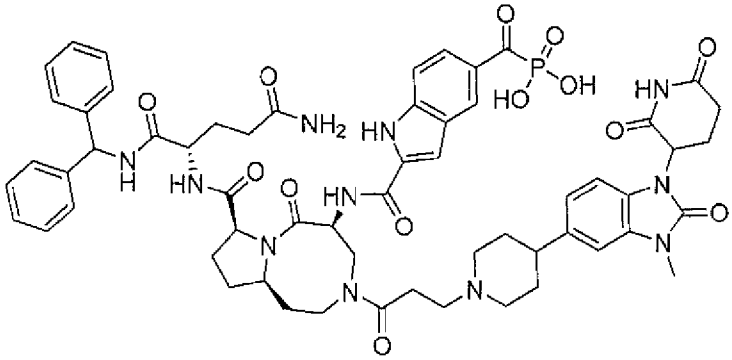
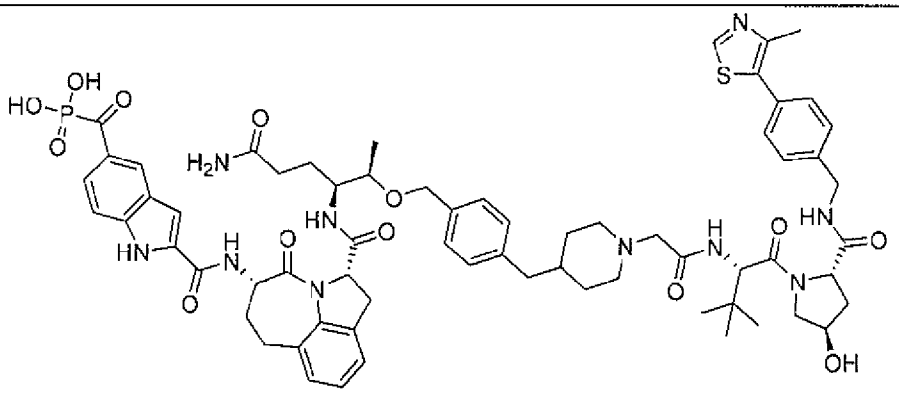
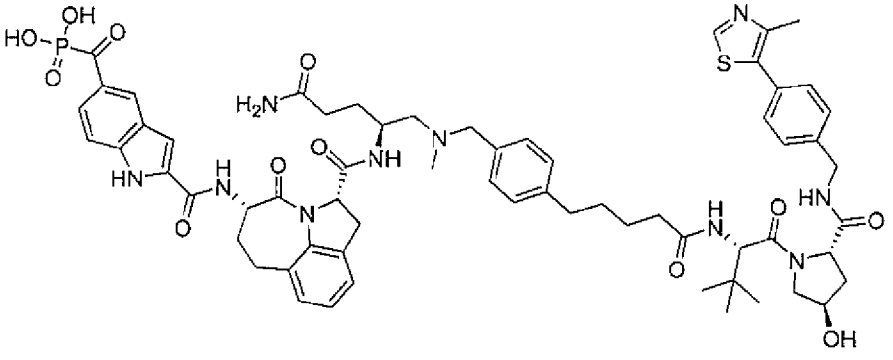
I-159	
I-160	
I-161	
I-162	

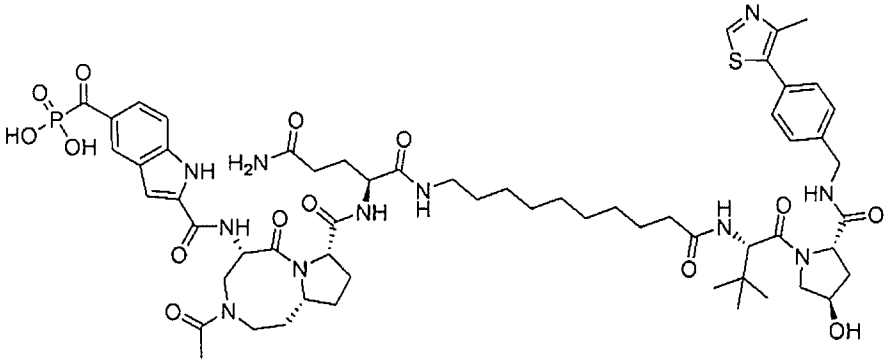
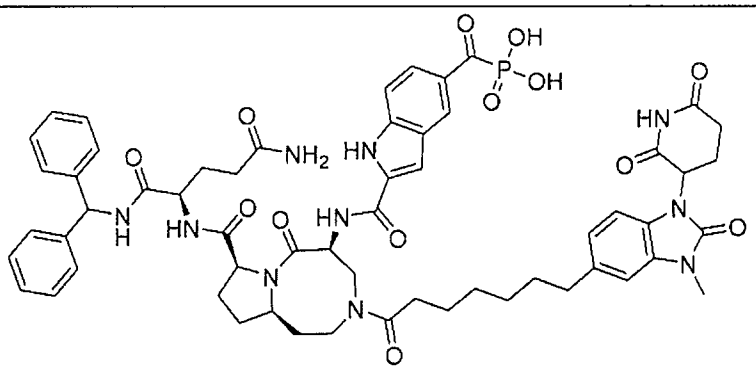
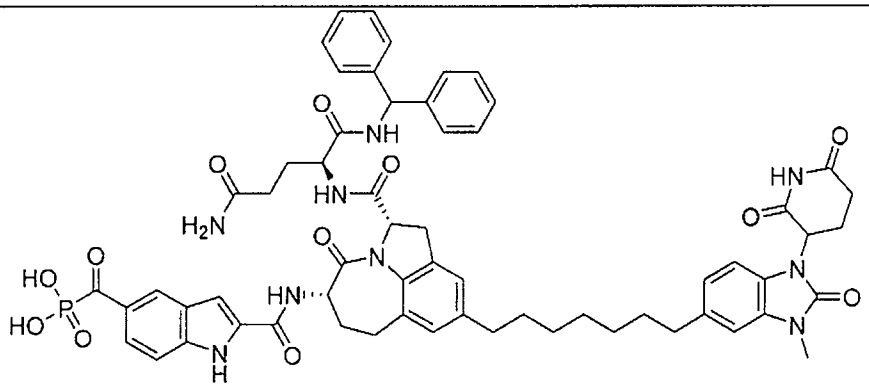
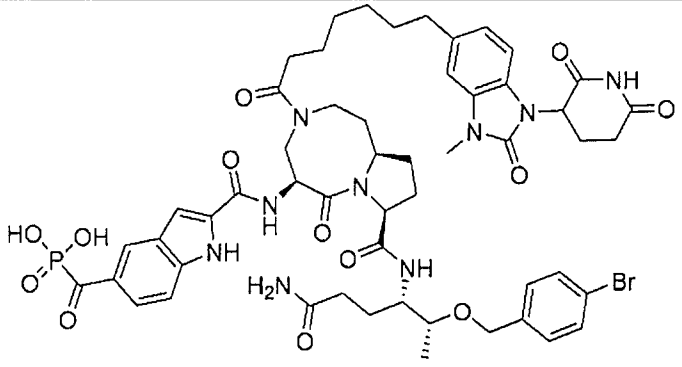
I-163	
I-164	
I-165	

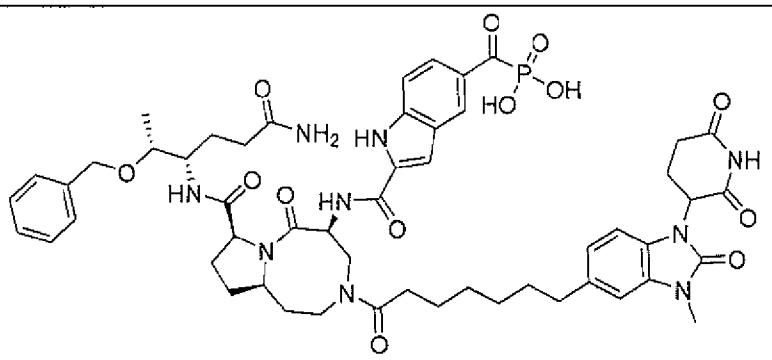
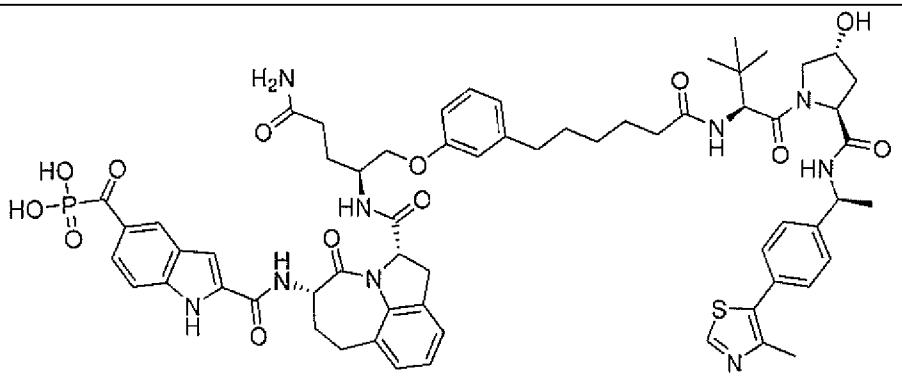
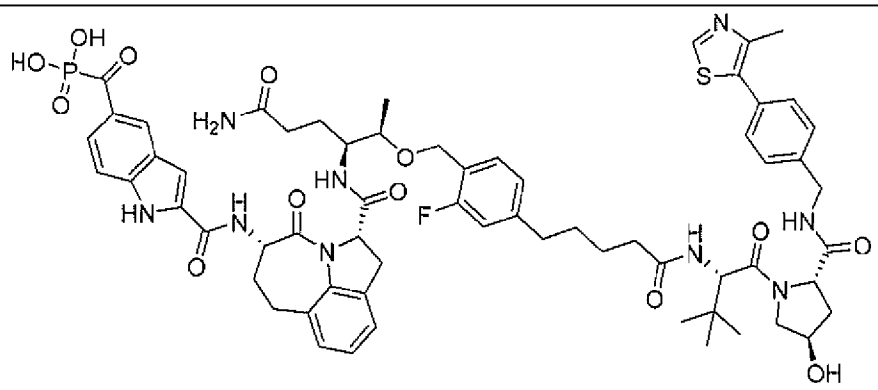
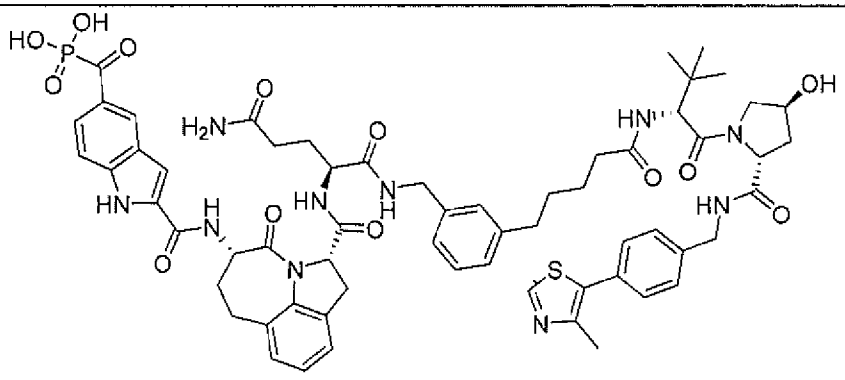
I-166	
I-167	
I-168	

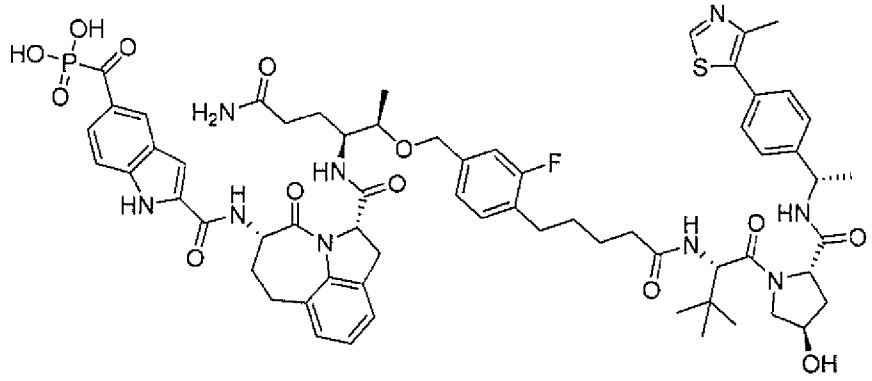
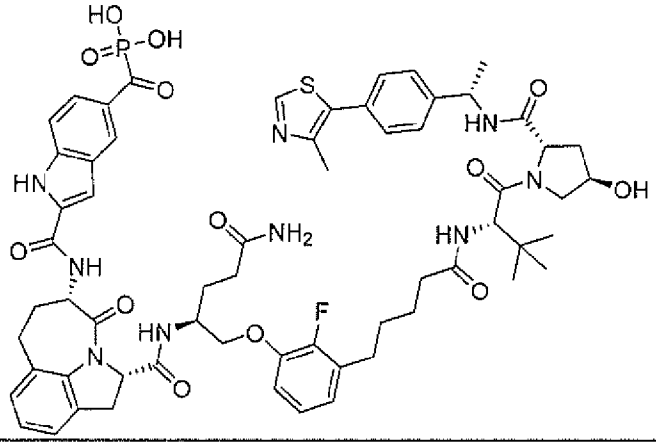
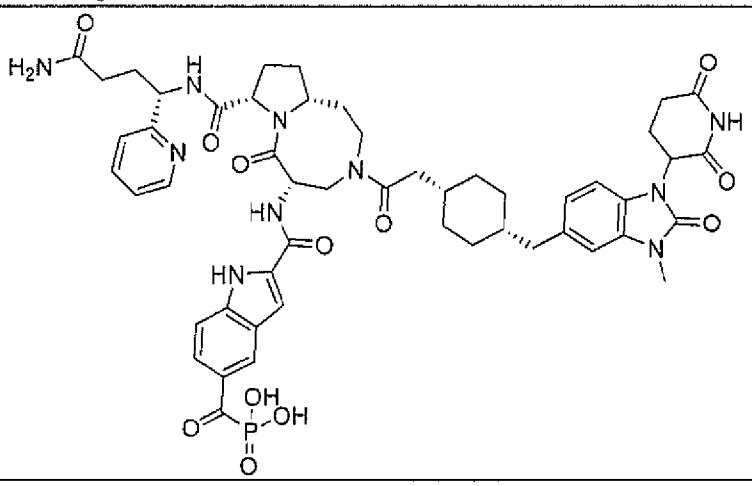
I-169	
I-170	
I-171	

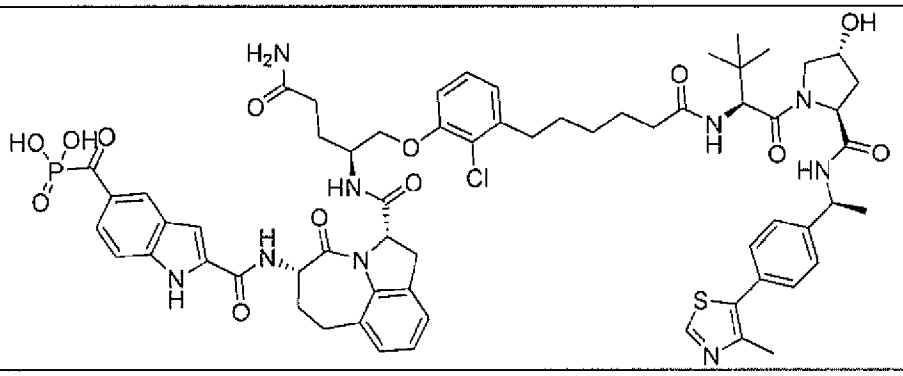
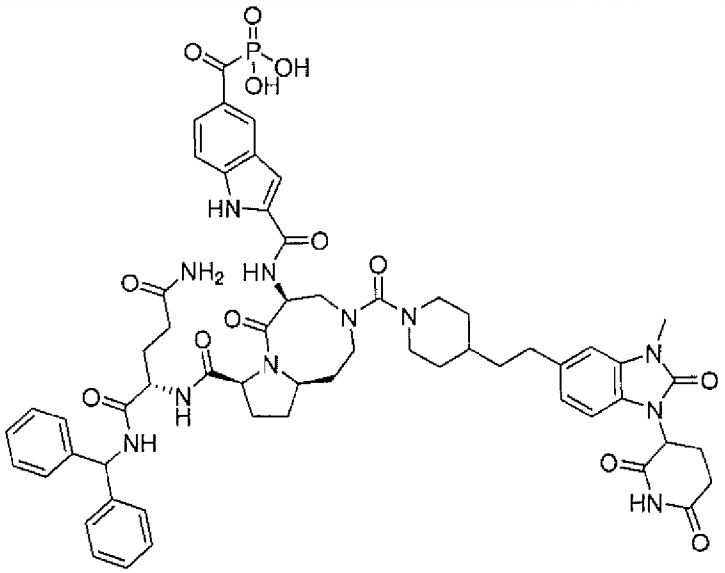
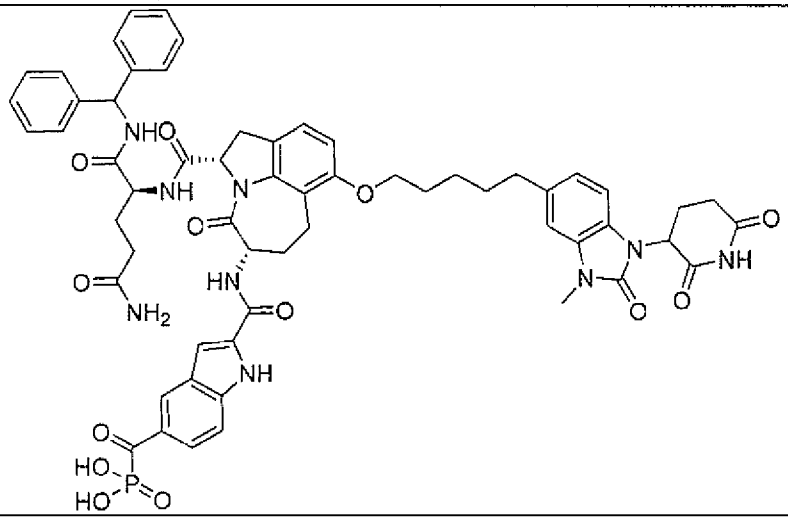
I-172	
I-173	
I-174	
I-175	

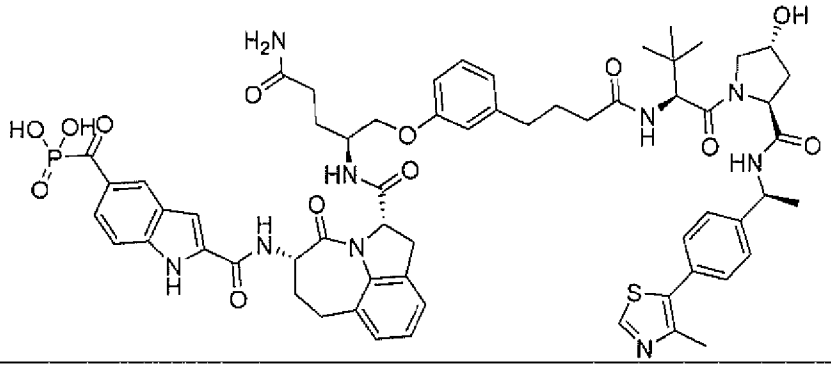
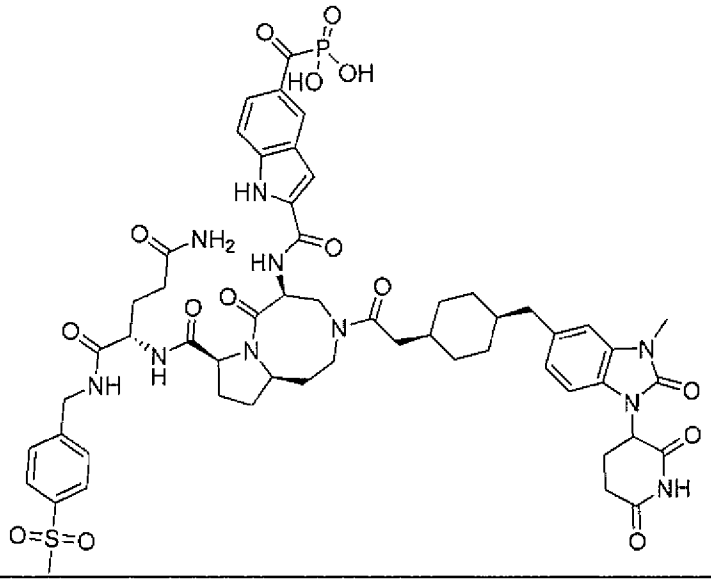
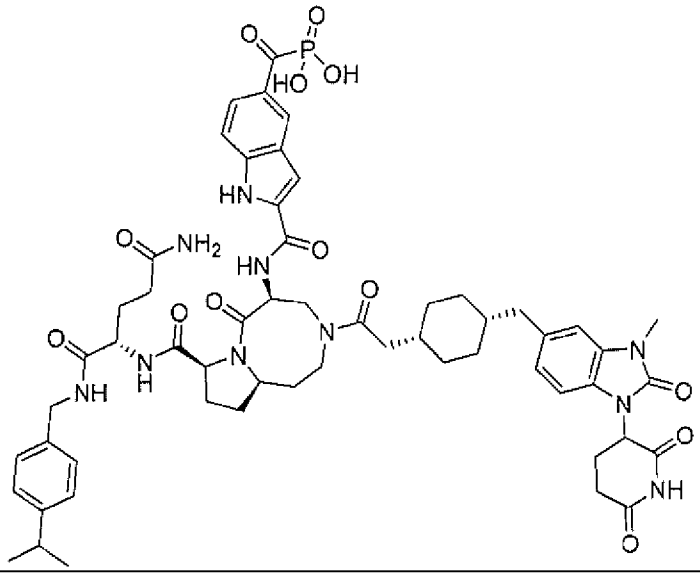
I-176	
I-177	
I-178	
I-179	

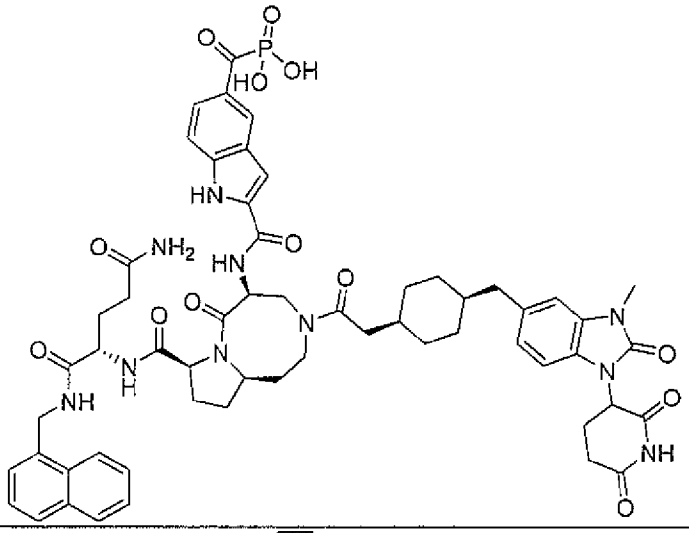
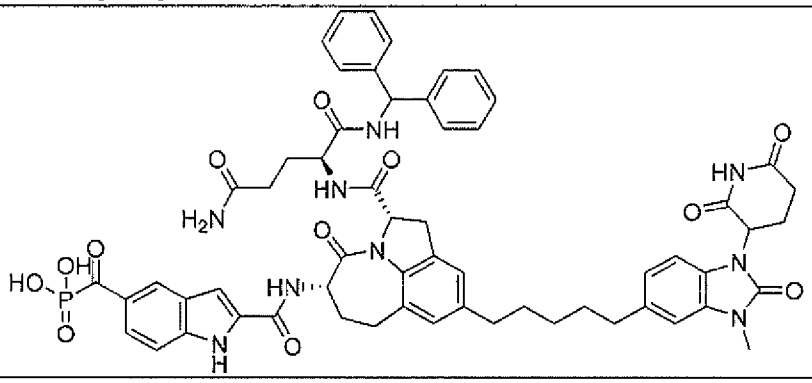
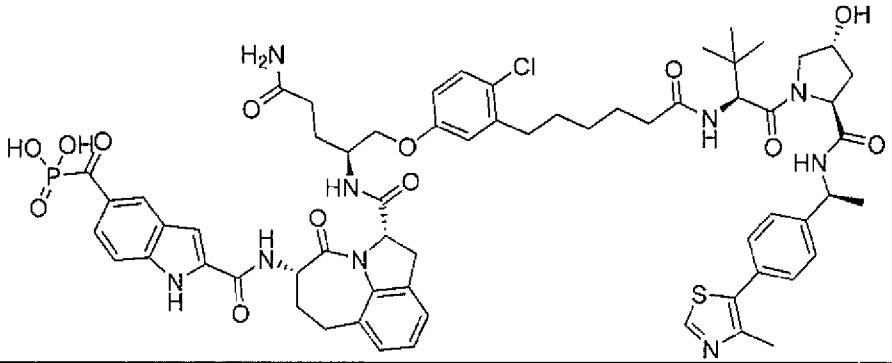
I-180	
I-181	
I-182	
I-183	

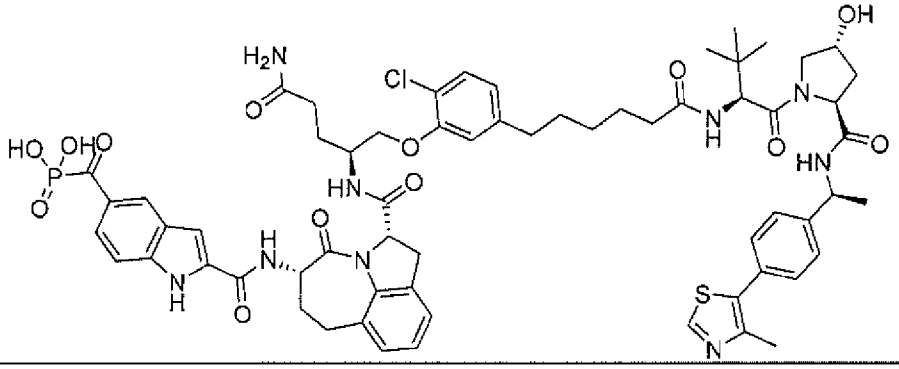
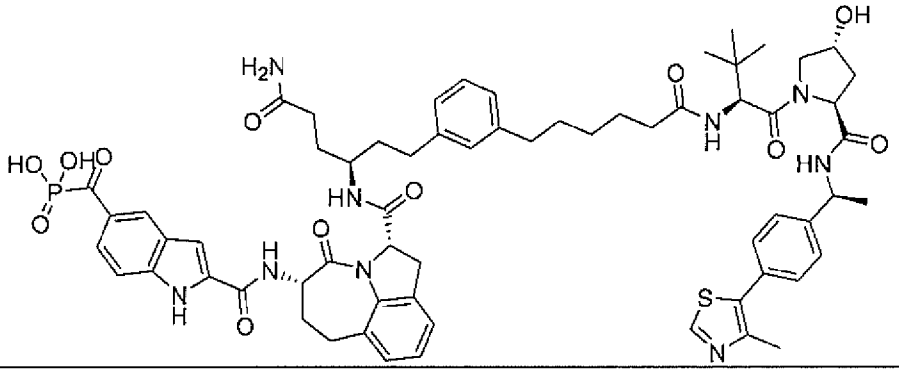
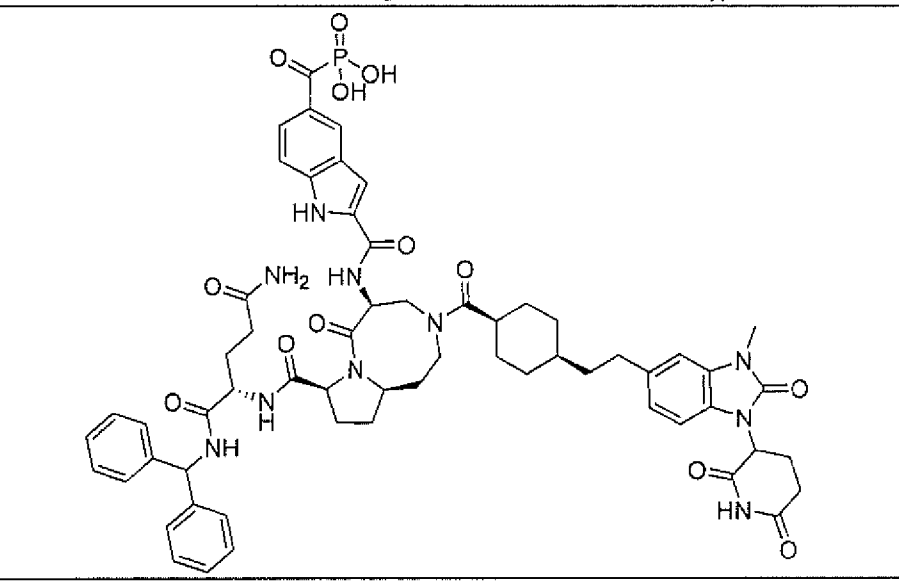
I-184	
I-185	
I-186	
I-187	

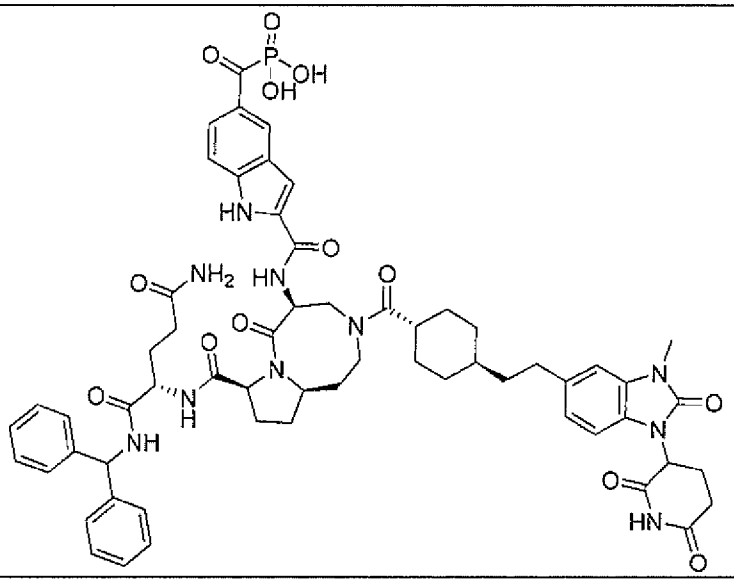
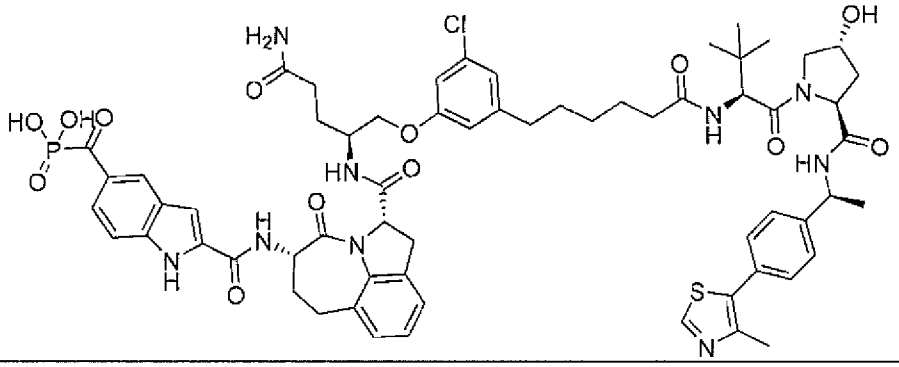
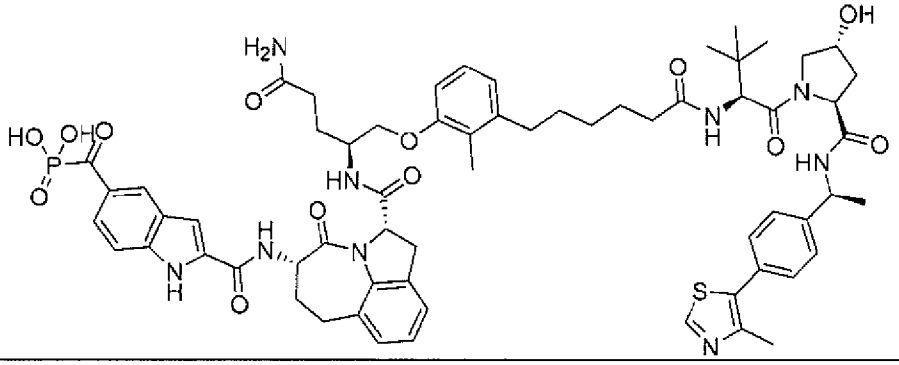
I-188	
I-189	
I-190	

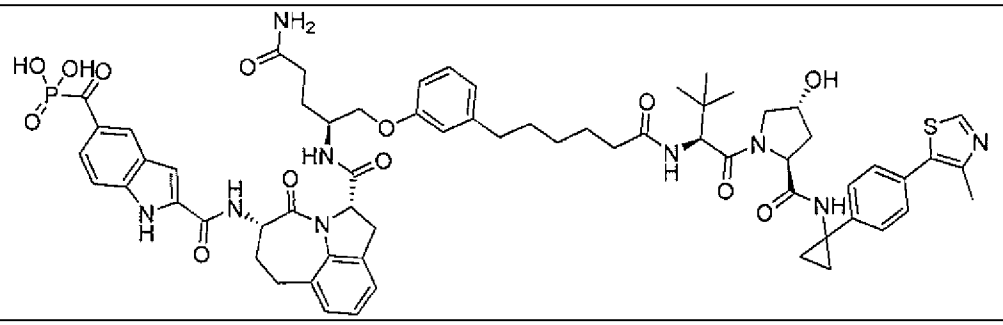
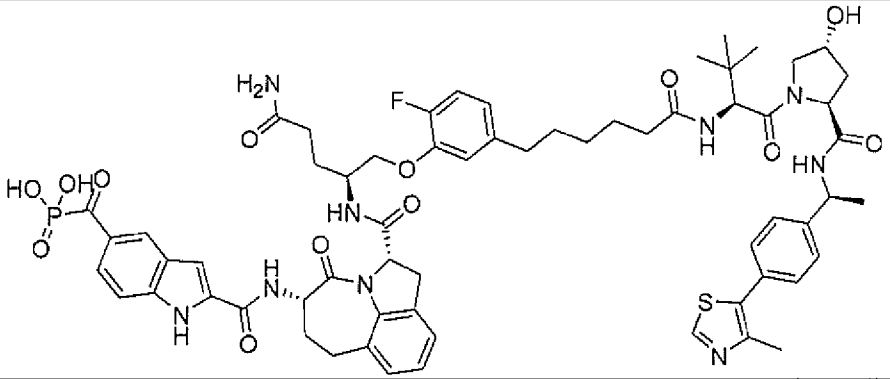
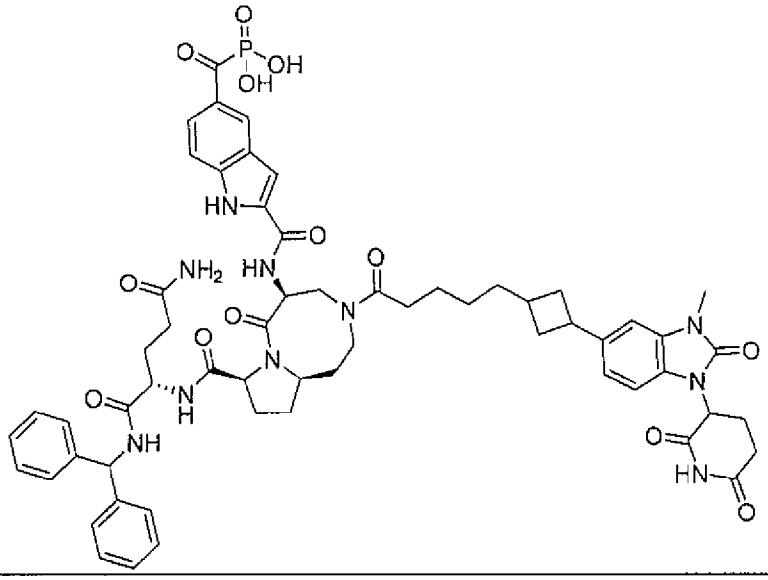
I-191	
I-192	
I-193	

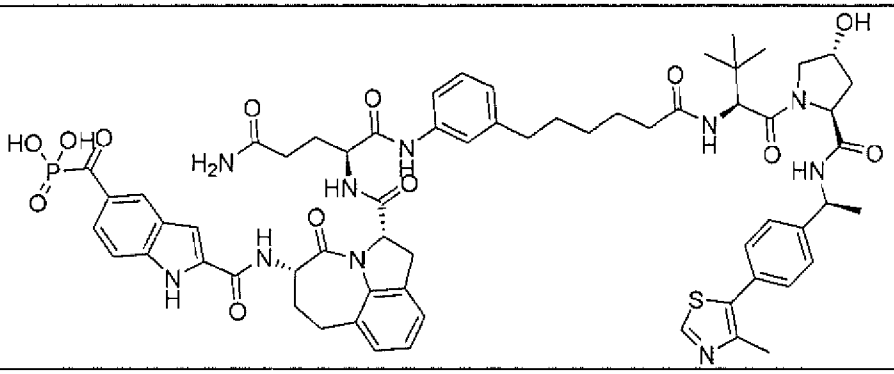
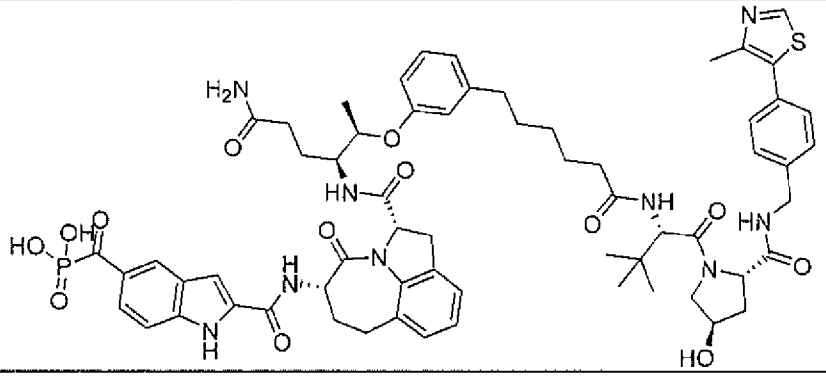
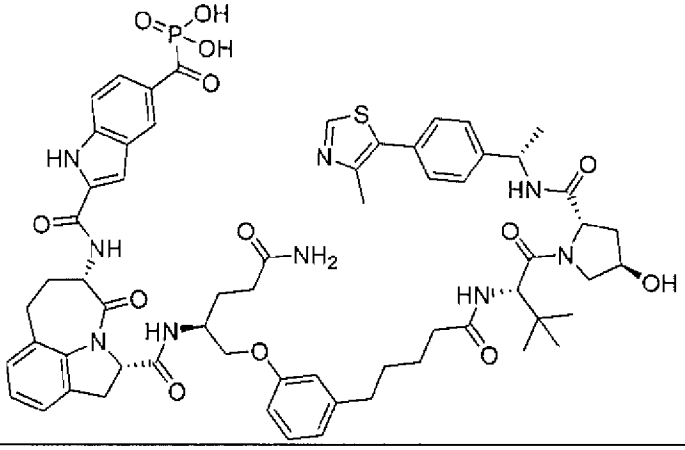
I-194	
I-195	
I-196	

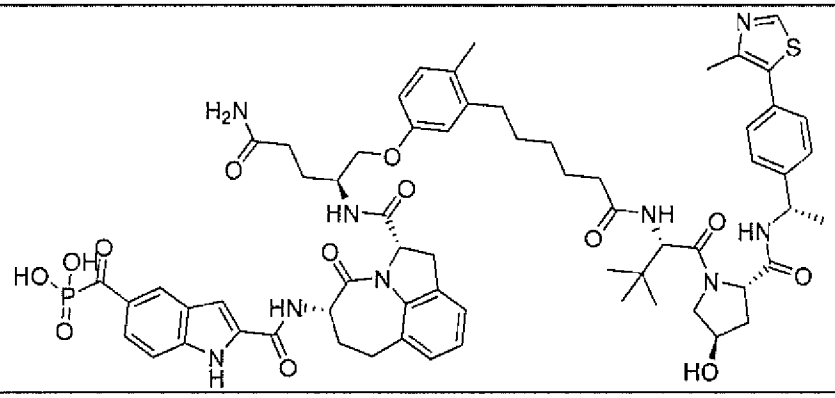
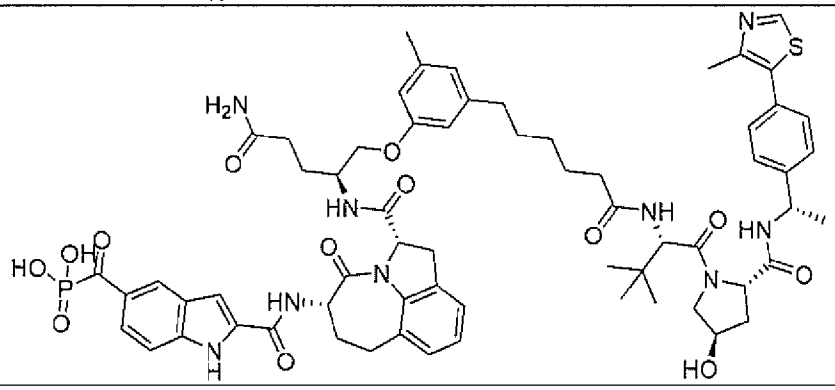
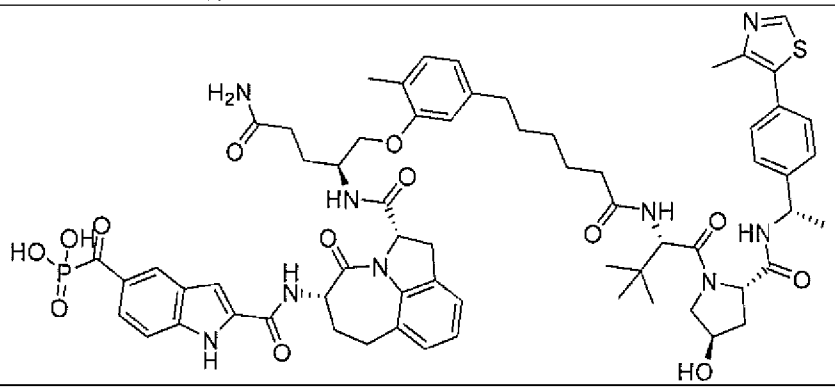
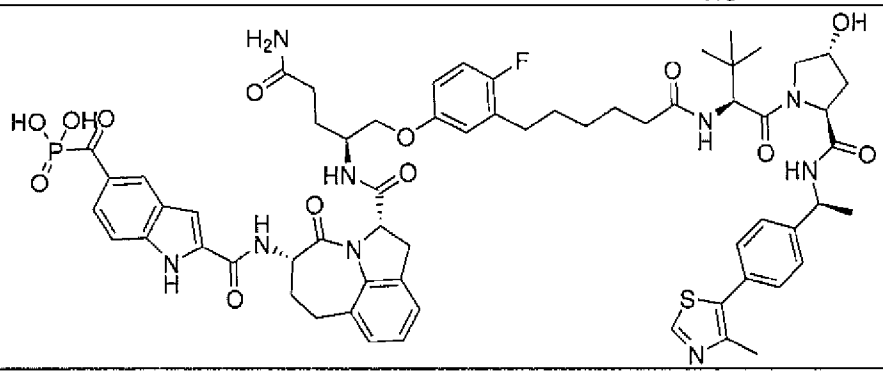
I-197	
I-198	
I-199	

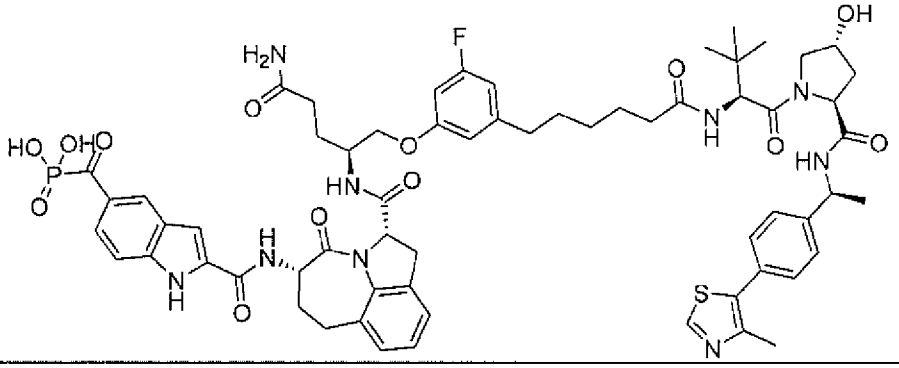
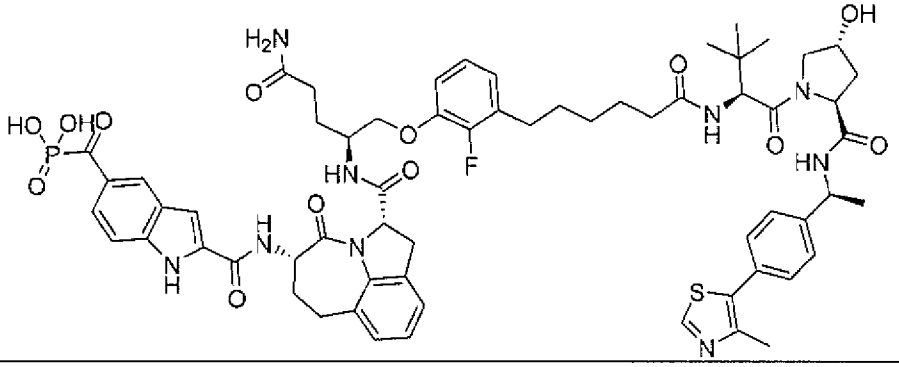
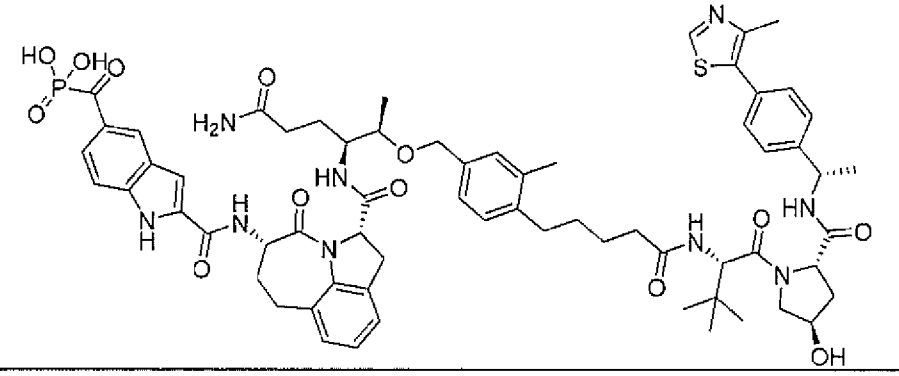
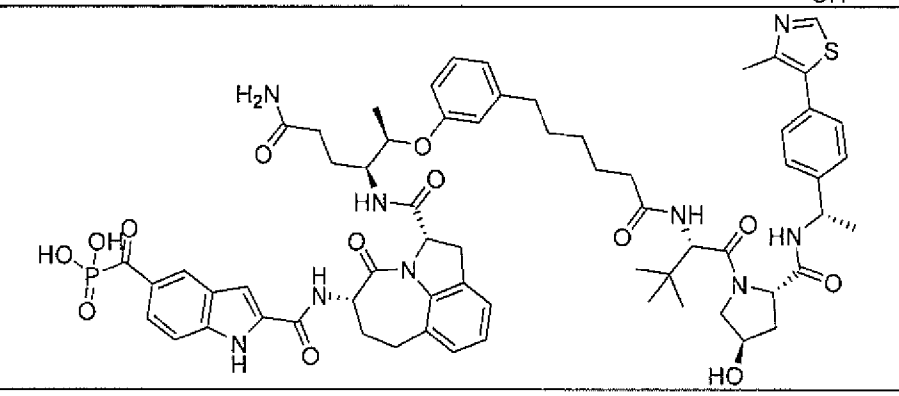
I-200	
I-201	
I-202	

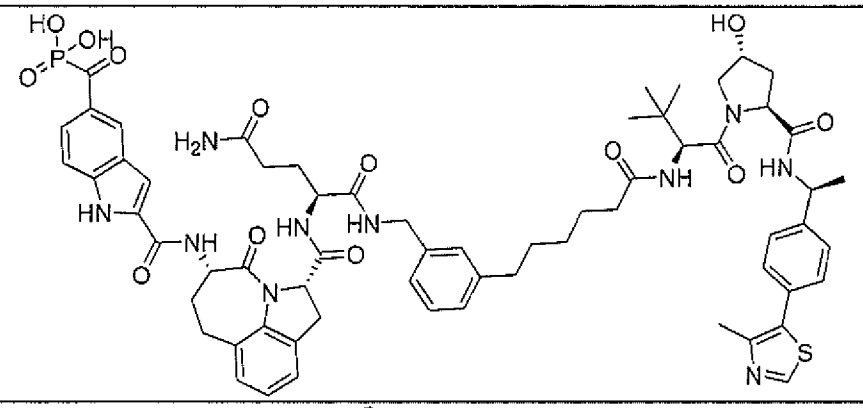
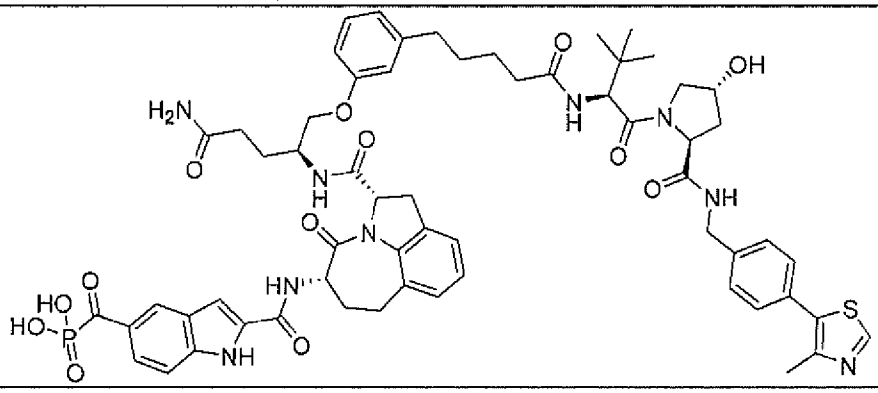
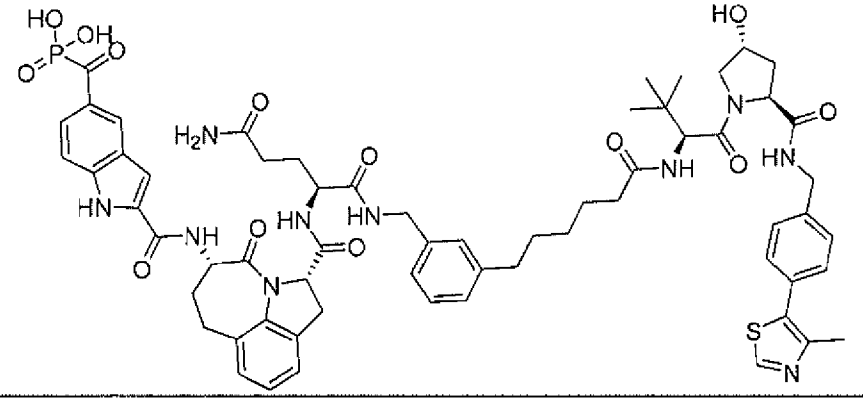
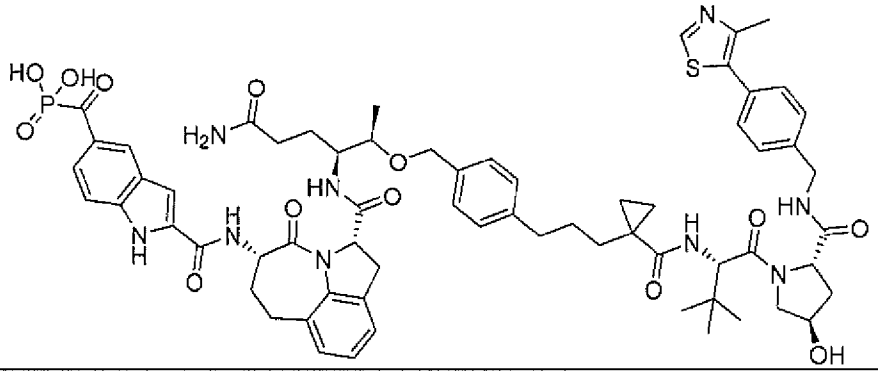
I-203	
I-204	
I-205	

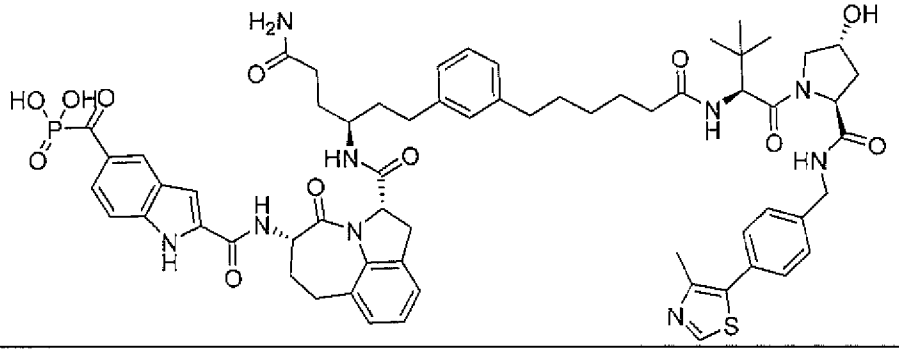
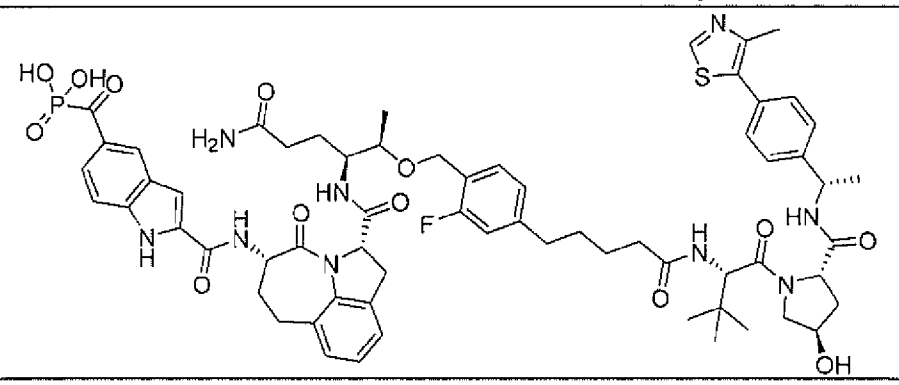
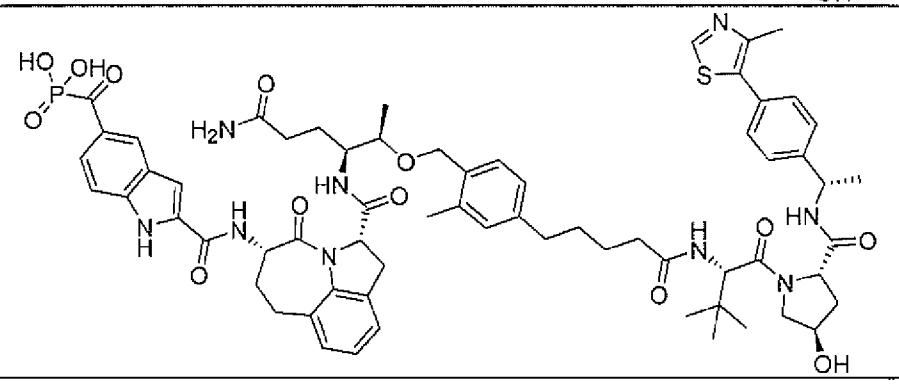
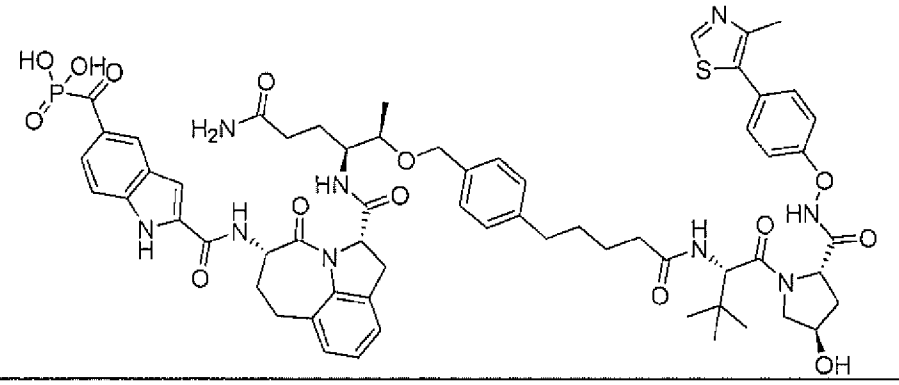
I-206	
I-207	
I-208	

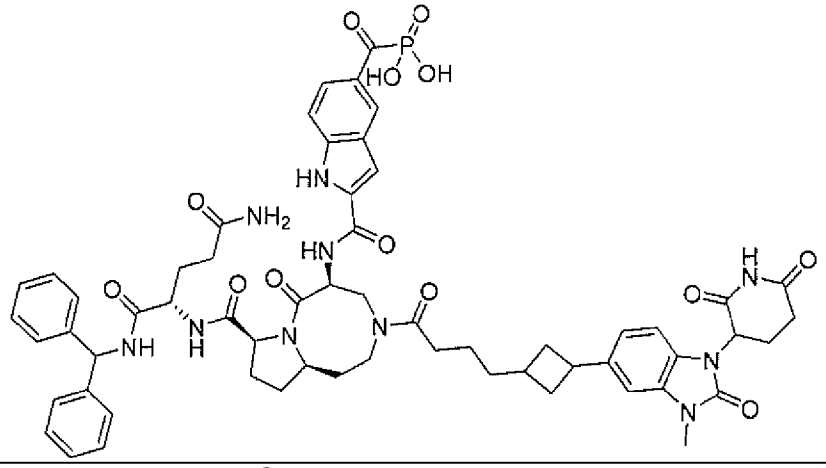
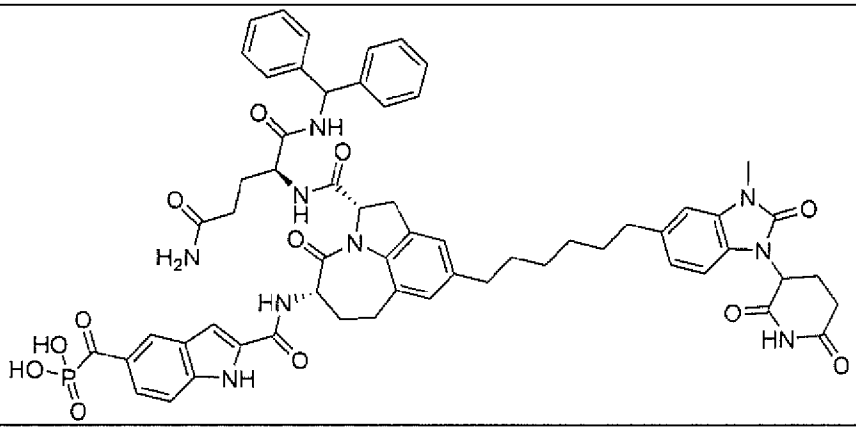
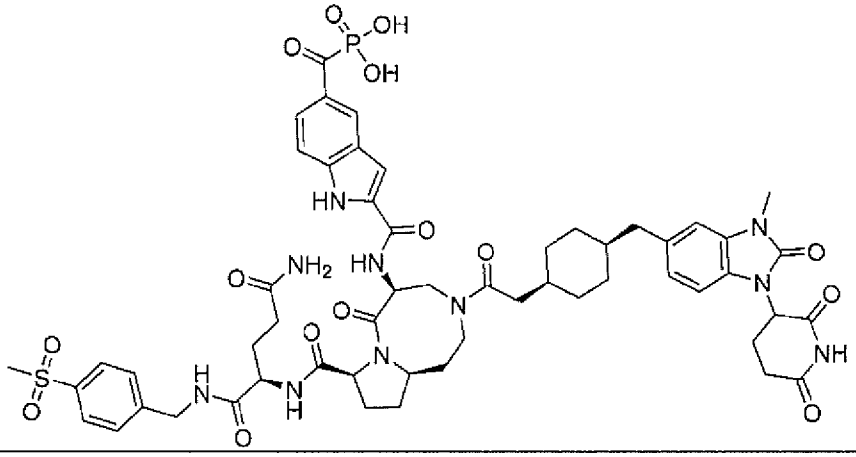
I-209	
I-210	
I-211	

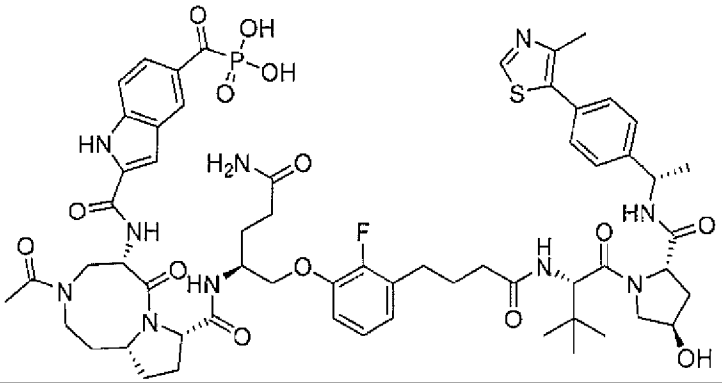
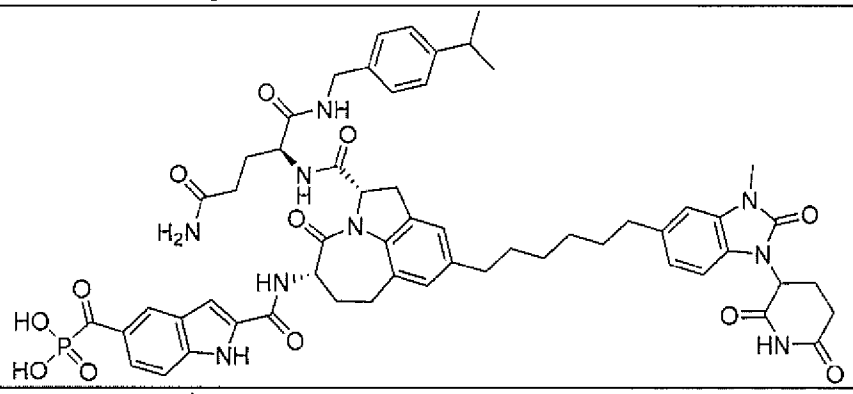
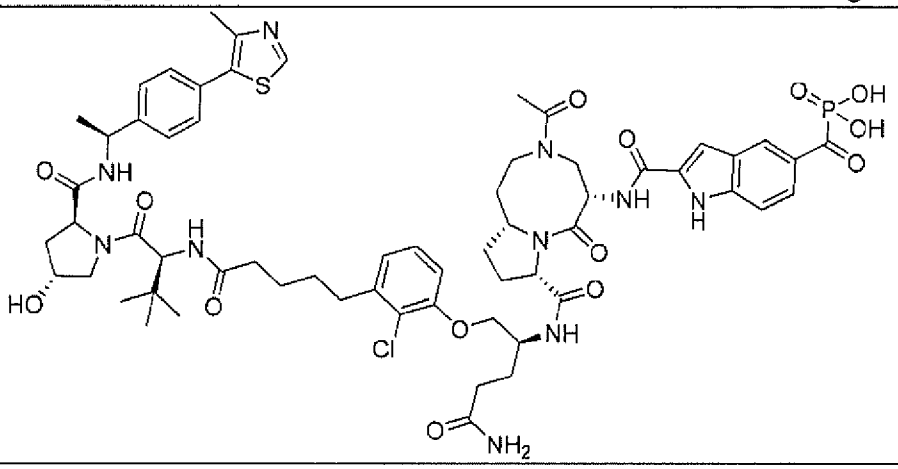
I-212	
I-213	
I-214	
I-215	

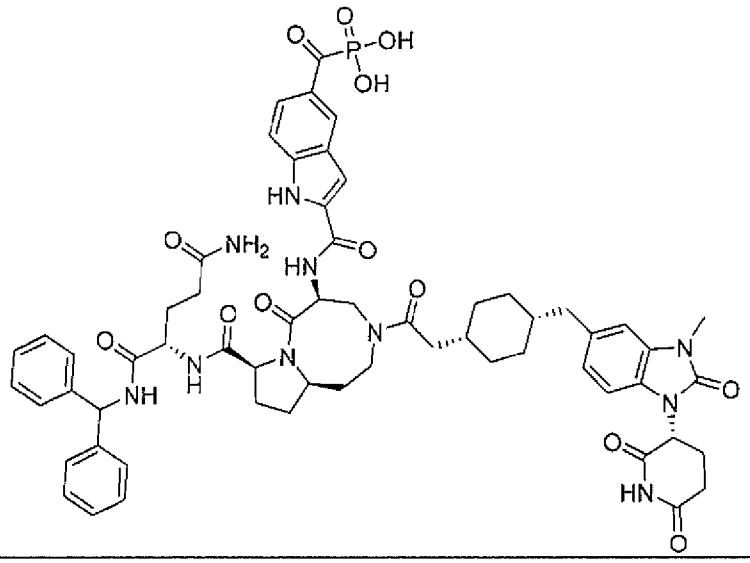
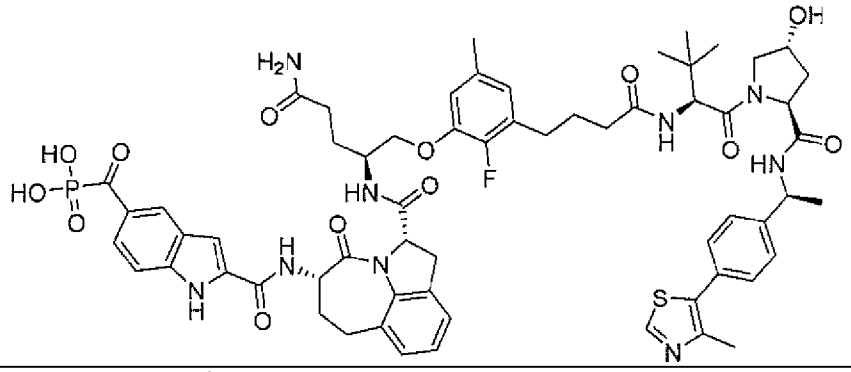
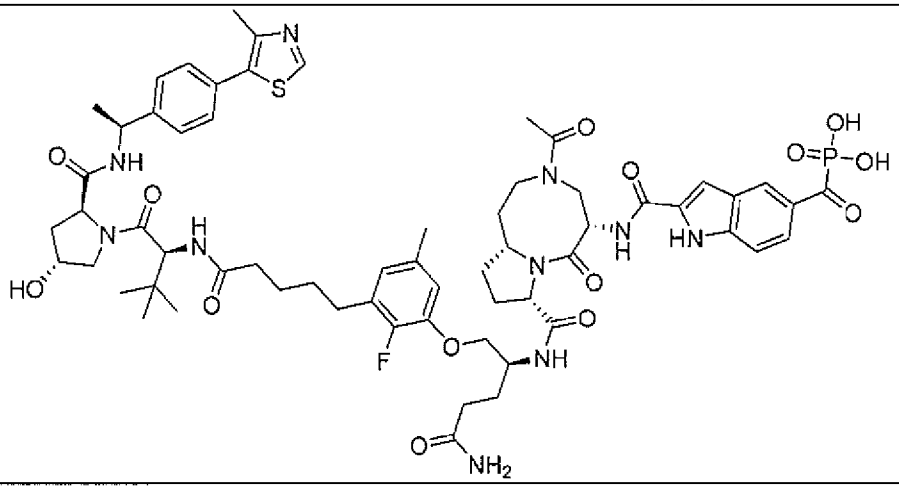
I-216	
I-217	
I-218	
I-219	

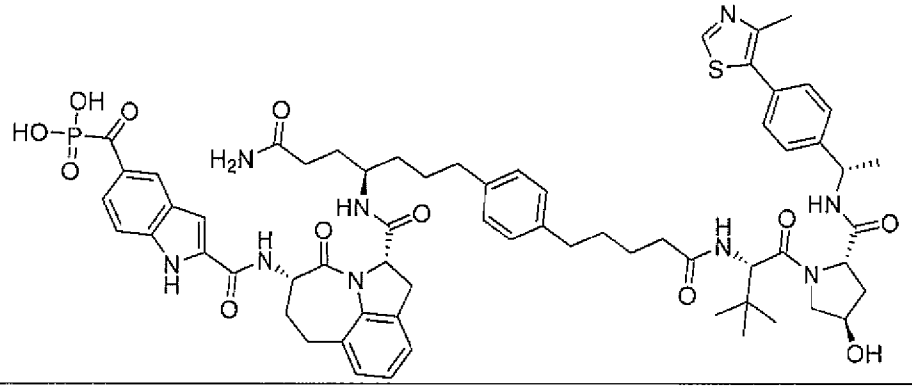
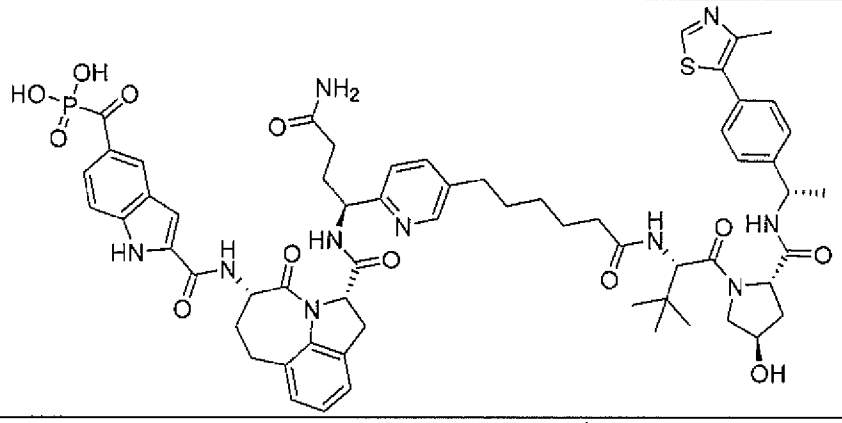
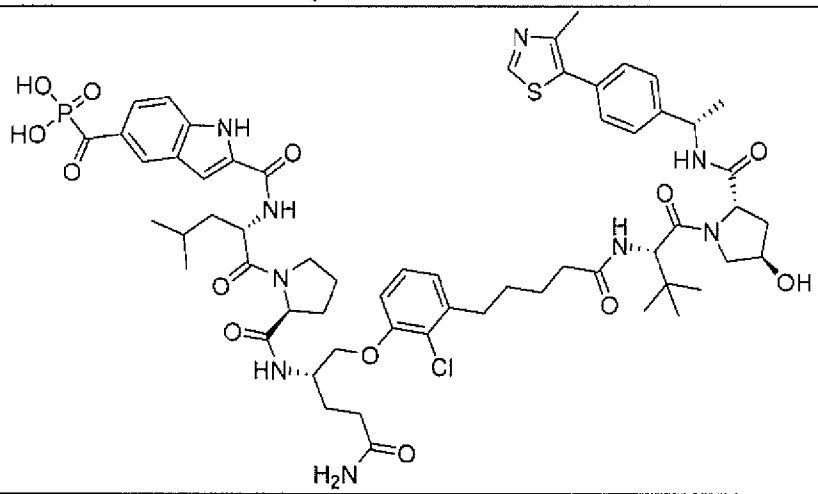
I-220	
I-221	
I-222	
I-223	

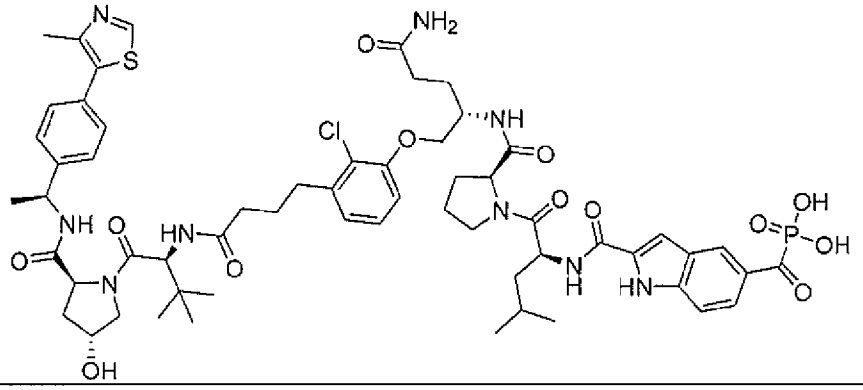
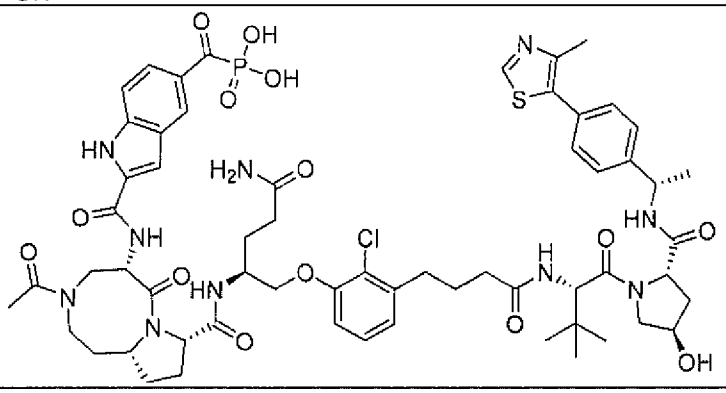
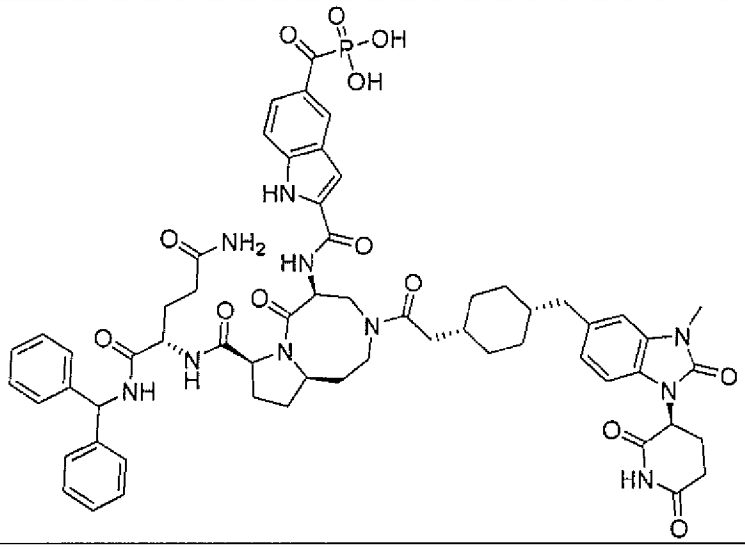
I-224	
I-225	
I-226	
I-227	

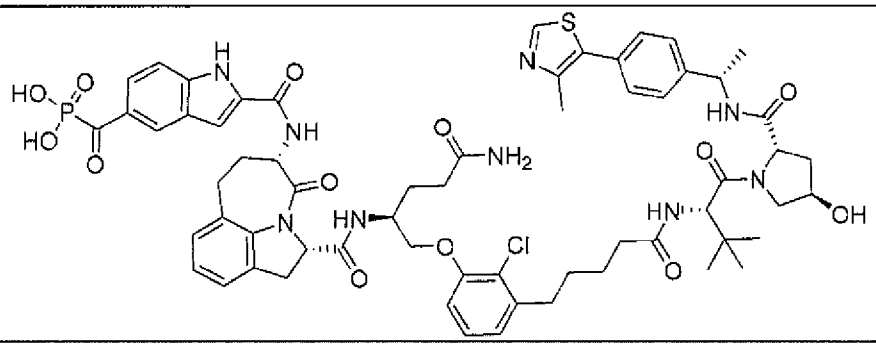
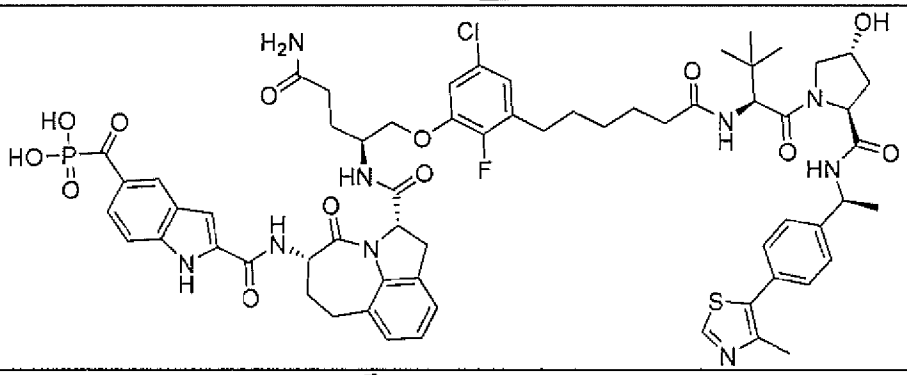
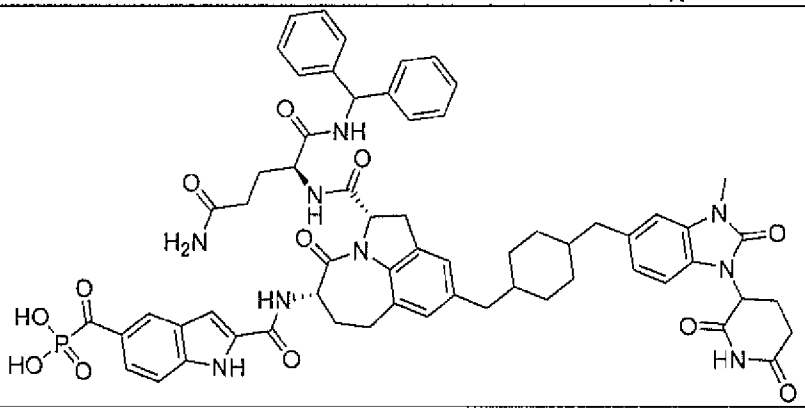
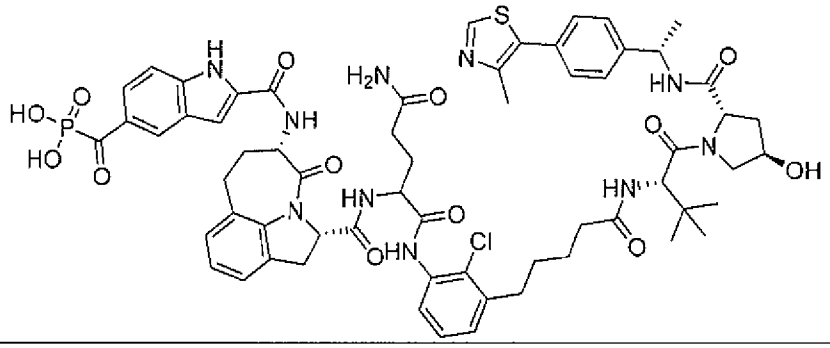
I-228	
I-229	
I-230	

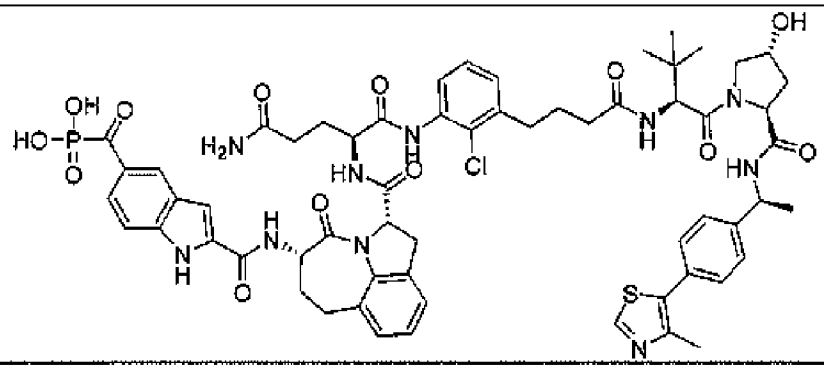
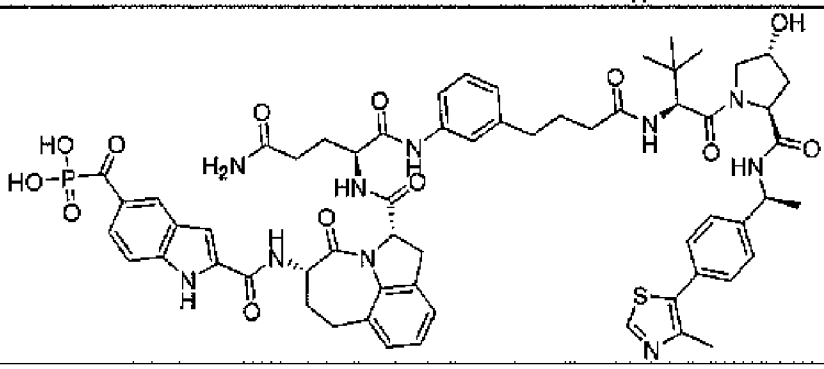
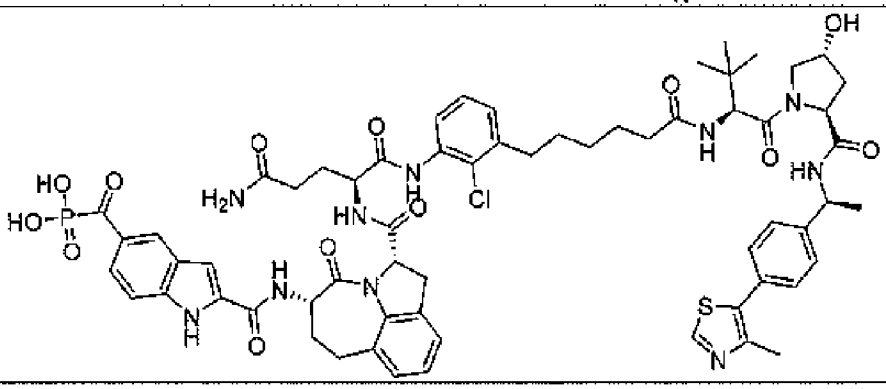
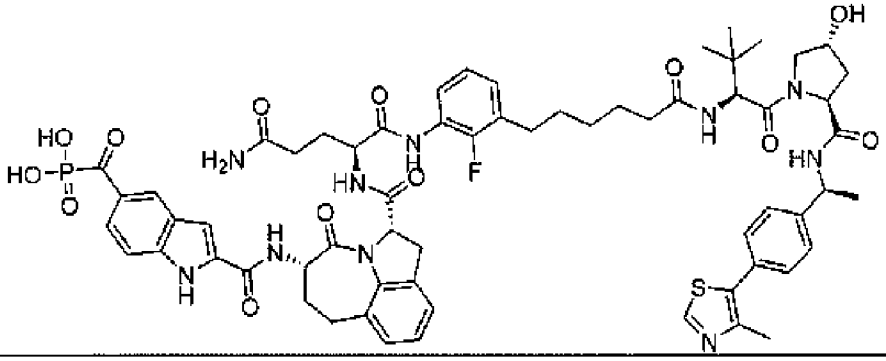
I-231	
I-232	
I-233	

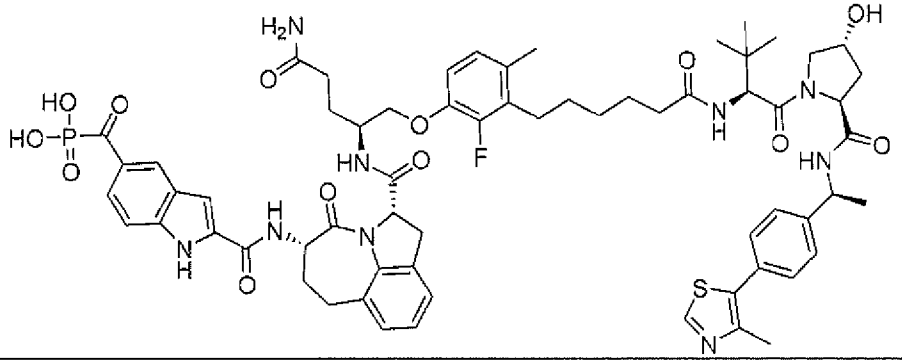
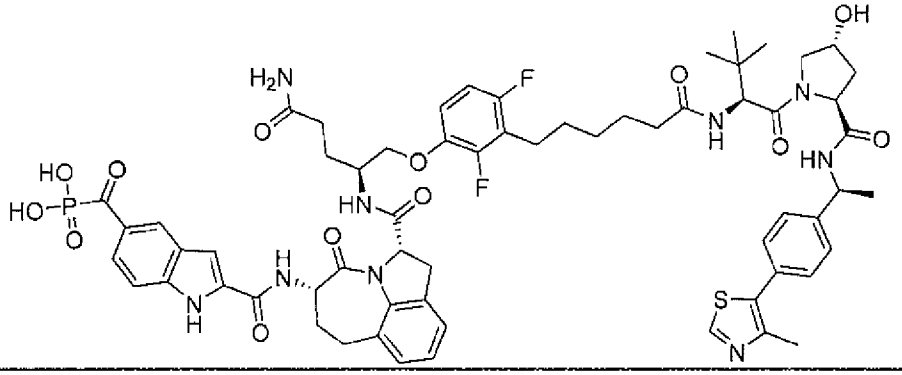
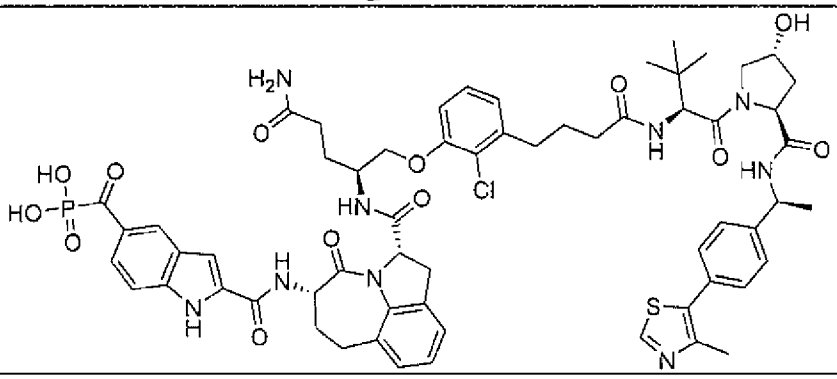
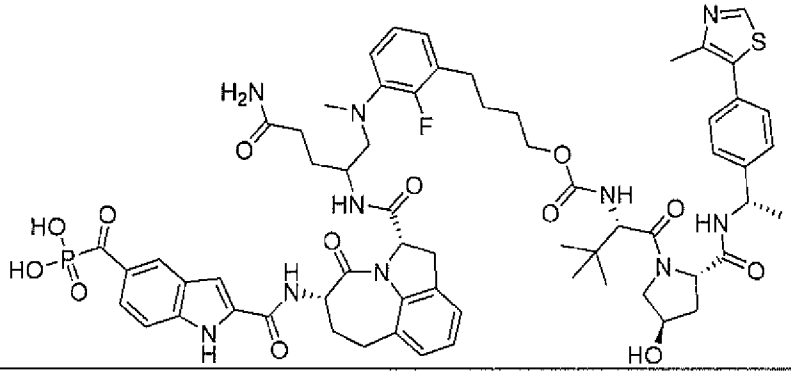
I-234	
I-235	
I-236	

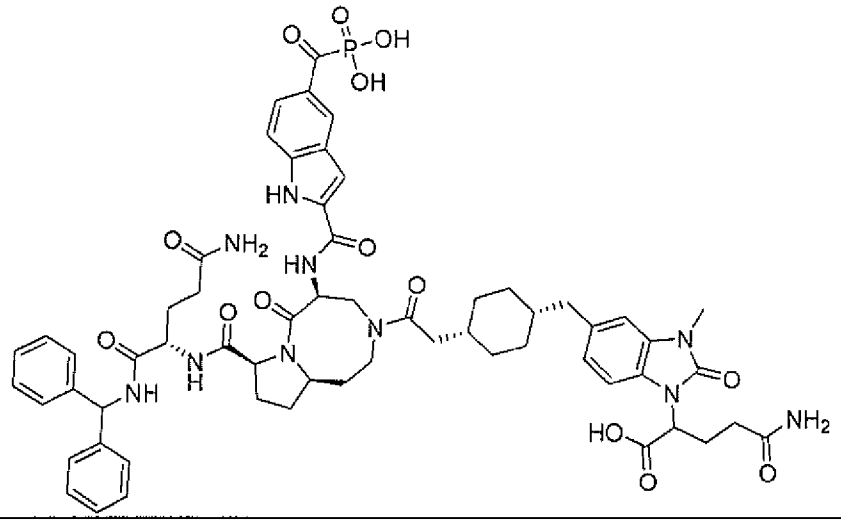
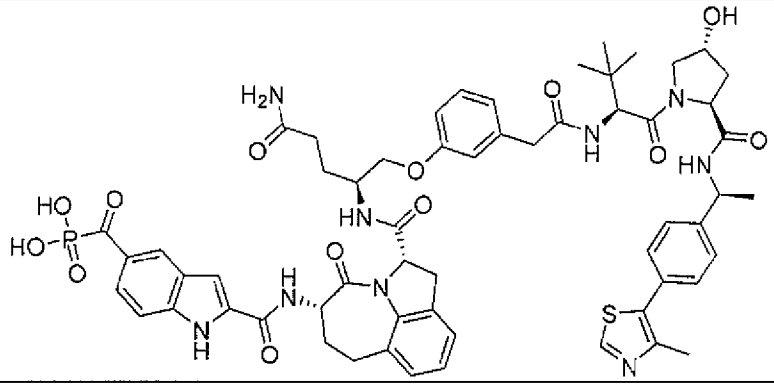
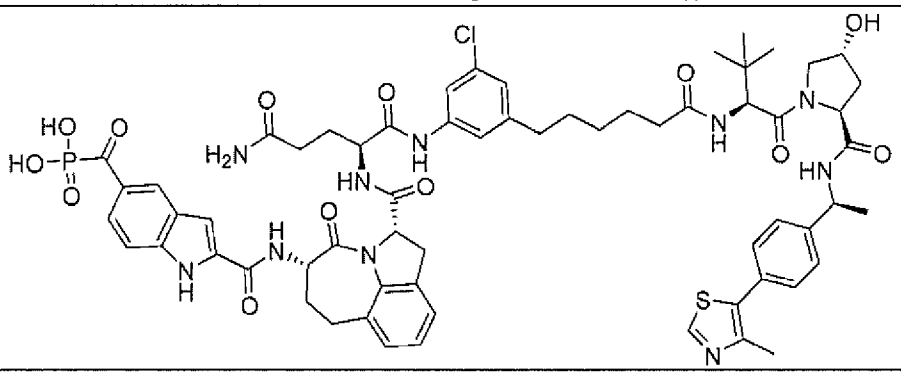
I-237	
I-238	
I-239	

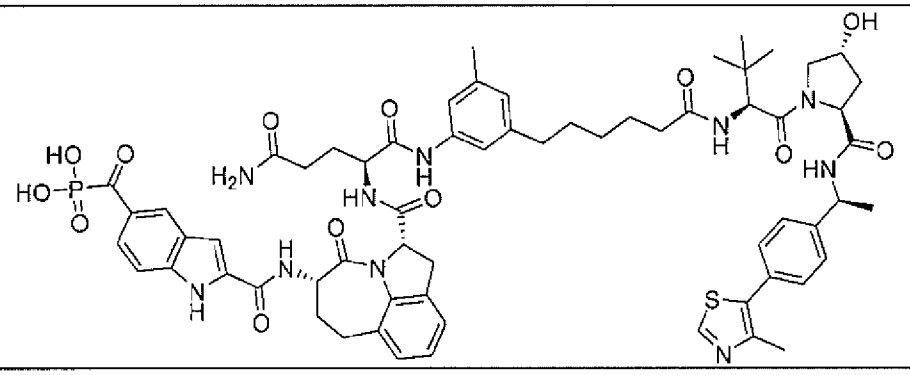
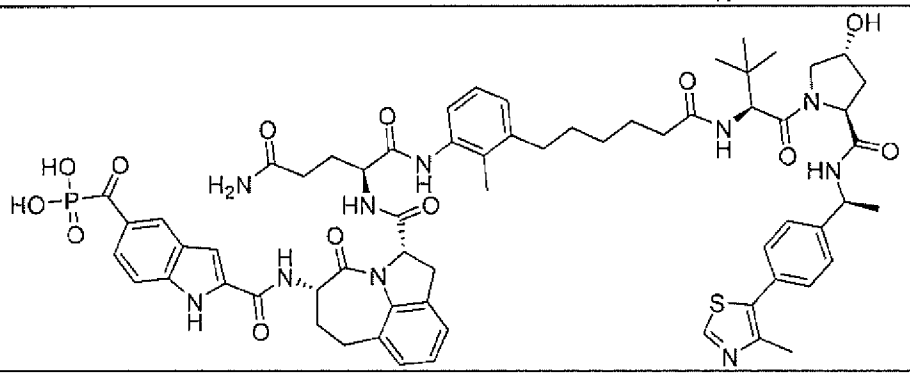
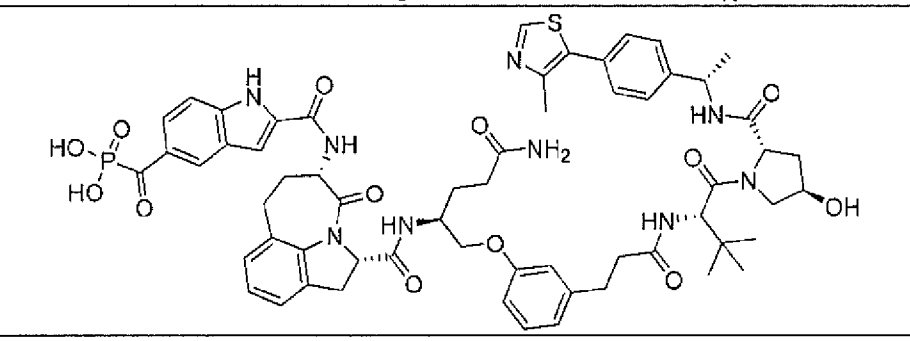
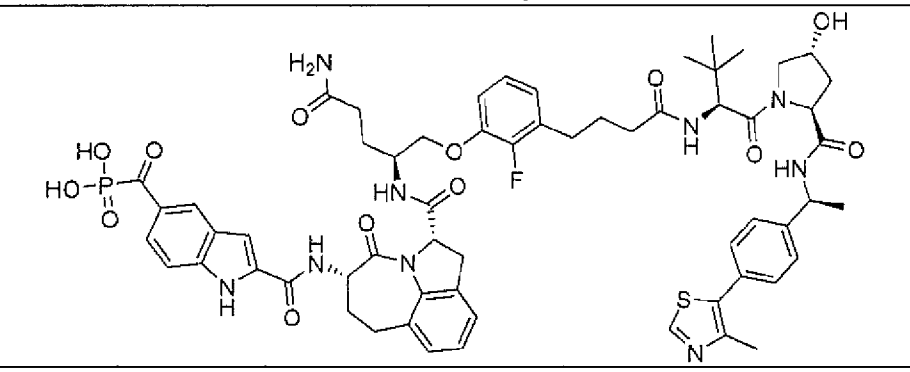
I-240	
I-241	
I-242	

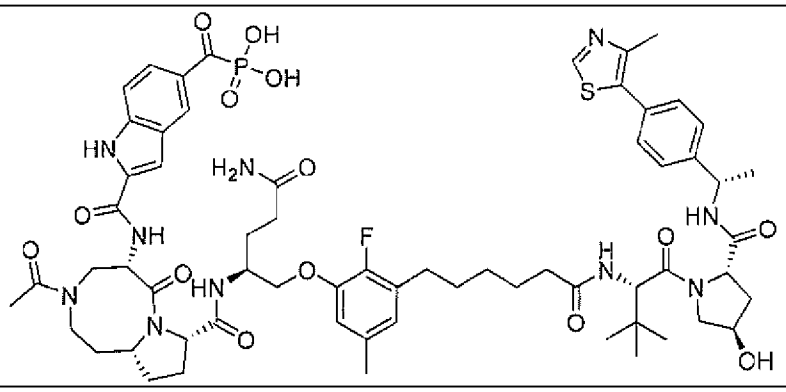
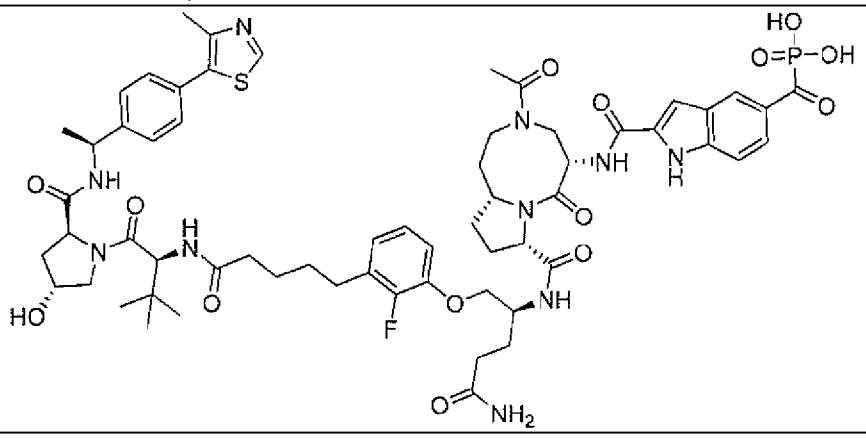
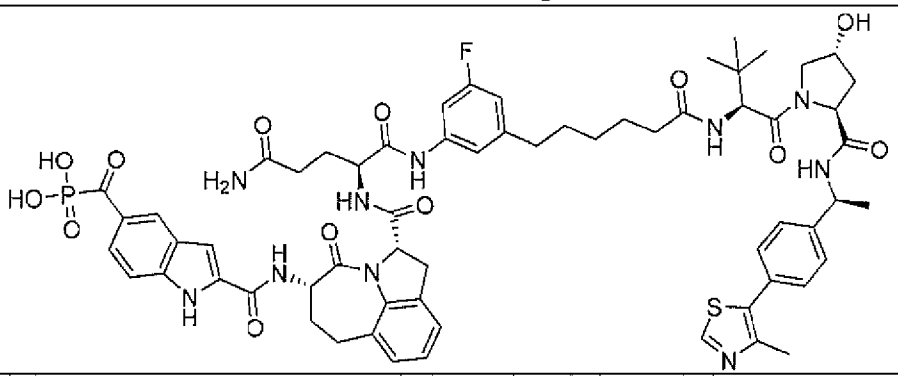
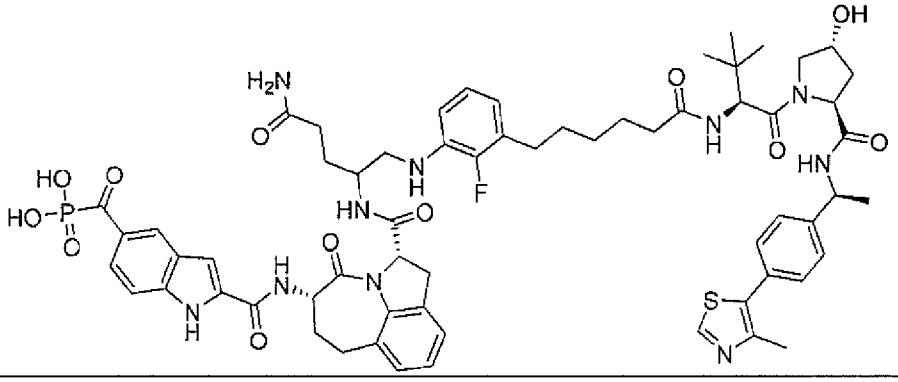
I-243	
I-244	
I-245	
I-246	

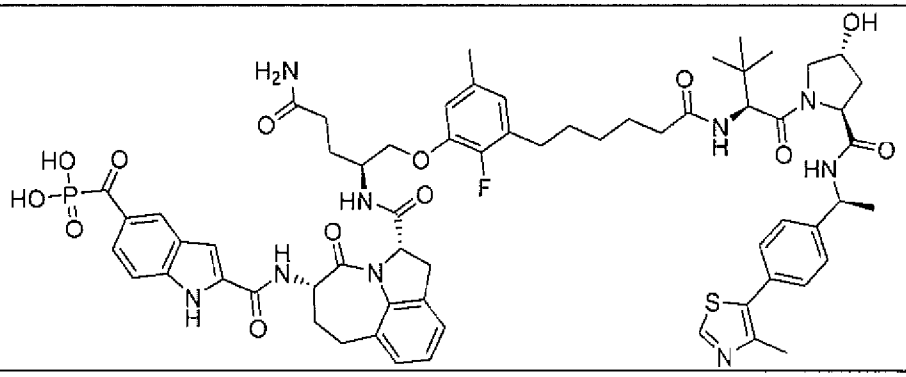
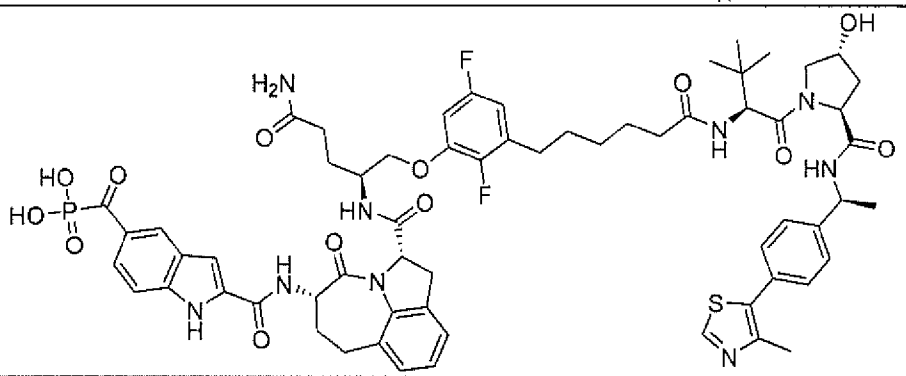
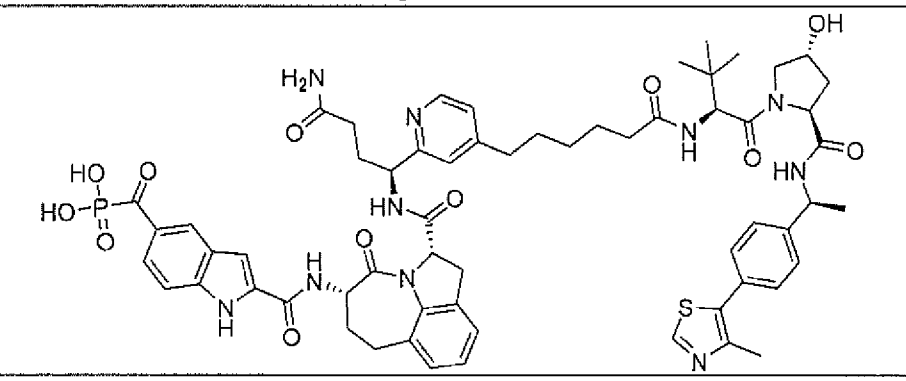
I-247	
I-248	
I-249	
I-250	

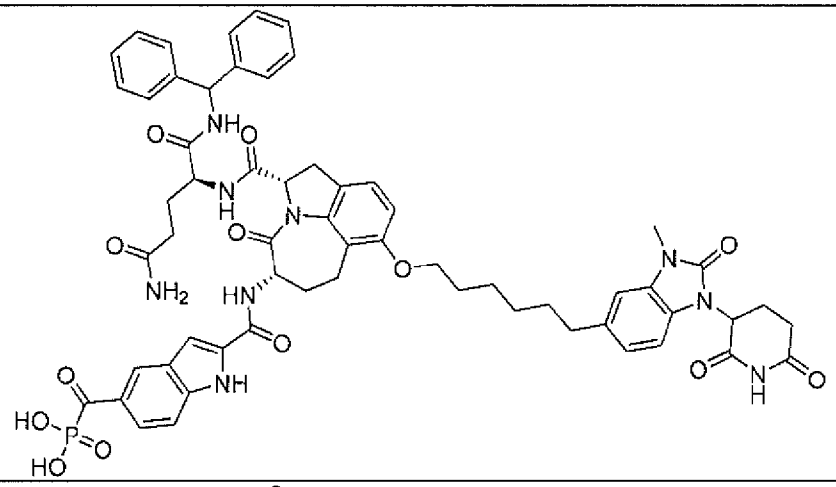
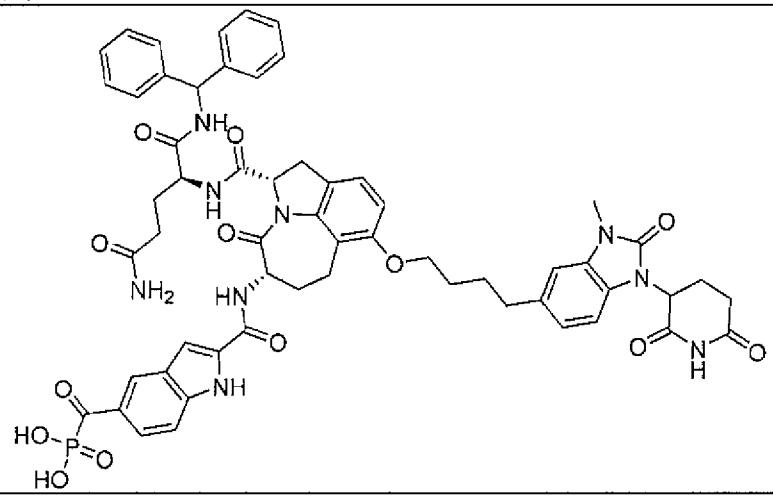
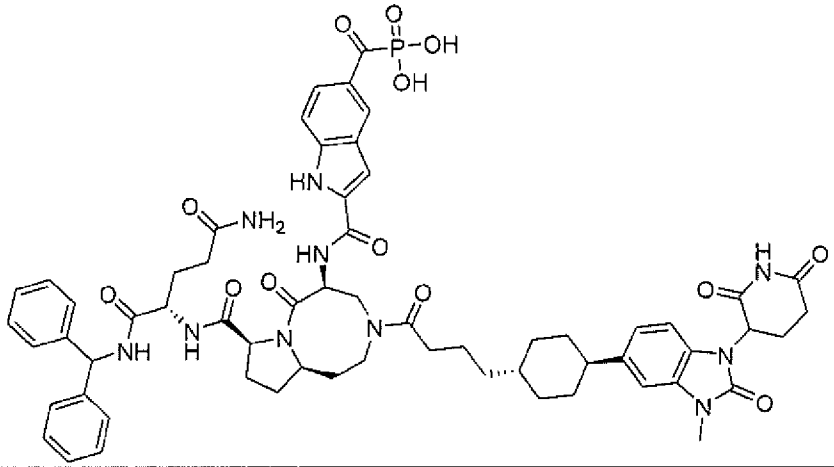
I-251	
I-252	
I-253	
I-254	

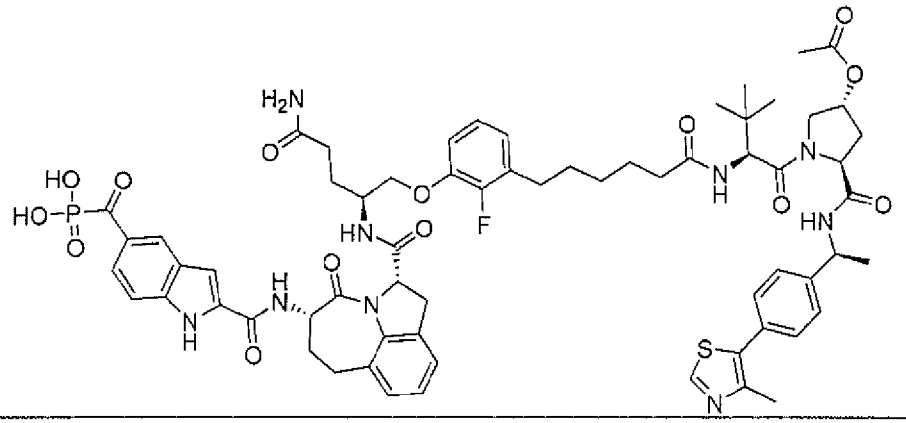
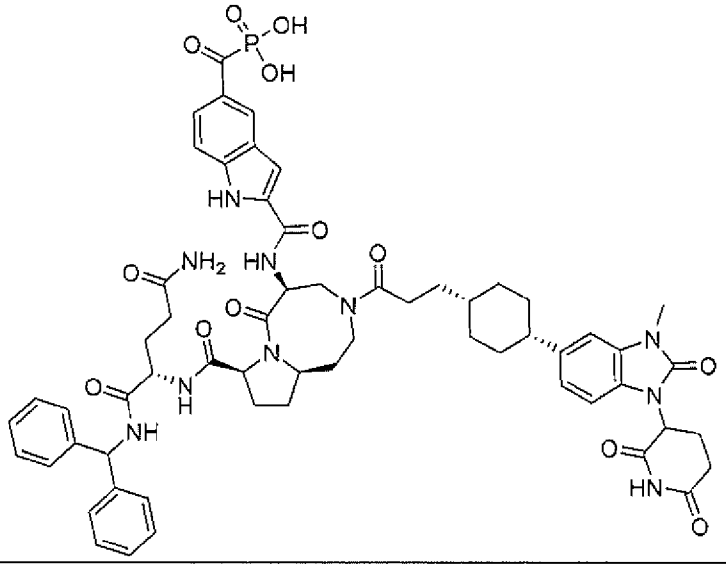
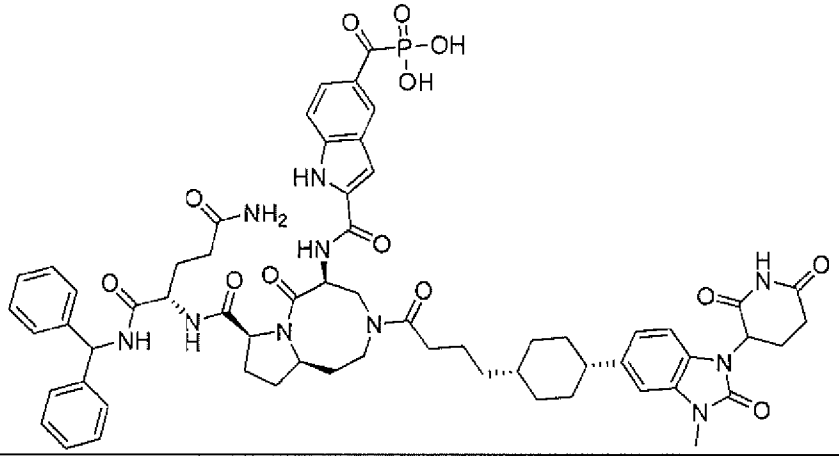
I-255	
I-256	
I-257	

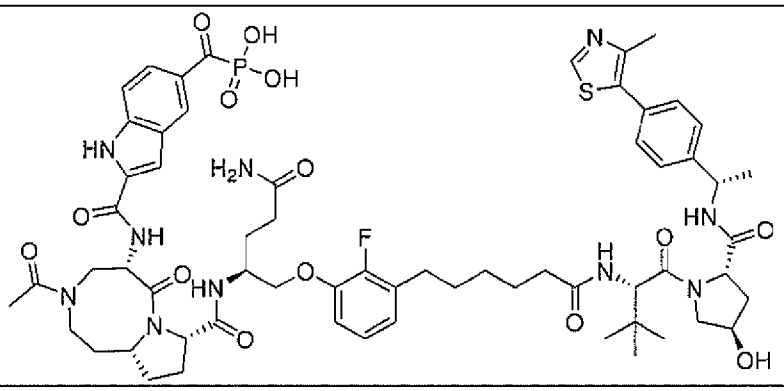
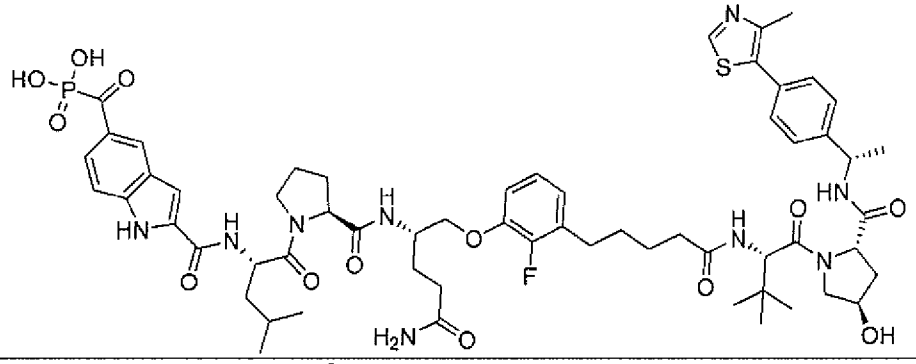
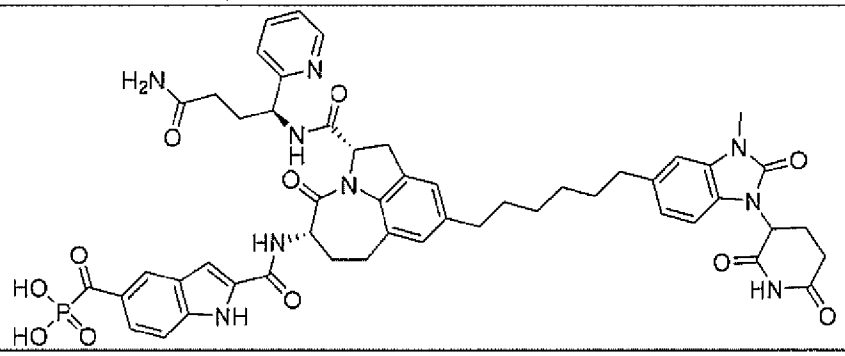
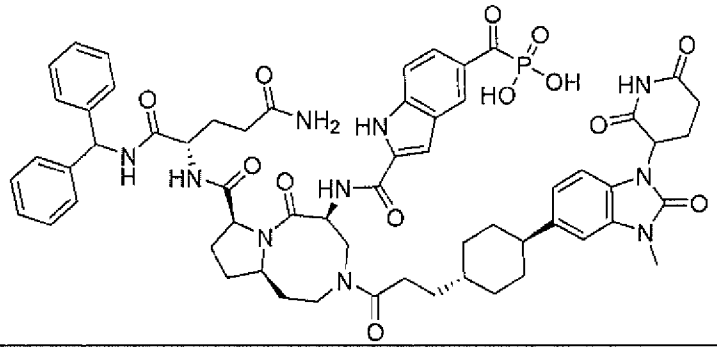
I-258	
I-259	
I-260	
I-261	

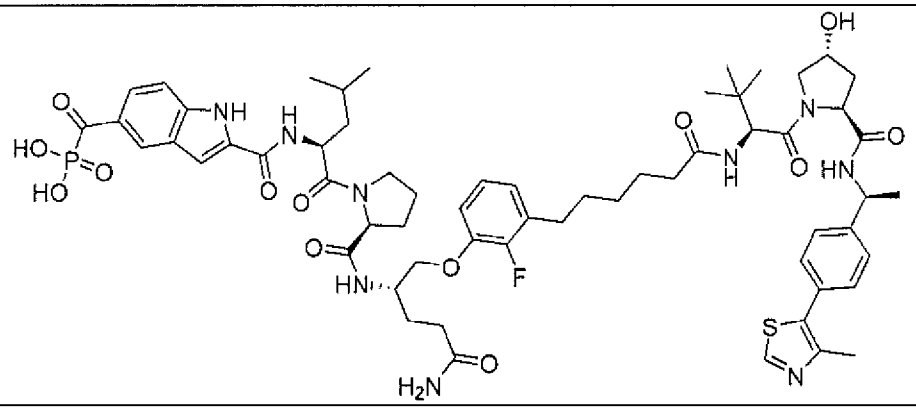
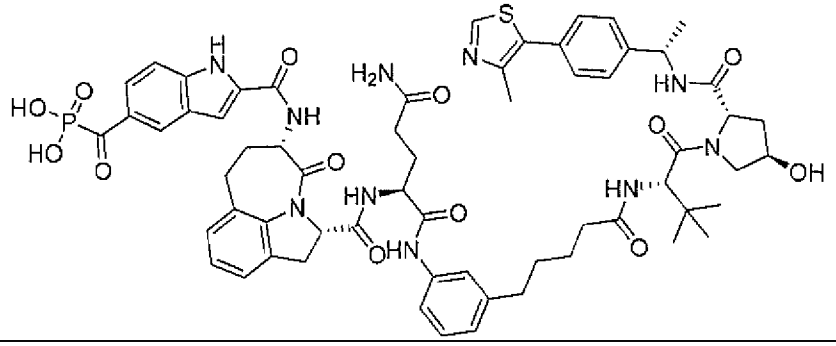
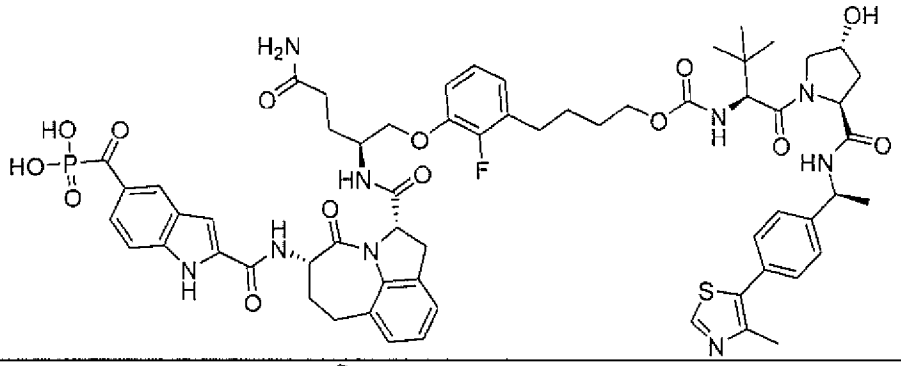
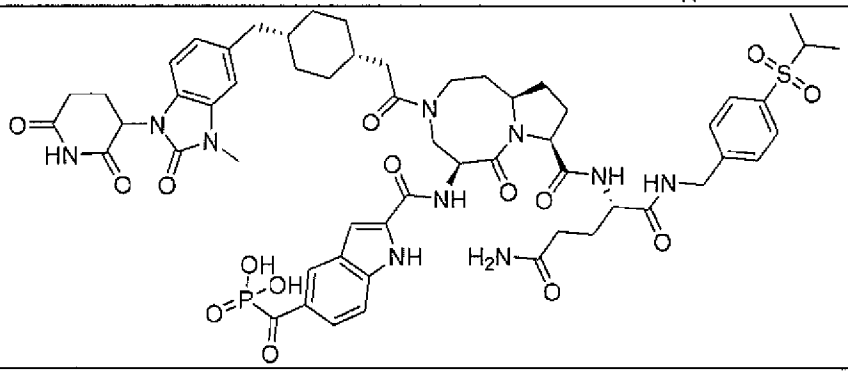
I-262	
I-263	
I-264	
I-265	

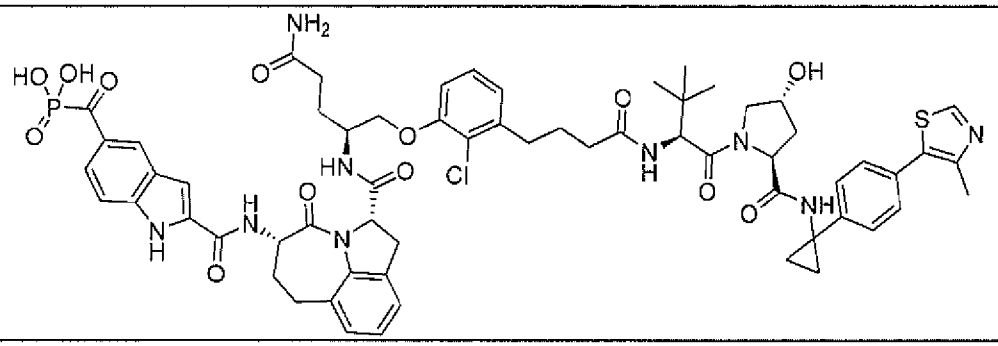
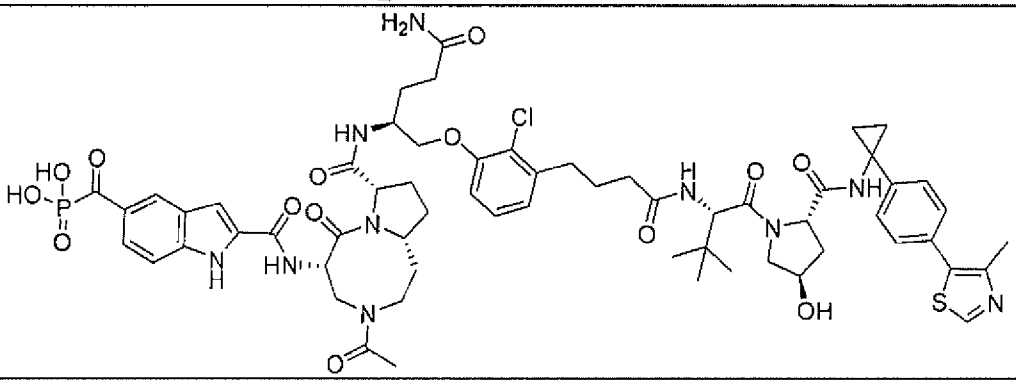
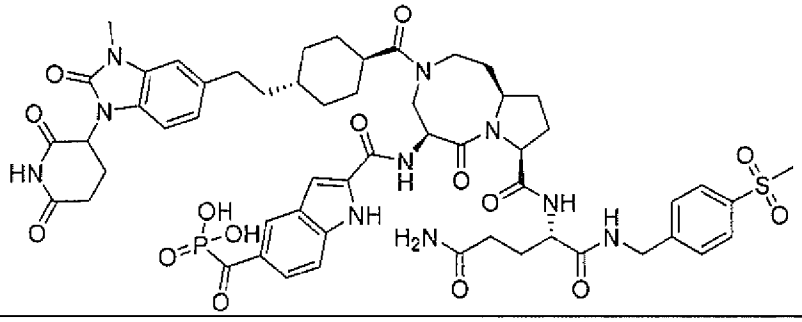
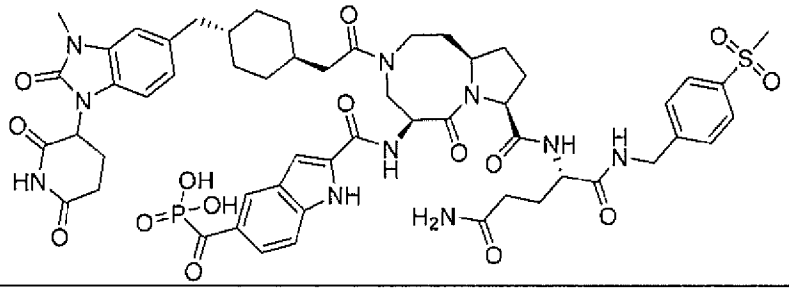
I-266	
I-267	
I-268	

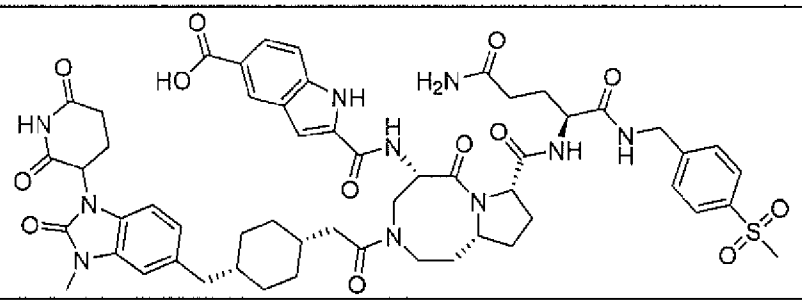
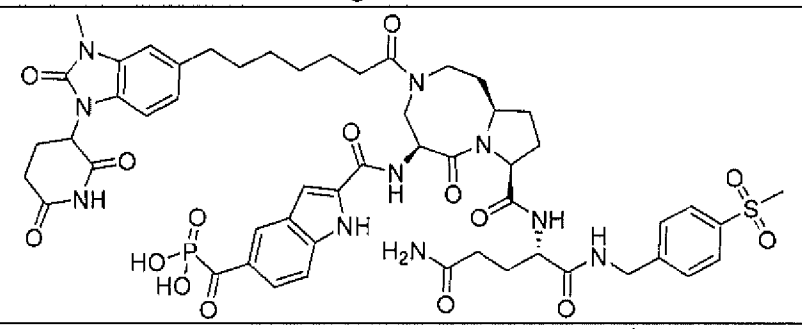
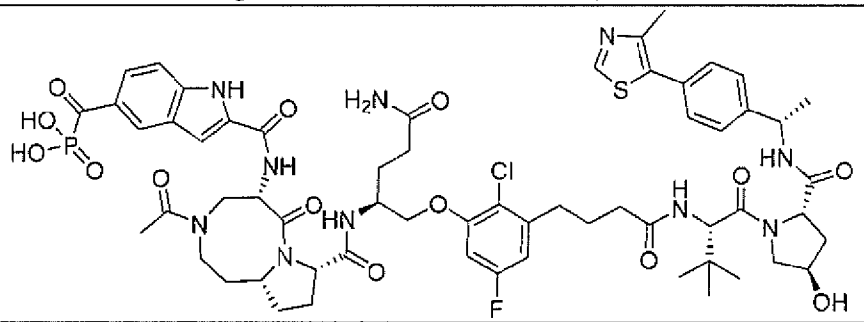
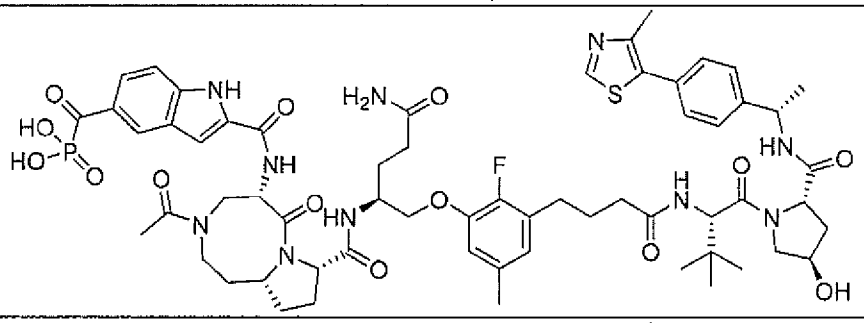
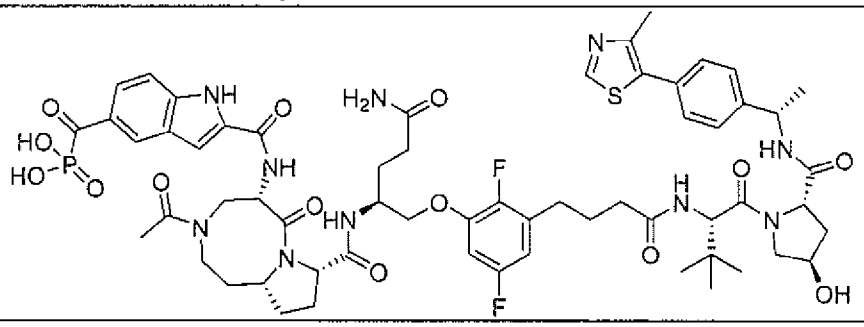
I-269	
I-270	
I-271	

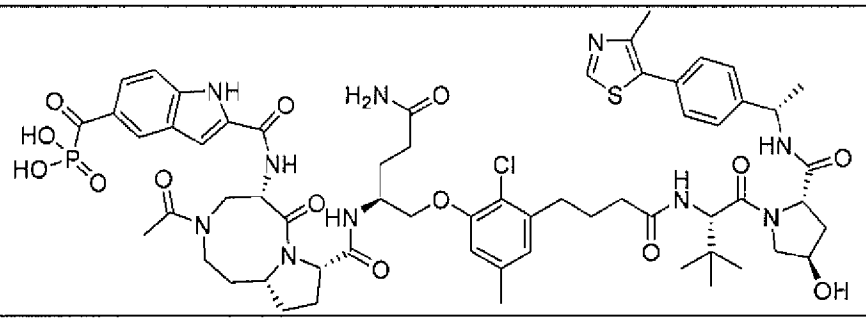
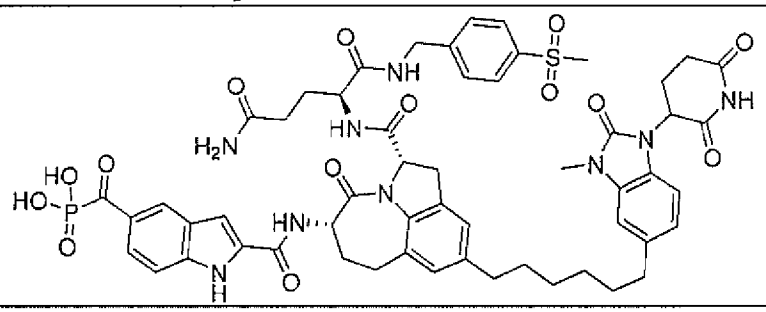
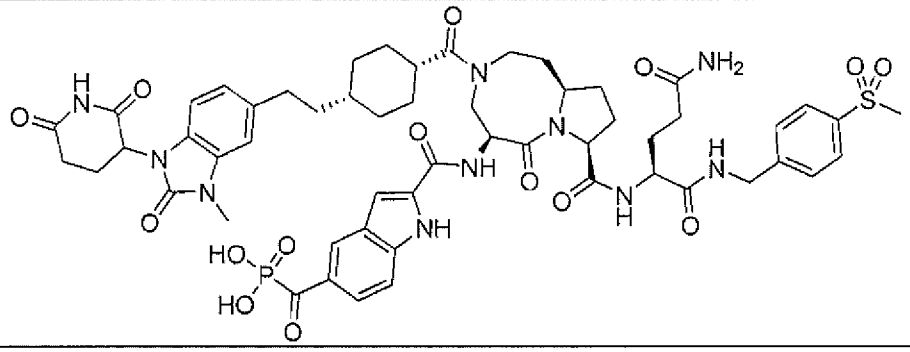
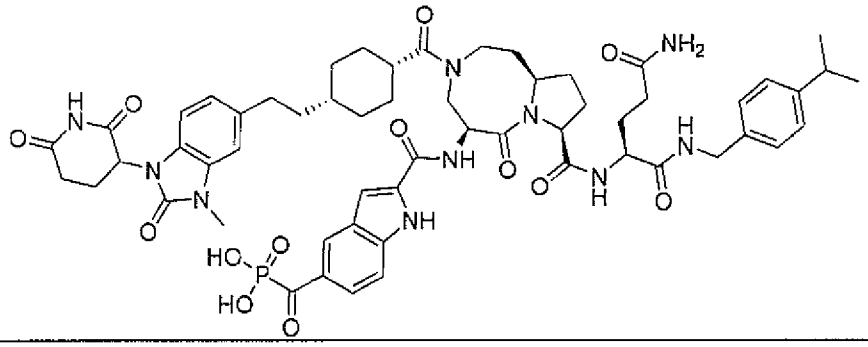
I-272	
I-273	
I-274	

I-275	
I-276	
I-277	
I-278	

I-279	
I-280	
I-281	
I-282	

I-283	
I-284	
I-285	
I-286	

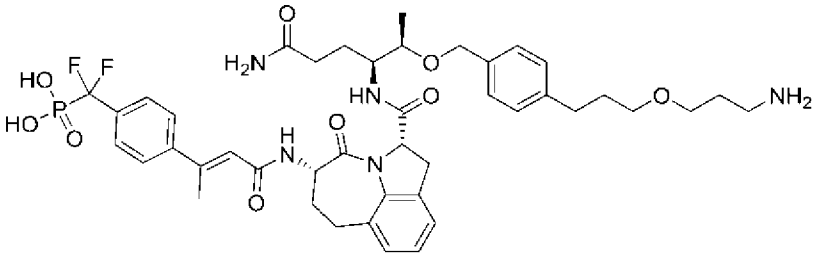
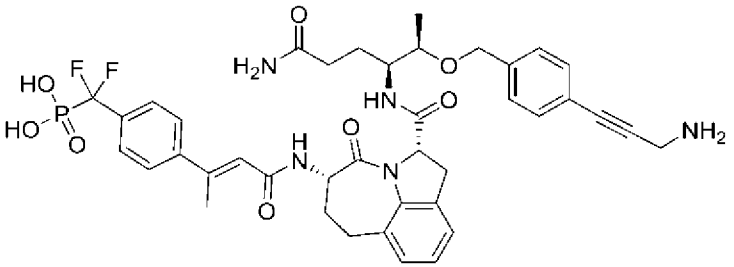
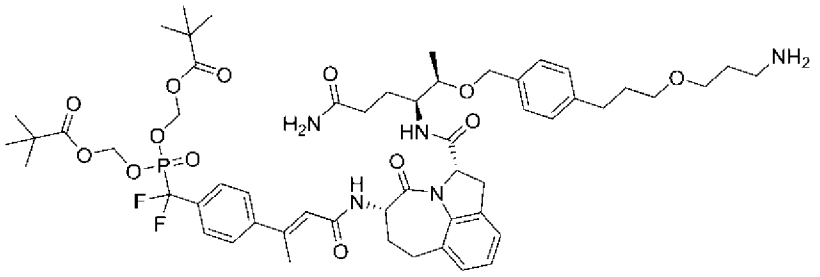
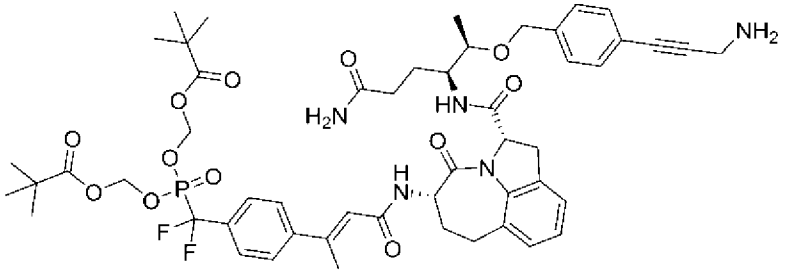
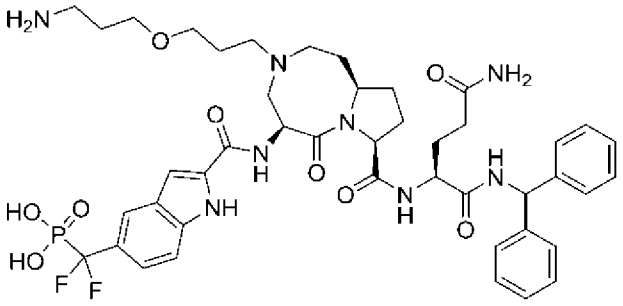
I-287	
I-288	
I-289	
I-290	
I-291	

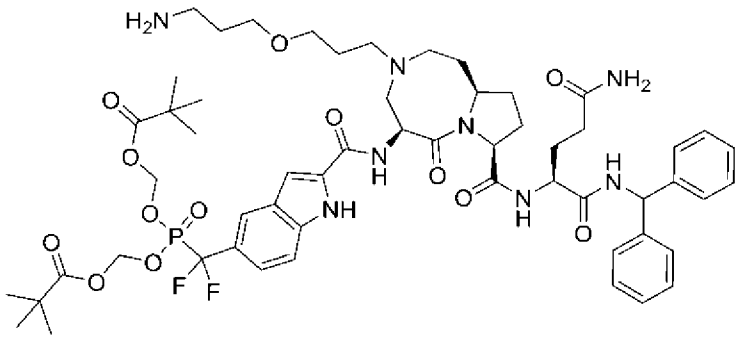
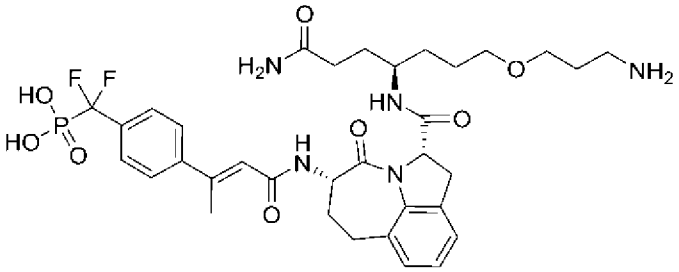
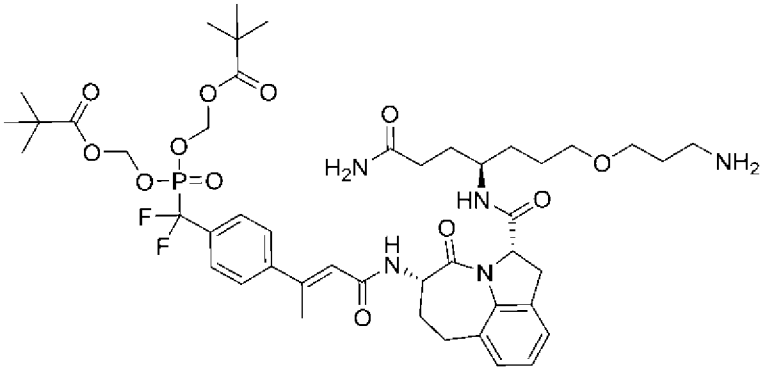
I-292	
I-293	
I-294	
I-295	

【0681】 在一些實施例中，本發明提供一種上**表1**中闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，本發明提供**表1**中闡述之呈二銨鹽形式之化合物。

【0682】 其他例示性本發明化合物闡述於下**表1A**中。

表1A.例示性化合物

I-#	結構
I-72	
I-73	
I-74	
I-75	
I-76	

I-77	
I-78	
I-79	

【0683】 在一些實施例中，本發明提供一種上**表1A**中闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

4. 提供本發明化合物之一般方法

【0684】 本發明化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之用於類似化合物之合成及/或半合成方法及藉由本文實例中詳細描述之方法製備或分離。

【0685】 在下文流程中，當描繪特定保護基(「PG」)、離去基(「LG」)或轉化條件時，一般熟習此項技術者應瞭解，其他保護基、離去基及轉化條件亦為適合的且涵蓋在內。該等基團及轉化詳細描述於 *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and*

Structure, M. B. Smith及J. March, 第5版, John Wiley & Sons, 2001，*Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, 第2版, John Wiley & Sons, 1999，及*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中，該等文獻中之每一者之全部內容特此以引用之方式併入本文中。

【0686】 如本文所用，片語「氧保護基」包括例如羰基保護基、羥基保護基等。羥基保護基為此項技術中熟知的，且包括*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中詳細描述之彼等，其中之每一者之全部內容以引用的方式併入本文中。適合之羥基保護基之實例包括但不限於酯、烯丙基醚、醚、矽烷基醚、烷基醚、芳烷基醚及烷氧基烷基醚。此類酯之實例包括甲酸酯、乙酸酯、碳酸酯及磺酸酯。特定實例包括甲酸、苯甲醯基甲酸、氯乙酸、三氟乙酸、甲氧基乙酸、三苯基甲氧基乙酸、對氯苯氧基乙酸、3-苯基丙酸、4-側氧基戊酸、4,4-(伸乙基二硫基)戊酸、特戊酸(三甲基乙醯基)、巴豆酸、4-甲氧基-巴豆酸、苯甲酸、對苯甲基苯甲酸、2,4,6-三甲基苯甲酸、碳酸的諸如甲基酯、9-芴基甲基酯、乙基酯、2,2,2-三氯乙基酯、2-(三甲基矽烷基)乙基酯、2-(苯磺醯基)乙基酯、乙烯基酯、烯丙基酯及對硝基苯甲基酯。此類矽烷基醚之實例包括三甲基矽烷基醚、三乙基矽烷基醚、第三丁基二甲基矽烷基醚、第三丁基二苯基矽烷基醚、三異丙基矽烷基醚及其他三烷基矽烷基醚。烷基醚包括甲基醚、苯甲基醚、對甲氧基苯甲基醚、3,4-二甲氧基苯甲基醚、三苯甲基醚、第三丁基醚、烯丙基醚及烯丙氧基羰基醚或衍生物。烷氧基烷基醚包括縮醛，諸如甲氧基甲基醚、甲硫基甲基醚、(2-甲氧基乙氧基)甲基醚、苯甲氧基甲基醚、β-(三

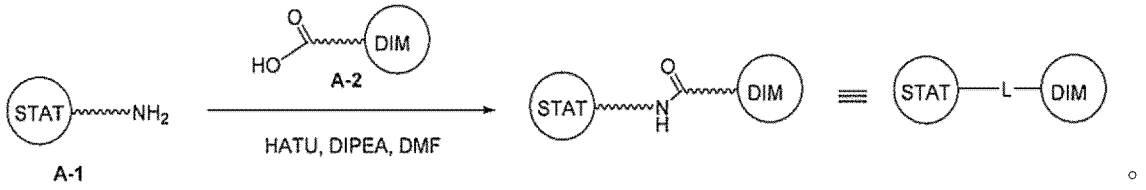
甲基矽烷基)乙氧基甲基醚及四氫哌喃基醚。芳烷基醚之實例包括苯甲基、對甲氧基苯甲基(MPM)、3,4-二甲氧基苯甲基、鄰硝基苯甲基、對硝基苯甲基、對鹵基苯甲基、2,6-二氯苯甲基、對氰基苯甲基及2-吡啶甲基及4-吡啶甲基。

【0687】胺基保護基為此項技術中熟知的，且包括*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中詳細描述之彼等，其中之每一者之全部內容以引用的方式併入本文中。適合之胺基保護基包括(但不限於)芳烷基胺、胺基甲酸酯、環狀醯亞胺、烯丙基胺、醯胺及其類似者。該等基團之實例包括第三丁氧基羰基(BOC)、乙氧基羰基、甲氧基羰基、三氯乙氧基羰基、烯丙氧羰基(Alloc)、苄氧基羰基(CBZ)、烯丙基、鄰苯二甲醯亞胺、苄基(Bn)、芴基甲基羰基(Fmoc)、甲醯基、乙醯基、氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、苯乙醯基、三氟乙醯基、苯甲醯基及其類似基團。

【0688】在以下流程中，其中形成具有游離胺DIM部分之最終降解劑，其未經顯示，但一般熟習此項技術者一般理解及熟知的是可藉由採用適合之胺基保護基遮蔽該游離胺之反應性，該保護基此後可原位或在獨立合成步驟期間移除，以形成最終降解劑產物。

【0689】在某些實施例中，本發明化合物一般根據下文闡述之流程1製備：

流程1：本發明化合物之合成



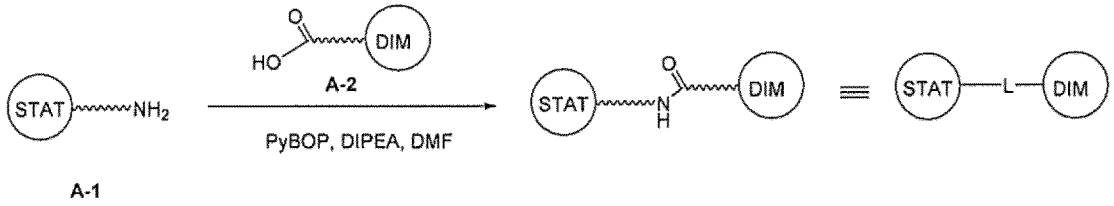
。

【0690】如以上流程1中所描繪，在鹼DIPEA存在下於DMF中使用

偶合劑HATU將胺**A-1**偶合至酸**A-2**，以形成具有包含醯胺鍵之連接子的本發明化合物。彎曲鍵 〰 分別表示STAT與**A-1**之末端胺基之間的連接子之部分或DIM與**A-2**之末端羧基之間的連接子之部分。另外，可使用此項技術中已知之偶合劑形成醯胺鍵，諸如但不限於DCC、DIC、EDC、HBTU、HCTU、PyAOP、PyBrOP、BOP、BOP-Cl、DEPBT、T3P、TATU、TBTU、TNTU、TOTU、TPTU、TSTU或TDBTU。

【0691】 在某些實施例中，本發明化合物一般根據下文闡述之流程2製備：

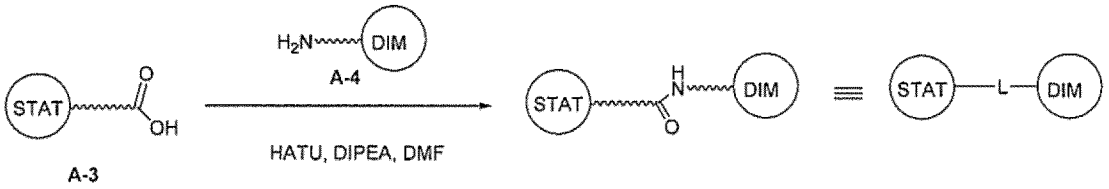
流程2：本發明化合物之合成



【0692】 如以上流程2中所描繪，在鹼DIPEA存在下於DMF中使用偶合劑PyBOP將胺**A-1**偶合至酸**A-2**，以形成具有包含醯胺鍵之連接子的本發明化合物。彎曲鍵 〰 分別表示STAT與A-1之末端胺基之間的連接子之部分或DIM與A-2之末端羧基之間的連接子之部分。另外，可使用此項技術中已知之偶合劑形成醯胺鍵，諸如但不限於DCC、DIC、EDC、HBTU、HCTU、PyAOP、PyBrOP、BOP、BOP-Cl、DEPBT、T3P、TATU、TBTU、TNTU、TOTU、TPTU、TSTU或TDBTU。

【0693】 在某些實施例中，本發明化合物一般根據下文闡述之流程3製備：

流程3：本發明化合物之合成

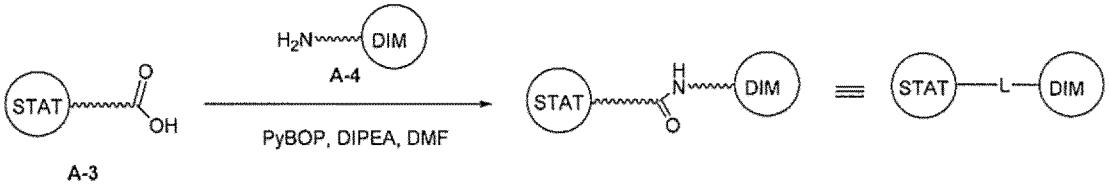


。

【0694】 如以上流程3中所描繪，在鹼DIPEA存在下於DMF中使用偶合劑HATU將酸**A-3**偶合至胺**A-4**，以形成具有包含醯胺鍵之連接子的本發明化合物。彎曲鍵 〰 分別表示STAT與**A-3**之末端羧基之間的連接子之部分或DIM與**A-4**之末端胺基之間的連接子之部分。另外，可使用此項技術中已知之偶合劑形成醯胺鍵，諸如但不限於DCC、DIC、EDC、HBTU、HCTU、PyAOP、PyBrOP、BOP、BOP-Cl、DEPBT、T3P、TATU、TBTU、TNTU、TOTU、TPTU、TSTU或TDBTU。

【0695】 在某些實施例中，本發明化合物一般根據下文闡述之流程4製備：

流程4：本發明化合物之合成



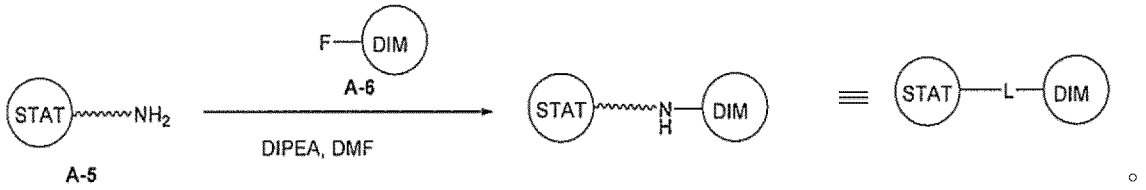
。

【0696】 如以上流程4中所描繪，在鹼DIPEA存在下於DMF中使用偶合劑PyBOP將酸**A-3**偶合至胺**A-4**，以形成具有包含醯胺鍵之連接子的本發明化合物。彎曲鍵 〰 分別表示STAT與**A-3**之末端羧基之間的連接子之部分或DIM與**A-4**之末端胺基之間的連接子之部分。另外，可使用此項技術中已知之偶合劑形成醯胺鍵，諸如但不限於DCC、DIC、EDC、HBTU、HCTU、PyAOP、PyBrOP、BOP、BOP-Cl、DEPBT、T3P、TATU、TBTU、TNTU、TOTU、TPTU、TSTU或TDBTU。

【0697】 在某些實施例中，本發明化合物一般根據下文闡述之流程

5製備：

流程5：本發明化合物之合成

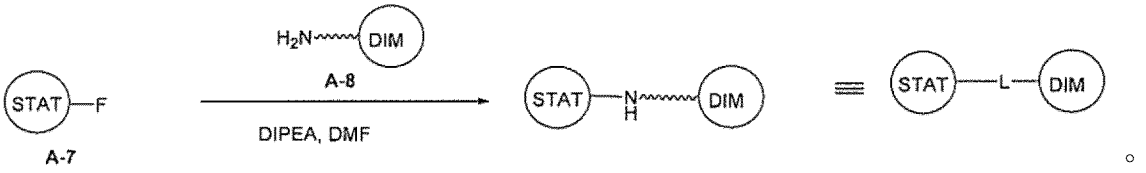


。

【0698】 如以上流程5中所描繪，在鹼DIPEA存在下於DMF中實現氟化物**A-6**經胺**A-5**之S_NAr置換，以形成具有包含二級胺之連接子的本發明化合物。彎曲鍵 〰 表示STAT與**A-5**之末端胺基之間的連接子之部分。

【0699】 在某些實施例中，本發明化合物一般根據下文闡述之流程6製備：

流程6：本發明化合物之合成

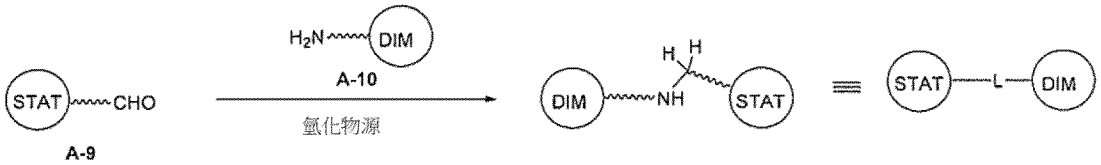


。

【0700】 如以上流程6中所描繪，在鹼DIPEA存在下於DMF中實現氟化物**A-7**經胺**A-8**之S_NAr置換，以形成具有包含二級胺之連接子的本發明化合物。彎曲鍵表示DIM與**A-8**之末端胺基之間的連接子之部分。

【0701】 在某些實施例中，本發明化合物一般根據下文闡述之流程7製備：

流程7：本發明化合物之合成

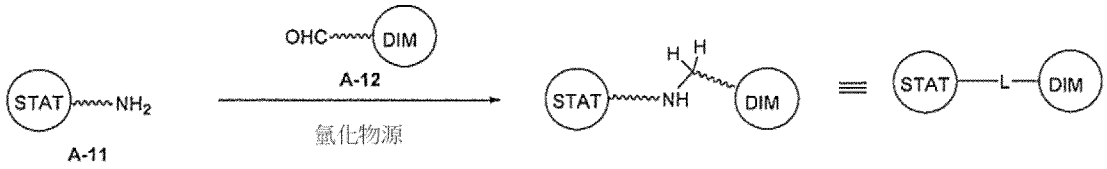


【0702】 如上文流程7中所描繪，醛**A-9**藉由胺**A-10**之還原烷基化係在溫和氫化物源(例如氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉)存在下實現，

以形成具有包含二級胺之連接子的所提供化合物。彎曲鍵 ~~~~ 表示DIM與**A-10**之末端胺基之間的連接子之部分。

【0703】 在某些實施例中，本發明化合物一般根據下文闡述之流程8製備：

流程8：本發明化合物之合成



【0704】 如上文流程8中所描繪，醛**A-12**藉由胺**A-11**之還原烷基化係在溫和氫化物源(例如氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉)存在下實現，以形成具有包含二級胺之連接子的所提供化合物。彎曲鍵 ~~~~ 表示STAT與**A-11**之末端胺基之間的連接子之部分。

【0705】 熟習此項技術者應瞭解，存在於本發明化合物中之各種官能基(諸如脂族基、醇、羧酸、酯、醯胺、醛、鹵素及腈)可藉由包括(但不限於)還原、氧化、酯化、水解、部分氧化、部分還原、鹵化、脫水、部分水合及水合的此項技術中熟知之技術互相轉化。參見例如「March's Advanced Organic Chemistry」,第5版, 編者：Smith, M.B.及March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001，該文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。該等相互轉化可能需要前述技術中之一或多者，且用於合成本發明化合物之某些方法描述於下文範例中。

5. 用途、調配及投與

醫藥學上可接受之組合物

【0706】 根據另一實施例，本發明提供一種組合物，其包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之衍生物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒

劑。本發明組合物中化合物之量使得有效地以可量測方式降解及/或抑制生物樣品或患者之STAT蛋白或其突變體。在某些實施例中，本發明組合物中化合物之量使得有效地以可量測方式降解及/或抑制生物樣品或患者之STAT蛋白或其突變體。在某些實施例中，本發明組合物經調配以投與需要此類組合物之患者。在一些實施例中，調配本發明組合物以用於向患者經口投與。

【0707】 如本文所用，術語「患者」意謂動物，較佳哺乳動物且最佳人類。

【0708】 術語「醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑」係指不破壞與其一起調配之化合物之藥理學活性的無毒載劑、佐劑或媒劑。可用於本發明組合物中之醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括但不限於離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質(諸如魚精蛋白硫酸鹽、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽)、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯基吡咯啶酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

【0709】 「醫藥學上可接受之衍生物」意謂本發明之化合物之任何無毒鹽、酯、酯之鹽或其他衍生物，其在投與至接受者後即刻能夠直接或間接提供本發明之化合物或其抑制或減損活性代謝物或殘餘物。

【0710】 如本文所用，術語「其抑制活性代謝物或殘餘物」意謂亦為STAT蛋白或其突變體之抑制劑之其代謝物或殘餘物。

【0711】 如本文所用，術語「其減損活性代謝物或殘餘物」意謂亦

為STAT蛋白之降解劑或其突變體之其代謝物或殘餘物。

【0712】 在某些實施例中，所提供化合物係作為前藥投與。

【0713】 術語「前藥」係指使得其在活體內更具活性之化合物。所提供化合物亦可以前藥形式存在，如*Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard及Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003)中所述。本文所述之所提供化合物的前藥為易於在生理條件下經歷化學變化以得到化合物之化合物之結構上經修飾之形式。此外，前藥可在離體環境中藉由化學或生物化學方法轉化成化合物。舉例而言，當前藥與合適的酶或化學試劑一起置於經皮貼片儲集層中時，其可緩慢轉化成化合物。前藥通常適用，因為在一些情況下其比化合物或母體藥物更容易投與。其可藉由例如口服投藥而為生物可用的，而母體藥物並非如此。前藥亦可具有優於親本藥物之於醫藥組合物中之改良溶解性。此項技術中已知多種前藥衍生物，諸如依賴於前藥之水解分裂或氧化活化的彼等衍生物。前藥之實例將為(但不限於)以下化合物：以膦酸酯(「前藥」)形式投與，但接著代謝水解為膦酸或其共軛鹼(活性實體)。額外實例包括化合物之肽基衍生物。術語「治療可接受之前藥」係指適用於與患者組織接觸而無異常毒性、刺激及過敏反應、與合理的效益/風險比相稱且對其預期用途有效的彼等前藥或兩性離子。

【0714】 本發明組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或藉助於植入式貯器投與。如本文中所使用之術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。組合物較佳經口、腹膜內或

靜脈內投與。本發明組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可根據此項技術中已知之技術使用適合的分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的有水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油習知地用作溶劑或懸浮介質。

【0715】 出於此目的，可採用任何溫和的非揮發性油，包括合成之單甘油酯或二甘油酯。脂肪酸(諸如油酸及其甘油酯衍生物)適用於製備可注射劑，天然醫藥學上可接受之油(諸如橄欖油或蓖麻油，尤其其聚氧乙烯化形式)亦然。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或常用於調配醫藥學上可接受之劑型(包括乳液及懸浮液)之類似分散劑。其他常用界面活性劑(諸如Tween、Span及其他乳化劑)或常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之生物可用性增進劑亦可用於調配之目的。

【0716】 本發明之醫藥學上可接受之組合物可以任何經口可接受之劑型經口投與，包括(但不限於)膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在用於口服使用之錠劑之情況下，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。亦典型地添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。對於以膠囊形式經口投與，適用之稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當口服使用需要水性懸浮液時，將活性成分與乳化劑及懸浮劑合併。視需要，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

【0717】 或者，本發明之醫藥學上可接受之組合物可以用於直腸投與之栓劑形式投與。此等栓劑可藉由將試劑與適合之非刺激性賦形劑混合來製備，該賦形劑在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸

中融化以釋放藥物。該等材料包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

【0718】 本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可局部投與，尤其當治療目標包括藉由局部施用容易達到之區域或器官(包括眼睛、皮膚或低位腸道之疾病)時。用於此等區域或器官中之各者的適合之局部調配物易於製備。

【0719】 用於低位腸道之局部施用可以經直腸栓劑調配物(參見上文)形式或以適合灌腸調配物形式實現。亦可使用體表經皮貼片。

【0720】 對於體表施用而言，所提供的醫藥學上可接受之組合物可調配為含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組分之適合軟膏。用於本發明化合物之局部投與的載劑包括(但不限於)礦物油、液體石蠟脂、白石蠟脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，所提供的醫藥學上可接受之組合物可以含有懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑中的活性組分的適合之洗劑或乳膏形式調配。適合載劑包括但不限於礦物油、去水山梨醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鯨蠟酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二醇、苯甲醇及水。

【0721】 對於眼科使用而言，所提供的醫藥學上可接受之組合物可調配為具有或不具有防腐劑(諸如氯苄烷銨)、於等張pH值經調整之無菌生理食鹽水中之微米尺寸化懸浮液，或較佳為於等張pH值經調整之無菌生理食鹽水中的溶液。或者，對於眼科使用而言，醫藥學上可接受之組合物可以軟膏(諸如石蠟脂)形式調配。

【0722】 本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可藉由鼻用氣溶膠或吸入劑來投藥。此類組合物係根據醫藥調配技術中熟知之技術製備，且可採用苄醇或其他適合的防腐劑、增強生物可用性之吸收促進劑、氟碳化物

及/或其他習知增溶劑或分散劑製備為於鹽水中之溶液。

【0723】 最佳地，調配本發明之醫藥學上可接受之組合物以用於經口投與。此類調配物可在存在或不存在食物之情況下投藥。在一些實施例中，本發明之醫藥學上可接受之組合物不與食物一起投與。在其他實施例中，本發明之醫藥學上可接受之組合物與食物一起投與。

【0724】 可與載劑材料組合以產生呈單一劑型的組合物的本發明化合物的量將視所治療的宿主、特定投與模式而變化。較佳地，應調配所提供之組合物以使得可向接受此等組合物之患者投與0.01至100 mg/kg體重/日之間的劑量之化合物。

【0725】 亦應瞭解，任何特定患者之特定劑量及治療方案將視多種因素而定，該等因素包括所用特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康、性別、膳食、投與時間、排泄率、藥物組合及治療醫師之判斷及所治療特定疾病之嚴重強度。本發明化合物在組合物中之量亦視組合物中之特定化合物而定。

化合物及醫藥學上可接受之組合物之用途

【0726】 本文所述之化合物及組合物一般適用於降解及/或抑制STAT蛋白活性。

【0727】 藉由本文所述之化合物及組合物降解及/或抑制且本文所述之方法所適用之STAT蛋白之實例包括蛋白質之信號轉導子及轉錄活化子(STAT)家族之彼等，該家族之成員包括STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B或STAT6或其突變體。Yu等人，「Crosstalk between cancer and immune cells: Role of STAT3 in the tumour microenvironment」 Nat. Rev. Immunol. 2007, 7, 41-51.，Levy等人，

「STATs: Transcriptional controland biological impact」 Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2002, 3, 651-662，其全部內容各自以引用的方式併入本文中。

【0728】 可在活體外、活體內或細胞株中分析在本發明中用作STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B或STAT6或其突變體之降解劑及/或抑制劑之化合物的活性。活體外分析包括確定抑制活化STAT蛋白或其突變體之活性及/或後續功能結果的分析。替代的活體外分析對抑制劑結合至STAT蛋白之能力進行定量。可藉由在結合之前對抑制劑進行放射性標記、分離抑制劑/STAT複合物及測定放射性標記結合量來量測抑制劑結合。或者，可藉由運作競爭實驗來測定抑制劑結合，其中將新抑制劑與結合至已知放射性配位體之STAT蛋白一起培育。適用於分析STAT抑制劑之代表性活體外及活體內分析包括例如以下各者中描述及揭示之彼等：Schust等人，「A high-throughput fluorescence polarization assay for signal transducer and activator of transcription 3」 *Anal. Biochem.* 2004, 333(1):114；Müller等人，「A high-throughput assay for signal transducer and activator of transcription 5b based on fluorescence polarization」 *Anal. Biochem.* 2008, 375(2):249。用於分析本發明中用作STAT蛋白或其突變體之降解劑及/或抑制劑之化合物的詳細條件闡述於以下實例中。

【0729】 STAT家族蛋白質為在介導針對細胞介素及生長因子之反應，包括促進細胞生長及分化，以及發炎及免疫反應中具有重要作用的細胞質轉錄因子(Bromberg等人，*Breast Cancer Res.* 2000, 2:86-90；Darnell等人, *Nat. Rev. Cancer* 2002, 2:740-749)。STAT蛋白經典地回應於細胞介素及生長因子結合至其同源受體而由酪胺酸(Tyr)激酶，諸如

Janus激酶(JAK)及Src家族激酶活化(Darnell等人, *Science* 1994, 264:1415)。Tyr磷酸化(pTyr)經由相互的pTyr-Src同源性SH2域相互作用而促進兩種活化的STAT:STAT單體之間的二聚化。活性STAT:STAT二聚體易位至核以藉由結合至目標基因之啟動子中之特定DNA反應元件而誘導基因轉錄，以調節基因表現。相比之下，異常活性的STAT3 (STAT家族成員中之一者)已牽涉到許多人類腫瘤且代表藥物發現之有吸引力的目標。持續活化的STAT3及在一定程度上的STAT5增加腫瘤細胞增殖、存活及侵入，同時抑制抗腫瘤免疫性。STAT3之持續性活化亦介導促進腫瘤之發炎。STAT3之此異常活化出現於神經膠質瘤、乳癌、前列腺癌、卵巢癌及許多其他人類癌症中，藉此其促進惡性進展(Yu及Jove, *Nat. Rev. Cancer* 2004, 4:97-105)。JAK、Src及表皮生長因子受體(EGFR)為STAT3上游調節劑(Bromberg 等人, *Mol. Cell. Biol.* 1998, 18:2553；Sartor等人, *Cancer Res.* 1997, 57:978；Garcia等人, *Oncogene* 2001, 20:2499)。組成性活性STAT3介導腫瘤形成之機制包括導致腫瘤細胞之不受控生長及存活、增強之腫瘤血管生成及癌轉移及腫瘤免疫監督抑制的基因表現調節異常(Yu及Jove 2004；Bromberg及Darnell, *Oncogene* 2000, 19:2468-2473；Bowman等人, *Oncogene* 2000, 19:2474-2488；Turkson及Jove, *Oncogene* 2000, 19:6613-6626；Turkson, *Expert Opin. Ther. Targets* 2004, 8:409-422；Wang等人, *Nat. Med.* 2004, 10:48-54)。

【0730】STAT3蛋白之主要域包括N端處之四聚及白胺酸拉鏈、DNA結合域及羧基端處之SH2轉錄活化域。SH2區域負責將STAT3結合至酪胺酸磷酸化受體及負責DNA結合及基因表現所需之二聚化(Zhong等人, *Science* 1994, 264:95)。STAT3由Y-705處之磷酸化活化，其引起二聚體

形成、核易位、STAT3特異性DNA結合元件之識別及目標基因轉錄之活化(Darnell 1994；Zhong 1994)。

【0731】在乳癌細胞株中頻繁偵測到STAT3之組成性活化，但在正常乳房上皮細胞中未偵測到(Garcia等人, *Cell. Growth. Differ.* 1997, 8:1267; Bowman 2000)。已報導大約60%之乳房腫瘤含有持續活化的STAT3 (Dechow等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101:10602)。STAT3已分類為原癌基因，因為活化之STAT3可介導經培養細胞中之致癌轉型及裸小鼠中之腫瘤形成(Bromberg等人, *Cell* 1999, 98:295)。STAT3可藉由刺激細胞增殖、促進血管生成及賦予針對由習知療法誘導之細胞凋亡之抗性而參與瘤形成(Catlett-Falcone等人, *Curr. Opin. Oncol.* 1999, 11:1；Catlett-Falcone等人, *Immunity* 1999, 10:105；Alas等人, *Clin. Cancer Res.* 2003, 9:316；Wei等人, *Oncogene* 2003, 22:1517)。STAT3促進瘤形成所憑藉之可能的下游標靶包括上調抗細胞凋亡因子(Bcl-2、存活素、Mcl-1及Bcl-X_L)、細胞週期調節劑(細胞週期蛋白D1、MEK5及c-myc)及腫瘤血管生成誘導劑(VEGF)(Bromberg等人, *Cell* 1999, 98:295；Wei等人, *Oncogene* 2003, 22:1517；Real等人, *Oncogene* 2002, 21:7611；Puthier等人, *Eur. J. Immunol.* 1999, 29:3945；Niu等人, *Oncogene* 2002, 21:2000；Kiuchi等人, *J. Exp. Med.* 1999, 189:63；Song等人, *Oncogene* 2004, 23:8301)。活化之STAT3信號傳導直接促進癌症之惡性進展。STAT3致癌功能經由促存活蛋白，諸如存活素、Mcl-1、Bcl-2及Bcl-XL起作用且使得防止細胞凋亡(Real等人, *Oncogene* 2002, 21:7611；Aoki等人, *Blood* 2003, 101:1535；Epling-Burnette等人, *J. Clin. Invest.* 2001, 107:351；Nielsen等人, *Leukemia* 1999, 13:735)。阻

斷STAT3信號傳導會抑制癌細胞生長，表明STAT3為腫瘤細胞之存活或生長所必需(Alas等人, *Clin. Cancer Res.* 2003, 9:316；Aoki等人, *Blood* 2003, 101:1535；Epling-Burnette等人, *J. Clin. Invest.* 2001, 107:351；Burke等人, *Oncogene* 2001, 20:7925；Mora等人, *Cancer Res.* 2002, 62:6659；Ni等人, *Cancer Res.* 2000, 60:1225；Rahaman等人, *Oncogene* 2002, 21:8404)。

【0732】 近來的證據亦展現STAT3在調節粒線體功能及促進惡性表型之STAT3與其他蛋白(諸如NF-κB)串擾中之作用。許多人類腫瘤具有異常活性的STAT3信號傳導，且實驗模型中之研究指示具有組成性活性STAT3之腫瘤細胞及腫瘤對STAT3信號傳導調節劑有反應(Gough等人, *Science* 2009, 324:1713；Yu等人, *Nat. Rev. Cancer* 2009, 9:798；Grivennikov及Karin, *Cytokine & Growth Factor Rev.* 2010, 21:11)。

【0733】 代表性STAT抑制劑包括例如以下各者中描述及揭示之彼等：Morlacchi等人 *Future Med. Chem.* 2014, 6(7):1909；Sgrignani等人 *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19:1591；Botta等人 *Mol. Inf.* 2015, 34:689；Leung等人 *Methods* 2015, 71:38；Lavecchia等人 *Cur. Med. Chem.* 2011, 18:1；Chun等人 *Can. Lett.* 2015, 357:393；Zhang等人 *Eur. J. Med. Chem.* 2017, 125:538；Yesylevskyy等人 *J. Chem. Inf. Model.* 2016, 56:1588；Huang等人 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016, 26:5172；Gao等人 *Bioorg. Med. Chem.* 2016, 24:2549；Daka等人 *Bioorg. Med. Chem.* 2015, 23:1348；Ji等人 *Bioorg. Med. Chem.* 2016, 24:6174；Zhou等人 *Bioorg. Med. Chem.* 2017, 25:2995；及Yu等人 *J. Med. Chem.* 2017, 60:2718；Chen等人 *Med. Chem. Lett.* 2010, 1:85；該等文獻各自以全文

引用的方式併入本文中。

【0734】 如本文所用，術語「治療(treatment/treat/treating)」係指逆轉、緩解如本文所描述之疾病或病症或其一種或多種症狀，延遲其發作或抑制其進展。在一些實施例中，可在一或多種症狀已出現之後投與療法。在其他實施例中，治療可在不存在症狀之情況下投與。舉例而言，可在症狀發作之前向易感個體投與治療(例如根據症狀史及/或根據遺傳或其他易感性因素)。亦可在症狀已消退之後繼續治療，例如以預防或延遲其復發。

【0735】 提供之化合物為一或多種STAT蛋白之降解劑及/或抑制劑，且因此適用於治療與一或多種STAT蛋白之活性相關的一或多種病症。因此，在某些實施例中，本發明提供一種治療STAT1介導、STAT2介導、STAT3介導、STAT4介導、STAT5A介導、STAT5B介導或STAT6介導之病症之方法，其包含向有需要之患者投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。

【0736】 如本文所用，如本文所用之術語「STAT1介導」、「STAT2介導」、「STAT3介導」、「STAT4介導」、「STAT5A介導」、「STAT5B介導」及/或「STAT6介導」之病症、疾病及/或病況意謂其中已知一或多種STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B或STAT6或其突變體起作用之任何疾病或其他有害病況。因此，本發明之另一實施例係關於治療其中已知一或多種STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B或STAT6或其突變體起作用的一或多種疾病或減輕其嚴重程度。

【0737】 在一些實施例中，在一些實施例中，本發明提供一種治療一或多種病症、疾病及/或病況之方法，其中該病症、疾病或病況為癌

症、神經退化性病症、病毒性疾病、自體免疫疾病、發炎性病症、遺傳性病症、激素相關疾病、代謝病症、與器官移植相關之病況、免疫缺陷病症、破壞性骨病、增生性病症、傳染病、與細胞死亡相關之病況、凝血酶誘發之血小板凝集、肝病、涉及T細胞活化之病理性免疫病況、心血管病症或CNS病症。

【0738】 可根據本發明之方法治療之疾病及病況包括但不限於患者之癌症(參見例如Turkson及Jove, *Oncogene* 2000, 19:6613-6626)、糖尿病(參見例如Gurzov等人, *FEBS* 2016, 283:3002)、心血管疾病(參見例如Grote等人, *Vasc. Pharmacol.* 2005, 43:2005)、病毒性疾病(參見例如Gao等人, *J. Hepatol.* 2012, 57(2):430)、諸如狼瘡(參見例如Goropevšek等人, *Clin. Rev. Alleg. & Immun.* 2017, 52(2):164)及類風濕性關節炎(參見例如Walker及Smith, *J. Rheumat.* 2005, 32(9):1650)之自體免疫疾病、自體發炎性症候群(參見例如Rauch等人, *Jak-Stat* 2013, 2(1):e23820)、動脈粥樣硬化(參見例如Ortiz-Muñoz等人, *Arterio., Thrombo., Vasc. Bio.* 2009, 29:525)、牛皮癬(參見例如Andrés等人, Exp. Derm. 2013, 22(5):323)、過敏性病症(參見例如Oh等人, *Eur. Respir. Rev.* 2019, 19(115):46)、發炎性腸病(參見例如Sugimoto, *World J. Gastroenterol.* 2008, 14(33):5110)、發炎(參見例如Tamiya等人, *Arterio., Thrombo., Vasc. Bio.* 2011, 31:980)、急性及慢性痛風及痛風性關節炎、神經病症(參見例如Campbell, Brain Res. Rev. 2005, 48(2):166)、代謝症候群諸如AIDS及HIV之免疫缺陷病症(參見例如O'Shea等人, *N. Engl. J. Med.* 2013, 368:161)、破壞性骨病(參見例如Jatiani等人, *Genes & Can.* 2011, 1(10):979)、骨關節炎、增生性病症、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症

(Waldenström's Macroglobulinemia) (參見例如Hodge等人, *Blood* 2014, 123(7):1055)、傳染病、與細胞死亡相關之病況、涉及T細胞活化之病理免疫病況及CNS病症。在一個實施例中，人類患者係用本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑治療，其中該化合物係以可量測地降解及/或抑制一或多種STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B或STAT6或其突變體之量存在。

【0739】 本發明之化合物適用於治療選自以下之增生性疾病：良性或惡性腫瘤、實體腫瘤、腦癌、腎癌、肝癌、腎上腺癌、膀胱癌、乳癌、胃癌、胃腫瘤、卵巢癌、結腸直腸癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、陰道癌、宮頸癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、食道癌、喉癌、皮膚癌、骨癌或甲狀腺癌、肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、多發性骨髓瘤、胃腸癌(尤其為結腸癌或結腸直腸腺瘤)、頸部及頭部之腫瘤、表皮過度增生、牛皮癬、前列腺增生、瘤形成、上皮特徵之瘤形成、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮樣癌、大細胞癌、非小細胞肺癌、淋巴瘤、霍奇金氏(Hodgkins)及非霍奇金氏、乳癌、濾泡癌、未分化性瘤、乳頭狀癌、精原細胞瘤、黑素瘤、IL-1驅動病症、MyD88驅動病症、惰性多發性骨髓瘤或血液惡性腫瘤(包括白血病、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、ABC DLBCL、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)/白血病、急性淋巴細胞性白血病、B細胞前淋巴細胞白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)、脾邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤、漿細胞瘤、血管內大B細胞淋巴瘤)之燜燃。

【0740】 在一些實施例中，可根據本發明方法治療之STAT3之異常

活化為人類癌症。在一些實施例中，可根據本發明方法治療之人類癌症選自神經膠質瘤、乳癌、前列腺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、皮膚黑色素瘤及卵巢癌。在一些實施例中，異常STAT3活化亦與不同造血性惡性病之進展相關，諸如各種白血病及淋巴瘤，且STAT3在多發性骨髓瘤細胞株及源自患者骨髓之腫瘤細胞株中頻繁活化。

【0741】 在一些實施例中，本發明提供治療選自以下之癌症之方法：神經膠質瘤、乳癌、前列腺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、皮膚黑色素瘤、卵巢癌、惡性周圍神經鞘腫瘤(MPNST)、胰臟癌、非小細胞肺癌、尿道上皮癌、肝癌、膽管癌、腎癌、結腸癌、食道癌、胃癌、胃腸道基質瘤及血液惡性病，包括淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、骨髓增生性腫瘤及骨髓發育不良症候群。

【0742】 在一些實施例中，本發明提供治療JAK相關疾病之方法。在一些實施例中，JAK相關疾病為癌症，包括特徵為實體腫瘤之癌症(例如前列腺癌、腎癌、肝癌、胰臟癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸癌、甲狀腺癌、神經膠母細胞瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、卡索氏病(Castleman's disease)、子宮平滑肌肉瘤、黑色素瘤等)、血液癌(例如淋巴瘤、白血病，諸如急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)或多發性骨髓瘤)及皮膚癌，諸如皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)及皮膚B細胞淋巴瘤。實例性CTCL包括塞紮萊症候群(Sezary syndrome)及蕈樣黴菌病。

【0743】 在一些實施例中，本發明提供治療有需要之患者之三陰性乳癌的方法，其包含投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0744】 在一些實施例中，本發明提供治療有需要之患者之惡性周

邊神經鞘腫瘤(MPNST)的方法，其包含投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0745】 在一些實施例中，本發明提供治療有需要之患者之肺癌的方法，其包含投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0746】 在一些實施例中，本發明提供治療有需要之患者之結腸直腸癌的方法，其包含投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0747】 在一些實施例中，本發明提供治療有需要之患者之外周T細胞淋巴瘤的方法，其包含投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0748】 在一些實施例中，本發明提供治療有需要之患者之胰臟癌的方法，其包含投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0749】 根據本發明之化合物適用於治療發炎性或阻塞性氣管疾病，導致例如組織損傷、氣管炎症、支氣管高反應性、重塑或疾病進展之減少。本發明可適用之發炎性或阻塞性呼吸道疾病包括任何類型或成因之哮喘，包括內源性(非過敏性)哮喘及外源性(過敏性)哮喘、輕度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支氣管哮喘、運動誘發之哮喘、職業性哮喘及細菌感染後誘發之哮喘。哮喘之治療亦應理解為涵蓋治療例如小於4歲或5歲之展現喘鳴症狀且經診斷或可診斷為「喘鳴嬰兒」之個體，此為主要醫療問題之確立患者類別且現常鑑別為初期或早期哮喘患者。

【0750】 根據本發明之化合物適用於治療異種免疫疾病。該等異種免疫疾病之實例包括(但不限於)移植物抗宿主疾病、移植、輸注、全身性過敏反應、過敏(例如對植物花粉、乳膠、藥物、食品、蟲毒、動物毛髮、動物皮屑、塵蟎或蟑螂萼過敏)、I型過敏反應、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎及異位性皮炎。

【0751】 氣喘治療之預防功效將由症狀發作、例如急性氣喘或支氣管收縮發作之頻率或嚴重程度下降、肺功能改善或呼吸道高反應性改善所證明。其可進一步藉由對於其他症狀療法，諸如用於或意圖在發生症狀侵襲時限制或中止該症狀侵襲之療法，例如消炎劑或支氣管擴張劑之要求減少證明。對氣喘之預防益處可能尤其在易於「早間發作」之個體中明顯。「早間發作」為公認之哮喘症候群，係相當大百分比之哮喘患者中常見的，且特徵在於例如在上午約4點至6點之間哮喘發作，亦即哮喘在通常離任何預先投與之對症哮喘療法相當遠之時間點發作。

【0752】 本發明之化合物可用於本發明可適用之其他發炎性或阻塞性氣管疾病及病況且該等疾病及病況包括急性肺損傷(ALI)、成人/急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、慢性阻塞性肺部、氣管或肺病(COPD、COAD或COLD)，包括慢性支氣管炎或與此相關之呼吸困難、肺氣腫以及由其他藥物治療，特定言之其他吸入藥物治療所致之氣管高反應性的惡化。本發明亦適用於治療任何類型或起源之支氣管炎，包括(但不限於)急性、花生仁吸入性、卡他性(catarrhal)、格魯布性(croupus)、慢性或結核性支氣管炎。本發明可適用之進一步發炎性或阻塞性呼吸道疾病包括任何類型或成因塵肺症(一種發炎性、通常職業性肺部疾病，經常伴有呼吸道阻塞，無論慢性或是急性，且由重複吸入灰塵引起)，包括(例如)鋁質沉著病、炭末沈著病、石棉沉著病、石末沉著病、駝鳥毛塵肺、鐵末沉著病、矽肺病、菸草中毒及棉屑沉著病。

【0753】 關於其消炎活性，尤其關於對嗜伊紅血球活化之抑制，本發明之化合物亦可用於治療嗜伊紅血球相關病症，例如嗜伊紅血球增多症，尤其呼吸道之嗜伊紅血球相關病症(例如涉及肺部組織之病理性嗜伊

紅血球滲入)，包括高嗜伊紅細胞增多症，因為其影響呼吸道及/或肺；以及例如伴隨或與呂氏症候群(Loffler's syndrome)同時之呼吸道之嗜伊紅血球相關病症、嗜伊紅血球性肺炎、寄生蟲(尤其後生動物)感染(包括熱帶嗜伊紅血球增多症)、支氣管肺麴黴病、結節性多動脈炎(包括徹奇-斯全司症候群(Churg-Strauss syndrome))、嗜伊紅血球性肉芽腫及由藥物反應引起之影響呼吸道的嗜伊紅血球相關病症。

【0754】 本發明化合物亦適用於治療皮膚之發炎性或過敏性病況，例如牛皮癬、接觸性皮炎、異位性皮炎、斑禿、多形性紅斑、疱疹樣皮炎、硬皮病、白斑病、超敏性血管炎、蕁麻疹、大皰性類天疱瘡、紅斑狼瘡、全身性紅斑性狼瘡症、尋常天疱瘡、落葉型天疱瘡、副腫瘤性天疱瘡、獲得性大皰性表皮鬆懈、尋常痤瘡及其他發炎性或過敏性皮膚病況。

【0755】 本發明化合物亦可用於治療其他疾病或病況，諸如具有發炎成分之疾病或病況，例如治療眼部疾病及病況，諸如眼部過敏、結膜炎、乾燥性角膜結膜炎及春季結膜炎；影響鼻部之疾病，包括過敏性鼻炎；及自體免疫反應牽涉或具有自體免疫成分或病源學之發炎性疾病，包括自體免疫血液病症(例如溶血性貧血、再生不全性貧血、純紅血球貧血及特發性血小板減少症)；全身性紅斑狼瘡；類風濕性關節炎；多軟骨炎；硬皮病；韋格納肉牙腫病(Wegener granulamatosis)；皮肌炎；慢性活動性肝炎；重症肌無力；史蒂芬-約翰遜症候群(Steven-Johnson syndrome)；特發性口炎性腹瀉；自體免疫發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病(Crohn's disease))；大腸急躁症；乳糜瀉；牙周炎；玻璃膜病；腎病；腎小球疾病；酒精肝病；多發性硬化症；內分泌眼病變；格雷氏病(Grave's disease)；類肉瘤病；肺泡炎；慢性過敏性肺炎；多發性硬

化症；原發性膽汁性肝硬化；葡萄膜炎(前部及後部)；休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)；乾燥性角膜結膜炎及春季角膜結膜炎；肺間質纖維化；牛皮癬性關節炎；全身型幼年特發性關節炎；隱熱蛋白相關週期性症候群；腎炎；血管炎；憩室炎；間質性膀胱炎；絲球體腎炎(具有或不具有腎病症候群，例如包括特發性腎病症候群或微小變化腎病變)；慢性肉芽腫病；子宮內膜異位；鉤端螺旋體病腎病；青光眼；視網膜疾病；衰老；頭痛；疼痛；複雜區域疼痛症候群；心肥大；肌肉萎縮；分解代謝病症；肥胖；胎兒生長遲緩；高膽固醇血症；心臟病；慢性心衰竭；間皮瘤；無汗性外胚層發育不良；白塞氏病(Behcet's disease)；色素失禁症；佩吉特氏病(Paget's disease)；胰臟炎；遺傳性週期性發熱症候群；哮喘(過敏性及非過敏性、輕度、中度、重度、支氣管及運動誘發)；急性肺損傷；急性呼吸窘迫症候群；嗜伊紅血球增多症；過敏反應；全身性過敏反應；鼻竇炎；眼部過敏；二氧化矽誘發之疾病；COPD (減輕損傷、氣管發炎、支氣管高反應性、重塑或疾病進展)；肺病；囊腫性纖維化；酸誘發性肺損傷；肺高血壓；多發性神經病；白內障；與全身性硬化癥結合之肌肉發炎；包涵體肌炎；重症肌無力；甲狀腺炎；阿狄森氏病(Addison's disease)；扁平苔癬；1型糖尿病或2型糖尿病；闌尾炎；異位性皮炎；哮喘；過敏；瞼炎；細支氣管炎；支氣管炎；滑囊炎；子宮頸炎；膽管炎；膽囊炎；慢性移植排斥反應；結腸炎；結膜炎；克羅恩氏病；膀胱炎；淚腺炎；皮炎；皮肌炎；腦炎；心內膜炎；子宮內膜炎；腸炎；小腸結腸炎；上髁炎；附睪炎；筋膜炎；纖維組織炎；胃炎；腸胃炎；亨諾-許蘭紫癜(Henoch-Schonlein purpura)；肝炎；化膿性汗腺炎；免疫球蛋白A腎病；間質性肺病；喉炎；乳房炎；腦膜炎；脊髓炎心肌炎；肌炎；腎

炎；卵巢炎；睾丸炎；骨炎；耳炎；胰臟炎；腮腺炎；心包炎；腹膜炎；咽炎；胸膜炎；靜脈炎；局部肺炎；肺炎；多發性肌炎；直腸炎；前列腺炎；腎盂腎炎；鼻炎；輸卵管炎；鼻竇炎；口腔炎；滑膜炎；肌腱炎；扁桃腺炎；潰瘍性結腸炎；葡萄膜炎；陰道炎；血管炎；或外陰炎。

【0756】 在一些實施例中，本發明提供治療選自以下之自體免疫疾病的方法：全身性硬化症、特發性肺纖維化、發炎性腸病、異位性皮炎、類風濕性關節炎、移植物抗宿主疾病(急性及慢性)及其他組織纖維化疾病。

【0757】 在一些實施例中，本發明提供治療選自以下之惡性血液病的方法：LGL白血病(T及NK細胞)、皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)、外周T細胞淋巴瘤(PTCL，所有亞型，包括ALCL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、急性骨髓白血病、多發性骨髓瘤及骨髓纖維化。

【0758】 在一些實施例中，本發明提供治療有需要之患者之組織纖維化或慢性組織疾病，包括肝臟及腎臟纖維化的方法，其包含投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0759】 在一些實施例中，本發明提供治療有需要之患者特發性間質性肺炎(IIPs)，包括任何類型的肺纖維化(與類風濕性疾病(包括SSc)相關的間質性肺病或IPF自身)的方法，其包含投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0760】 在一些實施例中，可根據本發明之方法治療之發炎疾病為皮膚疾病。在一些實施例中，皮膚發炎疾病係選自接觸性皮炎、異位性皮炎、斑禿、多形性紅斑、疱疹樣皮炎、硬皮病、白斑病、超敏性血管炎、蕁麻疹、大皰性類天疱瘡、尋常天疱瘡、落葉型天疱瘡、副腫瘤性天疱

瘡、獲得性大皰性表皮鬆懈及皮膚之其他發炎性或過敏性病況。

【0761】 在一些實施例中，可根據本發明之方法治療之發炎性疾病係選自急性及慢性痛風、慢性痛風性關節炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、類風濕性關節炎、幼年型類風濕性關節炎、全身性幼年型特發性關節炎(SJIA)、隱熱蛋白相關週期症候群(CAPS)及骨關節炎。

【0762】 在一些實施例中，可根據本發明之方法治療之發炎疾病為TH17介導之疾病。在一些實施例中，TH17介導之疾病係選自全身性紅斑性狼瘡症、多發性硬化症及發炎性腸病(包括克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎)。

【0763】 在一些實施例中，可根據本發明之方法治療之發炎疾病係選自休格連氏症候群；過敏性病症；骨關節炎；諸如眼部過敏、結膜炎、乾燥性角膜結膜炎及春季結膜炎之眼病；及影響鼻部之疾病，諸如過敏性鼻炎。

【0764】 可根據本發明之方法治療之心血管病包括(但不限於)再狹窄、心肥大、動脈粥樣硬化、心肌梗塞、缺血性中風、充血性心臟衰竭、心絞痛、血管成形術後再閉塞、血管成形術後再狹窄、主動脈冠狀動脈旁路後再閉塞、主動脈冠狀動脈旁路後再狹窄、中風、暫時性局部缺血、周邊動脈閉塞症、肺栓塞及深度靜脈血塞。

【0765】 在一些實施例中，可根據本發明之方法治療之神經退化性疾病包括(但不限於)阿茲海默氏病、帕金森氏病、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病、大腦缺血及由創傷性損傷、麩胺酸神經毒性、低氧症、癲癇症、糖尿病治療、代謝症候群、肥胖、器官移植及移植物抗宿主疾病造成之神經退化性疾病。

【0766】 在一些實施例中，本發明提供治療、預防阿茲海默氏病或減輕其嚴重程度的方法，該方法包含向有需要之患者投與所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽或組合物。

【0767】 在一些實施例中，本發明提供一種治療發生通常與移植有關之疾病或病況之方法。在一些實施例中，發生通常與移植有關之疾病或病況係選自器官移植、器官移植排斥反應及移植物抗宿主疾病。

【0768】 在一些實施例中，本發明提供一種治療代謝疾病之方法。在一些實施例中，代謝疾病係選自1型糖尿病、2型糖尿病、代謝症候群及肥胖症。

【0769】 在一些實施例中，本發明提供一種治療病毒性疾病之方法。在一些實施例中，病毒感染為HIV感染。

【0770】 此外，本發明提供根據本文中之定義之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物或溶劑合物用於製備治療增生疾病、發炎疾病、阻塞性呼吸道疾病、心血管疾病、代謝疾病、神經疾病、神經退化性疾病、病毒性疾病或發生通常與移植有關之病症之藥物之用途。

組合療法

【0771】 視待治療之特定病況或疾病而定，通常投與以治療該病況之額外治療劑可與本發明之化合物及組合物組合投與。如本文所使用，通常經投與以治療特定疾病或病況之額外治療劑係稱為「適於所治療之疾病或病況」。

【0772】 在某些實施例中，與另一治療劑組合投與提供之組合，或其組合物。

【0773】 在一些實施例中，本發明提供一種治療所揭示疾病或病況

之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及同時或依序共投與有效量的一或多種額外治療劑，諸如本文所述之彼等治療劑。。在一些實施例中，方法包括共投與一種額外治療劑。在一些實施例中，方法包括共投與兩種額外治療劑。在一些實施例中，所揭示之化合物與一或多種額外治療劑之組合協同作用。

【0774】亦可與本發明之組合組合之藥劑之實例包括(但不限於)：用於阿茲海默氏病之治療，諸如Aricept®及Excelon®；用於HIV之治療，諸如利托那韋(ritonavir)；用於帕金森氏病(Parkinson's Disease)之治療，諸如L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、羅匹尼羅(ropinrole)、普拉克索(pramipexole)、溴麥角環肽(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、三己芬迪(trihexephendyl)及金剛胺；用於治療多發性硬化症(MS)之藥劑，諸如β干擾素(例如Avonex®及Rebif®)、Copaxone®及米托蒽醌(mitoxantrone)；用於哮喘之治療，諸如沙丁胺醇及Singulair®；用於治療精神分裂症之藥劑，諸如金普薩(zyprexa)、理斯必妥(risperdal)、思樂康(seroquel)及氟哌啶醇(haloperidol)；消炎劑，諸如皮質類固醇、TNF阻斷劑、IL-1 RA、硫唑嘌呤、環磷醯胺及柳氮磺胺吡啶；免疫調節及免疫抑制劑，諸如環孢素、他克莫司(tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、黴酚酸嗎啉乙酯、干擾素、皮質類固醇、環磷醯胺、硫唑嘌呤及柳氮磺胺吡啶；神經營養因子，諸如乙醯膽鹼酯酶抑制劑、MAO抑制劑、干擾素、抗驚厥劑、離子通道阻斷劑、利魯唑(riluzole)及抗帕金森氏病劑；用於治療心血管疾病之藥劑，諸如β-阻斷劑、ACE抑制劑、利尿劑、硝酸鹽、鈣離子通道阻斷劑及士他汀(statins)；用於治療肝病之藥劑，諸如皮質類固醇、消膽胺、干擾素及抗病毒劑；用於治療血液

病症之藥劑，諸如皮質類固醇、抗白血病劑及生長因子；延長或改善藥物動力學之藥劑，諸如細胞色素P450抑制劑(即代謝分解之抑制劑)及CYP3A4抑制劑(例如ketokenozole及利托那韋)，用於治療免疫缺陷病症之藥劑，諸如γ球蛋白。

【0775】 在某些實施例中，與單株抗體或siRNA治療劑組合投與本發明之組合療法或其醫藥學上可接受之組合物。

【0776】 彼等額外藥劑可與所提供之組合療法分開投與，作為多次給藥方案之一部分。或者，彼等藥劑可為單一劑型之一部分，與本發明化合物一起混合成單一組合物。若作為多次給藥方案之一部分投與，則兩種活性劑可同時、依次或彼此間隔一定時間段(通常彼此間隔在5小時以內)提供。

【0777】 如本文所使用，術語「組合(combination/combined)」及相關術語係指同時或依次投與根據本發明之治療劑。舉例而言，本發明之組合可與另一治療劑以單獨的單位劑型或共同呈單一單位劑型同時或依次投與。

【0778】 存在於本發明組合物中之其他治療劑的量將不超過通常會以包含彼治療劑作為唯一活性劑之組合物投與的量。本發明所揭示之組合物中額外治療劑之量較佳將在佔通常存在於包含該藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中之量的約50%至100%的範圍內。

【0779】 一或多種其他治療劑可與本發明之化合物或組合物分開投與，作為多劑量方案之一部分。或者，一或多種其他治療劑可為單一劑型之一部分，與本發明化合物一起在單一組合物中混合。若作為多次給藥方案投與，則一或多種其他治療劑及本發明之化合物或組合物可同時、依序

或彼此相隔一定時間段(例如彼此相隔1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、18、20、21、22、23或24小時)投與。在一些實施例中，一或多種其他治療劑及本發明之化合物或組合物係作為相隔超過24小時之多次給藥方案投與。

【0780】 在一個實施例中，本發明提供包含所提供化合物及一或多種額外治療劑之組合物。治療劑可與所提供化合物一起投與，或可在投與所提供化合物之前或之後投與。在下文中進一步詳細描述適合之治療劑。在某些實施例中，可在治療劑之前至多5分鐘、10分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時或18小時投與所提供化合物。在其他實施例中，可在治療劑之後至多5分鐘、10分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時或18小時投與所提供化合物。

【0781】 在另一實施例中，本發明提供治療發炎疾病、病症或病況之方法，其藉由向有需要之患者投與所提供化合物及一或多種額外治療劑。此類額外治療劑可為小分子或重組生物藥劑且包括例如乙醯胺苯酚；非類固醇消炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、依託度酸(etodolac) (Lodine®)及塞內昔布(celecoxib)、秋水仙鹼(colchicine) (Colcrys®)；皮質類固醇，諸如潑尼松(prednisone)、潑尼龍(prednisolone)、甲基潑尼龍(methylprednisolone)、氫化可的松(hydrocortisone)及其類似物、丙磺舒(probenecid)、別嘌呤醇(allopurinol)、非布司他(febuxostat) (Uloric®)、

柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)；抗瘧疾藥，諸如羥基氯奎(hydroxychloroquine) (Plaquenil®)及氯奎寧(chloroquine)(Aralen®)、甲胺喋呤(Rheumatrex®)；金鹽，諸如硫代葡萄糖金(Solganal®)、硫代蘋果酸金(Myochrysine®)及金諾芬(Ridaura®)、D-青黴胺(Depen®或Cuprimine®)、硫唑嘌呤(Imuran®)、環磷醯胺(Cytoxan®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、環孢靈(Sandimmune®)、來氟米特(Arava®)；及「抗TNF」藥劑，諸如依那西普(etanercept) (Enbrel®)、英利昔單抗(infliximab) (Remicade®)、戈利木單抗(golimumab) (Simponi®)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol) (Cimzia®)及阿達木單抗(adalimumab) (Humira®)；「抗IL-1」藥劑，諸如阿那白滯素(anakinra) (Kineret®)及利納西普(rilonacept) (Arcalyst®)、康納單抗(canakinumab) (Ilaris®)；抗Jak抑制劑，諸如托法替尼(tofacitinib)；抗體，諸如利妥昔單抗(Rituxan®)；「抗T細胞」藥劑，諸如阿巴西普(abatacept) (Orencia®)；「抗IL-6」藥劑，諸如托西利單抗(tocilizumab) (Actemra®)、雙氯芬酸(diclofenac)、可的松(cortisone)、玻尿酸(Synvisc®或Hyalgan®)；單株抗體，諸如他尼珠單抗(tanezumab)；抗凝血劑，諸如肝素(Calcinparine®或Liquaemin®)及華法林(warfarin) (Coumadin®)；止瀉藥，諸如苯乙哌啶(Lomotil®)及洛哌丁胺(Imodium®)；膽酸結合劑，諸如消膽胺、阿洛司瓊(alosetron) (Lotronex®)、魯比前列酮(lubiprostone) (Amitiza®)；輕瀉劑(laxatives)，諸如氧化鎂乳劑、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®及Senokot®；抗膽鹼激導性劑或鎮痙劑，諸如雙環維林(dicyclomine) (Bentyl®)、Singulair®；β-2促效劑，諸如沙丁胺醇

(albuterol) (Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(levalbuterol) (Xopenex®)、間羥異丙腎上腺素(metaproterenol) (Alupent®)、乙酸吡布特羅(pirbuterol acetate) (Maxair®)、硫酸間羥叔丁腎上腺素(terbutaline sulfate) (Brethaire®)、羥萘甲酸沙美特羅(salmeterol xinafoate) (Serevent®)及福莫特羅(formoterol) (Foradil®)；抗膽鹼激導性劑，諸如異丙托溴銨(ipratropium bromide) (Atrovent®)及噻托銨(tiotropium) (Spiriva®)；吸入型皮質類固醇，諸如二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate) (Beclovent®、Qvar®及Vanceril®)、曲安奈德(triamcinolone acetonide) (Azmacort®)、糠酸莫米松(mometasone) (Asthmanex®)、布地奈德(budesonide) (Pulmocort®)及氟尼縮松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®、Dulera®、色甘酸鈉(Intal®)；甲基黃嘌呤，諸如茶鹼(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)及胺茶鹼；IgE抗體，諸如奧馬珠單抗(omalizumab) (Xolair®)；核苷逆轉錄酶抑制劑，諸如齊多夫定(zidovudine) (Retrovir®)、阿巴卡韋(abacavir) (Ziagen®)、阿巴卡韋/拉米夫定(abacavir/lamivudine) (Epzicom®)、阿巴卡韋/拉米夫定/齊多夫定(abacavir/lamivudine/zidovudine) (Trizivir®)、地達諾新(didanosine) (Videx®)、安卓西他賓(emtricitabine) (Emtriva®)、拉米夫定(lamivudine) (Epivir®)、拉米夫定/齊多夫定(lamivudine/zidovudine) (Combivir®)、司他夫定(stavudine) (Zerit®)及紮西他濱(zalcitabine) (Hivid®)；非核苷類逆轉錄酶抑制劑，諸如地拉韋啶(delavirdine) (Rescriptor®)、依法韋侖(efavirenz) (Sustiva®)、奈韋拉平(nevirapine) (Viramune®)及依曲韋林(etravirine) (Intelence®)；核苷酸逆轉錄酶抑制

劑，諸如田諾弗(tenofovir) (Viread®)；蛋白酶抑制劑，諸如安普那韋(amprenavir) (Agenerase®)、阿紮那韋(atazanavir) (Reyataz®)、地瑞那韋(darunavir) (Prezista®)、夫沙那韋(fosamprenavir) (Lexiva®)、茚地那韋(indinavir) (Crixivan®)、咯匹那韋(lopinavir)及利托那韋(ritonavir) (Kaletra®)、奈非那韋(nelfinavir) (Viracept®)、利托那韋(ritonavir) (Norvir®)、沙奎那韋(saquinavir) (Fortovase®或Invirase®)及替拉那韋(tipranavir) (Aptivus®)；進入抑制劑，諸如恩夫韋地(enfuvirtide) (Fuzeon®)及馬拉維若(maraviroc) (Selzentry®)；整合酶抑制劑，諸如雷特格韋(raltegravir) (Isentress®)、小紅莓(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、硼替佐米(bortezomib) (Velcade®)及地塞米松(Decadron®)以及來那度胺(Revlimid®)；或其任何組合。

【0782】在另一實施例中，本發明提供治療痛風之方法，其包含向有需要之患者投與所提供化合物及選自以下之一或多種額外治療劑：非類固醇消炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布、秋水仙鹼(Colcrys®)、皮質類固醇(諸如潑尼松、潑尼龍、甲潑尼龍、氫皮質酮及其類似物)、丙磺舒、安樂普利諾及非布司他(Uloric®)。

【0783】在另一實施例中，本發明提供一種治療類風濕性關節炎之方法，其包含向有需要之患者投與所提供化合物及選自以下之一或多種額外治療劑：非類固醇消炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布；皮質類固醇，諸如潑尼松、潑尼松龍、甲基潑尼松龍、氫化可體松及其類似物；柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)；抗瘧疾藥，諸如羥氯奎寧(Plaquenil®)及氯奎寧

(Aralen®)；甲胺喋呤(Rheumatrex®)；金鹽，諸如金硫代葡萄糖(Solganal®)、硫代蘋果酸金(Myochrysine®)及金諾芬(Ridaura®)；D-青黴胺(Depen®或Cuprimine®)；硫唑嘌呤(Imuran®)；環磷醯胺(Cytoxan®)；苯丁酸氮芥(Leukeran®)；環孢靈(Sandimmune®)；來氟米特(Arava®)及「抗-TNF」劑；諸如依那西普(Enbrel®)、英利昔單抗(Remicade®)、戈利木單抗(Simponi®)聚乙二醇化賽妥珠單抗(Cimzia®)及阿達木單抗(Humira®)；「抗-IL-1」劑，諸如阿那白滯素(Kineret®)及利納西普(Arcalyst®)；抗體，諸如利妥昔單抗(Rituxan®)；「抗-T細胞」劑，諸如阿巴西普(Orencia®)及「抗-IL-6」劑，諸如托西利單抗(Actemra®)。

【0784】在一些實施例中，本發明提供一種治療骨關節炎之方法，其包含向有需要之患者投與所提供化合物及選自以下之一或多種額外治療劑：乙醯胺苯酚；非類固醇消炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布；雙氯芬酸；可的松；玻尿酸(Synvisc®或Hyalgan®)及單株抗體，諸如他尼珠單抗。

【0785】在一些實施例中，本發明提供治療狼瘡之方法，其包含向有需要之患者投與所提供化合物及選自以下之一或多種額外治療劑：乙醯胺苯酚；非類固醇消炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布；皮質類固醇，諸如潑尼松、潑尼龍、甲潑尼龍、氫皮質酮及其類似物；抗瘧疾藥，諸如羥基氯奎(Plaquenil®)及氯奎(Aralen®)；環磷醯胺(Cytoxan®)；甲胺喋呤(Rheumatrex®)；硫唑嘌呤(Imuran®)；及抗凝血劑，諸如肝素(Calcinparine®或Liquaemin®)及華法林(Coumadin®)。

【0786】在一些實施例中，本發明提供一種治療發炎性腸病之方法，其包含向有需要之患者投與所提供化合物及選自以下之一或多種額外治療劑：美沙拉嗪(mesalamine)(Asacol®)；柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)；止瀉藥，諸如苯乙哌啶(Lomotil®)及洛哌丁胺(Imodium®)；膽酸結合劑，諸如消膽胺；阿洛司瓊(Lotronex®)；魯比前列酮(Amitiza®)；輕瀉劑，諸如氧化鎂乳劑、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®及Senokot®；及抗膽鹼激導性劑或鎮痙劑，諸如雙環維林(Bentyl®)；抗-TNF療法；類固醇；及抗生素，諸如甲硝噠唑(Flagyl)或環丙沙星(ciprofloxacin)。

【0787】在一些實施例中，本發明提供一種治療哮喘之方法，包含向有需要之患者投與所提供化合物及選自以下之一或多種額外治療劑：Singulair®；β-2促效劑，諸如沙丁胺醇(Ventolin® HFA，Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、間羥異丙腎上腺素(Alupent®)、乙酸吡布特羅(Maxair®)、硫酸特布他林(Brethaire®)、羥萘甲酸沙美特羅(Serevent®)及福莫特羅(Foradil®)；抗膽鹼能劑，諸如異丙托溴銨(Atrovent®)及噻托銨(Spiriva®)；吸入性皮質類固醇，諸如潑尼松、潑尼松龍、二丙酸倍氯米松(Beclovent®、Qvar®及Vanceril®)、曲安奈德(Azmacort®)、莫米松(Asthmanex®)、布地奈德(Pulmocort®)、氟尼縮松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®及Dulera®；色甘酸鈉(Intal®)；甲基黃嘌呤，諸如茶鹼(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)及胺茶鹼；及IgE抗體，諸如奧馬珠單抗(Xolair®)。

【0788】在一些實施例中，本發明提供一種治療COPD之方法，包

含向有需要之患者投與所提供化合物及選自以下之一或多種額外治療劑：β-2促效劑，諸如沙丁胺醇(Ventolin® HFA，Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、間羥異丙腎上腺素(Alupent®)、乙酸吡布特羅(Maxair®)、硫酸特布他林(Brethaire®)、羥萘甲酸沙美特羅(Serevent®)及福莫特羅(Foradil®)；抗膽鹼能劑，諸如異丙托溴銨(Atrovent®)及噻托銨(Spiriva®)；甲基黃嘌呤，諸如茶鹼(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)及胺茶鹼；吸入性皮質類固醇，諸如潑尼松、潑尼松龍、二丙酸倍氯米松(Beclovent®、Qvar®及Vanceril®)、曲安奈德(Azmacort®)、莫米松(Asthmanex®)、布地奈德(Pulmocort®)、氟尼縮松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®及Dulera®。

【0789】在一些實施例中，本發明提供一種治療HIV之方法，包含向有需要之患者投與所提供化合物及選自以下之一或多種額外治療劑：核苷逆轉錄酶抑制劑，諸如齊多夫定(Retrovir®)、阿巴卡韋(Ziagen®)、阿巴卡韋/拉米夫定(Epzicom®)、阿巴卡韋/拉米夫定/齊多夫定(Trizivir®)、地達諾新(Videx®)、恩曲他濱(Emtriva®)、拉米夫定(Epivir®)、拉米夫定/齊多夫定(Combivir®)、司他夫定(Zerit®)及紮西他濱(Hivid®)；非核苷逆轉錄酶抑制劑，諸如地拉韋啶(Rescriptor®)、依法韋侖(Sustiva®)、奈韋拉平(Viramune®)及依曲韋林(Intelence®)；核苷酸逆轉錄酶抑制劑，諸如泰諾福韋(Viread®)；蛋白酶抑制劑，諸如安普那韋(Agenerase®)、阿紮那韋(Reyataz®)、地瑞那韋(Prezista®)、夫沙那韋(Lexiva®)、茚地那韋(Crixivan®)、洛匹那韋及利托那韋(Kaletra®)、奈非那韋(Viracept®)、利托那韋(Norvir®)、沙奎那韋(Fortovase®或Invirase®)及替拉那韋(Aptivus®)；進入抑制劑，諸如恩夫韋地

(Fuzeon®)及馬拉維若(Selzentry®)；整合酶抑制劑，諸如雷特格韋(Isentress®)，及其組合。

【0790】 在另一實施例中，本發明提供一種治療血液學惡性病之方法，其包含向有需要之患者投與所提供化合物及選自以下之一或多種額外治療劑：利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytoxan®)、小紅莓(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、潑尼松、刺蝟信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/pan-JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑及其組合。

【0791】 在另一實施例中，本發明提供一種治療實體腫瘤之方法，其包含向有需要之患者投與所提供化合物及選自以下之一或多種額外治療劑：利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytoxan®)、小紅莓(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、強的松、刺蝟信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/pan-JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑及其組合。

【0792】 在另一實施例中，本發明提供一種治療血液學惡性病之方法，其包含向有需要之患者投與所提供化合物及刺蝟(Hh)信號傳導路徑抑制劑。在一些實施例中，血液學惡性病為DLBCL (Ramirez等人「Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma」 Leuk. Res. (2012), 7月17日在線公佈，且以全文引用的方式併入本文中)。

【0793】 在另一實施例中，本發明提供一種治療瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之方法，其包含向有需要之患者投與所提供化合物及選自以下之一或多種額外治療劑：利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺

(Cytoxan®)、小紅莓(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、強的松、刺蝟信號傳導抑制劑及其組合。

【0794】在另一實施例中，本發明提供一種治療多發性骨髓瘤之方法，其包含向有需要之患者投與所提供化合物及選自以下之一或多種額外治療劑：硼替佐米(Velcade®)及地塞米松(Decadron®)、刺蝟信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/pan-JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑以及來那度胺(Revlimid®)。

【0795】在另一實施例中，本發明提供一種治療瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症之方法，其包含向有需要之患者投與所提供化合物及選自以下之一或多種額外治療劑：苯丁酸氮芥(Leukeran®)、環磷醯胺(Cytoxan®，Neosar®)、氟達拉賓(Fludara®)、克拉屈濱(Leustatin®)、利妥昔單抗(Rituxan®)、刺蝟信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/pan-JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑及SYK抑制劑。

【0796】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為刺蝟路徑之拮抗劑。可用於本發明中之經批准刺蝟路徑抑制劑包括索尼得吉(sonidegib)(Odomzo®，Sun Pharmaceuticals)；及維莫德吉(vismodegib)(Erivedge®，Genentech)，皆用於治療基底細胞癌。

【0797】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制劑。在一些實施例中，PARP抑制劑選自奧拉帕尼(olaparib)(Lynparza®，AstraZeneca)；蘆卡帕尼(rucaparib)(Rubraca®，Clovis Oncology)；尼拉帕尼(niraparib)(Zejula®，Tesaro)；拉唑帕尼(talazoparib)(MDV3800/BMN 673/LT00673，Medivation/Pfizer/Biomarin)；維利帕尼(veliparib)(ABT-888，

AbbVie)；及BGB-290 (BeiGene, Inc.)。

【0798】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑。在一些實施例中，HDAC抑制劑選自伏立諾他(vorinostat)(Zolinza®，Merck)；羅米地辛(romidepsin)(Istodax®，Celgene)；帕比司他(panobinostat)(Farydak®，Novartis)；貝林司他(belinostat)(Beleodaq®，Spectrum Pharmaceuticals)；恩替司他(entinostat)(SNDX-275，Syndax Pharmaceuticals)(NCT00866333)；以及西達本胺(chidamide)(Epidaza®，HBI-8000，Chipscreen Biosciences, China)。

【0799】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑係CDK抑制劑，諸如CDK4/CDK6抑制劑。在一些實施例中，CDK 4/6抑制劑選自帕柏西利(palbociclib) (Ibrance®，Pfizer)；利波西利(ribociclib) (Kisqali®，Novartis)；阿貝西利(abemaciclib) (Ly2835219，Eli Lilly)；及曲拉西利(trilaciclib) (G1T28，G1 Therapeutics)。

【0800】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為葉酸抑制劑。適用於本發明之經批准葉酸抑制劑包括培美曲塞(pemetrexed) (Alimta®，Eli Lilly)。

【0801】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為CC趨化因子受體4 (CCR4)抑制劑。可用於本發明之正在研究的CCR4抑制劑包括莫格利珠單抗(mogamulizumab) (Poteligeo®，Kyowa Hakko Kirin，Japan)。

【0802】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為異檸檬酸去氫酶(IDH)抑制劑。可用於本發明中之正在研究之IDH抑制劑包括AG120 (Celgene；NCT02677922)；AG221 (Celgene，NCT02677922；

NCT02577406)；BAY1436032 (Bayer，NCT02746081)；IDH305 (Novartis，NCT02987010)。

【0803】在一些實施例中，一或多種其他治療劑係精胺酸酶抑制劑。可用於本發明中之正在研究之精胺酸酶抑制劑包括AEB1102 (聚乙二醇化重組精胺酸酶，Aeglea Biotherapeutics)，其正在針對急性骨髓白血病及骨髓發育不良症候群(NCT02732184)及實體腫瘤(NCT02561234)之1期臨床試驗中進行研究；及CB-1158 (Calithera Biosciences)。

【0804】在一些實施例中，一或多種其他治療劑係麩醯胺酸酶抑制劑。可用於本發明中之正在研究之麩醯胺酸酶抑制劑包括CB-839 (Calithera Biosciences)。

【0805】在一些實施例中，一或多種其他治療劑係結合至腫瘤抗原，亦即，在腫瘤細胞之細胞表面上表現之蛋白質的抗體。可用於本發明中的結合至腫瘤抗原之經批准抗體包括利妥昔單抗(rituximab) (Rituxan®，Genentech/BiogenIdec)；奧伐木單抗(ofatumumab) (抗CD20，Arzerra®，GlaxoSmithKline)；奧比珠單抗(obinutuzumab) (抗CD20，Gazyva®，Genentech)；替伊莫單抗(ibritumomab) (抗CD20及釔-90，Zevalin®，Spectrum Pharmaceuticals)；達雷木單抗(daratumumab) (抗CD38，Darzalex®，Janssen Biotech)；迪奴圖單抗(dinutuximab) (抗糖脂GD2，Unituxin®，United Therapeutics)；曲妥珠單抗(trastuzumab) (抗HER2，Herceptin®，Genentech)；曲妥珠單抗-美坦新結合物(ado-trastuzumab emtansine) (抗HER2，與美坦新融合，Kadcyla®，Genentech)；及帕妥珠單抗(pertuzumab) (抗HER2，Perjeta®，Genentech)；以及本妥昔單抗維多汀(brentuximab vedotin) (抗CD30藥物

結合物，Adcetris®，Seattle Genetics)。

【0806】在一些實施例中，一或多種其他治療劑係拓樸異構酶抑制劑。可用於本發明的經批准之拓樸異構酶抑制劑包括伊立替康(irinotecan) (Onivyde®，Merrimack Pharmaceuticals)；拓朴替康(topotecan) (Hycamtin®，GlaxoSmithKline)。可用於本發明中之正在研究之拓樸異構酶抑制劑包括匹蒽醌(pixantrone) (Pixuvri®，CTI Biopharma)。

【0807】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為抗凋亡蛋白抑制劑，諸如BCL-2。可用於本發明中之經批准抗細胞凋亡劑包括維奈托克(venetoclax) (Venclexta®，AbbVie/Genentech)及布林莫單抗(blinatumomab) (Blincyto®，Amgen)。已經受臨床測試且可用於本發明中之靶向凋亡蛋白之其他治療劑包括納維托克(navitoclax) (ABT-263，Abbott)，一種BCL-2抑制劑(NCT02079740)。

【0808】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為雄激素受體抑制劑。適用於本發明之經批准雄激素受體抑制劑包括恩雜魯胺(enzalutamide) (Xtandi®，Astellas/Medivation)；經批准之雄激素合成抑制劑包括阿比特龍(abiraterone) (Zytiga®，Centocor/Ortho)；經批准之促性腺激素釋放激素(GnRH)受體拮抗劑(地加瑞克(degaralix)，Firmagon®，Ferring Pharmaceuticals)。

【0809】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，其干擾雌激素之合成或活性。可用於本發明中之經批准SERM包括雷諾昔芬(raloxifene) (Evista®，Eli Lilly)。

【0810】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為骨骼再吸收抑制

劑。抑制骨骼再吸收之經批准治療劑為德諾單抗(Denosumab) (Xgeva®，Amgen)，一種與RANKL結合、防止與其受體RAN結合、發現於蝕骨細胞、其前體及蝕骨細胞樣巨細胞之表面上的抗體，其調節具有骨性轉移之實體腫瘤中之骨骼病理學。抑制骨骼再吸收之其他經批准治療劑包括雙膦酸鹽，諸如唑來膦酸(Zometa®，Novartis)。

【0811】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為兩種主要p53抑制蛋白，MDMX與MDM2之間的相互作用之抑制劑。可用於本發明中之正在研究的p53抑制蛋白之抑制劑包括ALRN-6924 (Aileron)，一種等位地結合至MDMX及MDM2且破壞MDMX及MDM2與p53之相互作用的切段肽。ALRN-6924當前正在針對AML、晚期骨髓發育不良症候群(MDS)及周邊T細胞淋巴瘤(PTCL) (NCT02909972；NCT02264613)之治療的臨床試驗中進行評估。

【0812】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為轉型生長因子-β(TGF-β或TGFß)之抑制劑。可用於本發明中的正在研究之TGF-β蛋白抑制劑包括NIS793 (Novartis)，一種在臨床中針對包括乳癌、肺癌、肝細胞癌、結腸直腸癌、胰臟癌、前列腺癌及腎癌在內之各種癌症之治療進行測試的抗TGF-β抗體(NCT 02947165)。在一些實施例中，TGF-β蛋白抑制劑為福萊索單抗(fresolimumab) (GC1008；Sanofi-Genzyme)，其正針對黑素瘤(NCT00923169)、腎細胞癌(NCT00356460)及非小細胞肺癌(NCT02581787)進行研究。另外，在一些實施例中，額外治療劑為TGF-β捕集劑，諸如Connolly等人(2012) Int'l J. Biological Sciences 8:964-978中所述之TGF-β捕集劑。當前在針對實體腫瘤治療進行之臨床試驗中的一種治療性化合物為M7824 (Merck KgaA-先前為MSB0011459X)，其為一

種雙特異性抗PD-L1/TGFß捕集化合物(NCT02699515)；以及(NCT02517398)。M7824包含針對與人類TGF-β受體II細胞外域融合之PD-L1的完全人類IgG1抗體，其用作TGFβ「捕集劑」。

【0813】在一些實施例中，一或多種其他治療劑選自格雷巴土木單抗維多汀(glembatumumab vedotin)-單甲基奧瑞他汀E (monomethyl auristatin E，MMAE)(Celldex)，一種連接至細胞毒性MMAE之抗糖蛋白NMB(gpNMB)抗體(CR011)。gpNMB為由與癌症細胞之轉移能力相關的多個腫瘤類型過度表現之蛋白質。

【0814】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為抗增生化合物。此類抗增生化合物包括(但不限於)：檢查點抑制劑；芳香酶抑制劑；抗雌激素；拓樸異構酶I抑制劑；拓樸異構酶II抑制劑；微管活性化合物；烷化化合物；組蛋白脫乙醯基酶抑制劑；誘導細胞分化過程之化合物；環加氧酶抑制劑；MMP抑制劑；mTOR抑制劑；抗贅生性抗代謝物；鉑化合物；靶向/降低蛋白質或脂質激酶活性之化合物及其他抗血管生成化合物；靶向、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶之活性之化合物；高那瑞林促效劑(gonadorelin agonist)；抗雄激素；甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；雙膦酸鹽；生物反應調節劑；抗增生性抗體；肝素酶抑制劑；Ras致癌同功異型物之抑制劑；端粒酶抑制劑；蛋白酶體抑制劑；用於治療血液科惡性病之化合物；靶向、降低或抑制Flt-3之活性之化合物；Hsp90抑制劑，諸如來自Conforma Therapeutics之17-AAG (17-烯丙基胺基格爾德黴素，NSC330507)、17-DMAG (17-二甲基胺基乙基胺基-17-去甲氧基-格爾德黴素，NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010；替莫唑胺(Temodal®)；紡錘體驅動蛋白抑制劑，

諸如來自GlaxoSmithKline之SB715992或SB743921，或來自CombinatoRx之噴他脒(pentamidine)/氯丙嗪；MEK抑制劑，諸如來自Array BioPharma之ARRY142886、來自AstraZeneca之AZd6244、來自Pfizer之PD181461及甲醯四氫葉酸(leucovorin)。

【0815】在一些實施例中，本發明提供一種治療阿茲海默氏病之方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物及選自以下之一或多種額外治療劑：多奈哌齊(Aricept®)、雷斯替明(Excelon®)、加蘭他敏(Razadyne®)、他可林(Cognex®)及美金剛(Namenda®)。

【0816】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為紫杉烷(taxane)化合物，其引起微管之破壞，此係細胞分裂所必需的。在一些實施例中，紫杉烷化合物選自太平洋紫杉醇(Taxol®，Bristol-Myers Squibb)、多烯紫杉醇(Taxotere®，Sanofi-Aventis；Docefrez®，Sun Pharmaceutical)、白蛋白結合型太平洋紫杉醇(Abraxane®；Abraxis/Celgene)、卡巴利他索(cabazitaxel)(Jevtana®，Sanofi-Aventis)及SID530 (SK Chemicals, Co.)(NCT00931008)。

【0817】在一些實施例中，一或多種其他治療劑係核苷抑制劑，或干擾正常DNA合成、蛋白質合成、細胞複製或以其他方式抑制快速增殖之細胞的治療劑。

【0818】在一些實施例中，核苷抑制劑選自曲貝替定(trabectedin)(胍烷基化劑；Yondelis®，Janssen Oncology)；氮芥(mechlorethamine)(烷基化劑；Valchlor®，Aktelion Pharmaceuticals)；長春新鹼(vincristine)(Oncovin®，Eli Lilly；Vincasar®，Teva Pharmaceuticals；Marqibo®，Talon Therapeutics)；替莫唑胺

(temozolomide)(烷基化劑5-(3-甲基三氮烯-1-基)-咪唑-4-甲醯胺(MTIC)之前藥；TemodaR®，Merck)；阿糖胞苷注射劑(ara-C，抗代謝胞嘧啶核苷類似物；Pfizer)；洛莫司汀(lomustine)(烷基化劑，CeeNU®，Bristol-Myers Squibb；Gleostine®，NextSource Biotechnology)；阿紮胞苷(azacitidine)(胞苷之嘧啶核苷類似物；Vidaza®，Celgene)；高三尖杉酯鹼(omacetaxine mepesuccinate)(三尖杉鹼酯)(蛋白質合成抑制劑，Synribo®；Teva Pharmaceuticals)；天冬醯胺酶菊伊文氏桿菌(*Erwinia chrysanthemi*)(用於耗盡天冬醯胺之酶，Elspar®，Lundbeck；Erwinaze®，EUSA Pharma)；甲磺酸艾瑞布林(eribulin mesylate)(微管抑制劑，基於微管蛋白之抗有絲分裂劑，Halaven®，Eisai)；卡巴他賽(cabazitaxel)(微管抑制劑，基於微管蛋白之抗有絲分裂劑，Jevtana®，Sanofi-Aventis)；卡培他濱(capacetrine)(胸苷酸合成酶抑制劑，Xeloda®，Genentech)；苯達莫司汀(bendamustine)(雙功能甲氮芥衍生物，被認為形成股間DNA交聯，Treanda®，Cephalon/Teva)；伊沙匹隆(ixabepilone)(埃坡黴素B(epothilone B)之半合成類似物，微管抑制劑，基於微管蛋白之抗有絲分裂劑，Ixempra®，Bristol-Myers Squibb)；奈拉濱(nelarabine)(脫氧鳥苷類似物之前藥，核苷代謝抑制劑，Arranon®，Novartis)；氯法拉濱(clorafabine)(核糖核苷酸還原酶抑制劑之前藥，脫氧胞苷之競爭性抑制劑，Clolar®，Sanofi-Aventis)；以及曲氟尿苷(trifluridine)及替吡嘧啶(tipiracil)(基於胸苷之核苷類似物及胸苷磷酸化酶抑制劑，Lonsurf®，Taiho Oncology)。

【0819】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為激酶抑制劑或VEGF-R拮抗劑。適用於本發明之經批准VEGF抑制劑及激酶抑制劑包

括：貝伐單抗(bevacizumab)(Avastin®，Genentech/Roche)，一種抗VEGF單株抗體；雷莫蘆單抗(ramucirumab)(Cyramza®，Eli Lilly)，一種抗VEGFR-2抗體；及塞維-阿柏西普(ziv-aflibercept)，亦稱為VEGF Trap (Zaltrap®; Regeneron/Sanofi)。VEGFR抑制劑，諸如瑞戈非尼(regorafenib) (Stivarga®, Bayer)；凡德他尼(vandetanib) (Caprelsa®, AstraZeneca)；阿西替尼(axitinib) (Inlyta®, Pfizer)；以及樂伐替尼(lenvatinib) (Lenvima®, Eisai)；Raf抑制劑，諸如索拉非尼(sorafenib) (Nexavar®, Bayer AG and Onyx)；達拉非尼(dabrafenib) (Tafinlar®, Novartis)；及維羅非尼(vemurafenib) (Zelboraf®, Genentech/Roche)；MEK抑制劑，諸如卡比替尼(cobimetanib) (Cotellic®, Exelexis/Genentech/Roche)；曲美替尼(trametinib) (Mekinist®, Novartis)；Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑，諸如伊馬替尼(imatinib) (Gleevec®, Novartis)；尼羅替尼(nilotinib) (Tasigna®, Novartis)；達沙替尼(dasatinib) (Sprycel®, BristolMyersSquibb)；伯舒替尼(bosutinib) (Bosulif®, Pfizer)；及普納替尼(ponatinib) (Inclusig®, Ariad Pharmaceuticals)；Her2及EGFR抑制劑，諸如吉非替尼(gefitinib) (Iressa®, AstraZeneca)；埃羅替尼(erlotinib) (Tarceeva®, Genentech/Roche/Astellas)；拉帕替尼(lapatinib) (Tykerb®, Novartis)；阿法替尼(afatinib) (Gilotrif®, Boehringer Ingelheim)；奧希替尼(osimertinib) (靶向活化EGFR，Tagrisso®, AstraZeneca)；及布加替尼(brigatinib) (Alunbrig®, Ariad Pharmaceuticals)；c-Met及VEGFR2抑制劑，諸如卡博替尼(cabozanitib) (Cometriq®, Exelexis)；以及多重激酶抑制劑，諸如舒尼替尼(sunitinib) (Sutent®, Pfizer)；帕唑帕尼(pazopanib)

(Votrient®, Novartis)；ALK抑制劑，諸如克卓替尼(crizotinib) (Xalkori®, Pfizer)；色瑞替尼(ceritinib) (Zykadia®, Novartis)；及艾樂替尼(alectinib) (Alecenza®, Genentech/Roche)；布魯頓氏酪胺酸激酶抑制劑(Bruton's tyrosine kinase inhibitor)，諸如依魯替尼(ibrutinib) (Imbruvica®, Pharmacyclics/Janssen)；以及Flt3受體抑制劑，諸如米哚妥林(midostaurin) (Rydapt®, Novartis)。

【0820】處於研發中且可用於本發明中之其他激酶抑制劑及VEGF-R拮抗劑包括替沃紮尼(tivozanib) (Aveo Pharmaecuticals)；凡塔藍尼(vatalanib) (Bayer/Novartis)；魯西坦布(lucitanib) (Clovis Oncology)；多韋替尼(dovitinib) (TKI258, Novartis)；西奧羅尼(Chiauanib) (Chipscreen Biosciences)；CEP-11981 (Cephalon)；立尼法尼(linifanib) (Abbott Laboratories)；來那替尼(neratinib) (HKI-272, Puma Biotechnology)；拉多替尼(radotinib) (Supect®, IY5511, Il-Yang Pharmaceuticals, S. Korea)；盧佐替尼(ruxolitinib) (Jakafi®, Incyte公司)；PTC299 (PTC Therapeutics)；CP-547,632 (Pfizer)；弗雷替尼(foretinib) (Exelexis, GlaxoSmithKline)；喹雜替尼(quizartinib) (Daiichi Sankyo)及莫替沙尼(motesanib) (Amgen/Takeda)。

【0821】在另一實施例中，本發明提供一種治療器官移植排斥反應或移植物抗宿主疾病之方法，其包含向有需要之患者投與所提供化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：類固醇、環孢素、FK506、雷帕黴素、刺蝟信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/pan-JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑及SYK抑制劑。

【0822】在另一實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕疾病嚴

重程度的方法，其包含向有需要之患者投與所提供化合物及BTK抑制劑，其中疾病選自發炎性腸病、關節炎、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、血管炎、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、骨關節炎、斯蒂爾氏病(Still's disease)、幼年型關節炎、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、奧德氏甲狀腺炎(Ord's thyroiditis)、格雷夫氏病(Graves' disease)、自體免疫甲狀腺炎、休格連氏症候群、多發性硬化症、全身性硬化症、神經萊姆病(Lyme neuroborreliosis)、格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、急性播散性腦脊髓炎、阿狄森氏病(Addison's disease)、斜視眼陣攣肌陣攣症候群、僵直性脊椎病、抗磷脂抗體症候群、再生不全性貧血、自體免疫肝炎、自體免疫胃炎、惡性貧血、乳糜瀉、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、特發性血小板減少性紫癜、視神經炎、硬皮病、原發性膽汁性肝硬化、萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、顳動脈炎、溫自體免疫溶血性貧血、韋格納氏肉芽腫病、牛皮癬、普禿、白塞氏病、慢性疲勞、自主神經失調、膜性腎小球腎病、子宮內膜異位、間質性膀胱炎、尋常性天疱瘡、大皰性類天疱瘡、神經肌強直、硬皮病、外陰疼痛、過度增生性疾病、移植器官或組織排斥反應、後天免疫缺乏症候群(AIDS，亦稱為HIV)、1型糖尿病、移植物抗宿主疾病、移植、輸血、全身性過敏反應、過敏(例如對植物花粉、乳膠、藥物、食物、昆蟲毒物、動物毛髮、動物皮屑、塵蟎或蟑螂萼過敏)、I型超敏反應、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎及異位性皮炎、哮喘、闌尾炎、異位性皮炎、哮喘、過敏、瞼炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、慢性移植排斥反應、結腸炎、結膜炎、

克羅恩氏病、膀胱炎、淚腺炎、皮炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髁炎、附睪炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、腸胃炎、亨諾-許蘭紫癜、肝炎、化膿性汗腺炎、免疫球蛋白A腎病、間質性肺病、喉炎、乳房炎、腦膜炎、脊髓炎心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、局部肺炎、肺炎、多發性肌炎、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、鼻竇炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、陰道炎、血管炎或外陰炎、B細胞增生性病症，例如瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病、急性淋巴細胞白血病、B細胞前淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤/瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、脾邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤(亦稱為漿細胞骨髓瘤)、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、漿細胞瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病或淋巴瘤樣肉芽腫病、乳癌、前列腺癌或肥大細胞癌(例如肥胖細胞瘤、肥大細胞白血病、肥大細胞肉瘤、全身性肥大細胞增多症)、骨癌、結腸直腸癌、胰臟癌、骨及關節疾病，包括但不限於類風濕性關節炎、血清反應陰性之脊椎關節病(包括僵直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎及萊特爾氏病)、白塞氏病、休格連氏症候群、全身性硬化症、骨質疏鬆、骨癌、骨轉移、血栓栓塞病症(例如心肌梗塞、心絞痛、血管成形術後再閉塞、血管成形術後再狹窄、主動脈冠狀動脈旁路後再閉塞、主動脈冠狀動脈旁路後再狹窄、中風、暫時性缺血、周圍動脈閉塞性病症、肺栓塞、深靜脈栓塞)、發炎性骨盆疾病、尿道

炎、皮膚曬傷、鼻竇炎、局部肺炎、腦炎、腦膜炎、心肌炎、腎炎、骨髓炎、肌炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮炎、齒齦炎、闌尾炎、胰臟炎、膽囊炎、無γ球蛋白血症、牛皮癬、過敏、克羅恩氏病、大腸急躁症、潰瘍性結腸炎、休格連氏病、組織移植排斥反應、移植器官超急性排斥反應、哮喘、過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、自體免疫多腺疾病(亦稱為自體免疫多腺症候群)、自體免疫禿髮、惡性貧血、絲球體腎炎、皮肌炎、多發性硬化症、硬皮病、血管炎、自身免疫溶血性及血小板減少性病況、古巴士德氏症候群、動脈粥樣硬化、阿狄森氏病、帕金森氏病、阿茲海默氏病、糖尿病、敗血性休克、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、幼年型關節炎、骨關節炎、慢性特發性血小板減少性紫癜、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎、異位性皮炎、退化性關節疾病、白斑病、自體免疫垂體機能減退症、格-巴二氏症候群、白塞氏病、硬皮病、蕈樣黴菌病、急性發炎反應(諸如急性呼吸窘迫症候群及缺血/再灌注損傷)及格雷夫氏病。

【0823】 在另一實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕疾病嚴重程度的方法，其包含向有需要之患者投與所提供化合物及PI3K抑制劑，其中該疾病係選自癌症、神經退化性病症、血管生成性病症、病毒性疾病、自體免疫疾病、發炎性病症、激素相關疾病、與器官移植相關之病況、免疫缺陷病症、破壞性骨病、增生性病症、傳染病、與細胞死亡相關之病況、凝血酶誘發之血小板凝集、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、肝病、涉及T細胞活化之病理免疫病況、心血管病症及CNS病症。

【0824】 在另一實施例中，本發明提供治療疾病或減輕疾病嚴重程

度之方法，其包含向有需要之患者投與所提供化合物及PI3K抑制劑，其中該疾病選自良性或惡性腫瘤；腦、腎臟(例如腎細胞癌(RCC))、肝臟、腎上腺、膀胱、乳房、胃、胃腫瘤、卵巢、結腸、直腸、前列腺、胰臟、肺、陰道、子宮內膜、子宮頸、睾丸、泌尿生殖道、食道、喉、皮膚、骨或甲狀腺之癌瘤或實體腫瘤；肉瘤；神經膠母細胞瘤；神經母細胞瘤；多發性骨髓瘤或胃腸癌，尤其是結腸癌或結腸直腸腺瘤或頭頸部腫瘤；表皮過度增生；牛皮癬；前列腺增生；瘤形成；上皮特徵之瘤形成；腺瘤；腺癌；角化棘皮瘤；表皮樣癌；大細胞癌；非小細胞肺癌；淋巴瘤(包括例如非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's Lymphoma；NHL)及霍奇金氏淋巴瘤(亦稱為霍奇金氏或霍奇金氏病))；乳癌；濾泡性癌；未分化性癌；乳頭狀癌；精原細胞瘤；黑色素瘤或白血病，疾病包括考登症候群(Cowden syndrome)、萊爾米特-杜多斯氏病(Lhermitte-Dudos disease)及潘納揚-佐納納症候群(Bannayan-Zonana syndrome)；或其中PI3K/PKB路徑異常活化之疾病；無論任何類型或起源之哮喘，包括內源性(非過敏性)哮喘及外源性(過敏性)哮喘、輕度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支氣管哮喘運動誘發性哮喘、職業性哮喘及細菌感染後誘發之哮喘；急性肺損傷(ALI)；成人/急性呼吸窘迫症候群(ARDS)；慢性阻塞性肺部、氣管或肺病(COPD、COAD或COLD)，包括慢性支氣管炎或與此相關之呼吸困難、肺氣腫以及由其他藥物療法(尤其其他吸入藥物療法)所致之氣管高反應性加劇；無論任何類型或起源之支氣管炎，包括但不限於急性、花生仁吸入性、卡他性、格魯布性、慢性或結核性支氣管炎；無論任何類型或起源之肺塵埃沉著病(發炎性、通常職業性肺病，頻繁伴隨有氣管阻塞，慢性或急性，且由重複吸入灰塵引起)，包括例如鋁質沉著病、炭末沉著病、石棉沉著

病、石末沉著病、駝鳥毛塵肺、鐵末沉著病、矽肺病、煙末沉著病及棉屑沉著病；呂氏症候群(Loffler's syndrome)；嗜伊紅血球性肺炎；寄生蟲(尤其是後生動物)感染(包括熱帶嗜伊紅血球增多症)；支氣管肺麴黴病；結節性多動脈炎(包括徹奇-斯全司症候群(Churg-Strauss syndrome))；由藥物反應引起的影響氣管的嗜伊紅血球肉芽腫及嗜伊紅血球相關病症；牛皮癬；接觸性皮炎；異位性皮炎；斑禿；多形性紅斑；疱疹樣皮炎；硬皮病；白斑病；超敏性血管炎；風疹；大皰性類天疱瘡；紅斑狼瘡；天疱瘡；後天大皰性表皮鬆懈；結膜炎；乾燥性角膜結膜炎及春季結膜炎；影響鼻部之疾病，包括過敏性鼻炎；及自體免疫反應牽涉或具有自體免疫成分或病源學之發炎性疾病，包括自體免疫血液病症(例如溶血性貧血、再生不全性貧血、純紅血球貧血及特發性血小板減少症)；全身性紅斑狼瘡；類風濕性關節炎；多軟骨炎；硬皮病；韋格納肉芽腫病(Wegener granulamatosis)；皮肌炎；慢性活動性肝炎；重症肌無力；史蒂芬-約翰遜症候群(Steven-Johnson syndrome)；特發性口炎性腹瀉；自體免疫發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病(Crohn's disease))；內分泌眼病變；格雷氏病(Grave's disease)；類肉瘤病；肺泡炎；慢性過敏性肺炎；多發性硬化症；原發性膽汁性肝硬化；葡萄膜炎(前部及後部)；乾燥性角膜結膜炎及春季角膜結膜炎；肺間質纖維化；牛皮癬性關節炎及絲球體腎炎(具有或不具有腎病症候群例如包括特發性腎病症候群或微小變化腎病變、再狹窄、心肥大、動脈粥樣硬化、心肌梗塞、缺血性中風及充血性心臟衰竭、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病(Huntington's disease)及大腦缺血及由創傷性損傷、麩胺酸神經毒性及低氧引起的神經退化性疾病。

【0825】在一些實施例中，一或多種其他治療劑係磷脂醯肌醇3激酶(PI3K)抑制劑。在一些實施例中，PI3K抑制劑選自艾代拉里斯(idelalisib)(Zydelig®，Gilead)、艾培昔布(alpelisib)(BYL719，Novartis)、泰尼昔布(taselisib)(GDC-0032，Genentech/Roche)、匹替昔布(pictilisib)(GDC-0941，Genentech/Roche)、考班昔布(copanlisib)(BAY806946，Bayer)、杜維昔布(duvelisib)(先前稱為IPI-145，Infinity Pharmaceuticals)、PQR309(Piqur Therapeutics，Switzerland)以及TGR1202(先前稱為RP5230，TG Therapeutics)。

【0826】根據本發明之方法之化合物及組合物可使用對於治療癌症、自體免疫性病症、增生性病症、發炎性病症、神經退化性或神經病症、精神分裂症、骨相關病症、肝病或心臟病症或減輕其嚴重程度有效之任何量及任何投與途徑來投與。所需精確量將隨各個體而變化，視個體之物種、年齡及一般狀況、感染之嚴重度、特定藥劑、其投與模式及其類似因素而定。較佳以單位劑型調配本發明之化合物以實現投與便利性及劑量均一性。如本文所用，表述「單位劑型」係指適於待治療患者之藥劑的物理離散單位。然而，應瞭解，本發明之化合物及組合物之每日總用量將由主治醫師在合理醫學判斷範疇內決定。用於任何特定患者或生物之特定有效劑量水準將視多種因素而定，該等因素包括待治療病症及病症嚴重強度；所用特定化合物之活性；所用特定組合物；患者之年齡、體重、一般健康、性別及膳食；投與時間、投與途徑及所用特定化合物之排泄比率；治療持續時間；與所用特定化合物組合或同時使用之藥物；及如醫學技術中熟知之因素。如本文所用，術語「患者」意謂動物，較佳哺乳動物且最佳人類。

【0827】 本發明之醫藥學上可接受之組合物可視所治療之感染之嚴重程度而經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如藉由散劑、軟膏或滴劑)、經頰，作為經口或經鼻噴霧或其類似方式向人類及其他動物投與。在某些實施例中，本發明化合物可以每天每公斤個體體重約0.01 mg至約50 mg且較佳約1 mg至約25 mg之劑量水準，經口或非經腸一日投與一或多次，以獲得所需治療效果。

【0828】 經口投與之液體劑型包括(但不限於)醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物以外，液體劑型可含有：此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(特定言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯；及其混合物。除惰性稀釋劑以外，經口組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

【0829】 可根據已知技術使用適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液形式。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的有水、林格氏溶液、U.S.P.及等張氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油習知地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用包括合成單甘油酯或二甘油酯之任何溫和的不揮發性油。另外，在製備可注射劑時使用脂肪酸，諸如油酸。

【0830】 可注射調配物可例如藉由經由細菌截留過濾器過濾或藉由併入滅菌劑來滅菌，呈可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式。

【0831】 為延長本發明化合物之效果，通常需要減緩來自皮下或肌肉內注射之化合物之吸收。此可藉由使用水溶性不良之結晶或非晶形物質的液體懸浮液來實現。化合物之吸收率則視其溶解率而定，溶解率又可能視晶體大小及結晶形式而定。或者，藉由將化合物溶解或懸浮於油媒劑中來達成非經腸投與之化合物之延遲吸收。藉由於可生物降解聚合物(諸如聚乳酸交酯-聚乙交酯)中形成化合物之微膠囊基質來製備可注射積存形式。視化合物與聚合物之比率及所採用之特定聚合物的性質而定，可控制化合物釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包含聚(原酸酯)及聚(酸酐)。可注射積存調配物亦可藉由將化合物包覆於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

【0832】 用於經直腸或經陰道投藥之組合物較佳為栓劑，其可藉由將本發明化合物與在環境溫度下為固體，但在體溫下為液體且因此在直腸或陰道腔中熔融並釋放活性化合物之適合非刺激性賦形劑或載劑(諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備。

【0833】 用於經口投與之固體劑型包括膠囊劑、錠劑、丸劑、粉劑及粒劑。在該等固體劑型中，活性化合物係與至少一種惰性、醫藥學上可接受之賦形劑或載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或a)填充劑或擴充劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸，b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠，c)保濕劑，諸如甘油，d)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂，碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱

粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉，e)阻溶劑，諸如石蠟，f)吸收促進劑，諸如第四銨化合物，g)濕潤劑，諸如十六醇及單硬脂酸甘油酯，h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土，及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固態聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物混合。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。

【0834】類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖或牛乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟填充及硬填充明膠膠囊中的填充劑。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及粒劑之固體劑型可製備有包衣及外殼，諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其可視情況含有乳濁劑，且亦可具有僅在或優先在腸道某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟填充及硬填充明膠膠囊中的填充劑。

【0835】活性化合物亦可與一或多種如上文所指出之賦形劑一起以微囊封形式存在。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及粒劑之固體劑型可製備有包衣及殼層，諸如腸溶衣、釋放控制包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。在該等固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混雜。如在一般實踐中，此類劑型亦可包含除惰性稀釋劑以外之其他物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有乳濁劑，且亦可具有僅在或優先在腸道某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

【0836】 用於局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠劑、散劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼片。活性組分係在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及可能需要之任何所需防腐劑或緩衝劑混雜。亦預期眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑在本發明之範疇內。另外，本發明預期使用經皮貼片，其具有向身體提供可控制遞送化合物之附加優勢。藉由將化合物溶解或分配於適當介質中來製備此類劑型。亦可使用吸收增強劑來增強化合物穿越皮膚之流動。速率可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

【0837】 根據一個實施例，本發明係關於抑制蛋白激酶活性或降解生物樣品中之蛋白激酶的方法，其包含使該生物樣品與本發明化合物或包含該化合物之組合物接觸的步驟。

【0838】 根據另一實施例，本發明係關於抑制生物樣品中之STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B或STAT6或其突變體之活性或將其降解的方法，該方法包含使該生物樣品與本發明化合物或包含該化合物之組合物接觸的步驟。

【0839】 如本文所用之術語「生物樣品」包括但不限於細胞培養物或其提取物；由哺乳動物所獲得之活組織檢查材料或其提取物；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、眼淚或其他體液或其提取物。

【0840】 抑制生物樣品中之STAT蛋白，或選自STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B或STAT6之蛋白或其突變體之活性及/或將其降解適用於熟習此項技術者已知之多種目的。該等目的之實例包括但不限於輸血、器官移植、生物標本儲存及生物分析。

【0841】 本發明之另一實施例係關於對患者降解蛋白激酶及/或抑制

蛋白激酶活性的方法，其包含向該患者投與本發明化合物或包含該化合物之組合物的步驟。

【0842】 根據另一實施例，本發明係關於降解患者中之STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B或STAT6中之一或多者或其突變體及/或抑制其活性的方法，該方法包含向該患者投與本發明化合物或包含該化合物之組合物的步驟。在其他實施例中，本發明提供治療有需要之患者的由STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B或STAT6中之一或多者或其突變體介導之病症的方法，該方法包含向該患者投與根據本發明之化合物或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。此類病症在本文中詳細描述。

【0843】 視待治療之特定病況或疾病而定，通常投與以治療該病況之額外治療劑亦可存在於本發明組合物中。如本文所使用，通常經投與以治療特定疾病或病況之額外治療劑係稱為「適於所治療之疾病或病況」。

【0844】 本發明之化合物亦可有利地與其他抗增生化合物組合使用。此類抗增生化合物包括(但不限於)：檢查點抑制劑；芳香酶抑制劑；抗雌激素；拓樸異構酶I抑制劑；拓樸異構酶II抑制劑；微管活性化合物；烷化化合物；組蛋白脫乙醯基酶抑制劑；誘導細胞分化過程之化合物；環加氧酶抑制劑；MMP抑制劑；mTOR抑制劑；抗贅生性抗代謝物；鉑化合物；靶向/降低蛋白質或脂質激酶活性之化合物及其他抗血管生成化合物；靶向、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶之活性之化合物；高那瑞林促效劑(gonadorelin agonist)；抗雄激素；甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；雙膦酸鹽；生物反應調節劑；抗增生性抗體；肝素酶抑制劑；Ras致癌同功異型物之抑制劑；端粒酶抑制劑；蛋白

酶體抑制劑；用於治療血液科惡性病之化合物；靶向、降低或抑制Flt-3之活性之化合物；Hsp90抑制劑，諸如來自Conforma Therapeutics之17-AAG (17-烯丙基胺基格爾德黴素，NSC330507)、17-DMAG (17-二甲基胺基乙基胺基-17-去甲氧基-格爾德黴素，NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010；替莫唑胺(Temodal®)；紡錘體驅動蛋白抑制劑，諸如來自GlaxoSmithKline之SB715992或SB743921，或來自CombinatoRx之噴他脒(pentamidine)/氯丙嗪；MEK抑制劑，諸如來自Array BioPharma之ARRY142886、來自AstraZeneca之AZd6244、來自Pfizer之PD181461及甲醯四氫葉酸(leucovorin)。

【0845】 如本文所用之術語「芳香酶抑制劑」係關於一種抑制雌激素產生，例如基質雄烯二酮及睾固酮分別轉化為雌酮及雌二醇之化合物。該術語包括(但不限於)類固醇，尤其阿他美坦(atamestane)、依西美坦(exemestane)及福美司坦(formestane)；及尤其非類固醇，尤其胺魯米特(aminoglutethimide)、羅穀亞胺(roglethimide)、吡魯米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、睾內酯(testolactone)、酮康唑(ketokonazole)、伏羅唑(vorozole)、法屈唑(fadrozole)、阿那曲唑(anastrozole)及來曲唑(letrozole)。依西美坦以商標名Aromasin™銷售。福美司坦以商標名Lentaron™銷售。法屈唑以商標名Afema™銷售。阿那曲唑以商標名Arimidex™銷售。來曲唑以商標名Femara™或Femar™銷售。胺魯米特以商標名Orimeten™銷售。包含芳香酶抑制劑之化學治療劑之本發明之組合尤其適用於治療激素受體陽性腫瘤，諸如乳房腫瘤。

【0846】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑係mTOR抑制劑，其抑制細胞增殖、血管生成及葡萄糖吸收。在一些實施例中，mTOR抑制

劑為依維莫司(Afinitor®，Novartis)；坦羅莫司(Torisel®，Pfizer)；及西羅莫司(Rapamune®，Pfizer)。

【0847】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑係芳香酶抑制劑。在一些實施例中，芳香酶抑制劑選自依西美坦(Aromasin®，Pfizer)；阿那曲唑(Arimidex®，AstraZeneca)及來曲唑(Femara®，Novartis)。

【0848】 如本文所使用之術語「抗雌激素」係關於在雌激素受體水準上拮抗雌激素效應之化合物。該術語包括(但不限於)他莫昔芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、雷諾昔酚(raloxifene)及雷諾昔酚鹽酸鹽。他莫昔芬以商標名Nolvadex™銷售。雷諾昔酚鹽酸鹽以商標名Evista™銷售。氟維司群可以商標名Faslodex™投與。包含作為抗雌激素之化學治療劑的本發明之組合尤其適用於治療雌激素受體陽性腫瘤，諸如乳房腫瘤。

【0849】 如本文所用，術語「抗雄激素」係指任何能夠抑制雄激素之生物效應之物質，且包括(但不限於)比卡魯胺(bicalutamide)(Casodex™)。如本文所用之術語「性腺釋素促效劑」包括(但不限於)阿倍瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)及乙酸戈舍瑞林。戈舍瑞林可以商標名Zoladex™投與。

【0850】 如本文所用之術語「拓樸異構酶I抑制劑」包括但不限於拓朴替康(topotecan)、吉馬替康(gimatecan)、伊立替康(irinotecan)、喜樹鹼及其類似物、9-硝基喜樹鹼及大分子喜樹鹼結合物PNU-166148。伊立替康可例如以其銷售形式，例如以商標Camptosar™投與。拓朴替康以商標名Hycamptin™銷售。

【0851】 如本文所使用之術語「拓樸異構酶II抑制劑」包括但不限

於蒽環黴素，諸如小紅莓(包括脂質調配物，諸如Caelyx™)、道諾黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)及奈莫柔比星(nemorubicin)，蒽醌米托蒽醌(anthraquinones mitoxantrone)及洛索蒽醌(losoxantrone)及鬼臼毒素依託泊苷(etoposide)及替尼泊甙(teniposide)。依託泊苷以商標名Etopophos™銷售。替尼泊甙以商標名VM 26-Bristol銷售。小紅莓以商標名Acriblastin™或Adriamycin™銷售。表柔比星以商標名Farmorubicin™銷售。艾達黴素以商標名Zavedos™銷售。米托蒽醌以商標名Novantron銷售。

【0852】 術語「微管活性劑」係指微管穩定化、微管去穩定化化合物及微管聚合抑制劑，包括(但不限於)紫杉烷，諸如太平洋紫杉醇及多西他賽；長春花生物鹼，諸如長春鹼或硫酸長春鹼、長春新鹼或硫酸長春新鹼及長春瑞賓(vinorelbine)；迪斯德莫來(discodermolide)；秋水仙鹼(cochicine)及埃博黴素(epothilone)及其衍生物。太平洋紫杉醇以商標名Taxol™銷售。多烯紫杉醇以商標名Taxotere™銷售。硫酸長春鹼以商標名Vinblastin R.P™銷售。硫酸長春新鹼以商標名Farmistin™銷售。

【0853】 如本文所用之術語「烷基化劑」包括但不限於環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法侖(melphalan)或亞硝基脲(nitrosourea)(BCNU或Gliadel)。環磷醯胺以商標名Cyclostin™銷售。異環磷醯胺以商標名Holoxan™銷售。

【0854】 術語「組蛋白脫乙醯基酶抑制劑」或「HDAC抑制劑」係指抑制組蛋白脫乙醯基酶且具有抗增生活性之化合物。此化合物包括但不限於辛二醯苯胺氧肟酸(SAHA)。

【0855】 術語「抗贅生性抗代謝物」包括但不限於5-氟尿嘧啶或5-

FU、卡培他濱(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、DNA去甲基化合物(諸如5-氮雜胞苷(5-azacytidine)及地西他濱(decitabine))、甲胺喋呤(methotrexate)及依達曲沙(edatrexate)以及葉酸拮抗劑(諸如培美曲塞(pemetrexed))。卡培他濱以商標名Xeloda™銷售。吉西他濱以商標名Gemzar™銷售。

【0856】如本文所使用之術語「鉑化合物」包括(但不限於)卡鉑(carboplatin)、順鉑(cis-platin)、順鉑(cisplatinum)及奧賽力鉑(oxaliplatin)。卡鉑可例如以其銷售形式，例如以商標Carboplat™投與。奧賽力鉑可例如以其銷售形式，例如以商標Eloxatin™投與。

【0857】如本文所使用之術語「Bcl-2抑制劑」包括(但不限於)對B細胞淋巴瘤2蛋白質(Bcl-2)具有抑制活性之化合物，包括(但不限於)ABT-199、ABT-731、ABT-737、阿樸棉子酚(apogossypol)、艾森塔(Ascenta)之pan-Bcl-2抑制劑、薑黃素(及其類似物)、雙Bcl-2/Bcl-xL抑制劑(Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals)、根納三思(Genasense)(G3139)、HA14-1(及其類似物；參見WO2008118802)、納維克拉(navitoclax)(及其類似物，參見US7390799)、NH-1(Shenayng Pharmaceutical University)、奧巴拉西(obatoclax)(及其類似物，參見WO2004106328)、S-001 (Gloria Pharmaceuticals)、TW系列化合物(Univ. of Michigan)及凡托克拉(venetoclax)。在一些實施例中，Bcl-2抑制劑為小分子治療劑。在一些實施例中，Bcl-2抑制劑為肽模擬物。

【0858】如本文所用之術語「靶向/降低蛋白質或脂質激酶活性；或蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物；或其他抗血管生成化合物」包括但不限於蛋白酪胺酸激酶及/或絲胺酸及/或蘇胺酸激酶抑制劑或脂質激酶抑制

劑，諸如a)靶向、降低或抑制血小板源性生長因子-受體(PDGFR)之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制PDGFR之活性的化合物，尤其是抑制PDGF受體之化合物，諸如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，諸如伊馬替尼、SU101、SU6668及GFB-111；b)靶向、降低或抑制纖維母細胞生長因子-受體(FGFR)之活性的化合物；c)靶向、降低或抑制胰島素樣生長因子受體I (IGF-IR)之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制IGF-IR之活性的化合物，尤其是抑制IGF-I受體之激酶活性的化合物，或靶向IGF-I受體或其生長因子之細胞外域的抗體；d)靶向、降低或抑制Trk受體酪胺酸激酶家族之活性的化合物，或ephrin B4抑制劑；e)靶向、降低或抑制AxI受體酪胺酸激酶家族之活性的化合物；f)靶向、降低或抑制Ret受體酪胺酸激酶之活性的化合物；g)靶向、降低或抑制Kit/SCFR受體酪胺酸激酶之活性的化合物，諸如伊馬替尼；h)靶向、降低或抑制C-kit受體酪胺酸激酶(其為PDGFR家族之一部分)之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制c-Kit受體酪胺酸激酶家族之活性的化合物，尤其是抑制c-Kit受體之化合物，諸如伊馬替尼；i)靶向、降低或抑制c-Abl家族之成員、其基因融合產物(例如BCR-Abl激酶)及突變體之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制c-Abl家族成員及其基因融合產物之活性的化合物，諸如N-苯基-2-嘧啶胺衍生物，諸如伊馬替尼或尼羅替尼(AMN107)；PD180970；AG957；NSC 680410；獲自ParkeDavis之PD173955；或達沙替尼(BMS-354825)；j)靶向、降低或抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶之蛋白激酶C (PKC)及Raf家族之成員、MEK、SRC、JAK/pan-JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、Ras/MAPK、PI3K、SYK、TYK2、BTK及TEC家族之成員及/或週期素依賴性激酶家族(CDK)之成員之活性的化合物，包括星形孢菌素衍生物，

諸如米哚妥林；其他化合物之實例包括UCN-01、沙芬戈(safingol)、BAY 43-9006、苔蘚蟲素1、哌立福新；伊莫福星；RO 318220及RO 320432；GO 6976；lsis 3521；LY333531/LY379196；異喹啉化合物；FTIs；PD184352或QAN697 (P13K抑制劑)或AT7519 (CDK抑制劑)；k)靶向、降低或抑制蛋白質-酪胺酸激酶抑制劑之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制蛋白質-酪胺酸激酶抑制劑之活性的化合物，包括甲磺酸伊馬替尼(Gleevec™)或泰福斯汀，諸如泰福斯汀A23/RG-50810；AG 99；泰福斯汀AG 213；泰福斯汀AG 1748；Tyrphostin AG 490；泰福斯汀B44；泰福斯汀B44 (+)對映異構體；泰福斯汀AG 555；AG 494；泰福斯汀AG 556、AG957及阿達斯汀(4-{[(2,5-二羥基苯基)甲基]胺基}-苯甲酸金剛烷基酯；NSC 680410，阿達斯汀)；l)靶向、降低或抑制受體酪胺酸激酶之表皮生長因子家族(均二聚體或雜二聚體形式之$EGFR_1$ ErbB2、ErbB3、ErbB4)及其突變體之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制表皮生長因子受體家族之活性的化合物，尤其是抑制EGF受體酪胺酸激酶家族之成員，諸如EGF受體、ErbB2、ErbB3及ErbB4或結合至EGF或EGF相關配位體、CP 358774、ZD 1839、ZM 105180的化合物、蛋白質或抗體；曲妥珠單抗(Herceptin™)、西妥昔單抗(Erbitux™)、Iressa、Tarceva、OSI-774、Cl-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3或E7.6.3，及7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物；m)靶向、降低或抑制c-Met受體之活性的化合物，諸如靶向、降低或抑制c-Met之活性的化合物，尤其是抑制c-Met受體之激酶活性的化合物，或靶向c-Met之細胞外域或結合至HGF之抗體，n)靶向、降低或抑制一或多個JAK家族成員(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2及/或pan-JAK)之激酶活性的化合物，

包括但不限於PRT-062070、SB-1578、巴瑞替尼(baricitinib)、帕瑞替尼(pacritinib)、莫羅替尼(momelotinib)、VX-509、AZD-1480、TG-101348、托法替尼(tofacitinib)及蘆可替尼(ruxolitinib)；o)靶向、降低或抑制PI3激酶(PI3K)之激酶活性的化合物，包括但不限於ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布(buparlisib)、皮克特昔布(pictrelisib)、PF-4691502、BYL-719、達妥昔布(dactolisib)、XL-147、XL-765及艾德昔布(idelalisib)；及p)靶向、降低或抑制刺蝟蛋白(Hh)或平滑受體(SMO)路徑之信號傳導效應的化合物，包括但不限於環巴胺、維莫德吉(vismodegib)、伊曲康唑(itraconazole)、伊莫德吉(erismodegib)及IPI-926 (薩瑞德吉(saridegib))。

【0859】 靶向、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物例如為磷酸酶1抑制劑、磷酸酶2A抑制劑或CDC25抑制劑，例如岡田井酸(okadaic acid)或其衍生物。

【0860】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑係生長因子拮抗劑，諸如血小板源性生長因子(PDGF)或或表皮生長因子(EGF)或其受體(EGFR)之拮抗劑。可用於本發明中之經批准PDGF拮抗劑包括奧拉單抗(olaratumab)(Lartruvo®；Eli Lilly)。可用於本發明中的經批准EGFR拮抗劑包括西妥昔單抗(cetuximab)(ErbiTux®，Eli Lilly)；萊西單抗(necitumumab) (Portrazza®，Eli Lilly)；帕尼單抗(panitumumab) (Vectibix®，Amgen)；及奧希替尼(靶向活化之EGFR，Tagrisso®，AstraZeneca)。

【0861】 如本文所用之術語「PI3K抑制劑」包括(但不限於)具有針對磷脂醯環己六醇-3-激酶家族中之一或多種酶之抑制活性之化合物，該

等酶包括(但不限於)PI3Kα、PI3Kγ、PI3Kδ、PI3Kβ、PI3K-C2α、PI3K-C2β、PI3K-C2γ、Vps34、p110-α、p110-β、p110-γ、p110-δ、p85-α、p85-β、p55-γ、p150、p101及p87。適用於本發明之PI3K抑制劑之實例包括(但不限於)ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布、皮克特昔布、PF-4691502、BYL-719、達妥昔布、XL-147、XL-765及艾德昔布。

【0862】 如本文所用之術語「BTK抑制劑」包括但不限於具有針對布魯東氏酪胺酸激酶(Bruton's Tyrosine Kinase，BTK)之抑制活性的化合物，包括但不限於AVL-292及依魯替尼(ibrutinib)。

【0863】 如本文所用之術語「SYK抑制劑」包括(但不限於)具有針對脾酪胺酸激酶(SYK)之抑制活性之化合物，包括(但不限於)PRT-062070、R-343、R-333、Excellair、PRT-062607及福他替尼(fostamatinib)。

【0864】 BTK抑制化合物及可藉由此類化合物與本發明化合物之組合治療之病狀之其他實例可見於WO2008039218及WO2011090760中，其全部內容以引用之方式併入本文中。

【0865】 SYK抑制化合物及可藉由該等化合物與本發明化合物之組合治療之病況之其他實例可見於WO2003063794、WO2005007623及WO2006078846中，該等專利之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0866】 PI3K抑制化合物及可藉由此類化合物與本發明化合物之組合治療之病狀之其他實例可見於WO2004019973、WO2004089925、WO2007016176、US8138347、WO2002088112、WO2007084786、

WO2007129161、WO2006122806、WO2005113554及WO2007044729中，該等文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0867】JAK抑制化合物及可藉由該等化合物與本發明化合物之組合治療之病況之其他實例可見於WO2009114512、WO2008109943、WO2007053452、WO2000142246及WO2007070514中，該等專利之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0868】其他抗血管生成化合物包括具有另一活性機制(例如與蛋白質或脂質激酶抑制無關)之化合物，例如沙立度胺(thalidomide)(Thalomid™)及TNP-470。

【0869】適用於與本發明化合物組合使用之蛋白酶體抑制劑之實例包括(但不限於)硼替佐米、二硫龍(disulfiram)、表沒食子兒茶素-3-沒食子酸酯(EGCG)、鹽孢菌素A、卡非佐米、ONX-0912、CEP-18770及MLN9708。

【0870】靶向、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物例如為磷酸酶1抑制劑、磷酸酶2A抑制劑或CDC25抑制劑，例如岡田井酸(okadaic acid)或其衍生物。

【0871】誘導細胞分化過程之化合物包括(但不限於)視黃酸、α-γ-生育酚或δ-生育酚、或α-γ-生育三烯酚或δ-生育三烯酚。

【0872】如本文所用之術語環加氧酶抑制劑包括(但不限於)Cox-2抑制劑5-烷基取代之2-芳胺基苯乙酸及衍生物，諸如塞內昔布(celecoxib)(Celebrex™)、羅非考昔(rofecoxib)(Vioxx™)、依託昔布(etoricoxib)、伐地考昔(valdecoxib)或5-烷基-2-芳胺基苯乙酸，諸如5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯基乙酸、魯米昔布。

【0873】 如本文所用之術語「雙膦酸鹽」包括(但不限於)依替膦酸(etridonic acid)、氯膦酸(clodronic acid)、替魯膦酸(tiludronic acid)、帕米膦酸(pamidronic acid)、阿侖膦酸(alendronic acid)、伊班膦酸(ibandronic acid)、利塞膦酸(risedronic acid)及唑來膦酸(zoledronic acid)。依替酮酸以商標名Didronel™銷售。氯膦酸以商標名Bonefos™銷售。替魯羅酸以商標名Skelid™銷售。帕米膦酸以商標名Aredia™銷售。阿侖膦酸以商標名Fosamax™銷售。伊班膦酸以商標名Bondranat™銷售。利塞膦酸以商標名Actonel™銷售。唑來膦酸以商標名Zometa™銷售。術語「mTOR抑制劑」係關於抑制哺乳動物雷帕黴素(rapamycin)標靶(mTOR)且具有抗增生活性之化合物，諸如西羅莫司(sirolimus)(Rapamune®)、依維莫司(everolimus)(Certican™)、CCI-779及ABT578。

【0874】 如本文所用之術語「肝素酶抑制劑」係指靶向硫酸肝素、減少或抑制其降解之化合物。該術語包括(但不限於)PI-88。如本文所使用之術語「生物反應調節劑」係指淋巴激素或干擾素。

【0875】 如本文所使用之術語「Ras致癌同功異型物(諸如H-Ras、K-Ras或N-Ras)之抑制劑」係指靶向、降低或抑制Ras之致癌活性之化合物；例如「法呢基轉移酶抑制劑(farnesyl transferase inhibitor)」，諸如L-744832、DK8G557或R115777 (Zarnestra™)。如本文所用，術語「端粒酶抑制劑」係指靶向、降低或抑制端粒酶之活性之化合物。靶向端粒酶、降低或抑制其活性之化合物尤其為抑制端粒酶受體之化合物，諸如特羅他汀(telomestatin)。

【0876】 如本文所用，術語「甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑」係指靶向

甲硫胺酸胺基肽酶、降低或抑制其活性之化合物。靶向甲硫胺酸胺基肽酶、降低或抑制其活性之化合物包括(但不限於)苯胍麥(bengamide)或其衍生物。

【0877】如本文所用之術語「蛋白酶體抑制劑」係指靶向、降低或抑制蛋白酶體活性之化合物。靶向、降低或抑制蛋白酶體之活性的化合物包括但不限於硼替佐米(Bortezomib)(Velcade™)；卡非唑米(carfilzomib)(Kyprolis®，Amgen)；及依薩佐米(ixazomib)(Ninlaro®，Takeda)，及MLN 341。

【0878】如本文所用，術語「基質金屬蛋白酶抑制劑」或(「MMP」抑制劑)包括(但不限於)膠原蛋白肽模擬及非肽模擬抑制劑、四環素衍生物，例如氫草醯胺酸酯肽模擬抑制劑巴馬司他(batimastat)及其經口生物可用類似物馬立馬司他(marimastat) (BB-2516)、普啉司他(prinomastat) (AG3340)、美他司他(metastat)(NSC 683551) BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B或AAJ996。

【0879】如本文所用之術語「用於治療血液科惡性疾病之化合物」包括(但不限於)FMS樣酪胺酸激酶抑制劑，其為靶向、降低或抑制FMS樣酪胺酸激酶受體(Flt-3R)之活性之化合物；干擾素，1-β-D-阿糖呋喃胞嘧啶(ara-c)及白消安(bisulfan)；及ALK抑制劑，其為靶向、降低或抑制退行性淋巴瘤激酶之化合物。

【0880】靶向、降低或抑制FMS樣酪胺酸激酶受體(Flt-3R)活性之化合物尤其為抑制Flt-3R受體激酶家族成員之化合物、蛋白質或抗體，諸如PKC412、米哚妥林、星形孢菌素衍生物、SU11248及MLN518。

【0881】如本文所用，術語「HSP90抑制劑」包括(但不限於)靶向

HSP90、降低或抑制其固有ATP酶(ATPase)活性之化合物；經由泛素蛋白酶體路徑降解、靶向、降低或抑制HSP90客戶蛋白之化合物。靶向、降低或抑制HSP90之固有ATP酶活性之化合物尤其為抑制HSP90之ATP酶活性之化合物、蛋白質或抗體，諸如17-烯丙基胺基、17-去甲氧基格爾德黴素(17AAG)(一種格爾德黴素衍生物)；其他格爾德黴素相關化合物；根赤殼菌素(radicicol)；及HDAC抑制劑。

【0882】 如本文所用之術語「抗增生性抗體」包括(但不限於)曲妥珠單抗(Herceptin™)、曲妥珠單抗-DM1、愛必妥(erbitux)、貝伐單抗(bevacizumab)(Avastin™)、利妥昔單抗(rituximab)(Rituxan®)、PRO64553 (抗-CD40)及2C4抗體。抗體意謂完整單株抗體、多株抗體、由至少2種完整抗體形成之多特異性抗體以及只要展現所需生物活性之抗體片段。

【0883】 為治療急性骨髓白血病(AML)，本發明化合物可與標準白血病療法組合，尤其與用於治療AML之療法組合使用。特定言之，本發明之化合物可與例如法呢基轉移酶抑制劑及/或其他適用於治療AML之藥物，諸如道諾黴素、阿德力黴素(Adriamycin)、Ara-C、VP-16、替尼泊甙、米托蒽醌、艾達黴素(Idarubicin)、卡鉑(Carboplatinum)及PKC412組合投與。

【0884】 其他抗白血病化合物包括例如Ara-C，一種嘧啶類似物，其為脫氧胞苷之2'-α-羥基核糖(阿拉伯糖苷)衍生物。亦包括次黃嘌呤、6-巰基嘌呤(6-MP)及磷酸氟達拉濱之嘌呤類似物。靶向諸如丁酸鈉及辛二醯苯胺氧肟酸(SAHA)之組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑、減小或抑制其活性之化合物抑制稱為組蛋白脫乙醯基酶之酶的活性。特定的HDAC抑

制劑包括MS275、SAHA、FK228(以前的FR901228)、曲古黴素A(Trichostatin A)及US 6,552,065中揭示之化合物，包括(但不限於) N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，及N-羥基-3-[4-[(2-羥乙基){2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，尤其乳酸鹽。如本文所用之生長抑素(somatostatin)受體拮抗劑係指靶向、處理或抑制生長抑素受體之化合物，諸如奧曲肽(octreotide)及SOM230。腫瘤細胞破壞方法係指諸如電離輻射之方法。上文及下文中所提及之術語「電離輻射」意謂以電磁射線(諸如X射線及γ射線)或粒子(諸如α粒子及β粒子)形式發生之電離輻射。電離輻射於(但不限於)輻射療法中提供且在此項技術中已知。參見Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, Principles and Practice of Oncology, Devita等人編, 第4版, 第1卷, 第248-275頁(1993)。

【0885】 亦包括EDG黏合劑及核糖核苷酸還原酶抑制劑。如本文所用，術語「EDG黏合劑」係指調節淋巴細胞再循環之一類免疫抑制劑，諸如FTY720。術語「核糖核苷酸還原酶抑制劑」係指嘧啶或嘌呤核苷類似物，包括(但不限於)氟達拉賓及/或胞嘧啶阿拉伯糖苷(ara-C)、6-硫鳥嘌呤、5-氟尿嘧啶、克拉屈濱(cladribine)、6-巰基嘌呤(尤其與ara-C組合抵抗ALL)及/或噴司他汀(pentostatin)。核糖核苷酸還原酶抑制劑尤其為羥基脲或2-羥基-1H-異吲哚-1,3-二酮衍生物。

【0886】 亦尤其包括VEGF之彼等化合物、蛋白或單株抗體，諸如1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其醫藥學上可接受之鹽、1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪丁二酸鹽、Angiostatin™；Endostatin™；

鄰胺基苯甲酸醯胺；ZD4190；ZD6474；SU5416；SU6668；貝伐單抗(bevacizumab)；或抗VEGF抗體或抗VEGF受體抗體，諸如rhuMAb及RHUFab，VEGF適體，諸如Macugon；FLT-4抑制劑、FLT-3抑制劑、VEGFR-2 IgGI抗體、安吉酶(Angiozyme)(RPI 4610)及貝伐單抗(Avastin™)。

【0887】如本文所用之光動力療法係指使用某些被稱為光敏化合物之化學製品治療或預防癌症之療法。光動力療法之實例包括藉由諸如Visudyne™及卟吩姆鈉(porfimer sodium)之化合物治療。

【0888】如本文所使用，血管生成抑制性類固醇(angiostatic steroid)係指阻斷或抑制血管生成之化合物，諸如阿奈可他(anecortave)、曲安西龍(triamcinolone)、氫化可體松(hydrocortisone)、11-α-表氫化皮質醇(11-α-epihydrocotisol)、脫氧皮醇(cortexolone)、17α-羥基孕酮(17α-hydroxyprogesterone)、皮質酮(corticosterone)、去氧皮質酮(desoxycorticosterone)、睾固酮(testosterone)、雌酮及地塞米松(dexamethasone)。

【0889】含有皮質類固醇之植入物係指諸如膚輕鬆(fluocinolone)及地塞米松之化合物。

【0890】其他化學治療化合物包括(但不限於)植物鹼、激素化合物及拮抗劑；生物反應調節劑，較佳為淋巴因子或干擾素；反義寡聚核苷酸或寡聚核苷酸衍生物；shRNA或siRNA；或混雜化合物或具有其他或未知作用機制之化合物。

【0891】本發明化合物亦適用作輔助治療化合物用於與諸如消炎藥物、支氣管擴張藥物或抗組胺藥物之其他藥物組合，尤其用於治療諸如上

文所提及之彼等阻塞性或發炎性氣管疾病，例如作為該等藥物之治療活性增效劑或作為減少該等藥物之所需劑量或潛在副作用的方法。本發明化合物可與其他原料藥以固定醫藥組合物形式混合或其可單獨、於其他原料藥之前、同時或之後投與。因此，本發明包括如上文描述之本發明化合物與消炎藥物、支氣管擴張藥物、抗組胺藥物或止咳原料藥之組合，本發明之該化合物及該原料藥之醫藥組成相同或不同。

【0892】適合之消炎藥包括類固醇，特定言之糖皮質類固醇，諸如布地奈德(budesonide)、二丙酸倍氯米松(beclamethasone dipropionate)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、環索奈德(ciclesonide)或糠酸莫米松(mometasone furoate)；非類固醇糖皮質激素受體促效劑；LTB4拮抗劑，諸如LY293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BIIL 284、ONO 4057、SB 209247；LTD4拮抗劑，諸如孟魯司特(montelukast)及紮魯司特(zafirlukast)；PDE4抑制劑，諸如西洛司特(cilomilast)(Ariflo® GlaxoSmithKline)、羅氟司特(Roflumilast)(Byk Gulden)、V-11294A(Napp)、BAY19-8004(Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough)、阿羅茶鹼(Arofylline)(Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787(Parke-Davis)、AWD-12-281(Asta Medica)、CDC-801(Celgene)、SeICID(TM)CC-10004(Celgene)、VM554/UM565(Vernalis)、T-440(Tanabe)、KW-4490(Kyowa Hakko Kogyo)；A2a促效劑；A2b拮抗劑；及β-2腎上腺素受體促效劑，諸如沙丁胺醇(羥甲叔丁腎上腺素)、間羥異丙腎上腺素、特布他林(terbutaline)、沙美特羅(salmeterol)、非諾特羅(fenoterol)、丙卡特羅(procaterol)及尤其福莫特羅(formoterol)及其醫藥學上可接受之鹽。適合

的支氣管擴張藥物包括抗膽鹼能或抗毒蕈鹼化合物，尤其異丙托溴銨、氧托溴銨、噻托銨鹽及CHF 4226 (Chiesi)及格隆溴銨(glycopyrrolate)。

【0893】 適合之抗組胺原料藥包括鹽酸西替利嗪(cetirizine)、乙醯胺苯酚、反丁烯二酸氯馬斯汀(clemastine)、普魯米近(promethazine)、氯雷他定(loratidine)、地氯雷他定(desloratidine)、苯海拉明(diphenhydramine)及鹽酸菲索芬那定(fexofenadine)、阿伐斯丁(activastine)、阿司咪唑(astemizole)、氮拉斯汀(azelastine)、依巴司汀(ebastine)、依匹斯汀(epinastine)、咪唑司汀(mizolastine)及特非拉丁(tefenadine)。

【0894】 本發明化合物與消炎藥物之其他適用組合為與趨化因子受體之拮抗劑，例如CCR-1、CCR-2、CCR -3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9及CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5，特定言之CCR-5拮抗劑，諸如先靈葆雅拮抗劑(Schering-Plough antagonist)SC-351125、SCH-55700及SCH-D，及武田拮抗劑(Takeda antagonist)，諸如N-[[4-[[[6,7-二氫-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并-環庚烯-8-基]羰基]胺基]苯基]-甲基]四氫-N,N-二甲基-2H-哌喃-4-氯化銨(TAK-770)之彼等組合。

【0895】 以編碼序號、類屬或商標名識別之活性化合物之結構可自正版標準概要「默克索引(The Merck Index)」或自資料庫，例如專利國際(Patents International)(例如IMS世界公開案(IMS World Publications))獲得。

【0896】 本發明化合物亦可與已知治療方法(例如投與激素或輻射)組合使用。在某些實施例中，所提供之化合物用作放射增敏劑，尤其用於

治療對於放射線療法展現不佳敏感性之腫瘤。

【0897】 本發明化合物可單獨或與一或多種其他治療化合物組合投與，可能的組合療法採用的形式為本發明化合物及一或多種其他治療化合物的固定組合或交錯或彼此獨立的投與，或固定組合與一或多種其他治療化合物的組合投與。此外或另外，本發明化合物可與化學療法、放射療法、免疫療法、光療法、手術介入或其組合進行組合，尤其用於腫瘤療法。如上文所述，在其他治療策略之背景下，長期療法同樣可能，輔助療法亦可能。其他可能的治療為在腫瘤消退後維持患者狀態之療法，或甚至為化學預防療法(例如對處於風險下之患者)。

【0898】 彼等其他藥劑可作為多次給藥方案之一部分與含有本發明化合物之組合物個別投與。或者，彼等藥劑可為單一劑型之一部分，與本發明化合物一起混合成單一組合物。若作為多次給藥方案之一部分投與，則兩種活性劑可同時、依次或彼此間隔一定時間段(通常彼此間隔在5小時以內)提供。

【0899】 如本文所使用，術語「組合(combination/combined)」及相關術語係指同時或依次投與根據本發明之治療劑。舉例而言，本發明化合物可與另一治療劑以個別單位劑型同時或依次投與或以單一單位劑型一起投與。因此，本發明提供一種包含本發明化合物、額外治療劑及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑之單一單位劑型。

【0900】 可與載劑材料組合產生單一劑型之本發明化合物及額外治療劑(在包含如上文所述之額外治療劑之彼等組合物中)的量將視所治療之宿主及特定投與模式而變化。較佳地，應調配本發明組合物以使得可投與劑量介於0.01-100毫克/公斤體重/天之間的本發明化合物。

【0901】 在包含另一種治療劑之彼等組合物中，該另一種治療劑及本發明化合物可協同地起作用。因此，此類組合物中額外治療劑之量將小於僅利用該治療劑之單藥療法中所需之量。在此類組合物中，可投與劑量介於0.01-1,000微克/公斤體重/天之間的額外治療劑。

【0902】 本發明之組合物中存在的一或多種其他治療劑之量可不超過包含該治療劑作為唯一活性劑之組合物中通常將投與的量。較佳地，本發明所揭示之組合物中一或多種其他治療劑的量將在包含該藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中通常存在之量的約50%至100%範圍內。在一些實施例中，一或多種其他治療劑之投與劑量為通常投與該藥劑之量的約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%或約95%。如本文所用，片語「正常投與」意謂提供FDA批准之治療劑的量以根據FDA標籤插頁給藥。

【0903】 本發明化合物或其醫藥組合物亦可併入用於包覆可植入醫學裝置(諸如假肢、人工瓣膜、血管移植物、血管內支架及導管)的組合物中。血管支架例如已用於克服再狹窄(損傷後血管壁再變窄)。然而，使用支架或其他可植入裝置之患者具有凝塊形成或血小板活化之風險。可藉由用包含激酶抑制劑之醫藥學上可接受之組合物預包覆該裝置來預防或減輕此等非所需效應。用本發明化合物包覆之可植入裝置為本本發明之另一實施例。

例示性免疫腫瘤學藥劑

【0904】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為免疫腫瘤學藥劑。如本文所用，術語「免疫腫瘤學藥劑」係指有效增強、刺激及/或上調個體之免疫反應的藥劑。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑與本發明化

合物一起投與在治療癌症方面具有協同作用。

【0905】 免疫腫瘤學藥劑可為例如小分子藥物、抗體或生物分子或小分子。生物免疫腫瘤學藥劑之實例包括(但不限於)癌症疫苗、抗體及細胞激素。在一些實施例中，抗體係單株抗體。在一些實施例中，單株抗體為人類化或人類抗體。

【0906】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為(i)刺激(包括共刺激)受體之促效劑或(ii)T細胞上抑制(包括共同抑制)信號之拮抗劑，兩者均引起擴大抗原特異性T細胞反應。

【0907】 刺激及抑制分子中之某些為免疫球蛋白超家族(IgSF)之成員。結合至共刺激或共抑制受體之膜結合配位體的一個重要家族為B7家族，其包括B7-1、B7-2、B7-H1 (PD-L1)、B7-DC (PD-L2)、B7-H2 (ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5 (VISTA)及B7-H6。結合於共刺激或共抑制受體之另一膜結合配位體家族為結合於同源TNF受體家族成員之分子之TNF家族，其包括CD40及CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137 (4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LTβR、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素α/TNFβ、TNFR2、TNFα、LTβR、淋巴毒素α1β2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

【0908】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為抑制T細胞活化之細胞介素(例如IL-6、IL-10、TGF-β、VEGF及其他免疫抑制性細胞介素)或

刺激T細胞活化，以刺激免疫反應之細胞介素。

【0909】 在一些實施例中，本發明化合物與免疫腫瘤學藥劑之組合可刺激T細胞反應。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為：(i)抑制T細胞活化之蛋白質之拮抗劑(例如免疫檢查點抑制劑)，諸如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1及TIM-4；或(ii)刺激T細胞活化之蛋白質之促效劑，諸如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB (CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3及CD28H。

【0910】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為NK細胞上之抑制受體的拮抗劑或NK細胞上之活化受體的促效劑。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為KIR之拮抗劑，諸如利瑞路單抗(lirilumab)。

【0911】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑係抑制或耗盡巨噬細胞或單核球之藥劑，包括(但不限於) CSF-1R拮抗劑，諸如CSF-1R拮抗性抗體，包括RG7155 (WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、WO13/87699、WO13/119716、WO13/132044)或FPA-008(WO11/140249、WO13169264、WO14/036357)。

【0912】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑選自連接陽性協同刺激受體之促效劑；經由抑制受體、拮抗劑及一或多種系統地增加抗腫瘤T細胞之頻率的藥劑減弱信號傳導之阻斷劑；克服腫瘤微環境內之獨特免疫抑制路徑(例如阻斷抑制性受體接合(例如PD-L1/PD-1相互作用)、耗盡或抑制Tregs (例如使用抗CD25單株抗體(例如達利珠單抗)或藉由離體抗CD25

珠粒耗盡)、抑制代謝酶，諸如IDO，或逆轉/阻止T細胞能量或耗竭)之藥劑；及在腫瘤位點處觸發先天免疫活化及/或發炎之藥劑。

【0913】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為CTLA-4拮抗劑。在一些實施例中，CTLA-4拮抗劑為拮抗性CTLA-4抗體。在一些實施例中，拮抗CTLA-4抗體為YERVOY(伊派利單抗(ipilimumab))或曲美單抗(tremelimumab)。

【0914】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為PD-1拮抗劑。在一些實施例中，PD-1拮抗劑藉由輸注投與。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為特異性結合於計劃性死亡-1 (PD-1)受體且抑制PD-1活性之抗體或其抗原結合部分。在一些實施例中，PD-1拮抗劑為拮抗PD-1抗體。在一些實施例中，拮抗PD-1抗體為OPDIVO(納武單抗(nivolumab))、KEYTRUDA(派立珠單抗(pembrolizumab))或MEDI-0680 (AMP-514；WO2012/145493)。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑可為皮立珠單抗(pidilizumab)(CT-011)。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為由PD-L2之細胞外域(B7-DC)與IgG1之Fc部分融合構成之重組蛋白，稱為AMP-224。

【0915】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為PD-L1拮抗劑。在一些實施例中，PD-L1拮抗劑為拮抗性PD-L1抗體。在一些實施例中，PD-L1抗體為MPDL3280A (RG7446；WO2010/077634)、德瓦魯單抗(durvalumab) (MEDI4736)、BMS-936559 (WO2007/005874)及MSB0010718C(WO2013/79174)。

【0916】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為LAG-3拮抗劑。在一些實施例中，LAG-3拮抗劑為拮抗性LAG-3抗體。在一些實施例中，

LAG3抗體為BMS-986016 (WO10/19570、WO14/08218)或IMP-731或IMP-321 (WO08/132601、WO009/44273)。

【0917】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為CD137 (4-1BB)促效劑。在一些實施例中，CD137 (4-1BB)促效劑為促效CD137抗體。在一些實施例中，CD137抗體為烏瑞魯單抗(urelumab)或PF-05082566 (WO12/32433)。

【0918】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為GITR促效劑。在一些實施例中，GITR促效劑為促效GITR抗體。在一些實施例中，GITR抗體為BMS-986153、BMS-986156、TRX-518 (WO006/105021、WO009/009116)或MK-4166 (WO11/028683)。

【0919】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為吲哚胺(2,3)-雙加氧酶(IDO)拮抗劑。在一些實施例中，IDO拮抗劑選自艾卡哚司他(epacadostat，INCB024360，Incyte)；因多莫得(indoximod，NLG-8189，NewLink Genetics Corporation)；卡博替尼(capmanitib，INC280，Novartis)；GDC-0919 (Genentech/Roche)；PF-06840003 (Pfizer)；BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb)；Phy906/KD108 (Phytoceutica)；分解犬尿胺酸之酶(Kynase，Kyn Therapeutics)；及NLG-919 (WO09/73620、WO009/1156652、WO11/56652、WO12/142237)。

【0920】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為OX40促效劑。在一些實施例中，OX40促效劑為促效OX40抗體。在一些實施例中，OX40抗體為MEDI-6383或MEDI-6469。

【0921】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為OX40L拮抗劑。在一

些實施例中，OX40L拮抗劑為拮抗OX40抗體。在一些實施例中，OX40L拮抗劑為RG-7888 (WO06/029879)。

【0922】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為CD40促效劑。在一些實施例中，CD40促效劑為促效性CD40抗體。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為CD40拮抗劑。在一些實施例中，CD40拮抗劑為拮抗性CD40抗體。在一些實施例中，CD40抗體為魯卡木單抗(lucatumumab)或達西珠單抗(dacetuzumab)。

【0923】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為CD27促效劑。在一些實施例中，CD27促效劑為促效CD27抗體。在一些實施例中，CD27抗體為瓦里木單抗(varlilumab)。

【0924】 在一些實施例中，免疫-腫瘤學藥劑為MGA271 (針對B7H3) (WO11/109400)。

【0925】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為阿巴伏單抗(abagovomab)、阿達木單抗(adecatumumab)、阿夫妥珠單抗(afutuzumab)、阿侖單抗(alemtuzumab)、麻安莫單抗(anatumomab mafenatox)、阿泊珠單抗(apolizumab)、阿特珠單抗(atezolimab)、艾維路單抗(avelumab)、布林莫單抗(blinatumomab)、BMS-936559、卡托莫西單抗(catumaxomab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、艾帕斯塔(epacadostat)、依帕珠單抗(epratuzumab)、因多莫得、奧英妥珠單抗(inotuzumab ozogamicin)、伊特魯單抗(intelumumab)、伊派利單抗(ipilimumab)、伊薩土西單抗(isatuximab)、拉立珠單抗(lambrolizumab)、MED14736、MPDL3280A、納武單抗、奧濱尤妥珠單抗(obinutuzumab)、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、奧伐木單抗

(ofatumumab)、奧拉他單抗(olatatumab)、派立珠單抗、皮立珠單抗(pidilizumab)、利妥昔單抗(rituximab)、替西單抗(ticilimumab)、薩馬里珠單抗(samalizumab)或曲美單抗。

【0926】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為免疫刺激劑。舉例而言，阻斷PD-1及PD-L1抑制軸之抗體可釋放活化之腫瘤反應性T細胞且已在臨床試驗中顯示誘導耐久的抗腫瘤反應，增加腫瘤組織結構之數目，包括習知尚未認為對免疫療法敏感之一些腫瘤類型。參見例如Okazaki, T.等人 (2013) Nat. Immunol. 14, 1212-1218；Zou等人 (2016) Sci. Transl. Med. 8。抗PD-1抗體納武單抗(Opdivo®，Bristol-Myers Squibb，亦稱為ONO-4538、MDX1106及BMS-936558)已顯示提高在事先抗血管生成療法期間或之後經歷疾病進展之RCC患者的總存活率之潛能。

【0927】在一些實施例中，免疫調節治療劑特異性地誘導腫瘤細胞之細胞凋亡。可用於本發明中之經批准免疫調節治療劑包括泊利度胺(pomalidomide) (Pomalyst®，Celgene)；來那度胺(lenalidomide) (Revlimid®，Celgene)；巨大戟醇甲基丁烯酸酯(ingenol mebutate) (Picato®，LEO Pharma)。

【0928】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為癌症疫苗。在一些實施例中，癌症疫苗係選自西普魯塞-T (sipuleucel-T) (Provenge®，Dendreon/Valeant Pharmaceuticals)，已批准其用於治療無症狀或最少症狀之轉移性耐去勢(激素難治性)前列腺癌；以及拉赫塔里(talimogene laherparepvec) (Imlygic®，BioVex/Amgen，先前稱為T-VEC)，一種批准用於治療黑素瘤中不可切除之皮膚、皮下及結節病變的經基因修飾之溶瘤病毒療法。在一些實施例中，額外治療劑係選自溶瘤病毒療法，諸如派替

德瓦(pexastimogene devacirepvec) (PexaVec/JX-594，SillaJen/formerly Jennerex Biotherapeutics)，一種經工程改造以表現GM-CSF的用於肝細胞癌(NCT02562755)及黑素瘤(NCT00429312)的胸苷激酶-(TK-)缺乏牛痘病毒；派拉瑞普(pelareorep) (Reolysin®，Oncolytics Biotech)，一種在包括結腸直腸癌(NCT01622543)、前列腺癌(NCT01619813)、頭頸部鱗狀細胞癌(NCT01166542)、胰腺癌(NCT00998322)及非小細胞肺癌(NSCLC) (NCT 00861627)之多種癌症中於未經RAS活化之細胞中不複製的呼吸性腸孤兒病毒(呼腸孤病毒)之變體；恩那希瑞(enadenotucirev) (NG-348，PsiOxus，以前稱為ColoAd1)，一種在卵巢癌(NCT02028117)、轉移性或晚期上皮腫瘤(諸如結腸直腸癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌及唾液腺癌) (NCT02636036)中的經工程改造以表現對T細胞受體CD3蛋白具有特異性之全長CD80及抗體片段的腺病毒；ONCOS-102 (Targovax/formerly Oncos)，一種黑素瘤(NCT03003676)及腹膜疾病、結腸直腸癌或卵巢癌(NCT02963831)中經工程改造以表現GM-CSF之腺病毒；GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153，Genelux GmbH)，在腹膜癌病(NCT01443260)、輸卵管癌、卵巢癌(NCT 02759588)中研究的經工程改造以分別表現β-半乳糖苷酶(β-gal)/β葡萄糖醛酸苷酶或β-gal/人類鈉碘同向運輸蛋白(human sodium iodide symporter；hNIS)的牛痘病毒；或CG0070 (Cold Genesys)，一種在膀胱癌(NCT02365818)中經工程改造以表現GM-CSF的腺病毒。

【0929】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑係選自JX-929 (SillaJen/以前為Jennerex Biotherapeutics)，一種經工程改造以表現胞嘧啶脫胺酶之缺乏TK及痘瘡生長因子之痘瘡病毒，其能夠將前藥5-氟胞嘧

啶轉化成細胞毒性藥物5-氟尿嘧啶；TG01及TG02 (Targovax/以前為Oncos)，靶向難以治療之RAS突變的基於肽之免疫治療劑；及TILT-123 (TILT Biotherapeutics)，一種經工程改造之腺病毒，其稱為：Ad5/3-E2F-δ24-hTNFα-IRES-hIL20；以及VSV-GP (ViraTherapeutics)，一種經工程改造以表現淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒(LCMV)之醣蛋白(GP)的水泡性口炎病毒(VSV)，其可進一步劑工程改造以表現經設計以產生抗原特異性$CD8^+$ T細胞反應之抗原。

【0930】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為經工程改造以表現嵌合抗原受體或CAR之T細胞。經工程改造以表現此類嵌合抗原受體之T細胞稱為CAR-T細胞。

【0931】 已構築如下CAR，其由可來源於天然配位體之結合域、來源於對細胞表面抗原具有特異性之單株抗體的單鏈可變片段(scFv)與作為T細胞受體(TCR)之功能末端的胞內域、諸如能夠在T淋巴細胞中產生活化信號之來自TCR之CD3-ζ信號傳導域融合組成。在抗原結合時，此類CAR連接至效應細胞中之內源性信號傳導路徑，且產生類似於由TCR複合物引發之活化信號的活化信號。

【0932】 舉例而言，在一些實施例中，CAR-T細胞為美國專利8,906,682 (6月；以全文引用的方式併入本文中)中所述之彼等中之一者，該專利揭示CAR T細胞，其經工程化以包含具有抗原結合域(諸如結合至CD19之域)之細胞外域，與T細胞抗原受體複合物ζ鏈(諸如CD3ζ)之胞內信號傳導域融合。當在T細胞中表現時，CAR能夠基於抗原結合特異性重新引導抗原識別。就CD19而言，抗原表現於惡性B細胞上。當前超過200個在各種適應症中採用CAR-T之臨床試驗正在進展中。

[https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1]。

【0933】 在一些實施例中，免疫刺激劑為視黃酸受體相關孤兒受體γ (RORγ)之活化劑。RORγt為一種在CD4+ (Th17)及CD8+ (Tc17) T細胞之類型17效應亞群的分化及維持以及表現IL-17之先天性免疫細胞亞群(諸如NK細胞)之分化中起關鍵作用之轉錄因子。在一些實施例中，RORγt之活化劑為LYC-55716 (Lycera)，當前其正在用於治療實體腫瘤(NCT02929862)之臨床試驗中進行評估。

【0934】 在一些實施例中，免疫刺激劑為toll樣受體(TLR)之促效劑或活化劑。合適之TLR活化劑包括TLR9之促效劑或活化劑，諸如SD-101 (Dynavax)。SD-101為一種免疫刺激CpG，正對其進行研究以供用於B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤及其他淋巴瘤(NCT02254772)。可用於本發明中之TLR8之促效劑或活化因子包括莫托莫特(motolimod) (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals)，正對其進行研究以供用於頭頸部鱗狀細胞癌(NCT02124850)及卵巢癌(NCT02431559)。

【0935】 可用於本發明中之其他免疫腫瘤學藥劑包括烏瑞魯單抗(BMS-663513, Bristol-Myers Squibb)，一種抗CD137單株抗體；瓦里木單抗(varlilumab) (CDX-1127, Celldex Therapeutics)，一種抗CD27單株抗體；BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb)，一種抗OX40單株抗體；利瑞路單抗(lirilumab) (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb)，一種抗KIR單株抗體；莫利珠單抗(monalizumab) (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca)，一種抗NKG2A單株抗體；安利西單抗(andecaliximab) (GS-5745, Gilead Sciences)，一種抗MMP9抗體；MK-4166 (Merck & Co.)，一種抗GITR單株抗體。

【0936】在一些實施例中，免疫刺激劑係選自埃羅妥珠單抗(elotuzumab)、米伐木肽(mifamurtide)、toll樣受體之促效劑或活化劑及RORγt之活化劑。

【0937】在一些實施例中，免疫刺激治療劑為重組人類介白素15(rhIL-15)。rhIL-15已在臨床中作為黑素瘤及腎細胞癌(NCT01021059及NCT01369888)及白血病(NCT02689453)之療法進行測試。在一些實施例中，免疫刺激劑為重組人類介白素12 (rhIL-12)。在一些實施例中，基於IL-15之免疫治療劑為雜二聚體IL-15 (hetIL-15, Novartis/Admune)，一種由內源性IL-15之合成形式與可溶性IL-15結合蛋白IL-15受體α鏈複合構成之融合複合物(IL15:sIL-15RA)，已在1期臨床試驗中針對黑色素瘤、腎細胞癌、非小細胞肺癌及頭頸部鱗狀細胞癌(NCT02452268)進行測試。在一些實施例中，重組人類介白素12 (rhIL-12)為NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.)、NCT02544724或NCT02542124。

【0938】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑係選自Jerry L. Adams等人，「Big opportunities for small moleculesin immuno-oncology,」Cancer Therapy 2015, 第14卷, 第603-622頁中所述之腫瘤免疫治療劑，該文獻之內容以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑係選自Jerry L. Adams等人之表1中所述之實例。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為選自Jerry L. Adams等人之表2中列出之靶向免疫腫瘤學標靶之小分子的彼等小分子。在一些實施例中，腫瘤免疫治療劑為選自Jerry L. Adams等人之表2中列出之小分子藥劑的小分子藥劑。

【0939】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑係選自Peter L. Toogood, 「Small molecule immuno-oncology therapeutic agents」,

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2018, 第28卷, 第319-329頁中所述之小分子免疫腫瘤學藥劑，該文獻之內容以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為靶向如Peter L. Toogood中所述之路徑的藥劑。

【0940】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑係選自Sandra L. Ross等人，「Bispecific T cell engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing」, PLoS ONE 12(8): e0183390中所述之免疫腫瘤學藥劑，該文獻之內容以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為雙特異性T細胞接合子(BiTE®)抗體構築體。在一些實施例中，雙特異性T細胞接合子(BiTE®)抗體構築體為CD19/CD3雙特異性抗體構築體。在一些實施例中，雙特異性T細胞接合子(BiTE®)抗體構築體為EGFR/CD3雙特異性抗體構築體。在一些實施例中，雙特異性T細胞接合子(BiTE®)抗體構築體活化T細胞。在一些實施例中，雙特異性T細胞接合分子(BiTE®)抗體構築體活化T細胞，釋放誘導旁鄰細胞上細胞間黏附分子1 (ICAM-1)及FAS之上調的細胞介素。在一些實施例中，雙特異性T細胞接合分子(BiTE®)抗體構築體活化T細胞，誘導旁鄰細胞溶解。在一些實施例中，旁鄰細胞在實體腫瘤中。在一些實施例中，溶解之旁鄰細胞接近BiTE®活化之T細胞。在一些實施例中，旁鄰細胞包含腫瘤相關抗原(TAA)陰性癌細胞。在一些實施例中，旁鄰細胞包含EGFR陰性癌細胞。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為阻斷PD-L1/PD1軸及/或CTLA4之抗體。在一些實施例中，腫瘤免疫治療劑為離體擴增之腫瘤浸潤T細胞。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為將T細胞與腫瘤相關之表面抗原(TAA)直接連接的雙特異性抗體構築體或嵌合抗原受體

(CAR)。

例示性免疫檢查點抑制劑

【0941】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為如本文所描述之免疫檢查點抑制劑。

【0942】 如本文所使用之術語「檢查點抑制劑」係關於適用於防止癌細胞避開患者之免疫系統的藥劑。抗腫瘤免疫破壞之主要機制之一稱為「T細胞耗竭」，其由長期暴露於引起抑制受體之上調的抗原引起。此等抑制性受體用作免疫檢查點以便防止不受控制之免疫反應。

【0943】 PD-1以及諸如細胞毒性T淋巴細胞抗原4 (CTLA-4)、B及T淋巴細胞衰減因子(BTLA ； CD272)、T細胞免疫球蛋白及黏蛋白域-3 (Tim-3)、淋巴細胞活化基因-3 (Lag-3；CD223)及其他受體之共抑制受體常常稱為檢查點調節因子。其充當使細胞外資訊指示細胞週期進程及其他胞內信號傳導過程是否應該進行之分子「守門因子」。

【0944】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗PD-1之抗體。PD-1結合至計劃性細胞死亡1受體(PD-1)以防止受體結合至抑制性配位體PDL-1，由此壓製腫瘤抑制宿主抗腫瘤免疫反應之能力。

【0945】 在一個態樣中，檢查點抑制劑為生物治療劑或小分子。在另一態樣中，檢查點抑制劑為單株抗體、人類化抗體、完全人類抗體、融合蛋白或其組合。在另一態樣中，檢查點抑制劑抑制選自以下之檢查點蛋白：CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配位體或其組合。在一額外態樣中，檢查點抑制劑與選自以下之檢查點蛋白之配位體相互作用：CTLA-4、

PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配位體或其組合。在一態樣中，檢查點抑制劑為免疫刺激劑、T細胞生長因子、介白素、抗體、疫苗或其組合。在另一態樣中，介白素為IL-7或IL-15。在一特定態樣中，介白素為經糖基化之IL-7。在一額外態樣中，疫苗為樹突狀細胞(DC)疫苗。

【0946】 檢查點抑制劑包括以統計學上顯著之方式阻斷或抑制免疫系統之抑制路徑的任何藥劑。此類抑制劑可包括小分子抑制劑或可包括與免疫檢查點受體結合且阻斷或抑制免疫檢查點受體的抗體或其抗原結合片段，或與免疫檢查點受體配位體結合且阻斷或抑制免疫檢查點受體配位體的抗體。可靶向以進行阻斷或抑制的說明性檢查點分子包括(但不限於)CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、GAL9、LAG3、TIM3、VISTA、KIR、2B4 (屬於分子之CD2家族且表現於所有NK、γδ及記憶$CD8^+$ (αβ) T細胞上)、CD160 (亦被稱作BY55)、CGEN-15049、CHK 1及CHK2激酶、A2aR及各種B-7家族配位體。B7家族配位體包括但不限於B7-1、B7-2、B7-DC、B7-H1、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H5、B7-H6及B7-H7。檢查點抑制劑包括抗體或其抗原結合片段、其他結合蛋白、生物治療劑或小分子，其結合且阻斷或抑制以下中之一或多者之活性：CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD 160及CGEN-15049。說明性免疫檢查點抑制劑包括曲美單抗(CTLA-4阻斷抗體)、抗OX40、PD-L1單株抗體(抗B7-H1；MEDI4736)、MK-3475 (PD-1阻斷劑)、納武單抗(抗PD1抗體)、CT-011 (抗PD1抗體)、BY55單株抗體、AMP224 (抗

PDL1抗體)、BMS-936559 (抗PDL1抗體)、MPLDL3280A (抗PDL1抗體)、MSB0010718C (抗PDL1抗體)及伊匹單抗(抗CTLA-4檢查點抑制劑)。檢查點蛋白配位體包括但不限於PD-L1、PD-L2、B7-H3、B7-H4、CD28、CD86及TIM-3。

【0947】在某些實施例中，免疫檢查點抑制劑係選自PD-1拮抗劑、PD-L1拮抗劑及CTLA-4拮抗劑。在一些實施例中，檢查點抑制劑係選自由以下組成之群：納武單抗(Opdivo®)、伊匹單抗(Yervoy®)及派立珠單抗(Keytruda®)。在一些實施例中，檢查點抑制劑係選自納武單抗(抗PD-1抗體，Opdivo®，Bristol-Myers Squibb)；派立珠單抗(抗PD-1抗體，Keytruda®，Merck)；伊匹單抗(抗CTLA-4抗體，Yervoy®，Bristol-Myers Squibb)；德瓦魯單抗(抗PD-L1抗體，Imfinzi®，AstraZeneca)；及阿特珠單抗(抗PD-L1抗體，Tecentriq®，Genentech)。

【0948】在一些實施例中，檢查點抑制劑係選自由以下組成之群：蘭利珠單抗(lambrolizumab) (MK-3475)、納武單抗(BMS-936558)、皮立珠單抗(CT-011)、AMP-224、MDX-1105、MEDI4736、MPDL3280A、BMS-936559、伊匹單抗、利瑞路單抗、IPH2101、帕博利珠單抗(Keytruda®)及曲美單抗。

【0949】在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑係REGN2810 (Regeneron)，一種在患有基底細胞癌(NCT03132636)、NSCLC (NCT03088540)、皮膚鱗狀細胞癌(NCT02760498)、淋巴瘤(NCT02651662)及黑素瘤(NCT03002376)之患者中測試之抗PD-1抗體；皮立珠單抗(CureTech)，又稱為CT-011，一種在臨床試驗中用於彌漫性大

B細胞淋巴瘤及多發性骨髓瘤的結合至PD-1之抗體；阿維魯單抗(avelumab) (Bavencio® ，Pfizer/Merck KGaA)，又稱為MSB0010718C)，一種在臨床試驗中用於非小細胞肺癌、梅克爾氏細胞癌、間皮瘤、實體腫瘤、腎癌、卵巢癌、膀胱癌、頭頸癌及胃癌之完全人類IgG1 抗PD-L1抗體；或PDR001 (Novartis)，一種在臨床試驗中用於非小細胞肺癌、黑素瘤、三陰性乳癌及晚期或轉移性實體腫瘤的結合至PD-1之抑制性抗體。曲美單抗(CP-675,206；Astrazeneca)為已在針對多種適應症之臨床試驗中進行研究的針對CTLA-4之全人類單株抗體，該等適應症包括：間皮瘤、結腸直腸癌、腎癌、乳癌、肺癌及非小細胞肺癌、胰管腺癌、胰臟癌、生殖細胞癌、頭頸部鱗狀細胞癌、肝細胞癌、前列腺癌、子宮內膜癌、肝臟中之轉移癌、肝癌、大B細胞淋巴瘤、卵巢癌、宮頸癌、轉移性退行性甲狀腺癌、尿道上皮癌、輸卵管癌、多發性骨髓瘤、膀胱癌、軟組織肉瘤及黑素瘤。AGEN-1884 (Agenus)為在針對晚期實體腫瘤(NCT02694822)之1期臨床試驗中研究的抗CTLA4抗體。

【0950】 在一些實施例中，檢查點抑制劑為含有蛋白質-3之T細胞免疫球蛋白黏蛋白之抑制劑(TIM-3)。本發明中可用之TIM-3抑制劑包括TSR-022 、 LY3321367 及MBG453 。 TSR-022 (Tesaro) 為在實體腫瘤(NCT02817633)中進行研究之抗TIM-3抗體。LY3321367 (Eli Lilly)為在實體腫瘤(NCT03099109)中進行研究之抗TIM-3抗體。MBG453 (Novartis)為在晚期惡性病(NCT02608268)中進行研究之抗TIM-3抗體。

【0951】 在一些實施例中，檢查點抑制劑為具有Ig及ITIM結構域之T細胞免疫受體的抑制劑，或TIGIT，一種在某些T細胞及NK細胞上之免疫受體。可用於本發明中之TIGIT抑制劑包括BMS-986207 (Bristol-

Myers Squibb)，一種抗TIGIT單株抗體(NCT02913313)；OMP-313M32 (Oncomed)；以及TIGIT單株抗體(NCT03119428)。

【0952】在一些實施例中，檢查點抑制劑為淋巴細胞活化基因-3 (LAG-3)之抑制劑。可用於本發明中之LAG-3抑制劑包括BMS-986016及REGN3767以及IMP321。BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb)，一種抗LAG-3抗體係在神經膠母細胞瘤及神經膠質肉瘤(NCT02658981)中進行研究。REGN3767 (Regeneron)亦為抗LAG-3抗體且在惡性病(NCT03005782)中進行研究。IMP321 (Immutep S.A.)為LAG-3-Ig融合蛋白，在黑素瘤(NCT02676869)、腺癌(NCT02614833)及轉移性乳癌(NCT00349934)中進行研究。

【0953】可用於本發明中之檢查點抑制劑包括OX40促效劑。臨床試驗中進行研究之OX40促效劑包括：PF-04518600/PF-8600 (Pfizer)，一種轉移性腎癌(NCT03092856)及晚期癌症及腫瘤(NCT02554812；NCT05082566)中之促效性抗OX40抗體；GSK3174998 (Merck)，一種1期癌症試驗(NCT02528357)中之促效性抗OX40抗體；MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca)，晚期實體腫瘤(NCT02318394及NCT02705482)中之抗OX40抗體；MEDI6469，一種患有結腸直腸癌(NCT02559024)、乳癌(NCT01862900)、頭頸癌(NCT02274155)及轉移性前列腺癌(NCT01303705)之患者中的促效性抗OX40抗體(Medimmune/AstraZeneca)；以及BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb)，一種晚期癌症(NCT02737475)中之促效性抗OX40抗體。

【0954】可用於本發明中之檢查點抑制劑包括CD137 (亦稱作4-1BB)促效劑。臨床試驗中研究的CD137促效劑包括：烏圖木單抗

(utomilumab) (PF-05082566, Pfizer)，彌漫性大型B細胞淋巴瘤(NCT02951156)中及晚期癌症及腫瘤(NCT02554812及NCT05082566)中之促效抗CD137抗體；烏瑞魯單抗(urelumab) (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb)，黑素瘤及皮膚癌(NCT02652455)以及神經膠母細胞瘤及神經膠質肉瘤(NCT02658981)中之促效抗CD137抗體。

【0955】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括CD27促效劑。臨床試驗中研究之CD27促效劑包括：瓦里木單抗(varlilumab) (CDX-1127, Celldex Therapeutics)，頭頸部鱗狀細胞癌、卵巢癌瘤、結腸直腸癌、腎細胞癌及神經膠母細胞瘤(NCT02335918)、淋巴瘤(NCT01460134)以及神經膠質瘤及星形細胞瘤(NCT02924038)中之促效抗CD27抗體。

【0956】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括糖皮質激素誘導之腫瘤壞死因子受體(GITR)促效劑。臨床試驗中進行研究之GITR促效劑包括：TRX518 (Leap Therapeutics)，一種惡性黑素瘤及其他惡性實體腫瘤(NCT01239134及NCT02628574)中之促效性抗GITR抗體；GWN323 (Novartis)，一種實體腫瘤及淋巴瘤(NCT 02740270)中之促效性抗GITR抗體；INCAGN01876 (Incyte/Agenus)，一種晚期癌症(NCT02697591及NCT03126110)中之促效性抗GITR抗體；MK-4166 (Merck)，一種實體腫瘤 (NCT02132754) 中之促效性抗GITR抗體；及MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca)，一種晚期實體腫瘤(NCT02583165)中之具有人類IgG1 Fc結構域之促效性六聚GITR-配位體分子。

【0957】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括誘導性T細胞共刺激劑(ICOS，亦稱為CD278)促效劑。臨床試驗中進行研究之ICOS促效劑包括：MEDI-570 (Medimmune)，一種淋巴瘤(NCT02520791)中之促效性

抗ICOS抗體；GSK3359609 (Merck)，一種1期(NCT02723955)中之促效性抗ICOS抗體；JTX-2011 (Jounce Therapeutics)，一種1期(NCT02904226)中之促效性抗ICOS抗體。

【0958】可用於本發明中之檢查點抑制劑包括殺傷IgG樣受體(KIR)抑制劑。臨床試驗中研究之KIR抑制劑包括：利瑞路單抗(lirilumab)(IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb)，白血病(NCT01687387、NCT02399917、NCT02481297、NCT02599649)、多發性骨髓瘤(NCT02252263)及淋巴瘤(NCT01592370)中之抗KIR抗體；骨髓瘤(NCT01222286及NCT01217203)中之IPH2101 (1-7F9, Innate Pharma)；以及IPH4102 (Innate Pharma)，淋巴瘤(NCT02593045)中之與長胞質尾區之三個域結合的抗KIR抗體(KIR3DL2)。

【0959】可用於本發明中之檢查點抑制劑包括CD47與信號調節蛋白α (SIRPa)之間的相互作用之CD47抑制劑。臨床試驗中研究之CD47/SIRPa抑制劑包括：ALX-148 (Alexo Therapeutics)，一種1期(NCT03013218)中結合於CD47且防止CD47/SIRPa介導之信號傳導的(SIRPa)之拮抗性變異體；TTI-621 (SIRPa-Fc，Trillium Therapeutics)，一種1期臨床試驗(NCT02890368及NCT02663518)中的藉由連接SIRPa之CD47結合域之N端與人類IgG1之Fc域而產生、藉由結合人類CD47而起作用且預防其遞送其「不許吞噬(do not eat)」信號至巨噬細胞的可溶性重組融合蛋白；CC-90002 (Celgene)，一種白血病(NCT02641002)中之抗CD47抗體；以及結腸直腸贅瘤及實體腫瘤(NCT02953782)、急性骨髓白血病(NCT02678338)以及淋巴瘤(NCT02953509)中之Hu5F9-G4 (Forty

Seven, Inc.)。

【0960】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括CD73抑制劑。臨床試驗中研究之CD73抑制劑包括MEDI9447 (Medimmune)，一種實體腫瘤(NCT02503774)中之抗CD73抗體；以及BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb)，一種實體腫瘤(NCT02754141)中之抗CD73抗體。

【0961】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括干擾素基因蛋白刺激劑(STING，亦稱為跨膜蛋白173或TMEM173)之促效劑。臨床試驗中進行研究之STING之促效劑包括：MK-1454 (Merck)，一種淋巴瘤(NCT03010176)中之促效性合成環狀二核苷酸；及ADU-S100 (MIW815，Aduro Biotech/Novartis)，一種1期(NCT02675439及NCT03172936)中之促效性合成環狀二核苷酸。

【0962】 在一些實施例中，STAT3抑制/降解可顯著增強CDN誘導之STING信號傳導及抗腫瘤免疫性(Pei等人, *Can. Lett.* 2019, 450:110)。

【0963】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括CSF1R抑制劑。臨床試驗中研究之CSF1R抑制劑包括：吡昔替尼(pexidartinib) (PLX3397, Plexxikon)，結腸直腸癌、胰臟癌、轉移性及晚期癌症(NCT02777710)以及黑素瘤、非小細胞肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胃腸基質瘤(GIST)及卵巢癌(NCT02452424)中之CSF1R小分子抑制劑；以及IMC-CS4 (LY3022855, Lilly)，胰臟癌(NCT03153410)、黑素瘤(NCT03101254)及實體腫瘤(NCT02718911)中之抗CSF-1R抗體；以及BLZ945 (4-[2((1R,2R)-2-羥基環己基胺基)-苯并噻唑-6-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺，Novartis)，晚期實體腫瘤(NCT02829723)中之CSF1R之經口有效抑制劑。

【0964】可用於本發明中之檢查點抑制劑包括NKG2A受體抑制劑。臨床試驗中研究之NKG2A受體包括莫納珠單抗(monalizumab)(IPH2201, Innate Pharma)，頭頸贅瘤(NCT02643550)及慢性淋巴球性白血病(NCT02557516)中之抗NKG2A抗體。

【0965】在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑係選自納武單抗、帕博利珠單抗、伊匹單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、阿特珠單抗或皮立珠單抗。

實例

縮寫

Ac：乙醯基

AcOH：乙酸

ACN：乙腈

Ad：金剛烷基

AIBN：2,2'-偶氮基雙異丁腈

Anhyd：無水

Aq：水溶液

B_2Pin_2：雙(頻哪醇根基)二硼-4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼喃)

BINAP：2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘

BH_3：硼烷

Bn：苯甲基

Boc：第三丁氧基羰基

Boc_2O：二碳酸二第三丁酯

BPO：過氧化苯甲醯

^{n}BuOH：正丁醇

CDI：羰基二咪唑

COD：環辛二烯

d：天

DABCO：1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷

DAST：三氟化二乙基胺基硫

dba：二苯亞甲基丙酮

DBU：1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯

DCE：1,2-二氯乙烷

DCM：二氯甲烷

DEA：二乙胺

DHP：二氫哌喃

DIBAL-H：二異丁基氫化鋁

DIPA：二異丙胺

DIPEA或DIEA：N,N-二異丙基乙胺

DMA：N,N-二甲基乙醯胺

DME：1,2-二甲氧基乙烷

DMAP：4-二甲胺基吡啶

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

DMP：戴斯-馬丁高碘烷

DMSO-二甲亞碸

DPPA：二苯基磷醯基疊氮化物

dppf：1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵

EDC或EDCI：鹽酸1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺

ee：對映異構過量

ESI：電噴霧電離

EA：乙酸乙酯

EtOAc：乙酸乙酯

EtOH：乙醇

FA：甲酸

h或hrs：小時

HATU：N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)六氟磷酸鹽

HCl：氫氯酸

HPLC：高效液相層析

HOAc：乙酸

IBX：2-碘氧基苯甲酸

IPA：異丙醇

KHMDS：六甲基二矽烷胺基鉀

K_2CO_3：碳酸鉀

LAH：氫化鋰鋁

LDA：二異丙胺基鋰

m-CPBA：間氯過苯甲酸

M：莫耳

MeCN：乙腈

MeOH：甲醇

Me_2S：二甲硫

MeONa：甲醇鈉

MeI：碘甲烷

min：分鐘

mL：毫升

mM：毫莫耳

mmol：毫莫耳

MPa：兆帕斯卡

MOMCl：甲基氯甲基醚

MsCl：甲磺醯氯

MTBE：甲基第三丁基醚

nBuLi：正丁基鋰

$NaNO_2$：亞硝酸鈉

NaOH：氫氧化鈉

Na_2SO_4：硫酸鈉

NBS：N-溴代丁二醯亞胺

NCS：N-氯丁二醯亞胺

NFSI：N-氟苯磺醯亞胺

NMO：N-甲基嗎啉N-氧化物

NMP：N-甲基吡咯啶

NMR：核磁共振

℃：攝氏度

Pd/C：鈀/碳

$Pd(OAc)_2$：乙酸鈀

PBS：磷酸鹽緩衝鹽水

PE：石油醚

$POCl_3$：氧氯化磷

PPh_3：三苯膦

PyBOP：(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶鏻六氟磷酸鹽

Rel：相對

R.T.或rt：室溫

sat：飽和

SEMCl：氯甲基-2-三甲基矽烷基乙基醚

SFC：超臨界流體層析

$SOCl_2$：二氯化硫

tBuOK：第三丁醇鉀

TBAB：溴化四丁基銨

TBAI：碘化四丁銨

TEA：三乙胺

Tf：三氟甲烷磺酸酯

TfAA、TFMSA或Tf_2O：三氟甲烷磺酸酐

TFA：三氟乙酸

TIPS：三異丙基矽烷基

THF：四氫呋喃

THP：四氫哌喃

TLC：薄層層析

TMEDA：四甲基乙二胺

pTSA：對甲苯磺酸

wt：重量

Xantphos：4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃

通用合成方法

【0966】 以下實例意欲說明本發明，而不應解釋為將本發明限制為該等實例。溫度以攝氏度為單位給出。若未另外提及，則所有蒸發均在減壓下，較佳在約15 mm Hg與100 mm Hg之間(= 20-133 mbar)進行。最終產物、中間體及起始材料之結構藉由標準分析方法(例如微量分析)及光譜表徵(例如MS、IR、NMR)來確認。所用縮寫為此項技術中習知的縮寫。

【0967】 用於合成本發明化合物之所有起始物質、建構嵌段、試劑、酸、鹼、脫水劑、溶劑及催化劑均為市售可得的，或可藉由一般熟習此項技術者已知之有機合成方法(Houben-Weyl第4版 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, 第21卷)來產生。另外，本發明之化合物可藉由如以下實例中所示之一般熟習此項技術者已知之有機合成方法來產生。

【0968】 除非另外陳述，否則所有反應均在氮氣或氬氣下進行。

【0969】 質子NMR (1H NMR)為在氘化溶劑中進行。在本文中所揭示之某些化合物中，一或多個^{1}H位移重疊，伴隨殘餘蛋白溶劑信號；此等信號尚未報導在下文所提供之實驗中。

表2：分析儀器

LCMS	Shimadzu UFLC MS：LCMS-2020 Agilent Technologies 1200 series MS：Agilent Technologies 6110 Agilent Technologies 1200 series MS：LC/MSD VL
NMR	BRUKER AVANCE III/400；頻率(MHz) 400.13；核：1H；瞬變數目：8
製備型HPLC	Gilson GX-281系統：儀器GX-A、GX-B、GX-C、GX-D、GX-E、GX-F、GX-G及GX-H
GCMS	SHIMADZU GCMS-QP2010 Ultra
分析型cSFC	Agilent Technologies 1290 Infinity
製備型cSFC	Waters SFC Prep 80

【0970】 對於酸性LCMS資料：在Agilent 1200 Series LC/MSD或Shimadzu LCMS2020上記錄LCMS，其配備有電噴霧電離及四極MS偵測器[ES+ve得到MH^+]且配備有Chromolith Flash RP-18e 25×2.0 mm，用0.0375體積% TFA/水(溶劑A)及0.01875體積% TFA/乙腈(溶劑B)溶離。在與Agilent 6120 Mass偵測器附接之Agilent 1290 Infinity RRLC上記錄其他LCMS。使用之管柱為BEH C18 50×2.1 mm，1.7微米。管柱流速為0.55 ml/min，且使用移動相(A) 2 mM乙酸銨於0.1%甲酸/水中及(B) 0.1%甲酸/乙腈。

【0971】 對於鹼性LCMS資料：在Agilent 1200 Series LC/MSD或Shimadzu LCMS 2020上記錄LCMS，其配備有電噴霧電離及四極MS偵測器[ES+ve得到MH^+]且配備有裝填有5 mm C18塗佈之二氧化矽的Xbridge C18，2.1×50 mm管柱或裝填有5 mm C18塗佈之二氧化矽的Kinetex EVO C18 2.1×30mm管柱，用0.05體積% $NH_3 \cdot H_2O$/水(溶劑A)及乙腈(溶劑B)溶離。

【0972】 HPLC分析方法：在X Bridge C18 150×4.6 mm，5微米上進行HPLC。管柱流速為1.0 ml/min且使用移動相(A) 0.1%氨水及(B) 0.1%氨/乙腈。

【0973】 製備型HPLC分析方法：在Shimadzu LC-20AP及UV偵測

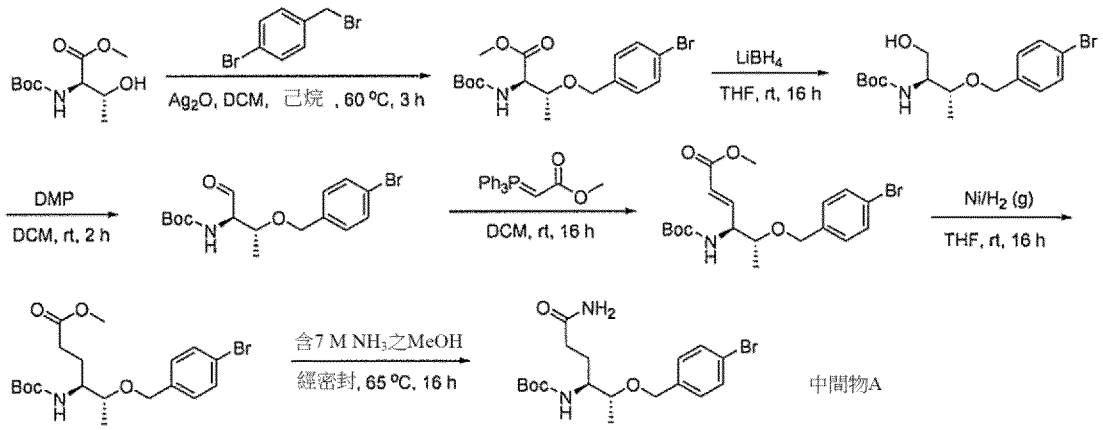
器上純化化合物。使用之管柱為X-BRIDGE C18 (250×19)mm，5μ。管柱流速為16.0 ml/min。使用移動相(A) 0.1%甲酸/水及(B)乙腈，鹼性方法使用(A) 5 mM碳酸氫銨及0.1% NH3/水及(B)乙腈或(A) 0.1%氫氧化銨/水及(B)乙腈。在202 nm及254 nm處記錄UV光譜。

【0974】 NMR方法：在Bruker Ultra Shield Advance 400 MHz/5 mm Probe (BBFO)上記錄1H NMR光譜。以百萬分率報導化學位移。

【0975】 如以下實例中所描繪，在某些例示性實施例中，根據以下通用程序來製備化合物。應瞭解，儘管一般方法描繪本發明之某些化合物的合成，但以下一般方法及一般熟習此項技術者已知之其他方法可應用於如本文所描述之所有化合物及此等化合物中之每一者的子類及種類。

中間物

N-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-溴苯基)甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯(中間物A)



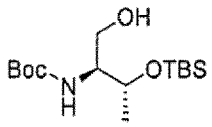
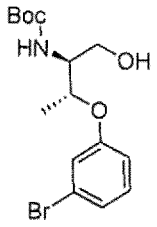
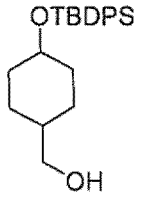
【0976】 **步驟1. (2*R*,3*R*)-3-[(4-溴苯基)甲氧基]-2-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]丁酸甲酯。**在室溫下在氮氣氛圍下向(2*R*,3*R*)-2-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]-3-羥基丁酸甲酯(11.7 g，50.2 mmol)及1-溴-4-(溴甲基)苯(15.1 g，60.2 mmol)於DCM (80 mL)中之溶液中添加氧化銀(17.4 g，75.2 mmol)及正己烷(10 mL)。將所得混合物在60℃下在氮氣氛圍下攪拌3小

時。將反應混合物冷卻至室溫且過濾。用DCM (3×80 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮合併之濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用10%乙酸乙酯/石油醚溶離，獲得呈淡黃色油狀之標題化合物(7.30 g，35%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48-7.41 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.28 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.83 (td, J = 6.4, 4.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H)；MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 402.15, 404.15。

【0977】 **步驟2. *N*-[(2*S*,3*R*)-3-[(4-溴苯基)甲氧基]-1-羥丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯。**在室溫下在氮氣氛圍下向(2*R*,3*R*)-3-[(4-溴苯基)甲氧基]-2-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]丁酸甲酯(7.00 g，17.4 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加$LiBH_4$ (2 M溶液於THF中，17.5 mL，538 mmol)。將所得溶液在室溫下在氮氣氛圍下攪拌16小時。所得混合物用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×60 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用30%乙酸乙酯/石油醚溶離，獲得呈淡黃色油狀之標題化合物(6.50 g，95%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50-7.45 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 5.37-5.26 (m, 1H), 4.58 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.5, 3.5 Hz, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 11.5, 3.7 Hz, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 2.81 (s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (dd, J = 6.8, 2.2 Hz, 3H)；MS (ESI, m/z): $[(M + 23)]^+$ = 396.20, 398.20。

【0978】 根據製備中間物A之程序之步驟2製備**表3**中之以下中間物。

表3.根據上文製備之中間物的表徵資料。

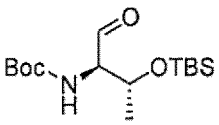
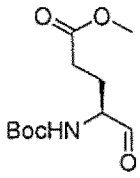
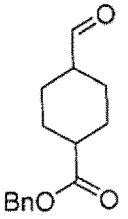
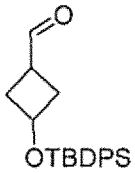
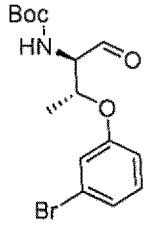
中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M+1)]^+$	^{1}H-NMR
A-2-1		*N*-[(2*S*, 3*R*)-3-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-1-羥丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	320.15	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.63 (dd, J = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.11 (s, 6H)
A-2-2		*N*-[(2*S*,3*R*)-3-(3-溴苯氧基)-1-羥丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	360.00, 362.00	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.95-6.89 (m, 1H), 6.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H)
A-2-3		[4-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]環己基]甲醇	N/A	(400 MHz, CDCl3) δ 7.75-7.65 (m, 4H), 7.46-7.37 (m, 6H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.39 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89 (dd, J = 13.4, 3.8 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.46-1.39 (m, 4H), 1.08 (s, 9H), 0.89-0.78 (m, 2H)

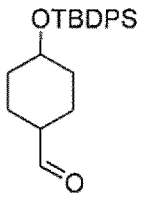
【0979】 步驟3. *N*-[(2*R*,3*R*)-3-[(4-溴苯基)甲氧基]-1-側氧基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯。在室溫下在氮氣氛圍下向*N*-[(2*S*,3*R*)-3-[(4-溴苯基)甲氧基]-1-羥丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯(6.50 g，17.4 mmol)於DCM (200 mL)中之混合物中逐份添加DMP (9.58 g，22.6 mmol)。在另外攪拌2小時之後，過濾所得混合物。用DCM (2×10 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮合併之濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用10%乙酸乙酯/石油醚溶離，獲得呈淡黃色油狀之標題化合物(5.30 g，74%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (s, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.22-7.09 (m, 2H), 5.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 7.2, 3.9 Hz, 1H), 3.92 (qd, J = 6.6, 4.4, 2.6 Hz, 1H), 1.45

(s, 9H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H)；MS (ESI, m/z): $[(M - 1)]^+$ = 371.00, 373.00。

【0980】 根據製備中間物A之程序之步驟3製備**表4**中之中間物。

表4.根據上文製備之中間物的表徵資料。

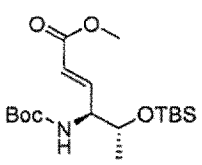
中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
A-3-1		*N*-[(2*R*, 3*R*)-3-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-1-側氧基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	318.20	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.81 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.94 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)
A-3-2		(*S*)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-側氧基戊酸甲酯	246.13	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.63 (s, 1H), 5.25-5.22 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.57-2.39 (m, 2H), 2.34-2.30 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。
A-3-3		4-甲醯基環己烷-1-甲酸苯甲酯	247.13	(400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.68 (s, 1H), 7.43-7.30 (m, 5H), 5.14 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 2.52 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 2.38 (tt, J = 6.5, 4.9 Hz, 1H), 1.99 (dq, J = 12.1, 5.6 Hz, 2H), 1.86-1.68 (m, 4H), 1.68-1.51 (m, 2H)
A-3-4		3-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]環丁烷-1-甲醛	N/A	(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.71-7.62 (m, 4H), 7.50-7.34 (m, 6H), 4.40 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.14-4.02 (m, 1H), 2.47-2.30 (m, 1H), 2.32-2.09 (m, 2H), 2.05-1.72 (m, 2H), 1.04 (s, 9H)
A-3-5		*N*-[(2*R*,3*R*)-3-(3-溴苯氧基)-1-側氧基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	$[(M - 1)]^-$ = 356.05, 358.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19-7.06 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.29-4.13 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

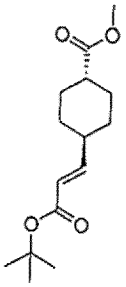
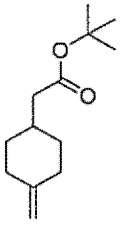
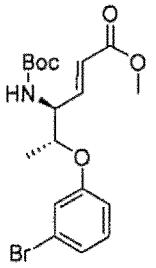
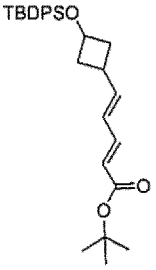
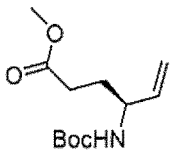
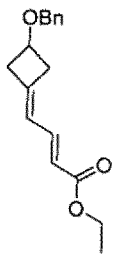
A-3-6		4-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]環己烷-1-甲醛	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 7.64-7.52 (m, 4H), 7.52-7.35 (m, 6H), 3.64-3.58 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.91-1.67 (m, 4H), 1.45-1.30 (m, 2H), 1.23-1.06 (m, 2H), 1.01 (s, 9H)

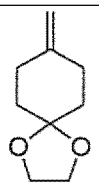
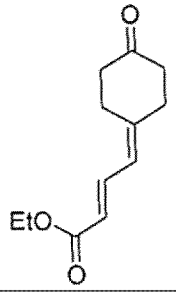
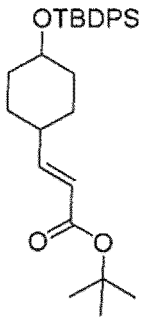
【0981】 **步驟4. (2*E*,4*S*,5*R*)-5-[(4-溴苯基)甲氧基]-4-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]己-2-烯酸甲酯。**在室溫下在氮氣氛圍下向*N*-[(2*R*,3*R*)-3-[(4-溴苯基)甲氧基]-1-側氧基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯 (20.3 g，54.5 mmol)於DCM (350 mL)中之溶液中添加2-(三苯基-λ5-伸磷烷基)乙酸甲酯(20.1 g，60.0 mmol)。在室溫下攪拌16小時之後，減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用5%乙酸乙酯/石油醚溶離。收集所需溶離份且減壓濃縮，獲得呈白色固體狀之標題化合物(20.5 g，85%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.94-6.86 (m, 2H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.33 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 4H), 3.81 (s, 5H), 3.58-3.53 (m, 4H), 3.47-3.41 (m, 3H), 2.80-2.54 (m, 7H), 1.88 (s, 5H), 1.27 (s, 3H)；MS (ESI, *m/z*): $[(M + 23)]^+$ = 450.20, 452.20。

【0982】 根據製備中間物A之程序之步驟4製備**表5**中之中間物。

表5.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
A-4-1		(2*E*,4*S*,5*R*)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]己-2-烯酸甲酯	374.25	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.94 (dd, J = 15.7, 6.6 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.12

				(s, 6H)
A-4-2		(1*r*,4*r*)-4-((*E*)-3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)環己烷-1-甲酸甲酯	N/A	(400 MHz, DMSO-*d*6) δ 6.73 (dd, *J* = 15.7, 6.7 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 15.7, 1.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.29-2.25 (m, 1H), 2.14-2.10 (m, 1H),1.98-1.88 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.38-1.34 (m, 2H), 1.18-1.14 (m, 2H)。
A-4-3		2-(4-亞甲基環己基)乙酸第三丁酯	N/A	(300 MHz, CDCl3) δ 4.63 (s, 2H), 2.33-2.30 (m, 2H), 2.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.7-2.04 (m, 2H), 2.00-1.77 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.18-1.01 (m, 2H)。
A-4-4		(2*E*,4*S*,5*R*)-5-(3-溴苯氧基)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]己-2-烯酸甲酯	414.05, 416.05	(300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.37-7.20 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.01-6.88 (m, 2H), 6.03 (dd, *J* = 15.7, 1.6 Hz, 1H), 4.61-4.40 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)
A-4-5		(2*E*,4*E*)-5-[3-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]環丁基]戊-2,4-二烯酸第三丁酯	N/A	(400 MHz, 甲醇-*d*4) δ 7.69-7.65 (m, 4H), 7.48-7.36 (m, 6H), 7.20-7.11 (m, 1H), 6.16-6.11 (m, 1H), 5.75 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 2.39-2.33 (m, 3H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.04 (s, 9H), 0.95-0.85 (m, 2H)
A-4-6		(4*S*)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]己-5-烯酸甲酯	244.20	(400 MHz, 氯仿-*d*) δ 5.76 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H), 5.26-5.10 (m, 2H), 4.56-4.53 (m, 1H), 4.21-4.04 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。
A-4-7		(2*E*)-4-[3-(苯甲氧基)亞環丁基]丁-2-烯酸乙酯	[(M + Na)]+ = 294.20	(400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.40-7.27 (m, 5H), 7.13 (dd, *J* = 15.3, 11.4 Hz, 1H), 6.20-6.12 (m, 1H), 5.84 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.26-3.11 (m, 1H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.79-2.74 (m, 2H), 1.21 (t, *J* =

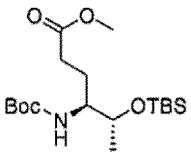
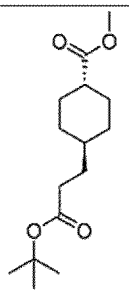
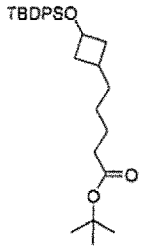
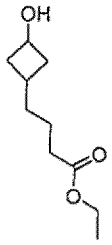
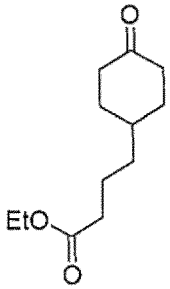
				7.1 Hz, 3H)。
A-4-8		8-亞甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷	N/A	(400 MHz, CDCl3) δ 4.71-4.67 (m, 2H), 4.02-3.97 (m, 4H), 2.33-2.28 (m, 4H), 1.76-1.70 (m, 4H)
A-4-9		(2*E*)-4-(4-側氧基亞環己基)丁-2-烯酸乙酯	N/A	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56-7.47 (m, 1H), 6.25 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.22-4.08 (m, 2H), 2.79-2.74 (m, 2H), 2.64-2.62 (m 2H), 2.45-2.38 (m, 4H), 1.27-1.20 (m, 3H)
A-4-10		(2*E*)-3-[4-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]環己基]丙-2-烯酸第三丁酯	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66-7.58 (m, 4H), 7.52-7.40 (m, 6H), 6.65 (dd, J = 15.7, 6.9 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 15.8, 1.4 Hz, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.80 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.05-0.98 (m, 12H), 0.89-0.83 (m, 1H)

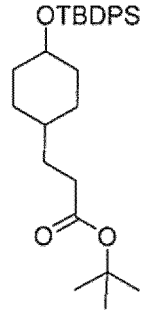
【0983】 **步驟5. (4*S*,5*R*)-5-[(4-溴苯基)甲氧基]-4-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]己酸甲酯。**在室溫下在氮氣氛圍下向(2*E*,4*S*,5*R*)-5-[(4-溴苯基)甲氧基]-4-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]己-2-烯酸甲酯(20.0 g，46.7 mmol)於THF (350 mL)中之溶液中添加鋁鎳合金(4.00 g，4.70 mmol，10% w/w)。混合物用氫氣吹掃3次且在室溫下在氫化氛圍(2 atm)下攪拌16小時。過濾所得混合物。用THF (3×100 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮合併之濾液，獲得呈淡黃色油狀之標題化合物(19.0 g，85%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.39 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.70 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 11.5, 6.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.41-2.32 (m, 2H), 1.95 (dtd, J = 15.4, 7.9, 7.4, 3.1 Hz, 1H), 1.67 (tdd, J = 14.4, 11.9, 9.7, 7.0 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 4.1 Hz, 9H), 1.18 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 3H)；MS (ESI, m/z): $[(M + 23)]^+$ =

452.20, 454.20。

【0984】 根據製備中間物A之程序之步驟5製備**表6**中之中間物。

表6.根據上文製備之中間物的表徵資料。

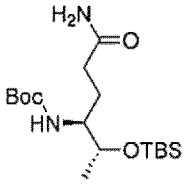
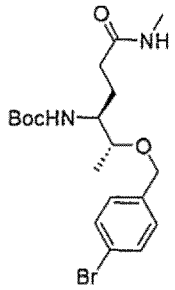
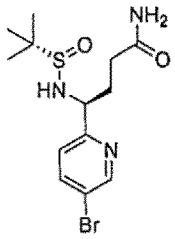
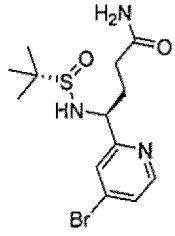
中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M+1)]^+$	^{1}H-NMR
A-5-1		(4*S*,5*R*)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)己酸甲酯	376.20	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.58 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.47 (s, 1H), 2.50-2.32 (m, 2H), 1.95 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)
A-5-2		(1*r*,4r)-4-(3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙基)環己烷-1-甲酸甲酯	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.58 (s, 3H), 2.26-2.15 (m, 3H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.41-1.39 (m, 11H), 1.37-1.24 (m, 2H), 1.19-1.15 (m, 1H), 0.97-0.90 (m, 2H)。
A-5-3		5-[3-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]環丁基]戊酸第三丁酯	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61-7.59 (m, 4H), 7.46-7.40 (m, 6H), 4.09-4.02 (m, 1H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 3H), 1.47-1.40 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.37-1.19 (m, 3H), 1.18-1.08 (m, 2H), 0.97 (s, 9H)
A-5-4		4-(3-羥基環丁基)丁酸乙酯	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.90 (br, 1H), 4.16 (p, J = 6.7 Hz, 0.4 H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.90-3.81 (m, 0.6H), 2.34-2.21 (m, 3H), 2.18-1.96 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.48- 1.27 (m, 4H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。
A-5-5		4-(4-側氧基環己基)丁酸乙酯	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.09-4.04 (m, 2H), 2.50-2.27 (m, 4H), 2.27-2.14 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.40-1.23 (m, 4H), 1.21-1.17(m, 3H)

A-5-6		3-[4-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]環己基]丙酸第三丁酯	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65-7.58 (m, 4H), 7.50-7.39 (m, 6H), 3.60-3.52 (m, 1H), 2.12 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.60 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.35-1.22 (m, 4H), 1.19-1.07 (m, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.79-0.65 (m, 2H)

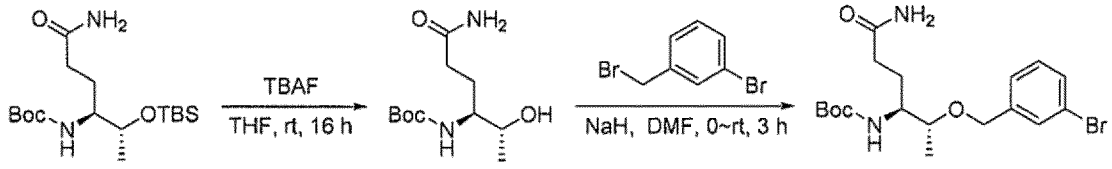
【0985】 **步驟6. *N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-溴苯基)甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯(中間物A)。**在室溫下將(4*S*,5*R*)-5-[(4-溴苯基)甲氧基]-4-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]己酸甲酯(13.8 g，32.1 mmol)添加至7 M NH_3 (g)於MeOH (120 mL)中之溶液中。將反應混合物密封且在90℃下攪拌16小時。將所得混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash ™ C18-I，20-40 μm，330 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L NH_4HCO_3)；溶離劑B：ACN；梯度：35%-55% B於25分鐘內；流動速率：80 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份係在48% B處收集且減壓濃縮，獲得呈白色固體狀之標題化合物(8.30 g，63%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.75-6.62 (m, 2H), 4.51-4.41 (m, 2H), 3.41 (tt, J = 11.9, 6.7 Hz, 2H), 2.04 (qdd, J =15.1, 9.7, 5.9 Hz, 2H), 1.77 (dt, J = 6.9, 3.7 Hz, 1H), 1.48 (ddd, J = 14.2, 9.9, 5.4 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.06 (d, J = 6.1 Hz, 3H)；MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 415.15, 417.15。

【0986】 根據製備中間物A之程序之步驟6製備**表7**中之中間物。

表7.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-NMR
A1		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	361.35	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.36 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.75 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.90 (qd, J = 6.3, 3.4 Hz, 1H), 3.57-3.45 (m, 1H), 2.37-2.17 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.64 (ddt, J = 14.3, 12.2, 6.4 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)
A2		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-溴苯基)甲氧基]-1-(甲基胺甲醯基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	429.13, 431.13	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.81 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.69-3.51 (m, 2H), 2.82 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.33-2.14 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.77-1.59 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H)
A51		(4*S*)-4-(5-溴吡啶-2-基)-4-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]丁醯胺	362.10, 364.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34-8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.65-7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.79-5.77 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 2.22-1.98 (m, 3H), 1.95-1.70 (m, 1H), 1.08 (s, 9H)
A52		(4*S*)-4-(4-溴吡啶-2-基)-4-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]丁醯胺	362.00, 364.00	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 2.22-1.97 (m, 3H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.10 (s, 9H)

N-[(3*S*,4*R*)-4-[(3-溴苯基)甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯(中間物A3)



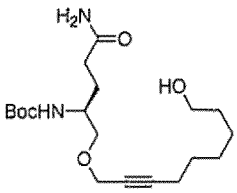
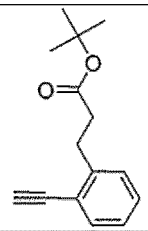
中間物A3

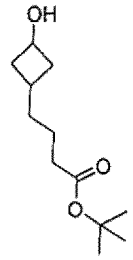
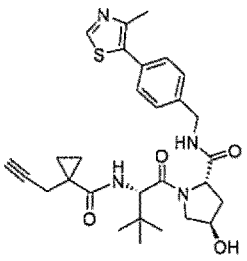
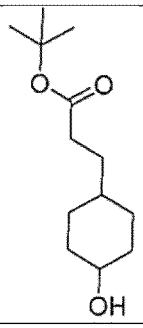
【0987】 步驟1：*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-羥基戊-3-基]胺基甲酸

第三丁酯。在室溫下向*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯(36.0 g，99.8 mmol)於THF (720 mL)中之溶液中添加TBAF (31.3 g，120 mmol)。在另外攪拌16小時之後，減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (50:1至10:1)溶離，獲得呈無色固體狀之標題化合物(22.0 g，90%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.45 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.64 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.36-2.17 (m, 2H), 2.03 (dtd, J = 13.3, 6.6, 3.4 Hz, 1H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H)；LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + H)]^+$ = 247.25。

【0988】 根據製備中間物A3之程序之步驟1製備**表8**中之中間物。

表8.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
A3-1-1		(*S*)-(5-胺基-1-((9-羥基壬-2-炔-1-基)氧基)-5-側氧基戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯	371.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.38 (td, J = 6.5, 5.2 Hz, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H), 2.23-2.18 (m, 2H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.43 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.36 -1.21 (m, 4H)。
A3-1-2		3-(2-乙炔基苯基)丙酸第三丁酯	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47-7.43 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.23 (td, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 2.97 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H)。
A3-1-3		5-(3-羥基環丁基)戊酸第三丁酯	N/A	(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 4.07-3.96 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 2H), 2.24-2.20 (m, 2H), 2.09-1.93 (m,1H), 1.76-1.63 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.49-1.40 (m, 12H), 1.34-1.19 (m, 2H)

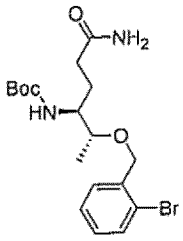
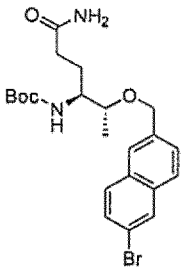
A3-1-4		4-(3-羥基環丁基)丁酸第三丁酯	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.87 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 4.17-4.13 (m, 0.4H), 3.91-3.79 (m, 0.6H), 2.36-2.20 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 2H), 2.06-1.80 (m, 2H), 1.70-1.49 (m, 1H), 1.46-1.26 (m, 13H), 1.00-0.82 (m, 1H)
A3-1-5		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-3,3-二甲基-2-[[1-(丙-2-炔-1-基)環丙基]甲醯胺基]丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺	537.25	(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.89 (s, 1H), 7.52-7.41 (m, 4H), 4.73 (s, 1H), 4.63-4.57 (m, 2H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.38 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.39 (dd, J = 17.9, 2.7 Hz, 1H), 2.30-2.16 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.26-1.18 (m, 1H), 1.18-1.07 (m, 1H), 1.08 (s, 9H), 0.90-0.77 (m, 2H)
A3-1-6		3-(4-羥基環已基)丙酸第三丁酯	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.44 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 2.18 (t, J = 8.5Hz, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.66 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.37-1.35 (m, 1H), 1.15-1.02 (m, 3H), 0.93-0.83 (m, 3H)

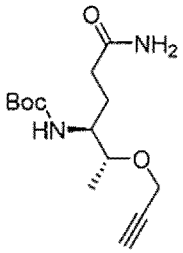
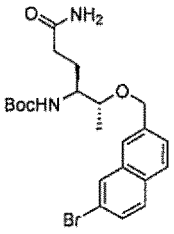
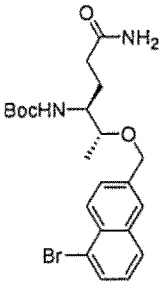
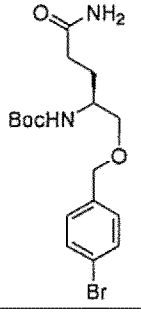
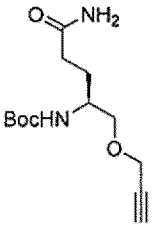
【0989】 **步驟2：*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(3-溴苯基)甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯(中間物A3)**。在0℃下向*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-羥基戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯(2.00 g，8.12 mmol)於DMF (30.0 mL)中之溶液中添加NaH (60%分散液於礦物油中，0.34 g，8.53 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌1小時。在0℃下向以上溶液中逐滴添加1-溴-3-(溴甲基)苯(2.23 g，8.93 mmol)於DMF (20.0 mL)中之溶液。將混合物緩慢升溫至室溫且再攪拌2小時。將所得溶液用水(100 mL)淬滅，用EtOAc (3×50.0 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3×30.0 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC在以下條件(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30×150 mm，5 μm；流

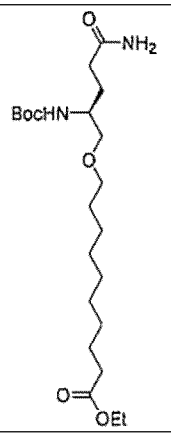
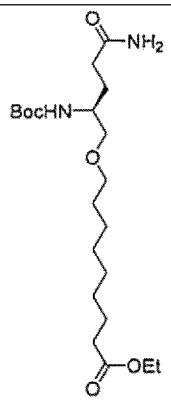
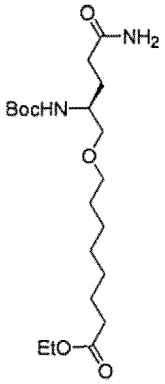
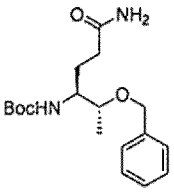
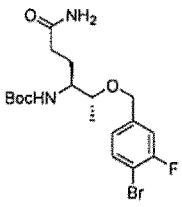
動相A：水(加上10 mmol/L NH_4HCO_3)，流動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：(B%) 5%~35%於7分鐘內；偵測器：UV 220 nm)下純化。在6.3分鐘處收集含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，獲得呈無色固體狀之標題化合物(1.20 g，35%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 (s, 1H), 7.46 (dt, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.73-6.63 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.50 (p, J = 7.4, 6.0 Hz, 1H), 3.42 (p, J = 5.9 Hz, 1H), 2.06 (qdd, J = 15.1, 9.7, 6.0 Hz, 2H), 1.76 (dtd, J = 13.7, 7.0, 6.6, 3.4 Hz, 1H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 415.05, 417.05。

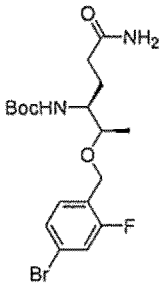
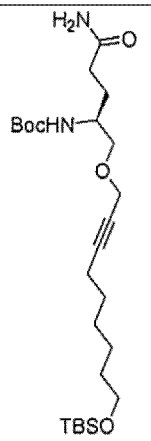
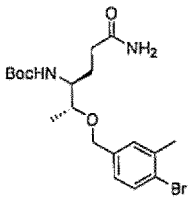
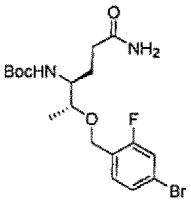
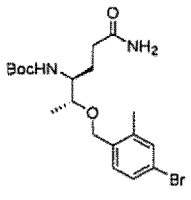
【0990】 根據製備中間物A3之程序之步驟2製備**表9**中之中間物。

表9.根據上文製備之中間物的表徵資料。

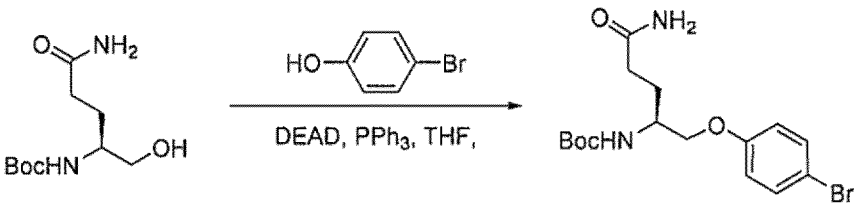
中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
A4		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(2-溴苯基)甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	415.10, 417.10	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.56 (td, J = 8.2, 1.5 Hz, 2H), 7.35 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.65-3.53 (m, 2H), 2.39-2.17 (m, 2H), 2.09-1.90 (m, 1H), 1.64 (td, J = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.23 (d, J = 5.9 Hz, 3H)。
A5		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(6-溴萘-2-基)甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	465.10, 467.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 3H), 7.63 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.73-6.63 (m, 2H), 4.70-4.58 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.54-3.41 (m, 1H), 2.07 (qdd, J = 15.0, 9.8, 5.9 Hz, 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.57-1.43 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.11 (d, J = 5.9 Hz, 3H)。

A6		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-(丙-2-炔-1-基氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	285.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.62 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.21-4.07 (m, 2H), 3.48 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.37 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.13-1.92 (m, 2H), 1.76 (dddd, J = 13.4, 9.8, 6.2, 3.1 Hz, 1H), 1.48-1.40 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.03 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
A7		((2R,3*S*)-6-胺基-2-((7-溴萘-2-基)甲氧基)-6-側氧基己-3-基)胺基甲酸第三丁酯	465.07, 467.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94-7.84 (m, 3H), 7.61 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.77-6.64 (m, 2H), 4.75-4.57 (m, 2H), 3.51-3.45 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.54-1.50 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.11 (d, J = 5.9 Hz, 3H)。
A8		((2*R*,3*S*)-6-胺基-2-((5-溴萘-2-基)甲氧基)-6-側氧基己-3-基)胺基甲酸第三丁酯	465.07, 467.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.75-6.63 (m, 2H), 4.74-4.64 (m, 2H), 3.52-3.47 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.83-1.81 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.11 (d, J = 5.9 Hz, 3H)。
A9		(*S*)-(5-胺基-1-((4-溴苯甲基)氧基)-5-側氧基戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯	401.00, 403.00	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56-7.51 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.74-6.63 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.52-1.49 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)。
A10		(*S*)-(5-胺基-5-側氧基-1-(丙-2-炔-1-基氧基)戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯	271.10	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.50 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 2H), 2.46 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.37 -2.27 (m, 2H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

A11		(*S*)-10-((5-胺基-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-側氧基戊基)氧基)癸酸乙酯	431.30	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.73 (s, 1 H), 5.45 (s, 1H), 5.02-4.99 (m, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 3H), 2.37-2.28 (m, 4H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 2H), 1.58-1.54 (m, 1H), 1.47 (s, 9 H), 1.34-1.30 (m, 10H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
A12		(*S*)-9-((5-胺基-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-側氧基戊基)氧基)壬酸乙酯	417.30	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.67 (s, 1 H), 5.67 (s, 1H), 4.97-4.95 (m, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.15-1.97 (m, 1H), 1.84-1.61 (m, 2H), 1.59-1.43 (m, 6H), 1.38 (s, 9 H), 1.27-1.24 (m, 8H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。
A13		(*S*)-8-((5-胺基-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-側氧基戊基)氧基)辛酸乙酯	403.30	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.47-3.38 (m, 3H), 2.39-2.21 (m, 5H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.89 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.84-1.54 (m, 4H), 1.51 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.41-1.31 (m, 5H), 1.30-1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)
A14		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-(苯甲氧基)-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	337.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.44-7.15 (m, 6H), 6.75-6.51 (m, 2H), 4.52-4.42 (m, 2H), 3.49-3.41 (m, 2H), 2.17-1.93 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.56-1.43 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)
A15		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-溴-3-氟苯基)甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	433.32, 435.32	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.73-6.64 (m, 2H), 4.58-4.37 (m, 2H), 3.52-3.38 (m, 2H), 2.15-1.96 (m, 2H), 1.84-1.69 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H)

A16		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-溴-2-氟苯基)甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	433.10, 435.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.68-6.64 (m, 2H), 4.50 (q, J = 12.3 Hz, 2H), 3.45-3.43 (m, 2H), 2.36-1.90 (m, 2H), 1.77-1.75 (m, 1H), 1.49-1.46 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.07 (d, J = 5.5 Hz, 3H)。
A17		*N*-[(2S)-1-([9-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]壬-2-炔-1-基]氧基)-4-胺甲醯基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	485.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.35-3.28 (m, 4H), 2.22-2.18 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 1H), 1.55-1.35 (s, 16H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 6H)。
A21		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-溴-3-甲基苯基)甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	429.10, 431.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.48-4.36 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.05 (s, 1H), 2.15-1.95 (m, 1H), 1.78-1.76 (m, 1H), 1.49-1.46 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.06 (d, J = 6.1 Hz, 3H)
A22		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-溴-2-氟苯基)甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	433.10, 435.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 12.3 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.11-1.93 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.48-1.43 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.35 (s, 1H), 1.07 (d, J = 5.5 Hz, 3H)
A23		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-溴-2-甲基苯基)甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	431.10, 433.10	(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.35 (s, 1H), 7.28 (q, J = 8.2 Hz, 2H), 4.60-4.43 (m, 2H), 3.61-3.51 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.31-2.16 (m, 2H), 2.02-1.84 (m, 1H), 1.69-1.53 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.20 (d, J = 6.1 Hz, 3H)

_N_-[(2_S_)-1-(4-溴苯氧基)-4-胺甲醯基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯(中間物A18)

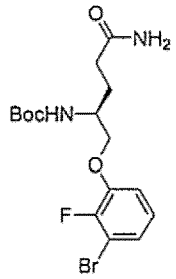
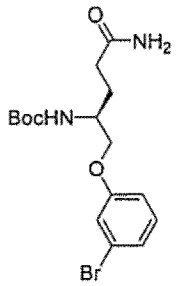
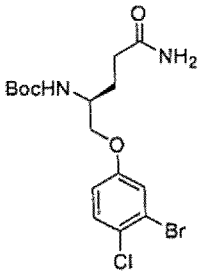
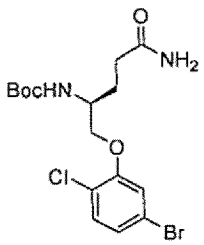
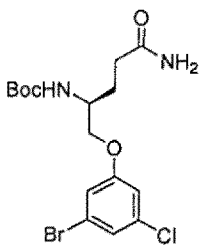


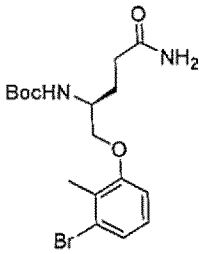
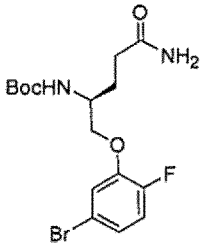
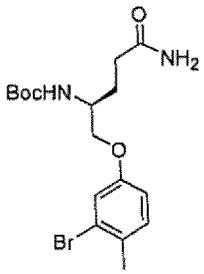
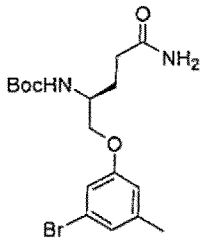
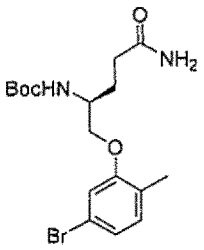
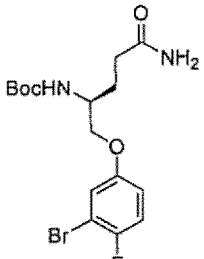
中間物A18

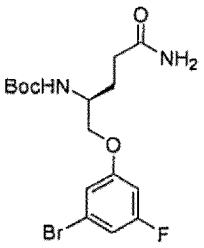
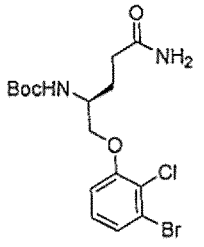
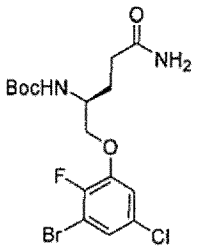
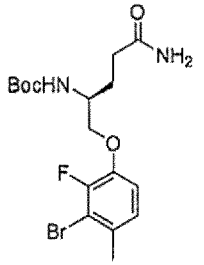
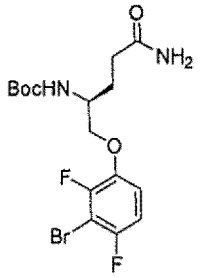
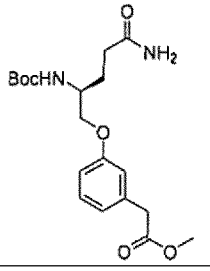
【0991】 在0℃下在氮氣氛圍下向4-溴苯酚(968 mg，5.59 mmol)於THF (45.0 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加PPh_3 (1.69 g，6.44 mmol)及DEAD (1.12 g，6.43 mmol)。在室溫下向以上混合物中添加*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-羥丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯(1.00 g，4.31 mmol)。在室溫下再攪拌所得混合物6小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash TM C18-I，20-40 μm，80 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L FA)；溶離劑B：ACN；梯度：35%-60% B於25分鐘內；流動速率：80 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份係在51% B處收集且減壓濃縮，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物(350 mg，21%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47-7.41 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.94-3.77 (m, 2H), 3.77-3.65 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 2H),1.87-1.74 (m, 1H), 1.64-1.50 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)；LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 386.95, 388.95

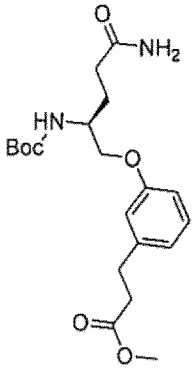
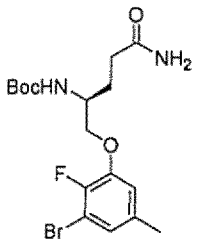
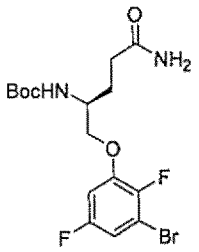
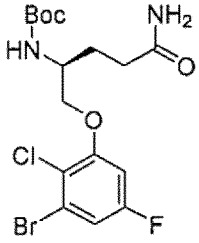
【0992】 根據製備中間物A18之以上程序製備**表10**中之中間物。

表10.根據上文製備之中間物的表徵資料。

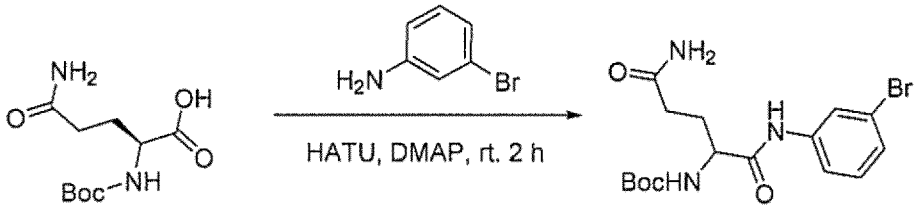
中間物	結構	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-NMR
A19		*N*-[(2*S*)-1-(3-溴-2-氟苯氧基)-4-胺甲醯基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	405.26	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (s, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 7.09 (td, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.41-3.97 (m, 2H), 3.77-3.73 (m, 1H), 2.21-2.04 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 1H), 1.69-1.52 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)
A20		*N*-[(2*S*)-1-(3-溴苯氧基)-4-胺甲醯基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯 (800 mg，23.99%)，呈淺黃色油狀	387.00, 388.95	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.23 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.70 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.12 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H)
A24		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-(4-氯-3-碘苯氧基)丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	[(M - 1)]$^-$ = 467.10	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67-7.51 (m, 1H), 7.44 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.87 (m, J = 5.9 Hz, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.52-2.49 (m, J = 1.9 Hz, 8H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.26-1.22 (m, 1H), 0.96-0.78 (m, 2H)
A25		*N*-[(2*S*)-1-(5-溴-2-氯苯氧基)-4-胺甲醯基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	421.15, 423.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55-7.52 (m, 1H), 7.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75-6.73 (m, 1H), 4.37-4.17 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.89-3.74 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 3H), 2.16-1.98 (m, 2H), 1.89-1.67 (m, 2H), 1.64-1.46 (m, 1H), 1.36-1.29 (m, 1H), 1.26-1.03 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 1H)
A26		*N*-[(2*S*)-1-(3-溴-5-氯苯氧基)-4-胺甲醯基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	421.05, 423.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.15 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 2.19-2.07 (m, 2H), 1.69-1.52 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)

A27		*N*-[(2*S*)-1-(3-溴-2-甲基苯氧基)-4-胺甲醯基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	400.90, 402.95	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02-6.91 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77-6.67 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.89-3.73 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.71-1.51 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)
A28		*N*-[(2*S*)-1-(4-溴-2-氟苯氧基)-4-胺甲醯基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	405.05, 407.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ7.75-7.53 (m, 2H), 7.40 (d, J = 7.7, 2.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24-7.08 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.39 (d, J = 8.5 Hz,1H), 4.09-3.91 (m, 4H), 3.88-3.66 (m, 2H), 2.66-2.51 (m, 1H), 2.21-2.04 (m, 2H), 1.88-1.66 (m, 2H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.33 (s, 1H), 1.29-1.14 (m, 2H)
A29		*N*-[(2*S*)-1-(3-溴-4-甲基苯氧基)-4-胺甲醯基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	401.30, 403.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27-7.24 (m, 1H), 7.15 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.75 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.86-3.84 (m, 2H), 3.70-3.68 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.11-2.09 (m, 2H), 1.79-1.77 (m, 1H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)
A30		*N*-[(2*S*)-1-(3-溴-5-甲基苯氧基)-4-胺甲醯基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	401.00, 403.00	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26 (s, 1H), 6.97 (d, J = 1.4, 1.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.89-3.85 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.13-2.09 (m, 2H), 1.87-1.71 (m, 1H), 1.66-1.50 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)
A31		*N*-[(2*S*)-1-(5-溴-2-甲基苯氧基)-4-胺甲醯基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	401.05, 403.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 2H), 2.20-2.06 (m, 5H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)
A32		*N*-[(2*S*)-1-(3-溴-4-氟苯氧基)-4-胺甲醯基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	404.95, 406.95	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34-7.23 (m, 3H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 1H), 2.20-2.03 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)

A33		*N*-[(2*S*)-1-(3-溴-5-氟苯氧基)-4-胺甲醯基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	405.00, 407.00	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26 (s, 1H), 7.09 (dt, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.93-6.81 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.03-3.90 (m, 2H), 3.73-3.69 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)
A34		*N*-[(2*S*)-1-(3-溴-2-氯苯氧基)-4-胺甲醯基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	421.00, 423.00	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66-7.57 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 10.4, 5.6 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.06-3.89 (m, 2H), 3.78-3.74 (m, 1H), 2.24-2.10 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.91-1.73 (m, 1H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.37 (s, 9H)
A35		*N*-[(2*S*)-1-(3-溴-5-氯-2-氟苯氧基)-4-胺甲醯基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	438.95, 440.95	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42-7.36 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.86 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.76-3.73 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 3H), 1.37 (s, 9H)
A36		*N*-[(2*S*)-1-(3-溴-2-氟-4-甲基苯氧基)-4-胺甲醯基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	419.05, 421.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (s, 1H), 7.17-7.08 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.02-3.89 (m, 2H), 3.72 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.21-2.03 (m, 2H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)
A37		*N*-[(2*S*)-1-(3-溴-2,4-二氟苯氧基)-4-胺甲醯基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	423.00, 425.00	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33-7.16 (m, 3H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.23 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.06-3.91 (m, 2H), 2.13-2.09 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)
A38		2-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]乙酸甲酯	$[(M - 1)]^-$ = 379.20	N/A

A39		3-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]丙酸甲酯	395.11	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 (s, 1H), 7.42-7.10 (m, 1H), 6.78 (ddt, J = 23.2, 14.9, 8.0 Hz, 4H), 5.86-5.72 (m, 1H), 4.13-3.68 (m, 3H), 3.67-3.51 (m, 2H), 3.35-3.32 (m, 1H), 2.72-2.55 (m, 3H), 2.26-1.76 (m, 4H), 1.60-1.55(m, 1H), 1.39 (s, 9H)
A40		*N*-[(2*S*)-1-(3-溴-2-氟-5-甲基苯氧基)-4-胺甲醯基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	419.10, 421.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (s, 1H), 7.04 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.01-3.90 (m, 2H), 3.78-3.69 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)
A41		*N*-[(2*S*)-1-(3-溴-2,5-二氟苯氧基)-4-胺甲醯基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	423.05, 425.05	(400 MHz, CDCl3) δ 6.96-6.90 (m, 1H), 6.75-6.68 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.10-3.98 (m, 3H), 2.40 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)
A53		*N*-[(2*S*)-1-(3-溴-2-氯-5-氟苯氧基)-4-胺甲醯基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	439.00, 441.00	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.12-3.94 (m, 2H), 3.80-3.78 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)

_N_-[(1_S_)-1-[(3-溴苯基)胺甲醯基]-3-胺甲醯基丙基]胺基甲酸第三丁酯(中間物A42)



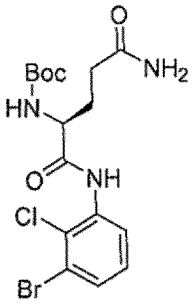
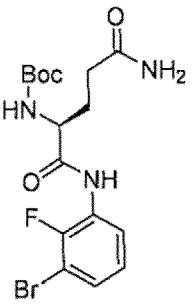
A42

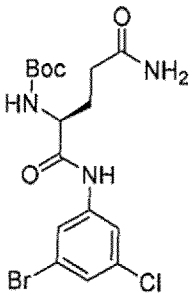
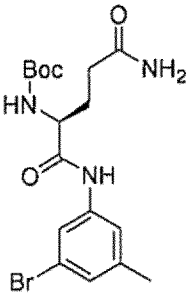
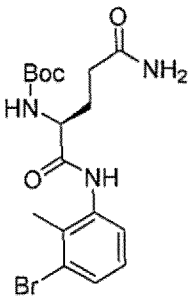
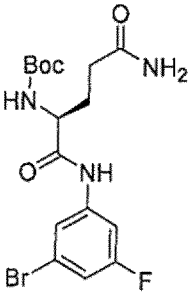
【0993】 **_N_-[(1_S_)-1-[(3-溴苯基)胺甲醯基]-3-胺甲醯基丙基]胺基甲酸第三丁酯**。在0℃下在氮氣氛圍下向(2S)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁酸(900 mg，3.66 mmol)及3-溴苯胺(629 mg，3.66 mmol)於

THF (20 mL)中之攪拌溶液中逐份添加DMAP (45 mg，0.37 mmol)及DCC (1.13 g，5.49 mmol)。將所得混合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：Spherical C18管柱，20-40 μm，330 g；流動相A：水(加上10 mmol/L FA)，流動相B：ACN；梯度：15%至44% B於30分鐘內；偵測器：UV 254/220 nm。所需溶離份收集於40% B處，經減壓濃縮且凍乾，獲得呈白色固體狀之標題化合物(700 mg，43%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 7.98 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.51 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.32-7.21 (m, 4H), 6.80-6.77 (m, 1H), 4.02 (td, J = 8.3, 7.6, 4.9 Hz, 1H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.97-1.72 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)；LC/MS (ESI, m/z): [(M + 1)]+ = 400.10, 402.10

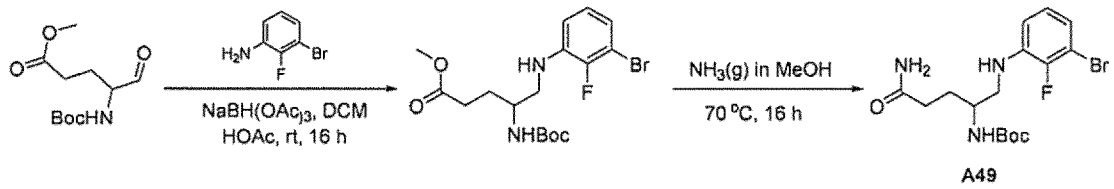
【0994】 根據製備中間物A42之程序製備**表11**中之中間物。

表11.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-NMR
A43		*N*-[(1*S*)-1-[(3-溴-2-氯苯基)胺甲醯基]-3-胺甲醯基丙基]胺基甲酸第三丁酯	433.95, 435.95	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.36-7.21 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.41 (s, 9H)
A44		*N*-[(1*S*)-1-[(3-溴-2-氟苯基)胺甲醯基]-3-胺甲醯基丙基]胺基甲酸第三丁酯	418.05, 420.05	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (s, 1H), 7.87 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24-7.04 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.19 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.34-2.08 (m, 2H), 1.98-1.68 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)

A45		*N*-[(1S)-1-[(3-溴苯基)胺甲醯基]-3-胺甲醯基丙基]胺基甲酸第三丁酯	$[(M-1)]^-$ = 432.00, 434.00	N/A
A46		*N*-[(1*S*)-1-[(3-溴-5-甲基苯基)胺甲醯基]-3-胺甲醯基丙基]胺基甲酸第三丁酯	414.15, 416.15	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.36-7.28 (m 2H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.01 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (q, J =7.8 Hz, 2H), 1.95-1.73 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)
A47		*N*-[(1*S*)-1-[(3-溴-2-甲基苯基)胺甲醯基]-3-胺甲醯基丙基]胺基甲酸第三丁酯	414.10, 416.10	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 2H), 7.21-7.01 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.25-2.09 (m, 2H), 2.08-1.71 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)
A48		*N*-[(1S)-1-[(3-溴-5-氟苯基)胺甲醯基]-3-胺甲醯基丙基]胺基甲酸第三丁酯	418.10, 420.10	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.39-7.06 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 2.17 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.90-1.74 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)

(*S*)-(5-胺基-1-((3-溴-2-氟苯基)胺基)-5-側氧基戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯(中間物A49)



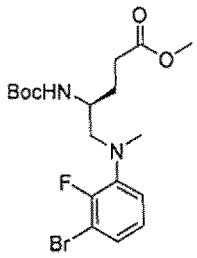
A49

【0995】 **步驟1：(4*S*)-5-[(3-溴-2-氟苯基)胺基]-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]戊酸甲酯**。在室溫下在氮氣氛圍下向(4*S*)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-側氧基戊酸甲酯(3.01 g，12.25 mmol)及3-溴-2-氟苯胺(1.94 g，10.2 mmol)於CH_2Cl_2 (40 mL)中之攪拌溶液中逐份添加$NaBH(OAc)_3$

(4.33 g，20.4 mmol)及HOAc (0.67 g，11.2 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌16小時，接著減壓濃縮。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：Spherical C18管柱，20-40 μm，330 g；流動相A：水(加上10 mmol/L NH_4HCO_3)，流動相B：ACN；梯度：30%至50% B於10分鐘內；偵測器：UV 254/220 nm。所需溶離份在43% B處收集，經減壓濃縮且凍乾，獲得呈白色固體狀之標題化合物(2.1 g，49%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83-6.75 (m, 2H), 6.75 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.08 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.42-2.23 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.39-1.35 (m, 8H), 1.29-1.25 (m, 2H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 419.15, 421.15。

【0996】 根據製備中間物**A49**之程序之步驟1製備**表12**中之中間物。

表12.根據上文製備之中間物的表徵資料。

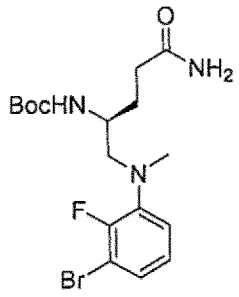
中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
A49-1-1		(4*S*)-5-[(3-溴-2-氟苯基)(甲基)胺基]-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]戊酸甲酯	433.20, 435.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.09-7.06 (m, 1H), 7.01-6.86 (m, 2H), 6.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.29 (dd, J = 8.6, 6.5 Hz, 2H), 1.74 (dtd, J = 16.0, 7.9, 3.8 Hz, 1H), 1.48 (ddt, J = 13.9, 9.6, 7.1 Hz, 1H), 1.33 (s, 9H)。

【0997】 **步驟2：(*S*)-(5-胺基-1-((3-溴-2-氟苯基)胺基)-5-側氧基戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯。**將密封管中之(4*S*)-5-[(3-溴-2-氟苯基)胺基]-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]戊酸甲酯(1.02 g，2.43 mmol)及NH_3 (g)於MeOH (5.00 mL，7M)中之混合物在70℃下攪拌16小時。在冷卻至環境溫度後，減壓濃縮所得混合物，獲得呈黃色固體狀之(*S*)-(5-胺基-1-((3-溴-2-氟苯

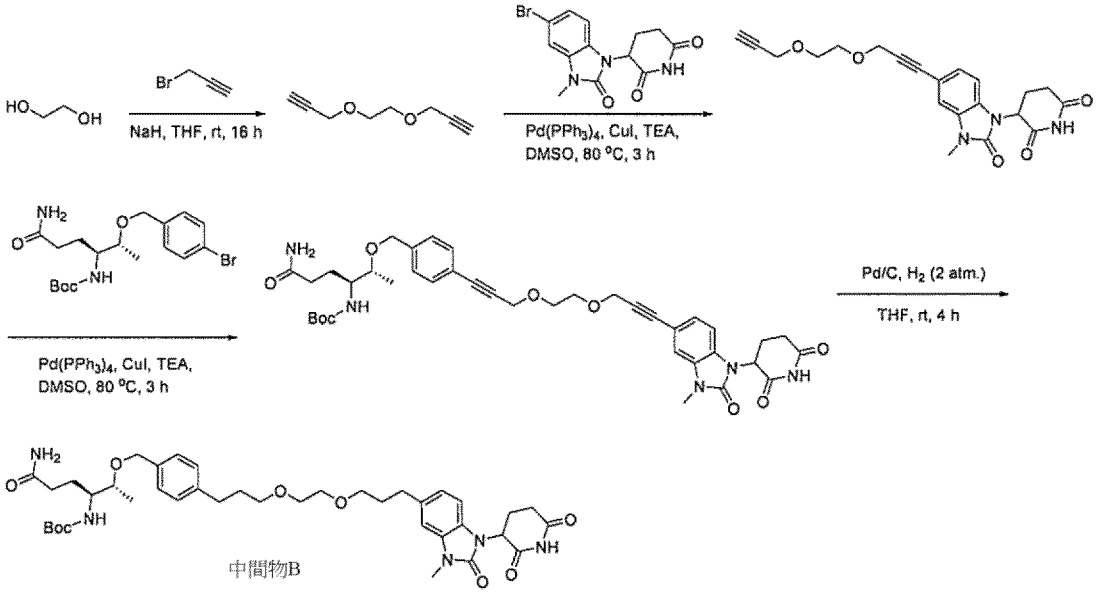
基)胺基)-5-側氧基戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯(691 mg，70%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 (s, 1H), 6.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85-6.72 (m, 3H), 6.73-6.69 (m, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.19-1.98 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.57-1.53 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 404.20, 406.20。

【0998】 根據製備中間物**A49**之程序之步驟2製備**表13**中之中間物。

表13.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
A50		(*S*)-(5-胺基-1-((3-溴-2-氟苯基)(甲基)胺基)-5-側氧基戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯	418.20, 420.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (s, 1H), 7.06 (ddd, J = 7.8, 5.8, 1.7 Hz, 1H), 7.01-6.86 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.22 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.70-1.66 (m, 1H), 1.33 (s, 9H)

***N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯(中間物B)**

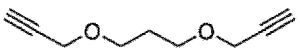
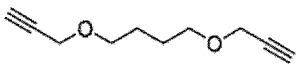
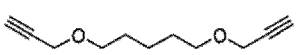
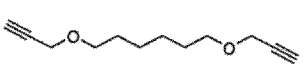


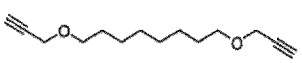
【0999】 **步驟1. 3-[2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙氧基]丙-1-炔。**在0℃下

在氮氣氛圍下向乙二醇(10.0 g，161 mmol)於THF (250 mL)中之溶液中逐份添加NaH (16.1 g，402 mmol，60%分散於礦物油中)。將所得混合物在0℃下在氮氣氛圍下攪拌30分鐘。在0℃下經10分鐘向以上混合物中添加炔丙基溴(47.9 g，402 mmol)於THF (50.0 mL)中之溶液。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌16小時。在0℃下將所得混合物用飽和氯化銨水溶液(200 mL)淬滅。用乙酸乙酯(2×300 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用1%乙酸乙酯/石油醚溶離，獲得呈棕色油狀之標題化合物(8.20 g，37%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.22 (dd, J = 2.4, 0.9 Hz, 4H), 3.73 (d, J = 1.0 Hz, 4H), 2.44 (td, J = 2.4, 0.8 Hz, 2H)；MS (ESI, m/z): $[(M + 18)]^+$ = 156.20。

【1000】 根據製備中間物B之程序之步驟1製備**表14**中之中間物。

表14.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	^{1}H-NMR
B-1-1		3-[3-(丙-2-炔-1-基氧基)丙氧基]丙-1-炔	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.10-4.08 (m, 4H), 3.55 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 2.41 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.83 (p, J = 6.3 Hz, 2H)。
B-1-2		1,4-雙(丙-2-炔-1-基氧基)丁烷	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.17-4.15 (m, 4H), 3.60-3.53 (m, 4H), 2.43 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 1.74-1.68 (m, 4H)。
B-1-3		1,5-雙(丙-2-炔-1-基氧基)戊烷	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.17-4.15 (m, 4H), 3.55 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 2.44 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 1.71-1.60 (m, 4H), 1.53-1.40 (m, 2H)。
B-1-4		1,6-雙(丙-2-炔-1-基氧基)己烷	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.17-4.15 (m, 4H), 3.54 (td, J = 6.6, 2.7 Hz, 4H), 2.44 (q, J = 2.3 Hz, 2H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.41 (h, J = 3.2 Hz, 4H)。
B-1-5		1,7-雙(丙-2-炔-1-基氧基)庚烷	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.17-4.15 (m, 4H), 3.53 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 2.44 (d, J = 2.5 Hz,

			2H), 1.62 (d, J = 13.8 Hz, 4H), 1.44-1.34 (m, 6H)。
B-1-6		1,8-雙(丙-2-炔-1-基氧基)辛烷	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.17-4.15 (m, 4H), 3.52 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 2.43 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 1.67-1.53 (m, 4H), 1.43-1.28 (m, 8H)。
B-1-7[a]		5-(丙-2-炔-1-基氧基)戊-1-醇	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.16 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.68 (td, J = 6.5, 2.0 Hz, 2H), 3.55 (td, J = 6.5, 1.5 Hz, 2H), 2.44 (q, J = 2.6 Hz, 1H), 1.70-1.59 (m, 4H), 1.51-1.43 (m, 3H)。

[a] 使用炔丙基溴(1當量)及NaH (1.1當量)。

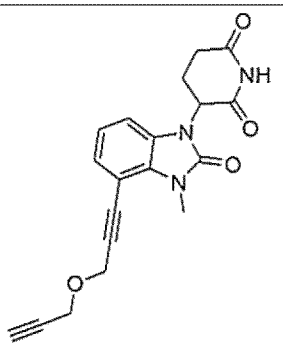
【1001】 **步驟2. 3-(3-甲基-2-側氧基-5-[3-[2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙氧基]丙-1-炔-1-基]-1,3-苯并二唑-1-基)哌啶-2,6-二酮**。向3-(5-溴-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(1.00 g，2.96 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (342 mg，0.30 mmol)及CuI (56.3 mg，0.30 mmol)於DMSO (20 mL)中之溶液中添加TEA (10 mL)及3-[2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙氧基]丙-1-炔(3.27 g，23.7 mmol)。將混合物用氮氣吹掃三次且在80℃下在氮氣氛圍下攪拌3小時。將所得混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。用乙酸將殘餘物酸化至pH 5且藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash ™ C18-I，20-40 μm，330 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L AcOH)；溶離劑B：ACN；梯度：20%-40% B於20分鐘內；流動速率：80 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；在37% B處收集所需溶離份且減壓濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析再純化，用50%乙酸乙酯/石油醚溶離，獲得呈淺棕色固體狀之標題化合物(450 mg，39%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.21-7.10 (m, 2H), 5.39 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 3.68-3.61 (m, 4H), 3.44 (dd, J = 3.4, 2.3 Hz, 1H), 3.34 (d, J =

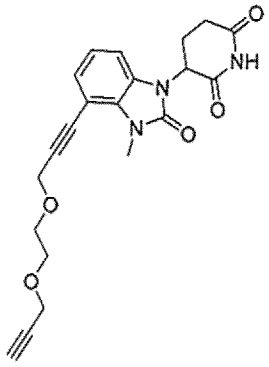
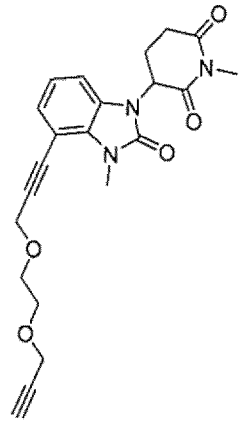
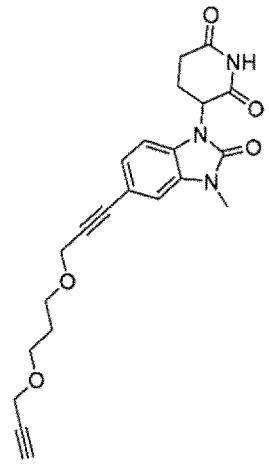
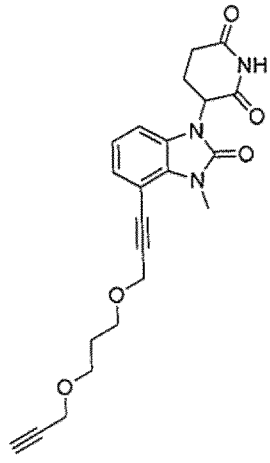
2.3 Hz, 3H), 2.88 (t, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.76-2.57 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 1H)；MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 396.15。

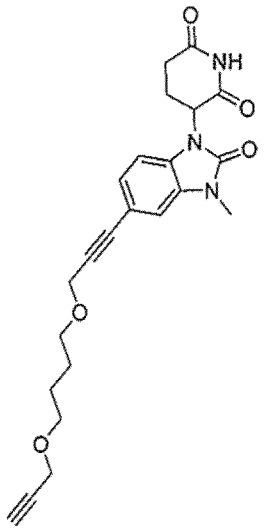
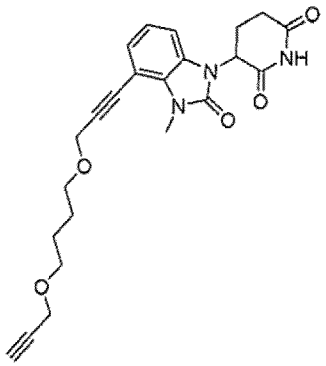
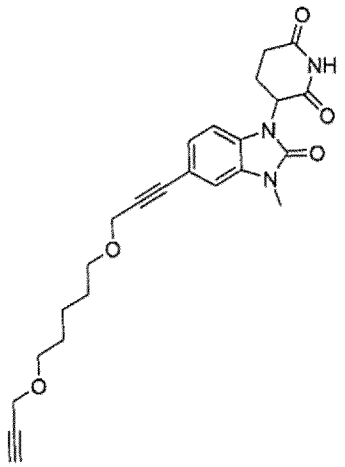
【1002】 **步驟3. ((2R,3S)-6-胺基-2-((4-(3-(2-((3-(1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丙-2-炔-1-基)氧基)乙氧基)丙-1-炔-1-基)苯甲基)氧基)-6-側氧基己-3-基)胺基甲酸第三丁酯**。根據上文步驟2製備標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 7.54-7.27 (m, 4H), 7.20 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.73-6.59 (m, 1H), 5.39 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.41 (s, 3H), 4.22 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.76-2.58 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.76 (s, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.26 (d, *J* = 19.3 Hz, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 0.89 (dt, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 2H)；MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 728.3。

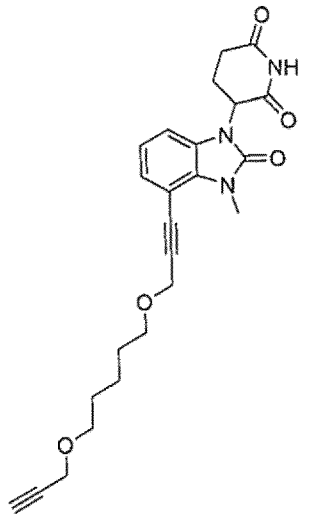
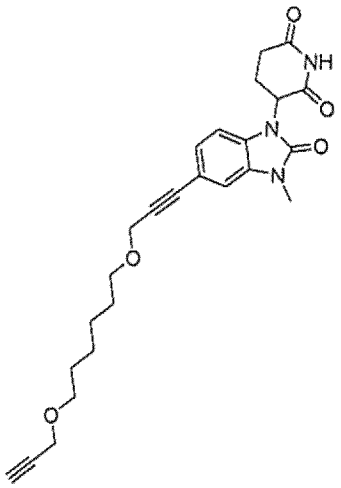
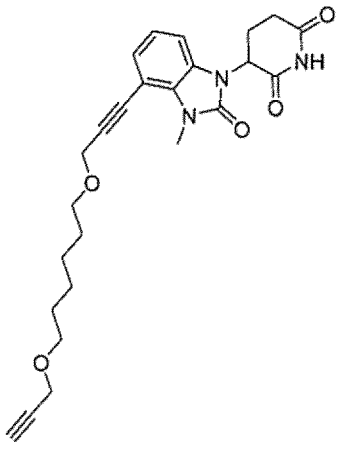
【1003】 根據製備中間物B之程序之步驟2及3製備**表15**中之中間物。

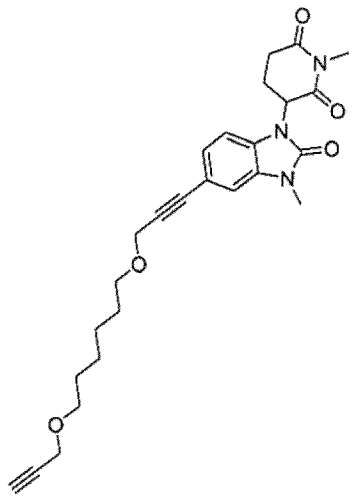
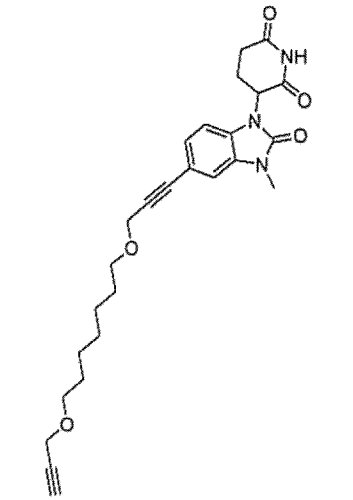
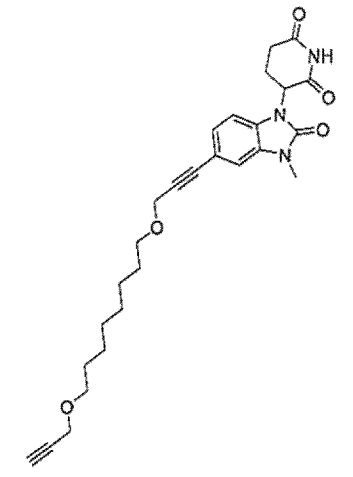
表15.根據上文製備之中間物的表徵資料。

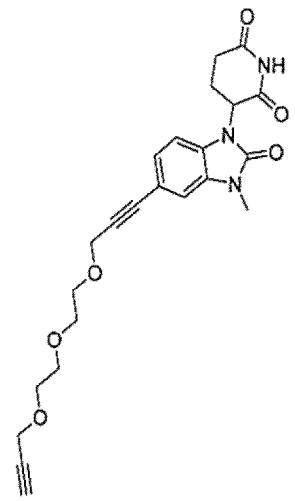
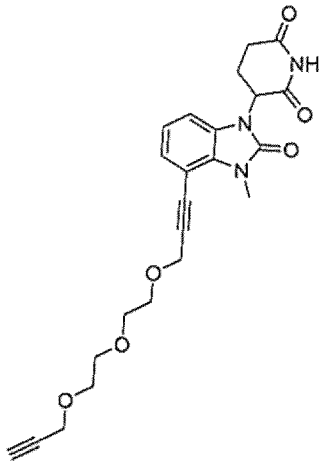
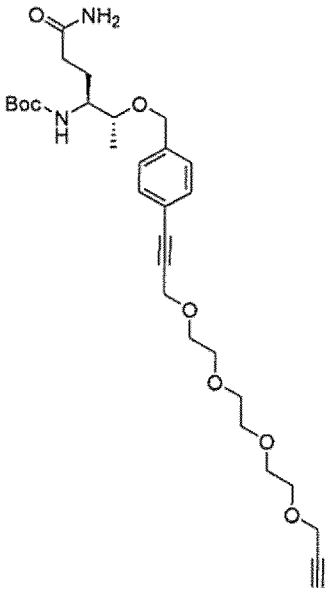
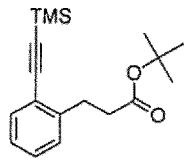
中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
B-2-1		3-[3-甲基-2-側氧基-4-[3-(丙-2-炔-1-基氧基)丙-1-炔-1-基]-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	352.1	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.19 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.37 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.76 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.18-2.13 (m, 1H)。

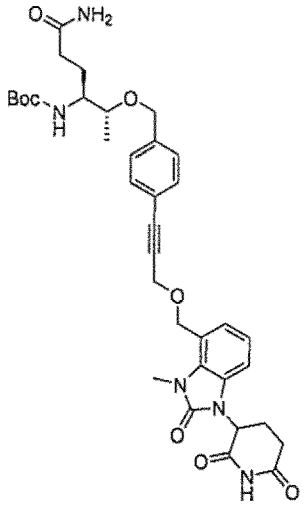
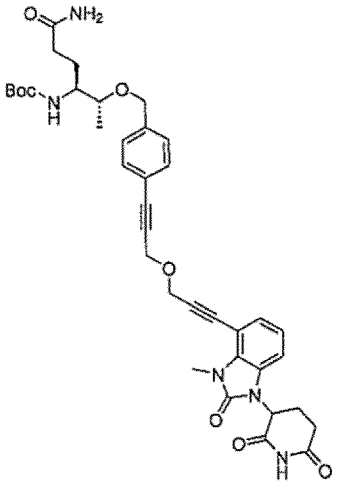
B-2-2		3-(3-甲基-2-側氧基-4-[3-[2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙氧基]丙-1-炔-1-基]-1,3-苯并二唑-1-基)哌啶-2,6-二酮	396.2	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.24-7.08 (m, 3H), 5.38 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.26-4.20 (m, 2H), 3.81-3.78 (m, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.21 (s, 1H)。
B-2-3		1-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基-5-[3-[2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙氧基]丙-1-炔-1-基]-1,3-苯并二唑-1-基)哌啶-2,6-二酮	410.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 5.51-5.39 (m, 1H), 4.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.71 (s, 4H), 3.64 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.03 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.83-2.66 (m, 2H), 2.03 (s, 4H)。
B-2-4		3-(3-甲基-2-側氧基-5-[3-[3-(丙-2-炔-1-基氧基)丙氧基]丙-1-炔-1-基]-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-1-基)哌啶-2,6-二酮	408.2	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 3.70-3.66 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.04-2.61 (m, 4H), 2.44 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.51-1.27 (m, 6H)。
B-2-5		3-(3-甲基-2-側氧基-4-[3-[3-(丙-2-炔-1-基氧基)丙氧基]丙-1-炔-1-基]-1,3-苯并二唑-1-基)哌啶-2,6-二酮	410.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21-7.08 (m, 2H), 7.04 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 4.17-4.05 (m, 2H), 3.73-3.55 (m, 5H), 3.55-3.47 (m, 2H), 3.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.98-2.82 (m, 1H), 2.77-2.56 (m, 2H), 2.04 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.87-1.72 (m, 2H)。

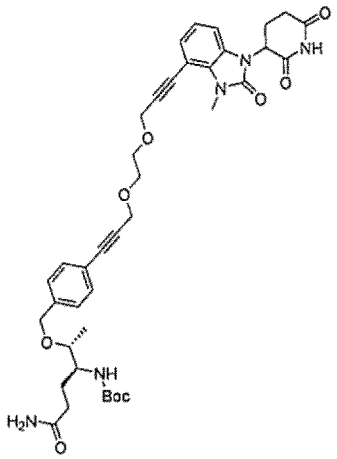
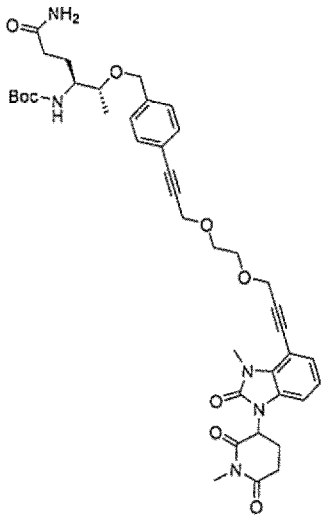
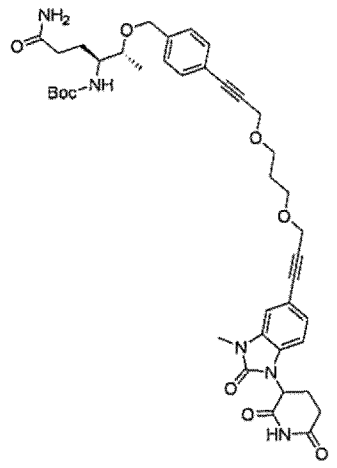
B-2-6		3-(3-甲基-2-側氧基-5-[3-[4-(丙-2-炔-1-基氧基)丁氧基]丙-1-炔-1-基]-1,3-苯并二唑-1-基)哌啶-2,6-二酮	422.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.34 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 5.40 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.11 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.46 (q, J = 4.6, 3.2 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.78-2.56 (m, 2H), 2.03 (ddd, J = 16.2, 7.4, 4.6 Hz, 1H), 1.60-1.58 (m, 5H), 1.24 (s, 1H), 1.21-1.06 (m, 1H)。
B-2-7		3-(3-甲基-2-側氧基-4-[3-[4-(丙-2-炔-1-基氧基)丁氧基]丙-1-炔-1-基]-1,3-苯并二唑-1-基)哌啶-2,6-二酮	424.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 19.4, 7.8 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.10 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.55 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.73-2.58 (m, 2H), 2.03 (dd, J = 11.6, 5.9 Hz, 1H), 1.60 (m, 4H)。
B-2-8		3-[3-甲基-2-側氧基-5-(3-[[5-(丙-2-炔-1-基氧基)戊基]氧基]丙-1-炔-1-基)-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	436.3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.79 (dqd, J = 39.2, 13.3, 4.9 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 4H), 1.56-1.43 (m, 2H)。

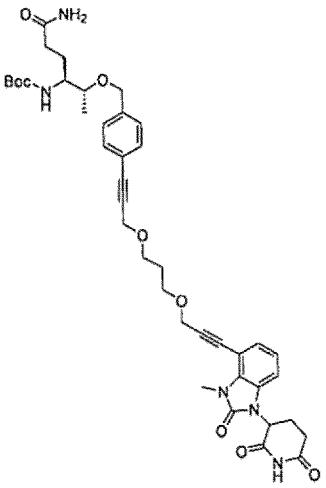
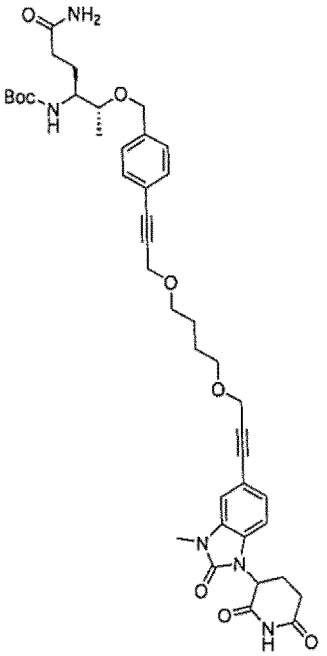
B-2-9		3-[3-甲基-2-側氧基-4-(3-[[5-(丙-2-炔-1-基氧基)戊基]氧基]丙-1-炔-1-基)-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	438.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.40 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.10 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 12.8, 4.3 Hz, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.71-1.48 (m, 4H), 1.43-1.31 (m, 2H)。
B-2-10		3-[3-甲基-2-側氧基-5-(3-[[6-(丙-2-炔-1-基氧基)己基]氧基]丙-1-炔-1-基)-2,3-二氫-1H-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	452.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 5.39 (dt, J = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.08 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 2H), 3.50 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.45-3.37 (m, 3H), 2.89 (dd, J = 17.0, 12.9 Hz, 1H), 2.78-2.58 (m, 2H), 2.02 (dt, J = 15.8, 6.0 Hz, 2H), 1.53-1.50 (m, 4H), 1.42-1.21 (m, 5H), 1.20-1.14 (m, 1H)。
B-2-11		3-[3-甲基-2-側氧基-4-(3-[[6-(丙-2-炔-1-基氧基)己基]氧基]丙-1-炔-1-基)-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	452.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.09 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.53 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.45-3.34 (m, 3H), 2.90 (ddd, J = 17.1, 12.8, 5.1 Hz, 1H), 2.78-2.59 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.53 (dp, J = 19.6, 7.1, 6.4 Hz, 4H), 1.35-1.32 (m, 4H)。

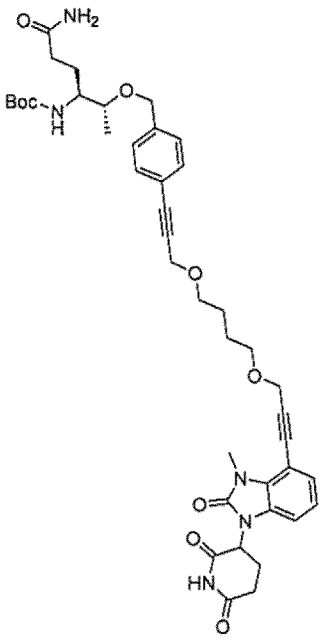
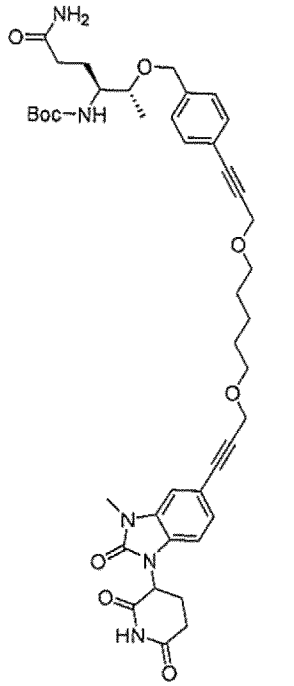
B-2-12		1-甲基-3-[3-甲基-2-側氧基-5-(3-[[6-(丙-2-炔-1-基氧基)己基]氧基]丙-1-炔-1-基)-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34 (s, 1H), 7.15 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.46 (dd, J = 13.0, 5.3 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.11-3.99 (m, 2H), 3.51 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.46-3.36 (m, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.03-2.91 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.70 (td, J = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.55-1.52 (m, 4H), 1.43-1.30 (m, 5H)。
B-2-13		3-[3-甲基-2-側氧基-5-(3-[[7-(丙-2-炔-1-基氧基)庚基]氧基]丙-1-炔-1-基)-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	488.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.33 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 5.39 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.09 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.44-3.37 (m, 3H), 3.32 (s, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.77-2.59 (m, 2H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 4H), 1.31 (s, 7H)。
B-2-14		3-[3-甲基-2-側氧基-5-(3-[[8-(丙-2-炔-1-基氧基)辛基]氧基]丙-1-炔-1-基)-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	502.3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.03-2.67 (m, 3H), 2.44 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.78-1.55 (m, 6H), 1.47-1.26 (m, 7H)。

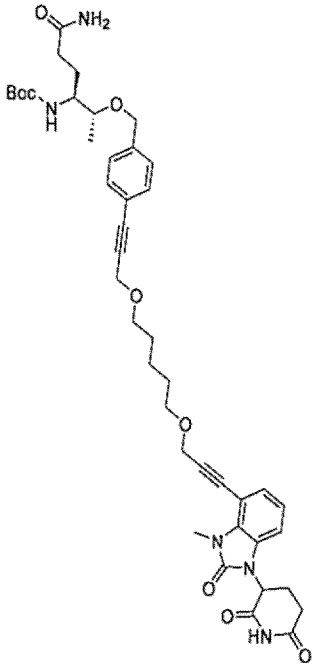
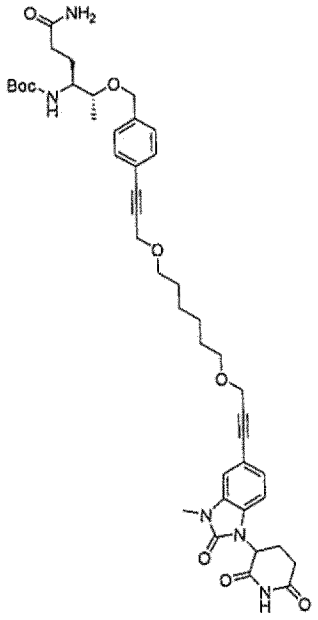
B-2-15		3-[3-甲基-2-側氧基-5-(3-[2-[2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙氧基]乙氧基]丙-1-炔-1-基)-2,3-二氫-1H-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	462.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.19-7.09 (m, 2H), 5.39 (dt, J = 12.7, 6.8 Hz, 1H), 4.43-4.36 (m, 2H), 4.17-4.11 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.59-3.49 (m, 6H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.32 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 2.95-2.81 (m, 1H), 2.75-2.55 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.31-1.12 (m, 1H)。
B-2-16		3-[3-甲基-2-側氧基-4-(3-[2-[2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙氧基]乙氧基]丙-1-炔-1-基)-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	440.2	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 12.5, 5.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.23 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.81-3.69 (m, 6H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.91-2.67 (m, 2H), 2.45 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 1.02-0.87 (m, 1H)。
B-2-17		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4,7,10,13-四氧雜十六-1,15-二炔-1-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	561.3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.40 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.22 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 10H), 3.62 (dd, J = 6.4, 3.6 Hz, 1H), 2.45 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.33-2.26 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.73 (ddt, J = 18.9, 12.0, 6.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
B-2-18		3-[2-[2-(三甲基矽烷基)乙炔基]苯基]丙酸第三丁酯	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 (dd, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.55-2.53

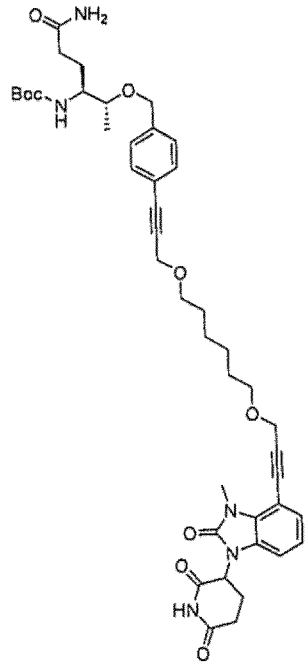
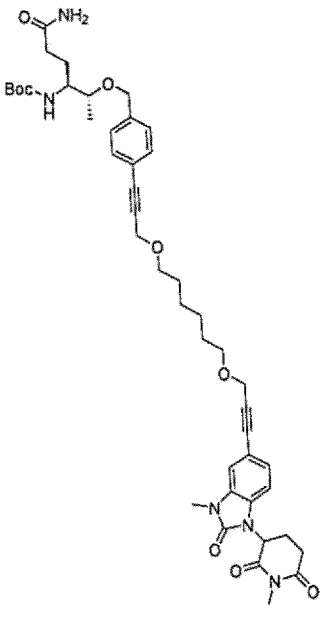
				(m, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.24 (s, 9H)。
B-3-1		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]甲氧基]丙-1-炔-1-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	662.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10-6.98 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.40 (dd, J = 12.5, 5.3 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.56-4.45 (m, 3H), 4.33 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 4H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.75-2.58 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.78 (s, 1H), 1.47 (s, 1H), 1.38 (s, 7H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。
B-3-2		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-([3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙-2-炔-1-基]氧基)丙-1-炔-1-基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	686.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.38-7.25 (m, 2H), 7.17 (dt, J = 15.2, 8.2 Hz, 3H), 7.03 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 19.5, 10.8 Hz, 2H), 5.40 (dt, J = 12.3, 5.8 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.57-4.43 (m, 4H), 4.27-4.17 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 3H), 3.43 (dq, J = 18.0, 6.0 Hz, 1H), 2.76-2.59 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.07-1.99 (m, 3H), 1.38-1.36 (m, 9H), 1.11-1.00 (m, 6H)。

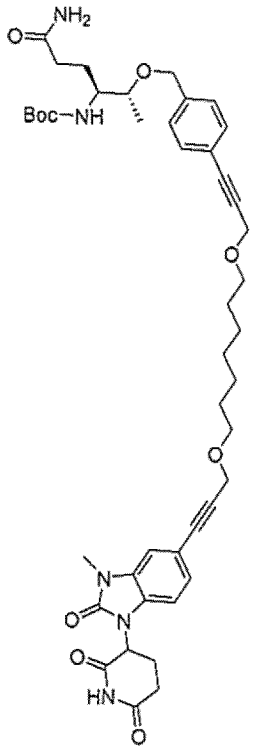
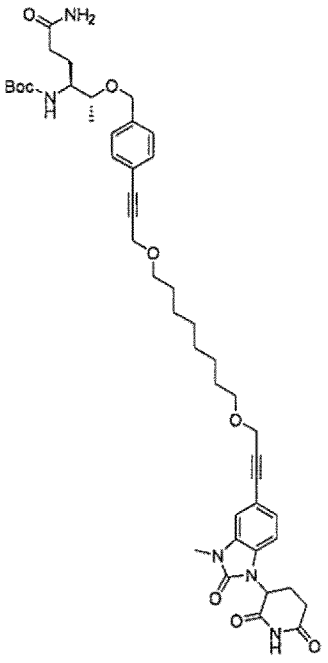
B-3-3		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-([3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙-2-炔-1-基]氧基)乙氧基]丙-1-炔-1-基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	730.4	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.75-7.62 (m, 1H), 7.53-7.30 (m, 3H), 7.28-6.92 (m, 3H), 5.51 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.69-4.23 (m, 6H), 3.84-3.77 (m, 6H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.04-2.68 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (s, 1H), 1.51-1.41 (m, 7H), 1.32 (s, 2H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.00-0.92 (m, 2H)。
B-3-4		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-([3-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙-2-炔-1-基]氧基)乙氧基]丙-1-炔-1-基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	744.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51-7.49 (m, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.35-7.31 (m, 3H), 7.24-7.07 (m, 3H), 7.01 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71-6.56 (m, 2H), 5.76-5.74 (m, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 4.47-4.41 (m, 7H), 3.78-3.56 (m, 7H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.12-2.87 (m, 4H), 2.83-2.66 (m, 2H), 2.03 (s, 4H), 1.76 (s, 1H), 1.46 (s, 2H), 1.23 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.08-1.06 (m, 4H)。
B-3-5		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[3-([3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙-2-炔-1-基]氧基)丙氧基]丙-1-炔-1-基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三	744.3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 8.1, 3.1 Hz, 2H), 7.25-7.22 (m, J 3H), 7.12 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 12.9, 5.2 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.38 (s, 4H), 3.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.40 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 2.98-2.78 (m, 3H), 2.37-2.17 (m, 5H), 1.99-1.96 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.19 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 3H), 0.93-0.88 (m, 3H)。

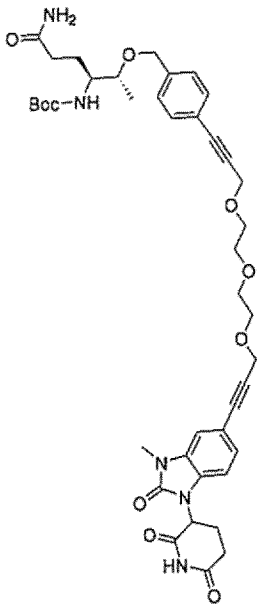
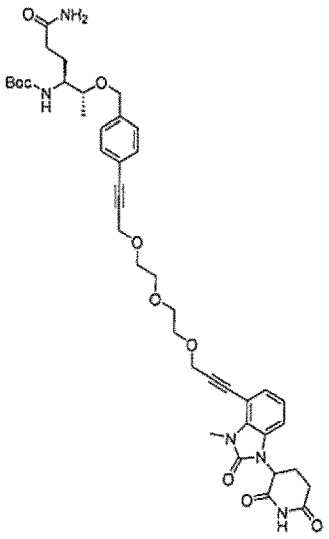
		丁酯		
B-3-6		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[3-([3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙-2-炔-1-基]氧基)丙氧基]丙-1-炔-1-基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	744.5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.71-6.80 (m, 7H), 5.35 (s, 1H), 4.64-4.17 (m, 6H), 3.75 (s, 6H), 3.51 (s, 3H), 2.88-2.84 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.40-1.36 (m, 9H), 1.18 (s, 4H)。
B-3-7		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[4-([3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙-2-炔-1-基]氧基)丁氧基]丙-1-炔-1-基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	758.5	(400 MHz, DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34-7.32 (m, 3H), 7.23-7.11 (m, 3H), 6.72-6.59 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.39 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.53-4.44 (m, 2H), 4.37-4.35 (m, 4H), 3.56-3.53 (m, 4H), 3.42 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.77-2.59 (m, 2H), 2.15-1.96 (m, 3H), 1.78 (dt, J = 6.9, 3.8 Hz, 1H), 1.64-1.61 (m, 4H), 1.48 (dt, J = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

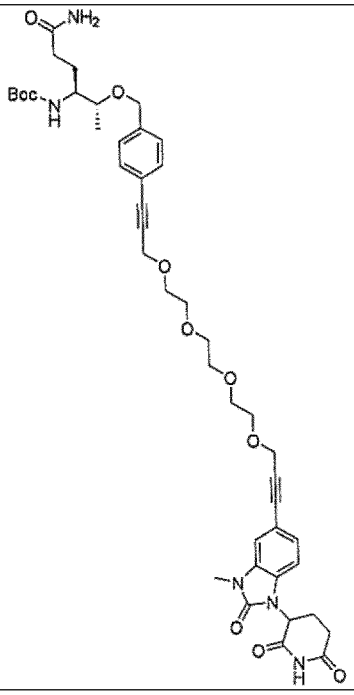
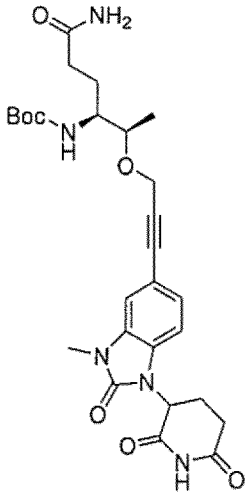
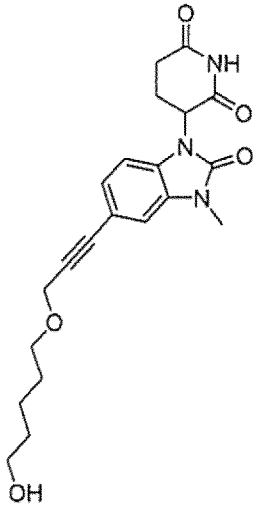
B-3-8		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[4-([3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙-2-炔-1-基]氧基)丁氧基]丙-1-炔-1-基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	758.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 7.40 (d, J =7.9 Hz, 2H), 7.33 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.26-7.15 (m, 2H), 7.12 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.03 (t, J =7.9 Hz, 1H), 6.74-6.56 (m, 2H), 5.40 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.55-4.38 (m, 4H), 4.36 (s, 2H), 3.60-3.50 (m, 4H), 3.43 (dq, J = 17.5, 5.9 Hz, 2H), 2.95-2.83 (m, 2H), 2.78-2.58 (m, 2H), 2.15-1.96 (m, 3H),1.76 (q, J = 9.9, 9.0 Hz, 1H), 1.68-1.55 (m, 5H), 1.55-1.42 (m, 1H), 1.38 (s, 10H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
B-3-9		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[[5-([3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙-2-炔-1-基]氧基)戊基]氧基]丙-1-炔-1-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	772.4	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.72-7.53 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.43-7.19 (m, 6H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.62-4.45 (m, 3H), 4.39-4.34 (m, 4H), 3.68-3.53 (m, 5H), 3.52 (dd, J = 6.2, 2.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.94 (ddd, J = 18.9, 14.3, 5.1 Hz, 1H), 2.87-2.77 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.32-2.15 (m, 2H), 2.05 (s, 2H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.18 (dd, J = 6.2, 2.7 Hz, 3H)。

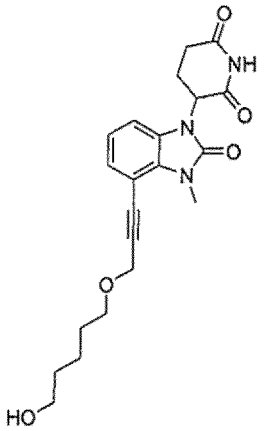
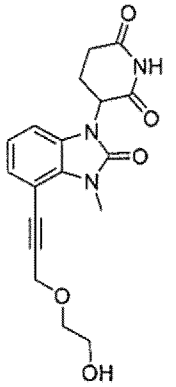
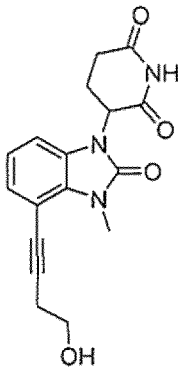
B-3-10		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[[5-([3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙-2-炔-1-基]氧基)戊基]氧基]丙-1-炔-1-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	772.5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.66-3.62 (m, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.54-3.47 (m, 2H), 2.97-2.77 (m, 2H), 2.32-2.14 (m, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.70-1.68 (m, 5H), 1.59-1.49 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
B-3-11		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[[6-([3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙-2-炔-1-基]氧基)己基]氧基]丙-1-炔-1-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	786.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34-7.30 (m, 5H), 7.22 (s, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 5.39 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.53-4.40 (m, 3H), 4.35 (d, J = 3.4 Hz, 4H), 3.52-3.54 (m, 4H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.76-2.59 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 4H), 1.92 (s, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.60-1.44 (m, 6H), 1.38 (s, 12H), 1.09-1.06 (m, 5H)。

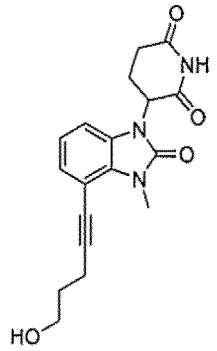
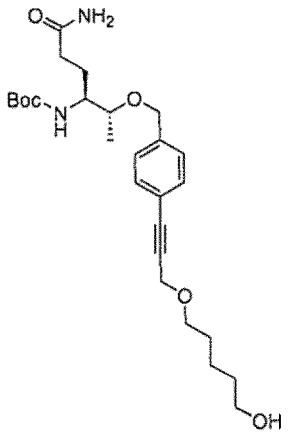
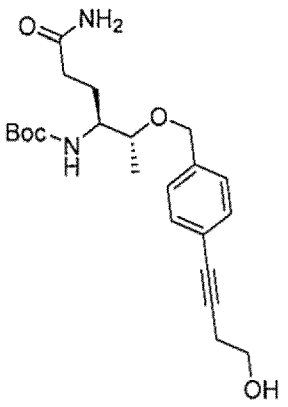
B-3-12		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[[6-([3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙-2-炔-1-基]氧基)己基]氧基]丙-1-炔-1-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	786.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.54-4.44 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.56-3.37 (m, 7H), 2.90 (ddd, J = 16.9, 12.6, 5.0 Hz, 1H), 2.77-2.57 (m, 2H), 2.13-1.98 (m, 3H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.61-1.42 (m, 6H), 1.38-1.35 (m, 14H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
B-3-13		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[[6-([3-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙-2-炔-1-基]氧基)己基]氧基]丙-1-炔-1-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	800.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36-7.32 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.66-6.59 (m, 1H), 5.46 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.55-4.43 (m, 2H), 4.37-4.34 (m, 4H), 3.52-3.48 (m, 4H), 3.41 (dt, J = 12.1, 5.9 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.55 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.40-1.32 (m, 14H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

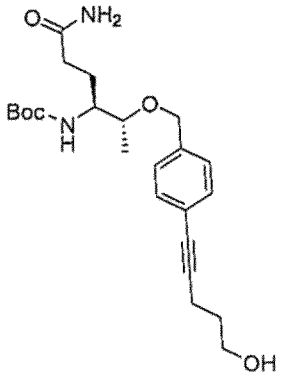
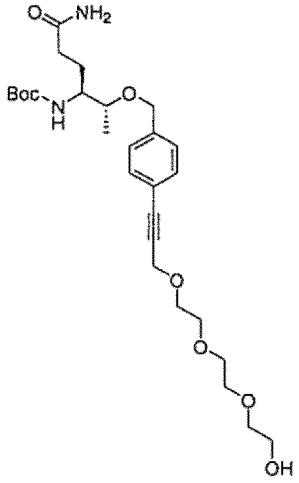
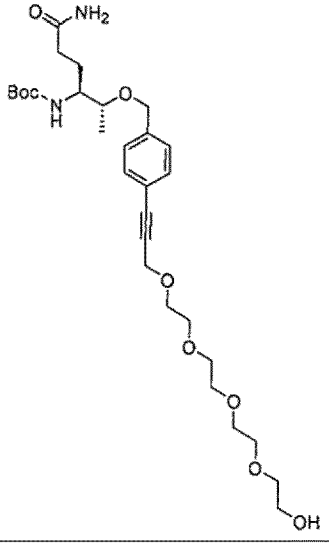
B-3-14		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[[7-([3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙-2-炔-1-基]氧基)庚基]氧基]丙-1-炔-1-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	800.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.55-4.43 (m, 2H), 4.34 (d, J = 3.7 Hz, 4H), 3.52-3.48 (m, 4H), 3.42 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.77-2.60 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 7H), 1.77 (s, 1H), 1.55-1.52 (m, 5H), 1.36-3.30 (m, 15H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。
B-3-15		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[[8-([3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙-2-炔-1-基]氧基)辛基]氧基]丙-1-炔-1-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	814.5	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.13 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.37 (s, 4H), 4.35-4.32 (m, 6H), 3.68 (s, 1H), 3.61-3.56 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 2.96 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.89-2.73 (m, 2H), 2.37-2.22 (m, 4H), 1.75-1.71 (m, 5H), 1.66-1.61 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.37 (s, 3H)。

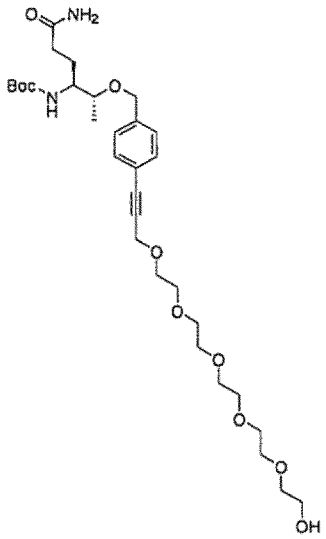
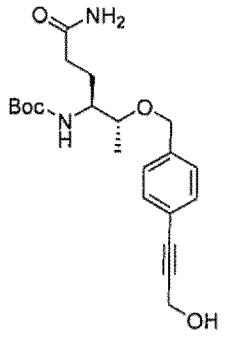
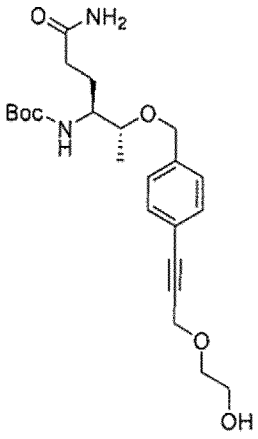
B-3-16		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[2-[2-([3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙-2-炔-1-基]氧基)乙氧基]乙氧基]丙-1-炔-1-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	774.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.36-7.28 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 7.20-7.11 (m, 2H), 6.73-6.62 (m, 3H), 5.40 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 3.70-3.52 (m, 8H), 3.34 (s, 6H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.78-2.58 (m, 2H), 1.38 (s, 13H), 1.08-1.06 (m, 5H)。
B-3-17		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[2-[2-([3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙-2-炔-1-基]氧基)乙氧基]乙氧基]丙-1-炔-1-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	774.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24-7.11 (m, 3H), 7.03 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.74-6.57 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.40 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.50-4.46 (m, 4H), 4.40 (s, 2H), 3.71-3.34 (m, 13H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.78-2.60 (m, 2H), 2.13-1.96 (m, 3H), 1.77 (s, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

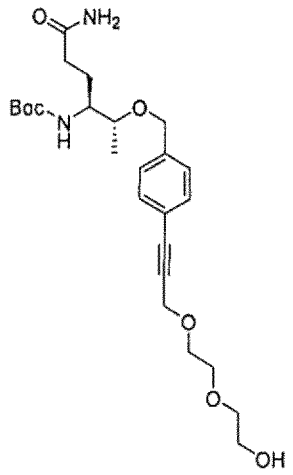
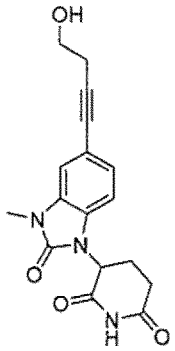
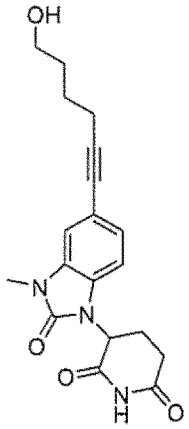
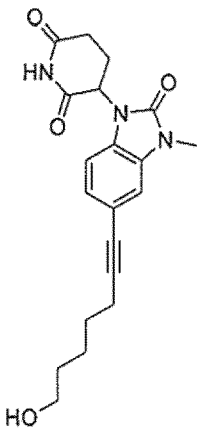
B-3-18		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[16-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]-4,7,10,13-四氧雜十六-1,15-二炔-1-基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	818.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 7.66-7.52 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.27-7.10 (m, 3H), 6.77-6.58 (m, 2H), 5.40 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.54-4.45 (m, 2H), 4.42-4.38 (m, 4H), 3.65-3.61 (m, 4H), 3.59-3.57 (m, 4H), 3.47-3.38 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.95-2.82 (m, 1H), 2.75-2.58 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 3H), 1.77 (s, 1H), 1.56-1.44 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
B-3-19		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙-2-炔-1-基]氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	542.3	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32-7.21 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.54-4.38 (m, 1H), 4.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.74 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.62 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.02-2.75 (m, 4H), 2.37-2.13 (m, 2H), 2.12-1.85 (m, 1H), 1.71-1.53 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
B-4-1		3-(5-[3-[(5-羥戊基)氧基]丙-1-炔-1-基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)哌啶-2,6-二酮	400.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.33 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 2H), 5.39 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 3.51 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.40 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.32 (s, 1H), 2.98-2.82 (m, 1H), 2.78-2.60 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.55 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 1.48-1.41 (m, 2H), 1.36 (qd, J = 8.8, 7.3, 2.9 Hz, 2H)。

B-4-2		3-(4-[3-[(5-羥戊基)氧基]丙-1-炔-1-基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)哌啶-2,6-二酮	400.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 7.04 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.35 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.53 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.39 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.90 (ddd, J = 17.0, 12.8, 5.2 Hz, 1H), 2.78-2.58 (m, 2H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.56 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.36 (td, J = 9.0, 5.2 Hz, 2H)。
B-4-3		3-[4-[3-(2-羥基乙氧基)丙-1-炔-1-基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	358.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 7.03 (td, J = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 5.44-5.36 (m, 1H), 4.67 (p, J = 2.7 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.58-3.54 (m, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.89 (t, J = 15.2 Hz, 1H), 2.79-2.58 (m, 3H), 2.03 (t, J = 7.4 Hz, 1H)。
B-4-4		3-[4-(4-羥基丁-1-炔-1-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	328.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.63 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.72 (td, J = 12.9, 4.4 Hz, 1H), 2.63 (q, J = 6.7, 6.2 Hz, 3H), 2.06-1.98 (m, 1H)。

B-4-5		3-[4-(5-羥基戊-1-炔-1-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	342.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.99 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.53 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.43 (tt, J = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.77-2.59 (m, 2H), 2.03 (ddt, J = 10.9, 5.7, 2.7 Hz, 1H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.66-1.44 (m, 1H)。
B-4-6		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[(5-羥戊基)氧基]丙-1-炔-1-基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	477.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.55-4.44 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.35 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.46-3.36 (m, 3H), 2.04 (ddd, J = 22.3, 11.6, 6.3 Hz, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.54 (h, J = 7.8, 7.3 Hz, 2H), 1.48 (s, 2H), 1.47-1.40 (m, 2H), 1.38 (s, 7H), 1.39-1.30 (m, 5H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
B-4-7		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-羥基丁-1-炔-1-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	405.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35-7.30 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.53-4.42 (m, 2H), 3.58 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.40 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.55 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.12-1.95 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.38 (s, 8H), 1.06 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

B-4-8		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(5-羥基戊-1-炔-1-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	419.3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.86 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.73-3.57 (m, 2H), 2.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.36-2.22 (m, 3H), 1.98 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.88 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
B-4-9		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[2-[2-(2-羥基乙氧基)乙氧基]乙氧基]丙-1-炔-1-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	523.4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.42 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.86 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.46-4.43 (m, 3H), 3.83-3.78 (m, 2H), 3.77-3.74 (m, 4H), 3.71 (s, 5H), 3.66-3.60 (m, 3H), 2.38-2.22 (m, 3H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
B-4-10		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(1-羥基-3,6,9,12-四氧雜十五-14-炔-15-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	567.4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.41 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.87 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.77-3.72 (m, 4H), 3.72-3.66 (m, 9H), 3.65-3.61 (m, 3H), 2.41-2.21 (m, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

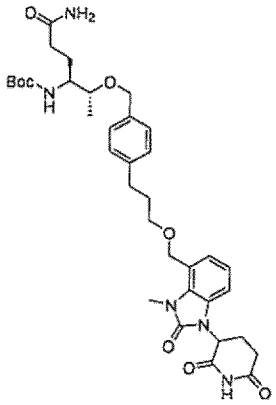
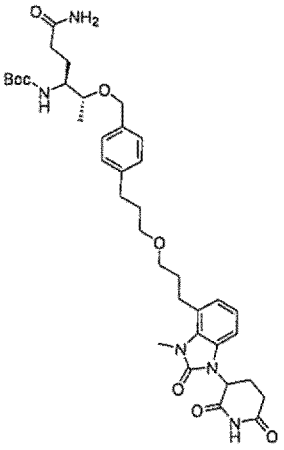
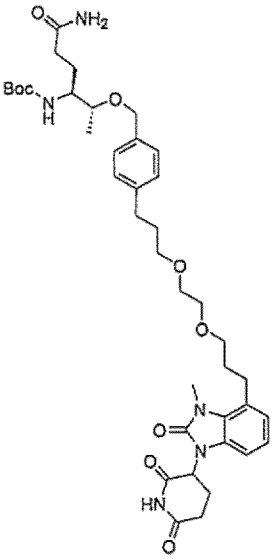
B-4-11		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(1-羥基-3,6,9,12,15-五氧雜十八-17-炔-18-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	611.3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.41 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.86 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.81-3.77 (m, 2H), 3.76-3.73 (m, 4H), 3.71-3.68 (m, 14H), 3.63 (t, J = 4.5 Hz, 3H), 2.30 (q, J = 6.1, 5.0 Hz, 3H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.71 (dt, J = 13.8, 6.2 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
B-4-12		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-羥基丙-1-炔-1-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	[(M + Na)]$^+$ = 413.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.40-7.31 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 6.71-6.61 (m, 2H), 5.32 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.55-4.44 (m, 2H), 4.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.42 (dd, J = 14.0, 7.9 Hz, 2H), 2.03 (tq, J = 14.8, 8.2, 6.7 Hz, 2H), 1.83-1.43 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
B-4-13		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(2-羥基乙氧基)丙-1-炔-1-基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	435.4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.29 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.85 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 5.1, 3.8 Hz, 2H), 3.70-3.58 (m, 2H), 2.30 (s, 2H), 1.99 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

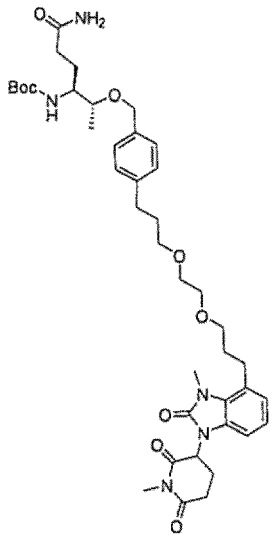
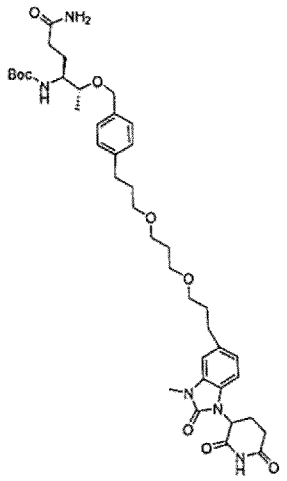
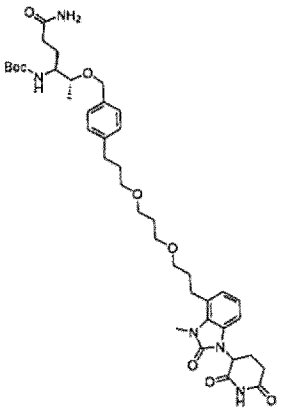
B-4-14		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-(2-羥基乙氧基)乙氧基]丙-1-炔-1-基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	479.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.55-4.44 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.64 (dd, J = 5.9, 3.5 Hz, 2H), 3.58 (dd, J = 6.2, 3.5 Hz, 2H), 3.54-3.38 (m, 5H), 3.31 (s, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.50 (dd, J = 14.2, 9.2 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。
B-4-15		3-[5-(4-羥基丁-1-炔-1-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	328.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 7.25 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 5.38 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.60 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.75-2.59 (m, 2H), 2.55 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 2.03 (ddd, J = 10.2, 5.9, 3.7 Hz, 1H)。
B-4-16		3-[5-(6-羥基己-1-炔-1-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	356.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 5.38 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.46 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.77-2.58 (m, 2H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 4H)。
B-4-17		3-[5-(7-羥基庚-1-炔-1-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	370.30	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.3-2.19 (m, 1H), 1.79-1.49 (m, 6H)

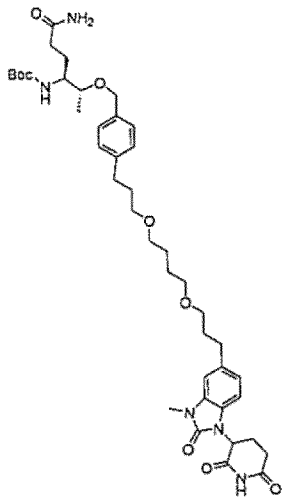
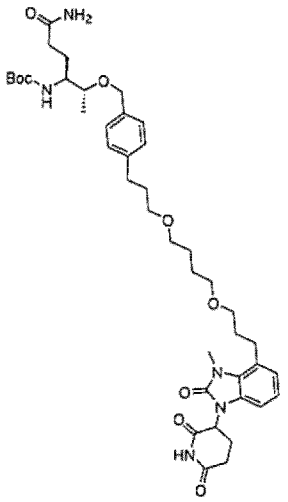
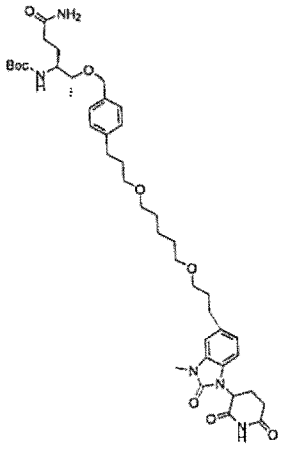
【1004】 **步驟4. *N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯(中間物B)**。在室溫下在氮氣氛圍下向*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-([3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙-2-炔-1-基]氧基)乙氧基]丙-1-炔-1-基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯(490 mg，0.67 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加鈀/木炭(400 mg，10% w/w)。將所得混合物用氫氣吹掃3次且在室溫下在氫氣氛圍(2 atm)下攪拌4小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物。減壓濃縮濾液，獲得呈深棕色固體狀之標題化合物(410 mg，83%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.76-7.61 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 4H), 7.06-6.93 (m, 2H), 6.86 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 6.72-6.56 (m, 2H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.53-4.33 (m, 2H), 4.21 (dt, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 3.66-3.33 (m, 12H), 2.89 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.73-2.54 (m, 5H), 2.47 (s, 1H), 2.17 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.02-1.97 (m, 3H), 1.88-1.69 (m, 9H), 1.64 (dd, J = 14.5, 7.0 Hz, 1H), 1.05 (dt, J = 11.3, 6.4 Hz, 3H), 0.91-0.82 (m, 2H)。；MS (ESI, m/z): $[(M - 1)]^+$ = 736.40。

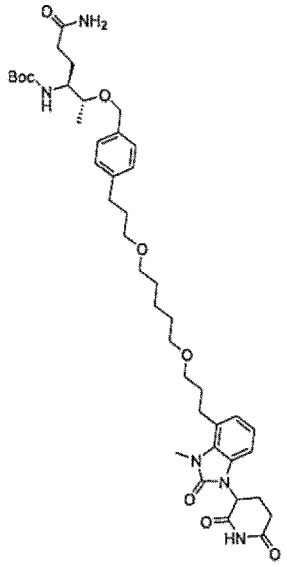
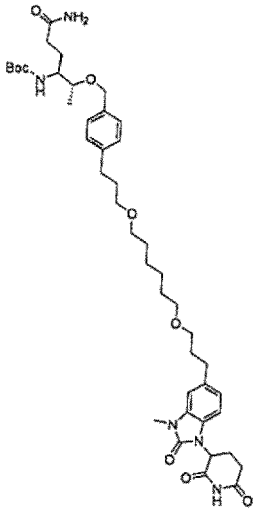
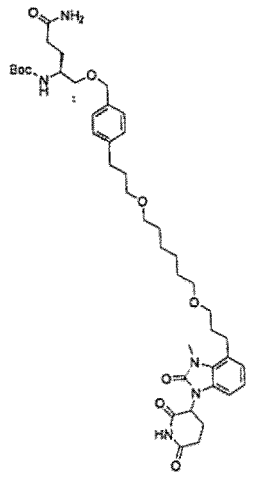
【1005】 根據製備中間物B之程序之步驟4製備下**表16**中之中間物。

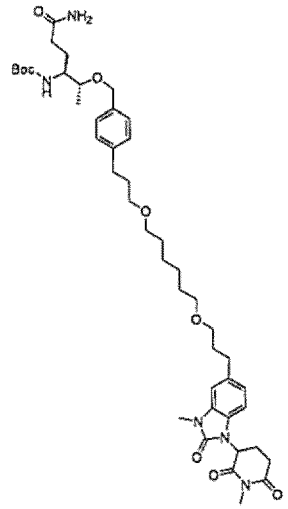
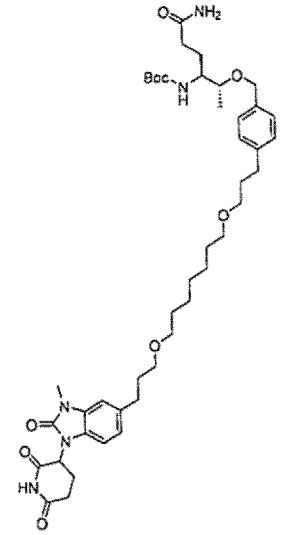
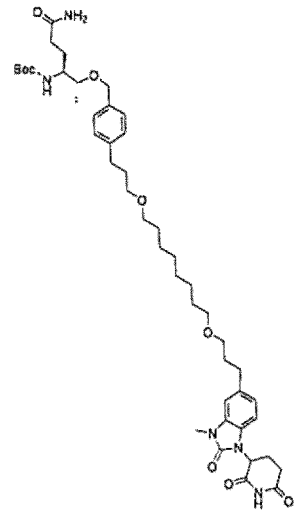
表16.根據上文製備之中間物的表徵資料。

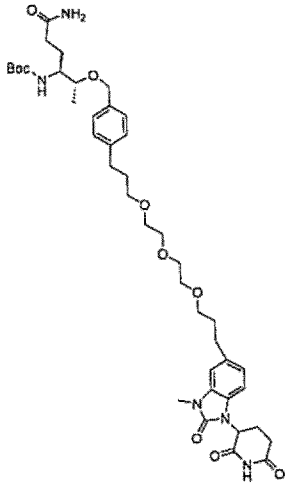
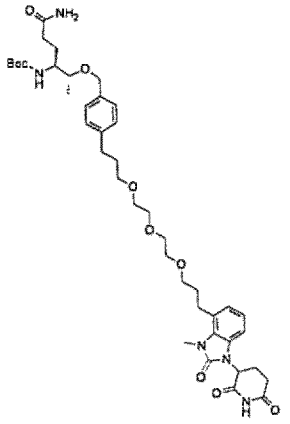
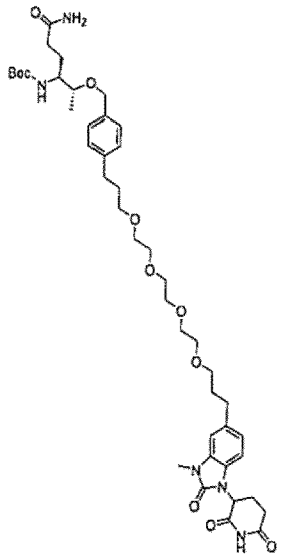
中間物	結構	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-NMR
B1		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]甲氧基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	666.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 7.18-6.94 (m, 7H), 6.61-6.54 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.38-3.35 (m, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.74-2.66 (m, 5H), 2.02-1.95 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.39-1.28 (m, 9H), 1.00 (s, 3H)。
B2		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	694.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.96 (dd, J = 5.1, 3.3 Hz, 2H), 6.87 (dd, J = 5.3, 3.7 Hz, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 6.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.49-4.37 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 3H), 3.44-3.37 (m, 4H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.77-2.58 (m, 4H), 2.09-2.06 (m, 3H), 1.98 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.92-1.75 (m, 5H), 1.45 (s, 2H), 1.41-1.35 (m, 9H), 1.06 (d, J = 5.8 Hz, 3H)。
B3		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]乙氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	738.5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.03 (q, J = 7.5, 6.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.40 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 12.2, 5.6Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.63-3.45 (m, 10H), 3.07 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 2H), 2.70 (t, J =7.6 Hz, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.15 (dt, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 1.96 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.92-1.84 (4H), 1.60 (s, 1H), 1.45

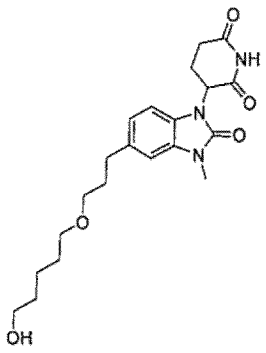
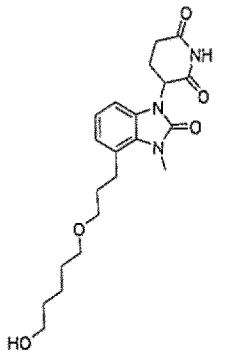
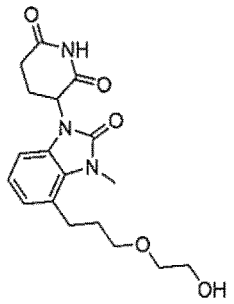
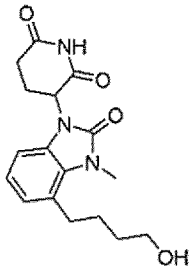
				(s, 8H), 1.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。
B4		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(2-[3-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]乙氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	752.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31 (q, *J* = 7.0, 5.7 Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 4H), 6.99-6.85 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.63-6.54 (m, 1H), 5.46-5.38 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.59-3.49 (m, 3H), 3.52-3.36 (m, 6H), 3.32 (s, 1H), 3.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.99-2.91 (m, 3H), 2.74 (s, 1H), 2.60 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.83 (d, *J* = 7.1Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.46 (s, 1H), 1.39-1.32 (m, 13H), 1.04 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H)。
B5		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(3-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]丙氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	752.5	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.94-6.86 (m, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.92 (d, *J*= 9.7 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 11.4, 2.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.56-3.51 (m, 5H), 3.48-3.37 (m, 7H), 2.92 (s, 1H), 2.86 (dd, *J* =13.1, 5.1 Hz, 1H), 2.74-2.62 (m, 5H), 2.32-2.21 (m, 3H), 1.95-1.87 (m, 6H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.28 (s, 1H), 1.21 (dd, *J* = 6.3, 1.4 Hz, 3H)。
B6		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(3-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]丙氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	752.5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.7.24-7.13 (m, 4H), 6.97 (s, 3H), 5.33 (s, 1H), 4.53-4.48 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.52 (s, 6H), 3.44 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.68(s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.87 (s, 8H), 1.60 (s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.16 (s, 3H)。

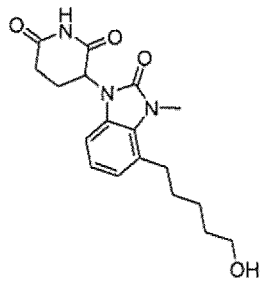
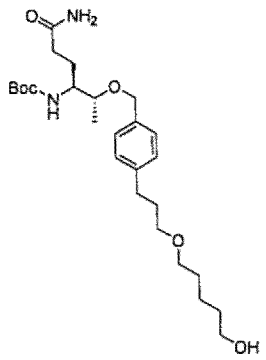
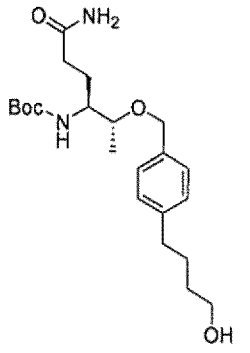
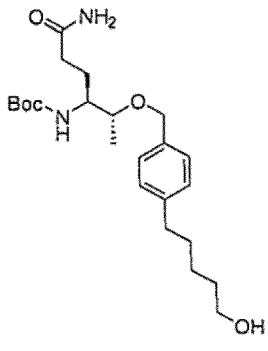
B7		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(4-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]丁氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	766.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08-6.98 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.71-6.56 (m, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.47-4.39 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 6H), 3.38-3.35 (m, 6H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.77-2.55 (m, 5H), 2.14-1.94 (m, 3H), 1.87-1.72 (m, 12H), 1.63-1.50 (m, 4H), 1.39-1.35 (m, 9H), 1.03 (dd, J = 18.7, 6.2 Hz, 3H)。
B8		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(4-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]丁氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	766.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.66-6.57 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.48-4.37 (m, 2H), 3.47-3.30 (m, 10H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.72 (td, J = 12.8, 4.3 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.19 (s, 1H), 2.02 (tdd, J = 15.7, 10.0, 5.4 Hz, 2H), 1.82-1.74 (m, 6H), 1.59-1.52 (m, 4H), 1.40-1.33 (m, 12H), 1.05 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。
B9		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[(5-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]戊基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	780.7	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.06-6.93 (m, 3H), 5.31 (dd, J = 12.4, 5.3 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.49-3.39 (m, 11H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.81-2.76 (m, 4H), 2.67 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.25 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.92-1.85 (m, 4H), 1.64-1.61 (m, 6H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.45 (s, 11H), 1.31 (s, 1H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

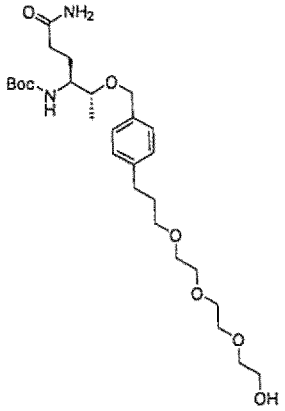
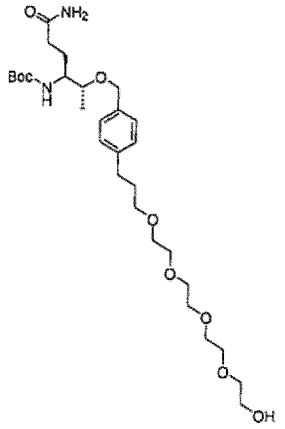
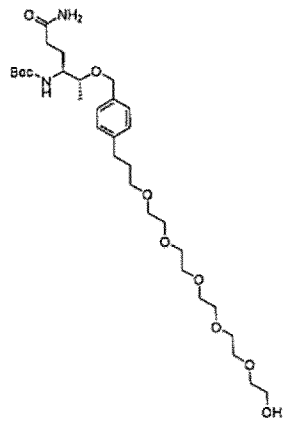
B10		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[(5-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]戊基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	780.7	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.97 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.40 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 12.2, 5.5 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.70-3.66 (m, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.55-3.39 (m, 8H), 3.08 (dd, J = 8.9, 6.7 Hz, 2H), 3.01-2.87 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 2H), 2.68 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 2H), 2.31-2.10 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.99-1.81 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
B11		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]己基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	794.5	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 7.27-7.24 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.94-6.86 (m, 3H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.23 (dd, J = 12.5, 5.2 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.45-3.42 (m, 8H), 2.94 (s, 1H), 2.76-2.67 (m, 6H), 2.36-2.21 (m, 4H), 1.92-1.86 (m, 7H), 1.46 (m, 17H), 1.22 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。
B12		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]己基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	794.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.00-6.93 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.63 (dd, J = 23.7, 11.5 Hz, 2H), 5.37 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.48-4.37 (m, 2H), 3.64-3.57 (m, 4H), 3.44-3.36 (m, 7H), 3.00-2.84 (m, 3H), 2.77-2.57 (m, 4H), 2.11-1.96 (m, 3H), 1.83-1.76 (m, 6H), 1.53-1.49 (m, 5H), 1.39-1.34 (m, 14H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

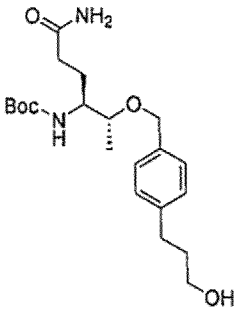
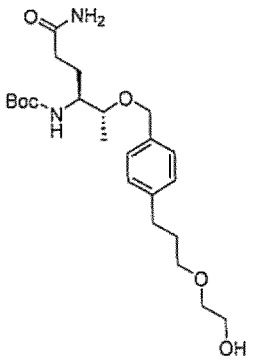
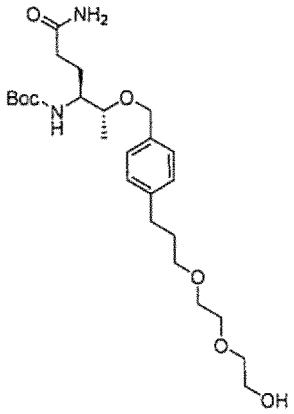
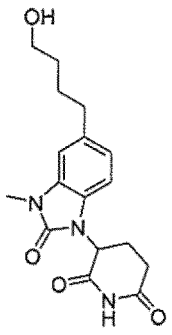
B13		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[(6-[3-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]己基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	808.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23 (d, J =7.9 Hz, 2H), 7.14 (d, J =7.8 Hz, 2H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.90-6.82 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.65-6.56 (m, 1H), 5.40 (dd, J =13.0, 5.3 Hz, 1H), 4.48-4.37 (m, 2H), 3.43-3.29 (m, 12H), 3.04 (s, 3H), 2.96 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.62-2.57 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 5H), 1.53 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.50 (s, 4H), 1.40-1.36 (m, 14H), 1.34 (s, 3H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
B14		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[(7-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]庚基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	808.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 3H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.89-6.84 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.48-4.38 (m, 2H), 3.49-3.33 (m, 8H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.76-2.56 (m, 6H), 2.07-1.98 (m, 3H), 1.87-1.72 (m, 6H), 1.57-1.42 (m, 6H), 1.41-1.26 (m, 18H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
B15		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[(8-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]辛基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	822.6	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.95-6.87 (m, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.36-4.31 (m, 5H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.70-3.59 (m, 2H), 3.46-3.40 (m, 8H), 2.95 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 4H), 2.33 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 7.9, 5.0 Hz, 1H), 1.93-1.87 (m, 4H), 1.81-1.69 (m, 10H), 1.62-1.57 (m, 4H), 1.46 (s, 10H),

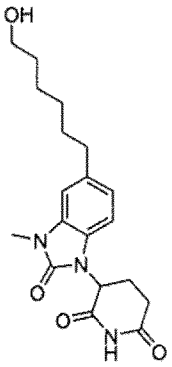
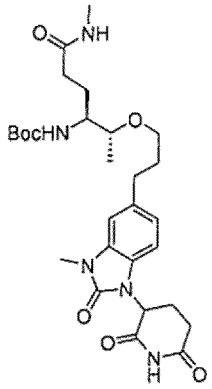
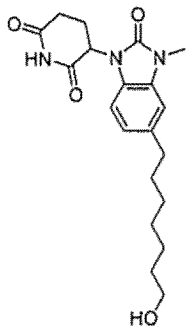
				1.36 (s, 3H)。
B16		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	782.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 2H), 3.58-3.46 (m, 9H), 3.43-3.34 (m, 6H), 2.88 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 3H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.09-2.01 (m, 4H), 1.82-1.75 (m, 5H), 1.38 (s, 12H), 1.05 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
B17		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	782.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 3H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.00-6.92 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 5.8, 3.0 Hz, 1H), 6.72-6.56 (m, 2H), 5.37 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.50 - 4.36 (m, 2H), 3.58-3.42 (m, 14H), 3.39-3.36 (m, 3H), 3.02-2.83 (m, 3H), 2.78-2.54 (m, 4H), 2.08-2.01 (m, 3H), 1.88-1.72 (m, 5H), 1.39-1.35 (m, 10H), 1.05 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
B18		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[16-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]-4,7,10,13-四氧雜十六烷-1-基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	826.6	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47-8.45 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.53 (d, J = 33.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.95-6.86 (m, 2H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.27-5.17 (m, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 4.58 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.81-3.54 (m, 15H), 3.51-5.47 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 2.96 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.75-2.71 (m, 5H), 2.30-2.26 (m, 3H), 2.09-1.59 (m, 11H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

B19		3-(5-[3-[(5-羥戊基)氧基]丙基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)哌啶-2,6-二酮	404.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.35-4.33 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 9H), 2.90 (ddd, J = 17.0, 12.9, 5.2 Hz, 1H), 2.79-2.58 (m, 4H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.51 (dt, J = 14.0, 6.8 Hz, 2H), 1.46-1.39 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 2H)。
B20		3-(4-[3-[(5-羥戊基)氧基]丙基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)哌啶-2,6-二酮	404.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 6.97 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 6.88 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.62-3.54 (m, 4H), 3.43-3.38 (m, 4H), 3.01-2.83 (m, 3H), 2.77-2.58 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 3H), 1.52 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 1.43 (q, J = 6.8, 6.1 Hz, 2H), 1.38-1.32 (m, 2H)。
B20		3-[4-[3-(2-羥基乙氧基)乙基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	362.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 6.97 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 6.1, 4.8 Hz, 1H), 3.63-3.39 (m, 9H), 3.00-2.84 (m, 3H), 2.76-2.58 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 2H)。
B21		3-[4-(4-羥丁基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	332.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 5.2, 3.7 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.90 (dd, J = 9.5, 6.0 Hz, 2H), 2.77-2.59 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.63 (tt, J = 8.2, 5.8 Hz, 2H), 1.58-1.50 (m, 2H)。

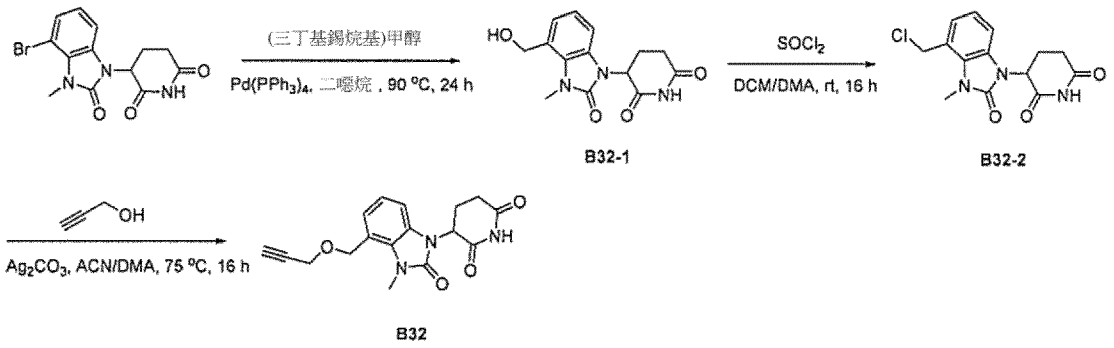
B22		3-[4-(5-羥戊基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	346.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.87 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.43-3.37 (m, 2H), 2.89 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.72 (td, J = 12.8, 4.3 Hz, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.61 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.25 (s, 1H)。
B23		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[(5-羥戊基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	481.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24-7.22 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.66-6.57 (m, 1H), 4.49-4.38 (m, 2H), 4.34 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.46-3.29 (m, 9H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 4H), 1.50 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.40-1.36 (m, 15H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
B24		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-羥丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	409.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 7.17-7.02 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.49-4.35 (m, 2H), 4.35 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.42-3.39 (m, 3H), 3.17 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.03 (tq, J = 14.9, 8.5, 6.9 Hz, 1H), 1.64-1.51 (m, 2H), 1.50-1.32 (m, 11H), 1.05 (t, J = 6.2 Hz, 3H)。
B25		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(5-羥戊基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	423.3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.67-3.34 (m, 3H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.32-2.25 (m, 2H), 1.99 (dq, J = 15.7, 8.7, 8.2 Hz, 2H), 1.71-1.58 (m, 5H), 1.45 (s, 12H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

B26		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[2-[2-(2-羥基乙氧基)乙氧基]乙氧基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	527.4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.91 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 5.4, 3.6 Hz, 2H), 3.71-3.68 (m, 6H), 3.66-3.31 (m, 5H), 3.49 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (q, J = 6.3, 5.8 Hz, 2H), 2.09 (s, 2H), 2.05-1.87 (m, 3H), 1.72 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
B27		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(1-羥基-3,6,9,12-四氧雜十五烷-15-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	571.4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 10H), 3.65-3.59 (m, 5H), 3.49 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.35-2.21 (m, 3H), 2.05-1.87 (m, 3H), 1.75 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
B28		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(1-羥基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	615.6	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.91 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 11.5 Hz,1H), 3.79-3.56 (m, 22H), 3.48 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.02 (s, 2H), 1.91 (dq, J = 8.8, 6.6 Hz, 2H), 1.77-1.64 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.21 (d, J= 6.2 Hz, 3H)。

B29		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-羥丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	395.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25-7.21 (m, 3H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.47-4.39 (m, 3H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 3H), 2.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.84-1.65 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.06 (d, J = 5.9 Hz, 3H)。
B30		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(2-羥基乙氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	439.3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (s, 2H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.75-3.58 (m, 4H), 3.56-3.49 (m, 3H), 2.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.28 (q, J = 5.5, 4.5 Hz, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 4H), 1.71 (td, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
B31		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-(2-羥基乙氧基)乙氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	483.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.64-6.56 (m, 1H), 4.56 (td, J = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 4.51-4.38 (m, 2H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 5.6, 3.3 Hz, 2H), 3.51-3.45 (m, 4H), 3.43 (dd, J = 6.2, 4.8 Hz, 3H), 3.39 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.14-.94 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 3H), 1.50 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 9.6 Hz, 9H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
B33		3-[5-(4-羥丁基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	332.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.41 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.34 (s, 1H), 2.98-2.82 (m, 1H), 2.72 (td, J = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 2.67-2.58 (m, 3H), 2.00 (ddd, J = 11.2, 6.1, 3.9 Hz, 1H), 1.62 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.45 (p, J = 6.7 Hz,

				2H)。
B34		3-[5-(6-羥己基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	360.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.38 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.99-2.84 (m, 1H), 2.72 (td, J = 12.9, 4.4 Hz, 1H), 2.66-2.57 (m, 3H), 2.00 (ddd, J = 10.9, 5.8, 3.7 Hz, 1H), 1.59 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 1.41 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.36-1.25 (m, 4H)。
B35		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	546.3	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.38-5.29 (m, 2H), 3.59-3.48 (m, 1H), 3.48-3.45 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.87-2.75 (m, 5H), 2.33-2.12 (m, 1H), 2.00 (s, 4H), 1.91 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.61 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.17-1.09 (m, 3H)。
B36		3-[5-(7-羥庚基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	374.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.38 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.6-2.55 (m, 3H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.60-1.58 (m, 2H), 1.42-1.39 (m, 2H), 1.31-1.27 (m, 6H)。

3-[3-甲基-2-側氧基-4-[(丙-2-炔-1-基氧基)甲基]-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮 (中間物B32)



【1006】 **步驟1. 3-[4-(羥甲基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮。**在室溫下在氮氣氛圍下向3-(4-溴-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(500 mg，1.48 mmol)於二噁烷(10.0 mL)中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (171 mg，0.15 mmol)及(三丁基錫烷基)甲醇(950 mg，2.96 mmol)。將所得混合物在90℃下攪拌24小時。在冷卻至室溫後，將反應物用KF飽和水溶液(20.0 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×20.0 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱Wel Flash ™ C18-I，20-40 μm，330 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L FA)；溶離劑B：ACN；梯度：20%-40% B於20分鐘內；流動速率：80 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份係在30% B處收集且減壓濃縮，獲得呈白色固體狀之標題化合物(200 mg，47%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 5.39 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H)；MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 290.25。

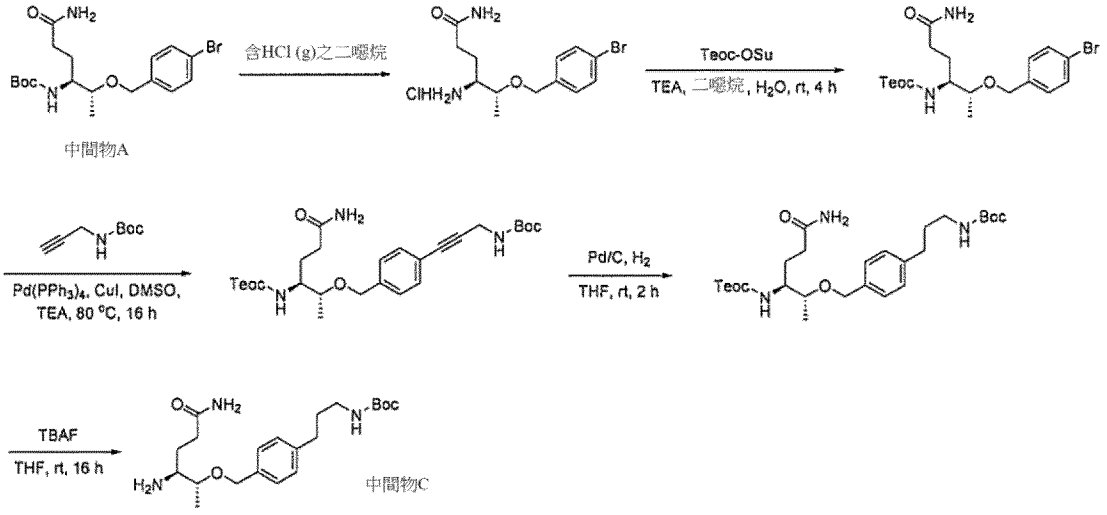
【1007】 **步驟2. 3-[4-(氯甲基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮。**在0℃下在氮氣氛圍下向3-[4-(羥甲基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮(1.00 g，3.46 mmol)於DCM (10.0

mL)中之溶液中添加DMF (5 mL)及$SOCl_2$ (0.50 mL，4.22 mmol)。在室溫下攪拌2小時之後，將反應物在0℃下藉由添加水(20.0 mL)淬滅且用DCM (3×30.0 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。減壓濃縮殘餘物，獲得呈白色固體狀之標題化合物(1.00 g，94%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.15-6.88 (m, 3H), 5.39 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.91 (ddd, J = 16.6, 13.4, 5.2 Hz, 1H), 2.80-2.58 (m, 2H), 2.07-1.91 (m, 1H)；MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 308.07。

【1008】 **步驟3. 3-[3-甲基-2-側氧基-4-[(丙-2-炔-1-基氧基)甲基]-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮(中間物B32)。**在室溫下在氮氣氛圍下向3-[4-(氯甲基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮(1.50 g，4.87 mmol)及Ag_2CO_3 (4.03 g，14.6 mmol)於ACN (15.0 mL)/DMA (5.00 mL)中之混合物中添加炔丙醇(1.37 g，24.4 mmol)。在75℃下攪拌所得混合物16小時。在冷卻至室溫後，過濾混合物。用DCM (3×10.0 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮合併之濾液。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash ™ C18-I，20-40 μm，330 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L NH_4HCO_3)；溶離劑B：ACN；梯度：25%-45% B於20 min內；流動速率：80 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份係在38% B處收集且減壓濃縮，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物(450 mg，29%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 7.15 (p, J = 4.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 5.40 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.22 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.58(s, 3H), 3.53 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.78-2.59 (m, 2H), 2.03 (m, 1H)；MS (ESI, *m/z*): [(M

+ 1)]$^+$ = 328.10。

_N_-[3-[4-([[(2_R_,3_S_)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯(中間物C)



【1009】 步驟1. (4_S_,5_R_)-4-胺基-5-[(4-溴苯基)甲氧基]己醯胺鹽酸鹽。在0℃下在氮氣氛圍下向_N_-[(3_S_,4_R_)-4-[(4-溴苯基)甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯(4.50 g，10.8 mmol)於1,4-二噁烷(50.0 mL)中之溶液中添加HCl溶液(4 M於1,4-二噁烷中，16.0 mL)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。減壓濃縮所得混合物，獲得呈白色固體狀之標題化合物(2.60 g，65%)：^{1}H NMR (400 MHz, D2O) δ 7.54--7.46 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 6.5, 3.6 Hz, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 2.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.81 (dh, J = 22.4, 7.2 Hz, 2H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H)；MS (ESI, _m/z_): [(M + 1)]$^+$ = 315.10, 317.10。

【1010】 步驟2. _N_-[(3_S_,4_R_)-4-[(4-溴苯基)甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯。在室溫下向(4_S_,5_R_)-4-胺基-5-[(4-溴苯基)甲氧基]己醯胺鹽酸鹽(3.40 g，9.67 mmol)於水(35.0 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (2.93 g，29.0 mmol)於1,4-二噁烷(35.0 mL)中之溶液，

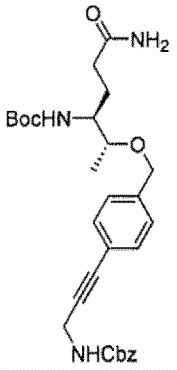
接著添加2,5-二側氧基吡咯啶-1-基碳酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(2.76 g，10.7 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱C18矽膠；20-40 μm，330 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L AcOH)；溶離劑B：ACN；梯度：60%-80% B於20分鐘內；流動速率：80 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份係收集於65%處且經減壓濃縮，獲得呈無色固體狀之標題化合物(3.50 g，79%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56-7.47 (m, 2H), 7.36-7.16 (m, 3H), 6.87 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.53-4.41 (m, 2H), 4.11-3.94 (m, 2H), 3.57-3.39 (m, 2H), 2.18-1.96 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.58-1.40 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 0.02 (s, 9H)；MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 459.10, 461.10。

【1011】 **步驟3. *N*-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-5-胺甲醯基-3-([[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]羰基]胺基)戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙-2-炔-1-基]胺基甲酸第三丁酯。**在室溫下在氮氣氛圍下向*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-溴苯基)甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸2-(三甲基矽烷基)乙酯(2.18 g，4.75 mmol)於DMSO (30 mL)中之溶液中添加*N*-(丙-2-炔-1-基)胺基甲酸第三丁酯(3.68 g，23.7 mmol)、TEA (15 mL)、CuI (90.4 mg，0.48 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (548 mg，0.48 mmol)。將反應混合物用氮氣吹掃3次且在90℃下在氮氣氛圍下攪拌16小時。將所得混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C18矽膠；20-40 μm，330 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L TEA)；溶離劑B：ACN；梯度：55%-75% B於20分鐘內；流動速率：80 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶

離份係收集於65%處且經減壓濃縮，獲得呈棕色固體之標題化合物(2.30 g，91%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.37-7.31 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 6.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.49 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.12-3.88 (m, 4H), 3.56-3.38 (m, 2H), 2.15-1.97 (m, 2H), 1.78 (dd, J = 10.0, 3.7 Hz, 1H), 1.47 (s, 1H), 1.40 (s, 10H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。；MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 534.30。

【1012】 根據製備中間物C之程序之步驟3製備**表17**中之中間物。

表17.根據上文製備之中間物的表徵資料。

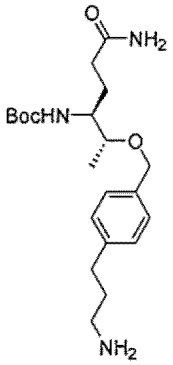
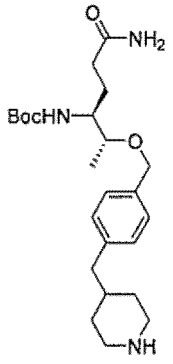
中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
C-3-1		((2*R*,3*S*)-6-胺基-2-((4-(3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)丙-1-炔-1-基)苯甲基)氧基)-6-側氧基己-3-基)胺基甲酸第三丁酯	524.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.44-7.29 (m, 10H), 7.23 (s, br, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.65-6.30 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.57-4.38 (m, 2H), 4.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.47-3.41 (m, 3H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

【1013】 **步驟4. *N*-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-5-胺甲醯基-3-([[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]羰基]胺基)戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯。**在室溫下在氮氣氛圍下向*N*-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-5-胺甲醯基-3-([[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]羰基]胺基)戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙-2-炔-1-基]胺基甲酸第三丁酯(330 mg，0.62 mmol)於THF (20.0 mL)中之溶液中添加Pd-C (100 mg，10%鈀/活性碳)。將所得混合物用H_2吹掃3次且在室溫下在氫氣氛圍下攪拌2小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物。減壓濃縮濾液，獲得呈棕色固體狀之標題化合物(300 mg，90%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24-7.22 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.7

Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.50-4.38 (m, 2H), 4.11-3.95 (m, 2H), 3.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.41 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.92 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.79 (dt, *J* = 11.8, 4.4 Hz, 1H), 1.65 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.57-1.41 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)；MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 538.45。

【1014】 根據製備中間物C之程序之步驟4製備**表18**中之中間物。

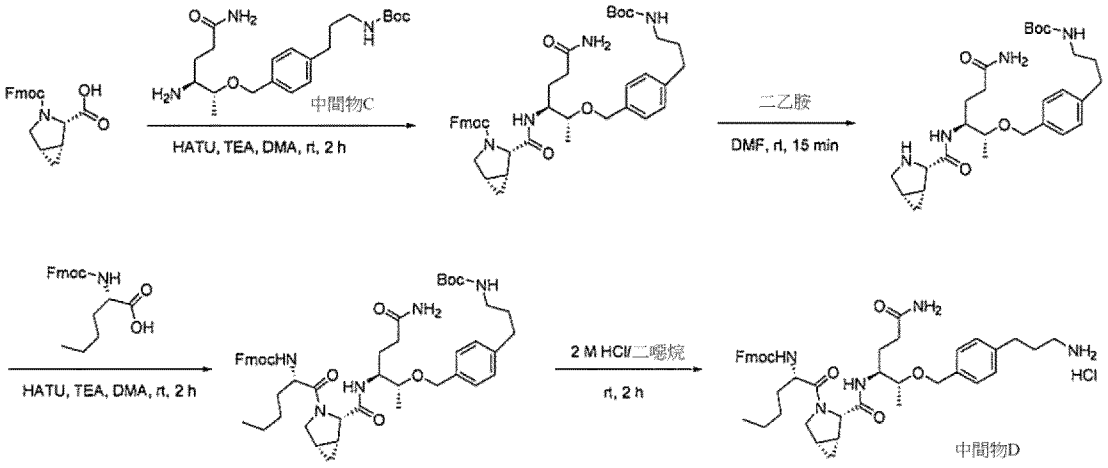
表18.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
C-4-1		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(3-胺基丙基)苯基]甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	394.30	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26-7.19 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.49-4.37 (m, 2H), 3.53-3.38 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.62-2.51 (m, 4H), 2.12-1.95 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.06 (s, 3H)
C-4-2		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(哌啶-4-基甲基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	434.30	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27-7.17 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.53-4.36 (m, 2H), 3.52-3.19 (m, 4H), 2.95-2.79 (m, 2H), 2.45 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.58-1.40 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.09-0.95 (m, 5H)。

【1015】 **步驟5. *N*-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯(中間物C)。**在室溫下在氮氣氛圍下將*N*-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-5-胺甲醯基-3-([[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]羰基]胺基)戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯(200 mg，0.37 mmol)及TBAF (292 mg, 1.12 mmol)於THF (10.0 mL)中之溶液攪拌16小

時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱C18矽膠；20-40 μm，40 g；流動相A：水(加上10 mmol/L AcOH)；流動相B：CAN；梯度：15%至35% B於20分鐘內；偵測器：UV 254/220 nm；所需溶離份係收集於27% B處且經減壓濃縮以獲得呈白色固體狀之標題化合物(130 mg，89%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 6.4, 4.7 Hz, 1H), 2.92 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.26-2.00 (m, 2H), 1.65 (s, 8H), 1.38 (s, 9H), 1.08 (dd, J = 9.8, 6.1 Hz, 3H)；MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 394.30。

_N_-[(2_S_)-1-[(1_R_,2_S_,5_S_)-2-[[(3_S_,4_R_)-4-[[4-(3-胺基丙基)苯基]甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺甲醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-1-側氧基己-2-基]胺基甲酸(9_H_-芴-9-基)甲酯鹽酸鹽(中間物D)



【1016】 步驟1. (1_R_,2_S_,5_S_)-2-[[(3_S_,4_R_)-4-[(4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙基]苯基)甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺甲醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸9_H_-芴-9-基甲酯。 向(1_R_,2_S_,5_S_)-3-[(9_H_-芴-9-基甲氧基)羰基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸(390 mg，1.12 mmol)及_N_-[3-[4-

([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯(439 mg，1.12 mmol)於DMA (10 mL)中之溶液中添加TEA (339 mg，3.35 mmol)。將混合物在室溫下攪拌5分鐘，接著添加HATU (552 mg，1.45 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。所得混合物係藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash ™ C18-I，20-40 μm，330 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L HOAc)；溶離劑B：ACN；梯度：40%-60% B於20分鐘內；流動速率：80 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份係在58% B處收集且減壓濃縮，獲得呈白色固體狀之標題化合物(610 mg，76%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (q, J = 7.0, 6.6 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.26-7.04 (m, 5H), 6.86 (s, 1H), 6.73-6.58 (m, 1H), 4.50-4.38 (m, 2H), 4.33-4.08 (m, 3H), 3.78 (d, J = 39.1 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.09-1.93 (m, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.66-1.62 (m, 4H), 1.38 (s, 10H), 1.13-1.06 (m, 3H), 0.69 (s, 1H), 0.55 (s, 1H)；MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 725.35。

【1017】**步驟2. *N*-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(1*R*,2*S*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯**。在室溫下向(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(3-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]丙基)苯基]甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺甲醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸(9*H*-茀-9-基)甲酯(610 mg，0.84 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加二乙胺(2 mL)。在室溫下攪拌混合物20分鐘。所得混合物在0℃下用HOAc (4 mL)酸化至pH =6且藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash ™ C18-I，20-40 μm，120 g；溶離劑A：水

(加上10 mmol/L HOAc)；溶離劑B：ACN；梯度：15%-35% B於20分鐘內；流動速率：80 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份係在26% B處收集且減壓濃縮，獲得呈白色固體狀之標題化合物(400 mg，95%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.85 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.50-4.38 (m, 2H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.56 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.44 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 2.94-2.90 (m, 3H), 2.81 (dd, J = 10.7, 3.6 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.87 (dtd, J = 17.2, 7.1, 3.8 Hz, 1H), 1.66 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.61-1.49 (m, 2H), 1.38 (s, 11H), 1.09 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.32 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 0.25 (td, J = 7.7, 4.7 Hz, 1H)；MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 503.40。

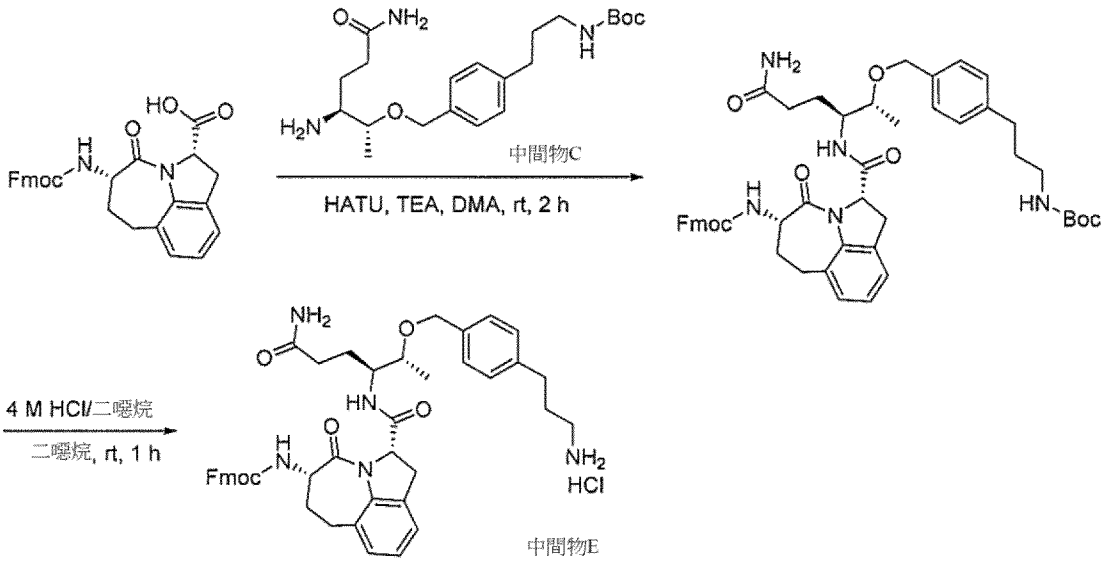
【1018】 **步驟3. *N*-[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(3-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]丙基)苯基]甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺甲醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-1-側氧基己-2-基]胺基甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯**。向*N*-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(1*R*,2*S*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯(400 mg，0.80 mmol)及(2*S*)-2-([[(9*H*-芴-9-基)甲氧基]羰基]胺基)己酸(281 mg，0.80 mmol)於DMA (8 mL)中之溶液中添加TEA (242 mg，2.39 mmol)。將混合物在室溫下攪拌5分鐘，接著添加HATU (393 mg，1.04 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。所得混合物係藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash ™ C18-I，20-40 μm，330 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L HOAc)；溶離劑B：ACN；梯度：40%-60% B於20分鐘內；流動速率：80 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份係在58%

B處收集且減壓濃縮，獲得呈白色固體狀之標題化合物(600 mg，90%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 7.5, 3.9 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 12.4, 8.3 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.53-4.32 (m, 3H), 4.29-4.19 (m, 3H), 4.11 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.60 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.55 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.81 (s, 1H), 1.69 (s, 1H), 1.65 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.55-1.52 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.31-1.26 (m, 3H), 1.10-1.07 (m, 3H), 0.89-0.86 (m, 3H), 0.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 0.57 (s, 1H)；MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 838.35。

【1019】 **步驟4. *N*-[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(3-胺基丙基)苯基]甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺甲醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-1-側氧基己-2-基]胺基甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯鹽酸鹽(中間物D)**。在室溫下向*N*-[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(3-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]丙基)苯基]甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺甲醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-1-側氧基己-2-基]胺基甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯(600 mg，0.72 mmol)於二噁烷(6 mL)中之溶液中添加含4 M HCl (氣體)之1,4-二噁烷(6mL)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物，得到呈白色固體狀之標題化合物(550 mg，99%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91-7.89 (m, 4H), 7.73 (dd, J = 7.3, 3.9 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.8

Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.50-4.36 (m, 3H), 4.28-4.18 (m, 3H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 2.79 (s, 5H), 2.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.85-1.80 (m, 3H), 1.71 (s, 1H), 1.52-1.47 (m, 3H), 1.36-1.19 (m, 5H), 1.09 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.88-0.85 (m, 3H), 0.72-0.70 (m, 1H), 0.60-0.53 (m, 1H)；MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 738.35。

_N_-[(2_S_,11_S_)-2-[[(3_S_,4_R_)-4-[[4-(3-胺基丙基)苯基]甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸(9_H_-茀-9-基)甲酯(中間物E)

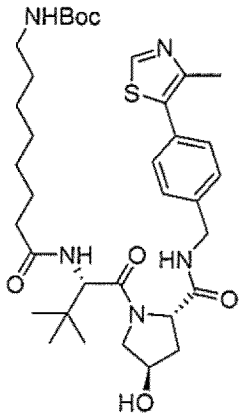


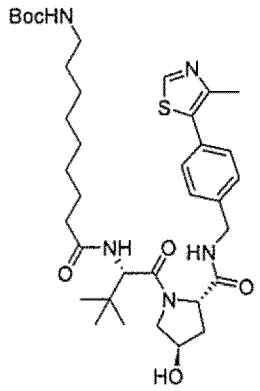
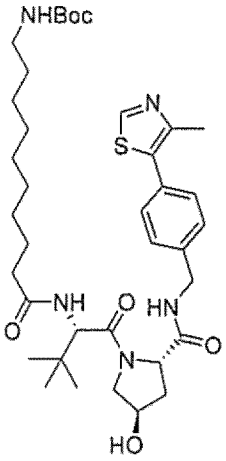
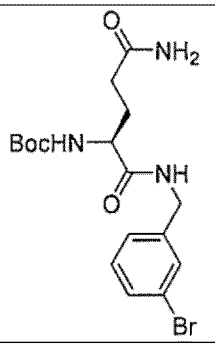
【1020】 步驟1. _N_-[(2_S_,11_S_)-2-[[(3_S_,4_R_)-4-[[4-(3-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]丙基)苯基]甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸(9_H_-茀-9-基)甲酯。在室溫下向(2_S_,11_S_)-11-([[(9_H_-茀-9-基)甲氧基]羰基]胺基)-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-甲酸(850 mg，1.81 mmol)於DMA (15 mL)中之溶液中添加TEA (551 mg，5.44 mmol)及HATU (897 mg，2.36 mmol)。將混合物在室溫下攪拌10分鐘。

接著添加*N*-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯(714 mg，1.81 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。所得混合物用水(50 mL)稀釋。沈澱之固體係藉由過濾收集且用水(3×30 mL)洗滌，在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.40 g，91%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (q, J = 8.3, 7.6 Hz, 3H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.97 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.06 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.34-4.21 (m, 3H), 4.13 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.17 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.96-2.91 (m, 2H), 2.85 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.11-2.02 (m, 3H), 1.78 (s, 1H), 1.67 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.57 (s, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 1H)；MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 844.50。

【1021】根據製備中間物E之程序之步驟1製備**表19**中之中間物。

表19.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
E-1-1		*N*-(7-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]庚基)胺基甲酸第三丁酯	672.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.5 Hz, 4H), 6.74 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.65 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 2.88 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.25-1.20 (m, 8H), 0.94 (s, 9H)

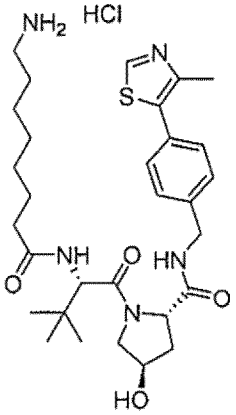
E-1-2		*N*-(8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]辛基)胺基甲酸第三丁酯	686.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 6.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.51-4.39 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 15.9, 5.5 Hz, 1H), 3.72-3.60 (m, 2H), 2.88 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29-2.23 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.49-1.45 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.37-1.33 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 8H), 0.94 (s, 9H)
E-1-3		*N*-(9-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]壬基)胺基甲酸第三丁酯	700.60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 6.75 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.51-4.39 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.72-3.61 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.97-2.84 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.15 -1.99 (m, 2H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.25-1.21 (m, 12H), 0.94 (s, 9H)
E-1-4		*N*-[(1*S*)-1-[[(3-溴苯基)甲基]胺甲醯基]-3-胺甲醯基丙基]胺基甲酸第三丁酯	413.95, 415.95	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-.40 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.44 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.20 (s, 1H), 2.53-2.42 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)

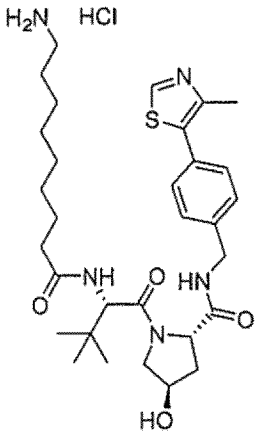
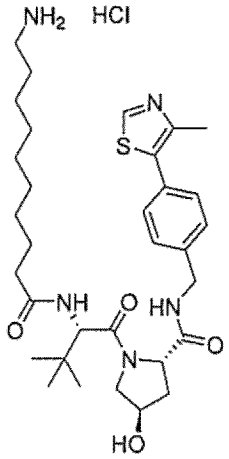
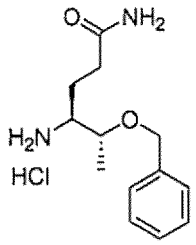
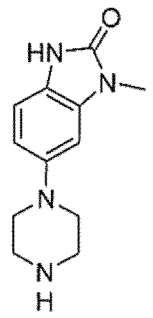
【1022】 步驟2. *N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(3-胺基丙基)苯基]甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯(中間物E)。在室溫下向*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(3-[[(第三丁氧基)羰基]胺基]丙基)苯基]甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸(9*H*-芴-9-

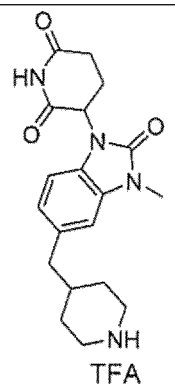
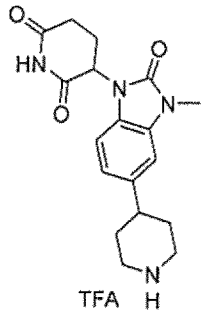
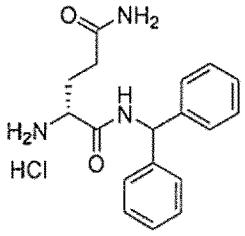
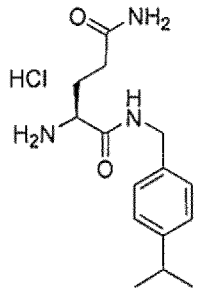
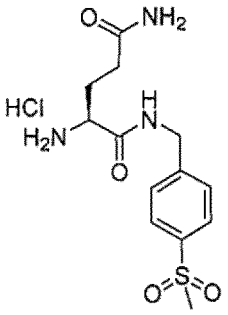
基)甲酯(1.40 g，1.66 mmol)於二噁烷(15 mL)中之溶液中添加4 M HCl(氣體)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌1小時。所得混合物經減壓濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.20 g，97%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94-7.83 (m, 3H), 7.76 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.25-7.09 (m, 5H), 7.09-6.94 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 5.06 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.33-4.22 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.45 (dd, J = 11.6, 6.0 Hz, 2H), 3.35-3.30 (m, 3H), 3.20-3.13 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.85 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.09-2.06 (m, 3H), 1.87-1.71 (m, 3H), 1.57 (s, 2H), 1.31 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)；MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 744.35。

【1023】 根據製備中間物E之程序之步驟2製備**表20**中之中間物。

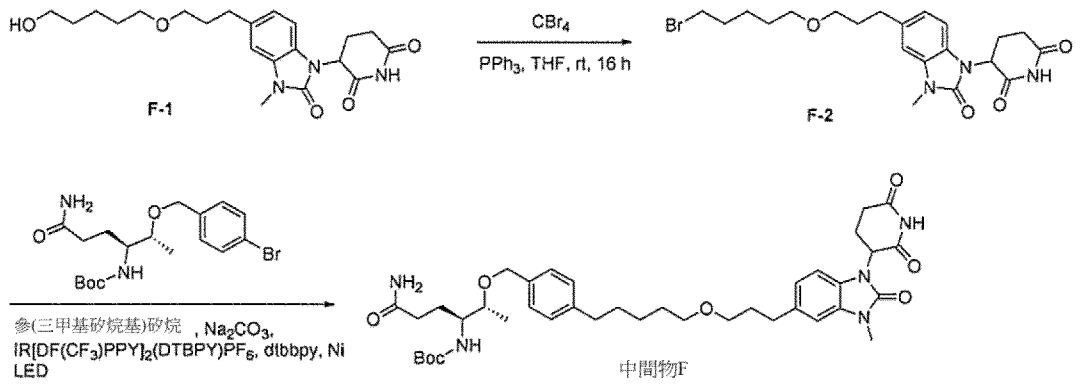
表20.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-NMR**
E1		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(8-胺基辛醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	572.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.61 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.42 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 5.76 (s, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.23 (dd, J = 15.9, 5.2 Hz, 1H), 3.71--3.63 (m, 2H), 2.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.19-2.00 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.60-1.42 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 8H), 0.94 (s, 9H)

E2		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(9-胺基壬醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	586.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30-9.09 (m, 1H), 8.63 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.44 -7.40 (m, 4H), 5.26 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.48-4.38 (m, 2H), 4.35 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 2H), 2.73 (q, J = 7.5, 7.0 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 4H), 1.20-1.16 (m, 10H), 0.94 (s, 9H)
E3		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(10-胺基癸醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	600.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.59 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 4H), 4.55 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.49-4.39 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 2H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.46 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.17-2.01 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.55-1.48 (m, 4H), 1.27-1.23 (m, 12H), 0.94 (s, 9H)
E4		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-(苯甲氧基)己醯胺鹽酸鹽	237.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29-8.10 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.42-7.25 (m, 6H), 6.92 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.86-3.75 (m, 1H), 3.33-3.12 (m, 1H), 2.27 (t, J =8.0 Hz, 2H), 1.77 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
E5		1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-3*H*-1,3-苯并二唑-2-酮	233.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.04-2.97 (m, 4H), 2.94-2.86 (m, 4H), 1.42-1.37 (m, 1H)

E6	 TFA	3-[3-甲基-2-側氧基-5-(哌啶-4-基甲基)-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮三氟乙酸鹽	357.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.61 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.47-3.42 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.25 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.99-2.54 (m, 6H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.84-1.67 (m, 3H), 1.42-1.26 (m, 2H)
E7	 TFA H	3-[3-甲基-2-側氧基-5-(哌啶-4-基)-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮三氟乙酸鹽	343.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.75 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.13-7.02 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.11-2.84 (m, 4H), 2.78 -2.58 (m, 2H), 2.09-1.75 (m, 5H)
E8		(2*R*)-2-胺基-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺鹽酸鹽	312.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.41-7.28 (m, 8H), 7.31-7.22 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 9.2, 6.4 Hz, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H)
E9		(2*S*)-2-胺基-*N*-[(4-異丙基苯基)甲基]戊二醯胺鹽酸鹽	278.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.35-8.27 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 4H), 6.95 (s, 1H), 4.30 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 6H)
E10		(2*S*)-2-胺基-*N*-[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]戊二醯胺鹽酸鹽	314.05	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.48 (br, 3H), 7.96-7.83 (m, 2H), 7.74-7.53 (m, 2H), 7.13 (d, J = 100.0 Hz, 3H), 4.56-4.27 (m, 2H), 4.02-3.81 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.24 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.02 (q, J = 8.3, 7.7 Hz, 2H)

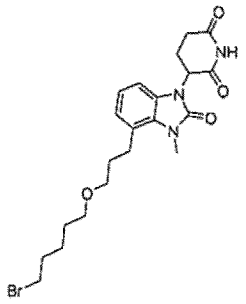
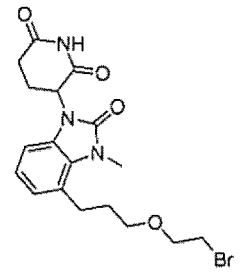
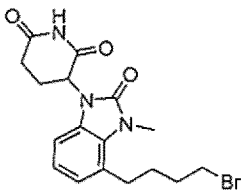
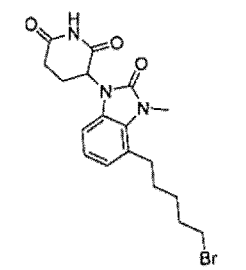
_N_-[(3_S_,4_R_)-1-胺甲醯基-4-[[4-(5-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]戊基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯(中間物F)

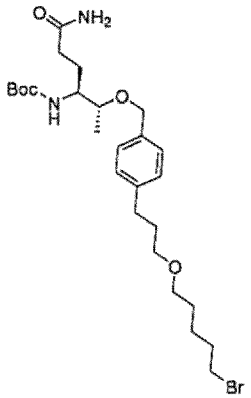
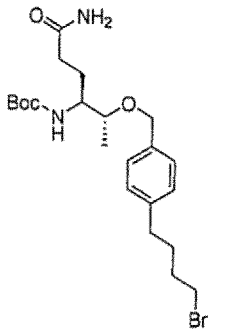
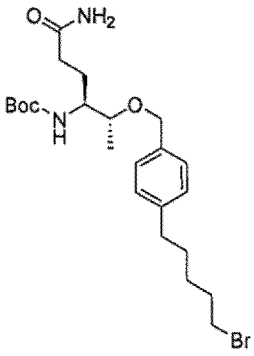
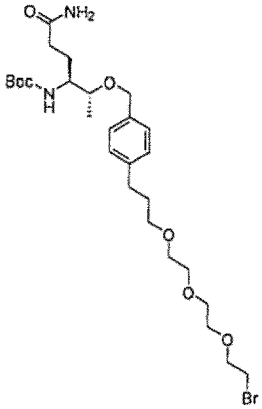


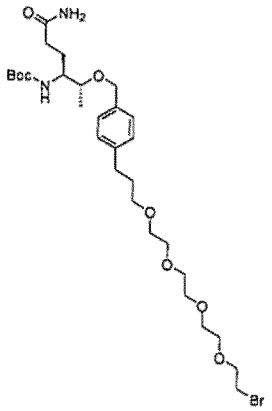
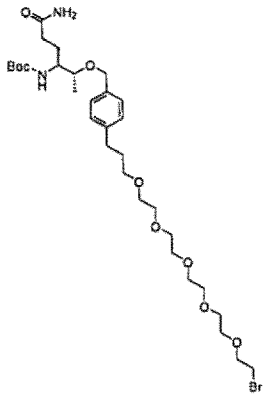
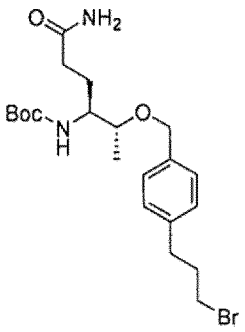
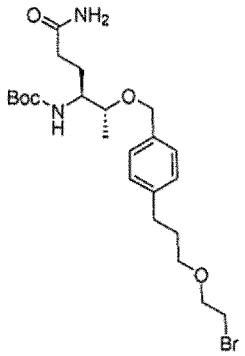
【1024】 **步驟1. 3-(5-[3-[(5-溴戊基)氧基]丙基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)哌啶-2,6-二酮**。在0℃下向3-(5-[3-[(5-羥戊基)氧基]丙基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(760 mg，1.88 mmol)於THF (20.0 mL)中之溶液中添加PPh_3 (988 mg，3.77 mmol)及CBr_4 (1.25 g，3.77 mmol)。將混合物在25℃下攪拌16小時。混合物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash ™ C18-I，20-40 μm，330 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L HOAc)；溶離劑B：ACN；梯度：40%-60% B於20分鐘內；流動速率：50 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份係在53% B處收集且減壓濃縮，獲得呈綠色油狀之標題化合物(780 mg，89%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.08-6.96 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.42-3.33 (m, 7H), 2.90 (ddd, J = 16.5, 13.0, 5.2 Hz, 1H), 2.79-2.58 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 4H), 1.60-1.40 (m, 4H)；MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 466.15, 468.15。

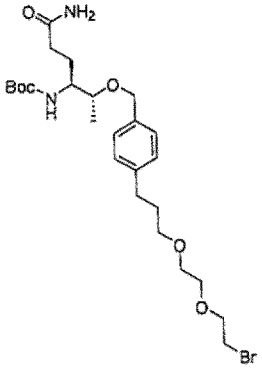
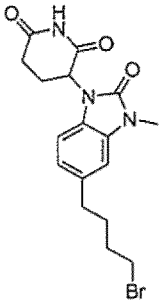
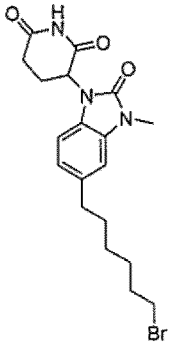
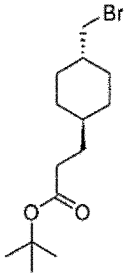
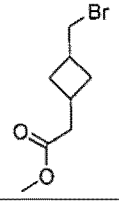
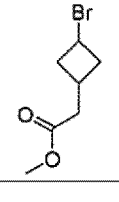
【1025】 根據製備中間物F之程序之步驟1製備下**表21**中之中間物。

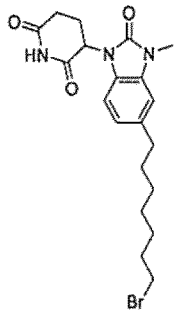
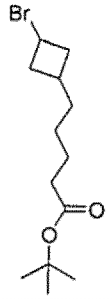
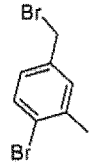
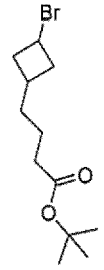
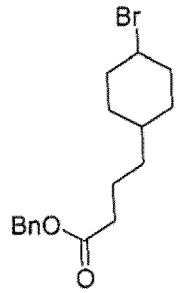
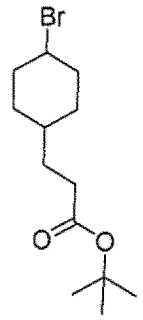
表21.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-NMR
F-2-1		3-(4-[3-[(5-溴戊基)氧基]丙基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)哌啶-2,6-二酮	466.2 468.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 6.97 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 6.88 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.41 (dt, J = 15.7, 6.2 Hz, 4H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.78-2.61 (m, 2H), 2.51 (p, J = 1.9 Hz, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 4H), 1.55 (p, J = 6.4 Hz, 2H), 1.50-1.39 (m, 2H)。
F-2-2		3-[4-[3-(2-溴乙氧基)乙基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	424.2 446.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 6.97 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.97-6.86 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.90 (ddd, J = 17.2, 12.9, 5.2 Hz, 1H), 2.72 (td, J = 12.8, 4.3 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.85 (dq, J = 12.5, 6.3 Hz, 2H), 0.88 (ddd, J = 24.3, 12.0, 6.7 Hz, 1H)。
F-2-3		3-[4-(4-溴丁基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	394.2 396.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.02-6.94 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.99-2.83 (m, 3H), 2.77-2.58 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.92 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 1.78-1.66 (m, 2H)。
F-2-4		3-[4-(5-溴戊基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	408.1 410.1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 5.4, 3.5 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.58-3.54 (m, 4H), 2.89 (dt, J = 13.9, 6.7 Hz, 3H), 2.78-2.59 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.88 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H)。

F-2-5		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-[3-[(5-溴戊基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]-1-胺甲醯基戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	565.5 567.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.49-4.38 (m, 2H), 3.54 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.43-3.28 (m, 6H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.04 (ddd, J = 15.2, 9.5, 5.6 Hz, 1H), 1.88-1.72 (m, 6H), 1.58-1.40 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.36 (s, 1H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
F-2-6		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(4-溴丁基)苯基]甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	471.2 473.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31-7.02 (m, 5H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.44 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.59 (q, J = 7.0, 6.4 Hz, 2H), 2.13-1.96 (m, 2H), 1.81 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.68 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.48-1.45 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
F-2-7		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(5-溴戊基)苯基]甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	485.3 487.3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.73-3.59 (m, 2H), 3.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.30 (ddd, J = 8.5, 6.2, 2.9 Hz, 2H), 2.01 (dd, J = 14.8, 7.2 Hz, 1H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.72 (dd, J = 10.0, 4.9 Hz, 1H), 1.66 (td, J = 9.0, 8.4, 5.1 Hz, 2H), 1.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
F-2-8		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(3-[2-[2-(2-溴乙氧基)乙氧基]乙氧基]丙基)苯基]甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	589.4 571.4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.90 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.76-3.57 (m, 9H), 3.49 (td, J = 6.4, 2.1 Hz, 4H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.36-2.20 (m, 2H), 2.15-1.61 (m, 5H), 1.46 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

F-2-9		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(1-溴-3,6,9,12-四氧雜十五烷-15-基)苯基]甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	633.4 635.4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.92 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.73-3.65 (m, 11H), 3.58-3.54 (m, 3H), 3.51-3.46 (m, 4H), 2.74-2.66 (m, 2H), 2.30 (h, J = 8.0 Hz, 2H), 2.04-1.86 (m, 3H), 1.72 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
F-2-10		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(1-溴-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-基)苯基]甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	677.3 679.3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.91 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.70-3.68 (m, 14H), 3.62-3.60 (m, 3H), 3.51-3.49 (m, 4H), 2.70 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.34-2.25 (m, 2H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 3H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
F-2-11		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(3-溴丙基)苯基]甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	457.1 459.1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.30-7.13 (m, 5H), 6.73-6.55 (m, 2H), 4.43 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.50-3.35 (m, 4H), 2.70 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.14-1.96 (m, 4H), 1.79 (dtd, J = 13.2, 9.7, 8.6, 4.8 Hz, 1H), 1.49 (dd, J = 14.0, 8.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
F-2-12		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-([4-[3-(2-溴乙氧基)乙基]苯基]甲氧基)-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	501.2 503.2	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.34 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 2.73 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.32-2.26 (m, 2H), 2.01 (dd, J = 14.0, 7.1 Hz, 1H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.70 (dd, J = 13.9, 5.8 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

F-2-13		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-[3-[2-(2-溴乙氧基)乙氧基]丙基]苯基)甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	$[(M+23)]^+$ = 567.3 569.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25-7.20 (m, 3H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.49-4.39 (m, 2H), 3.75 (td, J = 5.8, 1.9 Hz, 2H), 3.61-3.55 (m, 4H), 3.50 (dd, J = 6.0, 3.5 Hz, 2H), 3.41-3.37 (m, 4H), 2.60 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.04 (dt, J = 15.0, 9.3 Hz, 2H), 1.81-1.76 (m, 3H), 1.47 (s, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)
F-2-14		3-[5-(4-溴丁基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	394.1, 396.1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.78-2.57 (m, 4H), 2.01 (tq, J = 8.9, 3.5, 2.9 Hz, 1H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.72 (p, J = 7.0, 6.4 Hz, 2H)。
F-2-15		3-[5-(6-溴己基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	422.2, 424.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.11-6.96 (m, 2H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.72 (td, J = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 2.67-2.58 (m, 3H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.81 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.61 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H)。
F-2-16		3-[(1*r*,4*r*)-4-(溴甲基)環己基]丙酸第三丁酯	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.41 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.19 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.47-1.41 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.20 -1.13 (m, 1H), 1.04-0.84 (m, 4H)
F-2-17		2-[3-(溴甲基)環丁基]乙酸甲酯	N/A	(400 MHz, CD_3OD) δ 3.68-3.64 (m, 3H), 3.55-3.42 (m, 2H), 2.77-2.39 (m, 4H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.08-1.85 (m, 2H), 1.49-1.45 (m, 1H)
F-2-18		2-(3-溴環丁基)乙酸甲酯	N/A	(400 MHz, CD_3OD) δ 4.40-3.87 (m, 1H), 3.52 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.66-2.41 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 2H), 2.07-

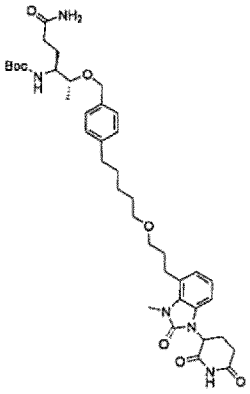
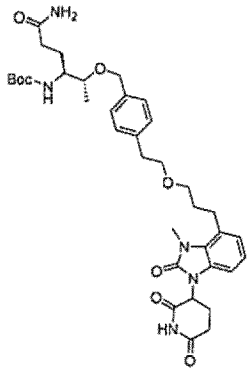
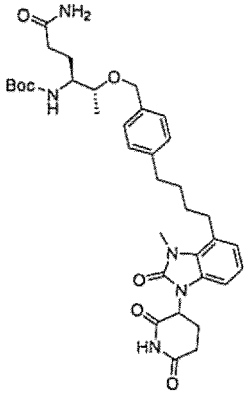
				2.01 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 2H)
F-2-19		3-[5-(7-溴庚基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮	436.1, 438.1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.10-6.94 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.72 (td, J = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 2.66-2.56 (m, 3H), 2.01 (ddd, J = 10.9, 5.8, 3.6 Hz, 1H), 1.79 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 1.60 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 1.41-1.27 (m, 6H)
F-2-20		5-(3-溴環丁基)戊酸第三丁酯	N/A	(400 MHz, 氯仿-d) δ 4.60-4.51 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 3H), 2.40-2.29 (m, 2H), 2.22 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.62-1.54 (m, 3H), 1.50-1.48 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.31-1.19 (m, 2H)
F-2-21		(4-溴-3-甲基苯基)甲醇	201.0, 203.0	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)
F-2-22		4-(3-溴環丁基)丁酸第三丁酯	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.72-4.68 (m, 0.7H), 4.51-4.47 (m, 0.3H), 2.87-2.65 (m, 0.3H), 2.49-2.43 (m, 0.7H), 2.40-2.27 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 2H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 1H), 1.46-1.26 (m, 13H), 1.33-1.20 (m, 1H)。
F-2-23		4-(4-溴環己基)丁酸苯甲酯	N/A	(300 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.31 (m, 5H), 4.85-4.84 (m, 2H) 4.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.69-1.48 (m, 6H), 1.30-1.25 (m, 3H)
F-2-24		3-(4-溴環己基)丙酸第三丁酯	N/A	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.73-4.60 (m, 2H), 2.53-2.41 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 2H), 2.26-2.05 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 3H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 3H), 1.47 (s, 9H)。

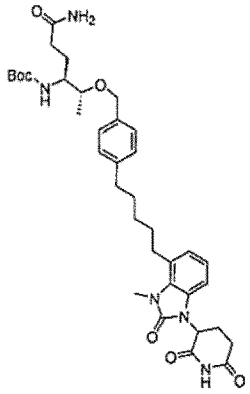
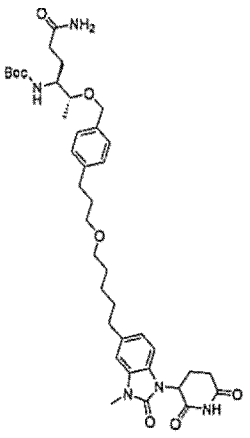
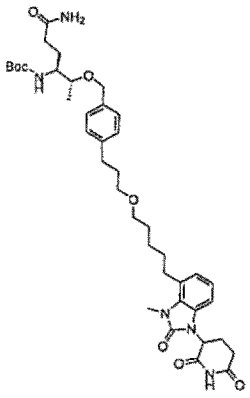
【1026】 **步驟2. *N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(5-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]戊基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯(中間物F)**。向3-(5-[3-[(5-溴戊基)氧基]丙基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(420 mg，0.90 mmol)、*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-溴苯基)甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯 (449 mg，1.08 mmol)、參(三甲基矽烷基)矽烷(224 mg, 0.90 mmol)、Na_2CO_3 (286 mg，2.70 mmol)及$IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY)PF_6$ (10 mg，0.01 mmol)於DME (6.00 mL)中之混合物中添加含dtbbpy (2.40 mg，0.01 mmol)及1,2-二甲氧基乙烷二鹽酸鹽鎳(2.00 mg, 0.01 mmol)之DME (6.00 mL)。在室溫下在34W藍色LED下攪拌混合物4小時。過濾所得混合物。用DCM (3×15.0 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash ™ C18-I，20-40 μm，330 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L HOAc)；溶離劑B：ACN；梯度：50%-75% B於25分鐘內；流動速率：80 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份係在70% B處收集且減壓濃縮，獲得呈黃色固體狀之標題化合物(290 mg，45%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.60 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 2H), 3.49-3.32 (m, 9H), 2.90 (ddd, J = 16.9, 12.8, 5.1 Hz, 1H), 2.77-2.53 (m, 7H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 3H), 1.60-1.50 (m, 5H), 1.38 (s, 11H), 1.05 (d, J = 6.0 Hz, 3H)；MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 722.40。

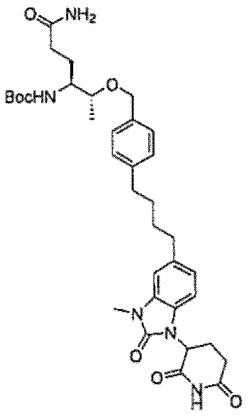
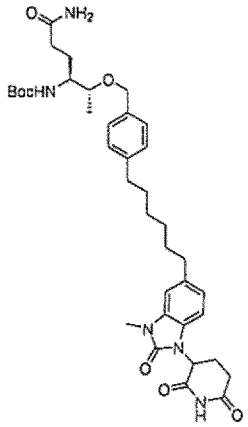
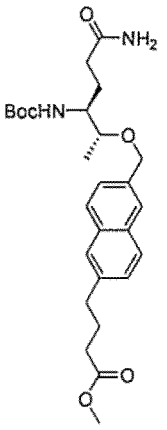
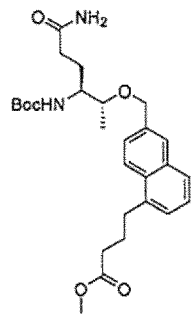
【1027】 根據製備中間物F之程序之步驟2製備**表22**中之以下中間

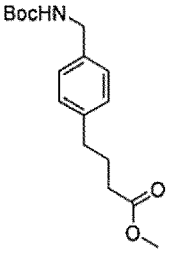
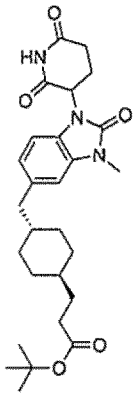
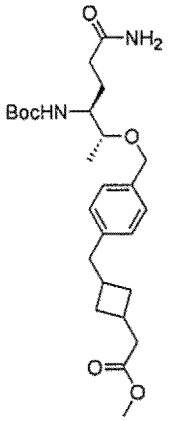
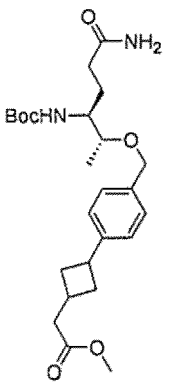
物。

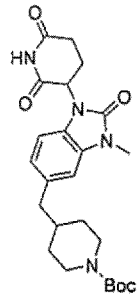
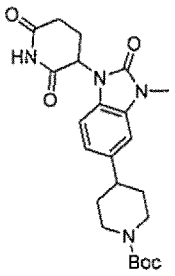
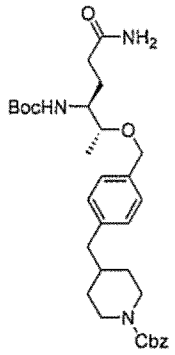
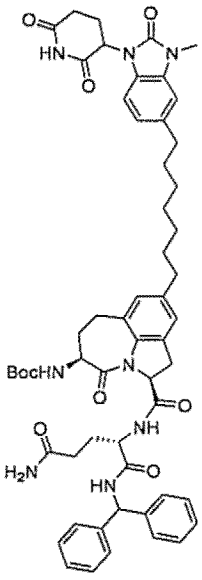
表22.根據上文製備之中間物的表徵資料。

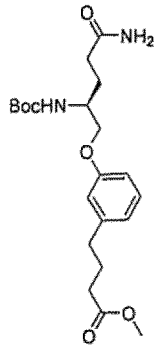
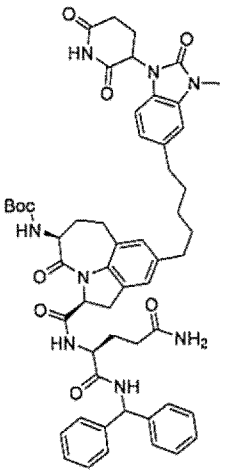
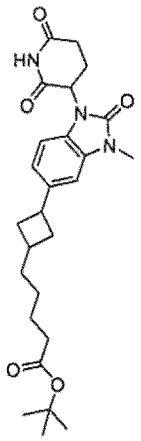
中間物	結構	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-NMR
F1		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(5-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]戊基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	722.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 5.6, 3.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.60 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.47-4.36 (m, 2H), 3.45-3.30 (m, 7H), 2.98-2.83 (m, 3H), 2.72 (td, J = 12.9, 4.4 Hz, 1H), 2.67-2.52 (m, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.86-1.76 (m, 3H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.38 (s, 13H), 1.05 (dd, J = 6.1, 2.0 Hz, 3H)。
F2		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]乙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	680.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 5H), 6.98-6.90 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 6.4, 2.5 Hz, 1H), 6.70-6.65 (m, 1H), 6.60 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.49-4.38 (m, 2H), 3.59 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.45-3.36 (m, 4H), 3.32 (s, 1H), 2.96-2.88 (m, 4H), 2.83 (dt, J = 13.6, 6.1 Hz, 2H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.38 (s, 10H), 1.05 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
F3		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丁基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	650.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.28-7.09 (m, 5H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.85 (dd, J = 6.4, 2.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 2H), 3.48-3.36 (m, 2H), 2.99-2.82 (m, 3H), 2.72 (td, J = 12.9, 4.4 Hz, 1H), 2.67-2.57 (m, 3H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.79 (tdt, J = 9.4, 5.6, 2.7 Hz,

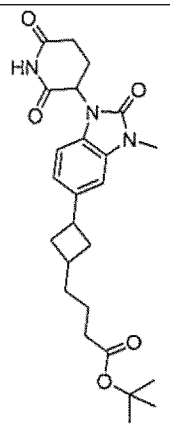
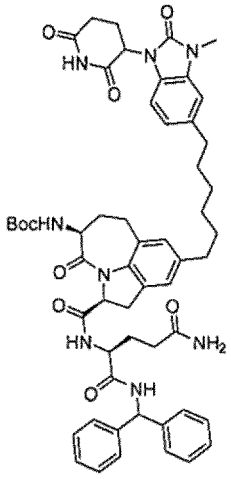
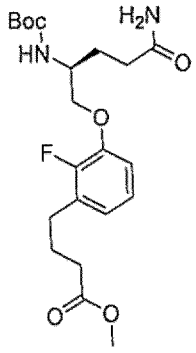
				1H), 1.74-1.57 (m, 4H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.38 (s, 11H), 1.06 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H)。
F4		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[5-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]戊基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	664.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) *δ* 11.09 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.00-6.91 (m, 2H), 6.85 (dd, *J* = 5.9, 3.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.49-4.38 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.49-3.35 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 3H), 2.77-2.55 (m, 4H), 2.14-1.96 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 4H), 1.39 (s, 12H), 1.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H)。
F5		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-([5-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]戊基]氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	722.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) *δ* 11.07 (s, 1H), 7.24-7.22 (m, 3H), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.47-4.38 (m, 2H), 3.37 (dd, *J* = 26.7, 6.4 Hz, 9H), 2.88 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.76-2.55 (m, 6H), 2.10-1.96 (m, 3H), 1.78-1.73 (m, 3H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.38 (s, 12H), 1.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。
F6		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-([5-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]戊基]氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	722.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) *δ* 11.09 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.88 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 12.4, 5.3 Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.48-3.32 (m, 6H), 2.96-2.82 (m, 3H), 2.76-2.56 (m, 4H), 2.09-1.95 (m, 3H), 1.80-1.76 (m, 3H), 1.61-1.57 (m, 4H), 1.46-1.44 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。

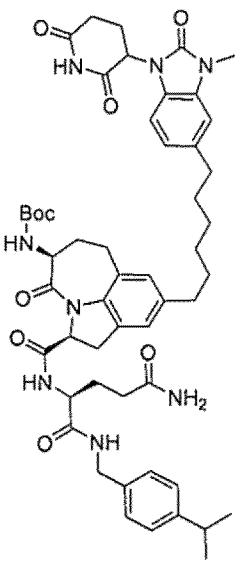
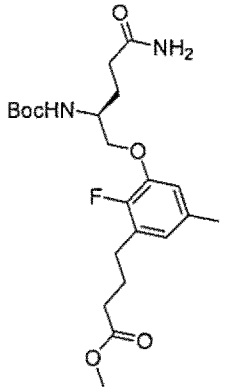
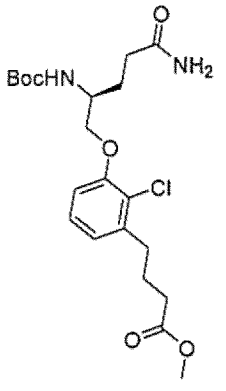
F15		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丁基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	650.2	不經進一步純化即用於下一步驟
F16		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	678.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.03-6.96 (m, 2H), 6.85 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 2H), 3.41 (dq, J = 15.9, 6.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.77-2.50 (m, 7H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.78 (dddd, J = 13.1, 9.4, 5.9, 2.9 Hz, 1H), 1.63-1.51 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.34-1.27 (m, 5H), 1.05 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
F17		4-[6-([[(2*R*, 3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)萘-2-基]丁酸甲酯	487.20	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.83-7.75 (m, 3H), 7.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.69-3.52 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.35-2.18 (m, 2H), 2.09-1.95 (m, 3H), 1.65 (dtd, J = 15.1, 9.9, 5.9 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 3H)
F18		4-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)萘-1-基]丁酸甲酯	487.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.52 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.72-6.63 (m, 2H), 4.72-4.60 (m, 2H), 4.23 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.60

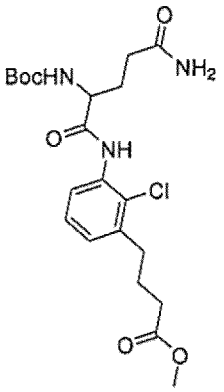
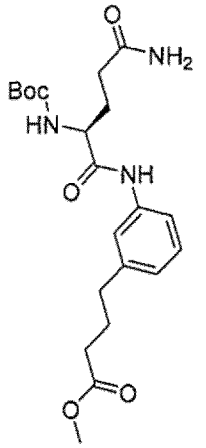
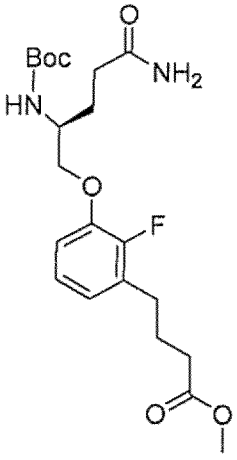
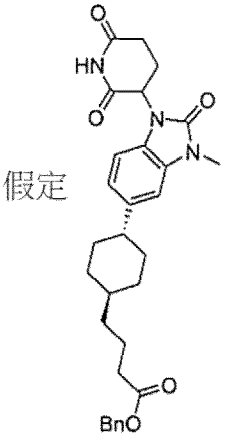
				(s, 3H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.66-1.64 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.25-1.23 (m, 1H), 1.18-1.15 (m, 1H), 1.11 (d, J = 5.8 Hz, 3H)。
F19		4-(4-[[(第三丁氧基羰基)胺基]甲基]苯基)丁酸甲酯	$[(M + NH_4)]^+$ = 325.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.17-7.09 (m, 4H), 4.08 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)
F20		3-[(1*r*,4*r*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]丙酸第三丁酯	$[(M - H)]^-$ = 485.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.82 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.78-2.59 (m, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.17 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.20-1.13 (m, 1H), 1.00-0.75 (m, 4H)
F21		2-(3-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]甲基]環丁基)乙酸甲酯	477.30	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.27 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.62-4.44 (m, 2H), 3.64 s, 3H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 2.81-2.62 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.53-2.35 (m, 3H), 2.35-2.15 (m, 4H), 2.06-1.89 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.17 (s, 3H)
F22		2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]環丁基]乙酸甲酯	463.45	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.28 (m, 2H), 7.26-7.12 (m, 2H), 4.68-4.38 (m, 2H), 3.67 s, 3H), 3.67-3.56 (m, 1H), 3.57-3.46 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 1H), 2.75-2.42 (m, 4H), 2.36-2.32 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.05 (s, 2H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.20 (s, 3H)

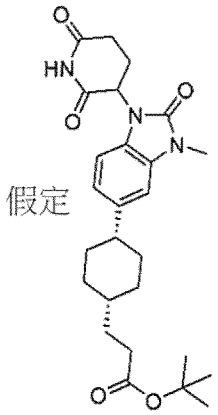
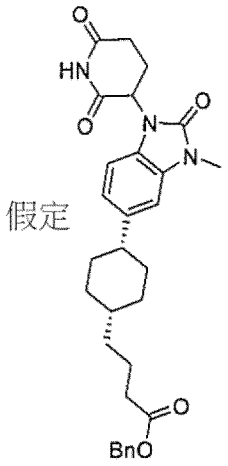
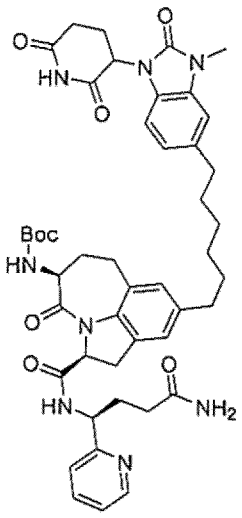
F23		4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]哌啶-1-甲酸第三丁酯	456.95	(400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.08 (s, 1H), 7.03-6.94 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.77-2.57 (m, 4H), 2.54 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.77-1.60 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.10-0.96 (m, 2H)
F24		4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯	443.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.99-2.57 (m, 6H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.56 (tt, *J* = 12.7, 6.4 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)
F25		4-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]甲基]哌啶-1-甲酸苯甲酯	568.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43-7.28 (m, 6H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 4.49-4.34 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 4H), 3.55-3.37 (m, 1H), 2.72 (d, *J* = 31.2 Hz, 4H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 1H), 1.65-1.42 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.11-0.93 (m, 6H)
F26		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	995.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.20-8.14 (m, 3H), 7.36-7.19 (m, 9H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.91-6.81 (m, 3H), 6.75-6.73 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.03-5.98 (m, 1H), 5.36-5.32 (m, 3H), 5.12 (m, 1H), 4.33-4.31 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.87 (d, *J* = 18.0 Hz, 2H), 2.72-2.65 (m, 4H), 2.22-1.89 (m, 7H), 1.58-1.45 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.33-1.25 (m, 7H)

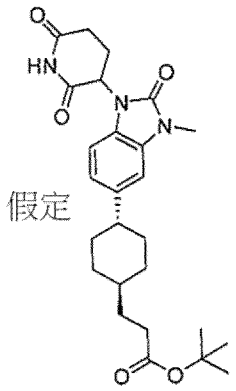
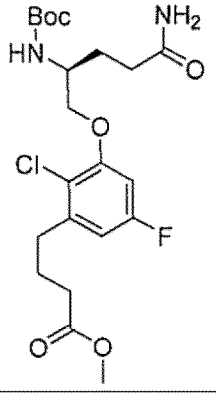
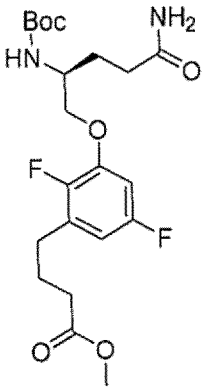
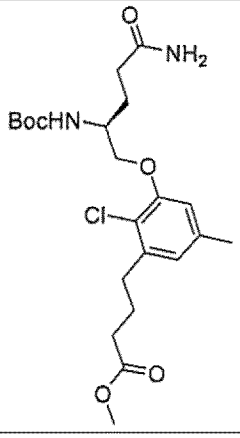
F27		4-[3-[(2S)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]丁酸甲酯	409.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26 (s, 1H), 7.23-7.14 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (dt, J = 5.3, 2.7 Hz, 3H), 6.72 (s, 1H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 12.0, 5.1 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.30 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.21-2.04 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 3H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)
F28		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-[5-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]戊基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	967.60	(300 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.07-8.70 (m, 1H), 7.92-7.78 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.26-7.11 (m, 4H), 6.91-6.69 (m, 4H), 6.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.92-5.84 (m, 2H), 5.28-5.17 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 11.0, 3.4 Hz, 1H), 4.58-4.51 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.37-3.25 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.95-2.59 (m, 4H), 2.53 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.29-2.18 (m, 6H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 4H), 1.49-1.47 (m, 13H), 1.38-1.29 (m, 5H)
F29		5-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環丁基]戊酸第三丁酯	470.20	(400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.37 (s, 1H), 6.99-6.83 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 8.1, 6.3 Hz, 1H), 5.27-5.22 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.46 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.00-2.65 (m, 3H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 3H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.74-1.54 (m, 4H), 1.47 (d, J = 2.3 Hz, 9H), 1.45-1.39 (m, 2H), 1.39-1.23 (m, 2H)

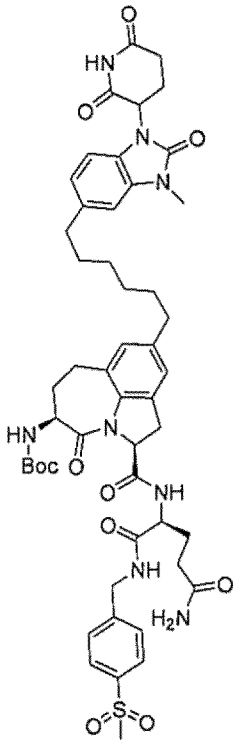
F30		4-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環丁基]丁酸第三丁酯	456.20	(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.13-6.93 (m, 3H), 5.37-5.27 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.73-3.55 (m, 1H), 3.46-3.44 (m, 3H), 3.01-2.87 (m, 1H), 2.87-2.74 (m, 2H), 2.55 (dt, J = 10.4, 7.8 Hz, 1H), 2.36-2.04 (m, 5H), 1.75-1.73 (m, 1H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.49-1.46 (m, 12H)。
F31		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	981.65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.16 (m, 13H), 7.05-6.96 (m, 3H), 6.91-6.83 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 11.0, 2.9 Hz, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.04-2.86 (m, 2H), 2.76-2.58 (m, 3H), 2.17-1.95 (m, 6H), 1.91-1.76 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.35-1.24 (m, 9H)
F32		4-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]丁酸甲酯	427.20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29-7.27 (m, 1H), 7.03 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.77-6.74 (m, 1H), 3.93 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.75-3.73 (m, 1H), 3.34 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.64-2.59(m, 2H), 2.33-2.31 (m, 3H), 2.15-2.12 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 3H), 1.62 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.54-1.51 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)

F33		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[(4-異丙基苯基)甲基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-6-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	947.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.34 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 4H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.88- 6.83 (m, 2H), 6.79-6.74 (m, 1H), 5.35-5.32 (m, 1H), 5.10-5.07 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 3H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.77-2.56 (m, 5H), 2.49-2.46 (m, 1H), 2.12-1.95 (m, 5H), 1.94-1.71 (m, 3H), 1.64-1.48 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.35-1.32 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 6H)
F34		4-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟-5-甲基苯基]丁酸甲酯	441.25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.64-6.56 (m, 1H), 3.88 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.77-3.65 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.49 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 1.37 (s, 9H)
F35		4-[3-[(2S)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯苯基]丁酸甲酯	443.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (s, 1H), 7.21 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.93 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.77 (q, J = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.71 (dd, J = 8.7, 6.6 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.13 (tt, J = 14.7, 7.3 Hz, 2H), 1.91-1.76 (m, 3H), 1.39 (s, 9H),

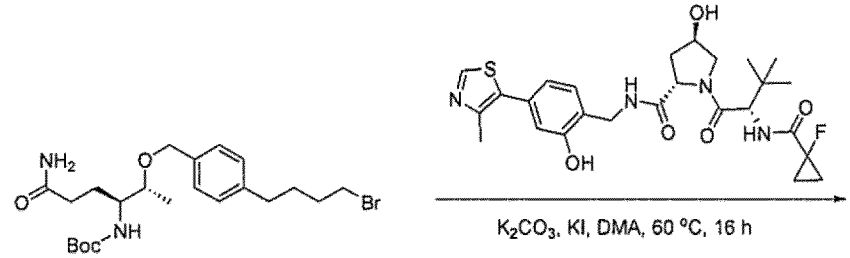
F36		4-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]-2-氯苯基]丁酸甲酯	456.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 8.6, 7.8, 5.8 Hz, 3H), 7.13 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.84-6.79 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.36 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)
F37		4-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]苯基]丁酸甲酯	422.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.89 (s, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.6, 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.56 (dd, J = 8.6, 6.7 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.15-2.09 (m, 2H), 1.96-1.71 (m, 3H), 1.39 (s, 9H)
F38		4-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]丁酸甲酯	427.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (s, 1H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.84-6.79 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 3H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)
F39	 假定	4-[(1*r*,4*s*)-4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環己基]丁酸苯甲酯	518.30	(300 MHz, CDCl3) δ 8.03 (s, 1H), 7.36 (d, J = 10.7 Hz, 4H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.22-5.19 (m, 1H), 5.16-5.14 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.00-2.68 (m, 3H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.26-2.24 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 5H), 1.32-1.26 (m, 5H), 0.93-0.84 (m, 4H)

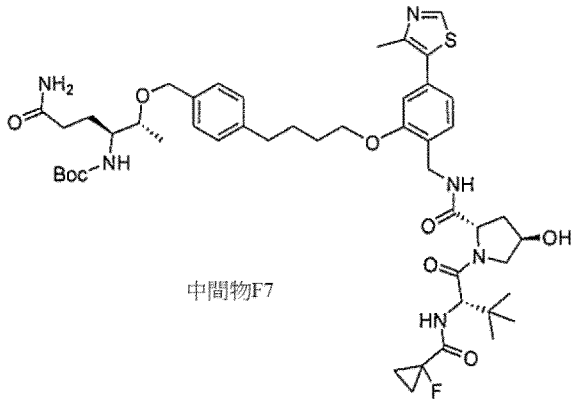
F40		3-((1*s*,4*s*)-4-(1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)環己基)丙酸第三丁酯	470.30	(300 MHz, CDCl3) δ 8.39 (s, 1H), 6.98-6.86 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.35-5.18 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.92-2.62 (m, 2H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.35-2.18 (m, 3H), 1.95-1.89 (m, 4H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.60-1.56 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.45-1.33 (m, 4H), 1.25-1.02 (m, 2H)。
F41		4-[(1*s*,4*r*)-4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環己基]丁酸苯甲酯	518.30	(300 MHz, CDCl3) δ 8.10 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 6.97-6.85 (m, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.00-2.64 (m, 3H), 2.51 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.29-2.17 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 4H), 1.75-1.71 (m, 3H), 1.51-1.45 (m, 1H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.18-1.06 (m, 2H)。
F42		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(吡啶-2-基)丙基]胺甲醯基]-6-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	849.35	(400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 11.08 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.91-6.81 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 10.5, 2.7 Hz, 1H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.51-3.34 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.06-2.78 (m, 4H), 2.74-2.56 (m, 4H), 2.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.07-1.94 (m, 6H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.34-1.28 (m, 4H)

F43		3-[(1*r*,4*r*)-4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環己基]丙酸第三丁酯	470.25	(300 MHz, CDCl3) δ 8.03 (s, 1H), 7.01-6.88 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.97 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.93-2.66 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.84-1.71 (m, 3H), 1.68-1.61 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 1.30-1.21 (m, 1H)
F44		4-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯-5-氟苯基]丁酸甲酯	461.25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.28 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 10.6, 2.9 Hz, 1H), 6.89-6.71 (m, 3H), 4.06-3.89 (m, 2H), 3.78 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.83-2.67 (m, 2H), 2.36-2.30 (m, 2H), 2.16-2.11 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 3H), 1.69-1.45 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.40-1.26 (m, 2H)
F45		4-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2,5-二氟苯基]丁酸甲酯	445.15	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (s, 1H), 7.03-6.93 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.78-6.65 (m, 2H), 3.95 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.59 (s, 3 H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.32-2.27 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 3H), 1.52-1.47 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)
F46		4-[3-[(2S)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯-5-甲基苯基]丁酸甲酯	457.20	^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 6.68 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.06-4.03 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.74 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.14-2.02 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)

F47		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-6-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	983.20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.22 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53-7.41 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 3H), 6.94-6.80 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 5.36-5.26 (m, 4H), 5.07-5.05 (m, 1H), 4.39-4.34 (m, 2H), 4.22-4.18 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.17-2.96 (m, 4H), 2.70-2.60 (m, 5H), 2.10-1.70 (m, 7H), 1.58-1.46 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 1.38-1.32 (m, 8H)

_N_-[(3_S_,4_R_)-1-胺甲醯基-4-[(4-[4-[2-([[(2_S_,4_R_)-1-[(2_S_)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-基]甲醯胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]丁基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯(中間物F7)





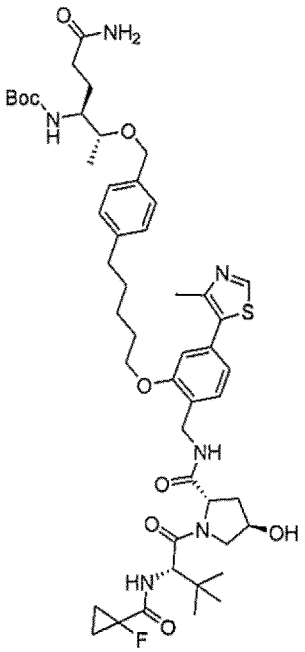
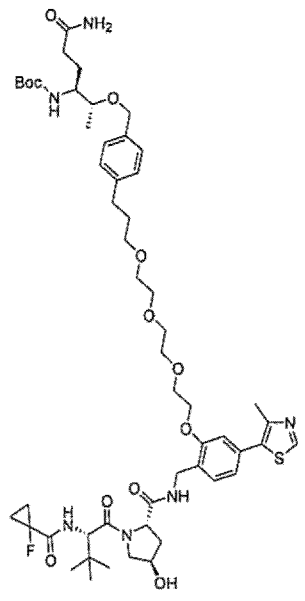
中間物F7

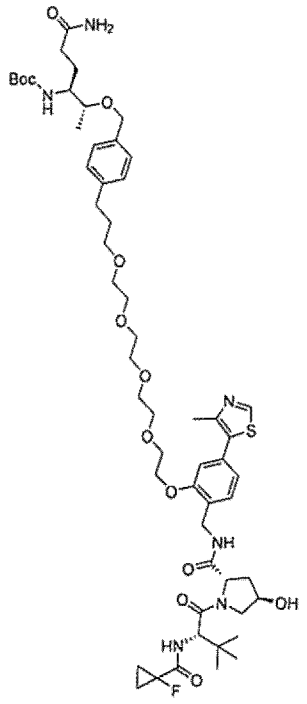
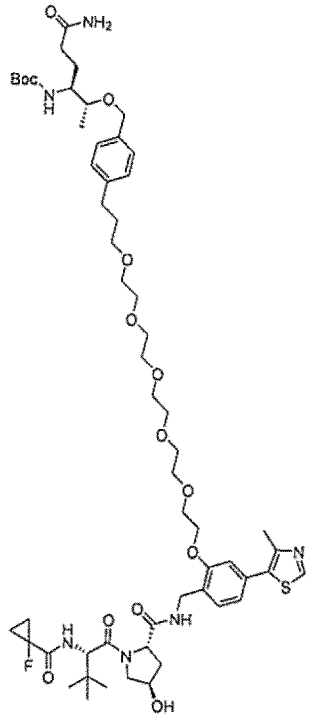
【1028】 將*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(4-溴丁基)苯基]甲氧基]-1-胺基甲醯戊

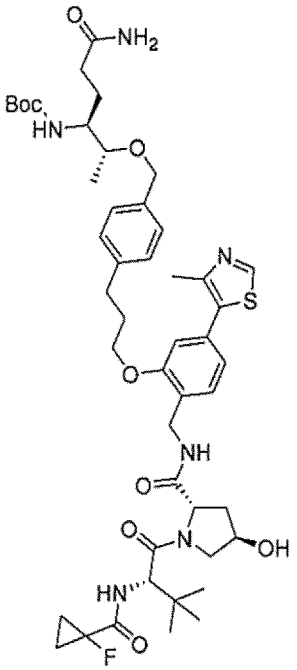
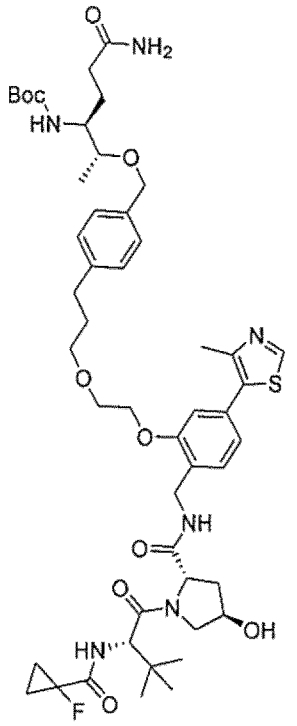
-3-基]胺基甲酸第三丁酯(18.0 mg，0.038 mmol)、(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[2-羥基-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺(20.3 mg，0.038 mmol)、K_2CO_3 (10.6 mg，0.076 mmol)及KI (1.00 mg，0.006 mmol)於DMA (1.00 mL)中之混合物在60℃下在氮氣氛圍下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。混合物係藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash™ C18-I，20-40 μm，120 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L AcOH)；溶離劑B：ACN；梯度：40%-60% B於20分鐘內；流動速率：50 mL/min；偵測器：UV 220/200 nm；所需溶離份係在56% B處收集，獲得呈白色固體狀之標題化合物(10.0 mg，28%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.50 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 6H), 7.05-6.90 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.61 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 4.39-4.15 (m, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.64 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 3.52-3.38 (m, 2H), 2.65 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.09-2.04 (m, 4H), 1.94 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.77 (s, 5H), 1.38 (s, 11H), 1.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.09-1.05 (m, 3H), 0.97 (s, 9H)；MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 923.65。

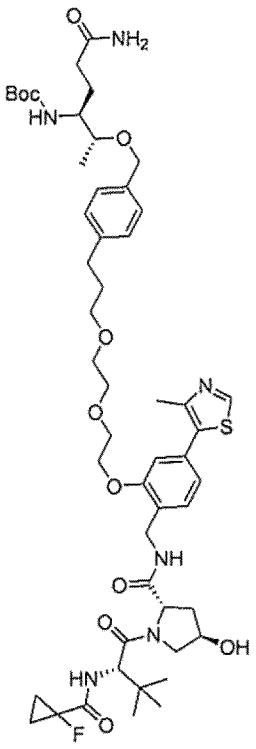
【1029】 根據製備中間物F7之以上程序製備**表23**中之以下中間物。

表23.根據上文製備之中間物的表徵資料。

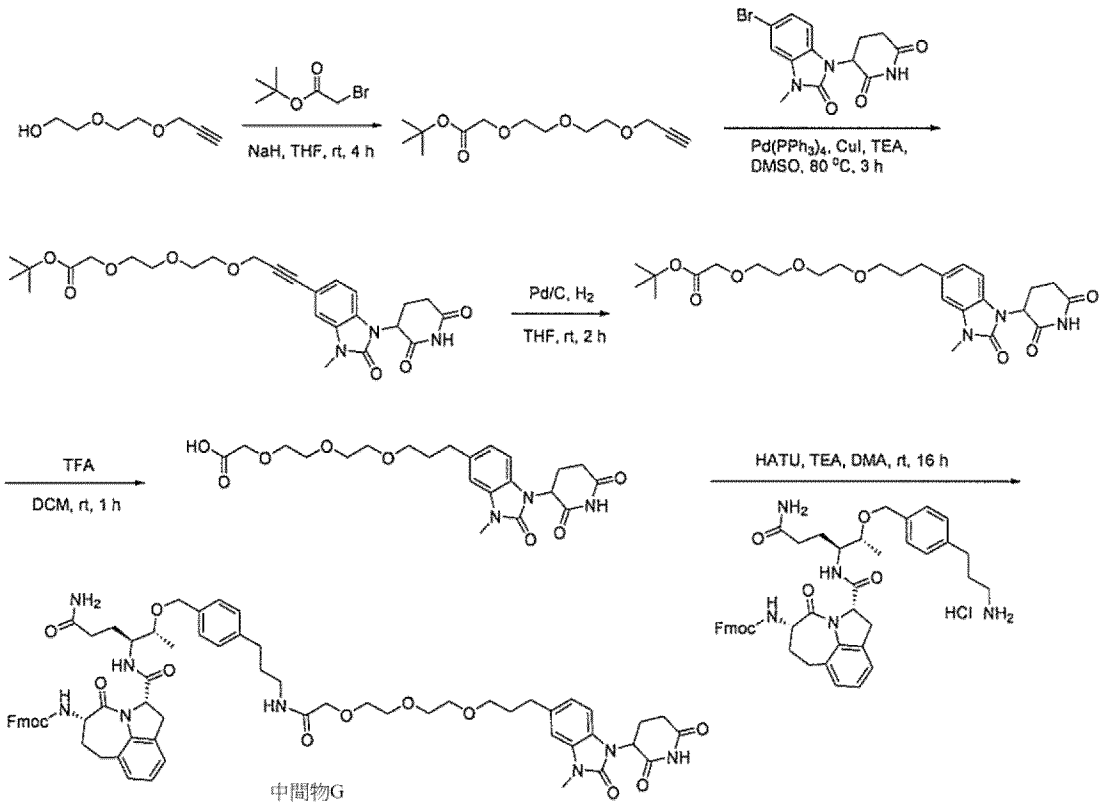
中間物	結構	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-NMR
F8		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[5-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-基]甲醯胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]戊基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	937.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.49 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.61 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 16.4, 6.0 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 16.6, 5.6 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.70-3.59 (m, 2H), 3.49-3.38 (m, 2H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.15-2.01 (m, 3H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.80-1.77 (m, 3H), 1.68-1.64 (m, 2H), 1.52-1.47 (m, 3H), 1.38 (s, 11H), 1.27-1.19 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H)。
F9		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-(2-[2-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-基]甲醯胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]乙氧基]乙氧基)乙氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	543.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 3H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 3H), 3.80 (dd, J = 5.7, 3.6 Hz, 2H), 3.72-3.60 (m, 3H), 3.60-3.38 (m, 6H), 3.41-3.29 (m, 6H), 2.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.14-1.98 (m, 2H), 1.98-1.88

				(m, 1H), 1.82-1.70 (m, 3H), 1.48 (s, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.37-1.34 (m, 2H), 1.24-1.20 (m, 2H), 1.08-0.99 (m, 3H), 0.96 (s, 9H)。
F10		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[1-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-基]甲醯胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]-3,6,9,12-四氧雜十五烷-15-基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	1086.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 3H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 3H), 3.79 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.66-3.60 (m, 3H), 3.58-3.33 (m, 15H), 2.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.13-1.98 (m, 3H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 3H), 1.48 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.38 (s, 11H), 1.26-1.18 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)。
F11		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[1-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-基]甲醯胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	1129.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.48 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.67-7.54 (m, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.56-4.44 (m, 1H), 4.42 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.34-4.26 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 3H), 3.79 (dd, J = 5.7, 3.5 Hz, 2H), 3.68-3.44 (m, 8H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.34 (d, J = 18.8 Hz, 6H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.46 (s, 4H), 2.14-1.88 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 4H), 1.48 (s, 1H), 1.38 (s, 10H), 1.35

				(d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 1.26-1.19 (m, 3H), 1.08-0.99 (m, 5H), 0.96 (s, 9H)。
F12		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-基]甲醯胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]丙基)苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	909.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.51 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.33-7.17 (m, 6H), 6.97 (s, 2H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 9.1 Hz,1H), 5.17 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.49-4.38 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.37-4.21 (m, 2H), 4.05 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.70-3.57 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.14-2.01 (m, 5H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.51- 1.39 (m, 1H), 1.37 (s, 8H), 1.36-1.32 (m, 2H), 1.23 (dd, *J* = 8.5, 3.3 Hz, 2H), 1.08-0.99 (m, 4H), 0.97 (s, 9H)。
F13		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[2-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-基]甲醯胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]乙氧基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	953.5	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J* = 9.0, 3.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.95 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.61-4.54 (m, 2H), 4.51 (q, *J* = 6.2, 5.6 Hz, 2H), 4.47-4.35 (m, 2H), 4.22 (q, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.66 (dd, *J* = 11.1, 3.9 Hz, 2H), 3.60-3.54 (m, 4H), 2.71 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.42 (dt, *J* = 13.0, 6.9 Hz, 1H), 2.27 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 1.99-1.91 (m, 4H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.36-1.22 (m, 4H), 1.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)。

F14		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(2-[2-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-基]甲醯胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]乙氧基]乙氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	997.7	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J* = 9.0, 3.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.95 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.61-4.54 (m, 2H), 4.51 (q, *J* = 6.2, 5.6 Hz, 2H), 4.47-4.35 (m, 2H), 4.22 (q, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.66 (dd, *J* = 11.1, 3.9 Hz, 2H), 3.60-3.54 (m, 8H), 2.71 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.42 (dt, *J* = 13.0, 6.9 Hz, 1H), 2.27 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 1.99-1.91 (m, 4H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.36-1.22 (m, 4H), 1.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)。

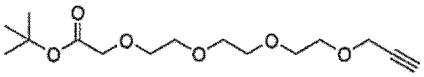
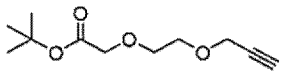
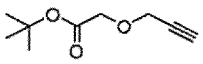
((3S,6S)-6-(((2R,3S)-6-胺基-2-((4-(16-(1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-側氧基-7,10,13-三氧雜-4-氮雜十六基)苯甲基)氧基)-6-側氧基己-3-基)胺甲醯基)-4-側氧基-1,2,3,4,6,7-六氫氮呯并[3,2,1-hi]吲哚-3-基)胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(中間物G)



【1030】 **步驟1. 2-(2-(2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙酸第三丁酯**。將2-[2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙氧基]乙-1-醇(7.50 g，52.0 mmol)於THF (100 mL)中之溶液在0℃下在氮氣氛圍下用NaH (2.70 g，67.6 mmol，60%分散液於礦物油中)處理1小時。接著在0℃下逐滴添加2-溴乙酸第三丁酯(12.2 g，62.4 mmol)於THF (50.0 mL)中之溶液。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌16小時且在0℃下用NH_4Cl飽和水溶液(200 mL)淬滅。用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用10%乙酸乙酯/石油醚溶離，獲得呈淡黃色油狀之標題化合物(2.70 g，20%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.21 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.74-3.62 (m, 8H), 2.43 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H)。

【1031】 根據製備中間物G之步驟1製備**表24**中之以下中間物。

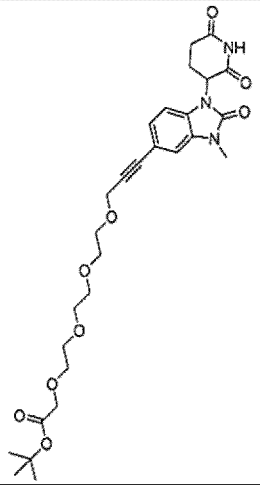
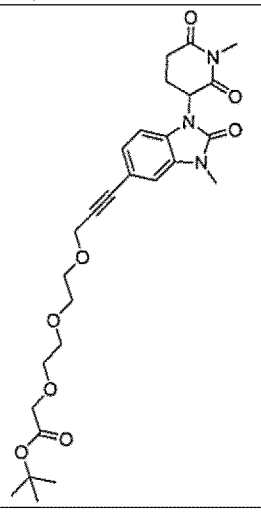
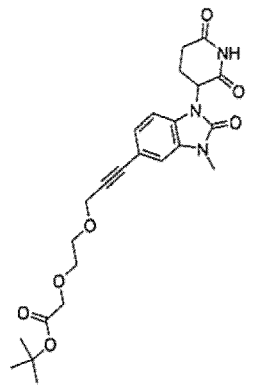
表24.根據以上程序製備之中間物的表徵資料。

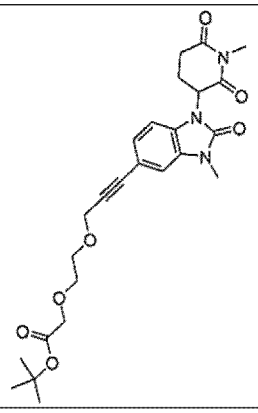
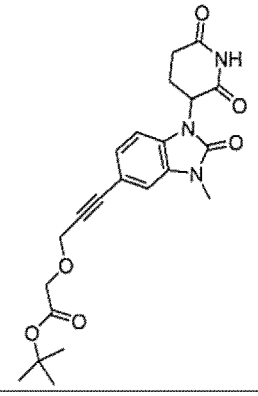
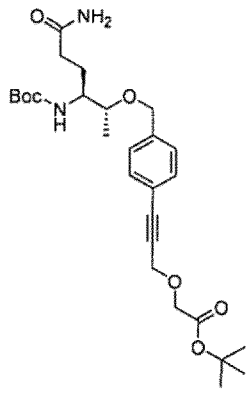
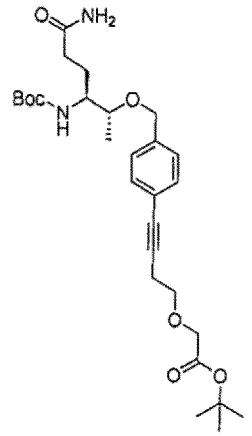
中間物	結構	化學名稱	^{1}H-NMR
G-1-1		3,6,9,12-四氧雜十五-14-炔-1-酸第三丁酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.21 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.75-3.61 (m, 8H), 2.43 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H)。
G-1-2		2-[2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙氧基]乙酸第三丁酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.23 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 3.75 (s, 4H), 2.43 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H)。
G-1-3		2-(丙-2-炔-1-基氧基)乙酸第三丁酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.32 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.48 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H)。

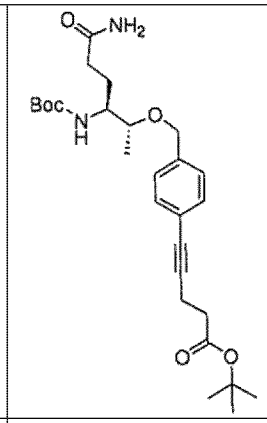
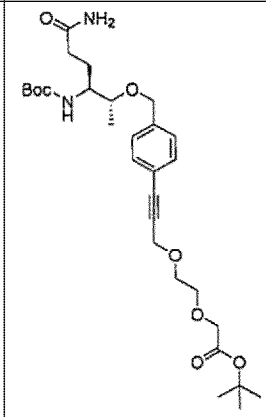
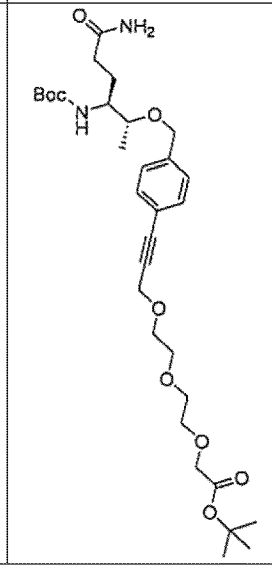
【1032】 **步驟2. 2-(2-(2-((3-(1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丙-2-炔-1-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙酸第三丁酯。**根據製備中間物B之步驟2及3製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 7.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.24-7.09 (m, 2H), 5.40 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 3H), 3.64 (tt, J = 3.6, 1.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.01-2.81 (m, 1H), 2.79-2.57 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.43 (s, 4H), 1.42 (s, 9H)；MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 514.3。

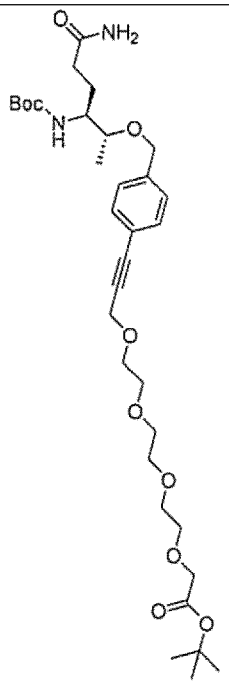
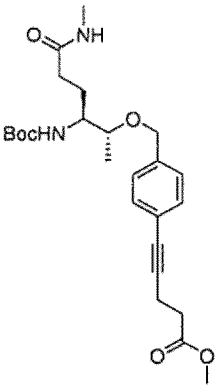
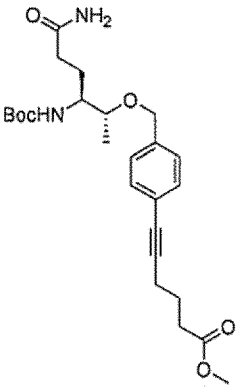
【1033】 根據製備以上中間物G之步驟2使用不同溴化物(1當量)及末端炔烴(4-5當量)來製備下**表25**中之以下中間物。

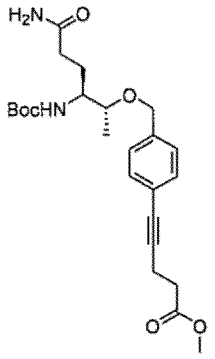
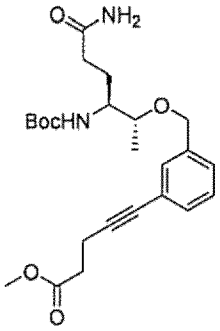
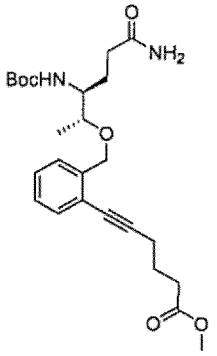
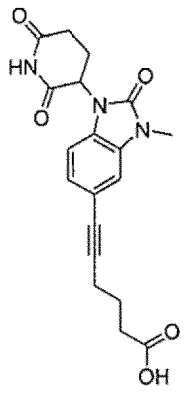
表25.根據以上程序製備之中間物的表徵資料。

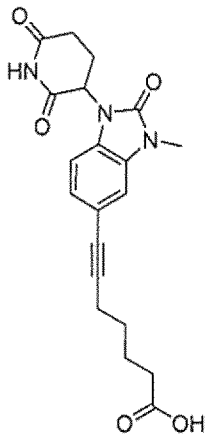
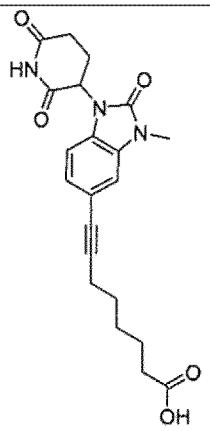
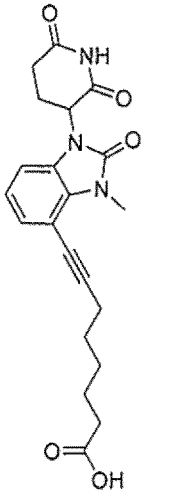
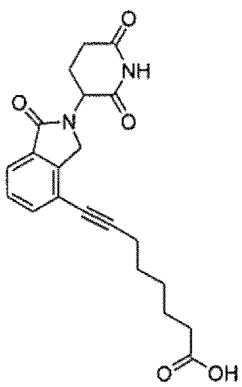
中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M+1)]^+$	^{1}H-NMR
G-2-2		15-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]-3,6,9,12-四氧雜十五-14-炔酸第三丁酯	$[(M+18)]^+$ = 577.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 7.35 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.21-7.12 (m, 2H), 5.40 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.99 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.71-3.56 (m, 12H), 3.55 (s, 2H), 1.79-1.74 (m, 4H), 1.42 (s, 9H)。
G-2-3		2-[2-[2-([3-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙-2-炔-1-基]氧基)乙氧基]乙氧基]乙酸第三丁酯	$[(M+23)]^+$ = 552.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 5.46 (dd, J = 12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.68-3.51 (m, 8H), 3.35 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 3.04 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 2.96 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.08 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 3.0 Hz, 9H)。
G-2-4		2-[2-([3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙-2-炔-1-基]氧基)乙氧基]乙酸第三丁酯	470.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 7.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.25-7.10 (m, 2H), 5.40 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.68-3.63 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.00-2.81 (m, 1H), 2.81-2.59 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.43 (d, J = 2.2 Hz, 9H)。

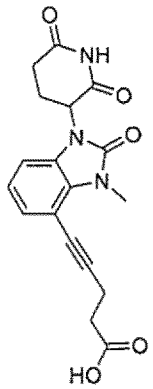
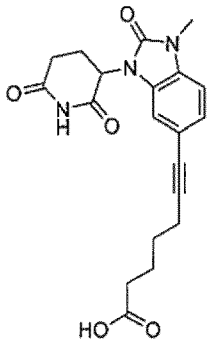
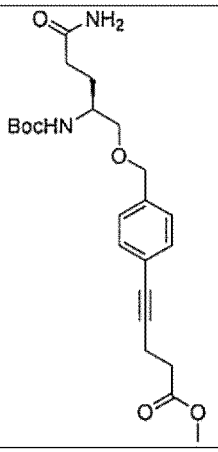
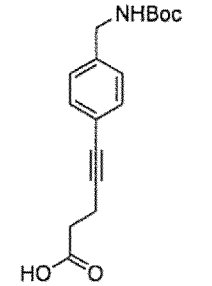
G-2-5		2-[2-([3-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙-2-炔-1-基]氧基)乙氧基]乙酸第三丁酯	$[(M+18)]^+$ = 503.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 5.46 (dd, J = 13.1, 5.3 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.66-3.64 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.83-2.65 (m, 2H), 2.15-1.90 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)。
G-2-6		2-([3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙-2-炔-1-基]氧基)乙酸第三丁酯	428.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 7.36 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 5.40 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.78-2.60 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。
G-2-7		2-([3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙-2-炔-1-基]氧基)乙酸第三丁酯	505.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.71-6.59 (m, 2H), 5.76 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.54-4.44 (m, 4H), 4.09 (s, 2H), 3.52-3.36 (m, 2H), 2.14-1.96 (m, 2H), 1.78 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 1.2 Hz, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
G-2-8		2-([4-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丁-3-炔-1-基]氧基)乙酸第三丁酯	519.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36-7.28 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 6.71-6.59 (m, 2H), 4.47 (t, J = 2.8 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.64 (td, J = 6.8, 2.6 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.68 (td, J = 6.8, 2.7 Hz, 2H), 2.14-1.96 (m, 2H), 1.78 (s, 1H), 1.48 (s, 1H), 1.43 (d, J = 2.9 Hz, 9H), 1.38 (d, J = 2.7 Hz, 9H), 1.06 (dd, J = 6.1, 2.6 Hz, 3H)。

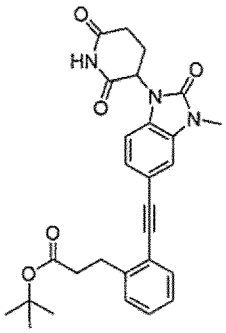
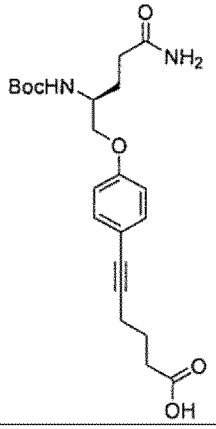
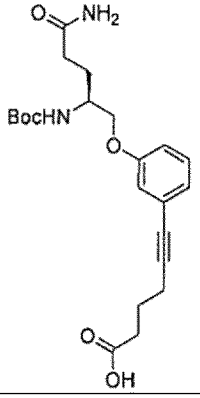
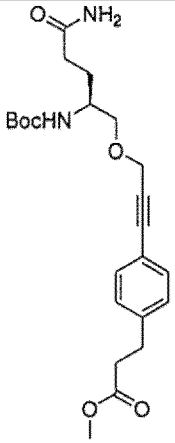
G-2-9		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊-4-炔酸第三丁酯	489.3	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.32 (d, J = 1.5 Hz, 4H), 4.62-4.46 (m, 2H), 3.63-3.46 (m, 2H), 2.67 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.56-2.48 (m, 2H), 2.35-2.17 (m, 2H), 1.98 (ddt, J = 13.5, 10.0, 4.8 Hz, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
G-2-10		2-[2-([3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙-2-炔-1-基]氧基)乙氧基]乙酸第三丁酯	549.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.72-6.58 (m, 2H), 4.56-4.45 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.44 (dt, J = 11.7, 7.2 Hz, 2H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
G-2-11		2-[2-[2-([3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙-2-炔-1-基]氧基)乙氧基]乙氧基]乙酸第三丁酯	593.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.71-6.59 (m, 2H), 4.55-4.44 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.64 (dd, J = 6.3, 3.6 Hz, 2H), 3.63-3.54 (m, 4H), 3.55 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 3.49-3.37 (m, 2H), 2.07-1.93 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.43 (d, J = 2.5 Hz, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

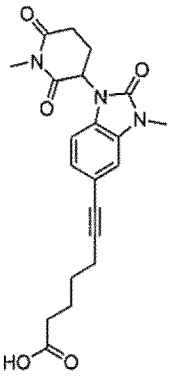
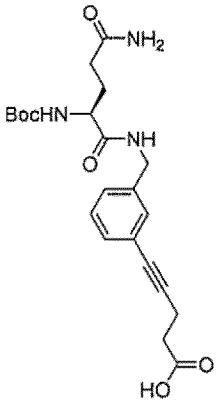
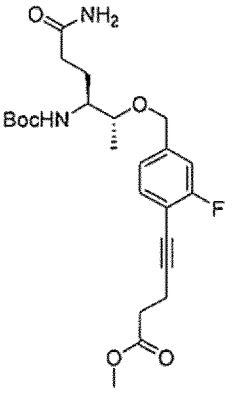
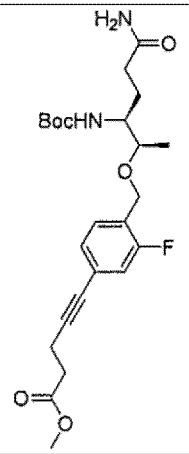
G-2-12		15-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]-3,6,9,12-四氧雜十五-14-炔酸第三丁酯	637.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.55-4.43 (m, 2H), 4.39 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 3.67-3.56 (m, 3H), 3.60-3.35 (m, 9H), 2.16-1.95 (m, 3H), 1.78 (s, 1H), 1.49 (s, 1H), 1.45-1.35 (m, 18H), 1.10-1.04 (m, 3H)。
G-2-16		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-(甲基胺甲醯基)戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊-4-炔酸甲酯	461.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 4H), 6.61 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.53-4.41 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.49-3.35 (m, 1H), 2.72-2.57 (m, 4H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 1H), 1.78 (dtd, J = 13.2, 9.1, 5.5 Hz, 1H), 1.49 (dt, J = 14.0, 4.7 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
G-2-17		6-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]己-5-炔酸甲酯	461.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36-7.30 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.48-3.37 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.37 (dt, J = 18.0, 7.1 Hz, 2H), 2.04 (td, J = 14.8, 8.4 Hz, 2H), 1.85-1.70 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

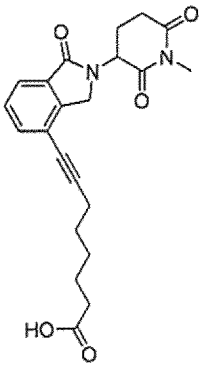
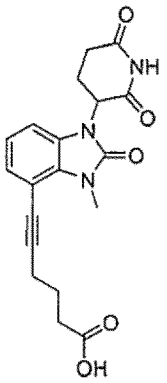
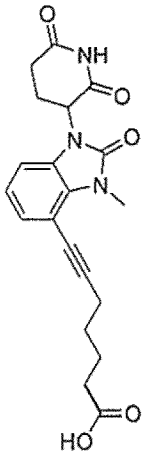
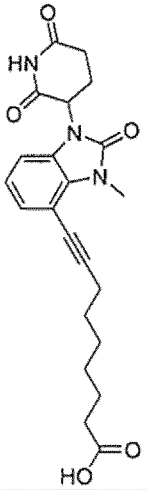
G-2-18		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊-4-炔酸甲酯	447.4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.35 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.85 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72-3.55 (m, 2H), 2.75 (ddd, J = 8.3, 6.7, 1.5 Hz, 2H), 2.66 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.5 Hz, 2H), 2.37-2.22 (m, 2H), 1.97 (td, J = 12.8, 11.2, 5.6 Hz, 1H), 1.70 (ddd, J = 20.3, 12.1, 6.0 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
G-2-19		5-[3-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊-4-炔酸甲酯	447.3	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 3H), 4.55 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.61 (ddd, J = 10.8, 5.2, 3.2 Hz, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.36-2.17 (m, 2H), 1.97 (dddd, J = 12.9, 9.6, 6.7, 3.2 Hz, 1H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
G-2-20		6-[2-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]己-5-炔酸甲酯	461.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66-7.18 (m, 5H), 6.73-6.59 (m, 2H), 4.69-4.49 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.55-3.40 (m, 2H), 2.43-2.30 (m, 6H), 2.05 (ddt, J = 15.0, 10.0, 5.2 Hz, 1H), 1.83 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 1.72 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.11 (t, J = 5.3 Hz, 3H)。
G-2-21		6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己-5-炔酸	370.1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (br, 1H), 11.12 (s, 1H), 7.26 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 5.38 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.78-2.58 (m, 2H), 2.46 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.39 (q, J = 5.9, 4.5 Hz, 1H), 2.36-2.14 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.78 (p, J = 7.2 Hz, 2H)。

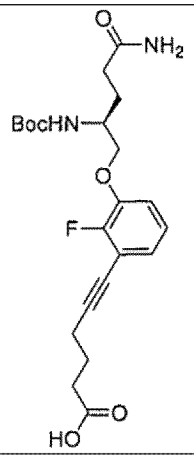
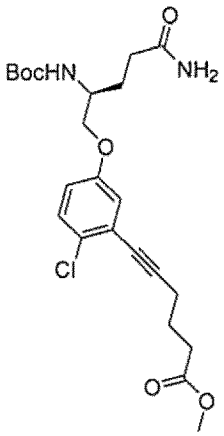
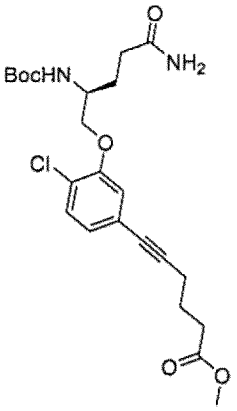
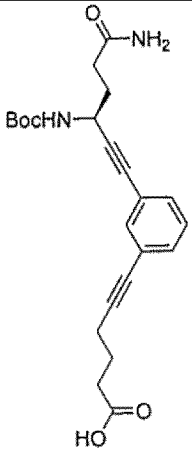
G-2-22		7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚-6-炔酸	384.1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (br, 1H), 11.11 (s, 1H), 7.24 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.18-6.97 (m, 2H), 5.43 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.03-2.83 (m, 1H), 2.79-2.56 (m, 2H), 2.43 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.65 (ddd, J = 11.8, 8.7, 5.7 Hz, 2H), 1.56 (dq, J = 8.2, 6.4, 5.9 Hz, 2H)。
G-2-23		8-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]辛-7-炔酸	398.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (br, 1H), 11.13 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 5.38 (dd, J = 12.9, 5.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.89 (t, J = 16.8 Hz, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.42 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.55 (m, 4H), 1.43 (q, J = 7.6 Hz, 2H)。
G-2-24		8-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]辛-7-炔酸	398.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (br, 1H), 11.13 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.98-2.82 (m, 1H), 2.79-2.56 (m, 2H), 2.24 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.18 (dd, J = 9.4, 7.3 Hz, 1H), 2.02 (ddd, J = 10.8, 5.8, 3.6 Hz, 1H), 1.63-1.37 (m, 6H), 1.37-1.19 (m, 1H)。
G-2-25		8-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-4-基]辛-7-炔酸	383.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (br, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.57-7.48 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 17.9, 13.6, 5.5 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 2.48 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.09-1.97 (m, 1H),

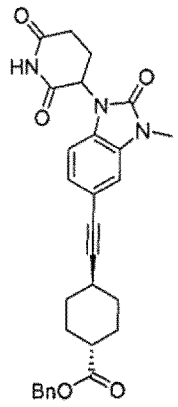
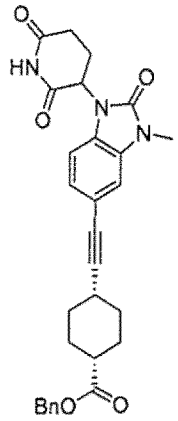
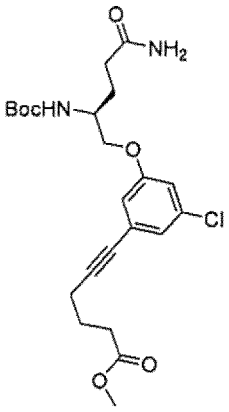
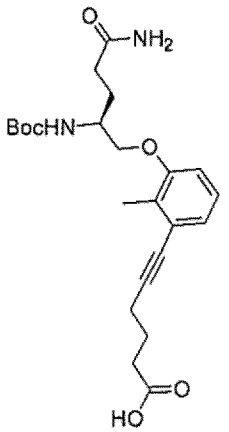
				1.57 (m, 4H), 1.45 (td, J = 8.3, 4.3 Hz, 2H)。
G-2-26		5-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]戊-4-炔酸	356.1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (br, 1H), 11.11 (s, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.98 (ddd, J = 8.5, 7.0, 2.2 Hz, 2H), 2.90 (ddd, J = 16.6, 13.2, 5.3 Hz, 1H), 2.78-2.53 (m, 4H), 2.02 (ddt, J = 11.1, 8.8, 2.3 Hz, 1H)。
G-2-27		7-[3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚-6-炔酸	384.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 5.39 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.94-2.81 (m, 1H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H)
G-2-28		5-(4-[[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]甲基]苯基)戊-4-炔酸甲酯	433.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38-7.35 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 6.84-6.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.73-6.68 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.74-2.57 (m, 6H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)
G-2-29		5-(4-[[(第三丁氧基羰基)胺基]甲基]苯基)戊-4-炔酸	304.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23 (q, J = 8.1 Hz, 4H), 6.25 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)

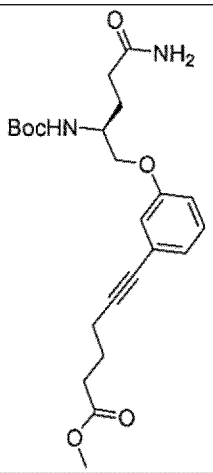
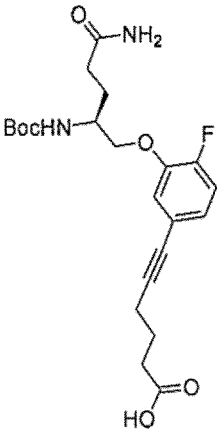
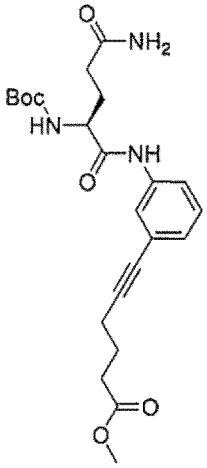
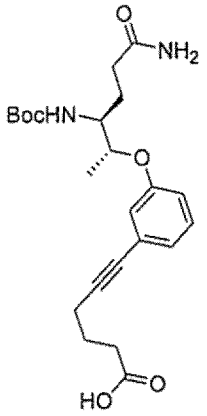
G-2-30		3-(2-[2-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]苯基)丙酸第三丁酯	488.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.45-5.41 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.08 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.60-1.44 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)
G-2-31		6-[4-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]己-5-炔酸	419.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.90-3.81 (m, 2H), 3.71 (dq, J = 9.1, 4.7 Hz,1H), 2.46-2.42 (m, 4H), 2.21-2.05 (m, 3H), 1.76 (h, J = 7.2, 6.7 Hz, 2H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)
G-2-32		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]己-5-炔酸	$[(M-1)]^-$ = 417.23	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.92-3.86 (m, 3H), 3.75- 3.67 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.46 (s, 2H), 2.18-2.04 (m, 3H), 1.84-1.75 (m, 3H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)
G-2-33		3-(4-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]丙-1-炔-1-基]苯基)丙酸甲酯	432.52	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.91-3.77 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66-3.60 (m, 2H), 2.96 (t, J = 8.7, 2H), 2.64 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.35-2.29 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)

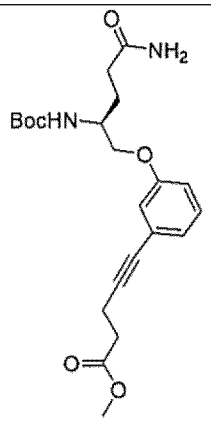
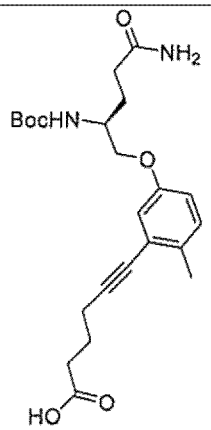
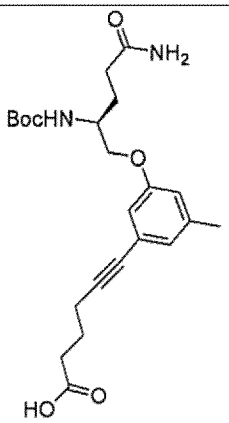
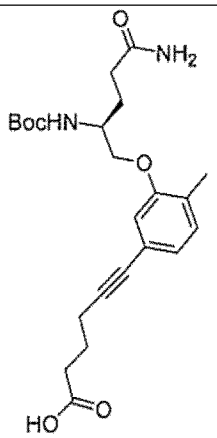
G-2-34		7-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚-6-炔酸	398.05	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18-7.13 (m, 1H), 7.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 12.6, 4.9 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.94- 2.80 (m, 1H), 2.79-2.64 (m, 1H), 2.47 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 2.40 (dd, J = 13.0, 6.7 Hz, 1H), 2.27-2.09 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 2H)
G-2-35		5-(3-[[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]甲基]苯基)戊-4-炔酸	432.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.33-.22 (m, 2H), 7.16 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.24 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.29-4.26 (m, 2H), 3.96-.86 (m, 1H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.84 -2.75 (m, 1H), 2.19 - 2.03 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)
G-2-36		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-2-氟苯基]戊-4-炔酸甲酯	464.534	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.71-6.62 (m, 2H), 4.55-4.43 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.49 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.44-3.40 (m, 1H), 2.72 (dd, J = 7.6, 5.7 Hz, 2H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 3H)
G-2-37		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-3-氟苯基]戊-4-炔酸甲酯	465.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.2 Hz, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 12.4 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.46-3.41 (m, 2H), 2.72-2.59 (m, 4H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.07 (d, J = 5.7 Hz, 3H)。

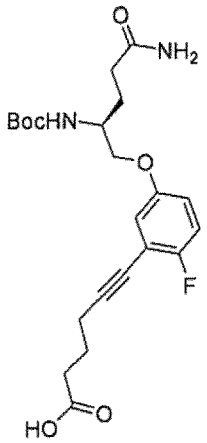
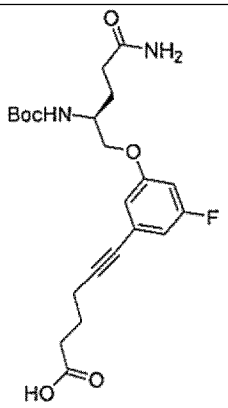
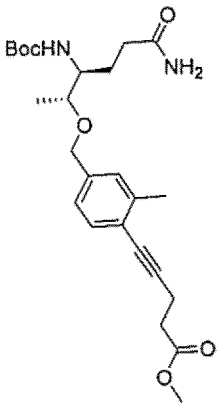
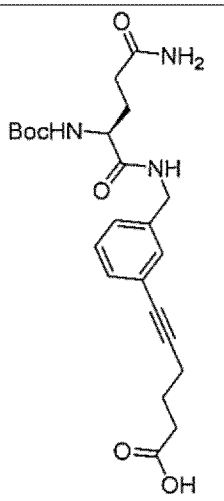
G-2-38		8-[2-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3*H*-異吲哚-4-基]辛-7-炔酸	397.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 4.51-4.27 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 4H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 3H), 2.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06-2.20 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 4H), 1.46-1.43 (m, 2H)。
G-2-39		6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]己-5-炔酸	370.00	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.36-2.28 (m, 4H), 2.24-2.14 (m, 2H), 1.86-1.78 (m, 2H)
G-2-40		7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]庚-6-炔酸	384.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 11.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.7, 1H), 7.06 (d, J = 7.9, 1H), 6.99 (dd, J = 7.9, 7.7 Hz, 1H), 5.40 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.79-2.59 (m, 3H), 2.54-2.52 (m, 2H), 2.38-2.24 (m, 2H), 1.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H)
G-2-41		9-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]壬-8-炔酸	412.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 2H), 1.67-1.47 (m, 6H), 1.45-1.21 (m, 6H)

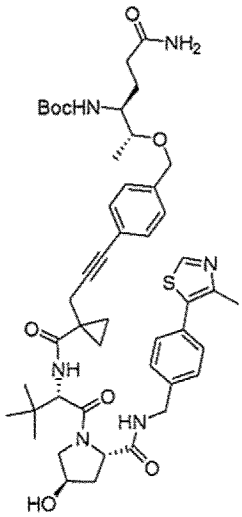
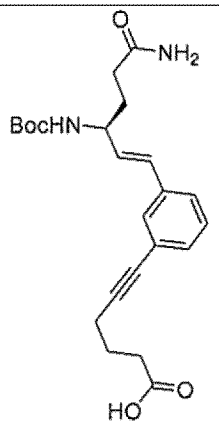
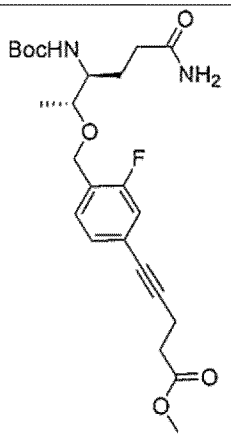
G-2-42		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]己-5-炔酸	436.48	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H), 2.77 -2.72 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.17-2.03 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 4H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.33-1.31 (m, 2H)
G-2-49		6-[5-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯苯基]己-5-炔酸甲酯	[(M - 1)]$^-$ = 465.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.06 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (d, 1H), 3.86-3.88 (m, J = 5.9 Hz,2H), 3.71-3.68 (m, 2H), 2.52 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.43-2.30 (m, 5H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.88-1.62 (m, 3H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)
G-2-50		6-[3-[(2S)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-4-氯苯基]己-5-炔酸甲酯	467.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (m, 1H), 3.97-3.79 (m, 2H), 3.76-3.53 (m, 1H), 3.32-3.08 (m, 1H), 2.48-2.26 (m, 4H), 2.45-2.26 (m, 7H), 2.21-2.05 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 5H), 1.69-1.57 (m, 1H), 1.44-1.40 (m, 1H), 1.36-1.24 (m, 1H)
G-2-51		6-[3-[(3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺甲醯基戊-1-炔-1-基]苯基]己-5-炔酸	413.10	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (s, 1H), 7.73-7.13 (m, 6H), 6.76 (s, 1H), 4.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.22 (td, J = 7.3, 2.5 Hz, 2H),1.84 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.75 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)

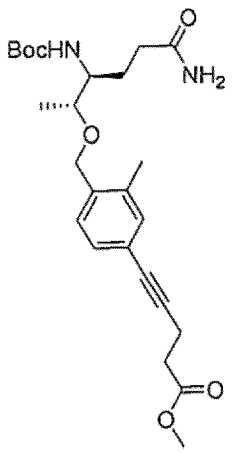
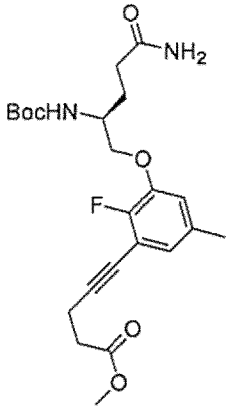
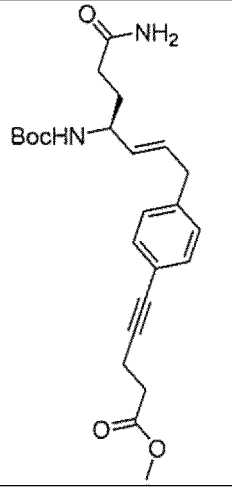
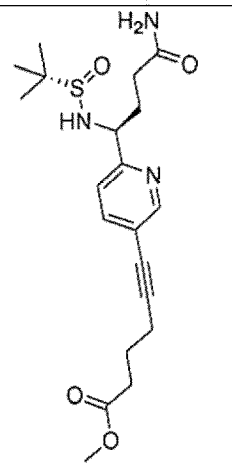
G-2-52		(1*r*, 4*r*)-4-[2-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]乙炔基]環己烷-1-甲酸苯甲酯	500.10	(400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.15 (s, 1H), 7.44-7.31 (m, 5H), 7.15 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.20 (dd, *J* = 12.3, 5.1 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.91-2.66 (m, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.54-2.35 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.18-1.98 (m, 4H), 1.60-1.43 (m, 4H)
G-2-53		(1*s*,4*s*)-4-((1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)環己烷-1-甲酸酯	500.10	(400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.30 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 4.6 Hz, 5H), 7.16 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.96 (dt, *J* = 19.6, 4.2 Hz, 2H), 2.79 (dtt, *J* = 38.0, 13.0, 6.7 Hz, 2H), 2.45 (tt, *J* = 10.3, 3.6 Hz, 1H), 2.26 (dq, *J* = 13.0, 3.1, 2.3 Hz, 1H), 2.14-1.93 (m, 3H), 1.90 (dtd, *J* = 17.5, 8.9, 4.2 Hz, 3H), 1.73-1.61 (m, 2H)
G-2-54		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-5-氯苯基]己-5-炔酸甲酯	467.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26 (s, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.92 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.48-4.34 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.15-2.09 (m, 2H), 1.79 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.62 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 1.58-1.46 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)
G-2-55		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-甲基苯基]己-5-炔酸	[(M - 1)]$^-$ = 431.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12 (s, 1H), 7.69-7.52 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 12.1, 7.9 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.86-3.70 (m, 2H), 2.40 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.15-2.09 (m, 2H), 1.86-1.73 (m, 3H), 1.68-1.52 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)

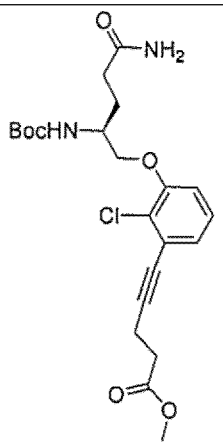
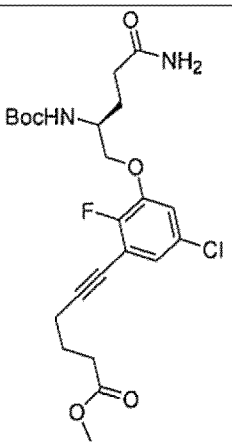
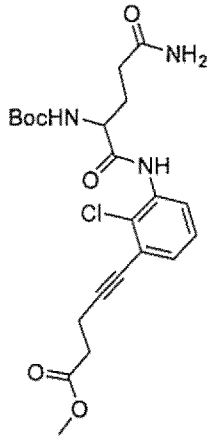
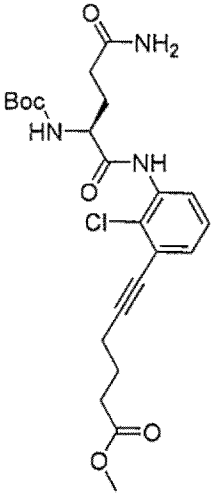
G-2-56		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]己-5-炔酸酯	433.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 (td, J = 7.4, 2.5 Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.96 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.0, 1.1 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.20-2.03 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 4H), 1.61 (s, 1H), 1.39 (s, 9H)
G-2-57		6-[4-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-3-氟苯基]己-5-炔酸	[(M -1)]$^-$ = 435.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (s, 1H), 7.62 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22-7.13 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H),6.74 (s, 1H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 1H), 2.48-2.33 (m, 2H), 2.21-2.04 (m, 2H), 1.79 (s, 1H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.38-1.35 (m, 9H), 1.34-1.31 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.90-0.82 (m, 1H)
G-2-58		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]苯基]己-5-炔酸甲酯	446.15	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 7.71 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.00 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.47-2.44 (m, 4H), 2.14 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.87-1.75 (m, 4H), 1.38 (s, 9H)
G-2-59		6-(3-[[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]苯基)己-5-炔酸	433.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88-6.86 (m, 2H), 6.81-6.66 (m, 2H), 4.36-4.31 (m, 1H), 3.56-3.44 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.46-2.39 (m, 3H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 3H), 1.58-1.45 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.17 (d, J = 5.9 Hz, 3H)

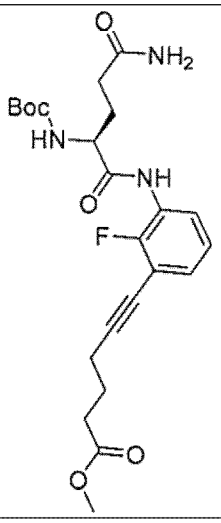
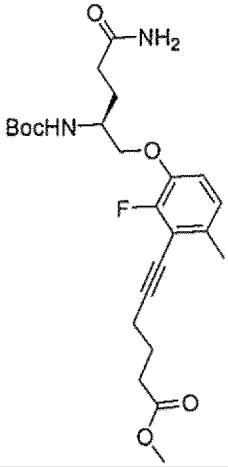
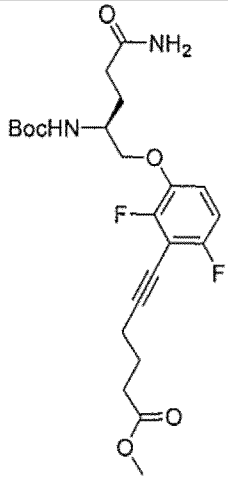
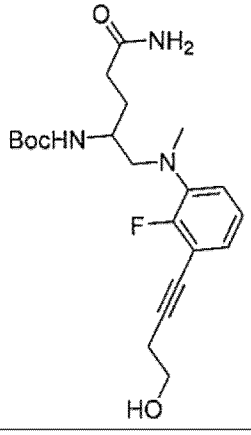
G-2-60		5-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]戊-4-炔酸甲酯	419.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26 (s, 1H), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.99-6.86 (m, 3H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.71-2.56 (m, 4H), 2.21-2.03 (m, 2H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)
G-2-61		6-[5-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-甲基苯基]己-5-炔酸	433.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.85-6.77 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 3.89-3.78 (m, 2H), 3.70-3.68 (m, 2H), 2.41-2.39 (m, 2H), 2.27-2.25 (m, 3H), 2.11-2.09 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.60-1.58 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)
G-2-62		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-5-甲基苯基]己-5-炔酸	$[(M-1)]^-$ = 431.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ12.09 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.80 (d, J=4.7 Hz, 2H), 6.75-6.71 (m, 3H), 3.91-3.80 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 1H), 2.41 (d, J=24.6,7.2 Hz, 3H), 2.24-2.20 (m, 3H), 2.18-2.06 (m, 3H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.28 -1.24 (m, 1H)
G-2-63		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-4-甲基苯基]己-5-炔酸	433.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ12.13 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.3, 1.8 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.86-3.71 (m, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.40-2.36 (m, 2H), 2.15-2.11 (m, 5H), 1.75-.72 (m, 2H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)

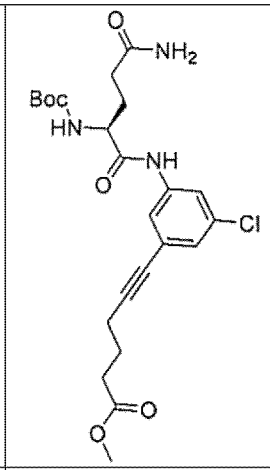
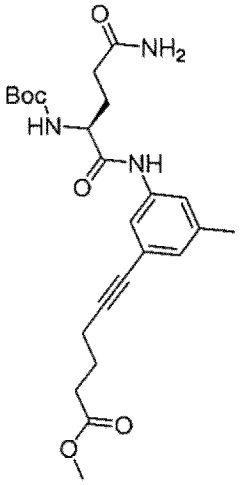
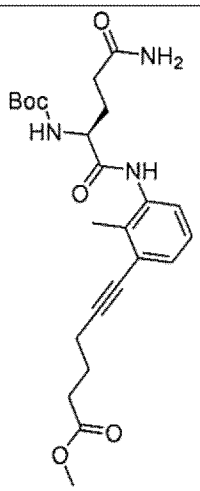
G-2-64		6-[5-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]己-5-炔酸	437.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.91-3.80 (m, 2H), 3.69 (s, 1H), 2.50-2.48 (m, 2H), 2.39 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.13-2.09 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 3H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)
G-2-65		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-5-氟苯基]己-5-炔酸	437.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.876.77 (m, 3H), 3.91 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.73-3.69 (m, 1H), 2.46 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.85-1.69 (m, 3H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)
G-2-66		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-2-甲基苯基]戊-4-炔酸甲酯	461.25	(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.60-4.42 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.70-3.68 (m, 3H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.76 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.33-2.19 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H)
G-2-67		6-(3-[[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]甲基]苯基)己-5-炔酸	446.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 8.40-8.27 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 3H), 7.22-7.20 (m, 1H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (s, br, 1H), 4.35-4.17 (m, 2H), 3.89 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 2.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.41-2.29 (m, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 3H), 1.39 (s, 9H)。

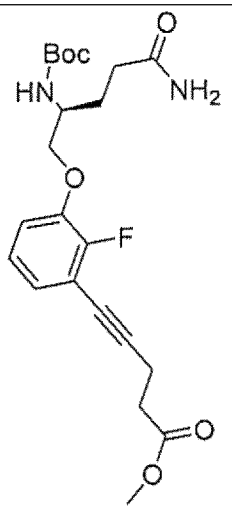
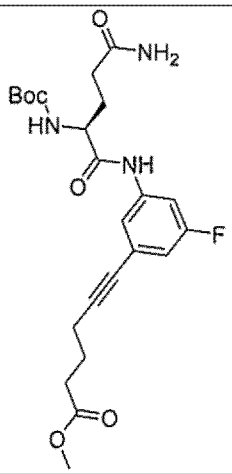
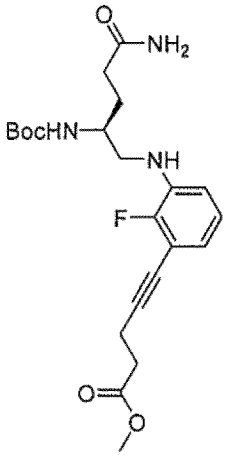
G-2-68		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(1-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]環丙基)丙-1-炔-1-基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	871.40	(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.90 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 12.7, 7.4 Hz, 1H), 7.58 (td, *J* = 8.2, 7.8, 3.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.75 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.65-4.42 (m, 5H), 4.35 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 2H), 3.60 (dd, *J* = 10.1, 6.2 Hz, 1H), 3.58-3.44 (m, 1H), 3.03 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 12.3 Hz, 3H), 2.27 (dt, J = 19.9, 9.8 Hz, 3H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.62 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.45 (d, *J* = 5.0 Hz, 9H), 1.33-1.23 (m, 1H), 1.17 (dd, *J* = 10.4, 6.3 Hz, 4H), 1.06 (d, *J* = 9.9 Hz, 9H), 1.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 0.88 (q, *J* = 3.8, 3.3 Hz, 1H)
G-2-69		6-[3-[(1*E*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺甲醯基戊-1-烯-1-基]苯基]己-5-炔酸	415.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40-7.23 (m, 4H), 7.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.40 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* = 16.0, 6.6 Hz, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 2.47 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 4H), 1.40 (s, 9H)
G-2-70		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-3-氟苯基]戊-4-炔酸甲酯	465.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.52 (q, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.46-3.40 (m, 2H), 2.70-2.61 (m, 4H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.34 (s, 1H), 1.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H)

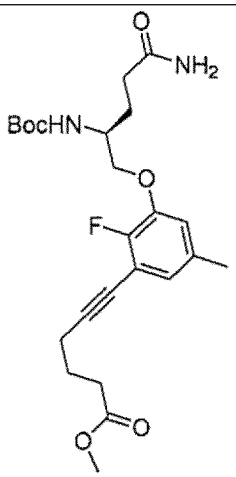
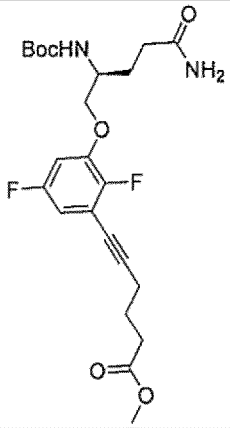
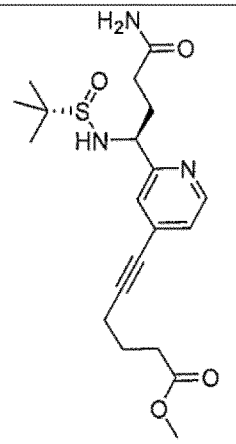
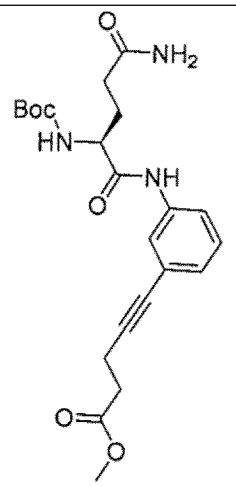
G-2-71		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-3-甲基苯基]戊-4-炔酸甲酯	461.24	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67-7.52 (m, 1H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 12.1 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.43 (h, J = 6.8, 5.8 Hz, 2H), 3.32 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.64 (dq, J = 12.2, 6.2 Hz, 4H), 2.55 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.08 (d, J = 5.6 Hz, 3H)
G-2-72		5-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟-5-甲基苯基]戊-4-炔酸甲酯	451.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80-6.71 (m, 2H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.70 (dd, J = 7.6, 5.6 Hz, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)
G-2-73		5-[4-[(2*E*,4*S*)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-6-胺甲醯基己-2-烯-1-基]苯基]戊-4-炔酸甲酯	429.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.67-5.51 (m, 1H), 5.46-5.31 (m, 1H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.35-3.31 (m, 2H), 2.74-2.56 (m, 4H), 2.04 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)
G-2-74		6-[6-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]丙基]吡啶-3-基]己-5-炔酸甲酯	408.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 7.72-7.71 (m, 1H), 7.45-7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.75-5.74 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.48 (s, 2H), 2.47 (s, 1H), 2.19-1.99 (m, 4H), 1.86-1.78 (m, 3H), 1.08 (s, 9H)

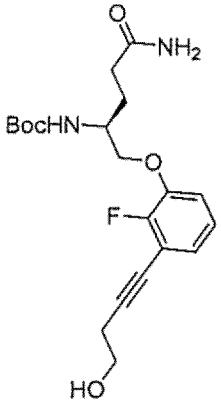
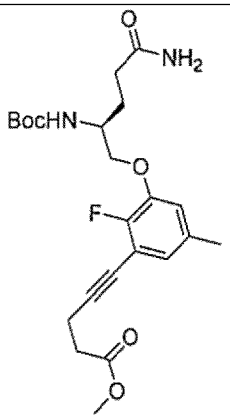
G-2-75		5-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯苯基]戊-4-炔酸甲酯	453.10	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31-7.20 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.96 (dd, *J* = 6.2, 3.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.80-2.59 (m, 4H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.85-1.81 (s, 1H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)
G-2-76		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-5-氯-2-氟苯基]己-5-炔酸甲酯	485.20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.37-7.33 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.03-3.98 (m, 3H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.15-2.12 (m, 2H), 1.87-1.69 (m, 6H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)
G-2-77		5-(3-[2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]-2-氯苯基)戊-4-炔酸甲酯	466.20	(400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.45 (s, 1H), 7.87-7.79 (m, 1H), 7.63 (td, *J* = 6.2, 5.1, 3.4 Hz, 1H), 7.63-7.52 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.75 (dd, *J* = 7.4, 5.8 Hz, 2H), 2.65 (dd, *J* = 7.4, 5.8 Hz, 2H), 2.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.41 (s, 9H)
G-2-78		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]-2-氯苯基]己-5-炔酸甲酯	480.20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.72-7.50 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.23-2.16 (m, 2H), 2.01-1.72 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)

G-2-79		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]-2-氟苯基]己-5-炔酸甲酯	464.15	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.41-7.19 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.59-2.54 (m, 4H), 2.23-2.19 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 3H), 1.42 (s, 9H)
G-2-80		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟-6-甲基苯基]己-5-炔酸甲酯	465.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26 (s, 1H), 7.17-6.95 (m, 2H), 6.84 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.00-3.88 (m, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.30 (s 3H), 2.20-2.03 (m, 2H), 1.88-1.73 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)
G-2-81		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2,6-二氟苯基]己-5-炔酸酯	469.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (dd, J = 15.2, 9.7 Hz, 2H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.51-2.38 (m, 2H), 2.19-2.03 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 4H), 1.61-1.56 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)
G-2-82		*N*-(4-胺甲醯基-1-[[2-氟-3-(4-羥基丁-1-炔-1-基)苯基](甲基)胺基]丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯	408.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (s, 1H), 6.98 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94-6.82 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.32 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.17-3.07 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.59 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.07-2.03 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.34 (s, 9H)

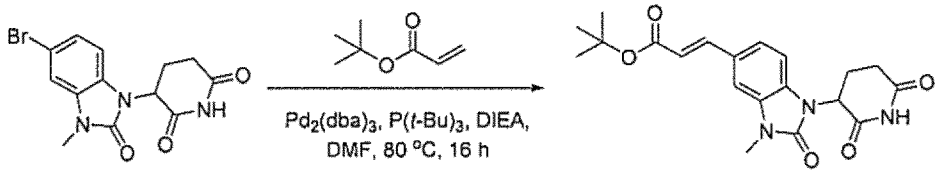
G-2-83		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]-5-氯苯基]己-5-炔酸甲酯	480.20	(400 MHz, CDCl3) δ 9.75 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.12 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 38.6 Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.72 (s, 3H) , 2.59-2.43 (m, 6H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.12-1.94 (m, 3H), 1.48 (s, 9H)
G-2-84		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]-5-甲基苯基]己-5-炔酸甲酯	460.20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.02 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.53-2.44 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.23-2.03 (m, 3H), 1.87-1.78 (m, 4H), 1.40 (s, 9H)
G-2-85		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]-2-甲基苯基]己-5-炔酸甲酯	460.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.25-2.11 (m, 4H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.86-1.81 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)

G-2-86		5-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]戊-4-炔酸甲酯	437.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (s, 1H), 7.18 (t, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.64-2.62 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)
G-2-87		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]-5-氟苯基]己-5-炔酸甲酯	464.25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23 (s, 1H), 7.59-7.50 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.99-6.87 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.12-3.93 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.50-2.44 (m, 4H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.98-1.74 (m, 4H), 1.40 (s, 9H)
G-2-88		6-[3-([2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁基]胺基)-2-氟苯基]己-5-炔酸甲酯	450.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25 (s, 1H), 6.90-6.76 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.60 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.41 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 5.23 (s, 1H), 3.60-3.56 (m, 4H), 3.18 (s, 1H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.52 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.31-2.27 (m, 2H), 2.16-1.98 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.62-1.47 (m, 4H), 1.29 (s, 9H)

G-2-89		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟-5-甲基苯基]己-5-炔酸甲酯	465.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26 (s, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 6.87-6.77 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.18-2.05 (m, 4H), 1.85-1.74 (m, 3H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)
G-2-90		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2,5-二氟苯基]己-5-炔酸甲酯	469.05	(400 MHz, CDCl3) δ 6.74-6.62 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.04 (br, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.55 (td, J = 7.1, 4.7 Hz, 4H), 2.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.13-1.98 (m, 4H), 1.48 (s, 9H)
G-2-91		6-[2-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]丙基]吡啶-4-基]己-5-炔酸甲酯	408.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58-8.37 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31-7.29 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.81-5.79 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.49-2.47 (d, J = 9.3Hz, 3H), 2.18-2.01 (m, 3H), 1.89-1.78 (m, 3H), 1.09 (s, 9H)
G-2-92		5-[3-[(2S)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]苯基]戊-4-炔酸甲酯	432.20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.71-2.60 (m, 5H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.99-1.70 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)

G-2-93		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(4-羥基丁-1-炔-1-基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	395.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (s, 1H), 7.17 (td, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.95 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.59 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.21-2.03 (m, 2H), 1.79 (s, 1H), 1.59 (s, 1H), 1.39 (s, 9H)
G-2-96		5-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟-5-甲基苯基]戊-4-炔酸甲酯	451.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.80-6.71 (m, 2H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.70 (dd, *J* = 7.6, 5.6 Hz, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)

(2*E*)-3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙-2-烯酸第三丁酯(中間物G-2-13)



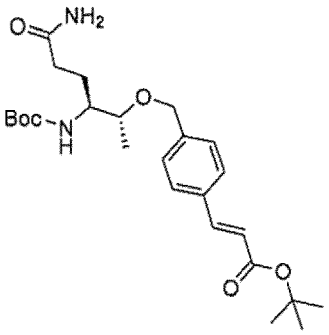
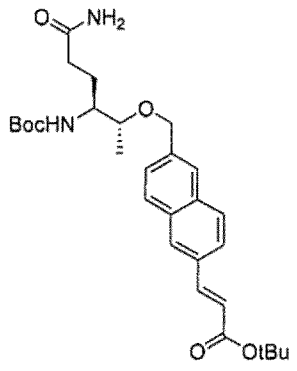
中間物G-2-13

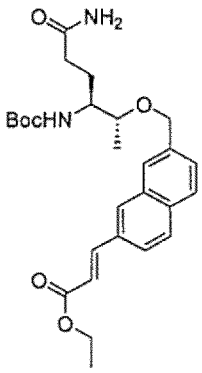
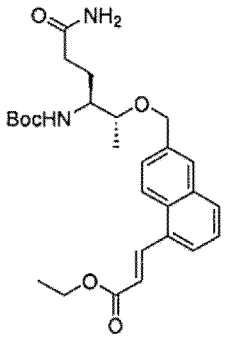
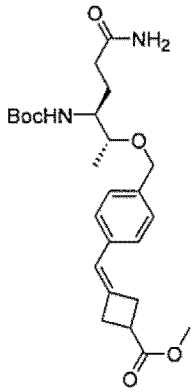
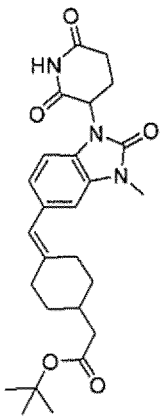
【1034】在室溫下在氮氣氛圍下向3-(5-溴-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(1.00 g，3.00 mmol)、丙-2-烯酸第三丁酯(3.79 g，29.6 mmol)、DIEA (0.76 g，5.90 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (0.27 g，0.30 mmol)於DMA (30.0 mL)中之混合物中添加P(*t*-Bu)$_3$ (10%於己烷中，1.20 g，0.59 mmol)。將混合物用氮氣吹掃3次且在80℃下在氮氣氛圍下攪拌16小時。將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash ™ C18-I，20-40 μm，330 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L HOAc)；溶離劑B：ACN；梯

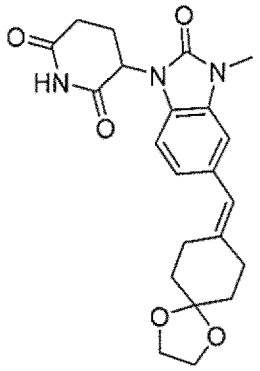
度：30%-50% B於25分鐘內；流動速率：80 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份係在39% B處收集且減壓濃縮，獲得呈棕色固體狀之標題化合物(0.91 g，80%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.98 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.92-2.74 (m, 2H), 2.27 (dd, J = 10.2, 5.3 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H)；MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 386.25。

【1035】 根據製備中間物G-2-13之以上程序製備下**表26**中之以下中間物。

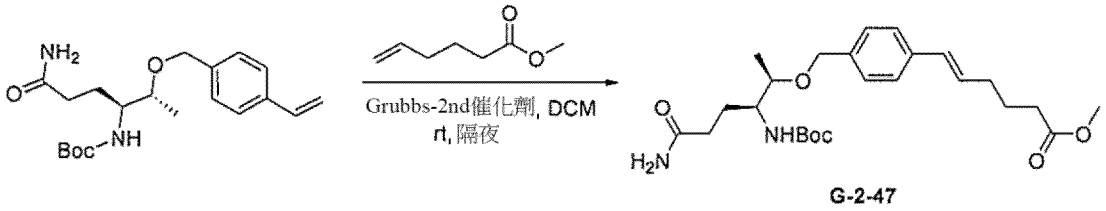
表26.根據以上程序製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
G-2-14		(2*E*)-3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙-2-烯酸酯	463.4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.38 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 5.42 (s, 1H), 4.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.77-3.61 (m, 2H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
G-2-15		(2*E*)-3-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)萘-2-基]丙-2-烯酸第三丁酯	513.3	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.93-7.72 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 16.0, 1.3 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.68-3.53 (m, 2H), 2.35-2.19 (m, 2H), 2.11-1.96 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.57 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.23 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

G-2-43		(2*E*)-3-[7-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)萘-2-基]丙-2-烯酸乙酯	485.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.95-7.86 (m, 4H), 7.80 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.80-6.65 (m, 3H), 4.70-4.61 (m, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.30-1.26 (m, 2H), 1.11 (d, J = 5.9 Hz, 3H)
G-2-44		(2*E*)-3-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)萘-1-基]丙-2-烯酸乙酯	485.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02-7.91 (m, 3H), 7.63-7.52 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.69 (dd, J = 18.5, 8.4 Hz, 3H), 4.74-4.62 (m, 2H), 4.26-4.23 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.53-1.49 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.30 (t, J =7.1 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 5.5 Hz, 3H)
G-2-45		3-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]亞甲基]環丁烷-1-甲酸甲酯	461.25	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51-7.47 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.86 (dd, J = 18.0, 9.3 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72-3.59 (m, 2H), 3.42-2.93 (m, 2H), 2.29 (td, J = 8.3, 7.6, 3.3 Hz, 2H), 2.05-1.60 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.23-1.18 (m, 3H)
G-2-46		2-(4-((1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)亞甲基)環己基)乙酸第三丁酯	468.25	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.26-5.23 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.02-2.66 (m, 4H), 2.45-2.19 (m, 3H), 2.17 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.05-1.78 (m, 2H), 1.62-1.60 (m, 1H), 1.48 (s, 11H), 1.25-1.02 (m, 1H)

G-2-94		3-(5-[1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-亞基甲基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)哌啶-2,6-二酮	412.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.37-6.35 (m, 1H), 5.38-5.35 (m, 1H), 3.93-3.84 (m, 4H), 3.37-3.35 (m, 1H), 3.31 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.96-2.94 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.80-2.78 (m, 1H), 2.74-2.59 (m, 2H), 2.48-2.46 (m, 1H), 2.38-2.36 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.98-1.96 (m, 1H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H)

(5*E*)-6-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]己-5-烯酸甲酯(中間物G-2-47)



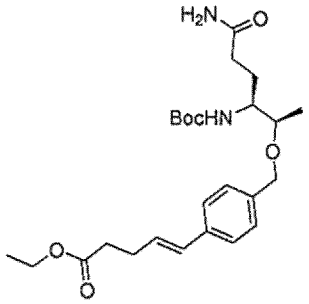
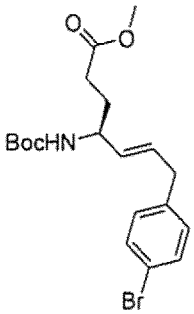
G-2-47

【1036】 在室溫下在氮氣氛圍下向*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-乙烯基苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯(480 mg，1.33 mmol)及己-5-烯酸甲酯(509 mg，3.97 mmol)於DCM (5.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Grubbs 2nd (112 mg，0.13 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌16小時。減壓濃縮所得混合物。藉由反相急驟層析在以下條件下純化粗產物：管柱：Spherical C^{18}管柱，20-40 μm，120 g；流動相A：水(加上0.1% FA)，流動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至40% B於25分鐘內，偵測器：UV 220/254 nm。含有所需產物之溶離份係在35% B處收集且減壓濃縮，獲得呈白色固體狀之標題化合物(390 mg，64%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30-7.24 (m, 2H), 6.41 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.23-6.19 (m, 1H), 5.41-5.38 (m, 2H), 4.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.39

(d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 2.39 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.34-2.25 (m, 4H), 2.11-1.94 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.21 (d, J = 6.5 Hz, 3H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + Na)]^+$ = 485.20

【1037】 根據製備中間物G-2-47之以上程序製備**表27**中之中間物。

表27.根據上文製備之中間物的表徵資料。

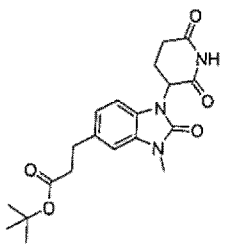
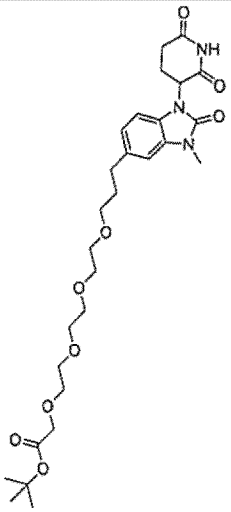
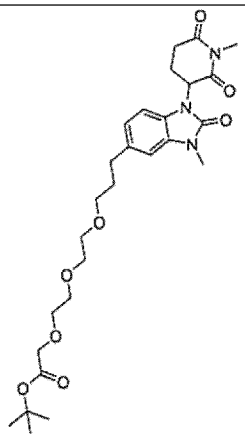
中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
G-2-48		(4*E*)-5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊-4-烯酸乙酯	$[(M + Na)]^+$ = 485.20	不經進一步純化即用於下一步驟
G-2-95		(4*S*,5*E*)-7-(4-溴苯基)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]庚-5-烯酸甲酯	412.10, 414.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.61 (dt, J = 14.2, 6.7 Hz, 1H), 5.40 (dd, J = 15.3, 6.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.30 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.27 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.65 (dq, J = 13.1, 6.5 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H)

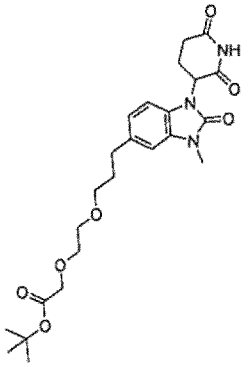
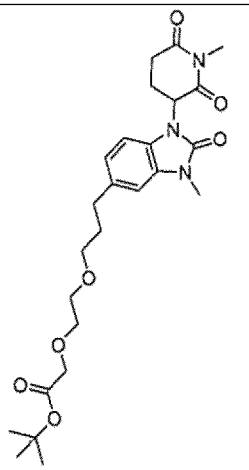
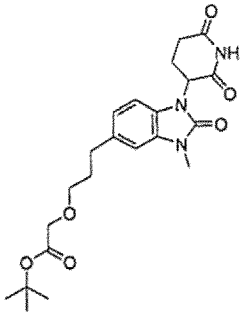
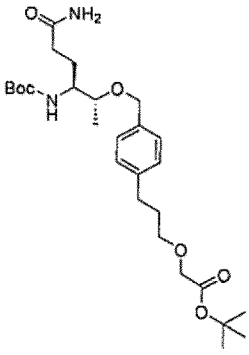
【1038】 **步驟3. 2-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]乙酸第三丁酯**。根據製備中間物B之程序之步驟4之程序製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.08-6.97 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.51-3.44 (m, 4H), 3.39 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.33 (s, 4H), 3.01-2.84 (m, 1H), 2.78-2.57 (m, 4H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.80 (dq, J = 14.2, 6.8 Hz, 2H), 1.41

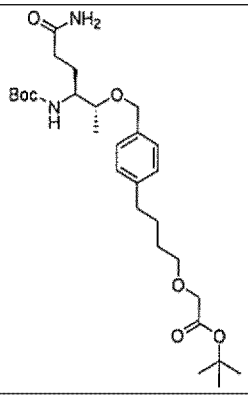
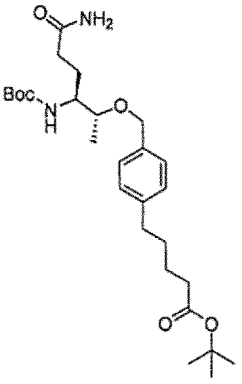
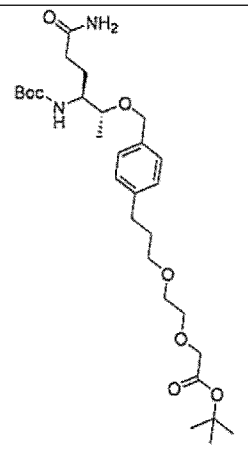
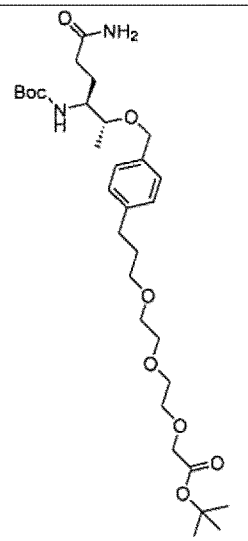
(s, 9H), 1.35 (s, 2H)；MS (ESI, *m/z*): $[(M + 23)]^+ = 542.3$。

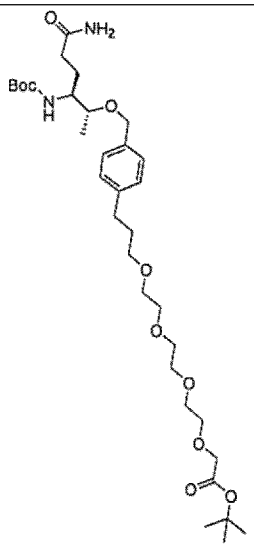
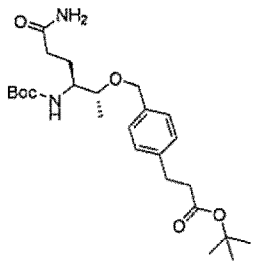
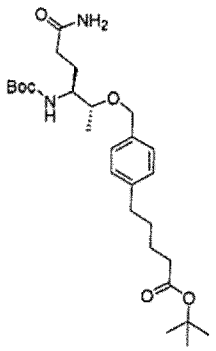
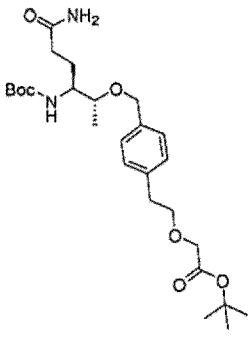
【1039】 根據製備中間物G之程序之步驟3之程序製備**表28**中之以下中間物。

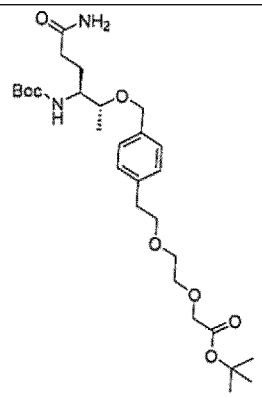
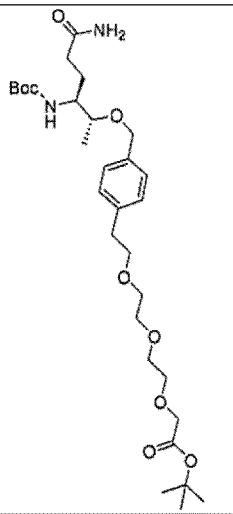
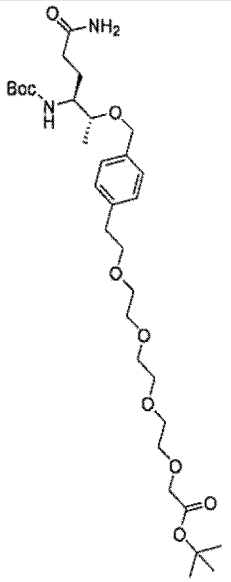
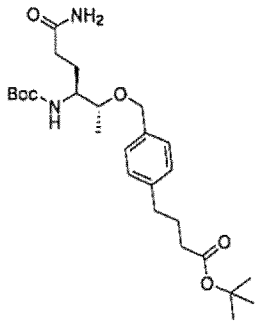
表28.根據以上步驟3製備之中間物。

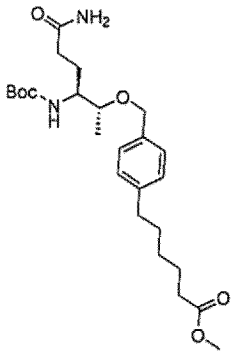
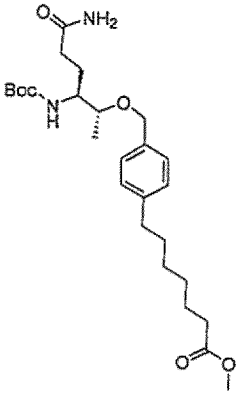
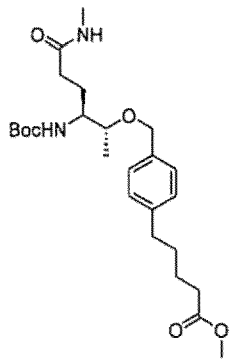
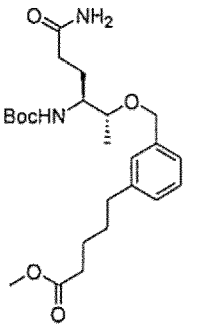
中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
G-3-2		3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙酸第三丁酯	388.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92-6.86 (m, 1H), 5.34 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.95-2.76 (m, 4H), 2.76-2.53 (m, 4H), 2.00 (ddd, J = 11.3, 6.0, 3.9 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H)。
G-3-3		15-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]-3,6,9,12-四氧雜十五烷酸第三丁酯	$[(M + 18)]^+ = 581.4$	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.08-6.97 (m, 2H), 6.88 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.00-3.97 (m, 8H), 3.49-3.46 (m, 7H), 2.99-2.84 (m, 1H), 2.78-2.58 (m, 4H), 2.18 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.81 (h, J = 6.9 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.36 (s, 3H)。
G-3-4		2-[2-(2-[3-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]乙酸第三丁酯	534.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.98 (dd, J = 14.5, 6.0 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.36 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.02-3.90 (m, 2H), 3.54-3.52 (m, 4H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.37-3.24 (m, 5H), 2.99 (s, 3H), 2.91 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.45 (s, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.77 (s, 2H), 1.41 (s, 1H), 1.39-1.27 (m, 9H)。

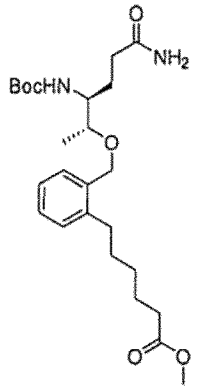
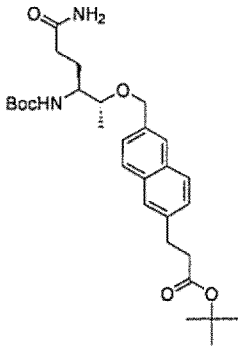
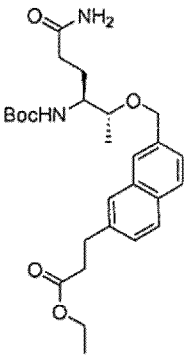
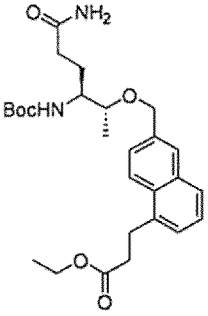
G-3-5		2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙酸第三丁酯	$[(M+23)]^+$ = 498.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11-6.93 (m, 2H), 6.91-6.82 (m, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.59 (dd, J = 5.9, 3.6 Hz, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 3.39 (s, 5H), 3.00-2.81 (m, 1H), 2.67 (dd, J = 19.5, 11.1 Hz, 3H), 2.00 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.88-1.72 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 9H)。
G-3-6		2-(2-[3-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙酸第三丁酯	$[(M+23)]^+$ = 512.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.97 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.41 (m, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.60 (dd, J = 5.9, 3.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.52-3.37 (m, 3H), 3.04 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.67 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.77 (s, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.43 (s, 2H), 1.37 (s, 9H)。
G-3-7		2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙酸第三丁酯	$[(M+18)]^+$ = 449.3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H), 6.97-6.87 (m, 2H), 6.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.56 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.99-2.67 (m, 5H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。
G-3-8		2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙氧基]乙酸第三丁酯	509.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24-7.19 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.57-4.37 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.50-3.35 (m, 4H), 3.31 (s, 1H), 2.61 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.03 (tdd, J = 14.8, 9.3, 5.4 Hz, 2H), 1.85-1.72 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

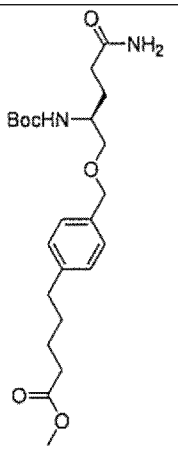
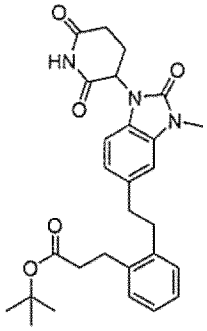
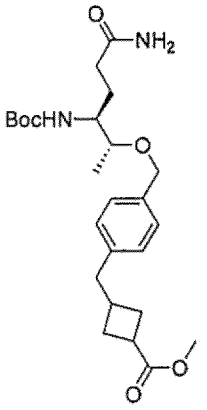
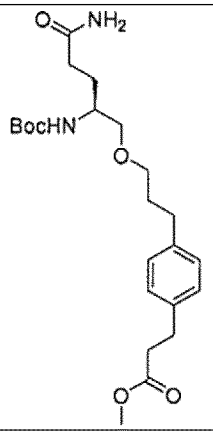
G-3-9		2-([4-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丁-3-炔-1-基]氧基)乙酸第三丁酯	523.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38-7.01 (m, 5H), 6.63-6.60 (m, 2H), 4.50-4.35 (m, 2H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.44-3.39 (m, 4H), 2.57 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.26-1.95 (m, 2H), 1.90-1.69 (m, 2H), 1.60 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.51 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.44-1.31 (m, 18H), 1.04 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
G-3-10		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊-4-炔酸第三丁酯	493.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.49-4.37 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.04 (ddd, J = 15.2, 9.6, 5.6 Hz, 1H), 1.60-1.45 (m, 6H), 1.42-1.38 (m, 17H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
G-3-11		2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙氧基]乙氧基)乙酸第三丁酯	553.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.73-6.56 (m, 2H), 4.50-4.38 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.64-3.55 (m, 3H), 3.50 (dd, J = 5.9, 3.5 Hz, 2H), 3.40-3.38 (m, 3H), 2.60 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.37 (d, J = 9.5 Hz, 9H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
G-3-12		2-[2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]乙酸第三丁酯	597.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.71-6.57 (m, 2H), 4.49-4.39 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.63-3.57 (m, 4H), 3.56-3.52 (m, 4H), 3.48 (dd, J = 5.9, 3.3 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.15-1.96 (m, 2H), 1.79-1.76(, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.38 (d, J = 9.5 Hz, 9H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

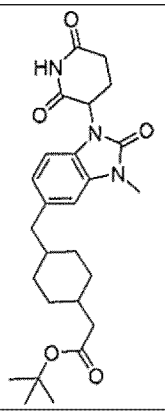
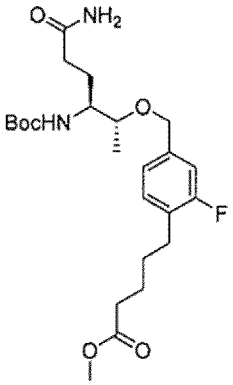
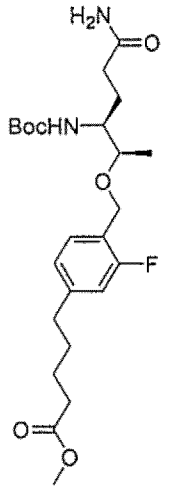
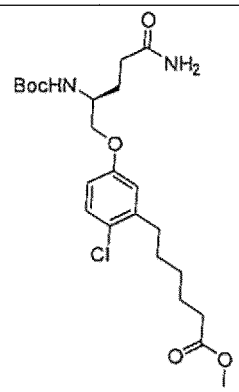
G-3-13		15-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]-3,6,9,12-四氧雜十五烷酸第三丁酯	641.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.65-6.62 (m, 2H), 4.51-4.38 (m, 2H), 3.98 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.63-3.45 (m, 7H), 3.43-3.29 (m, 4H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.82-1.74 (m, 3H), 1.45-1.34 (m, 24H), 1.06 (d, J = 5.9 Hz, 3H)。
G-3-14		3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙酸第三丁酯	465.5	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.60-5.45 (m, 1H), 4.90 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.73-3.55 (m, 2H), 2.92 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.54 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 2H), 2.28 (q, J = 6.0, 5.0 Hz, 2H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.46-1.45 (m, 18H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
G-3-15		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊酸第三丁酯	943.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27-7.17 (m, 3H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.52-4.33 (m, 2H), 3.51-3.35 (m, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.13-1.95 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.61-1.45 (m, 5H), 1.40-1.39 (m, 18H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
G-3-16		2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]乙氧基]乙酸第三丁酯	495.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24-7.20 (m, 5H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.49-4.38 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.65 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.81 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.43-1.38 (m, 18H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

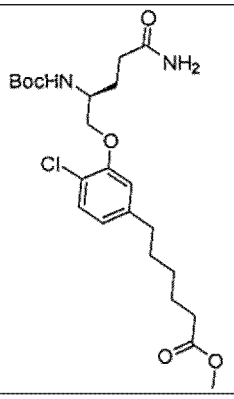
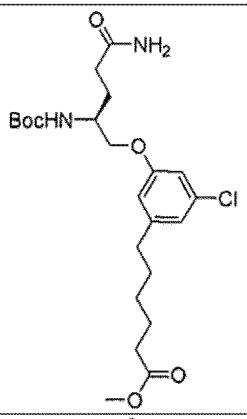
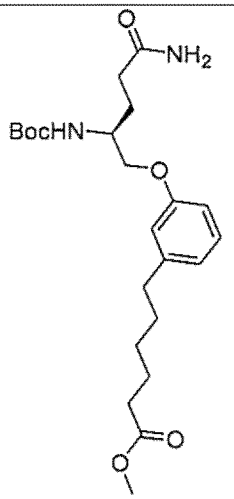
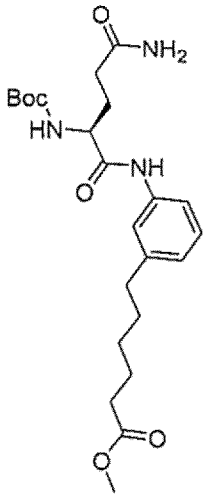
G-3-17		2-(2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]乙氧基]乙氧基)乙酸第三丁酯	539.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25-7.17 (m, 5H), 6.77-6.53 (m, 2H), 4.50-4.36 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.63-3.50 (m, 6H), 3.49-3.36 (m, 2H), 2.79 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.79 (dt, J = 6.7, 3.7 Hz, 1H), 1.45-1.36 (m, 18H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
G-3-18		2-[2-(2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]乙氧基]乙氧基)乙氧基]乙酸第三丁酯	583.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26-7.19 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.51-4.35 (m, 2H), 3.98 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.62-3.53 (m, 4H), 5.53-3.48 (m, 5H), 2.78 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.05 (ddp, J = 14.6, 10.5, 4.9 Hz, 2H), 1.78 (s, 1H), 1.63-1.42 (m, 1H), 1.45-1.38 (m, 18H), 1.06-1.05 (m, 3H)。
G-3-19		14-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]-3,6,9,12-四氧雜十四烷酸第三丁酯	627.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.71-6.62 (m, 1H), 6.59 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.52-4.37 (m, 2H), 3.98 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.63-3.55 (m, 4H), 3.55-3.47 (m, 10H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.78 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.17-1.94 (m, 3H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.42-1.38 (m, 18H), 1.05 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
G-3-20		4-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丁酸第三丁酯	479.3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.92 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.30-2.25 (m, 4H), 1.92 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 5.4 Hz, 18H), 1.39 (s, 1H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz,

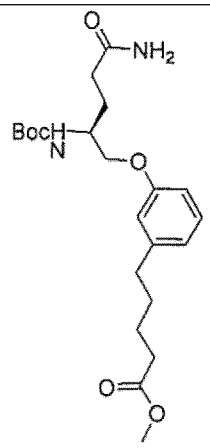
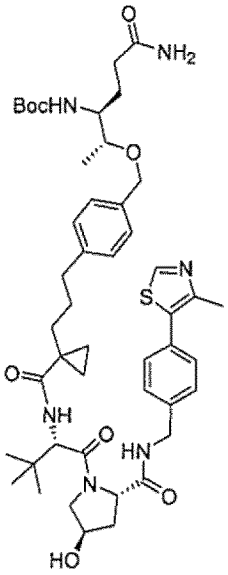
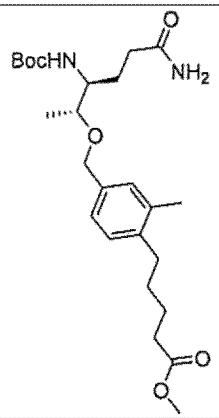
				3H)。
G-3-21		6-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]己酸甲酯	465.4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.91 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (q, J = 7.0, 6.1 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.33-2.29 (m 4H), 1.99 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.69-1.65 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
G-3-22		7-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]庚酸甲酯	[(M + 23)]$^+$ = 501.3	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.59-4.44 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.57 (dt, J = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.39-2.21 (m, 4H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.65-1.59 (m, 5H), 1.56-1.41 (m, 9H), 1.38-1.34 (m, 4H), 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。
G-3-25		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-(甲基胺甲醯基)戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊酸甲酯	464.5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.10-7.03 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.64 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.36 (ddd, J = 7.4, 3.7, 2.6 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.38-2.29 (m, 5H), 2.23 (ddd, J = 13.9, 9.1, 6.0 Hz, 1H), 2.01 (dddd, J = 13.8, 9.6, 6.6, 3.2 Hz, 1H), 1.69-1.55 (m, 7H), 1.46 (s, 9H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
G-3-26		5-[3-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊酸甲酯	451.3	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.11 (dt, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.52 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.35-2.17 (m, 2H), 1.99 (dddd, J = 13.0, 9.7, 6.7, 3.2 Hz, 1H), 1.72-1.57 (m, 5H), 1.46 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

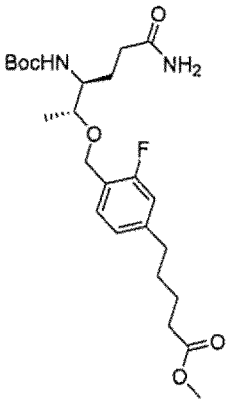
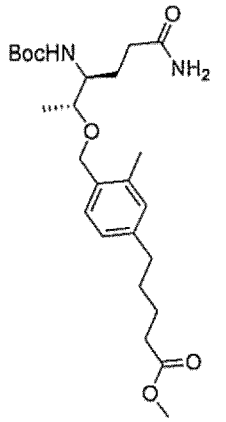
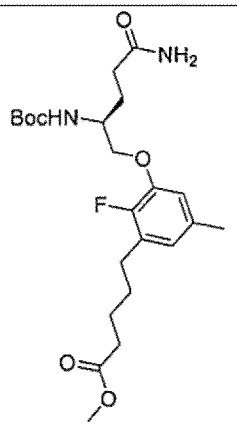
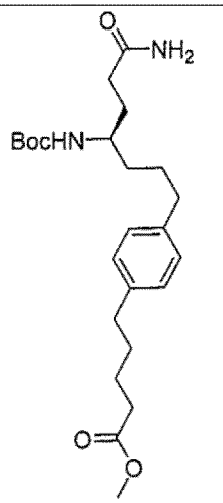
G-3-27		6-[2-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]己酸甲酯	465.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36-7.29 (m, 1H), 7.24-7.11 (m, 4H), 6.71-6.56 (m, 2H), 4.54-4.41 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.46 (dd, J = 9.3, 6.2 Hz, 2H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.13-1.96 (m, 2H), 1.78 (qt, J = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 1.55 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 1.35-1.23 (m, 2H), 1.08 (d, J = 5.7 Hz, 3H)。
G-3-28		3-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)萘-2-基]丙酸第三丁酯	515.3	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.78 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.16 (dt, J = 6.3, 1.8 Hz, 1H), 4.79-4.58 (m, 2H), 3.60 (tq, J = 11.6, 6.0, 5.5 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.75 (td, J = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 2.65 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38-2.18 (m, 1H), 2.02 (dt, J = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
G-3-29		3-[7-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)萘-2-基]丙酸乙酯	487.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83-7.81 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.72-6.60 (m, 2H), 4.67-4.59 (m, 2H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.48-3.44 (m, 2H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.73-2.69 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.90-1.82(m, 1H), 1.58-1.45 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.16-1.14 (m, 3H), 1.10 (d, J = 5.8 Hz, 3H)
G-3-30		3-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)萘-1-基]丙酸乙酯	487.20	不經進一步純化即用於下一步驟

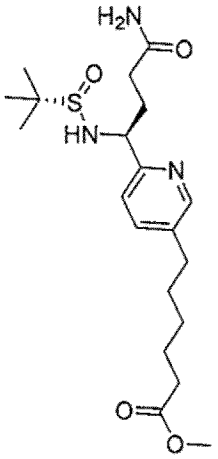
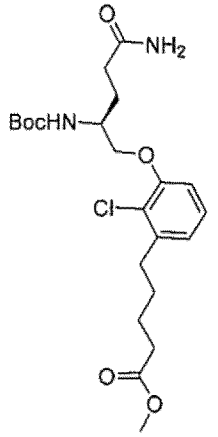
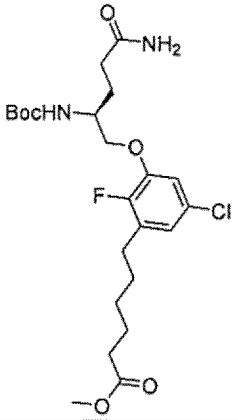
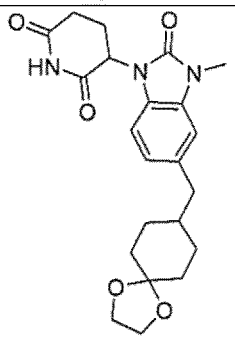
G-3-31		5-(4-[[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]甲基]苯基)戊酸甲酯	437.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26-7.20 (m, 3H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.73-6.63 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.37-3.22 (m, 4H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.32 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.62-1.44 (m, 8H), 1.37 (s, 9H)
G-3-32		3-(2-(2-(1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙基)苯基)丙酸第三丁酯	[(M -1)]$^-$ = 490.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.19-7.10 (m, 4H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.00-2.80 (m, 8H), 2.79-2.58 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 2H), 2.11-1.92 (m, 1H), 1.37 (s, 9H)。
G-3-33		3-[[4-([[(2*R*,3S)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]甲基]環丁烷-1-甲酸甲酯	463.27	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52-7.46 (m, 1H), 7.23 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 41.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.87 (dd, J = 27.7, 9.8 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 11.7, 7.9 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.74-3.56 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.04-2.66 (m, 1H), 2.55-2.22 (m, 3H), 2.12-1.96 (m, 1H), 1.79-1.50 (m, 4H), 1.46 (s, 10H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H)
G-3-34		3-(4-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]丙基]苯基)丙酸甲酯	436.55	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20-7.19 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 3H), 6.65-6.51 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.25 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.53-3.36 (m, 4H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.64 (q, J = 7.3 Hz, 3H), 2.37-2.24 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)

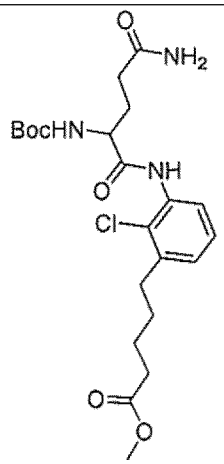
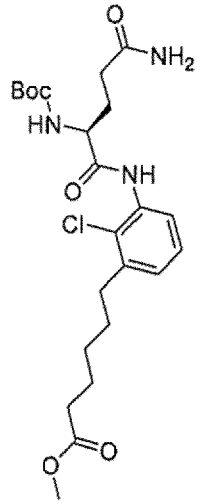
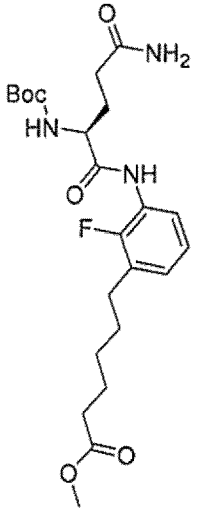
G-3-35		2-(4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基)乙酸第三丁酯	[(M - H)]$^-$ = 468.20	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 1H), 6.91-6.78 (m, 2H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 12.4, 5.3 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.01-2.68 (m, 4H), 2.61 (d, J = 7.5 Hz, 1.6 H, *cis*), 2.53 (d, J = 7.0 Hz, 0.5H, *trans*), 2.28-2.18 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.57-1.43 (m, 16H)
G-3-36		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-2-氟苯基]戊酸甲酯	469.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26-7.18 (m, 2H), 7.14-7.03 (m, 2H), 6.70-6.60 (m, 2H), 4.51-4.39 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.43-3.39 (m, 1H), 2.59 (s, 2H), 2.33 (td, J = 6.9, 5.7, 3.1 Hz, 2H), 2.13 - 1.95 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 1.06 (d, J = 6.1 Hz, 3H)
G-3-37		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-3-氟苯基]戊酸甲酯	469.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 8.0 Hz, 2H) 3.58 (s, 3H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 1H), 1.64-1.48 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.07 (d, J = 5.7 Hz, 3H)
G-3-55		6-[5-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯苯基]己酸甲酯	471.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31-7.24 (m, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.86-6.75 (m, 2H), 6.79-6.70 (m, 1H), 3.84-3.86 (m, 2H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.59-3.56 (m, 3H), 2.67 -2.58 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 4H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 5H), 1.55-1.51 (m, 1H), 1.25 (s, 9H

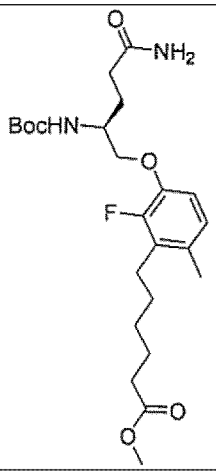
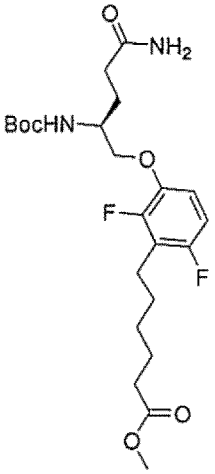
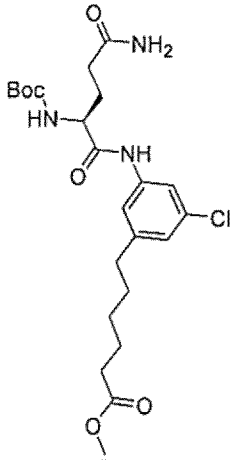
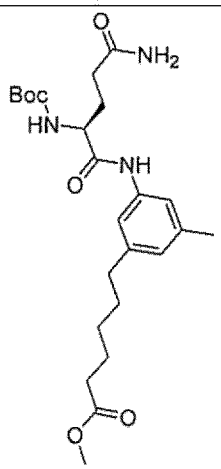
G-3-56		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-4-氯苯基]己酸甲酯	471.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.8- 6.70 (m, 3H), 3.94 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.58-3.35 (m, 3H), 3.32 (s, 1H), 2.34-2.25 (m, 5H), 2.13 -1.90 (m, 2H), 1.84-1.61 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.19-1.10 (m, 2H)
G-3-57		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-5-氯苯基]己酸甲酯	471.10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25 (s, 1H), 6.90-6.79 (m, 3H), 6.79-6.70 (m, 2H), 4.48-4.34 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.31-2.28 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.30-1.26 (m, 2H)
G-3-58		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]己酸酯	437.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 12.2, 6.3 Hz, 4H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.70 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.30 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.58-1.54 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.32-1.22 (m, 2H)
G-3-59		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]苯基]己酸甲酯	450.25	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 7.42 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.00 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.74-2.71 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.33-1.24 (m, 4H)

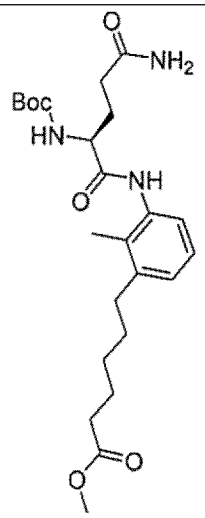
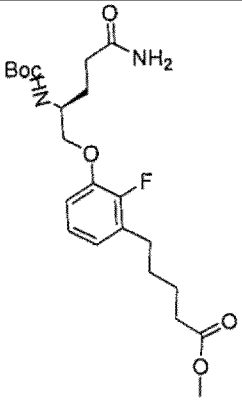
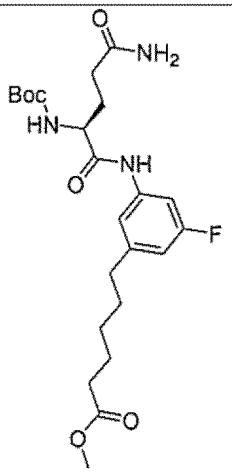
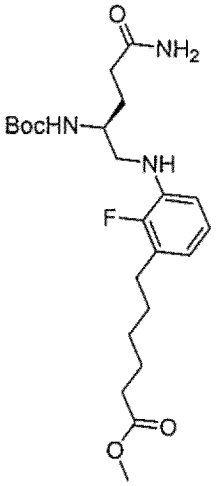
G-3-60		5-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]戊酸甲酯	423.10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78-6.69 (m, 4H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.56-2.54 (m, 2H), 2.38-2.24 (m, 4H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.85 - 1.80 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 4H), 1.39 (s, 9H)
G-3-61		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(1-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]環丙基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	875.55	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.89 (s, 1H), 7.60-7.42 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.46 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.85-3.72 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.62-3.44 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 2H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.85-1.76 (m, 3H), 1.62 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.38-1.26 (m, 2H), 1.20-1.09 (m, 4H), 1.03 (s, 9H), 0.70-0.59 (m, 2H)
G-3-62		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-2-甲基苯基]戊酸甲酯	465.30	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21 (s, 1H), 7.11-7.03 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.43-4.35 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.48-3.37 (m, 1H), 2.56-2.54 (m, 3H), 2.35 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.63-1.42 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 1.05 (d, J = 6.0 Hz, 3H)

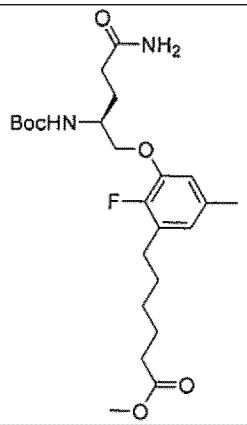
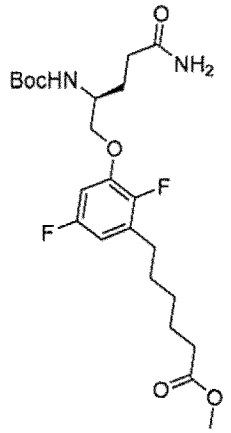
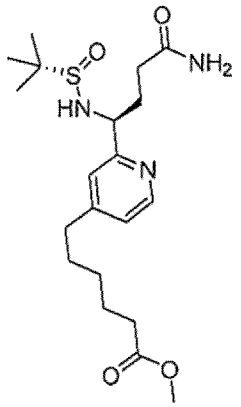
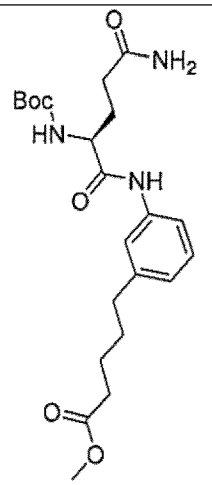
G-3-63		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-3-氟苯基]戊酸甲酯	469.30	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.57-4.37 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.45-3.38 (m, 2H), 2.58 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.12-1.92 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.35 (s, 1H), 1.06 (d, J = 5.4 Hz, 3H)
G-3-64		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-3-甲基苯基]戊酸甲酯	465.40	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03-6.95 (m, 2H), 4.61-4.45 (m, 2H), 3.66 (d, J = 3.1 Hz, 4H), 3.61-3.50 (m, 2H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 5H), 2.28-2.17 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3H)
G-3-65		5-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟-5-甲基苯基]戊酸甲酯	455.25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 (s, 1H), 6.85-6.74 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.64-6.55 (m, 1H), 3.88 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.77-3.67 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.60-1.44 (m, 8H), 1.37 (s, 9H)
G-3-66		5-[4-[(4*R*)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-6-胺甲醯基己基]苯基]戊酸甲酯	435.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21 (s, 1H), 7.10-7.06 (m, 4H), 6.68 (s, 1H), 6.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.50-2.47 (m, 1H), 2.32-2.32 (m, 2H), 2.02 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.64-1.48 (m, 11H), 1.38 (s, 9H)

G-3-67		6-[6-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]丙基]吡啶-3-基]己酸甲酯	412.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39-8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63-7.61 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.33-7.17 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.57-5.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.71-2.67 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.31-2.28 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.70-1.62 m, 2H), 1.60-1.52 (m, 2H), 1.38-1.21 (m, 2H), 1.08 (s, 9H)
G-3-68		5-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯苯基]戊酸甲酯	457.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 3.92 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.69 (s, 2H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.23-2.05 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 4H), 1.39 (s, 9H)
G-3-69		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-5-氯-2-氟苯基]己酸甲酯	489.20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.28 (s, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.02-3.86 (m, 2H), 3.75-3.73 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.58 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.16-2.14 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 9H), 1.39 (s, 9H)
G-3-70		3-(5-[1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基甲基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)哌啶-2,6-二酮	414.20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.04-7.00 (m, 2H), 6.85-6.82 (m, 1H), 5.38-5.34 (m, 1H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.79-2.57 (m, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 6H), 1.42-1.39 (m, 2H), 1.21 (s, 3H)

G-3-71		5-(3-[2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]-2-氯苯基)戊酸甲酯	470.15	(400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.32 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.33-7.22 (m, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.72 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H)
G-3-72		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]-2-氯苯基]己酸甲酯	484.25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.11 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.18 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.23-2.18 (m, 2H), 2.11-1.71 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 5H), 1.42 (s, 9H), 1.37-1.25 (m, 1H)
G-3-73		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]-2-氟苯基]己酸甲酯	$[(M-1)]^-$ = 466.20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.69-7.51 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.14-7.01 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.18 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.04-1.67 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.37-1.22 (m, 2H)

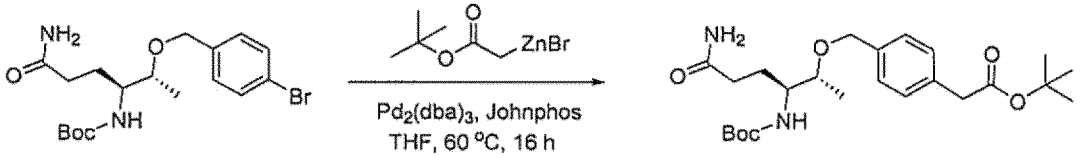
G-3-74		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟-6-甲基苯基]己酸甲酯	469.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26 (s, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.91-3.84 (m, 2H), 3.79-3.62 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.56 (s, 2H), 2.30 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 3H), 1.48-1.44 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.37-1.26 (m, 2H)
G-3-75		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2,6-二氟苯基]己酸甲酯	473.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26 (s, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.31-2.27 (m, 2H), 2.21-2.05 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.63-1.46 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 1.33-1.20 (m, 2H)
G-3-76		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]-5-氯苯基]己酸甲酯	484.15	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.08 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.91-1.68 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.35-1.26 (m, 6H)
G-3-77		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]-5-甲基苯基]己酸甲酯	464.20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.97-1.69 (m, 3H), 1.56 (pd, J = 7.4, 3.3 Hz, 5H), 1.40 (s, 9H), 1.37-1.23 (m, 2H)

G-3-78		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]-2-甲基苯基]己酸甲酯	464.25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09-6.99 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.60 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.06-1.74 (m, 2H), 1.64-1.47 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.38-1.31 (m, 3H)
G-3-79		5-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]戊酸甲酯	441.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (s, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.11 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.58 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.36-2.30 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.57-1.51 (m, 4H), 1.39 (s, 9H)
G-3-80		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]-5-氟苯基]己酸甲酯	468.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 7.45-7.31 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.16 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.73 (dt, J = 9.8, 1.9 Hz, 1H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.56-2.54 (m, 2H), 2.30 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.24-2.06 (m, 2H), 1.97-1.73 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.32-1.26 (m, 2H)
G-3-81		6-[3-([2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁基]胺基)-2-氟苯基]己酸甲酯	454.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25 (s, 1H), 6.90-6.76 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.60 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.41 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.60-3.56 (m, 4H), 3.18 (s, 1H), 3.07-3.03 (m, 3H), 2.52 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.16-1.98 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 4H), 1.27 (s, 9H)

G-3-82		6-[3-[(2S)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟-5-甲基苯基]己酸甲酯	469.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (s, 1H), 6.86-6.76 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.61 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.93-3.84 (m, 2H), 3.75-3.69 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.65-1.47 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.34-1.22 (m, 4H)
G-3-83		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2,5-二氟苯基]己酸甲酯	473.20	(400 MHz, CD3OD) δ 6.78-6.72 (m, 1H), 6.58-6.51 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.37-2.27 (m, 4H), 2.03-1.94 (m, 3H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.71-1.55 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)
G-3-84		6-[2-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]丙基]吡啶-4-基]己酸甲酯	412.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21-7.09 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.74 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.30-2.27 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.16-2.01 (m, 3H), 1.93-1.78 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.59-1.51 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.34-1.23 (m, 2H), 1.09 (s, 9H)
G-3-85		5-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]苯基]戊酸甲酯	436.25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.19 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.36-2.32 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 5H), 1.40 (s, 9H), 1.28-1.26 (m, 5H)

2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲

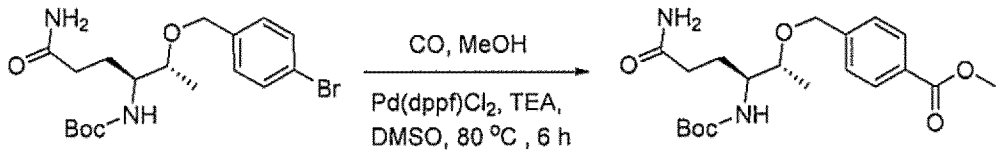
基)苯基]乙酸第三丁酯(中間物G-3-23)



中間物G-3-23

【1040】在室溫下在氮氣氛圍下向*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-溴苯基)甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁基酯 (800 mg，1.90 mmol)及3-溴丙酸第三丁酯(806 mg，3.90 mmol)於THF (40.0 mL)中之攪拌溶液中添加$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (399 mg，0.39 mmol)及X-Phos (368 mg，0.77 mmol)。將所得混合物在65℃下在氮氣氛圍下攪拌16小時。將所得混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：(管柱：Spherical C18，20~40 μm，330 g；流動相A：水(加上0.05% AcOH)，流動相B：ACN；流動速率：45 mL/min；梯度(B%)：5%~45%，4分鐘；45%~75%，30分鐘；偵測器：UV 254 nm。含有所需產物之溶離份係在70% B處收集且減壓濃縮，獲得呈棕色油狀之標題化合物(270 mg，31%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.20 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 4.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.64 (ddd, *J* = 16.5, 9.7, 3.2 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.36-2.21 (m, 2H), 2.13-1.95 (m, 1H), 1.46-1.45 (m, 18H), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)；MS (ESI, *m/z*): $[(M+1)]^+$ = 451.35。

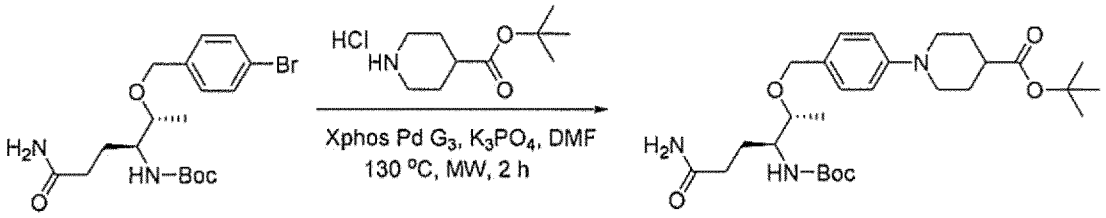
2-[2-(2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]乙氧基]乙氧基)乙氧基]乙酸第三丁酯(中間物G-3-24)



中間物G-3-24

【1041】 在25℃下在CO (1.5 atm)氛圍下向*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-溴苯基)甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯(400 mg，0.96 mmol)於DMSO (4.00 mL)中之攪拌混合物中添加MeOH (13.0 mL)、$Pd(dppf)Cl_2$ (70.5 mg，0.096 mmol)及TEA (13.0 mL)。所得混合物用CO吹掃三次且再在80℃下攪拌16小時。將所得混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash ™ C18-I，20-40 μm，40 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L AcOH)；溶離劑B：ACN；梯度：35%-55% B於20分鐘內；流動速率：30 mL/min；偵測器：UV 220/200 nm；所需溶離份係在55% B處收集且減壓濃縮，獲得呈黃色固體狀之標題化合物(215 mg，57%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96-7.89 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.71-6.62 (m, 2H), 4.63-4.52 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 14.4, 8.3 Hz, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.93-1.70 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 3H)；MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 395.30。

1-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]哌啶-4-甲酸第三丁酯(中間物G-3-38)



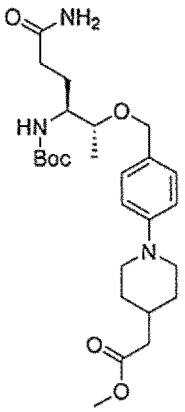
中間物G-3-38

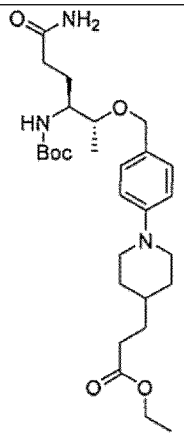
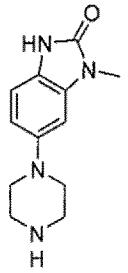
【1042】 在25℃下在氮氣氛圍下向*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-溴苯基)甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯(500 mg，1.21 mmol)及哌啶-4-甲酸第三丁酯鹽酸鹽(320 mg，1.45 mmol)於DMF (10.0 mL)中之攪拌溶液中添加XPhos Pd G_3 (153 mg，0.18 mmol)及K_3PO_4 (1022 mg，4.82

mmol)。在130℃下藉由微波輻射照射最終反應混合物2小時。使混合物冷卻至室溫。藉由反相急驟層析在以下條件下純化反應物：管柱：Spherical C^{18}管柱，20-40 μm，120 g；流動相A：水(加上0.05% NH_4HCO_3)，流動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：30% B至50% B於25分鐘內；偵測器：UV 254/220 nm。含有所需產物之溶離份係在40% B處收集，獲得呈白色固體狀之標題化合物(160 mg，26%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.27-7.23 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 4.53-4.40 (m, 2H), 3.63 (dt, J = 12.5, 3.8 Hz, 2H), 3.56-3.54 (m, 1H), 3.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.40-2.38 (m, 1H), 2.27-2.25 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 3H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.62-1.60 (m, 1H), 1.48-1.46 (m, 18H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + Na)]^+$ = 542.30。

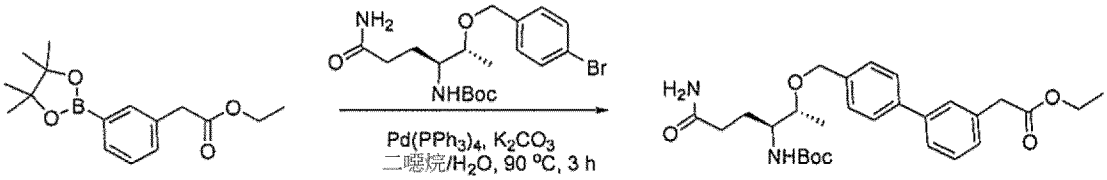
【1043】根據製備中間物G-3-38之以上程序製備**表29**中之中間物。

表29.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
G-3-39		2-[1-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]哌啶-4-基]乙酸甲酯	492.45	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.27-7.22 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 4.52-4.40 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.33 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.44-1.36 (m, 3H), 1.19-1.12 (m, J = 6.2 Hz, 3H)

G-3-40		3-[1-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]哌啶-4-基]丙酸乙酯	520.05	不經進一步純化即用於下一步驟
G-3-41		1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-3*H*-1,3-苯并二唑-2-酮	233.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.04-2.97 (m, 4H), 2.94-2.86 (m, 4H), 1.42-1.37 (m, 1H)

2-[4'-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基]乙酸乙酯 (中間物G-3-42)



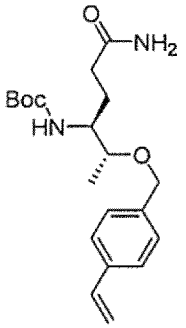
中間物G-3-42

【1044】 在25℃下向2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基]乙酸乙酯(0.70 g，2.41 mmol)及*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[(4-溴苯基)甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯(1.00 g，2.41 mmol)於二噁烷(10.0 mL)及H_2O (1.00 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (0.67 g，4.85 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (0.22 g，0.19 mmol，0.08當量)。將所得混合物在90℃下在氮氣氛圍下再攪拌3小時。將所得溶液冷卻至室溫且藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：Spherical C^{18}管柱，20-40 μm，120 g；流動相A：水(加上0.1% HOAc)，流動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：50% B至70% B於25分鐘內；偵測器：UV 254/220 nm。含有所需產物之溶離份係在60% B處收集且減壓濃縮，獲得呈黑色固體狀之標題化合

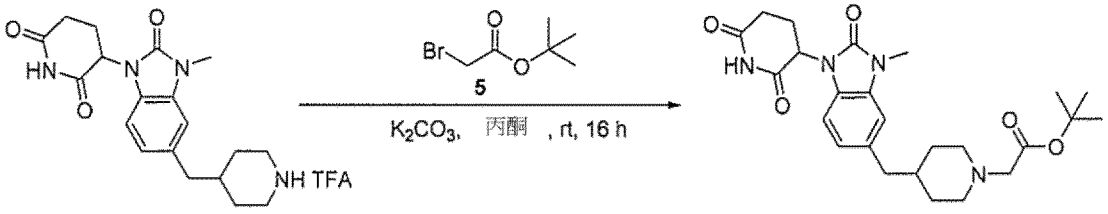
物(390 mg，32%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 7.0, 1.4 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 8.3 Hz, 3H), 7.29-7.20 (m, 2H), 6.72-6.61 (m, 2H), 4.58-4.49 (m, 2H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.47 (m, J = 11.7, 6.1 Hz, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 5.9 Hz, 3H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M+1)]^+$ = 499.30。

【1045】 根據製備中間物G-3-42之以上程序製備**表30**中之中間物。

表30.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M+1)]^+$	^{1}H-NMR
G-3-43		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-乙烯基苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	263.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27-7.19 (m, 1H), 6.76-6.61 (m, 3H), 5.82 (dd, J = 17.7, 1.1 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 11.0, 1.0 Hz, 1H), 4.54-4.39 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 2H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H)

2-(4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]哌啶-1-基)乙酸第三丁酯(中間物G-3-44)



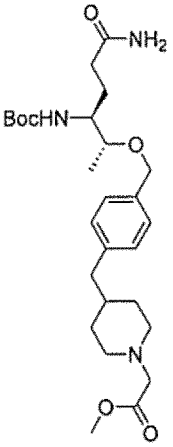
中間物G-3-44

【1046】 在室溫下在氮氣氛圍下向3-[3-甲基-2-側氧基-5-(哌啶-4-基甲基)-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮三氟乙酸鹽(1.30 g，0.003 mmol)及2-溴乙酸第三丁酯(0.67 g，3.44 mmol)於丙酮(30.0 mL)中之攪拌混合物中添加K_2CO_3 (0.99 g，7.16 mmol)。將所得混合物在室溫下在

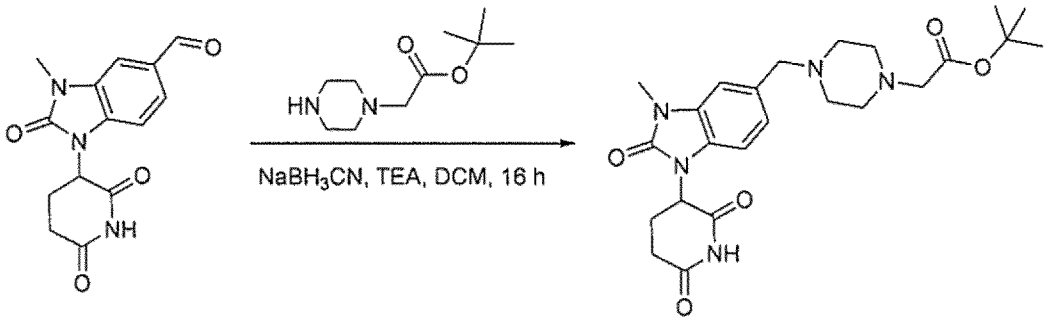
氮氣氛圍下攪拌16小時。過濾所得混合物。用DCM (3×5.00 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮合併之濾液。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash TM C18-I，20-40 μm，330 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L FA)；溶離劑B：ACN；梯度：25%-50% B於25 min內；流動速率：80 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份係在45% B處收集且減壓濃縮，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物(1.0 g，70%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 6.87-6.79 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.29 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.99-2.59 (m, 8H), 2.26-2.18 (m, 2H), 1.78-1.54 (m, 5H), 1.47 (s, 9H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 471.15。

【1047】 根據製備中間物G-3-44之以上程序製備**表31**中之中間物。

表31.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
G-3-45		2-(4-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]甲基]哌啶-1-基)乙酸甲酯	506.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.28-7.19 (m, 3H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.52-4.38 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.78 (dt, J = 11.3, 3.4 Hz, 2H), 2.48 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.19-1.94 (m, 4H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.52-1.48 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)

2-(4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]哌嗪-1-基)乙酸第三丁酯(中間物G-3-46)

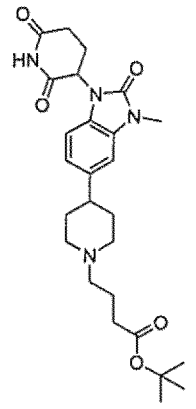
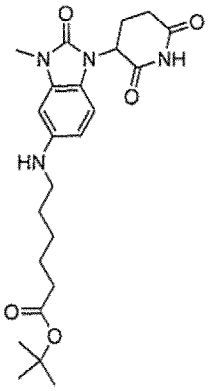
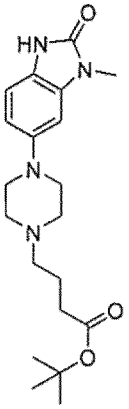


中間物G-3-46

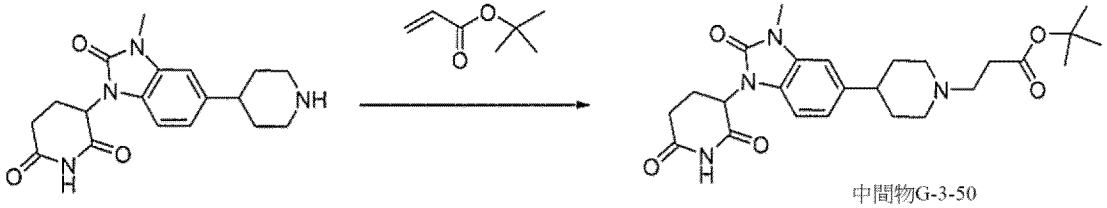
【1048】 在室溫下在氮氣氛圍下向1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-甲醛(500 mg，1.74 mmol)及2-(哌嗪-1-基)乙酸第三丁酯(697.18 mg，3.481 mmol)於DCM (10.00 mL)中之攪拌混合物中添加TEA (352.24 mg，3.481 mmol)。在室溫下向以上混合物中添加$NaBH_3CN$ (218.75 mg，3.481 mmol)及AcOH (0.50 mL)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。減壓濃縮所得混合物。藉由反相急驟層析在以下條件下純化殘餘產物：管柱：Spherical C18，20~40 μm，330 g；流動相A：水(加上0.05% TFA)，流動相B：ACN；流動速率：80 mL/min；梯度B%：30%~65%，30分鐘；偵測器：UV 254/220 nm；Rt：35 min，以獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物(200 mg，24%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 6.87-6.79 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.99-2.59 (m, 11H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)；LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 472.15

【1049】 根據製備中間物G-3-46之以上程序製備**表32**中之中間物。

表32.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M+1)]^+$	^{1}H-NMR
G-3-47		4-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌啶-1-基]丁酸第三丁酯	485.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.14-6.99 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.14-2.78 (m, 4H), 2.76-2.56 (m,3H), 2.33 (dd, J = 7.5, 3.0 Hz, 2H), 2.22 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.07-1.84 (m, 6H), 1.43 (s, 9H)
G-3-48		6-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]胺基]己酸第三丁酯	445.25	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.39-6.30 (m, 2H), 5.18 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.14 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.7-1.62 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 3H), 1.47 (s, 9H)
G-3-49		4-[4-(3-甲基-2-側氧基-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)哌嗪-1-基]丁酸第三丁酯	375.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.16-3.08 (m, 4H), 2.75-2.68 (m, 4H), 2.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)

3-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌啶-1-基]丙酸第三丁酯(中間物G-3-50)



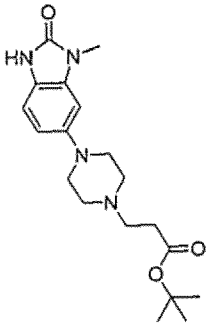
中間物G-3-50

【1050】在室溫下在氮氣氛圍下向3-[3-甲基-2-側氧基-5-(哌啶-4-

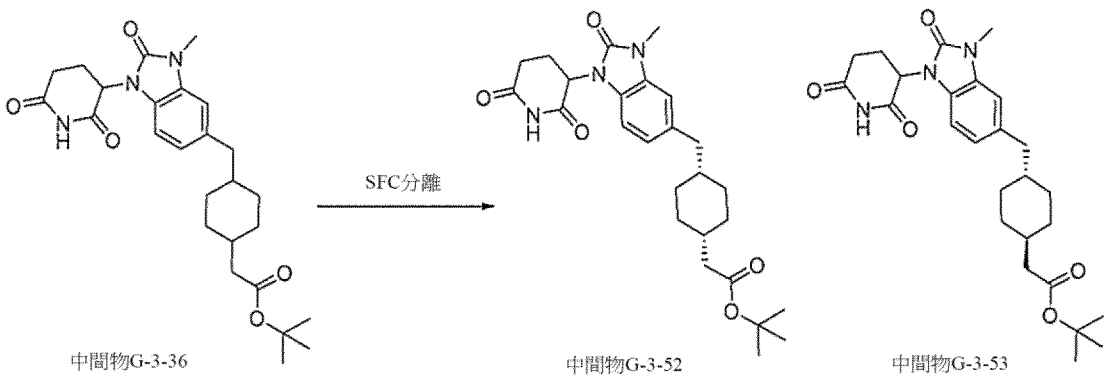
基)-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮; 三氟乙酸(600 mg，1.32 mmol)及丙-2-烯酸第三丁酯(350.83 mg，2.737 mmol)於EtOH (15.00 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (415.46 mg，4.106 mmol)。將所得混合物在80℃下在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物，獲得呈黃色油狀之標題化合物(600 mg，79%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.13-6.99 (m, 2H), 6.98-6.84 (m, 1H), 5.35 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.45 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.98-2.86 (m, 3H), 2.80-2.53 (m, 5H), 2.07-1.69 (m, 8H), 1.43 (s, 9H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 471.15。

【1051】 根據製備中間物G-3-50之以上程序製備**表33**中之中間物。

表33.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H-NMR**
G-3-51		3-[4-(3-甲基-2-側氧基-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)哌嗪-1-基]丙酸第三丁酯	361.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H)，3.08-3.02 (m, 4H), 2.59 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.52-2.46 (m, 2H), 2.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)

2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙酸第三丁酯(中間物G-3-52)及2-[(1*r*,4*r*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙酸第三丁酯(中間物G-3-53)



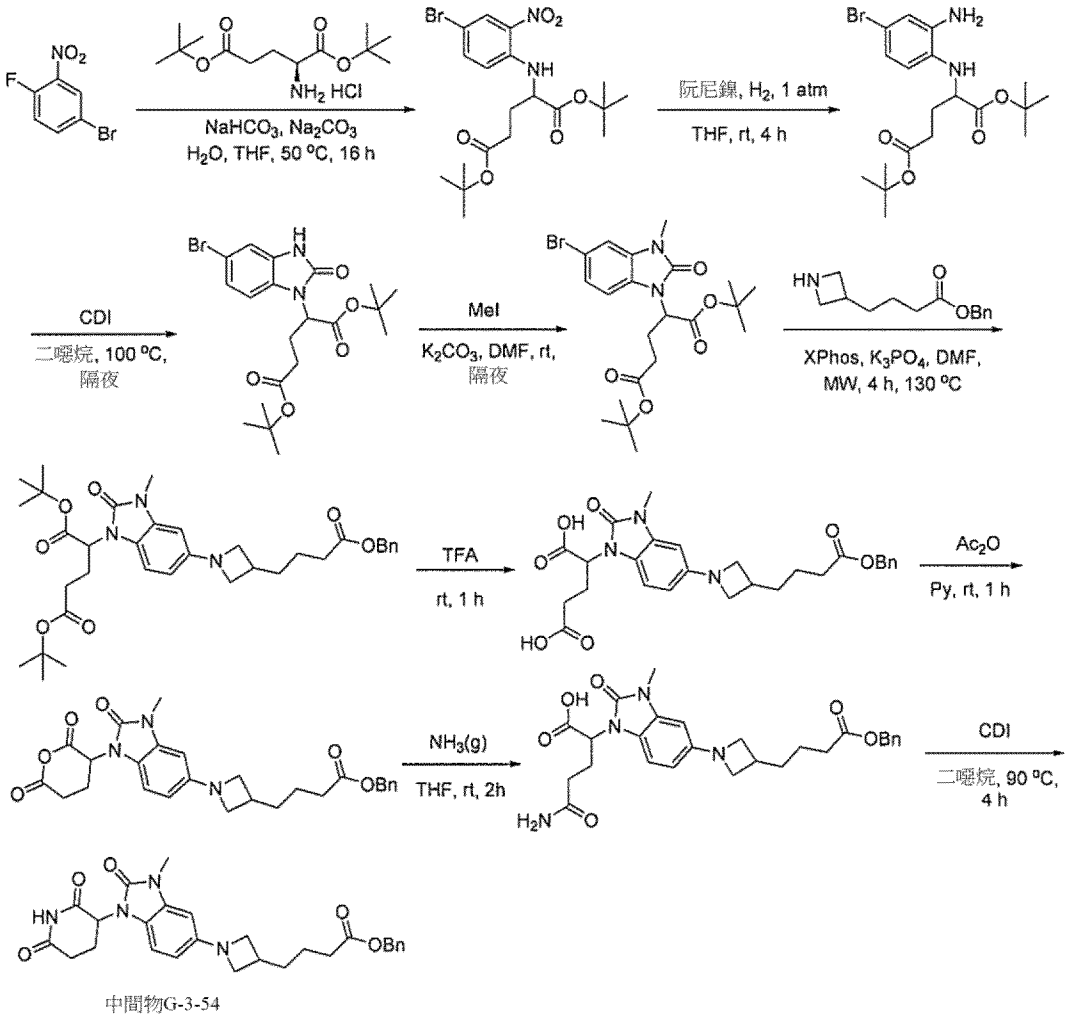
【1052】 2-(4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基)乙酸第三丁酯(13.00 g)之混合物係藉由SFC在以下條件下分離：管柱：CHIRAL ART Amylose-SC，5×25 cm (5 μm)；流動相A：CO_2，流動相B：IPA：MeCN=1:1；流動速率：200 mL/min；梯度：50% B；偵測器：UV 220/254 nm；RT1：5.28 min；RT2：10.29 min；第一峰溶離份(RT1：5.28 min)經收集且在真空中濃縮，得到5.3 g化合物1(*S*組態，假設)。第二峰溶離份(RT2：10.29 min)經收集且在真空中濃縮，得到5.6 g化合物2 (*R*組態，假設)。化合物1係藉由SFC在以下條件下進一步分離：管柱：Phenomenex Lux 5u Cellulose-3，5×25 cm，5 μm；流動相A：CO_2，流動相B：MeOH；流動速率：150 mL/min；梯度：40% B；偵測器：UV 220/254 nm；RT11: 4.84 min；RT12: 6.2 min；化合物2係藉由SFC在以下條件下進一步分離：管柱：Phenomenex Lux 5u Cellulose-3，5×25 cm，5 μm；流動相A：CO_2，流動相B：MeOH；流動速率：200 mL/min；梯度：50% B；偵測器：UV 220/254 nm；RT21：2.98 min；RT22：4.58 min。

【1053】 兩種第一峰溶離份(RT11：4.84 min及RT21：2.98分鐘)經混合且在真空中濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題順式中間物G-3-52 (6 g，44%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.24

(dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.88-2.68 (m, 2H), 2.63 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.28-2.23 (m, 3H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 15H), 1.40-1.26 (m, 2H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1 - 56)]^+ = 414.15$。

【1054】兩種第二峰溶離份(RT12：6.2 min及RT22：4.58 min)經混合且在真空中濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題反式中間物G-3-53(2 g，14%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ N-H (未示出), 6.86 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.98-2.87 (m, 2H), 2.82-2.62 (m, 1H), 2.54 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.26-2.23 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 4H), 1.56-1.38 (m, 11H), 1.02-0.95 (m, 4H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1 - 56)]^+ = 414.15$。

4-[1-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]氮雜環丁烷-3-基]丁酸苯甲酯(中間物G-3-54)



中間物G-3-54

【1055】 步驟1. 2-[(4-溴-2-硝基苯基)胺基]戊二酸1,5-二-第三丁酯。在60℃下在氮氣氛圍下將4-溴-1-氟-2-硝基苯(498.9 g，2.26 mol)、(2*S*)-2-胺基戊二酸1,5-二-第三丁酯鹽酸鹽(806.74 g，2.73 mol)及Na_2CO_3 (963.54 g，9.09 mol)於THF (3.00 L)/H_2O (3.00 L)中之溶液攪拌24小時。將所得溶液冷卻至室溫且用水(2 L)稀釋。用石油醚(2×3 L)萃取混合物。合併之有機相用HCl水溶液(0.5 M，2 L)酸化至pH 5。合併之有機相用水(2×3 L)、鹽水(2 L)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，獲得呈黃色油狀之標題化合物(1000 g，96%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.55-4.46 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.17-1.99 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.35 (s, 9H)；LC/MS (ESI,

m/z): $[(M + 1)]^+$ = 459.05, 461.05。

【1056】 **步驟2. 2-[(2-胺基-4-溴苯基)胺基]戊二酸1,5-二-第三丁酯。**根據製備中間物A之步驟5之程序製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.65-6.52 (m, 1H), 6.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 2.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.2 Hz, 18H)；LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 429.20, 431.20。

【1057】 **步驟3. 2-(5-溴-2-側氧基-3*H*-1,3-苯并二唑-1-基)戊二酸1,5-二-第三丁酯。**將2-[(2-胺基-4-溴苯基)胺基]戊二酸1,5-二-第三丁酯(950.00 g，2.21 mol)及CDI (717.55 g，4.43 mol)於二噁烷(12.00 L)中之溶液在90℃下在氮氣氛圍下攪拌隔夜。使混合物冷卻至室溫。減壓濃縮所得混合物。藉由用水(10 L)/石油醚(10 L)濕磨來純化殘餘物。過濾所得混合物。將濾餅用水(2×5 L)洗滌且減壓乾燥，獲得呈淡粉紅色固體狀之標題化合物(760 g，75%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.27-7.18 (m, 2H), 7.08 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 10.7, 5.1 Hz, 1H), 2.56-2.32 (m, 2H), 2.24 (dd, J = 7.6, 6.4 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 11.9 Hz, 18H)；LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 455.05, 457.05。

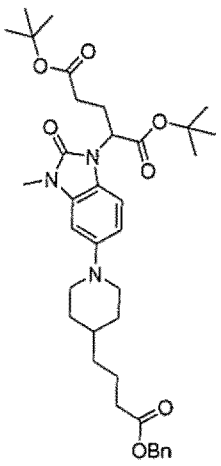
【1058】 **步驟4. (2-(5-溴-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)戊二酸1,5-二-第三丁酯。**在室溫下在氮氣氛圍下向2-(5-溴-2-側氧基-3*H*-1,3-苯并二唑-1-基)戊二酸1,5-二-第三丁酯(760.00 g，1.67 mol)及K_2CO_3 (922.69 g，6.68 mol)於DMF (3.50 L)中之攪拌溶液中添加CH_3I (592.26 g，4.17 mol)。在室溫下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物隔夜。將所得溶液

用水(30 L)稀釋且濕磨2小時。過濾之後，將濾餅再次用石油醚(10 L)濕磨2小時。過濾所得混合物。濾餅用石油醚(1 L)洗滌且減壓乾燥，獲得呈白色固體狀之標題化合物(675 g，86%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 10.7, 5.1 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.56-2.34 (m, 2H), 2.23 (dd, J = 7.6, 6.4 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 14.9 Hz, 18H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 469.30, 471.30。

【1059】 **步驟5. 2-(5-[3-[4-(苯甲氧基)-4-側氧基丁基]氮雜環丁烷-1-基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)戊二酸1,5-二丁酯。**根據製備中間物G-3-39之程序製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42-7.23 (m, 5H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.91 (dd, J = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.36-3.34 (m, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.72-2.59 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 2H), 2.36-2.19 (m, 2H), 2.19-2.03 (m, 2H), 1.56 (q, J = 7.2, 5.3 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 7.6 Hz, 18H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 622.50。

【1060】 根據製備中間物G-3-54之程序之步驟5製備**表34**中之中間物。

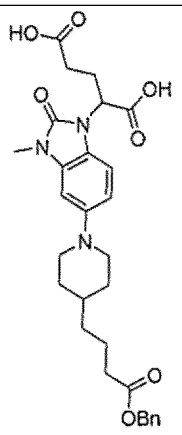
表34.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M+1)]^+$	^{1}H-NMR
G-5-1		2-(5-[4-[4-(苯甲氧基)-4-側氧基丁基]哌啶-1-基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)戊二酸1,5-二丁酯	650.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41-7.29 (m, 5H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.92 (dd, J = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.58 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.32-2.20 (m, 2H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.73 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.64-1.57 (m, 3H), 1.34 (d, J = 10.5 Hz, 18H), 1.28-1.21 (m, 4H)

【1061】 **步驟6. 2-(5-[3-[4-(苯甲氧基)-4-側氧基丁基]氮雜環丁烷-1-基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)戊二酸。**在室溫下在氮氣氛圍下將2-(5-[3-[4-(苯甲氧基)-4-側氧基丁基]氮雜環丁烷-1-基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)戊二酸1,5-二丁酯(1.80 g，2.895 mmol)於TFA (25.00 mL)中之混合物攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物，得到粗標題化合物(2.6 g)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中：LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M+1)]^+$ = 510.20。

【1062】 根據製備中間物G-3-54之程序之步驟6製備**表35**中之中間物。

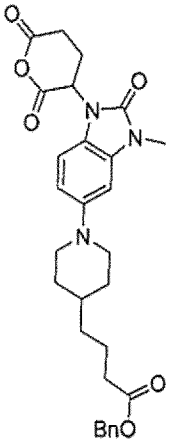
表35.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M+1)]^+$	^{1}H-NMR
G-6-1		2-(5-[4-[4-(苯甲氧基)-4-側氧基丁基]哌啶-1-基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)戊二酸	538.20	不經進一步純化即用於下一步驟

【1063】 **步驟7. 4-[1-[1-(2,6-二側氧基噁烷-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]氮雜環丁烷-3-基]丁酸苯甲酯。**在室溫下在氮氣氛圍下將2-(5-[3-[4-(苯甲氧基)-4-側氧基丁基]氮雜環丁烷-1-基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)戊二酸(2.60 g，5.102 mmol)及Ac_2O (7.00 mL)於吡啶(20.00 mL)中之混合物攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物，得到粗標題化合物(4.7 g)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中：LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M+1)]^+ = 492.35$。

【1064】 根據製備中間物G-3-54之程序之步驟7製備**表36**中之中間物。

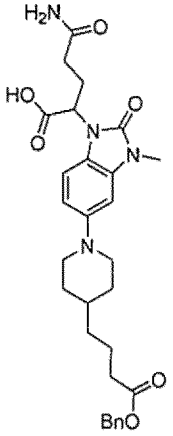
表36.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M+1)]^+$	^{1}H-NMR
G-7-1		4-[1-[1-(2,6-二側氧基噁烷-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌啶-4-基]丁酸苯甲酯	520.20	不經進一步純化即用於下一步驟

【1065】 **步驟8. 2-(5-[3-[4-(苯甲氧基)-4-側氧基丁基]氮雜環丁烷-1-基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)-4-胺甲醯基丁酸。**在室溫下將NH_3 (g)在4-[1-[1-(2,6-二側氧基嗯烷-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]氮雜環丁烷-3-基]丁酸苯甲酯(4.50 g，9.155 mmol)於THF (30.00 mL)中之攪拌混合物中鼓泡30分鐘。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。藉由反相急驟層析在以下條件下純化殘餘物：管柱：WelFlash TM C18-I，20-40 μm，330 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L TFA)；溶離劑B：ACN；梯度：15%-45% B於25 min內；流動速率：80 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份係在35% B處收集且減壓濃縮，獲得呈黃色固體狀之標題化合物(1.5 g，32%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38-7.32 (m, 6H), 7.23-7.20 (m, 1H), 6.95 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.34-6.32 (m, 1H), 5.10 (s, 3H), 4.95 (dd, J = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.64-3.54 (m, 3H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 6H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 509.40。

【1066】 根據製備中間物G-3-54之程序之步驟8製備**表37**中之中間物。

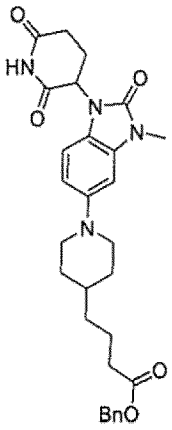
表37.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M+1)]^+$	^{1}H-NMR
G-8-1		2-(5-[4-[4-(苯甲氧基)-4-側氧基丁基]哌啶-1-基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)-4-胺甲醯基丁酸	537.45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70-7.43 (m, 1H), 7.46-7.30 (m, 5H), 7.21 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.05 (dd, J = 10.8, 4.9 Hz, 1H), 3.61-3.58 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 2.41 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.36-2.22 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.70-1.41 (m, 6H), 1.35-1.29 (m, 2H)

【1067】 **步驟9. 4-[1-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]氮雜環丁烷-3-基]丁酸苯甲酯。**根據製備中間物G-3-54之步驟3之程序製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 7.47-7.25 (m, 5H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.04 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.80-2.57 (m, 3H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.06-1.91 (m, 1H), 1.70-1.43 (m, 4H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M+1)]^+$ = 491.15。

【1068】 根據製備中間物G-3-54之程序之步驟9製備**表38**中之中間物。

表38.根據上文製備之中間物的表徵資料。

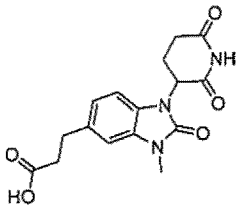
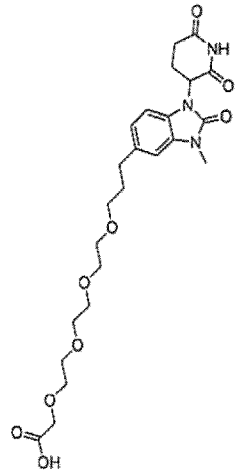
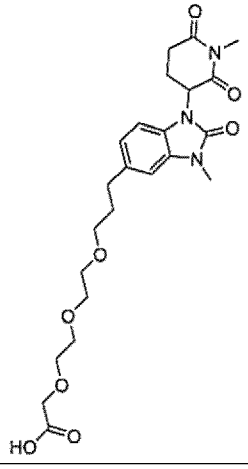
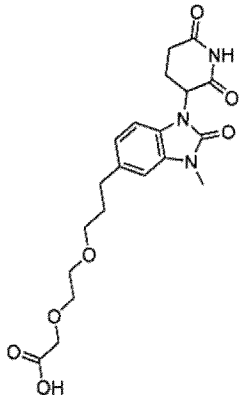
中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M+1)]^+$	^{1}H-NMR
G-3-55		4-[1-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌啶-4-基]丁酸苯甲酯	519.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43-7.30 (m, 5H), 7.24 (s, 2H), 5.41 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.66-3.52 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.81-2.57 (m, 2H), 2.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.75-1.40 (m, 6H), 1.34-1.29 (m, 2H)

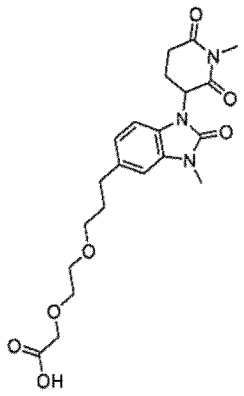
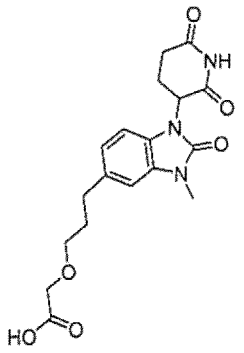
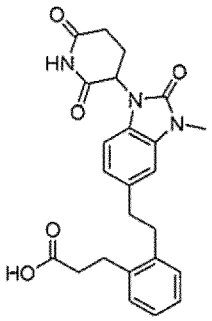
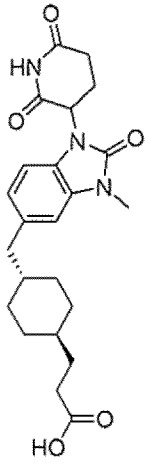
【1069】 **步驟4. 2-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]乙酸。**在室溫下在氮氣氛圍下將2-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]乙酸第三丁酯(700 mg，1.35 mmol)於DCM (10.0 mL)及TFA (10.0 mL)中之溶液攪拌30分鐘。減壓濃縮所得混合物。藉由反相急驟層析在以下條件下純化殘餘物：管柱：WelFlash ™ C18-I，20-40 μm，330 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L FA)；溶離劑B：ACN；梯度：20%-40% B於20 min內；流動速率：80 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份係在31% B處收集且減壓濃縮，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物(520 mg，83%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.09-6.97 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.62-3.48 (m, 8H), 3.40 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.77-2.58 (m, 4H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 2H)；MS (ESI, m/z): $[(M+1)]^+$ = 464.30。

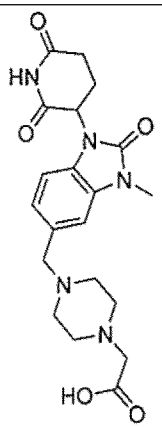
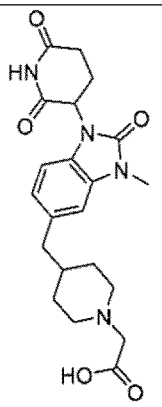
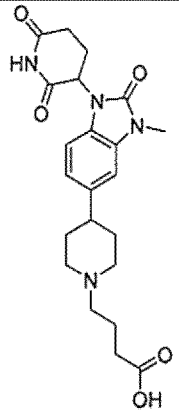
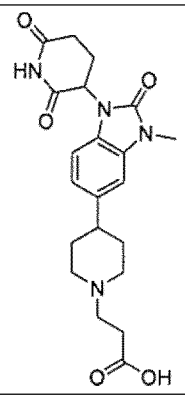
【1070】 根據製備中間物G之程序之步驟4製備**表39**中之以下中間

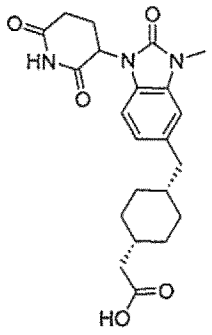
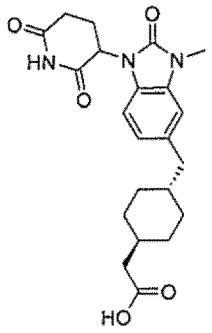
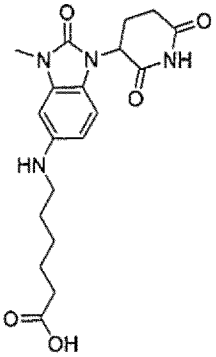
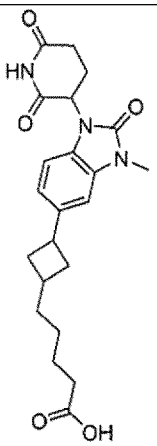
物。

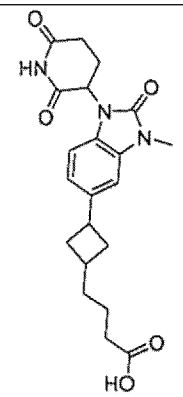
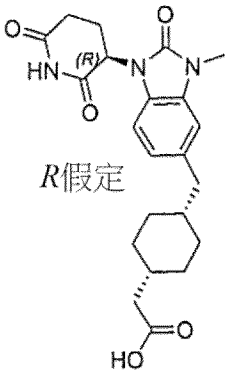
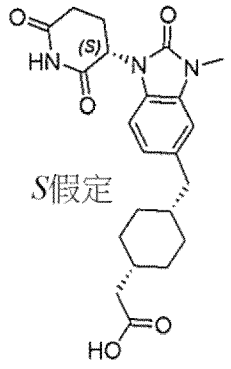
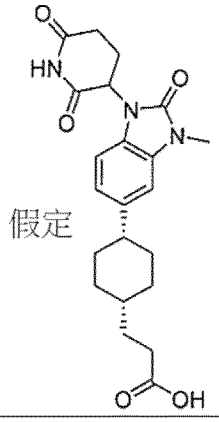
表39.根據以上程序製備之中間物的表徵資料。

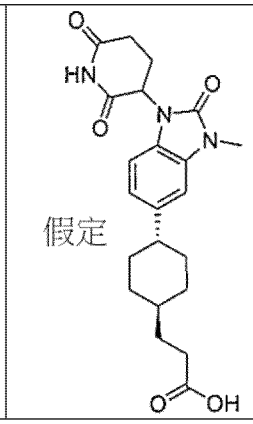
中間物	結構	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-NMR
G-4-1		3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙酸	332.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.97-2.78 (m, 3H), 2.78-2.53 (m, 4H), 2.00 (s, 1H)。
G-4-2		15-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]-3,6,9,12-四氧雜十五烷酸	508.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.08-6.97 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.58 (dd, J = 6.4, 3.5 Hz, 2H), 3.54 (s, 5H), 3.51-3.44 (m, 3H), 3.43-3.35 (m, 4H), 2.90 (ddd, J = 17.3, 13.0, 5.2 Hz, 1H), 2.77-2.59 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (dd, J = 11.1, 5.4 Hz, 1H), 1.88-1.76 (m, 2H)。
G-4-3		[2-(2-[3-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]乙酸	578.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 7.08-6.96 (m, 2H), 6.86 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.40 (dt, J = 12.8, 6.2 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.62-3.49 (m, 5H), 3.49 (t, J = 3.7 Hz, 2H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.82-2.60 (m, 4H), 2.49 (s, 2H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.81 (q, J = 7.3 Hz, 3H)。
G-4-4		2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙酸	420.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.59 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.04 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.61 (dd, J = 5.9, 3.5 Hz, 2H), 3.51 (dd, J = 5.9, 3.6 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.88 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.77-2.58 (m, 4H), 2.05-1.97 (m, 1H),

				1.81 (q, J = 7.4, 7.0 Hz, 2H)。
G-4-5		(2-[3-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙酸	432.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.08-6.98 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 13.2, 5.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.61 (dd, J = 5.9, 3.7 Hz, 2H), 3.52 (dd, J = 5.9, 3.6 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.82-2.62 (m, 4H), 2.02 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.82 (p, J = 6.7 Hz, 3H)。
G-4-6		2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙酸	376.1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.59 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.47 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.90 (ddd, J = 17.1, 13.1, 5.3 Hz, 1H), 2.77-2.58 (m, 4H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.83 (dq, J = 8.7, 6.6 Hz, 2H)
G-4-34		3-(2-[2-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]乙基]苯基)丙酸	436.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.18-7.09 (m, 3H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.94-2.83 (m, 9H), 2.78-2.58 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 1H)
G-4-35		[(1*r*,4*r*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙酸	428.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.81 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.77-2.58 (m, 3H), 2.48 (s, 2H), 2.21-2.17 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 5H), 1.42-1.36 (m, 2H), 1.22-1.10 (m, 2H), 0.98-0.78 (m, 5H)

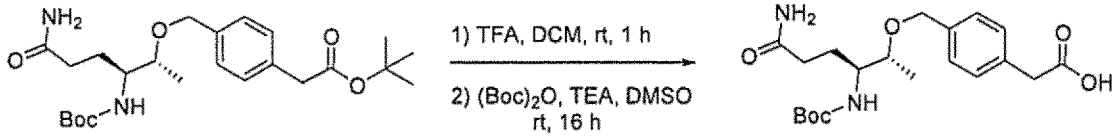
G-4-36		(4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]哌嗪-1-基)乙酸	416.12	不經進一步純化即用於下一步驟
G-4-37		(4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]哌啶-1-基)乙酸	415.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 9.75-9.58 (s, 1H), 7.12-6.99 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.49 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.02-2.84 (m, 2H), 2.77-2.55 (m, 4H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.78 (d, J = 13.1 Hz, 3H), 1.58-1.44 (m, 3H)
G-4-38		4-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌啶-1-基]丁酸	429.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.12-7.00 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 3.81-3.78 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.84-2.66 (m, 4H), 2.66-2.56 (m, 3H), 2.33 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.06-1.70 (m, 8H)
G-4-39		3-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌啶-1-基]丙酸	415.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.16 (d, J =11.7 Hz, 2H), 3.00-2.56 (m, 5H), 2.47 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.40-2.29 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.89-1.67 (m, 5H)

G-4-40		[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙酸	414.15	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (br, 1H), 11.06 (s, 1H), 6.70-6.96 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.00-2.79 (m, 1H), 2.78-2.53 (m, 4H), 2.21 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.55-1.48 (m, 6 H) 1.35-1.28 (m, 2H)。
G-4-41		[(1*r*,4*r*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙酸	414.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.83-6.81 (m, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 3.32 (s, 4H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.77-2.58 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.09-2.05 (m, 3H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.67 (t, J = 13.2 Hz, 4H), 1.01-0.85 (m, 4H)
G-4-42		6-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]胺基]己酸	389.20	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H), 5.41 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.47-3.45(m, 4H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.02-2.75 (m, 3H), 2.35-2.32 (m, 2H), 2.23-2.19 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.77 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.67 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.51-1.47 (m, 2H)。
G-4-85		5-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環丁基]戊酸	414.20	(300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.74 (s, 1H), 7.06-6.94 (m, 2H), 6.89-6.73 (m, 1H), 5.51-5.36 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.48-3.31 (m, 1H), 3.07-2.84 (m, 2H), 2.81-2.68 (m, 1H), 2.61-2.36 (m, 2H), 2.34-2.25 (m, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.83-1.52 (m, 4H), 1.52-1.15 (m, 4H)

G-4-86		4-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環丁基]丁酸	400.10	(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.14-6.93 (m, 3H), 5.32 (ddd, J = 12.3, 5.5, 2.3 Hz, 1H), 3.67 (p, J = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 3.51-3.39 (m, 3H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.82-2.78 (m, 2H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.34-2.30 (m, 4H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.80-1.43 (m, 5H), 1.43-1.12 (m, 1H)。
G-4-109		[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙酸	414.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.81 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.77-2.62 (m, 2H), 2.59 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.22 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 1H), 1.48-1.38 (m, 6H), 1.33-1.26 (m, 2H)
G-4-110		[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙酸	414.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.81 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.77-2.62 (m, 2H), 2.59 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.22 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 1H), 1.48-1.38 (m, 6H), 1.33-1.26 (m, 2H)
G-4-111		3-[(1*s*,4*s*)-4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環己基]丙酸	414.15	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.99-2.83 (m, 1H), 2.81-2.57 (m, 2H), 2.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.01 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.83-1.80 (m, 4H), 1.48-1.44 (m, 4H), 1.32-1.29 (m, 1H), 1.16-0.97 (m, 2H)

G-4-112		3-[(1*r*,4*r*)-4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環己基]丙酸	414.15	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.33-3.31 (m, 4H), 2.99-2.81 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 11H)

[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]乙酸(中間物G-4-7)



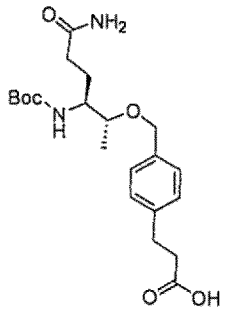
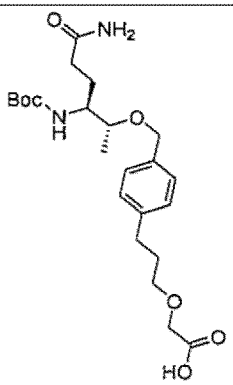
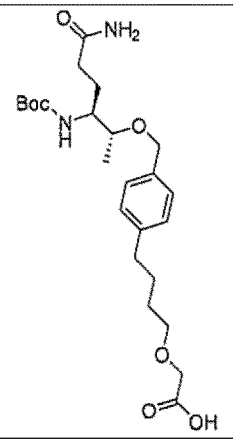
中間物G-4-7

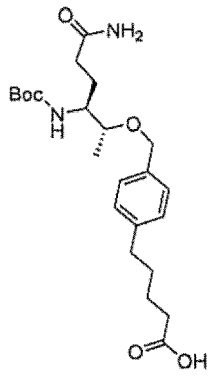
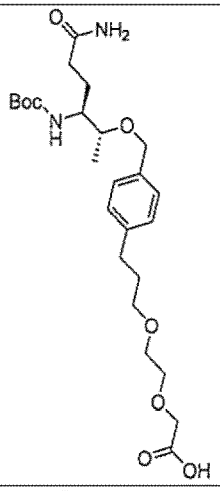
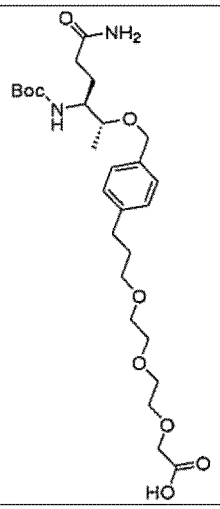
【1071】 在25℃下在氮氣氛圍下將2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]乙酸第三丁酯(270 mg，0.60 mmol)於DCM (3.00 mL)中之溶液用TFA (3.00 mL)處理20分鐘。減壓濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於DMSO (5.00 mL)及TEA (1.00 mL)中。在25℃下在氮氣氛圍下向溶液中添加Boc_2O (196 mg，0.90 mmol)。將所得混合物在25℃下在氮氣氛圍下攪拌30分鐘。所得混合物係藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash ™ C18-I，20-40 μm，330 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L AcOH)；溶離劑B：ACN；梯度：30%-50% B於20分鐘內；流動速率：80 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份係在45% B處收集且減壓濃縮，獲得呈淡黃色油狀之標題化合物(150 mg，63%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.26 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.22-7.20 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.61 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.51-4.40 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.49-3.38 (m, 2H), 2.14-1.95 (m, 2H, 1.79 (dddd, J = 13.4, 9.8, 6.1, 3.0 Hz, 1H), 1.50 (td, J =

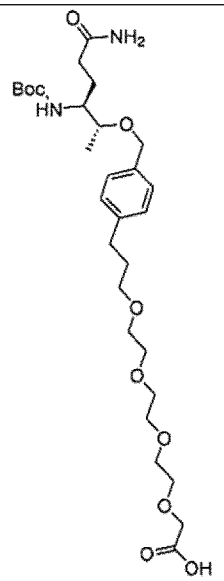
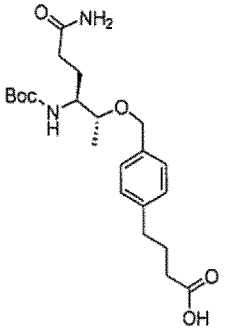
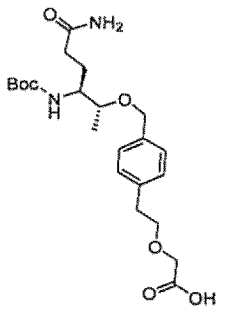
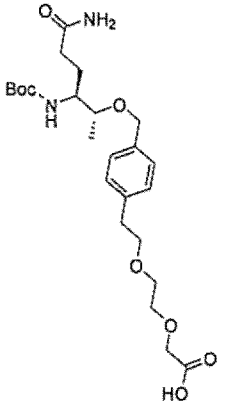
9.3, 8.9, 5.0 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)；MS (ESI, m/z): $[(M+1)]^+$ = 395.30。

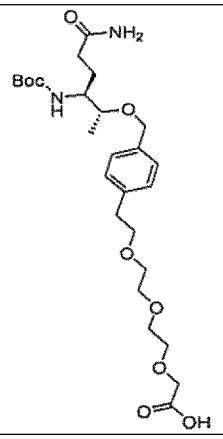
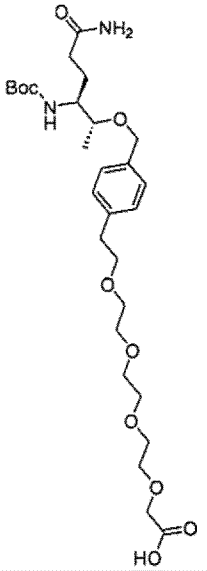
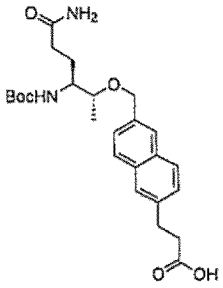
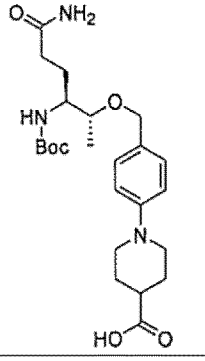
【1072】根據用於中間物G-4-7之以上程序製備**表40**中之以下中間物。

表40.根據以上程序製備之中間物的表徵資料。

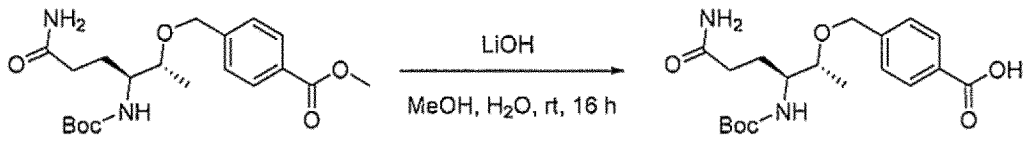
中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M+1)]^+$	^{1}H-NMR
G-4-8		3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙酸	409.2	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.68-3.53 (m, 2H), 2.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.27 (td, J = 8.0, 4.7 Hz, 2H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
G-4-9		[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙氧基]乙酸	453.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 7.9, 5.6 Hz, 3H), 7.16 (dd, J = 8.0, 5.9 Hz, 2H), 6.72-6.55 (m, 2H), 4.50-4.37 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.52-3.36 (m, 4H), 2.62 (td, J = 8.0, 5.6 Hz, 2H), 2.09-2.07 (m, 3H), 1.91 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.06 (t, J = 5.5 Hz, 3H)。
G-4-10		[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙氧基]乙酸	467.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 7.34-7.08 (m, 5H), 6.69-6.59 (m, 2H), 4.43 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.49-3.35 (m, 4H), 2.57 (q, J = 6.0, 3.5 Hz, 2H), 2.13-1.96 (m, 3H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.60 (s, 2H), 1.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.46-1.32 (m, 9H), 1.06 (d, J = 6.0, 3H)。

G-4-11		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊酸	437.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (s, 1H), 7.27-7.17 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.51-4.37 (m, 2H), 3.41 (h, J = 7.4, 6.0 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.22 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.13-1.95 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.68-1.35 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
G-4-12		(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙氧基]乙氧基)乙酸	497.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.73-6.57 (m, 2H), 4.50-4.37 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.60 (dd, J = 5.9, 3.7 Hz, 2H), 3.50 (dd, J = 5.9, 3.6 Hz, 2H), 3.39-3.37 (m, 5H), 2.60 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
G-4-13		[2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]乙酸	541.4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.86 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.79 (dd, J = 6.3, 3.1 Hz, 2H), 3.76-3.66 (m, 5H), 3.63-3.54 (m, 3H), 3.48 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.92 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

G-4-14		15-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]-3,6,9,12-四氧雜十五烷酸	585.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.49-4.38 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.62-3.44 (m, 12H), 3.41-3.36 (m, 3H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.10-1.96 (m, 3H), 1.82-1.75 (m, 3H), 1.48 (s, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
G-4-15		4-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丁酸	423.2	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.12 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.88 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.71-4.50 (m, 1H), 4.38 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.71-3.55 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.74-2.62 (m, 3H), 2.39-2.25 (m, 5H), 2.10-1.96 (, 3H), 1.46 (d, J = 6.0 Hz, 9H)。
G-4-16		[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]乙氧基]乙酸	439.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (s, 1H), 7.33-7.12 (m, 4H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.49-4.38 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.66 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.48-3.36 (m, 3H), 2.82 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.21-1.89 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.06 (d, J = 5.9 Hz, 3H)。
G-4-17		(2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]乙氧基]乙氧基)乙酸	483.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.30-7.13 (m, 4H), 6.75-6.53 (m, 2H), 4.52-4.35 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.63-3.49 (m, 6H), 3.48-3.34 (m, 2H), 2.80 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.03 (dd, J = 12.8, 7.0 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.56-1.43 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

G-4-18		[2-(2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]乙氧基]乙氧基)乙氧基]乙酸	527.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 4H), 6.66-6.61 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.19-3.88 (m, 2H), 3.79-3.47 (m, 8H), 2.84 (s, 2H), 2.81-2.78 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 1.79 (s, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.06 (s, 3H)。
G-4-19		14-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]-3,6,9,12-四氧雜十四烷酸	571.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 (s, 1H), 7.30-7.15 (m, 4H), 6.73-6.55 (m, 2H), 4.50-4.39 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.65-3.53 (m, 4H), 3.53 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 10H), 3.47-3.36 (m, 2H), 2.79 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.79 (dt, J = 6.7, 3.6 Hz, 1H), 1.55-1.43 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。
G-4-28		3-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)萘-2-基]丙酸	459.2	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (m, 3H), 7.67 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.65-3.54 (m, 2H), 3.09 (q, J = 5.7, 3.7 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.27 (td, J = 9.5, 6.0 Hz, 2H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.22 (d, J = 5.9 Hz, 3H)。
G-4-43		1-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]哌啶-4-甲酸	464.58	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.41-4.29 (m, 2H), 3.61 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 2.73 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.63-2.55 (m, 4H), 1.89 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.71-1.56 (m, 2H), 1.46 (s, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.28-1.23 (m, 4H), 1.04 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.90-0.82 (m, 1H)

4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯甲酸(中間物G-4-20)

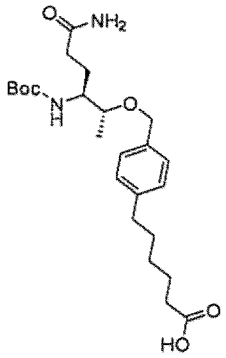
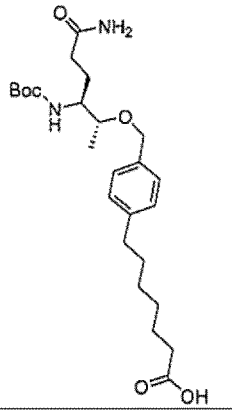
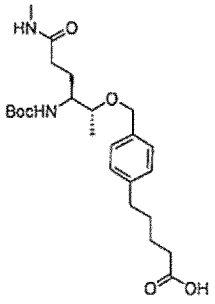
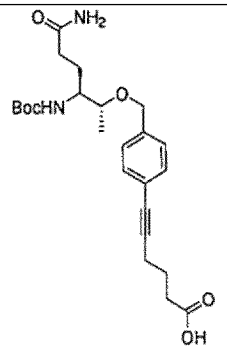


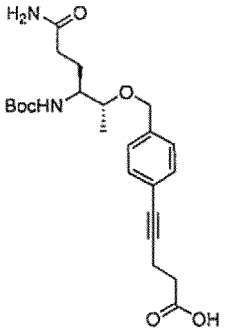
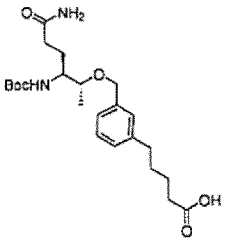
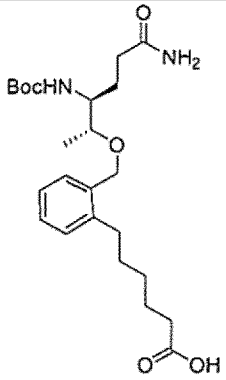
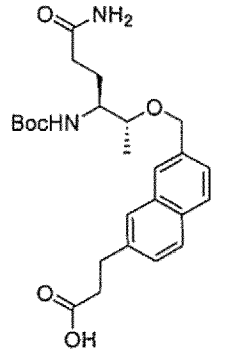
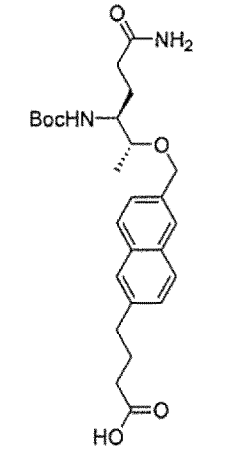
中間物G-4-20

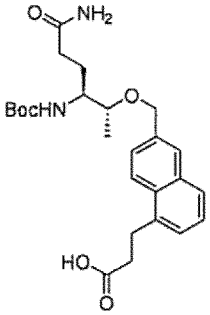
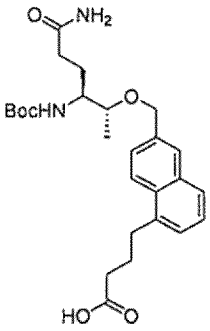
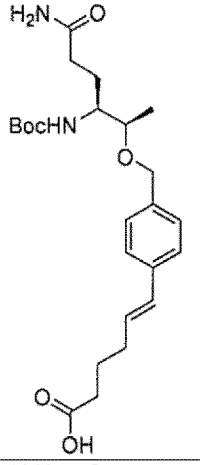
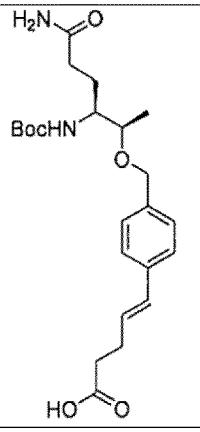
【1073】 在室溫下向4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯甲酸甲酯(215 mg，0.55 mmol)於MeOH (9.00 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (131 mg，5.45 mmol)於H_2O (3.00 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物16小時。在0℃下將混合物用AcOH酸化至pH=6且藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash ™ C18-I，20-40 μm，120 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L AcOH)；溶離劑B：ACN；梯度：20%-40% B於20分鐘內；流動速率：50 mL/min；偵測器：UV 220/200 nm；所需溶離份係在32% B處收集且減壓濃縮，獲得呈白色固體狀之標題化合物(190 mg，92%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.70-6.61 (m, 2H), 4.56 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.65-3.37 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.50 (s, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.09 (d, J = 5.8 Hz, 3H)；MS (ESI, *m/z*): $[(M + 23)]^+$ = 403.20。

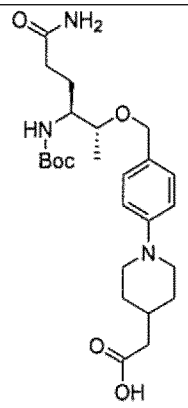
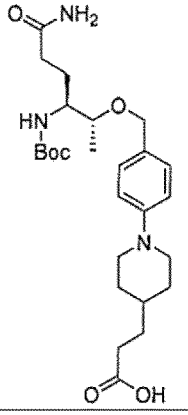
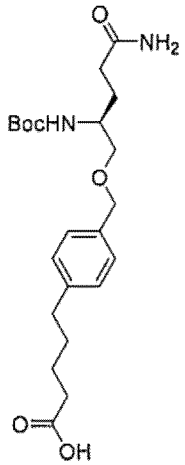
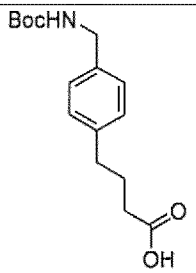
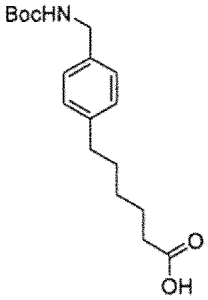
【1074】 根據製備中間物G-4-20之以上程序製備**表41**中之以下中間物。

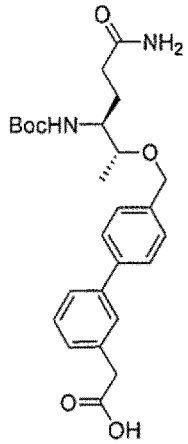
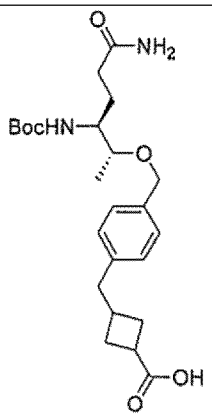
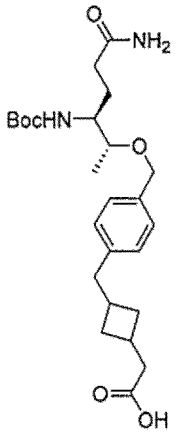
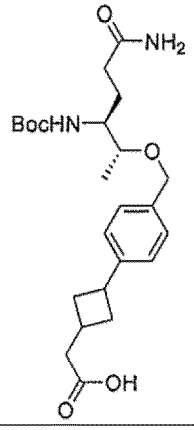
表41.根據上文製備之中間物的表徵資料。

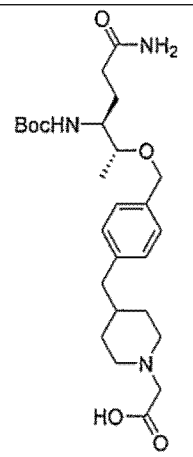
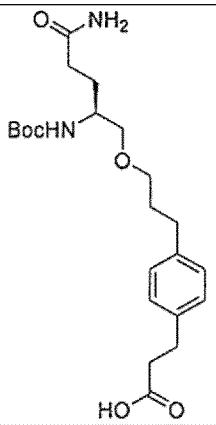
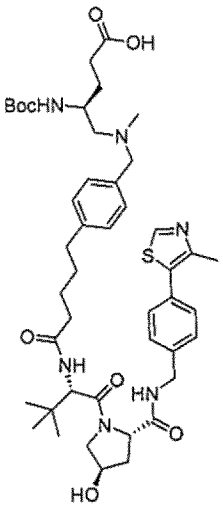
中間物	結構	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-NMR
G-4-21		6-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]己酸	451.3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.52 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.65 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.39-2.22 (m, 4H), 1.91 (s, 1H), 1.66 (t, J = 7.4 Hz, 5H), 1.46 (s, 9H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
G-4-22		7-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]庚酸	465.3	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.61-3.50 (m, 2H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.32-2.20 (m, 4H), 2.00 (s, 1H), 1.62 (q, J = 8.6, 7.1 Hz, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.42-1.27 (m, 4H), 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。
G-4-23		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-(甲基胺甲醯基)戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊酸	451.3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.68-4.29 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.55 (q, J = 5.1, 4.6 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.65 (q, J = 5.4, 4.1 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.33-2.14 (m, 2H), 1.97 (q, J = 7.9, 7.2 Hz, 1H), 1.75-1.60 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
G-4-24		6-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]己-5-炔酸	447.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (br, 1H), 7.38-7.27 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.54-4.42 (m, 2H), 3.41 (dd, J = 14.9, 8.7 Hz, 2H), 2.50-2.30 (m, 4H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.77 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

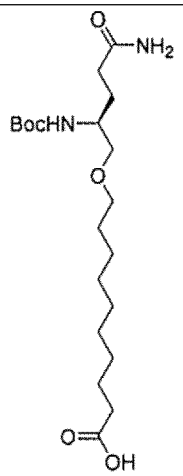
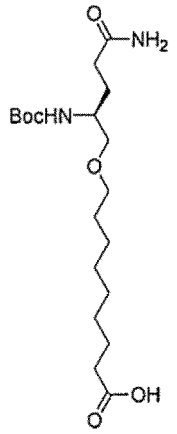
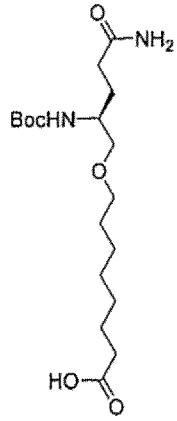
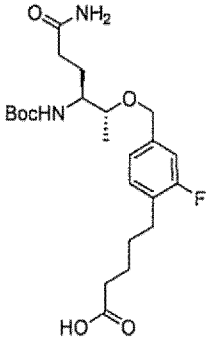
G-4-25		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊-4-炔酸	433.2	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.28 (m, 4H), 4.58 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.58 (ddd, J = 10.8, 5.2, 3.2 Hz, 1H), 3.56-3.46 (m, 1H), 2.70 (td, J = 7.0, 1.4 Hz, 2H), 2.60 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 2H), 2.25 (tdd, J = 14.8, 11.8, 7.8 Hz, 2H), 2.08-1.92 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
G-4-26		5-[3-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊酸	437.3	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.30-7.06 (m, 4H), 4.63-4.41 (m, 2H), 3.75-3.44 (m, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.43-2.15 (m, 4H), 1.98 (ddd, J = 16.5, 8.8, 3.0 Hz, 1H), 1.76-1.54 (m, 5H), 1.46 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
G-4-27		6-[2-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]己酸	451.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (br, 1H), 7.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20-7.05 (m, 4H), 6.71-6.57 (m, 2H), 4.55-4.40 (m, 2H), 3.45 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.59 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.21 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.04 (tt, J = 16.3, 6.9 Hz, 2H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.55-1.40 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 1.08 (d, J = 5.5 Hz, 3H)。
G-4-44		3-[7-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)萘-2-基]丙酸	459.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (s, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.73-6.61 (m, 2H), 4.67-4.59 (m, 2H), 3.48-3.44 (m, 2H), 3.01-2.97 (m, J = 7.6 Hz, 2H), 2.63 (m, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.10 (d, J = 5.9 Hz, 3H)
G-4-45		4-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)萘-2-基]丁酸	473.15	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.83-7.75 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.65-3.52 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.40-2.18 (m, 4H), 2.08-1.95 (m, 3H), 1.65 (dtd, J = 14.9, 9.6, 5.8 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.22 (d, J = 5.9 Hz, 3H)

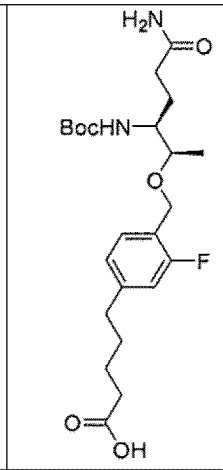
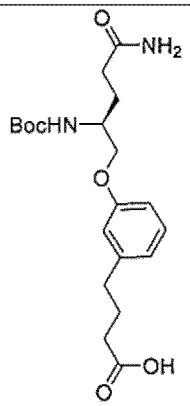
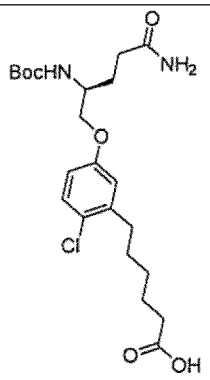
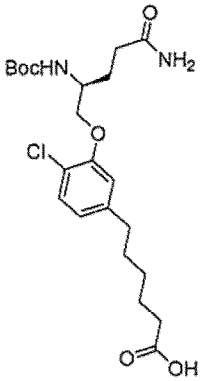
G-4-46		3-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)萘-1-基]丙酸	459.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.72-6.63 (m, 2H), 4.71-4.60 (m, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.34-3.25 (m, 2H), 2.64 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.11 (d, J = 5.8 Hz, 3H)
G-4-47		4-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)萘-1-基]丁酸	473.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.72-6.61 (m, 2H), 4.71-4.59 (m, 2H), 3.47 (dq, J = 11.8, 6.6, 6.0 Hz, 2H), 3.05 (dd, J = 9.0, 6.7 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 3H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.11 (d, J = 5.8 Hz, 3H)。
G-4-48		(5*E*)-6-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]己-5-烯酸	$[(M + Na)]^+$ = 472.15	不經進一步純化即用於下一步驟
G-4-49		(4*E*)-5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊-4-烯酸	435.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.62 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.32-6.22 (m, 1H), 4.50-4.39 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.42-2.38 (m, 3H), 2.14-1.97 (m, 1H), 1.81-1.77 (s, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.22-1.20 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.1 Hz, 3H)

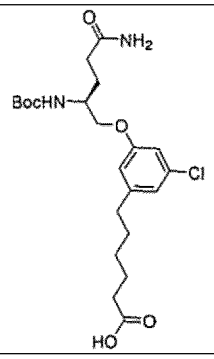
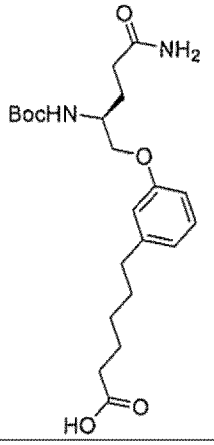
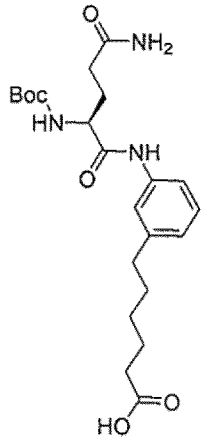
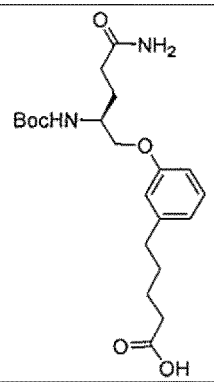
G-4-50		[1-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]哌啶-4-基]乙酸	478.30	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.29-7.20 (m, 2H), 7.02-6.93 (m, 2H), 4.50 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.60-3.45 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.33-2.17 (m, 4H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 3H), 1.63-1.56 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (dd, J = 12.1, 3.6 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H)
G-4-51		3-[1-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]哌啶-4-基]丙酸	[(M - 1]$^-$ = 490.30	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.29-7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.46 (dd, J = 16.0, 32 Hz, 2H) 3.73-3.63 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 2.68 (t, J = 12.0, 2H), 2.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.32-2.16 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.62 (q, J = 7.3 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.41-1.31 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H)
G-4-52		5-(4-[[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]甲基]苯基)戊酸	423.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.56 (dq, J = 9.5, 4.5 Hz, 1H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.34-3.23 (m, 2H), 2.57 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.62-1.43 (m, 3H), 1.38 (s, 9H)
G-4-53		4-(4-[[(第三丁氧基羰基)胺基]甲基]苯基)丁酸	[(M - 1)]$^-$ = 292.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), 7.36 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 4H), 4.09 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.77 (p, J = 7.5Hz, 2H), 1.39 (s, 9H)。
G-4-54		6-(4-[[(第三丁氧基羰基)胺基]甲基]苯基)己酸	322.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (s, 1H), 7.33 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 4H), 4.08 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.19 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.80-1.46 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.30-1.25 (m, 2H)。

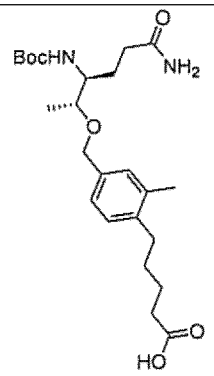
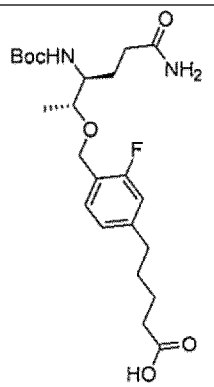
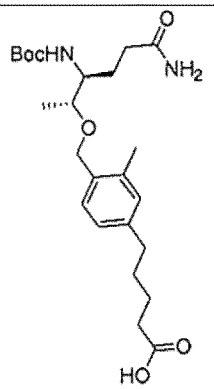
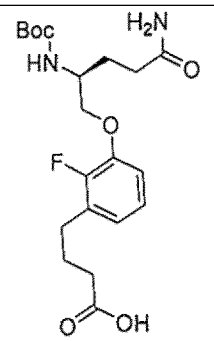
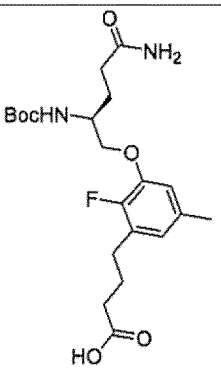
G-4-55		[4'-([[(2*R*, 3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-[1,1'-聯苯]-3-基]乙酸	471.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.25 (dt, J = 9.2, 2.3 Hz, 2H), 6.73-6.61 (m, 2H), 4.60-4.48 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.49-3.42 (m, 3H), 2.06-2.04 (m, 2H), 1.83-1.81 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.09 (d, J = 5.9 Hz, 3H)
G-4-56		3-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]甲基]環丁烷-1-甲酸	449.25	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.90 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.67-4.55 (m, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.73-3.48 (m, 2H), 3.00 (p, J = 9.1 Hz, 1H), 2.84-2.66 (m, 2H), 2.61-2.20 (m, 5H), 2.14-1.89 (m, 3H), 1.67 (dd, J = 28.1, 13.7 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.21 (d, J = 6.1 Hz, 3H)
G-4-57		(3-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]甲基]環丁基)乙酸	463.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 3H), 7.10 (dd, J = 10.7, 7.9 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 2H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 1H), 2.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 4H), 2.18-2.04 (m, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.90-1.66 (m, 2H), 1.56-1.42 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.05 (s, 3H)
G-4-58		[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]環丁基]乙酸	449.15	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27-7.17 (m, 2H), 4.61-4.44 (m, 2H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 1H), 2.77-2.51 (m, 3H), 2.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.39-2.14 (m, 4H), 2.07-1.93 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.18 (s, 3H)

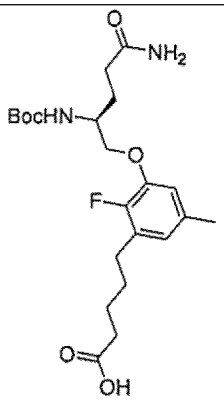
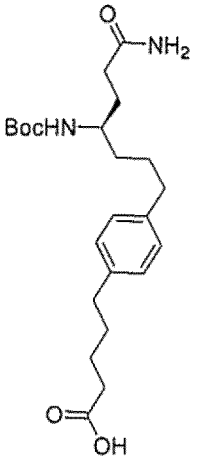
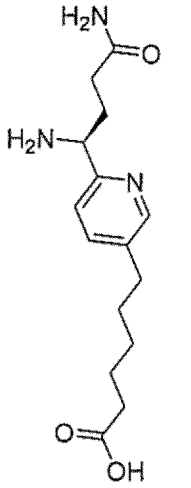
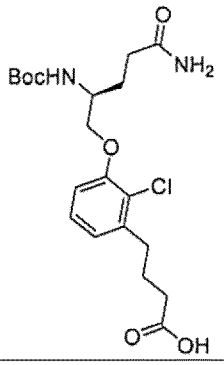
G-4-59		(4-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]甲基]哌啶-1-基)乙酸	492.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25-7.23 (m, 3H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.62 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.48-4.38 (m, 2H), 4.08 (d, J = 20.1 Hz, 1H), 3.45-3.38 (m, 2H), 3.1-3.19 (m, 3H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.69-1.56 (m, 4H), 1.52-1.41 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H)
G-4-60		3-(4-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]丙基]苯基)丙酸	422.522	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.25-7.22 (m, 1H), 7.22-7.10 (m, 4H), 4.27 (dd, J = 6.3, 1.7 Hz, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.51-3.35 (m, 4H), 2.95-2.87 (m, 3H), 2.71-2.56 (m, 4H), 2.31-2.26 (m, 3H), 1.96-1.81 (m, 3H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)
G-4-61		(4*S*)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-([[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲基](甲基)胺基)戊酸	849.30	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.38 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.82 (dd, J = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.32-2.29 (m, 3H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.85 (dd, J = 14.0, 6.3 Hz, 1H), 1.70-1.58 (m, 5H), 1.48 (s, 9H), 1.05 (s, 9H)

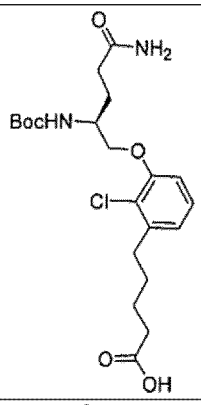
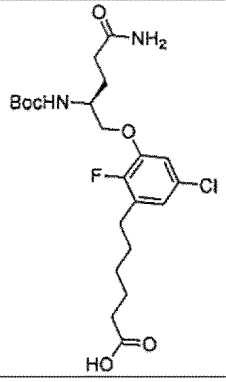
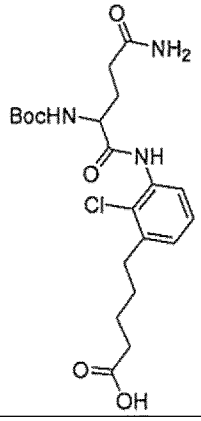
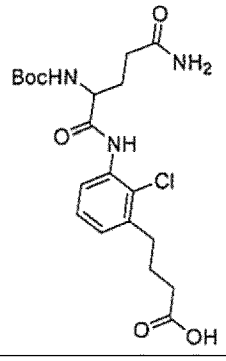
G-4-62		10-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]癸酸	[(M - H)]$^-$ = 401.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.78-6.52 (m, 1H), 3.53 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.29-3.13 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.85-1.56 (m, 1H), 1.48 (q, *J* = 7.2 Hz, 5H), 1.38 (s, 8H), 1.31-1.21 (m, 15H)。
G-4-63		9-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]壬酸	389.35	(400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 11.95 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.52 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.51-3.48 (m,1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.28-3.14 (m, 2H), 2.21-2.15 (m, 6H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.79 (dt, *J* = 14.2, 6.8 Hz, 2H), 1.73-1.60 (m, 1H), 1.56-1.43 (m, 7H), 1.37 (s, 9H)。
G-4-64		(*S*)-8-((5-胺基-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-側氧基戊基)氧基)辛酸	376.20	(400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 7.23 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.63-6.48 (m, 1H), 3.53 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.45-3.13 (m, 4H), 2.27-1.98 (m, 4H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.32-1.21 (m, 8H)
G-4-65		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-2-氟苯基]戊酸	455.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.08 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 6.71-6.61 (m, 2H), 4.51-4.39 (m, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.41 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.59 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.84-1.68 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H)

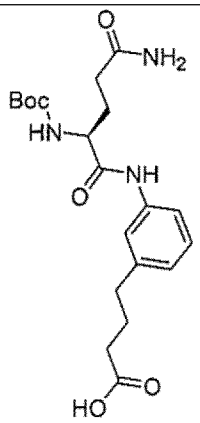
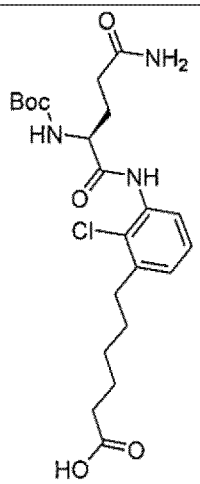
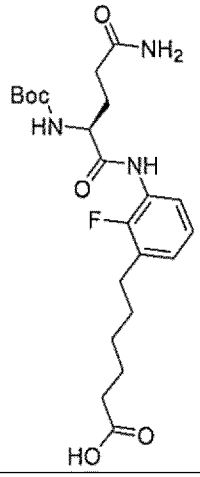
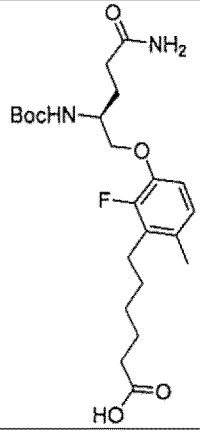
G-4-66		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-3-氟苯基]戊酸	455.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 3.51-3.40 (m, 3H), 2.58 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.22 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.14-1.92 (m, 3H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.63-1.43 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.06 (d, J = 5.5 Hz, 3H)
G-4-67		4-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]丁酸	395.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 9.0, 7.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.79-6.70 (m, 4H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.66-3.57 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.21 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.87-1.73 (m, 3H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)
G-4-87		6-[5-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯苯基]己酸	457.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.85-6.69 (m, 2H), 3.85-3.83 (m, 2H), 3.73-3.69 (m, 1H), 2.64-2.62 (m, 2H), 2.19-2.17(m, 4H), 2.11-2.09 (m, J = 7.8 Hz, 2H), 1.63-1.52 (m, 5H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.25 (s, 9H)
G-4-88		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-4-氯苯基]己酸	457.30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.83-6.72 (m, 1H), 6.73-6.53 (m, 1H), 3.94-.91 (m, 2H), 2.57-2.35 (m, 2H), 2.22-2.19 (m, 8H), 2.14-1.96 (m, 2H), 1.64-1.44 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 0.92-0.80 (m, 2H)

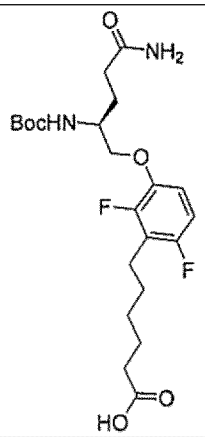
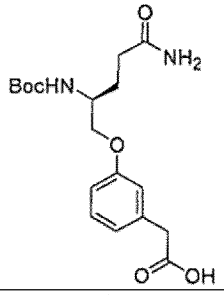
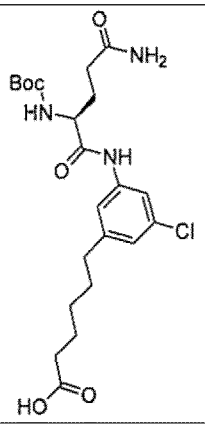
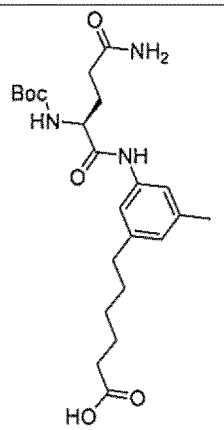
G-4-89		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-5-氯苯基]己酸	457.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01(s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.88-6.79 (m, 3H), 6.77-6.72 (m, 2H), 4.48-4.34 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 2.19 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.62-1.46 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.30-1.24 (m, 2H)
G-4-90		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]己酸	423.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76-6.72 (m, 4H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.73-3.69 (m, 1H), 2.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 5H), 1.40 (s, 9H), 1.32-1.22 (m, 2H)
G-4-91		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]苯基]己酸	436.30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.31-7.13 (m, 2H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 2.22-2.05 (m, 4H), 1.97-1.67 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 1.35-1.20 (m, 3H)
G-4-92		5-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]戊酸	409.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76-6.72 (m, 4H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 1H), 2.55 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.28-2.07 (m, 4H), 1.67-1.43 (m, 6H), 1.39 (s, 9H)

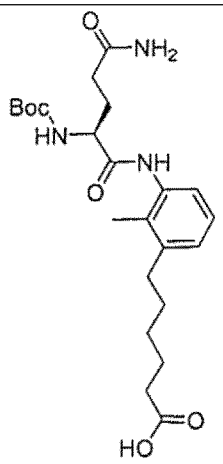
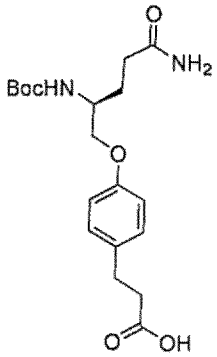
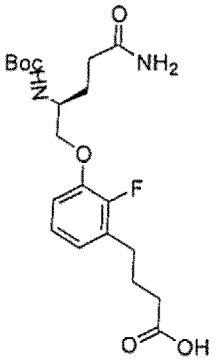
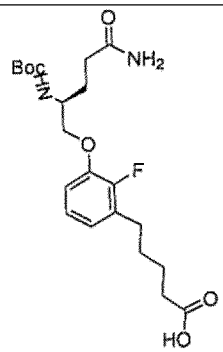
G-4-93		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-2-甲基苯基]戊酸	451.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.09-7.06 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.44-4.34 (m, 2H), 3.50-3.35 (m, 2H), 2.56-2.54 (m, 3H), 2.27-2.23 (m, 6H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.60-1.43 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.05 (d, J = 6.1 Hz, 3H)
G-4-94		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-3-氟苯基]戊酸	455.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.59-4.38 (m, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H), 2.59 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.13-1.93 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.63-1.43 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.35 (s, 1H), 1.07 (d, J = 5.6 Hz, 3H)
G-4-95		5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-3-甲基苯基]戊酸	451.15	(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 4.61-4.44 (m, 2H), 3.60-3.53 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.37-2.17 (m, 7H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3H)
G-4-113		4-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]丁酸	413.30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.88-6.79 (m, 2H), 6.76-6.74 (m, 1H), 3.93 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.75-3.70 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.26-2.21 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 3H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)
G-4-114		4-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟-5-甲基苯基]丁酸	427.10	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.62-6.57 (m, 1H), 3.88 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.77-3.65 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.47 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.25 (p, J = 3.6 Hz, 2H)

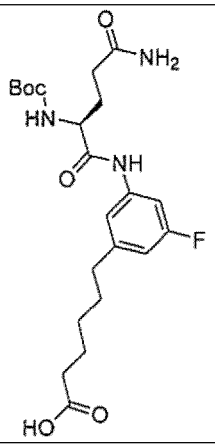
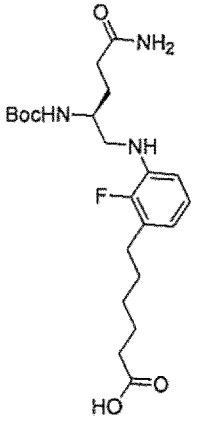
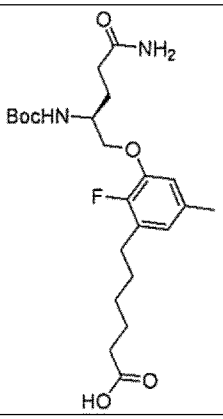
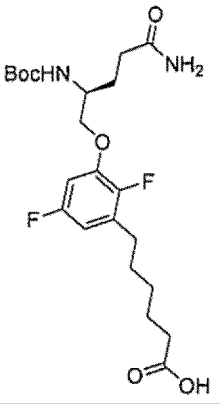
G-4-115		5-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟-5-甲基苯基]戊酸	441.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.87-6.77 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.61 (dd, J = 6.1, 2.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.56-1.44 (m, 8H), 1.39 (s, 9H)
G-4-116		5-[4-[(4*R*)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-6-胺甲醯基己基]苯基]戊酸	421.30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (s, 4H), 6.69 (s, 1H), 6.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.46-3.48 (m, 1 H), 2.64-2.55 (m, 3 H), 2.23 (s, 2H), 2.03 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.53 (s, 11H), 1.39 (s, 9H)
G-4-117		6-[6-[(1*S*)-1-胺基-3-胺甲醯基丙基]吡啶-3-基]己酸	294.15	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40-8.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67-7.64 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 2.72-2.67 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.21-2.17 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.13-1.90 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.36-1.28 (m, 2H)
G-4-118		4-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯苯基]丁酸	429.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.93 (d, J = 6.2 Hz,2H), 3.77 (s, 1H), 2.29-2.08 (m, 5H), 1.85-1.73 (m, 3H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.50-1.46 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)

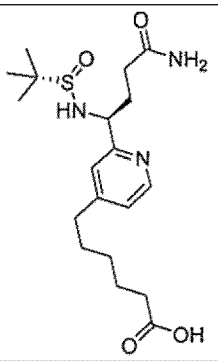
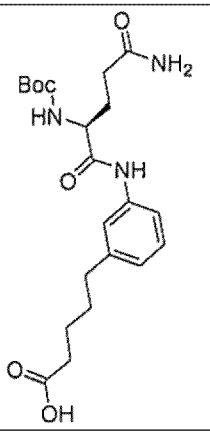
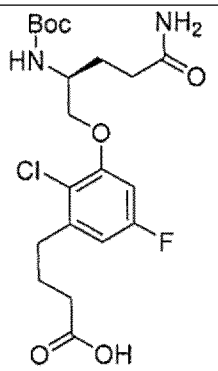
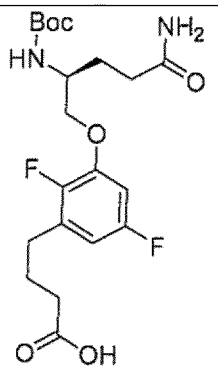
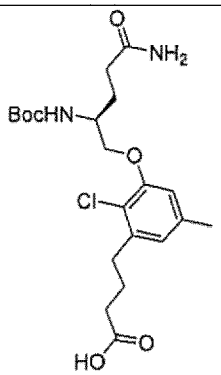
G-4-119		5-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯苯基]戊酸	443.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.92 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.82-3.72 (m, 1H), 2.69 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.90-1.72 (m, 2H), 1.68-1.49 (m, 4H), 1.39 (s, 9H)
G-4-120		-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-5-氯-2-氟苯基]己酸	475.15	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.01-3.86 (m, 2H), 3.74-3.71 (m, 1H), 2.57 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.13-2.09 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 9H), 1.39 (s, 9H)
G-4-121		5-(3-[2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]-2-氯苯基)戊酸	456.10	(400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.00 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68-7.51 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 2.72 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 2H), 1.87-1.73 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 5H), 1.41 (s, 9H)
G-4-122		4-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]-2-氯苯基]丁酸	442.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.27 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 2.01-1.97 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 3H), 1.41 (s, 9H)

G-4-123		4-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]苯基]丁酸	408.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91-6.86 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.03 (q, J = 8.6, 8.1 Hz, 1H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.23-2.21 (m, 2H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 3H), 1.39 (s, 9H)
G-4-124		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]-2-氯苯基]己酸	470.20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18-6.95 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 2.62 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.24-2.15 (m, 3H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 4H), 1.40-1.29 (m, 12H)
G-4-125		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]-2-氟苯基]己酸	454.20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 2.72 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.29-2.11 (m, 5H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 5H), 1.42 (s, 9H)
G-4-126		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟-6-甲基苯基]己酸	455.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.87 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.74-3.70 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.65-1.43 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.35-1.31 (m, 2H)

G-4-127		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2,6-二氟苯基]己酸	459.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.98-3.87 (m, 2H), 3.73-3.69 (m, 1H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.19 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.61-1.55 (m, 1H), 1.56-1.46 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.32-1.28 (m, 2H)
G-4-128		[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]乙酸	367.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.30 (s, 1H), 7.35-7.10 (m, 2H), 6.92-6.68 (m, 5H), 3.90-3.77 (m, 2H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.21-2.05 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)
G-4-129		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]-5-氯苯基]己酸	[(M - 1)]$^-$ = 468.25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.01 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.01-1.88 (m, 4H), 1.62-1.42 (m, 5H), 1.36 (s, 9H), 1.33-1.19 (m, 4H)
G-4-130		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]-5-甲基苯基]己酸	450.20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.32-7.22 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.84-6.72 (m, 2H), 4.03 (q, J = 7.5, 7.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.24-2.06 (m, 4H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.62-1.48 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.38-1.29 (m, 2H)

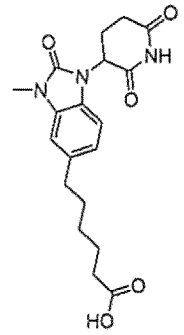
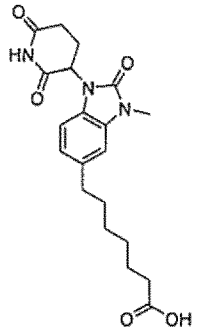
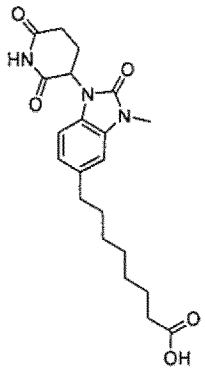
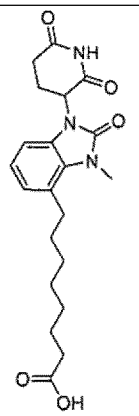
G-4-131		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]-2-甲基苯基]己酸	450.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22-7.12 (m, 1H), 7.12-6.94 (m, 3H), 6.89-6.74 (m, 1H), 4.07 (q, J = 7.6, 7.2 Hz, 1H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.20 (q, J = 6.9, 6.5 Hz, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.62-1.44 (m, 5H), 1.41 (s, 9H), 1.37-1.29 (m, 1H)
G-4-132		3-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]丙酸	381.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.82-6.78 (m, 2H), 6.75 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 2H), 3.84 (qd, J = 9.6, 5.9 Hz, 2H), 3.72 (tt, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)
G-4-133		4-[3-[(2S)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]丁酸	413.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.85-6.78 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.74-3.72 (m, 1H), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 3H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)
G-4-134		5-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]戊酸	427.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.84-6.82 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.75-3.71 (m, 1H), 2.59 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 5H), 1.39 (s, 9H)

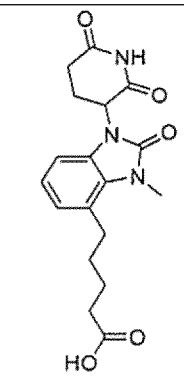
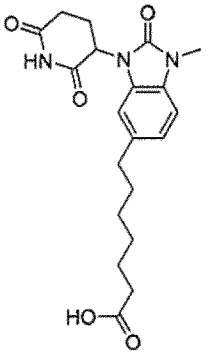
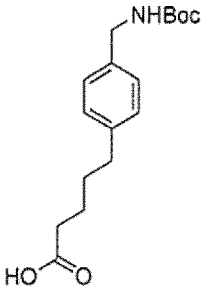
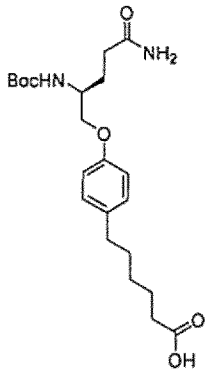
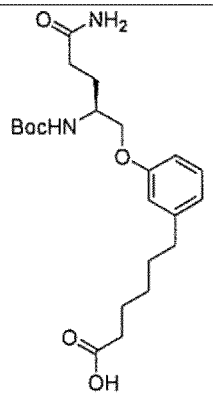
G-4-135		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]-5-氟苯基]己酸	454.25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 (s, 1H), 7.46 (dt, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24-7.08 (m, 2H), 6.92-6.58 (m, 2H), 4.03 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 2.57-2.55 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 4H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.61-1.49 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.35-1.12 (m, 3H)
G-4-136		6-[3-([2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁基]胺基)-2-氟苯基]己酸	441.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.86 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.60 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.13 -2.99 (m, 1H), 3.06-3.02 m, 2H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.54-1.50 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 1.33-1.29 (m, 3H)
G-4-137		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟-5-甲基苯基]己酸	455.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 12.3, 8.1 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.62 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.77-3.67 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (t, J = 7.3 Hz, 2H) ,1.86-1.74 (m, 1H),1.66-1.58 (m, 1H), 1.55-1.49 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.36-1.22 (m, 4H)
G-4-138		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2,5-二氟苯基]己酸	459.20	(400 MHz, CD3OD) δ 6.80-6.73 (m, 1H), 6.61-6.53 (m, 1H), 4.00 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.94-3.86 (m, 1H), 2.69-2.54 (m, 2H), 2.43-2.26 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.46-1.34 (m, 2H)

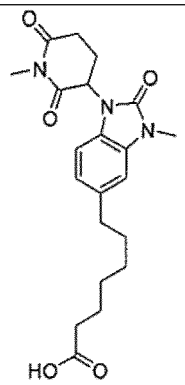
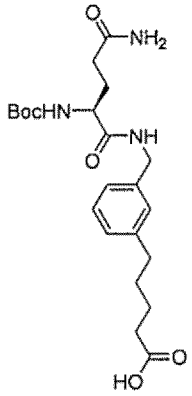
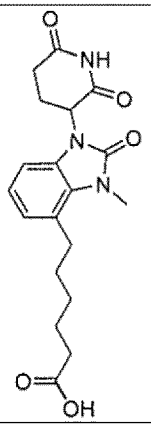
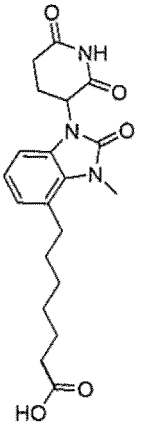
G-4-139		6-[2-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]丙基]吡啶-4-基]己酸	398.20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42-8.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 6.8 (s,1H), 5.76-5.73 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.27-4.21 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.73-2.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.25-1.98 (m, 5H), 1.95-1.78 (m, 1H), 1.66 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.54 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.49-1.27 (m, 3H), 1.10 (s, 9H)
G-4-140		5-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]苯基]戊酸	422.25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 2.30-2.05 (m, 6H), 1.98-1.74 (m, 3H), 1.62-1.52 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)
G-4-145		4-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯-5-氟苯基]丁酸	447.10	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 6.87-6.72 (m, 3H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.81 (q, J = 7.4 Hz, 3H), 1.63 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H)
G-4-146		4-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2,5-二氟苯基]丁酸	431.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (s, 1H), 6.97 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.71-6.65 (m, 1H), 3.94 (p, J = 9.7 Hz, 2H), 2.60-2.57 (m, 2H), 2.22-2.17 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 3H), 1.53-1.50 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)
G-4-147		4-[3-[(2S)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯-5-甲基苯基]丁酸	443.05	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.90-6.65 (m, 3H), 3.91 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.85-3.65 (m, 1H), 2.66 (dd, J = 8.7, 6.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.18-2.10 (m, 2H), 1.92-1.70 (m, 4H), 1.69-1.56 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)

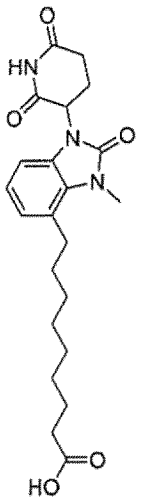
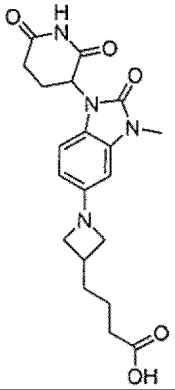
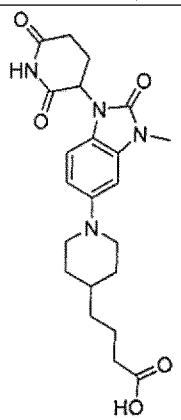
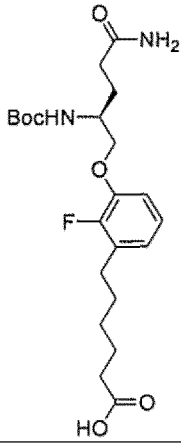
【1075】 根據製備中間物B之步驟4製備**表42**中之以下中間物。

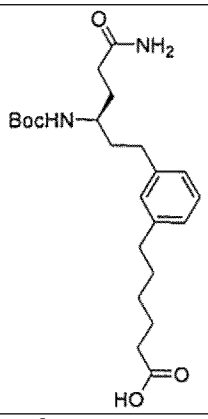
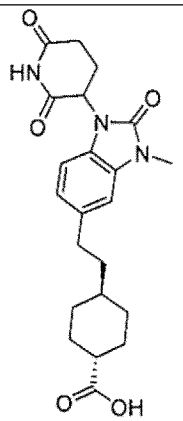
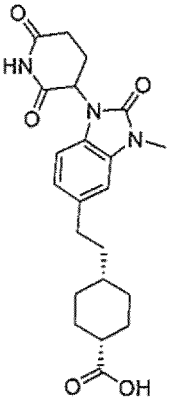
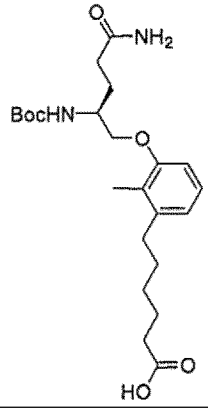
表42.根據上文製備之中間物的表徵資料。

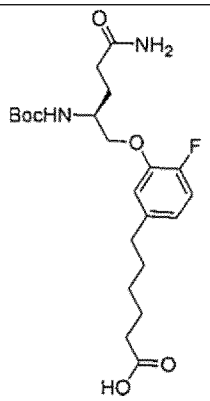
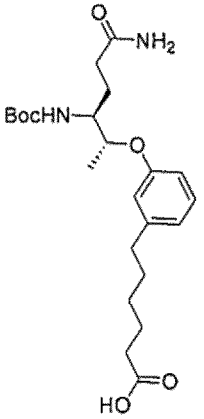
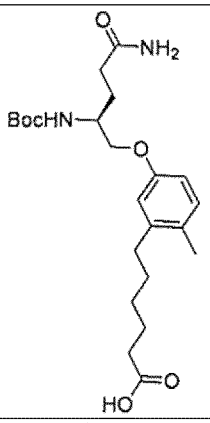
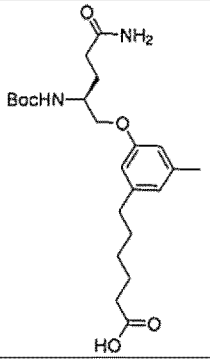
中間物	結構	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H NMR
G-4-29		6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己酸	374.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (br, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.07-6.96 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.90 (ddd, J = 15.0, 12.3, 6.9 Hz, 1H), 2.77-2.57 (m, 4H), 2.21 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 4H), 1.36-1.23 (m, 2H)
G-4-30		7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚酸	388.1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (br, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.07-6.96 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.90 (ddd, J = 16.5, 13.0, 5.2 Hz, 1H), 2.77-2.56 (m, 4H), 2.20 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.07-1.93 (m, 1H), 1.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.39-1.22 (m, 4H)。
G-4-31		8-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]辛酸	402.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (br, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.91 (ddd, J = 17.0, 12.9, 5.2 Hz, 1H), 2.72 (td, J = 13.0, 4.4 Hz, 1H), 2.67-2.53 (m, 4H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 1.49 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.35-1.15 (m, 7H)。
G-4-32		8-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]辛酸	402.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (br, 1H), 11.10 (s, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.91-6.83 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.97-2.80 (m, 2H), 2.78-2.58 (m, 2H), 2.20 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.58 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.50 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.41-1.33 (m, 7H)。

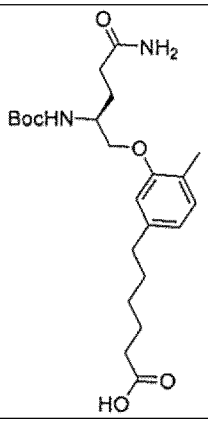
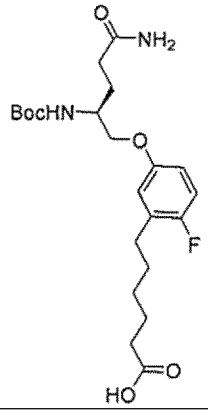
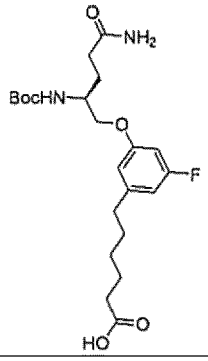
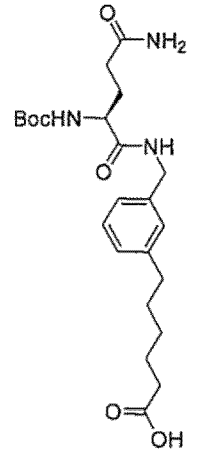
G-4-33		5-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]戊酸	360.1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (br, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.98-2.85 (m, 3H), 2.79-2.57 (m, 2H), 2.27 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.62 (s, 4H)。
G-4-68		7-[3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚酸	388.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.18 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.47 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.38-1.21 (m, 5H)
G-4-69		5-(4-[[(第三丁氧基羰基)胺基]甲基]苯基)戊酸	308.18	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 4H), 4.08 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.21 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.61-1.45 (m, 4H), 1.39 (s, 9H)
G-4-70		6-[4-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]己酸	423.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 6.73 (s, 1H), 3.82 (qd, J = 9.6, 5.8 Hz, 2H), 3.70 (dp, J = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 2.26-2.02 (m, 6H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.68-1.45 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 1.27 (p, J = 7.7, 7.2 Hz, 2H)
G-4-71		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]己酸	423.22	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (s, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.78-6.69 (m, 4H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 1H), 2.17 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.12 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 2.09-2.05 (m, 3H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 5H), 1.39 (s ,9H), 1.32-1.25 (m, 3H)

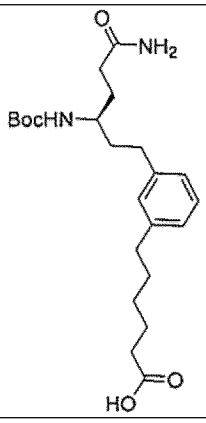
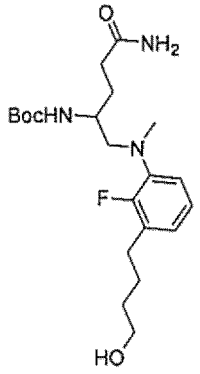
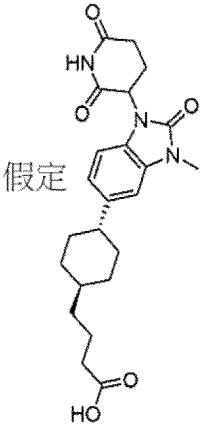
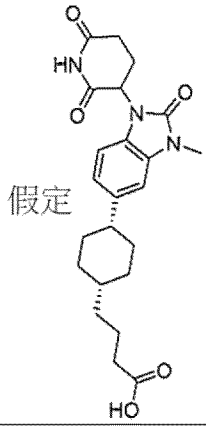
G-4-72		7-(3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)庚酸	402.10	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92-6.83 (m, 2H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.67 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 7H), 1.40-1.37 (m, 2H)
G-4-73		5-(3-[[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]甲基]苯基)戊酸	436.32	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11-7.01 (m, 3H), 6.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.26 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.20 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.61-1.44 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.33-1.13 (m, 2H)
G-4-74		6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]己酸	374.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.91-6.84 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.92-2.86 (m, 3H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.23 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.66-1.51 (m, 4H), 1.44-1.38 (m, 2H)
G-4-75		7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]庚酸	388.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.91-6.83 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.95-2.85 (m, 4H), 2.77-2.57 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 2H), 1.64-1.45 (m, 4H), 1.43-1.30 (m, 4H)

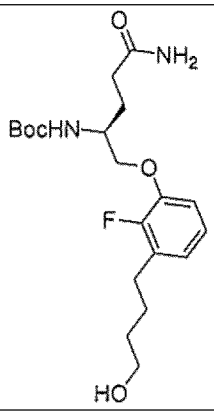
G-4-76		9-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]壬酸	416.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 5.2, 3.8 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.93-2.84 (m, 3H), 2.83-2.55 (m, 3H), 2.19 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42-1.30 (m, 4H), 1.30-1.25 (m, 4H)
G-4-77		4-[1-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]氮雜環丁烷-3-基]丁酸	401.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.56 (dd, J = 15.8, 8.8 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.81-2.56 (m, 4H), 2.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.07-1.90 (m, 1H), 1.-65-1.46 (m, 4H)。
G-4-78		4-[1-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌啶-4-基]丁酸	429.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 7.77-6.54 (m, 3H), 5.38 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.00-2.80 (m, 1H), 2.79-2.57 (m, 2H), 2.24 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.01 (dd, J = 9.6, 4.2 Hz, 1H), 1.97-1.75 (m, 3H), 1.71-1.37 (m, 6H), 1.34-1.27 (m, 2H)
G-4-79		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]己酸	441.51	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26 (s, 1H), 7.05-6.93 (m, 2H), 6.86-6.77 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.91 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.18 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.14 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.35-1.20 (m, 3H)

G-4-96		6-[3-[(3*R*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺甲醯基戊基]苯基]己酸	421.35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (s, 1H), 7.17 (dt, J = 14.7, 4.6 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.19 (t, J = 7.3 Hz,2H), 2.02 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.62-1.54 (m, 8H), 1.40 (s, 9H), 1.34-1.20 (m, 4H)
G-4-97		(1*r*,4*r*)-4-[2-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]乙基]環己烷-1-甲酸	414.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 3H), 2.22-2.07 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 4H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.36-1.27 (m, 1H), 1.28-1.14 (m, 3H)
G-4-98		(1*s*,4*s*)-4-[2-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]乙基]環己烷-1-甲酸	414.20	(400 MHz, 氯仿-d) δ 8.28 (s, 1H), 6.88 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.84 -2.59 (m, 4H), 2.26-2.17 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 4H), 1.70-1.51 (m, 5H), 1.29-1.25 (m, 2H)
G-4-99		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-甲基苯基]己酸	$[(M - 1)]^-$ = 435.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67-7.52 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.03 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.7, 3.7 Hz, 3H), 3.87-3.76 (m, 3H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.36-1.22 (m, 2H)

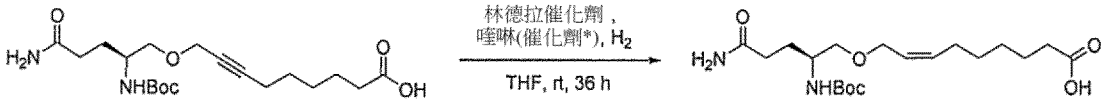
G-4-100		6-[4-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-3-氟苯基]己酸	$[(M-1)]^-$ = 439.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67-7.53 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.11-6.98 (m, 3H), 6.88-6.69 (m, 3H), 3.93 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.76-3.72 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 3H), 1.91-1.74 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 5H), 1.39 (s, 9H)
G-4-101		6-(3-[[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]苯基)己酸	437.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31-7.22 (m, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.80-6.65 (m, 5H), 4.33-4.27 (m, 1H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.55-2.53 (m, 1H), 2.19-1.97 (m, 4H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 1.34-1.21 (m, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H)
G-4-102		6-[5-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-甲基苯基]己酸	437.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.64-6.62 (m, 1H), 3.80-3.78 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 3H), 2.27-2.03 (m, 8H), 1.86-1.75 (m, 3H), 1.54-1.52 (m, 5H), 1.39 (s, 9H)
G-4-103		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-5-甲基苯基]己酸	$[(M-1)]^-$ = 435.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ7.39-7.16 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.56 -6.50 (m, 3H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.21-2.06 (m, 3H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 1.32-1.21 (m, 4H)

G-4-104		6-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-4-甲基苯基]己酸	$[(M-1)]^-$ = 435.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), 7.32-7.23 (m, 1H), 6.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.75-6.72 (m, 2H), 6.64 (d, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 4.03-3.69 (m,3H), 2.29-2.00 (m, 7H), 1.95-1.66 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.30 - 1.26 (m, 2H)
G-4-105		6-[5-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]己酸	441.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (s, 1H), 7.03 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.86-6.79 (m, 2H), 6.77-6.73 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 1H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.13-2.09 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.54-1.50 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.33-1.20 (m, 2H)
G-4-106		-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-5-氟苯基]己酸	441.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.64-6.54 (m, 3H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.73-3.69 (m, 1H), 2.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.24-2.03 (m, 4H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.34-1.21 (m, 3H)
G-4-107		6-(3-[[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁醯胺基]甲基]苯基)己酸	450.25	(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 4.46-4.31 (m, 2H), 4.11-4.04 (m, 1H), 2.69-2.54 (m, 2H), 2.32-2.28 (m, 4H), 2.15-2.04 (m,1H), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.72-1.56 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.41-1.32 (m, 2H)。

G-4-108		6-[3-[(3*R*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺甲醯基戊基]苯基]己酸	421.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 6.69 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 3.44-3.34 (m, 1H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.20 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.69-1.47 (m, 10H), 1.41 (s, 9H), 1.35-1.27 (m, 2H)
G-4-141		*N*-(4-胺甲醯基-1-[[2-氟-3-(4-羥丁基)苯基](甲基)胺基]丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯	412.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (s, 1H), 6.94 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 15.4, 8.4 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.41 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.56 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.17-1.96 (m, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.60-1.56 (m, 2H), 1.55 (s, 2H), 1.53 (s, 9H)
G-4-142		4-[(1*r*,4*s*)-4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環己基]丁酸	428.20	不經純化即直接用於下一步驟
G-4-143		4-[(1*s*,4*r*)-4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環己基]丁酸	428.25	(300 MHz, CD3OD) δ 7.06 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 5.34-5.31 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 3H), 2.97-2.75 (m, 3H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.29-2.26 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 4H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 3H), 1.16-1.32 (m, 2H)

G-4-144		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(4-羥丁基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	399.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (s, 1H), 7.06-6.93 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.91 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.21-2.03 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.67-1.51 (m, 3H), 1.46-1.42 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)

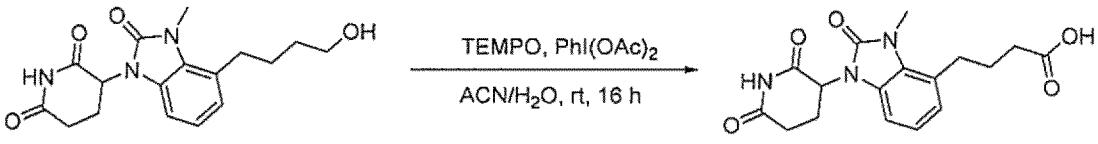
(7*Z*)-9-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]壬-7-烯酸(中間物G-4-80)



中間物G-4-80

【1076】在氮氣氛圍下向9-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]壬-7-炔酸(400.00 mg，1.040 mmol)於THF (10.00 mL)中之溶液中添加林德拉催化劑(429.70 mg，0.104 mmol)及喹唑啉(27.08 mg，0.208 mmol)。在室溫下在氫氣氛圍下使用氫氣球將混合物氫化36小時。將其經由矽藻土墊過濾。減壓濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(340 mg，80%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.76-6.67 (m, 1H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.55-5.41 (m, 2H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.28-3.03 (m, 2H), 2.28-2.13 (m, 3H), 2.08-1.99 (m, 4H), 1.77-1.64 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.43-1.40 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.37-1.23 (m, 4H)。LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 387.20。

4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丁酸(中間物G-4-81)

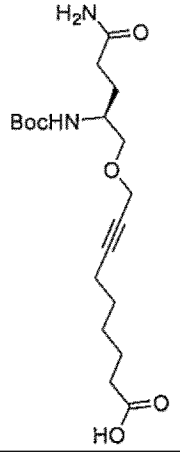


中間物B37　　中間物G-4-81

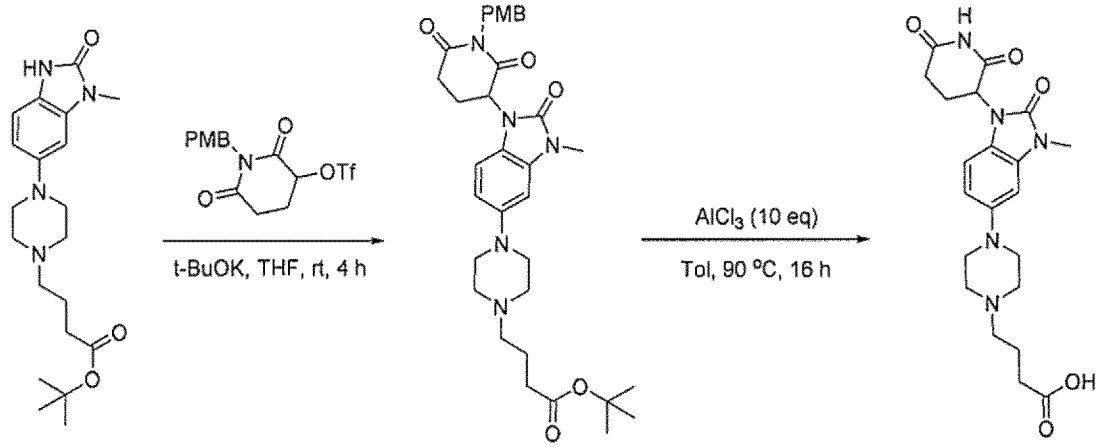
【1077】 在室溫下在氮氣氛圍下向3-[4-(4-羥丁基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮(1.09 g，3.289 mmol)於CH_3CN (10.00 mL)及H_2O (10.00 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸(乙醯氧基)(苯基)-λ3-二氫茚酯(2.33 g，7.234 mmol)及TEMPO (0.13 g，0.822 mmol)。在室溫下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物隔夜。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash TM C18-I，20-40 μm，330 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L FA)；溶離劑B：ACN；梯度：15%-35% B於20 min內；流動速率：80 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份係在28% B處收集且減壓濃縮，獲得呈白色固體狀之標題化合物(900 mg，79%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 6.98 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 6.91-6.84 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.96-2.83 (m, 3H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.34 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 2H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 346.05。

【1078】 根據製備中間物G-4-81之以上程序製備**表43**中之中間物。

表43.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M+1)]^+$	^{1}H-NMR
G-4-82		9-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]壬-7-炔酸	385.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.35-3.28 (m, J = 8.4 Hz, 5H), 2.25-2.18 (m, J = 7.1, 3.4 Hz, 4H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 1H), 1.48-1.39 (m, 4H), 1.38 (s, 9H)

4-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌嗪-1-基]丁酸(中間物G-4-83)



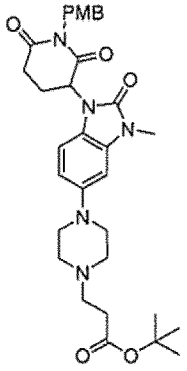
中間物G-4-83

【1079】 **步驟1. 4-[4-(1-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基)哌嗪-1-基]丁酸第三丁酯。** 在0℃下在氮氣氛圍下向4-[4-(3-甲基-2-側氧基-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)哌嗪-1-基]丁酸第三丁酯(3.40 g，9.079 mmol)於THF (70.00 mL)中之攪拌溶液中添加*t*-BuOK (1.53 g，13.619 mmol)。將所得混合物在0℃下在氮氣氛圍下攪拌1小時。在0℃下在氮氣氛圍下向以上混合物中添加三氟甲烷磺酸1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,6-二側氧基哌啶-3-酯(4.50 g，11.803 mmol)於THF (30.00 mL)中之溶液。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下

攪拌4小時。在0℃下用飽和NH_4Cl (100 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3×100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EtOAc溶離，獲得呈深藍色固體狀之標題化合物(2.2 g，40%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25-7.14 (m, 2H), 6.90-6.79 (m, 4H), 6.60-6.55 (m, 1H), 5.44 (dd, J = 13.1, 5.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.15-3.02 (m, 6H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.27-2.22 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.41 (s 9H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 606.35。

【1080】 根據製備中間物G-4-83之程序之步驟1製備**表44**中之中間物。

表44.根據上文製備之中間物的表徵資料。

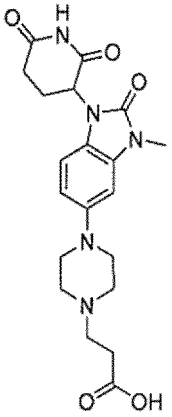
中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
G-10-1		3-[4-(1-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基)哌嗪-1-基]丙酸第三丁酯	592.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25-7.17 (m, 2H), 6.90-6.79 (m, 4H), 6.60-6.54 (m, 1H), 5.44 (dd, J = 13.1, 5.4 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.11-3.04 (m, 4H), 2.87-2.67 (m, 4H), 2.60-2.54 (m, 4H), 2.41 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)

【1081】 **步驟2. 4-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌嗪-1-基]丁酸。**在室溫下在氮氣氛圍下向4-[4-(1-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基)哌嗪-1-基]丁酸第三丁酯(500.00 mg，0.825 mmol)於甲苯(50.00 mL)中之攪拌溶液中添加$AlCl_3$ (1100.65 mg，8.254 mmol)。將所

得混合物在90℃下在氮氣氛圍下攪拌隔夜。將反應物冷卻至室溫且在0℃下用水(50 mL)淬滅。用EtOAc (3×50 mL)萃取水層。水層藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash TM C18-I，20-40 μm，330 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L FA)；溶離劑B：ACN；梯度：10%-30% B於15 min內；流動速率：80 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份係在17% B處收集且減壓濃縮，獲得呈淡黃色油狀之標題化合物(210 mg，59%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.24-3.18 (m, 4H), 2.93-2.83 (m, 4H), 2.76-2.57 (m, 4H), 2.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.11-1.87 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 2H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 430.10

【1082】 根據製備中間物G-4-83之程序之步驟2製備**表45**中之中間物。

表45.根據上文製備之中間物的表徵資料。

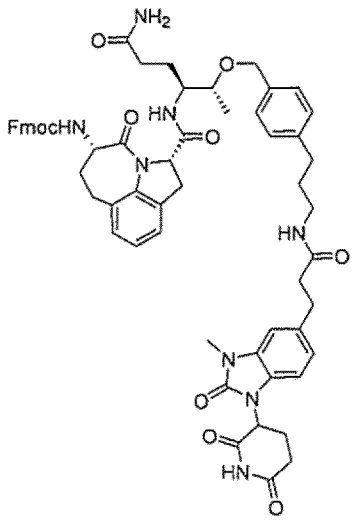
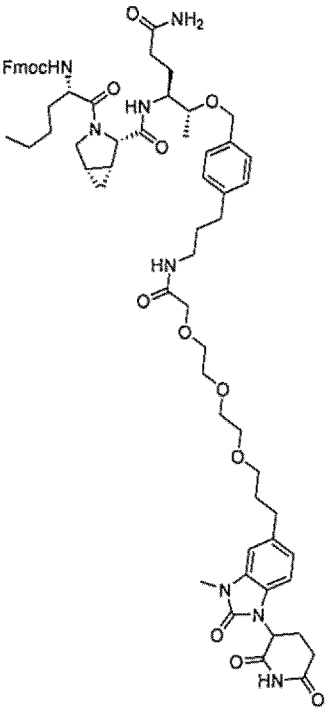
中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
G-4-84		3-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌嗪-1-基]丙酸	416.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.12-3.06 (m, 4H), 2.97-2.83 (m, 2H), 2.76-2.58 (m, 8H), 2.45 (t, J = 7.1 Hz, 2H)

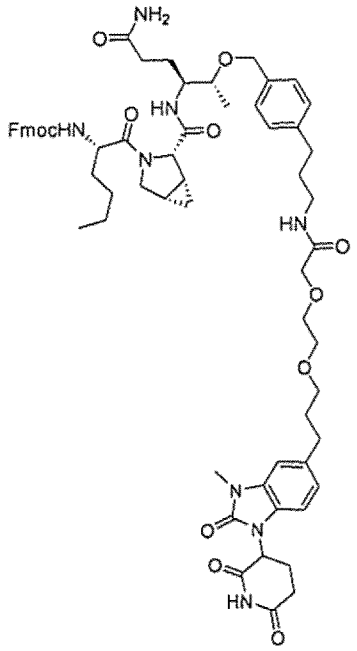
【1083】 步驟5. ((3S,6S)-6-(((2R,3S)-6-胺基-2-((4-(16-(1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-側氧基-7,10,13-三氧雜-4-氮雜十六基)苯甲基)氧基)-6-側氧基己-3-基)胺甲

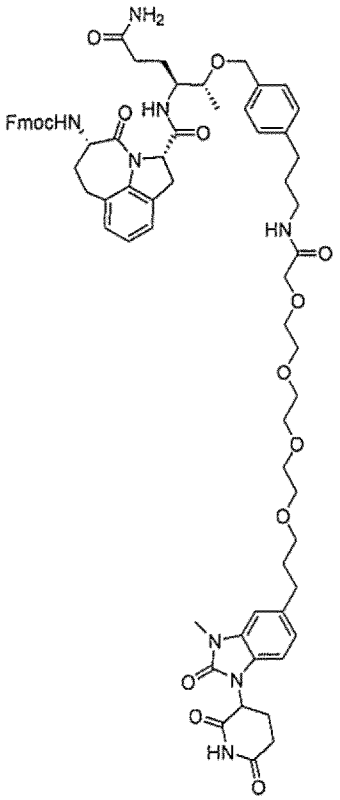
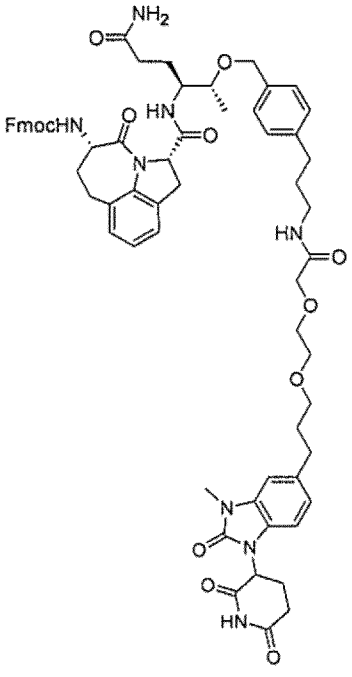
醯基)-4-側氧基-1,2,3,4,6,7-六氫氮呼并[3,2,1-hi]吲哚-3-基)胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(中間物G)。在0℃下在氮氣氛圍下向((3S,6S)-6-(((2R,3S)-6-胺基-2-((4-(3-胺基丙基)苯甲基)氧基)-6-側氧基己-3-基)胺甲醯基)-4-側氧基-1,2,3,4,6,7-六氫氮呼并[3,2,1-hi]吲哚-3-基)胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯鹽酸鹽 (300 mg，0.39 mmol)於DMA (10.0 mL)中之溶液中添加2-(2-(2-(3-(1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙酸(179 mg，0.39 mmol)、TEA (118 mg，1.17 mmol)及HATU (190 mg，0.50 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌16小時。混合物經減壓濃縮。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱C18矽膠；流動相A：水(加上10 mmol/L AcOH)；流動相B：CAN；梯度(B%)：40%至60%於20 min內；偵測器：UV 254/220 nm；所需溶離份係在58% B處收集且減壓濃縮，獲得呈白色固體狀之標題化合物(229 mg，50%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 3H), 782-7.74 (m, 3H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.23-7.14 (m, 3H), 7.13-7.04 (m, 3H), 7.06-6.93 (m, 4H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.33 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.25 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.56-3.47 (m, 3H), 3.42 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.40-3.34(m, 12H), 3.31 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.68-2.52 (m, 4H), 2.08 (s, 6H), 1.69 (s, 4H), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 3H)；MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 1189.70。

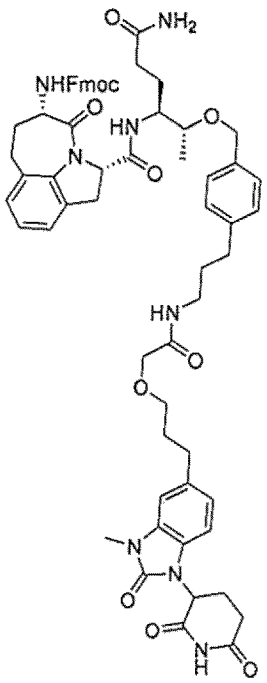
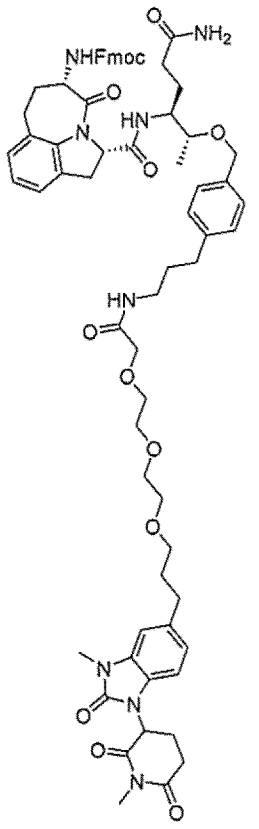
【1084】根據製備中間物G之以上步驟5製備**表46**中之以下中間物。

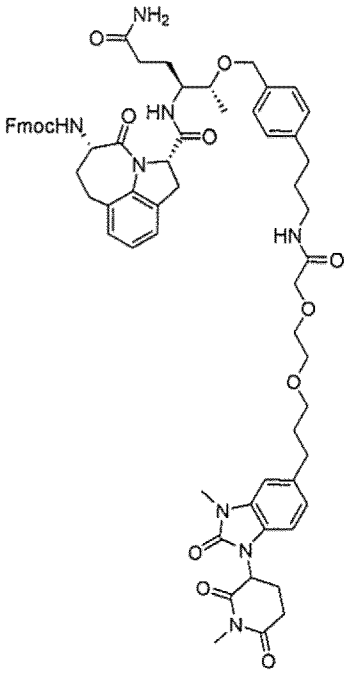
表46.根據上文製備之中間物的表徵資料。

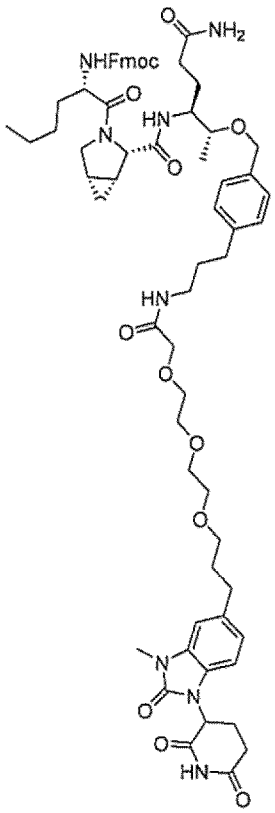
中間物	結構	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H NMR
G1		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙醯胺基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯	1057.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.76 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33-7.14 (m, 3H), 7.10-7.03 (m, 4H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 13.0, 5.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.27 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.44 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.10-2.98 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 3H), 2.70-2.56 (m, 2H), 2.41 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.1-2.00 (m, 4H), 1.78 (s, 1H), 1.64 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
G2		*N*-[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[2-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]乙醯胺基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-1-側氧基己-2-基]胺基甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯	1183.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.80-7.65 (m, 3H), 7.59 (dd, J = 12.1, 8.3 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.08-6.97 (m, 3H), 6.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.50-4.33 (m, 3H), 4.29-4.19 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.60-3.46 (m, 5H), 3.42-3.35 (m, 3H), 3.35-3.29 (m, 6H), 3.11 (q, J = 6.7 Hz, 2H) , 2.76-2.58 (m, 5H), 2.54 (s, 2H), 2.10-2.04 (m, 9H), 1.87-1.67 (m, 6H), 1.52 (s, 3H), 1.33-1.22 (m, 4H), 1.08 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H) 0.56 (s, 2H)。

G3		*N*-[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙醯胺基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-1-側氧基己-2-基]胺基甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯	1139.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.75-7.70 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.32-7.20 (m, 3H), 7.16-7.10 (m, 3H), 7.08-6.97 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.62-3.53 (m, 6H), 3.44-3.35 (m, 3H), 3.12 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 14.9 Hz, 1H), 2.77-2.59 (m,3H), 2.54 (d, J = 1.9Hz, 9H), 2.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.33-1.22 (m, 4H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 7.2 Hz, 2H)。

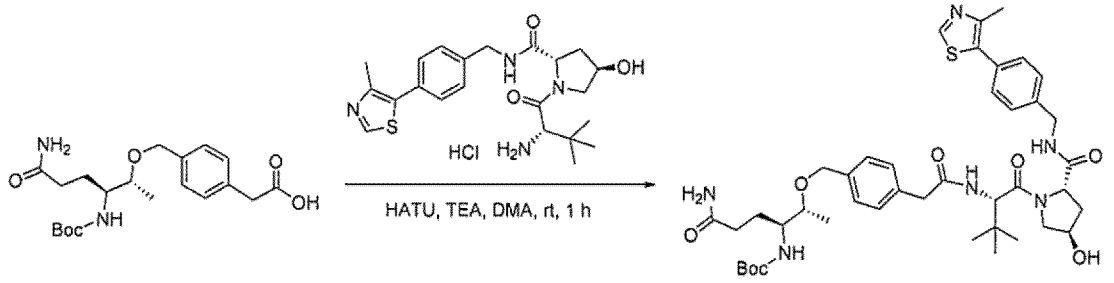
G4		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[15-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]-3,6,9,12-四氧雜十五烷醯胺基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯	1233.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.95-7.81 (m, 3H), 7.81-7.69 (m, 4H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20-6.92 (m, 10H), 6.86 (d, J =7.9 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.32-4.23 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.68-3.53 (m, 9H), 3.54-3.41 (m, 6H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.21-3.08 (m, 3H), 3.05 (s, 1H), 2.86 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 2.76-2.52 (m, 8H), 2.11-2.06 (m, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.88-1.73 (m, 4H), 1.56 (s, 1H), 1.07 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
G5		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙醯胺基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯	1145.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.94-7.81 (m, 3H), 7.80-7.65 (m, 3H), 7.46-7.31 (m, 4H), 7.25-7.12 (m, 3H), 7.09 (dd, J = 8.0, 3.5 Hz, 2H), 7.06-6.97 (m, 4H), 6.93 (dd, J = 15.1, 7.7 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.33 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 5.09-5.02 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.70-3.57 (m, 4H), 3.50-3.38 (m, 5H), 3.37-3.25 (m, 3H), 3.12 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.74-2.60 (m, 4H), 2.54 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.15-1.99 (m, 6H), 1.92-1.65 (m, 5H), 1.53 (s, 1H), 1.07 (dd, J = 6.1, 1.8 Hz, 3H)。

G6		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙醯胺基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯	1101.7	(400 MHz, DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 19.4, 8.4 Hz, 2H), 7.39 (dt, J = 34.0, 7.4 Hz, 3H), 7.22-7.07 (m, 5H), 7.07-6.93 (m, 4H), 6.93-6.85 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.31-4.20 (m, 2H), 3.96-3.82 (m, 3H), 3.52-3.41 (m, 3H), 3.22-3.07 (m, 3H), 2.86 (t, J = 15.2 Hz, 2H), 2.76-2.61 (m, 3H), 2.61-2.51 (m, 9H), 2.14-2.04 (m, 7H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.72 (q, J = 7.4 Hz, 3H), 1.55 (s, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
G7		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[2-[2-(2-[3-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]乙醯胺基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1203.9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.74 (dt, J = 15.1, 6.9 Hz, 4H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 7.13-6.92 (m, 7H), 6.85 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.40 (dd, J = 13.0, 5.3 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.27 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.61-3.49 (m, 6H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.46-3.35 (m, 3H), 3.32 (s, 5H), 3.12 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.85 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.77-2.60 (m, 4H), 2.55 (d, J = 8.0Hz, 3H), 2.08 (s, 6H), 2.12-1.96 (m, 1H), 1.76 (dp, J = 39.7, 6.9 Hz, 4H), 1.55 (s, 1H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

G8		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙醯胺基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1159.9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 12.7, 6.7 Hz, 4H), 7.43 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.07-7.01 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 14.3, 7.7 Hz, 2H), 6.85 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.76 (s, 4H), 5.40 (dd, J = 13.0, 5.3 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.27 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 4.13 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.64-3.51 (m, 5H), 3.43 (q, J = 6.0 Hz, 4H), 3.13 (q, J = 6.6 Hz, 3H), 3.03 (s, 4H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.89-2.77 (m, 2H), 2.77-2.61 (m, 4H), 2.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.11-1.96 (m, 1H), 1.83 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.71 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

G9		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1183.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.74 (q, J = 8.0, 7.5 Hz, 3H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.99-6.91 (m, 3H), 6.90-6.84 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.36 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.27 (dd, J = 12.6, 6.9 Hz, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.57 (d, J = 9.7 Hz, 7H), 3.40 (dt, J = 19.8, 6.2 Hz, 5H), 3.06 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.97 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 3H), 2.18-2.08 (m, 10 H), 2.01 (s, 3H), 1.82 (dt, J = 15.2, 7.6 Hz, 6H), 1.55 (s, 2H), 1.35-1.23 (m, 4 H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

_N_-[(3_S_,4_R_)-1-胺甲醯基-4-[[4-([[(2_S_)-1-[(2_S_,4_R_)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯(中間物G10)



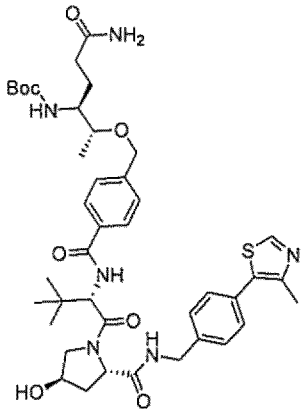
中間物G10

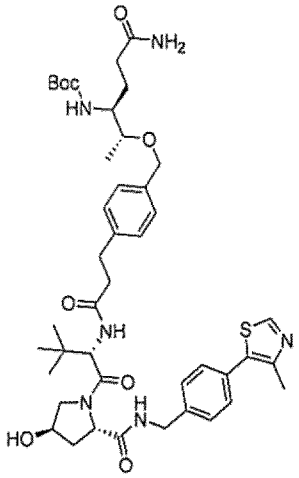
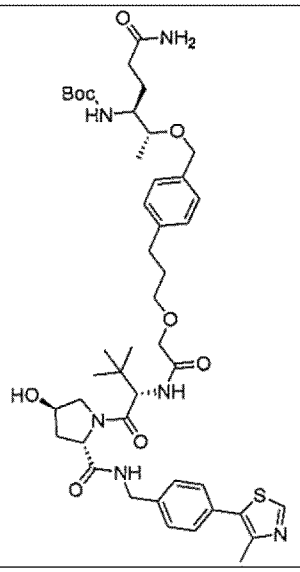
【1085】 在25℃下在氮氣氛圍下向(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-胺基-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽(302 mg，0.65 mmol)於DMA (3.00 mL)中之溶液中添加[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯

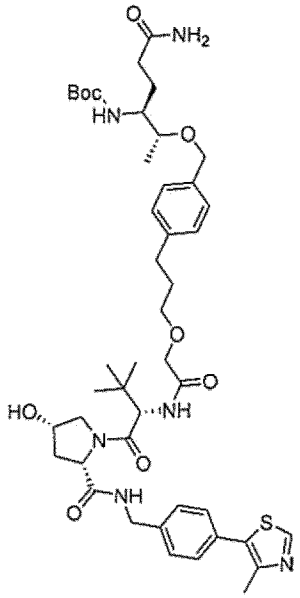
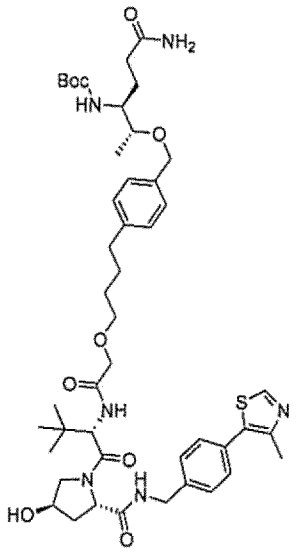
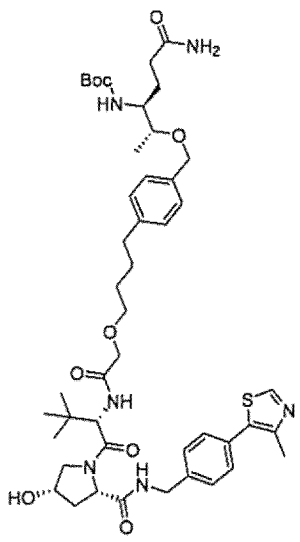
基]乙酸(150 mg，0.38 mmol)、TEA (154 mg，1.52 mmol)及HATU (188 mg，0.49 mmol)。在再攪拌1小時之後，所得混合物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash ™ C18-I，20-40 μm，330 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L AcOH)；溶離劑B：ACN；梯度：35%-55% B於25分鐘內；流動速率：80 mL/min；偵測器：UV 254/220 nm；所需溶離份係在46% B處收集且減壓濃縮，獲得呈白色發泡體狀之標題化合物(200 mg，65%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.41-7.25 (m, 6H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.43-6.11 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.65-4.44 (m, 4H), 4.44-4.27 (m, 2H), 4.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.74-3.52 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.44 (s, 1H), 2.23 (s, 2H), 2.14 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.66 (s, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.18 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H)；MS (ESI, m/z): [(M +1)]$^+$ = 807.35。

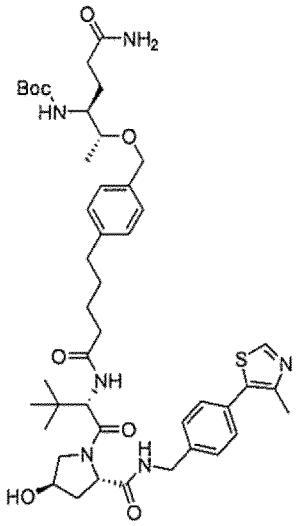
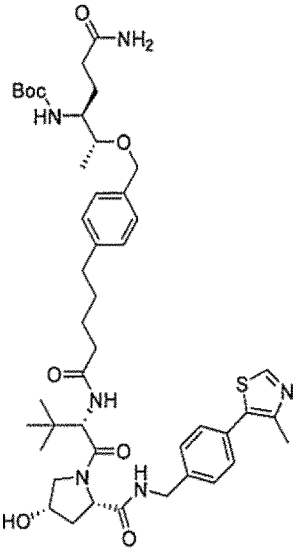
【1086】根據製備中間物G10之以上程序製備**表47**中之以下中間物。

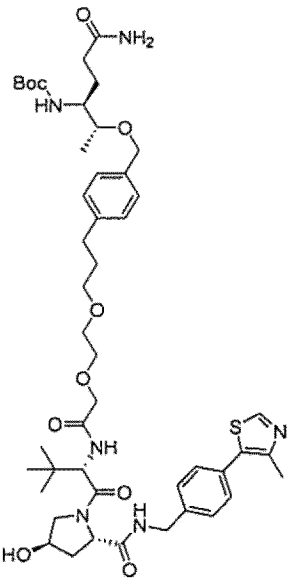
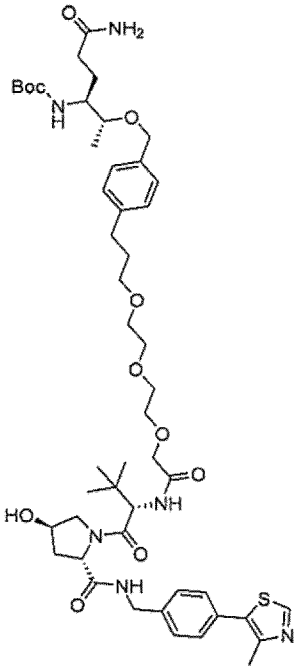
表47.根據以上程序製備之中間物的表徵資料。

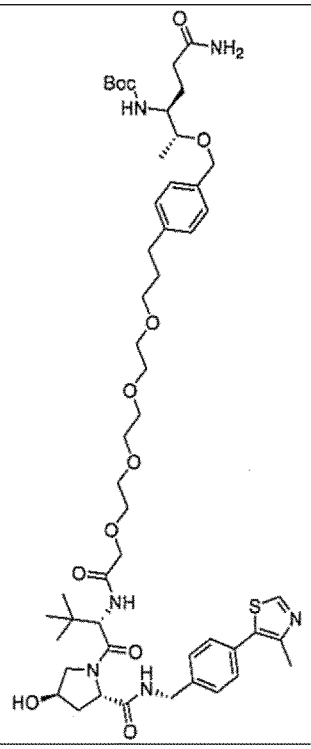
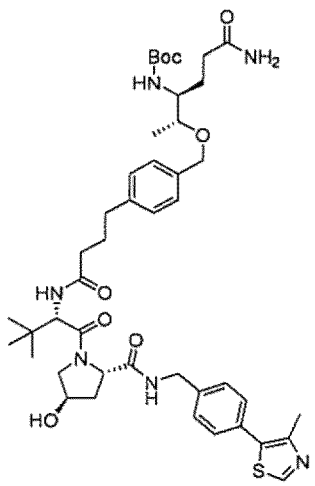
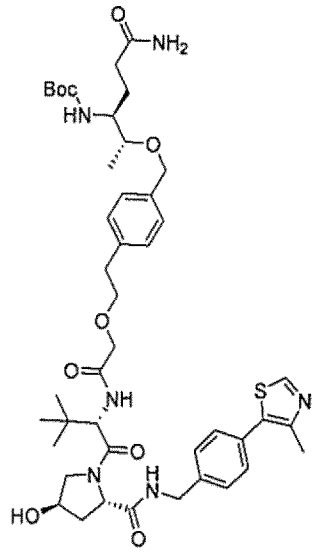
中間物	結構	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-NMR
G11		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三	793.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.44-7.41 (m, 6H), 7.22 (s, 1H), 6.71-6.61 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.78 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 14.0, 4.5 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.25 (dd, J = 15.3, 5.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.33 (s, 1H), 2.46-2.42

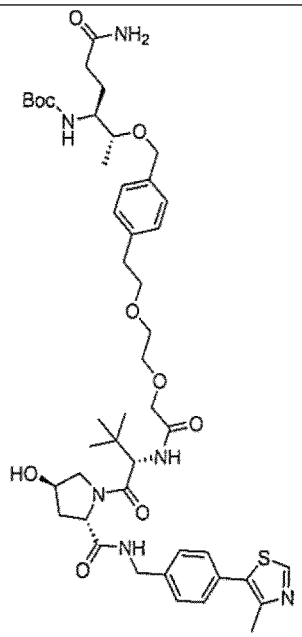
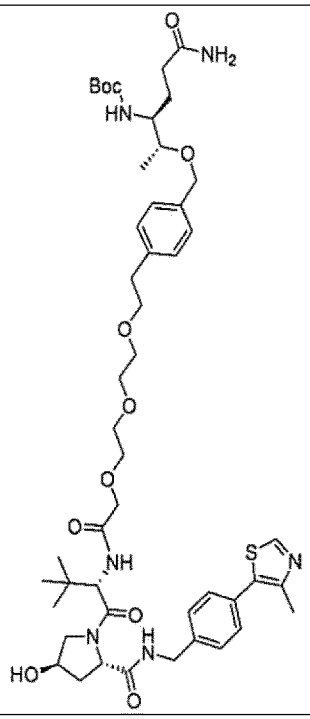
		丁酯		(m, 3H), 2.06 (s, 4H), 1.91 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 1.79 (s, 1H), 1.49 (s, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.11-0.98 (m, 12H)。
G12		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]乙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	821.6	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 7.42-7.32 (m, 5H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.36 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.95 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.61-4.52 (m, 4H), 4.41-4.33 (m, 2H), 4.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.70-3.51 (m, 3H), 3.02-2.86 (m, 2H), 2.53-2.52 (m, 5H), 2.24 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H)。
G13		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	865.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 5H), 7.23-7.13 (m, 5H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.49-4.34 (m, 5H), 4.26 (dd, J = 15.9, 5.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.70-3.59 (m, 2H), 3.50-3.37 (m, 4H), 2.65 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.12-1.74 (m, 8H), 1.38 (s, 9H), 1.05 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。

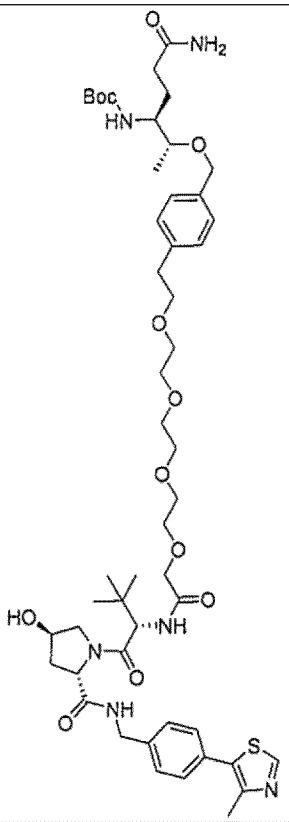
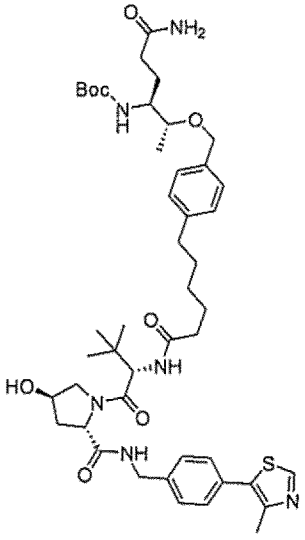
G14		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	865.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.68 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 5H), 7.27-7.15 (m, 4H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.48-4.35 (m, 1H), 4.33-4.20 (m, 2H), 3.99-3.85 (m, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.51-3.43 (m, 4H), 2.63 (q, J = 8.9, 8.3 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (ddd, J = 13.9, 8.5, 5.7 Hz, 1H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 4H), 1.48 (s, 1H), 1.38 (d, J = 2.3 Hz, 9H), 1.06 (dd, J = 6.2, 3H), 0.96 (s, 9H)。
G15		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)丁基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	879.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.46-7.34 (m, 5H), 7.25-7.10 (m, 5H), 6.71-6.56 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.49-4.34 (m, 5H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.53-3.38 (m, 4H), 2.59 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.63 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.56 (s, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.05 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)。
G16		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)丁基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	879.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.41 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 3H), 7.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 3H), 7.17-7.11 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42-4.40 (m, 4H), 4.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 3.93-3.84 (m, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.44 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.55 (s,

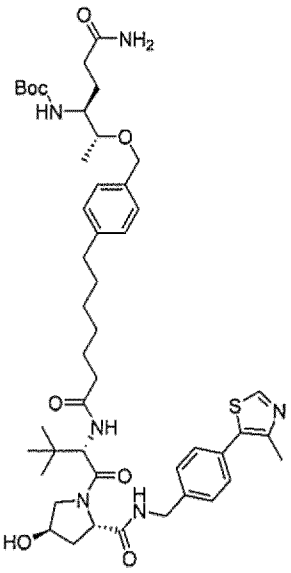
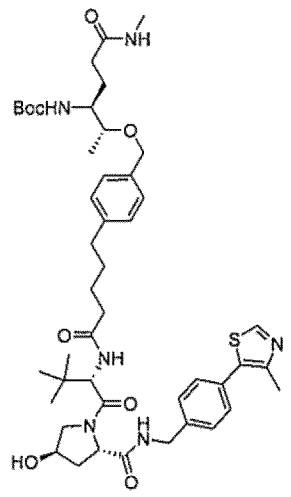
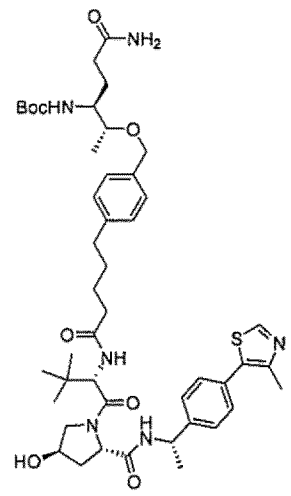
				2H), 1.46 (s, 1H), 1.38 (d, *J* = 3.6 Hz, 9H), 1.05 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。
G17		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	849.6	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.42 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.68-4.34 (m, 8H), 3.92 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 3.68-3.46 (m, 3H), 2.63 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.37-2.21 (m, 6H), 2.10 (ddd, *J* = 13.2, 9.0, 4.5 Hz, 1H), 1.98 (d, *J* = 15.7 Hz, 2H), 1.66-1.65 (m, 5H), 1.45 (s, 9H),1.21-1.13 (m, 3H), 1.05 (s, 9H)。
G18		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	849.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.62 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 4H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 9.2, 6.7 Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 4.36 (dd, *J* = 8.6, 6.1 Hz, 1H), 4.31-4.16 (m, 2H), 3.93 (dd, *J* = 10.0, 5.7 Hz, 1H), 3.42 (ddd, *J* = 15.9, 11.0, 5.8 Hz, 2H), 2.54 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.74 (dt, *J* = 12.4, 6.0 Hz, 1H), 1.51 (s, 4H), 1.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.05 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。

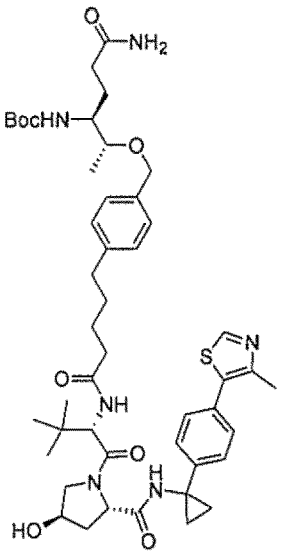
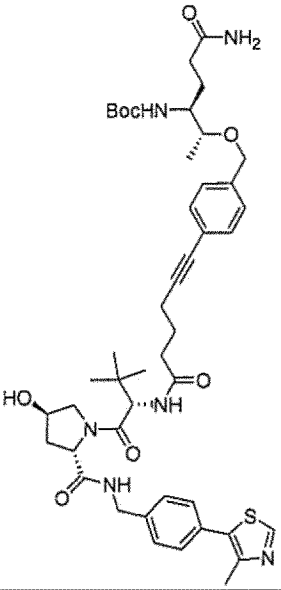
G19		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)乙氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	909.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 4H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.73-6.57 (m, 2H), 5.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.50-4.34 (m, 5H), 4.26 (dd, J = 15.7, 5.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.73-3.59 (m, 4H), 3.54 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.45-3.36 (m, 4H), 2.59 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45-2.43 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.86-1.74 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.06 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)。
G20		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[2-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)乙氧基]乙氧基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	953.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.26-7.19 (m, 3H), 7.14 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 6.71-6.55 (m, 2H), 5.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.48-4.34 (m, 5H), 4.25 (dd, J = 15.9, 5.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.68 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 3.65-3.52 (m, 8H), 3.49 (t, J = 4.8 Hz, 3H), 3.42-3.31 (m, 4H), 2.58 (dt, J = 15.3, 7.5 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.04 (td, J = 10.0, 9.6, 5.4 Hz, 2H), 1.82-1.71 (m, 3H), 1.47 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。

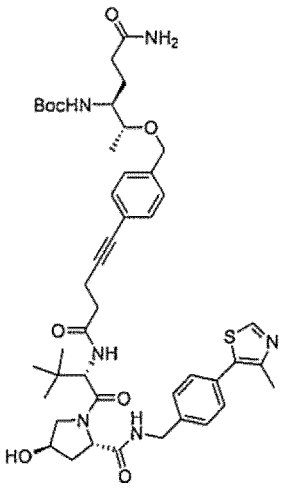
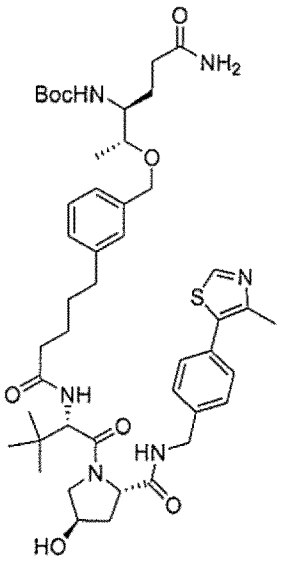
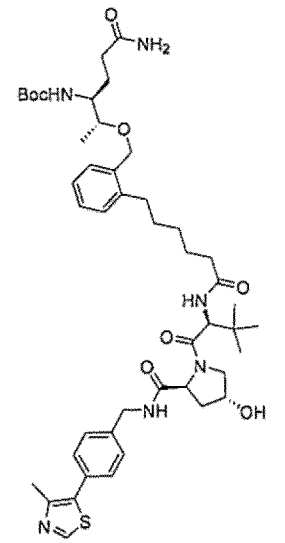
G21		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(1-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]-2,5,8,11-四氧雜四癸-14-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	997.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.40 (d, J = 3.2 Hz, 5H), 7.25-7.18 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.49-4.32 (m, 5H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.96 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 3.71-3.41 (m, 9H), 3.41-3.33 (m, 2H), 2.58 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 2.44 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.06-2.04 (m, 4H), 1.91 (s, 2H), 1.78-7.74 (m, 4H), 1.48 (s, 1H), 1.38 (d, J = 3.1 Hz, 9H), 1.06 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 2.9 Hz, 9H)。
G22		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	835.4	(400 MHz,$CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 5H), 7.25-7.21 (m, 3H), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.30-6.23 (m, 1H), 5.77-5.46 (m, 1H), 4.73 (q, J = 10.0, 7.9 Hz, 2H), 4.64-4.56 (m, 2H), 4.56-4.47 (m, 2H), 4.34 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.65-3.52 (m, 3H), 3.50-3.49 (m, 3H), 2.59-2.58 (m, 6H), 2.27-2.11 (m, 4H), 1.93 (s, 2H), 1.60 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)。
G23		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	851.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 4H), 7.35 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.23-7.22 (m, 4H), 6.68 (s, 1H), 6.60 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.50-4.34 (m, 5H), 4.26 (dd, J = 15.9, 5.6 Hz, 1H), 3.97-3.88 (m, 2H), 3.75-3.64 (m, 3H), 3.61 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.85 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.45-2.43 (m, 3H), 2.08 (s, 1H), 2.08 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.06-1.98 (m,

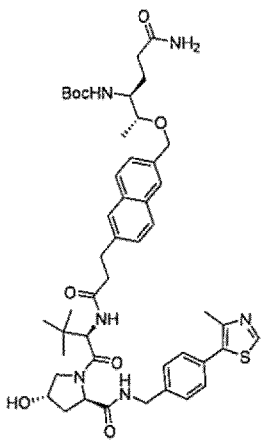
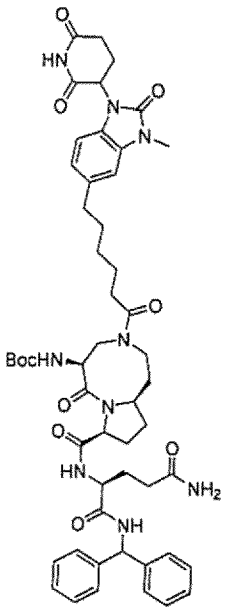
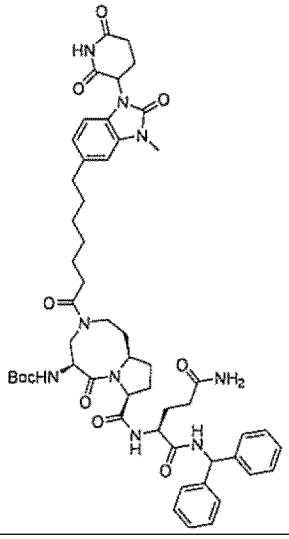
				1H), 1.91 (tt, *J* = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.04 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)。
G24		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[2-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)乙氧基]乙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	895.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.59 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 4H), 7.26-7.12 (m, 5H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.51-4.35 (m, 5H), 4.26 (dd, *J* = 15.7, 5.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.70-3.54 (m, 8H), 3.32 (s, 1H), 2.82 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.79 (s, 1H), 1.48 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)。
G25		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(2-[2-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)乙氧基]乙氧基]乙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	939.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.47-7.38 (m, 5H), 7.25-7.13 (m, 5H), 6.68 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.49-4.34 (m, 5H), 4.24 (dd, *J* = 16.0, 5.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.72-3.50 (m, 8H), 3.18 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.44 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.79 (s, 1H), 1.46 (s, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.05 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。

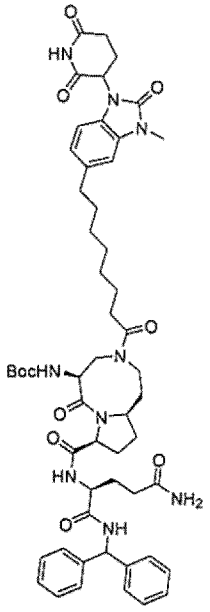
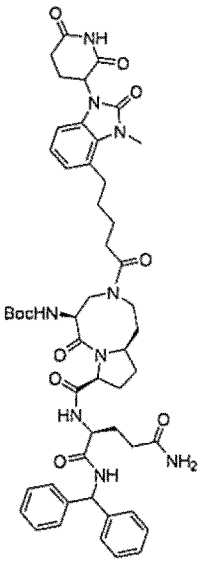
G26		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(1-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]-2,5,8,11-四氧雜三癸-13-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	983.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 5H), 7.31-7.16 (m, 5H), 6.72-6.55 (m, 2H), 5.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.37 (dd, J = 10.8, 4.6 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 15.7, 5.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.68 (dd, J = 10.7, 4.0 Hz, 1H), 3.64-3.50 (m, 14H), 3.46-3.36 (m, 2H), 2.78 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.12-2.01 (m, 3H), 1.79 (dtd, J = 13.7, 7.1, 6.5, 3.4 Hz, 1H), 1.50 (dt, J = 14.1, 8.6 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。
G27		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	863.5	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 7.43-7.31 (m, 5H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.64-4.48 (m, 4H), 4.42-4.30 (m, 2H), 4.13 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.69-3.58 (m, 3H), 2.60 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.27 (t, J = 6.9Hz, 2H), 2.20 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.72-1.57 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.35-1.20 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)。

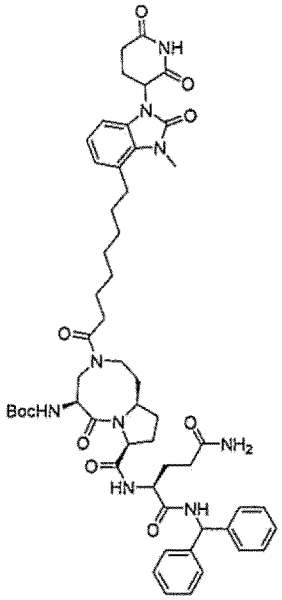
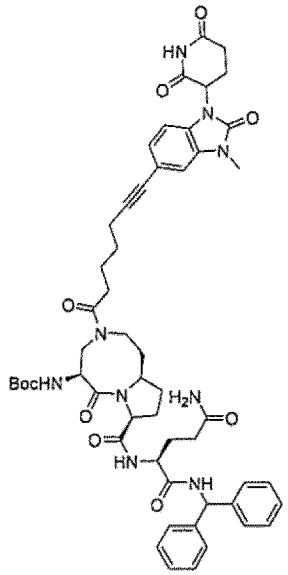
G28		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(6-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]己基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	877.6	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.60-4.42 (m, 5H), 4.35 (d, J = 15.5 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 3.63-3.46 (m, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.32-2.11 (m, 4H), 2.08 (td, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.59 (s, 5H), 1.43 (s, 9H), 1.37-1.32 (m, 6H), 1.17 (dd, J = 13.8, 6.6 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H)。
G29		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]-1-(甲基胺甲醯基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	863.7	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.58-4.49 (m, 3H), 4.40-4.31 (m, 2H), 4.09 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.60 (m, 3H), 2.79 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.62 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.28-2.12 (m, 5H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)。
G30		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	863.4	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 7.52-7.40 (m, 4H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.10-4.97 (m, 1H), 4.66-4.62 (m, 1H), 4.62-4.52 (m, 2H), 4.52-4.42 (m, 2H), 3.90 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 3.64-3.46 (m, 2H), 2.65 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.42-2.13 (m, 2H), 1.98 (dtd, J = 13.1, 8.5, 3.6 Hz, 2H), 1.70-1.61 (m, 6H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.44-1.42 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.05

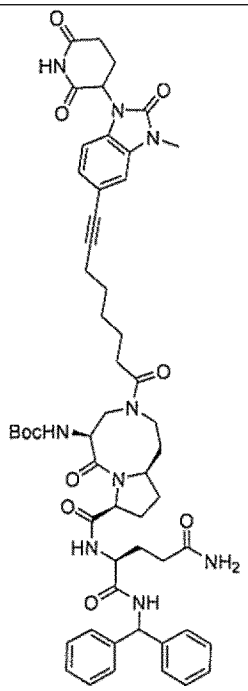
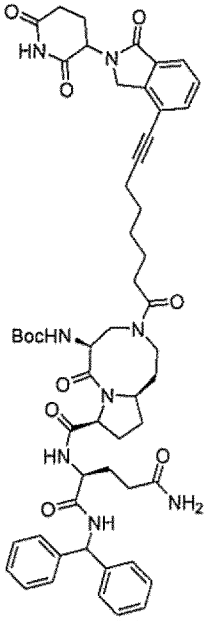
				(s, 9H)。
G31		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	875.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 4H), 7.26-7.20 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.62 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.39 (dd, J = 17.1, 9.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 2.56 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (dt, J = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 14.0, 7.5 Hz, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.60-1.40 (m, 7H), 1.39 (s, 9H), 1.29-1.20 (m, 1H), 1.23-1.10 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)。
G32		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊-1-炔-1-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	859.3	不經進一步純化即直接用於下一步驟

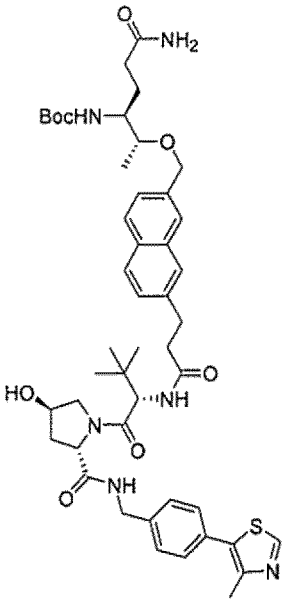
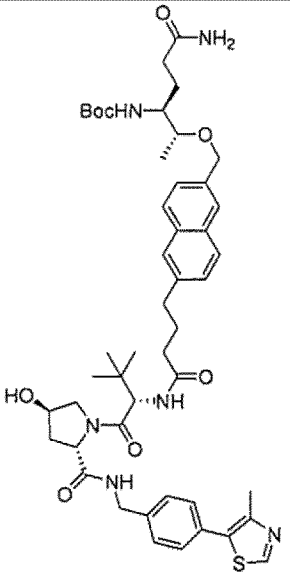
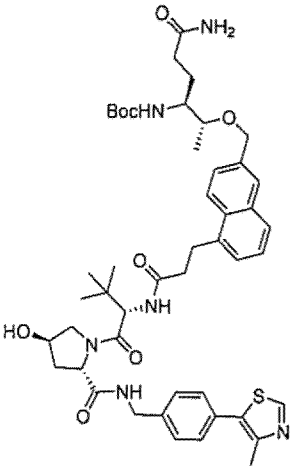
G33		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁-1-炔-1-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	845.4	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 7.51-7.40 (m, 4H), 7.37-7.26 (m, 4H), 4.73-4.68 (m, 1H), 4.60-4.47 (m, 5H), 4.41-4.33 (m, 1H), 3.92 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.51 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.68-2.47 (m, 5H), 2.34-2.18 (m, 3H), 2.13-1.92 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H)。
G34		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	849.3	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17-7.08 (m, 1H), 4.69-4.44 (m, 7H), 4.37 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.50 (p, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.29-2.16 (m, 2H), 2.15-1.97 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.70-1.60 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H)。
G35		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[2-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	863.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.25-7.11 (m, 4H), 6.71 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.57-4.49 (m, 2H), 4.46-4.40 (m, 3H), 4.36 (s, 1H), 4.22 (dd, *J* = 15.9, 5.5 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (dt, *J* = 14.8, 7.6 Hz, 2H), 2.15-1.99 (m, 5H), 1.91 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.60-1.43 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.34-1.28 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H),

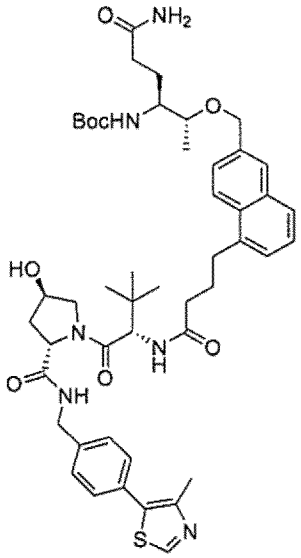
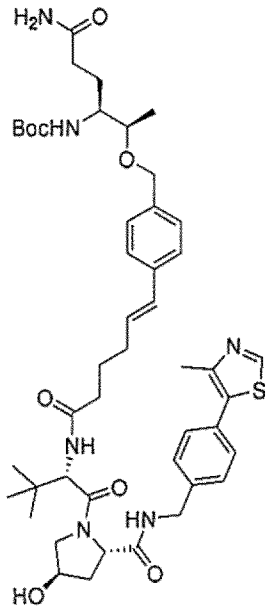
				0.94 (s, 9H)。
G36		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[6-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]乙基)萘-2-基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	871.6	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 7.82-7.74 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.47-7.36 (m, 3H), 4.73 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.64-4.50 (m, 3H), 4.49 (s, 1H), 4.36 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 3.64-3.52 (m, 1H), 3.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.81-2.61 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.36-2.17 (m, 2H), 2.13-1.97 (m, 1H), 1.75-1.58 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.21 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.16-1.01 (m, 2H), 0.92 (s, 9H)。
G37		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	976.2	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.68 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.03-7.79 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.36-7.17 (m, 14H), 6.90-6.78 (m, 2H), 6.78-6.60 (m, 1H), 6.53-6.42 (m, 1H), 6.20 (dd, *J* = 8.2, 3.5 Hz, 1H), 5.89-5.73 (m, 2H), 5.31-5.10 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.46-4.28 (m, 2H), 4.10-3.79 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.41-3.27 (m, 1H), 3.26-3.09 (m, 1H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.93-2.78 (m, 1H), 2.78-2.56 (m, 3H), 2.56-2.35 (m, 1H), 2.34-2.08 (m, 4H), 2.06-1.78 (m, 2H), 1.78-1.53 (m, 5H), 1.51-1.40 (m, 9H), 1.40-1.22 (m, 2H)。
G38		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第	990.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.80-8.65 (m, 1H), 8.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.40-7.14 (m, 10H), 7.04-6.91 (m, 2H), 6.86 (dt, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.19-4.05 (m, 1H), 3.71 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.54-3.34 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.28-2.98 (m, 2H), 2.90 (ddd, *J* = 16.8, 12.6, 5.1

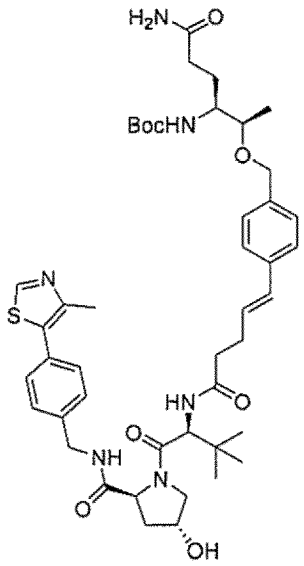
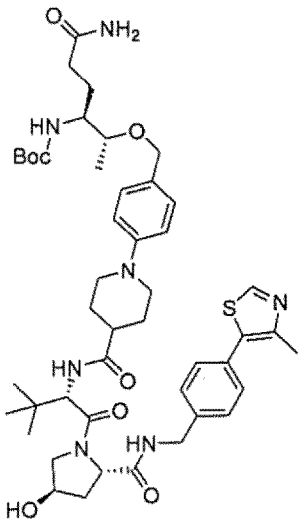
		三丁酯		Hz, 1H), 2.80-2.55 (m, 6H), 2.48-2.23 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 6H), 2.06-1.69 (m, 2H), 1.69-1.46 (m, 5H), 1.43-1.25 (m, 15H)。
G39		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[8-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]辛醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1004.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.38-7.19 (m, 11H), 7.05-6.91 (m, 2H), 6.85 (dt, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.48-4.30 (m, 2H), 4.20-4.05 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.25-3.30 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.75-2.56 (m, 4H), 2.47-2.25 (m, 2H), 2.19-1.65 (m, 10H), 1.65-1.45 (m, 8H), 1.37 (s, 9H), 1.36-1.25 (m, 4H)。
G40		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[5-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]戊醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺基甲酸第三丁酯	962.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 18.3, 8.4 Hz, 1H), 7.35-4.10 (m, 12H), 7.03-6.92 (m, 2H), 6.89 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.76-6.70 (m, 1H), 6.46 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 12.4, 5.3 Hz, 1H), 4.45-4.36 (m, 3H), 4.13 (s, 1H), 3.76 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 3.21 (s, 1H), 3.10 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.00-2.90 (m, 3H), 2.78-2.50 (m, 4H), 2.12 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.09-2.00 (m, 5H), 2.00-1.86 (s, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.70-1.50 (s, 5H), 1.38 (s, 9H)。

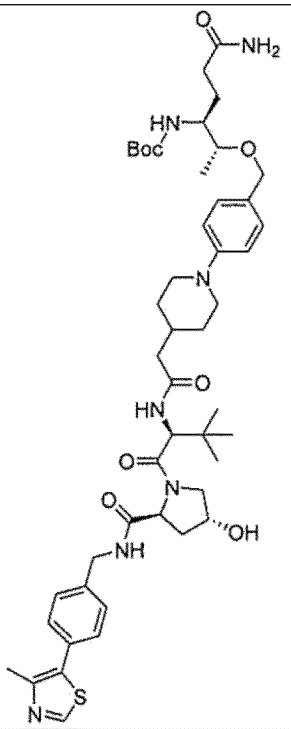
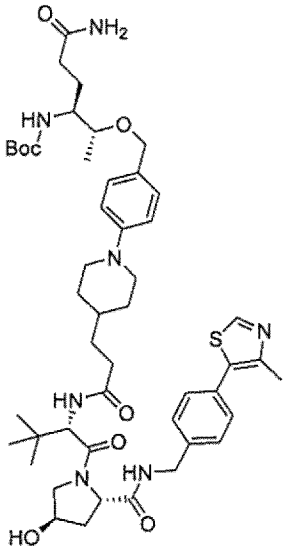
G41		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[8-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]辛醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1004.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.38-7.20 (m, 11H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.86 (dt, J = 5.9, 2.9 Hz, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 6.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.45-4.30 (m, 3H), 4.19-4.01 (m, 1H), 3.71 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.21 (s, 1H), 3.08 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.97-2.90 (m, 3H), 2.72 (td, J = 13.0, 4.5 Hz, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.44 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 6H), 1.98 (dd, J = 12.2, 5.9 Hz, 2H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.85-1.18 (m, 3H), 1.66-1.47 (m, 6H), 1.37 (s, 9H), 1.36-1.25 (m, 2H)。
G42		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚-6-炔醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	986.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.40-7.17 (m, 14H), 7.09 (s, 2H), 6.76-6.70 (m, 1H), 6.50 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.50-4.30 (m, 3H), 4.14 (s, 2H), 3.72 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.12 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.96-2.81 (m, 1H), 2.77-2.57 (m, 3H), 2.48-2.39 (m, 3H), 2.22-1.98 (m, 4H), 1.92 (s, 2H), 1.86-1.51 (m, 6H), 1.39 (s, 9H)。

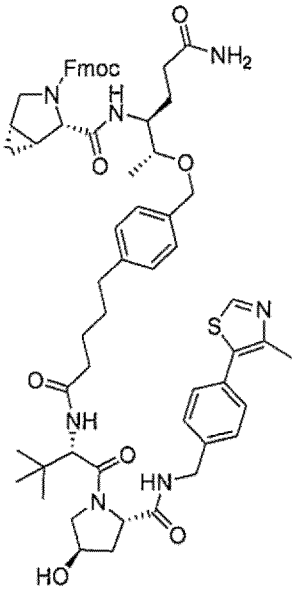
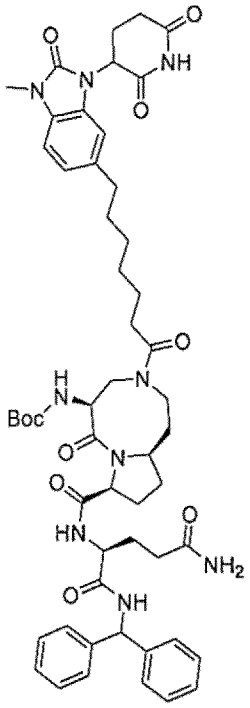
G43		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[8-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]辛-7-炔醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1000.2	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.03 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.71-7.47 (m, 1H), 7.34-7.18 (m, 15H), 7.15-6.97 (m, 3H), 6.72 (dd, *J* = 13.0, 8.1 Hz, 1H), 6.55-6.45 (m, 1H), 6.19 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 5.91-5.71 (m, 2H), 5.21 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.66-4.36 (m, 2H), 4.25-4.13 (m, 1H), 4.09-3.70 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.20-2.93 (m, 2H), 2.90-2.60 (m, 3H), 2.59-2.33 (m, 4H), 2.33-1.91 (m, 6H), 1.91-1.37 (m, 14H)。
G44		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[8-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-4-基]辛-7-炔醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	985.7	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92-7.71 (m, 2H), 7.61-7.50 (m, 1H), 7.46 (dt, *J* = 8.8, 7.4 Hz, 1H), 7.39-7.16 (m, 15H), 6.29-6.18 (m, 1H), 5.82-5.67 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.38-5.15 (m, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 4.77-4.20 (m, 4H), 4.11 (s, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.72-3.03 (m, 2H), 2.94-2.72 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 4H), 2.38-1.87 (m, 6H), 1.70-1.47 (m, 12H), 1.45 (s, 9H)。

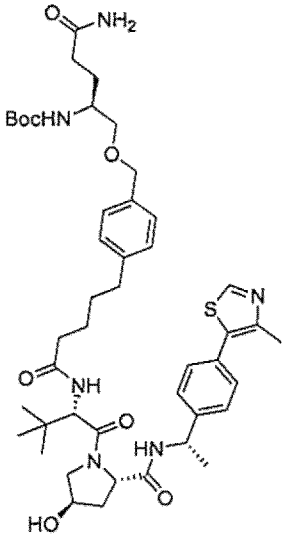
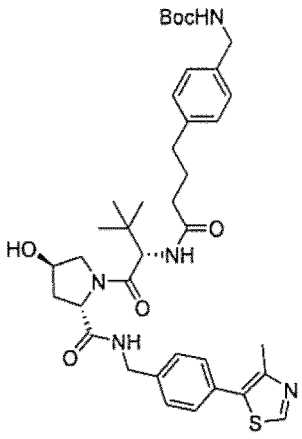
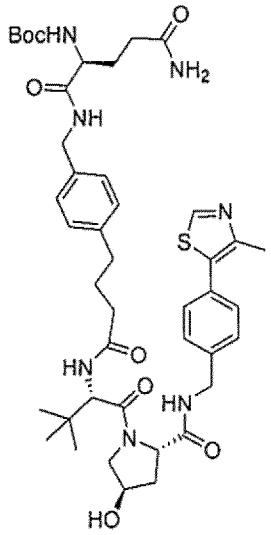
G45		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[7-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]乙基)萘-2-基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	871.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.58-8.55 (m, 1H), 8.00 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.41 (m, J = 8.3 Hz, 6H), 7.24 (s, 1H), 6.73-6.61 (m, 2H), 5.16 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.69 -4.53 (m, 3H), 4.50-4.34 (m, 3H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.53-3.41 (m, 2H), 3.20-3.07 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.72-2.69 (m, 1H), 2.45 (s, 3H) 2.04-1.98 (m, 4H), 1.87-1.65 (m, 1H), 1.41-1.39 (m, 1H), 1.38 (s, 9H),1.10 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H)
G46		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[6-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)萘-2-基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	885.40	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 7.90-7.73 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.52-7.34 (m, 5H), 4.78-4.50 (m, 5H), 4.37 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 3.68-3.47 (m, 3H), 2.90-2.77 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.42-2.19 (m, 4H), 2.16-1.98 (m, 4H), 1.66 (s, 1H), 1.41 (s, 7H), 1.40 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 1.22 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 4H), 1.06 (s, 9H)
G47		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[5-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]乙基)萘-2-基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	871.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 6H), 7.24 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.67-4.56 (m, 2H), 4.49-4.35 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 15.7, 5.3Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.50-3.44 (m, 3H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.05 (t, J = 10.6 Hz, 3H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.50 (s, 1H), 1.37 (s,9H), 1.11 (d, J = 5.8 Hz,

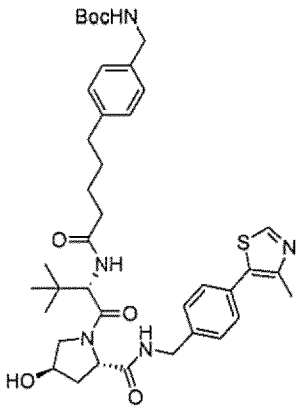
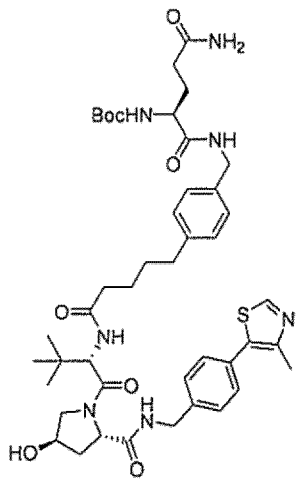
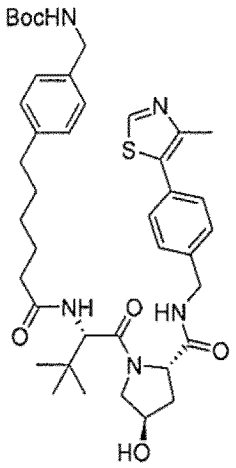
				3H), 0.93 (s, 9H)。
G48		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[5-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)萘-2-基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	885.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.44-.40 (m, 3H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.72-6.61 (m, 2H), 5.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.68-4.58 (m, 3H), 4.45-4.42 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.02-2.97 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 3H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.56- 1.46 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.11 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)。
G49		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[(1*E*)-5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊-1-烯-1-基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	861.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 9H), 7.28-7.20 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.61 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.33-6.22 (m, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.13 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.62-4.51 (m, 2H), 4.47-4.41 (m, 4H), 4.36 (s, 1H), 4.25-4.19 (m, 2H), 3.48-3.36 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.08-1.04 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)

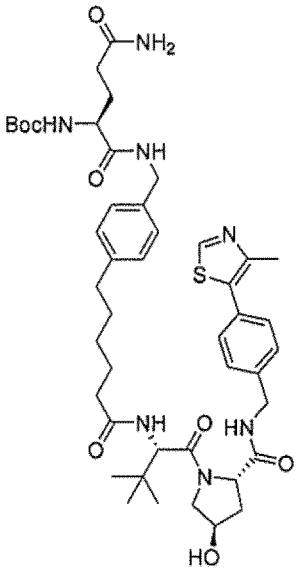
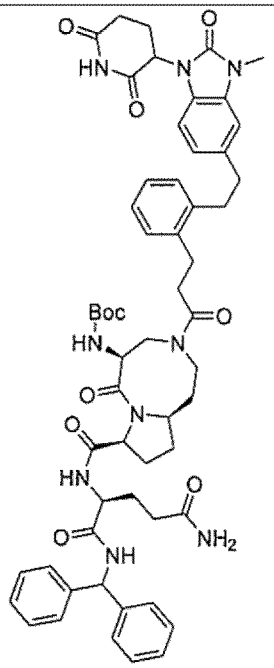
G50		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[(1*E*)-4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁-1-烯-1-基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	847.35	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 7.38-7.34 (m, 5H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.21-6.10 (m, 2H), 5.39-5.33 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.71-4.45 (m, 6H), 4.38-4.28 (m, 2H), 4.08 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.68-3.52 (m, 3H), 2.54-2.52 (m, 3H), 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.12-2.03 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 2H) 1.42 (s, 9H), 1.25 (s, 1H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H)
G51		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]哌啶-1-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	877.13	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.58 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 3H), 4.23 (dd, J = 15.8, 5.5 Hz, 1H), 3.73-3.63 (m, 5H), 2.71-2.59 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.11-1.95 (m, 4H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 2H), 1.73-1.57 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.29-1.22 (m, 3H), 1.04 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)

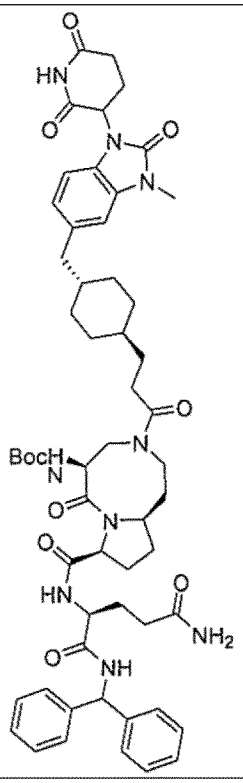
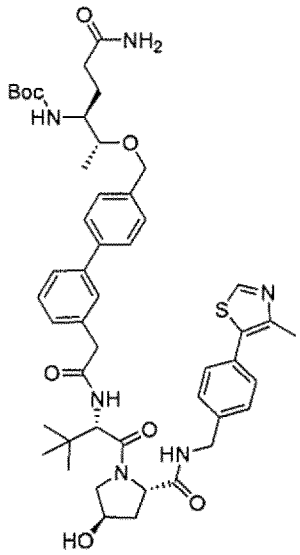
G52		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲基)哌啶-1-基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	890.51	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 2H), 4.69-4.65 (m, 1H), 4.61-4.56 (m, 2H), 4.54-4.50 (m, 2H), 4.49-4.35 (m, 3H), 3.95 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 12.1, 3.4 Hz, 2H), 3.60-3.47 (m, 2H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.29-2.21(m, 5H), 2.14-2.08 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.50-1.42 (m, 13H), 1.16 (d, J = 6.1Hz, 3H), 1.07 (s, 9H)
G53		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[4-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]乙基)哌啶-1-基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	904.65	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.53-7.40 (m, 5H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.58 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 4.56-4.47 (m, 3H), 4.47-4.34 (m, 3H), 3.93 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.61-3.44 (m, 3H), 2.66 (t, J = 10.6, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.46-2.31 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 3H), 2.13-2.06 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.84 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.67-1.53 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.42-1.26 (m, 3H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H)

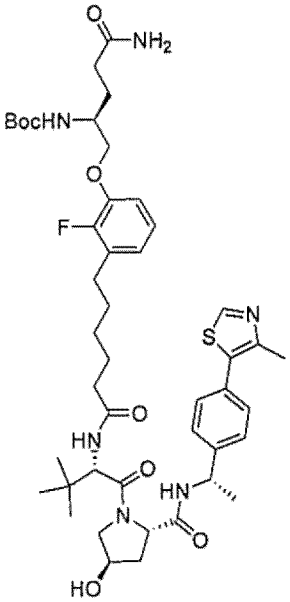
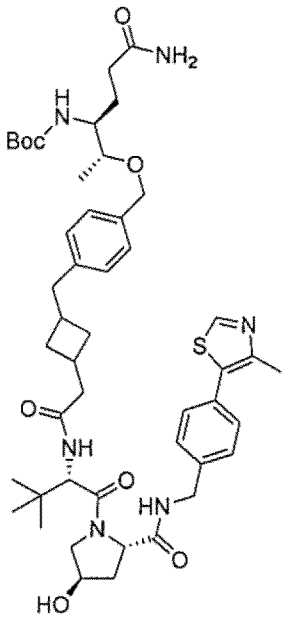
G54		(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1080.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 7.65 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 7.49-7.27 (m, 8H), 7.22 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 21.2 Hz, 1H), 5.15-5.13 (m, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.51-4.41 (m, 3H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 2H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 3H), 3.25-3.18 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.36 -2.25 (m, 1H), 2.19-1.96 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.62-1.49 (m,5H), 1.20-1.09 (m, 4H), 0.94 (s, 9H), 0.70-0.69 (m, 1H), 0.57-0.52 (m, 1H)
G55		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[7-[3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺基甲酸第三丁酯	990.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.75 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 8.20-8.14 (m, 1H), 7.41-7.20 (m, 11H), 7.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02-6.87 (m, 2H), 6.78-6.72 (m, 1H), 6.50 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.46-4.25 (m, 3H), 4.19-4.05 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 2H), 3.30-3.19 (m, 1H), 3.09 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 3H), 2.48-2.26 (m, 2H), 2.21-2.06 (m, 3H), 2.05-1.86 (m, 4H), 1.85-1.68 (m, 3H), 1.64-1.57 (m, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.36-1.30 (m, 4H)

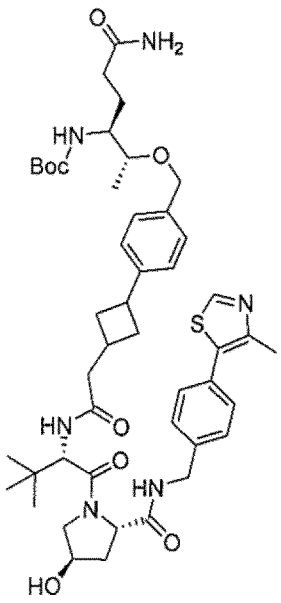
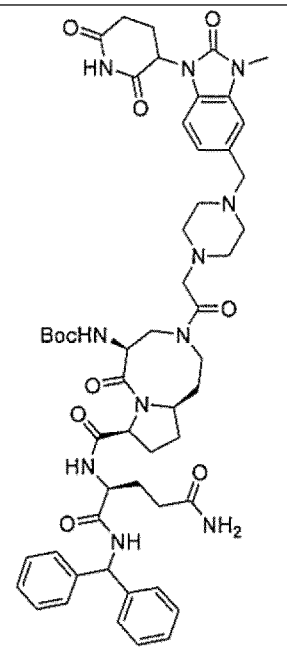
G56		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	849.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26-7.22 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 5.11 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.92 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 3.4 Hz, 4H), 4.28 (s, 1H), 3.68-3.51 (m, 2H), 3.32-3.28 (m, 4H), 2.56 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.46 (s, 4H), 2.36-2.24 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.85-1.67 (m, 1H), 1.59-1.43 (m, 7H), 1.38 (s, 9H), 0.94 (s, 9H)
G57		*N*-[[4-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯基]甲基]胺基甲酸第三丁酯	706.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46-7.30 (m, 5H), 7.15-7.12 (m, 4H), 5.15-5.13 (m, 1H), 4.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.45-4.43 (m, 2H), 4.35 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (dt, J = 14.8, 7.6 Hz, 1H), 2.18-2.14 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.95 (s, 9H)
G58		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-([[4-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯基]甲基]胺甲醯基)丙基]胺基甲酸第三丁酯	834.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.23 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.17-7.08 (m, 4H), 6.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.12 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.47-4.40 (m, 2H), 4.35 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.26-4.22 (m, 2H), 3.88 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.67-3.65 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.19-1.99 (m, 4H), 1.94-1.67 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 1.04 (d, J =

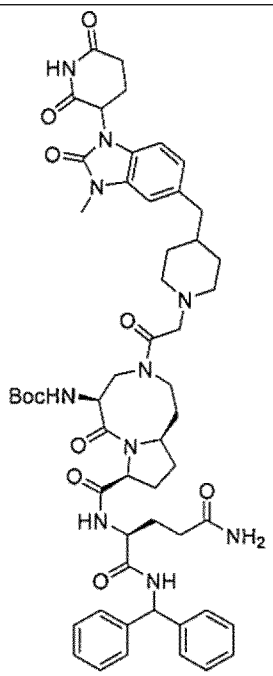
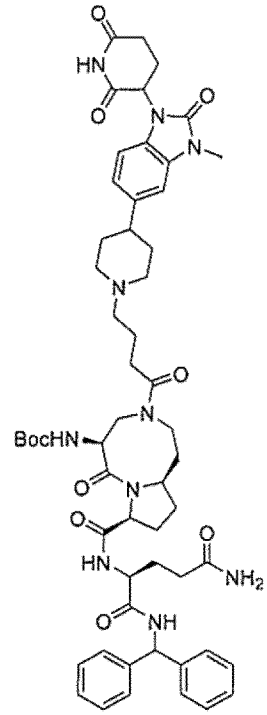
				6.1 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)
G59		*N*-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲基]胺基甲酸第三丁酯	720.30	(400 MHz, DMSO-d_6) 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 7.33 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 4H), 5.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.49-4.38 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.72-3.60 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.03 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.521-.48 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 0.94 (s, 9H)
G60		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-([[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲基]胺甲醯基)丙基]胺基甲酸第三丁酯	848.30	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 7.51-7.42 (m, 4H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.16 (s, 2H), 4.67-4.49 (m, 6H), 4.42-4.34 (m, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.36-2.21 (m, 4H), 2.14-1.98 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.05 (s, 9H)
G61		*N*-[[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]甲基]胺基甲酸第三丁酯	734.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.2 Hz, 4H), 7.32 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 4H), 5.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 2H), 4.22 (dd, J = 15.9, 5.5 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.73-3.60 (m, 2H), 3.52-3.40 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.26 (dt, J = 14.8, 7.5 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J = 32.5, 17.3, 7.8 Hz, 2H), 1.97-1.83 (m, 1H), 1.63-1.44 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.28-1.24 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)

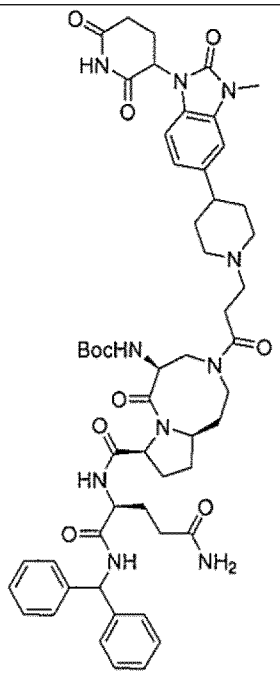
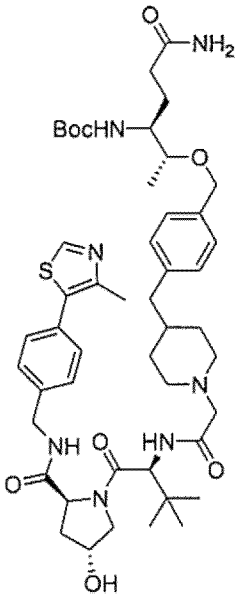
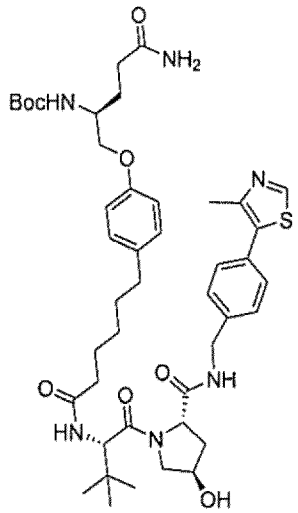
G62		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-([[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]甲基]胺甲醯基)丙基]胺基甲酸第三丁酯	862.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.23 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.40 (q, J = 8.2 Hz, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.15-7.08 (m, 4H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 4.22 (dt, J = 11.0, 5.4 Hz, 3H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.15-1.98 (m, 4H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.52-1.47 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.32-1.21 (m, 3H), 0.93 (s, 9H)。
G63		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[3-(2-[2-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]乙基]苯基)丙醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1038.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.21-8.12 (m, 1H), 7.30-7.2.5 (m, 14H), 7.12-7.10 (m, 3H), 7.01 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.74 (t, J = 22.0 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.39-5.29 (m, 1H), 4.37-4.34 (m, 3H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.35-3.31 (m, 5 H), 3.14-3.05 (m, 1H), 3.01-2.58 (m, 11H), 2.16-1.52 (m, 11H), 1.37 (s, 9H)。

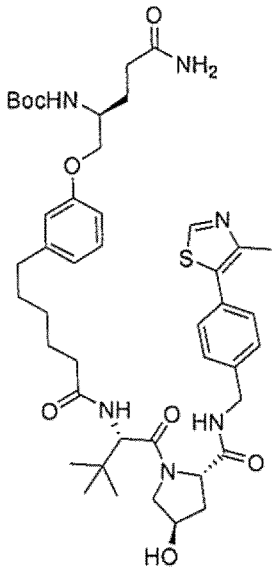
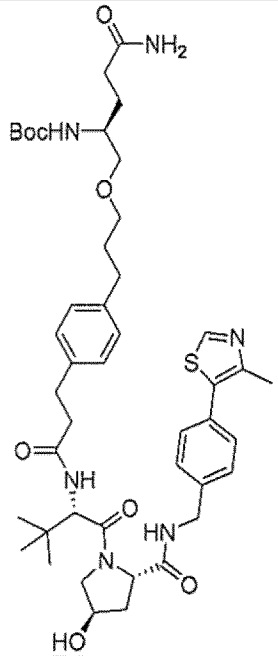
G64		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[3-[(1*r*,4*r*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]丙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1030.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 -7.18 (m, 11H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 19.1 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.34 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.43-4.27 (m, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 11H), 3.24-3.04 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 3H), 2.09-1.90 (m, 2H), 1.83-1.56 (m, 6H), 1.43-1.34 (m, 11H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 0.98-0.79 (m, 4H)
G65		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[3'-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲基)-[1,1'-聯苯]-4-基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	883.43	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 3H), 7.50 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, J = 9.7, 6.5 Hz, 7H), 7.29-7.21 (m, 2H), 6.72-6.61 (m, 2H), 5.76 (s, 2H), 5.12 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.58-4.50 (m, 3H), 4.48-4.41 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.23 (dd, J = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.52 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.07 (q, J = 9.3, 8.8 Hz, 2H), 1.91 (ddd, J = 12.9, 8.5, 4.5 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.54-1.50 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)

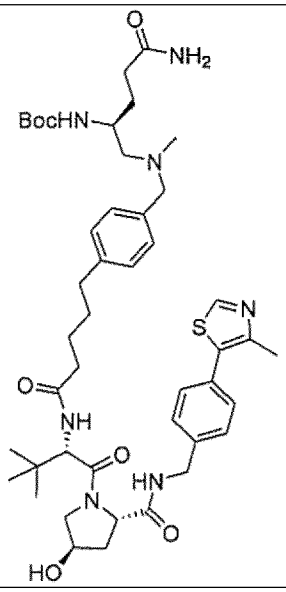
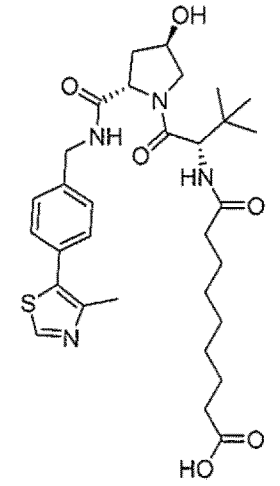
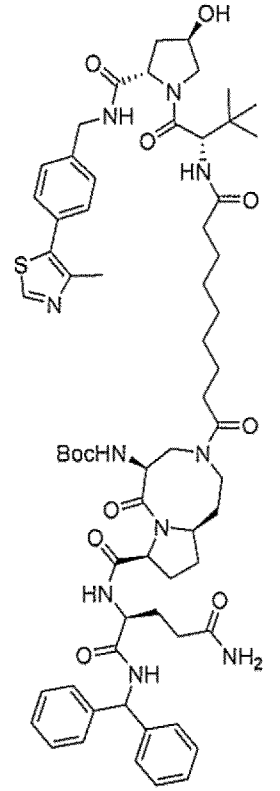
G66		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	867.09	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.05-6.93 (m, 2H), 6.87-6.77 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.10 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.98-4.86 (m, 2H), 4.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.91 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.61 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.12 (s, 1H), 2.11-2.09 (m, 3H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.55-1.52 (m, 4H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.39-1.35 (m, 2H), 1.32-1.28 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 1H), 0.93 (s, 9H)
G67		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲基)環丁基]甲基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	875.30	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.65 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 18.4, 9.1 Hz, 1H), 7.51-7.40 (m, 4H), 7.31-7.08 (m, 4H), 6.41 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.62-4.42 (m, 7H), 4.43-4.33 (m, 1H), 3.90 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.50 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.69-2.56 (m, 2H), 2.49 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.49-2.32 (m, 2H), 2.31-2.16 (m, 4H), 2.15-2.03 (m, 1H), 2.03-1.81 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.04 (s, 9H)

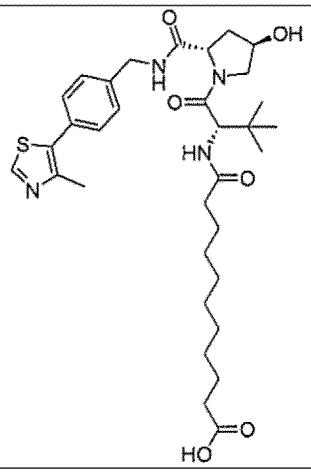
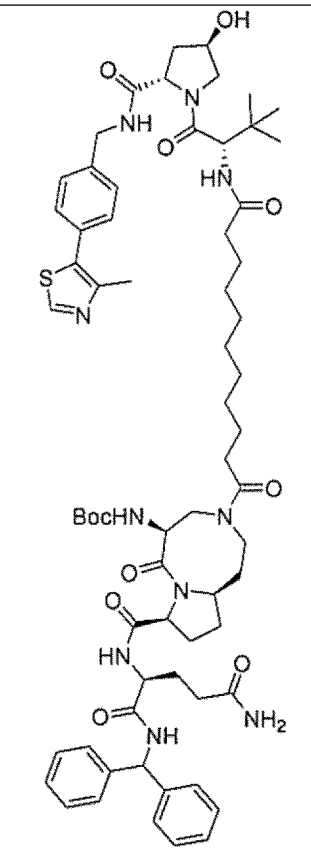
G68		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲基)環丁基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	861.70	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 8.1, 6.1 Hz, 2H), 7.23-7.19 (m, 2H), 4.66 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.64-4.44 (m, 7H), 4.38 (dd, J = 15.5, 1.8 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 11.3, 1.9 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 3.71-3.47 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.79-2.50 (m, 2H), 2.49 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.39-2.15 (m, 3H), 2.15-2.04 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.06 (s, 9H)。
G69		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[2-(4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]哌嗪-1-基)乙醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1018.43	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.70 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.53-9.38 (m, 1H), 8.81 (dd, J = 11.2, 8.2 Hz, 1H), 8.71-8.59 (m,1H), 8.28-8.21 (m, 1H), 7.43-7.19 (m, 10H), 7.19-6.90 (m, 2H), 6.79 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.12-6.07 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.42-4.27 (m, 3H), 3.09-2.97 (m, 32H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)

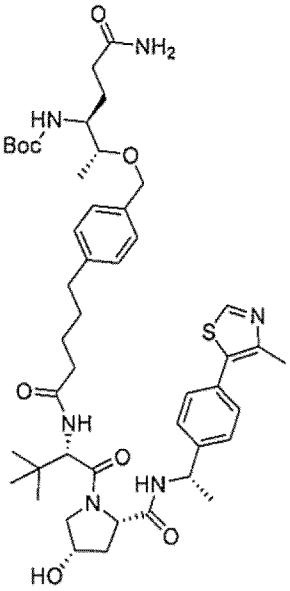
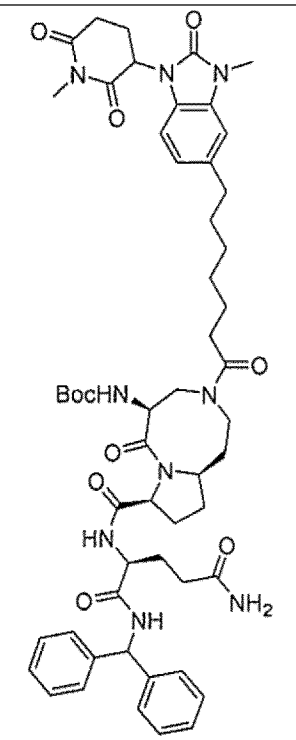
G70		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1S)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[2-(4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]哌啶-1-基)乙醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1017.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.62-8.55 (m, 1H), 8.31-8.20 (m, 1H), 7.44-7.16 (m, 11H), 7.10-6.97 (m, 2H), 6.91-6.53 (m, 3H), 6.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 51.5 Hz, 2H), 4.47-4.11 (m, 7H), 3.95-3.54 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.96-2.86 (m, 2H), 2.76-2.57 (m, 4H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.21-2.01 (m, 4H), 2.06-1.83 (m, 3H), 1.69-1.50 (m, 2H), 1.48-1.44 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.28-1.22 (m, 1H)
G71		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-(4-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌啶-1-基]丁醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1031.45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38-7.19 (m, 11H), 7.11-6.86 (m, 3H), 6.81-6.66 (m, 1H), 6.58 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.60-4.08 (m, 6H), 3.78 (dt, J = 12.1, 6.1 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.24-2.85 (m, 4H), 2.79-2.54 (m, 2H), 2.49-2.30 (m, 2H), 2.22-1.84 (m, 6H), 1.84-1.58 (m, 11H), 1.38 (s, 9H), 1.28-1.20 (m, 3H), 0.92-0.82 (m, 1H)

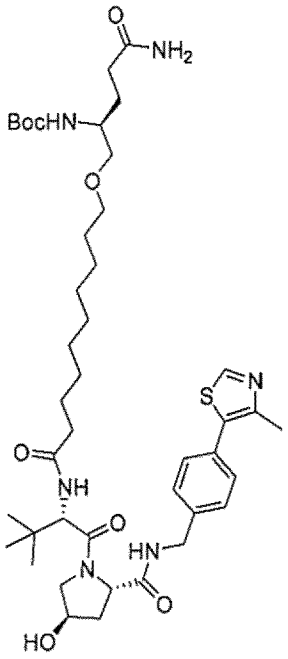
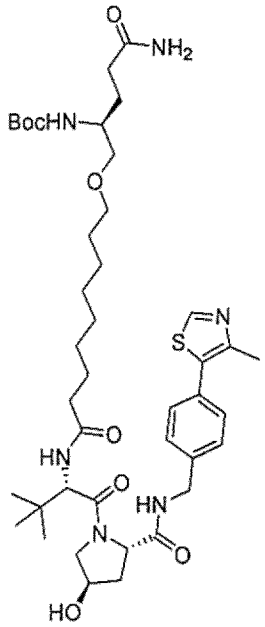
G72		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-(3-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌啶-1-基]丙醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1017.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.36-8.19 (m, 1H), 7.39-7.20 (m, 11H), 7.14-7.00 (m, 2H), 6.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.71 (d, J = 21.6 Hz, 1H), 6.16-6.04 (m, 1H), 5.36 (dt, J = 13.0, 6.4 Hz, 1H), 4.70-4.25 (m, 2H), 3.75-3.50 (m, 8H), 3.35 (s, 3H), 3.26-3.14 (m, 1H), 2.95-2.81 (m, 2H), 2.81-2.55 (m, 2H), 2.15 (t, J = 8.2 Hz, 4H), 2.07-1.87 (m, 8H), 1.48-1.42 (m, 8H), 1.38 (s, 9H)
G73		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[[1-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲基)哌啶-4-基]甲基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	904.75	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 4H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.90 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.66-4.49 (m, 3H), 4.45-4.30 (m, 3H), 4.22-4.13 (m, 1H), 3.72-3.58 (m, 3H), 3.04-2.88 (m, 2H), 2.87-2.74 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 2H), 2.22-2.04 (m, 4H), 2.03-1.87 (m, 2H), 1.7-1.62 (m, 4H), 1.54 (td, J = 7.3, 3.7 Hz, 1H),1.45 (s, 9H), 1.39-1.25 (m, 3H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H)
G74		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	835.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.2 Hz, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 6.86-6.77 (m, 3H), 6.72 (s,1H), 5.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.59-4.32 (m, 4H), 4.25-4.18 (m, 1H), 3.88-3.75 (m, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.32-3.28 (m, 2H), 2.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.00 (m, 4H), 1.96-1.76 (m, 2H), 1.54 (m, 4H), 1.39 (s,

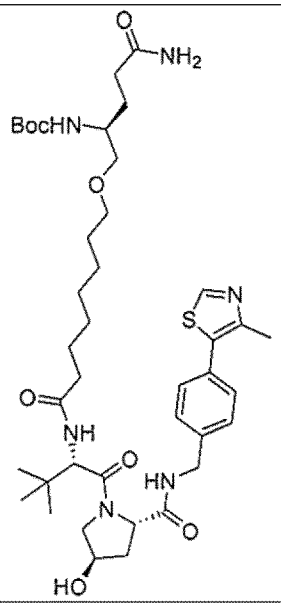
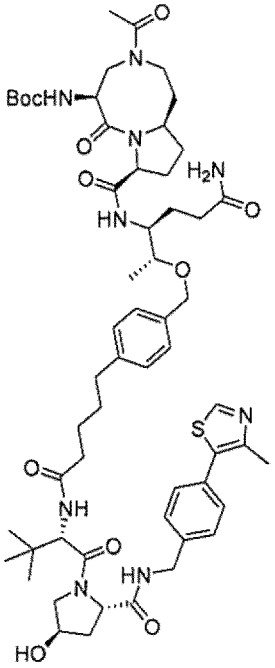
				9H), 1.24 (p, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.93 (s, 9H)
G75		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	835.44	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.55 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.77-6.73 (m, 3H), 4.54 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.49-4.39 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.22 (dd, *J* = 15.9, 5.5 Hz, 1H), 3.90-3.77 (m, 1H), 3.72-3.61 (m, 2H), 3.05-3.00 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 2H), 2.02 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.76-1.72 (m, 4H), 1.59-1.44 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.30-1.23 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
G76		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-[4-(2-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]乙基)苯基]丙氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	835.07	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.55 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.96-7.87 (m, 1H), 7.41 (q, *J* = 8.3 Hz, 5H), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.15-7.05 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 6.62-6.51 (m, 1H), 5.74 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.60-4.34 (m, 5H), 3.67 (s, 2H), 2.84-2.74 (m, 3H), 2.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.32-1.28 (m, 2H), 0.90 (s, 9H)

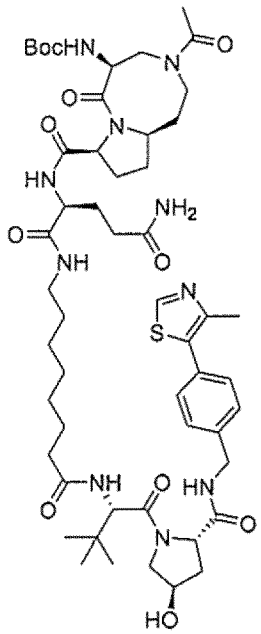
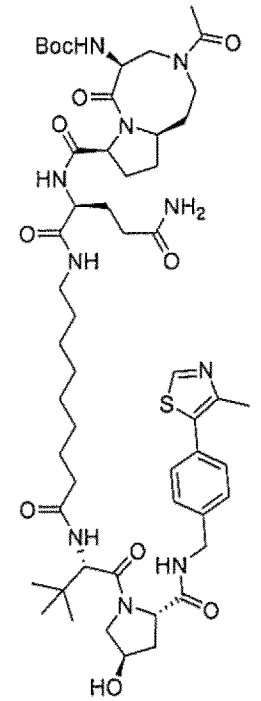
G77		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-([[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲基](甲基)胺基)丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	848.60	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 7.51-7.41 (m, 4H), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.62-4.55 (m, 2H), 4.54-4.50 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.55-3.47 (m, 2H), 2.63 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.45-2.16 (m, 10H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.05 (s, 9H)
G78		9-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苯甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)-9-側氧基壬酸	601.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.56 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (q, *J* = 8.4 Hz, 4H), 5.12 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.46-4.42 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.22 (dd, *J* = 16.0, 5.5 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.05 (m, 4H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.50-1.46 (m, 1H), 1.27-1.23 (m, 8H), 0.94 (s, 9H)
G79		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-(8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]辛醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1203.51	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.56 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.41 (q, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.35-7.24 (m, 10H), 7.22 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.49-4.28 (m, 5H), 4.22 (dd, *J* = 15.9, 5.5 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.74-3.64 (m, 3H), 3.46 (s, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 4H), 2.08 (s, 2H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.61 (s, 1H), 1.53-1.49 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 1.32-1.20

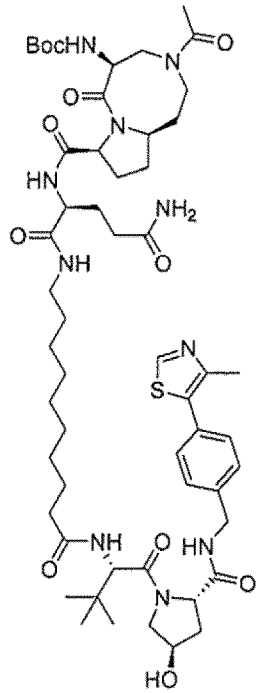
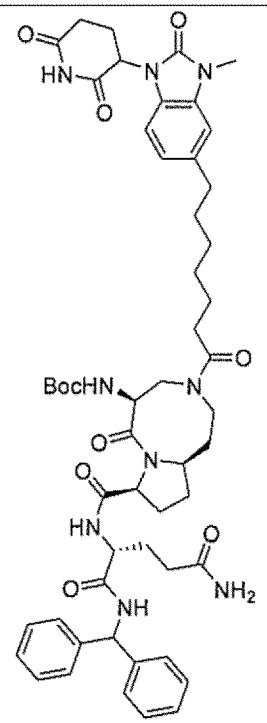
				(m, 10H), 0.94 (s, 9H)
G80		10-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]癸酸	629.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 4H), 5.12 (s, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.51-4.38 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.5 Hz, 1H), 3.72-3.61 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.25-2.07 (m, 3H), 1.93-1.91 (m,, 1H), 1.50-1.46 (m, 5H), 1.30-1.24 (m, 13H), 0.94 (s, 9H)
G81		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-(10-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]癸醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啐-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1231.85	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.56 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.2 Hz, 4H), 7.39-7.30 (m, 11H), 6.72 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.44-4.34 (m, 4H), 4.22 (dd, J = 15.9, 5.3 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.75-3.60 (m, 3H), 3.33-3.27 (m, 10H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.52-1.48 (m, 4H), 1.41-1.35 (m, 17H), 1.32-1.24 (m, 12H), 0.94 (s, 9H)

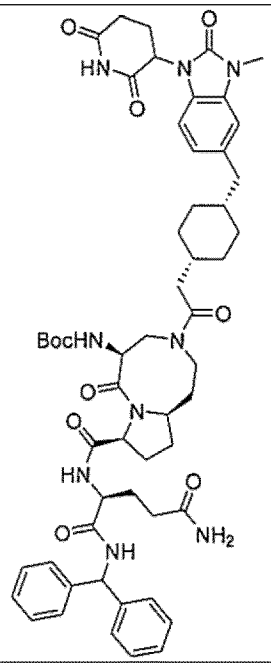
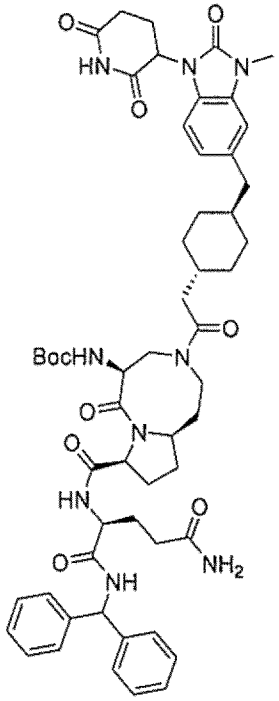
G82		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	864.45	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 4H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 10.2, 6.1 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.38 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.37-2.33 (m, 1H), 2.29-2.25 (m, 4H), 2.18-2.14 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.22 (s, 3H), 1.07 (s, 9H)
G83		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[7-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1004.75	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.17 (m, 10H), 6.93-6.83 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.23 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.18 (dd, *J* = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 4.61-4.02 (m, 4H), 3.89 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.92-2.79 (m, 1H), 2.79-2.61 (m, 3H), 2.6-2.42 (m, 1H), 2.40-2.12 (m, 3H), 2.11-1.98 (m, 12H), 1.97-1.71 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 5H), 1.46 (s, 9H), 1.40-1.35 (m, 5H)

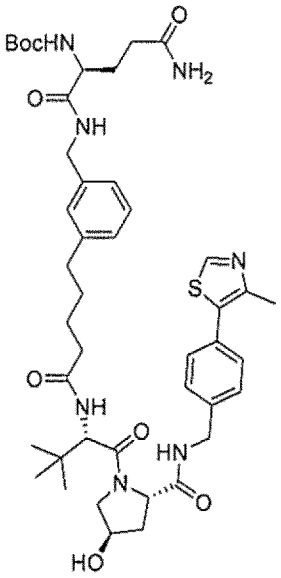
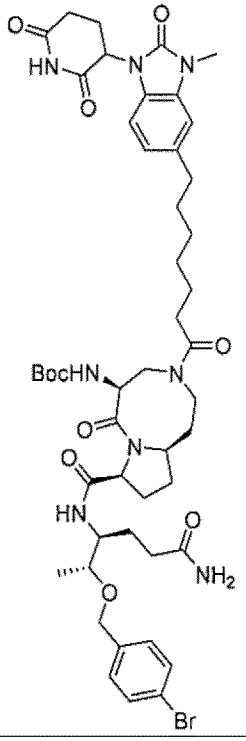
G84		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[(9-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]壬基)氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	815.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.23 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.49-4.39 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.23 (dd, J = 15.9, 5.5 Hz, 1H), 3.72-3.61 (m, 2H), 3.29-3.16 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.30-1.21 (m, 14H), 0.94 (s, 9H)
G85		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[(8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]辛基)氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	801.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.23 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.15-5.13 (m, 1H), 4.55 (d, J = 9.3Hz, 1H), 4.48-4.38 (m, 2H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.33-3.12 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 3H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.73-1.71 (m, 1H), 1.48-1.44 (m, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.28-1.23 (m, 8H), 0.94 (s, 9H)

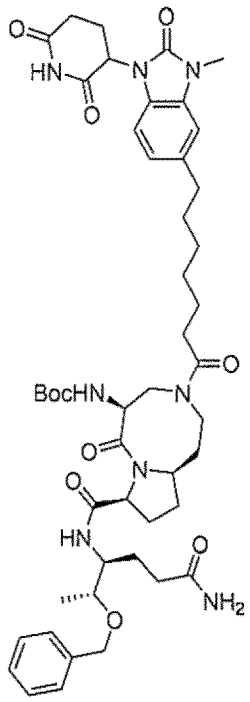
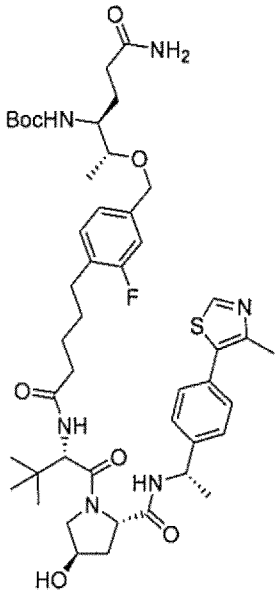
G86		((S)-5-胺基-1-((8-(((S)-1-((2S,4R)-4-羥基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苯甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)-8-側氧基辛基)氧基)-5-側氧基戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯	787.60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 6.77-6.50 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.61-4.17 (m, 4H) 3.66 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.33-1.86 (m, 6H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.29-1.24 (m, 6H), 1.20-1.14 (m, 3H), 0.94 (s, 9H)
G87		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-乙醯基-8-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1100.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.41 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.49-4.28 (m, 6H), 4.24 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.23-4.12 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.66 (q, J = 12.9, 9.7 Hz, 4H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.20 -3.09 (m, 1H), 2.57 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.20-2.09 (m, 3H), 2.11-1.97 (m, 5H), 1.98-1.80 (m, 1H), 1.79-1.59 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.06 (dd, J = 6.3, 2.2 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)

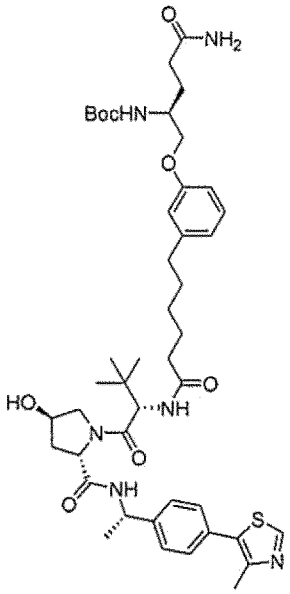
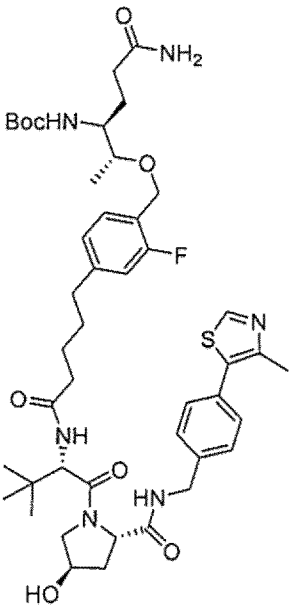
G88		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-乙醯基-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[(7-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]庚基)胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1051.85	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 10.5, 7.4 Hz, 2H), 7.41 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.20 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.58 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.49-4.43 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.27-4.11 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 3H), 3.10-3.02 (m, 1H), 3.00 (dd, J = 13.1, 6.3 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 2H), 2.18-1.96 (m, 13H), 1.96-1.78 (m, 3H), 1.80-1.59 (m, 3H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.26-1.22 (m, 8H), 0.94 (s, 9H)
G89		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-乙醯基-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[(8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]辛基)胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1065.85	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90-7.79 (m, 2H), 7.41 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.21 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.58 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.51-4.37 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.27-4.13 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29-2.24 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.09-2.05 (m, 5H), 2.01 (s, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.84 (s, 2H), 1.80-1.66 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.49-1.45 (m, 2H), 1.40-1.36 (m, 11H), 1.26-1.21 (m, 10H), 0.94 (s, 9H)

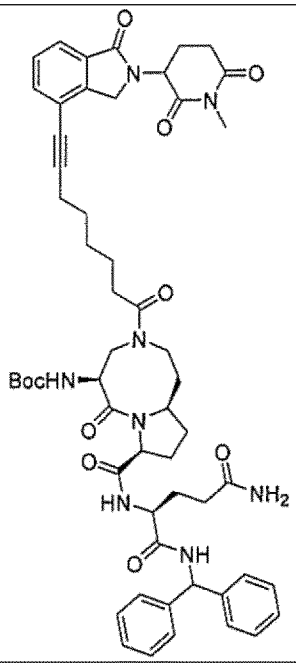
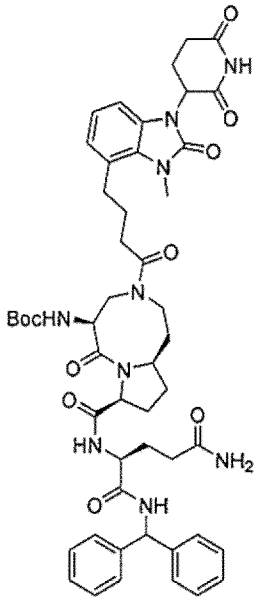
G90		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-乙醯基-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[(9-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]壬基)胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1079.90	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.55 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 12.6, 7.3 Hz, 2H), 7.41 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.19 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.65-6.53 (m, 1H), 5.12 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.51-4.39 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.28-4.13 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.77-3.51 (m, 7H), 3.06-2.97 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.18-1.99 (m, 10H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.57-1.41 (m, 1H), 1.40-1.36 (m, 11H), 1.25-1.22 (m, 12H), 0.94 (s, 9H)
G91		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*R*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	990.60	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.44-7.34 (m, 4H), 7.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 7.27-7.19 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.31-6.25 (m, 1H), 5.39-5.24 (m, 1H), 4.49-4.31 (m, 3H), 4.20-4.07 (m, 1H), 3.83 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.75-3.64 (m, 1H), 3.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.24-3.11 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.86-2.65 (m, 6H), 2.48 (s, 2H), 2.38-2.20 (m, 5H), 2.20-2.01 (m, 4H), 1.99-1.80 (m, 3H), 1.66 (d, J = 18.3 Hz, 5H), 1.46 (s, 9H)

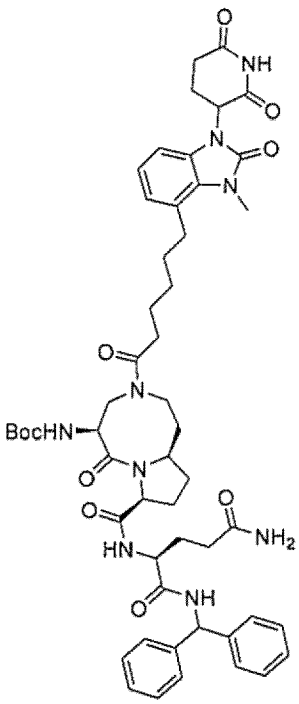
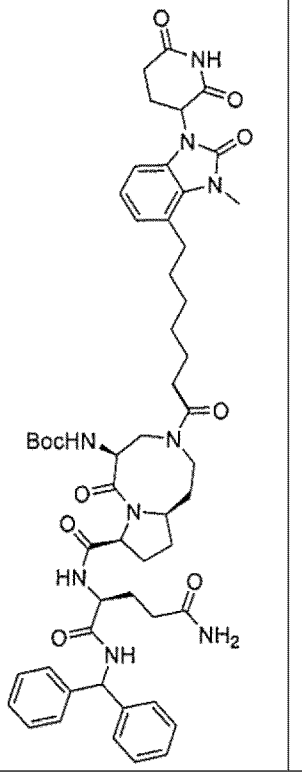
G92		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-5-基]胺基甲酸酯	1016.80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 17.3, 7.9 Hz, 1H), 7.42-7.17 (m, 11H), 7.05-6.91 (m, 2H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 6.47 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.54-4.19 (m, 3H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.23-3.02 (m, 1H), 2.98-2.81 (m, 1H), 2.77-2.56 (m, 5H), 2.46-2.22 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 4H), 2.03-1.88 (m, 6H), 1.86-1.55 (m, 5H), 1.45-1.39 (m, 16H)
G93		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[2-[(1r,4r)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1016.50	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.50 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.24 (td, J = 11.8, 9.9, 5.9 Hz, 16H), 6.80 (dq, J = 14.6, 8.1 Hz, 4H), 6.52 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.23-6.14 (m, 1H), 6.02-5.81 (m, 2H), 5.28-5.11 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.36 (dd, J = 19.8, 11.7 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 3.07 (s, 1H), 2.92-2.34 (m, 8H), 2.19 (d, J = 12.8 Hz, 6H), 2.00-1.60 (m, 1H), 1.46 (d, J = 15.4 Hz, 16H)

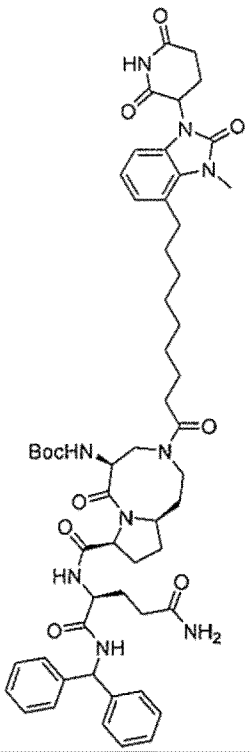
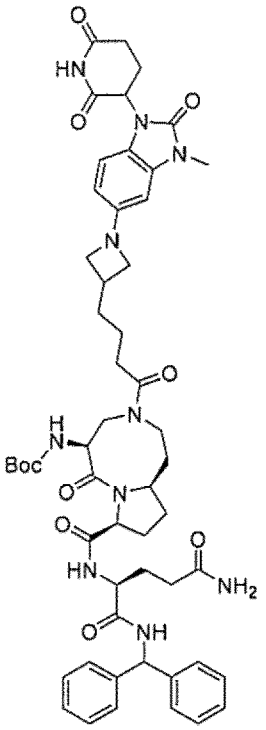
G94		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-([[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲基]胺甲醯基)丙基]胺基甲酸第三丁酯	848.42	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.55 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.26 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 5H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11-6.99 (m, 3H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.50-4.30 (m, 3H), 4.25 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 2H), 2.57-2.53 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.60-1.43 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 0.93 (s, 9H)
G95		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(3*S*,4*R*)-4-[(4-溴苯基)甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺甲醯基]-3-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啡-5-基]胺基甲酸第三丁酯	993.20, 995.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.82 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 8.4, 3.4 Hz, 2H), 7.12-6.98 (m, 3H), 6.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.62-6.53 (m, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.56-4.28 (m, 5H), 4.21-4.04 (m, 1H), 3.87-3.46 (m, 4H), 3.41 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.30-3.09 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.77-2.55 (m, 5H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.34-1.91 (m, 4H), 1.91-1.43 (m, 8H), 1.43-1.27 (m, 15H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 3H)

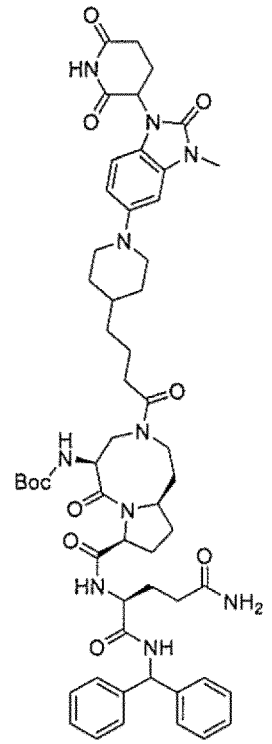
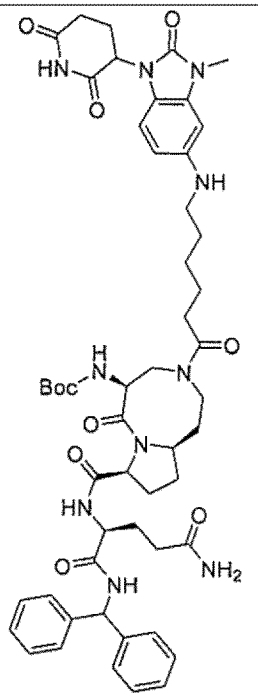
G96		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(3*S*,4*R*)-4-(苯甲氧基)-1-胺基甲醯戊-3-基]胺甲醯基]-3-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺基甲酸第三丁酯	915.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 9.2, 6.7 Hz, 1H), 7.37-7.23 (m, 5H), 7.14-6.96 (m, 3H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.58 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.56-4.27 (m, 6H), 4.24-4.04 (m, 1H), 3.91-3.63 (m, 4H), 3.63-3.37 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.28-3.06 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.82-2.55 (m, 6H), 2.43 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 4H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.91-1.69 (m, 2H), 1.69-1.45 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.38-1.29 (m, 4H), 1.07 (d, J = 6.3, 3H)
G97		((2*R*,3*S*)-6-胺基-2-((3-氟-4-(5-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-(((*S*)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)-5-側氧基戊基)苯甲基)氧基)-6-側氧基己-3-基)胺基甲酸第三丁酯	881.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 4H), 7.26-7.16 (m, 2H), 7.08 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 6.71-6.61 (m, 2H), 5.09 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 4.28 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.89-1.71 (m, 1H), 1.52 (s, 8H), 1.41-1.36 (m, 11H), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)

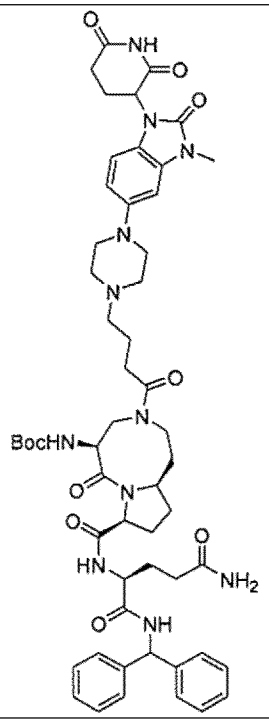
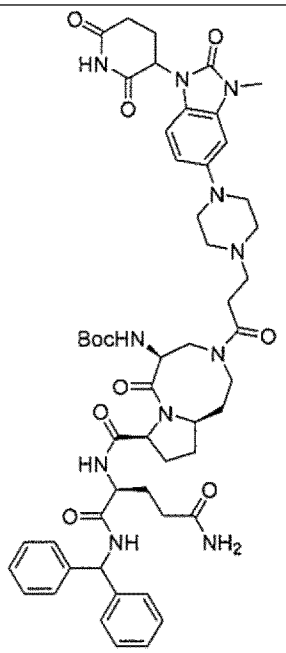
G98		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	849.50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78-6.69 (m, 4H), 5.10 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.92 (p, J = 7.4, 6.5 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.84 (qd, J = 9.6, 5.9 Hz, 2H), 3.74-3.59 (m, 2H), 3.18 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 3H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.69-1.45 (m, 6H), 1.39 (d, J = 2.4 Hz, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.32-1.22 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
G99		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[2-氟-4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	867.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.55 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 5H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.61-4.39 (m, 6H), 4.35 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.3 Hz, 1H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.41 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.20-1.84 (m, 4H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.58-1.43 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 1.06 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)

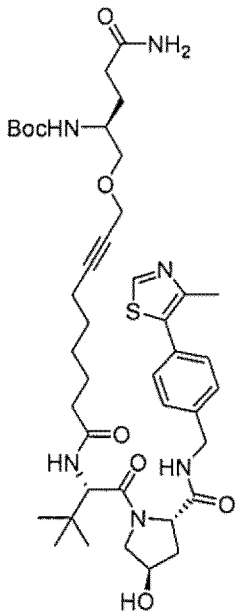
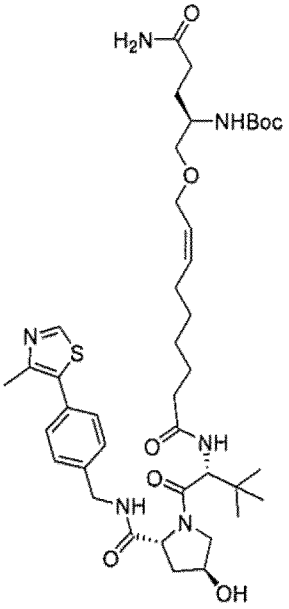
G100		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[8-[2-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3*H*-異吲哚-4-基]辛-7-炔醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	999.00	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 6H), 7.28-7.24 (m, 5H), 6.31-6.21 (m, 1H), 5.76-5.70 (m, 1H), 5.52-4.45 (m, 1H), 5.25-5.16 (m, 1H), 4.57-4.31 (m, 2H), 4.26-4.24 (m, 1H), 4.07-3.95 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.20-2.81 (m, 3H), 258-2.52 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 4H), 2.23-2.18 (m, 3H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.85 -1.61 (m, 8H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)
G101		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丁醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	948.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 11H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.93-6.84 (m, 1H), 6.74 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.52-4.25 (m, 3H), 4.24-4.09 (m, 1H), 3.80-3.64 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.13 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.77-2.58 (m, 3H), 2.18-2.05 (m, 3H), 2.03-1.95 (m, 3H), 1.95-1.81 (m, 4H), 1.82-1.70 (m, 3H), 1.67-1.55 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)

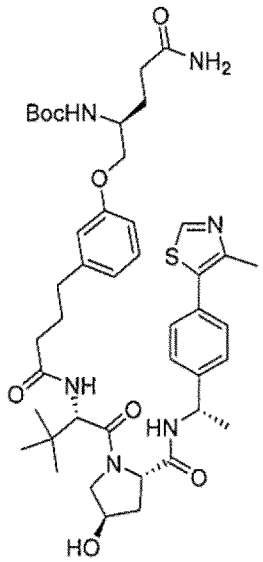
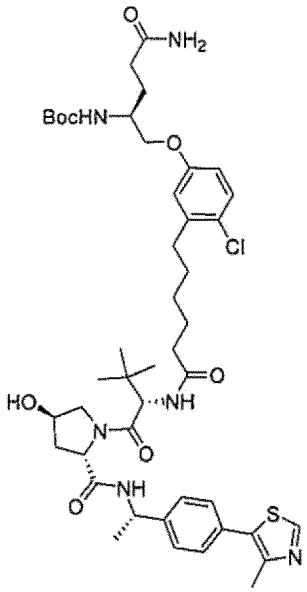
G102		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]己醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺基甲酸第三丁酯	976.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40-7.18 (m, 9.4 Hz, 11H), 6.96 (q, J = 7.9, 5.6 Hz, 2H), 6.91-6.84 (m, 1H), 6.78-6.58 (m, 1H), 6.46 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.50-4.26 (m, 3H), 4.18-3.99 (m, 2H), 3.73 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.29-3.17 (m, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.89 (q, J = 6.6 Hz, 3H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.21-2.06 (m, 3H), 2.05-1.96 (m, 3H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 5H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 2H)
G103		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[7-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1004.75	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.17 (m, 10H), 6.93-6.83 (m, 2H), 6.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.18 (dd, J = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 4.61-4.02 (m, 4H), 3.89 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.92-2.79 (m, 1H), 2.79-2.61 (m, 3H), 2.6-2.42 (m, 1H), 2.40-2.12 (m, 3H), 2.11-1.98 (m, 12H), 1.97-1.71 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 5H), 1.46 (s, 9H), 1.40-1.35 (m, 5H)。

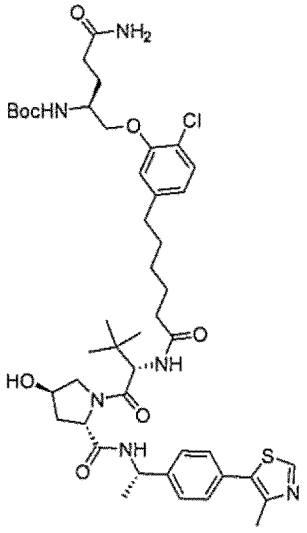
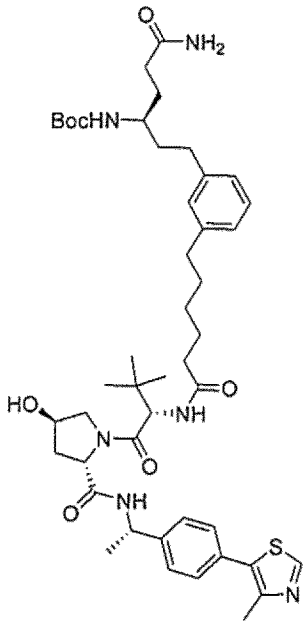
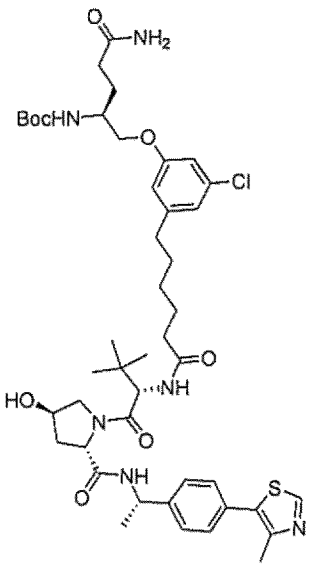
G104		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[9-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]壬醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1018.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39-7.20 (m, 11H), 7.00-6.91 (m, 2H), 6.89-6.84 (m, 1H), 6.76-6.68 (m, 1H), 6.48 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.48-4.23 (m, 3H), 4.19-4.06 (m, 2H), 3.71-3.62 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 3H), 2.78-2.58 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.22-2.06 (m, 3H), 2.03-1.97 (m, 3H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.85-1.67 (m, 3H), 1.63-1.57 (m, 3H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.42-1.28 (m, 18H)
G105		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-(4-[1-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]氮雜環丁烷-3-基]丁醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1003.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.22-8.13 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 6H), 7.28-7.25 (m, 3H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.72 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 3.8, 2.1 Hz, 1H), 6.15-6.04 (m, 2H), 5.27 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 4.42-4.35 (m, 1H), 4.32 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.20-4.07 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.19-2.98 (m, 2H), 2.97-2.83 (m,1H), 2.74-2.57 (m, 3H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.14 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.12 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 2.03-1.88 (m, 4H), 1.82-1.70 (m, 3H), 1.68-1.46 (m, 6H), 1.38 (s, 9H)

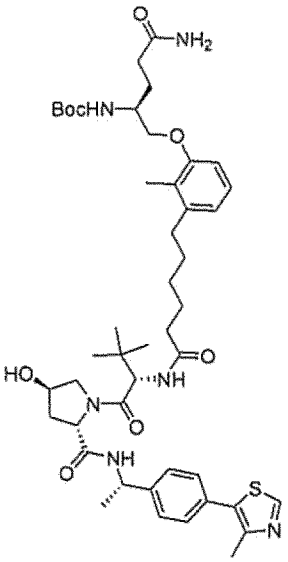
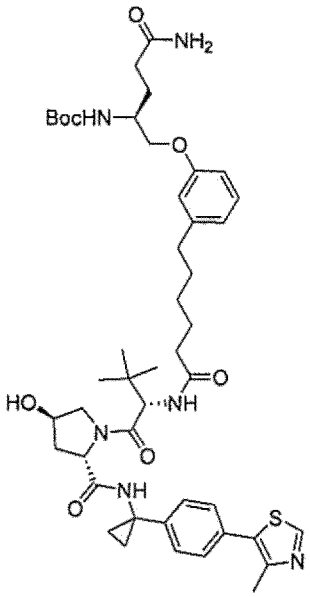
G106		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-(4-[1-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌啶-4-基]丁醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1031.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37-7.22 (m, 11H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78-6.69 (m, 1H), 6.65-6.58 (m, 1H), 6.50 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.50-4.23 (m, 3H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.72 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 3.62-3.56 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.97-2.77 (m, 2H), 2.76-2.56 (m, 4H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 3H), 1.64-1.56 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.32-1.24 (m, 4H)
G107		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-(6-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]胺基]己醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	991.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.44-7.13 (m, 12H), 6.85-6.68 (m, 2H), 6.51 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.42-6.36 (m, 1H), 6.31-6.26 (m, 1H), 6.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.48-4.50 (m, 3H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.81-3.58 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.95-2.78 (m, 3H), 2.76-2.54 (m, 3H), 2.52-2.47 (m, 3H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 3H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.62-1.56 (m, 7H), 1.42-1.34 (m, 11H)

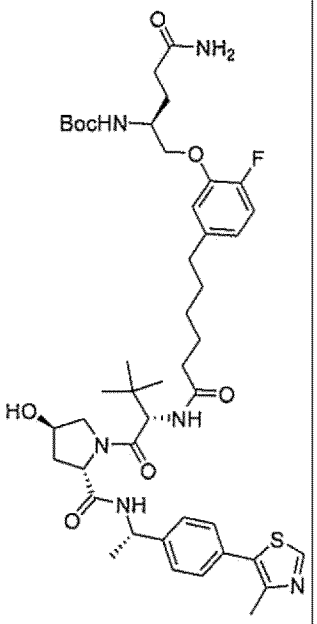
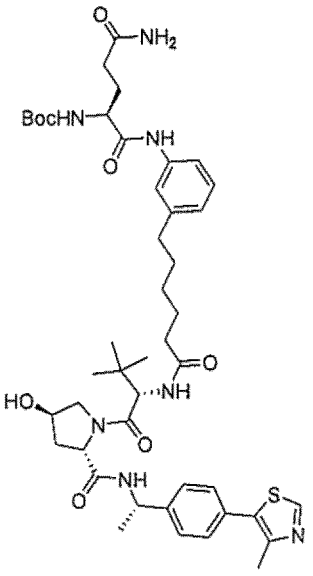
G108		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-(4-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌嗪-1-基]丁醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1032.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 - 7.38 (m, 11H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.72-6.56 (m, 2H), 6.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.47-4.25 (m, 3H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.86-3.61 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.20-3.14 (m, 4H), 2.97-2.82 (m, 2H), 2.79-2.57 (m, 6H), 2.45-2.26 (m, 2H), 2.23-2.06 (m, 4H), 2.05-1.92 (m, 4H), 1.86-1.52 (m, 6H), 1.38 (s, 9H)
G109		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-(3-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌嗪-1-基]丙醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1018.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.30-8.18 (m, 1H), 7.37-7.21 (m, 11H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 6.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.34-5.29 (m, 1H), 4.72-4.15 (m, 4H), 3.74-3.50 (m, 5H), 3.31 (s, 3H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.96-2.80 (m, 5H), 2.68-2.63 (m, 3H), 2.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 2.22-2.06 (m, 6H), 2.05-1.80 (m, 4H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.68-1.49 (m, 4H), 1.40 (s, 9H)

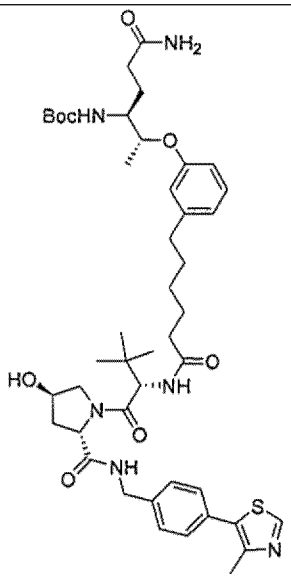
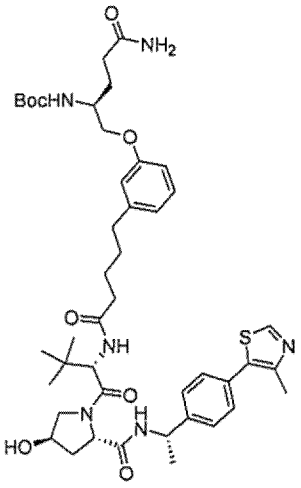
G110		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[(8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]辛-2-炔-1-基)氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	797.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 5H), 7.24 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.45-4.42 (m, 2H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.72-3.59 (m, 2H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.23-3.29 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.33-2.17 (m, 2H), 2.17-1.98 (m, 4H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 1H), 1.48-1.38 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.35-1.31 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)。
G111		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[[(2*Z*)-8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]辛-2-烯-1-基]氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	799.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.4 Hz, 5H), 7.23 (s, 1H), 6.78-6.59 (m, 1H), 6.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.54-5.41 (m, 2H), 5.20-5.09 (m, 1H), 4.55 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.50-4.39 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.76-3.56 (m, 2H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.29-3.12 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 6H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.75-1.59 (m, 1H), 1.53-1.44 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.34-1.16 (m, 2H), 0.94 (s,9H), 0.93-0.88 (m, 1H)

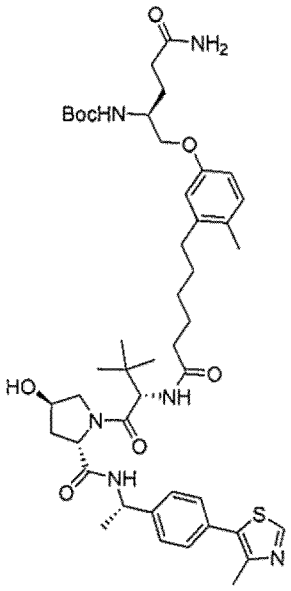
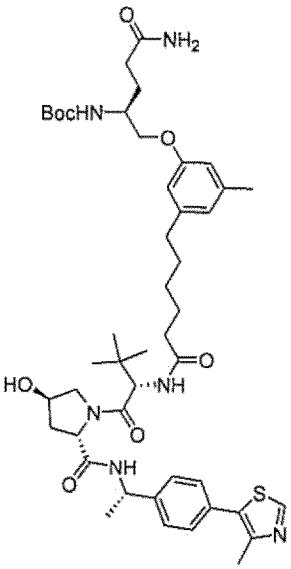
G112		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	821.60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 7.2, 4.7 Hz, 4H), 5.10 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.93 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.81-3.69 (m, 1H), 3.63 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.26 (m, 1H), 2.22-2.08 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 3H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.42-1.35 (m, 14H), 1.27-1.23 (m, 1H), 0.95 (s, 9H)
G114		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[4-氯-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	883.60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 4H), 7.40-7.24 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 6.90 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.86-6.71(m, 2H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.92 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 2.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (d, J = 15.1, 7.7 Hz, 1H), 2.16-2.06 (m, 3H), 2.01 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.80 - 1.78(m, 2H), 1.52-1.53 (m, 4H), 1.37 (s, 9H),1.35-1.27 (m, 2H), 1.2-1.23 (m, 4H), 0.94 (s, 9H), 0.90-0.76 (m, 3H)

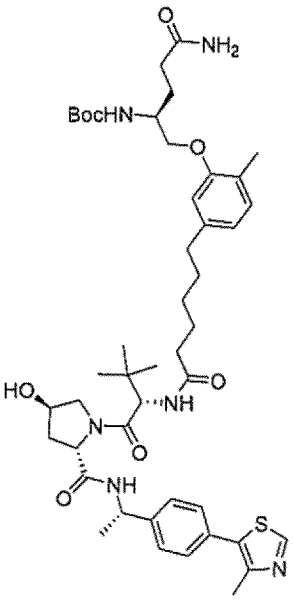
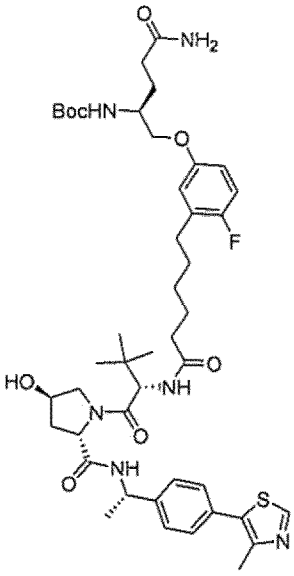
G115		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	883.60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.42-8.33 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 4H), 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.79-6.75 (m, 2H), 5.11-5.02 (m, 1H), 4.99-4.88 (m, 2H), 4.58-4.48 (m, 2H), 4.49-4.38 (m, 2H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.98-3.87 (m, 2H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35-2.18 (m, 1H), 2.14-2.10 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 2H), 1.60-1.44 (m, 5H), 1.39 -1.37 (m, 7H), 1.25-1.23 (m, 4H), 0.94 (s, 9H)
G116		*N*-[(3*R*)-1-胺甲醯基-5-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	847.70	(300 MHz, DMSO-*d*6) *δ* 8.97 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (q, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.27- 7.09 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 6.67 (d, *J* = 8.7 Hz,2H), 5.08 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.93 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.54-4.37 (m, 2H), 4.35-4.26 (m, 1H), 3.60 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31-2.18 (m, 1H), 2.17-1.94 (m, 4H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.68-1.54 (m, 8H), 1.42-1.34 (m, 12H), 1.32-1.27 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
G117		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-氯-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	883.15	(400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.34 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 6.86-6.76 (m, 3H), 6.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 5.08 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.00-4.85 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.60 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 4H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.86-1.72 (m, 3H), 1.60-1.46 (m, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.25 (d, *J* = 9.7

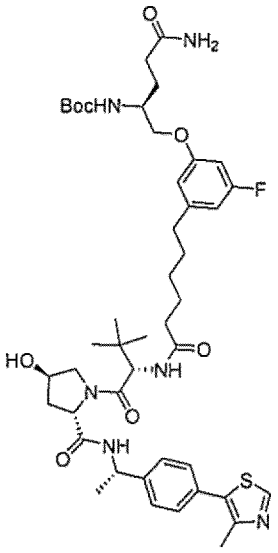
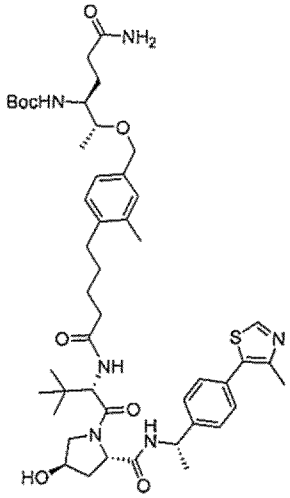
				Hz, 3H), 1.06 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 0.92 (s, 9H)
G118		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-2-甲基苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	863.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 3H), 5.10 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.89-3.71 (m, 3H), 3.64-3.58 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.18 -2.11 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.68-1.42 (m, 3H), 1.40-1.37 (m, 12H), 1.37-1.34 (m, 2H), 1.33-1.20 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.89-0.82 (m, 2H)
G119		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	861.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.79-6.69 (m, 4H), 5.13 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.41-4.37 (m, 2H), 3.91-3.77 (m, 2H), 3.65 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30-2.26 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.34-1.20 (m, 5H), 1.19-1.07 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.91-0.80 (m, 4H)

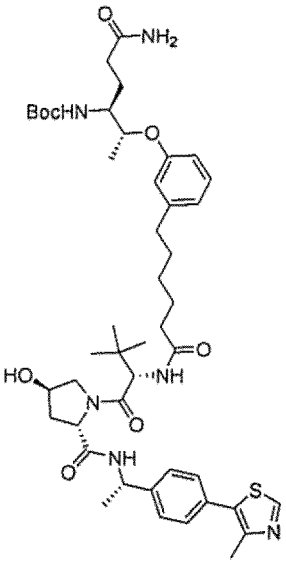
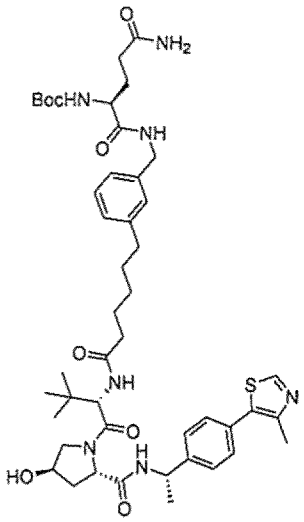
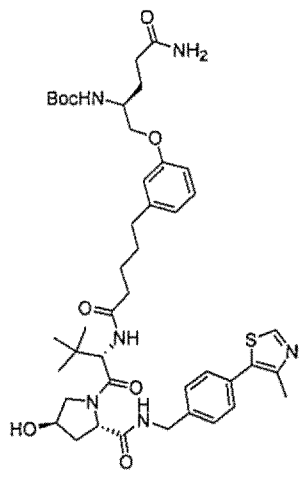
G120		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	867.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 11.5, 8.2 Hz, 1H), 6.99(d, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.2, 4.4, 1.9 Hz, 2H), 5.11 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.63 - 3.59 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 4H), 1.82-1.78(m, 2H), 1.57-1.44 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.36-1.20 (m, 7H), 0.93 (s, 9H)
G121		*N*-[(1S)-3-胺甲醯基-1-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯	862.55	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 7H), 7.27 (s, 1H), 7.24-7.13 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.08 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.96-4.85 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.48-3.35 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.30-1.95 (m, 4H), 1.95-1.71 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.36-1.34 (m, 3H), 1.31-1.23 (m, 2H), 0.92 (s, 9H)

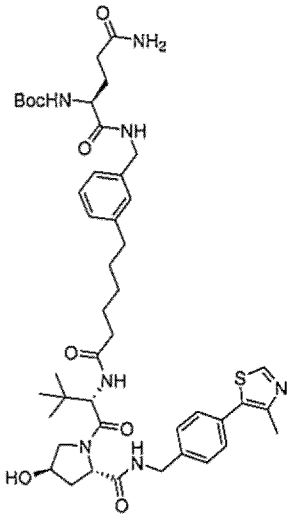
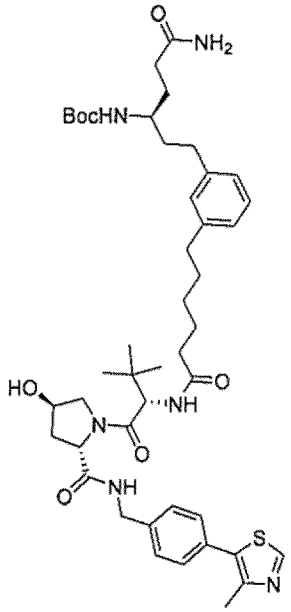
G122		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	849.60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 5H), 7.25 (s, 1H), 7.21-7.10 (m, 1H), 6.76-6.68 (m, 5H), 5.13 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.51-4.16 (m, 5H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.59-3.43 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.19 -1.78 (m, 6H), 1.61-1.47 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.34-1.21 (m, 4H), 1.18 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)
G123		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2S,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	835.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.77-6.70 (m, 4H), 5.10 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.85-3.81 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 2H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 7H), 1.39 (s, 9H), 1.27-1.23 (m, 2H), 1.08-1.04 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)

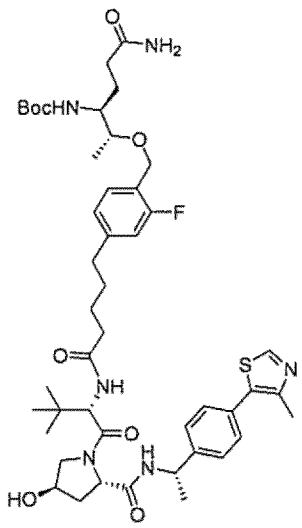
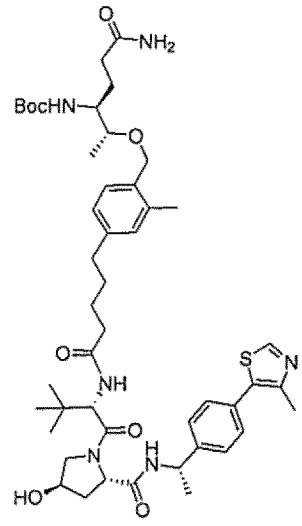
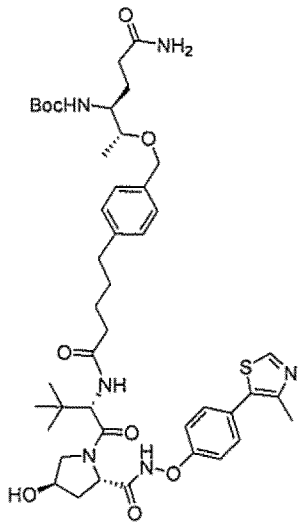
G124		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-4-甲基苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	863.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H),6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 5.10-5.08 (m, 1H), 4.93-4.91 (m, 1H), 4.53-4.51 (m, 1H), 4.43-4.41(m, 2H), 4.28-4.26 (m, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 2H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.17-2.15 (m, 5H), 1.80-1.78 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 4H), 1.38-1.36 (m, 12H), 1.30-1.22 (m, 4H), 0.94 (s, 9H)
G125		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-5-甲基苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	863.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H),6.74 (s, 1H), 6.59-6.51 (m, 3H), 5.17-5.03 (m, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.61 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 6H), 1.42-1.35 (m, 13H), 1.25-1.20 (m, 6H), 0.93 (s, 9H)

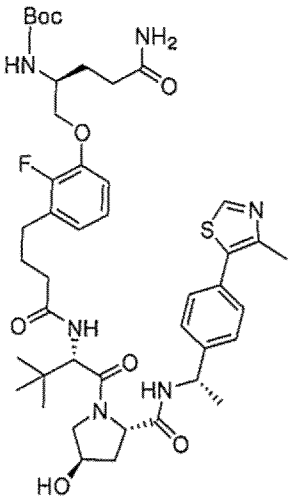
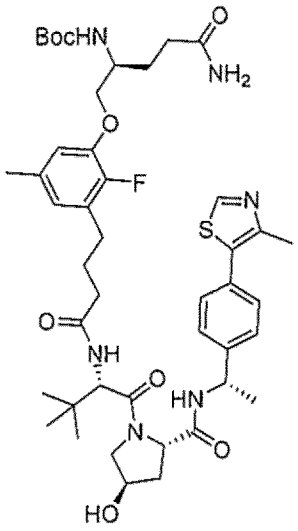
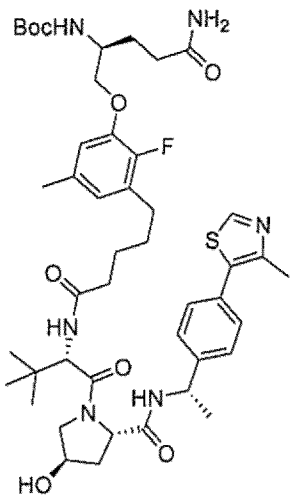
G126		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-2-甲基苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	863.40	(400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.70 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.5-6.47 (m, 1H), 6.36 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.10 (d, *J* = 14.9, 7.4 Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 4.4, 2.2 Hz, 1H), 4.13-3.94 (m, 4H), 3.63 (d, *J* =11.3, 3.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.56-2.52 (m, 4H), 2.38 -2.34 (m, 2H), 2.19-2.10(m, 3H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 3H), 1.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.29-1.25 (m, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.91-0.87 (m, 4H)
G127		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[4-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	867.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.02 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.86-6.79 (m, 2H), 6.77-6.73 (m, 2H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.70 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 2.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.14-2.10 (m, 3H), 2.08 (s, 2H), 2.04 -2.00 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.39 -1.35 (m, 2H), 1.29-1.25 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)

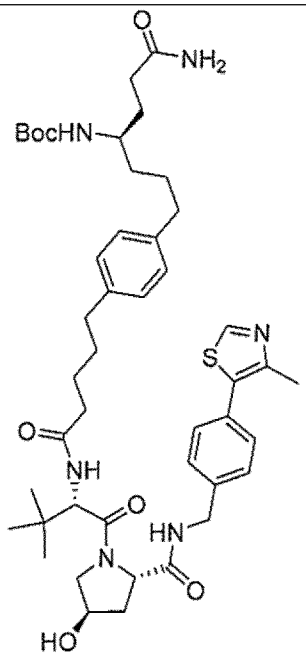
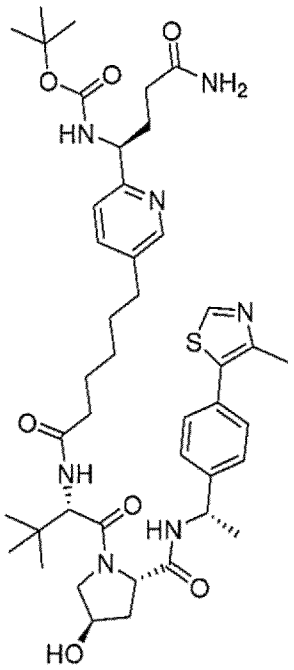
G128		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-氟-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	867.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.49-7.31 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.60 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 5.11 (s, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.55 - 4.47 (m, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 3H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 3H), 1.67-1.44 (m, 6H), 1.40-1.36 (m, 11H), 1.28-1.24 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
G129		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)-3-甲基苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	877.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.07 (d, J = 10.3 Hz, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.48-4.35 (m, 3H), 4.28 (s, 1H), 3.65-3.56 (m, 2H), 3.46-3.37 (m, 3H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21-1.95 (m, 4H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.59-1.44 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.37-1.36 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)

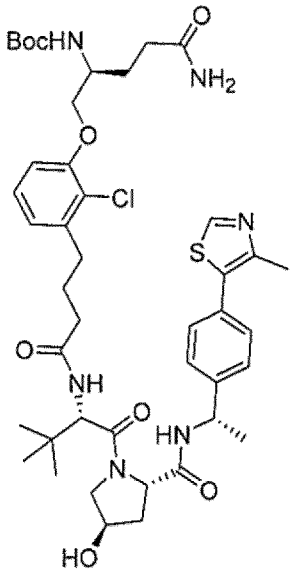
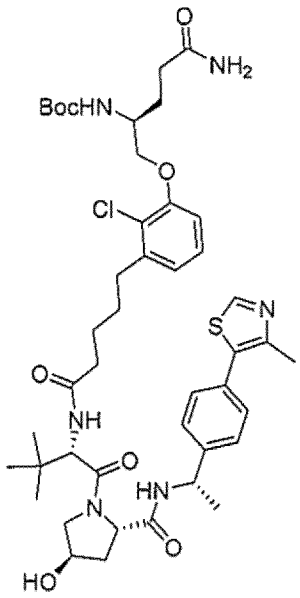
G130		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	863.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.80-6.62 (m, 5H), 5.11 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.32-4.26 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.54-3.47 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.16-1.95 (m, 7H), 1.94-1.73 (m, 3H), 1.60-1.47 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 1.31-1.24 (m, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)
G131		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-([[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]甲基]胺甲醯基)丙基]胺基甲酸第三丁酯	876.70	(400 MHz,甲醇-d_4) δ 8.89 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 4H), 7.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 19.7, 9.7 Hz, 3H), 5.02 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.59 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.48-4.43 (m, 1H), 4.36 (t, *J* = 15.6 Hz, 2H), 4.14-4.06 (m, 1H),3.90 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 2.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 2.31-2.27 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.98 (ddd, *J* = 13.2, 9.0, 4.5 Hz, 1H), 1.93-1.85 (m,1H), 1.69-1.61 (m, 4H), 1.59-1.48 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.06-1.03 (m, 9H)
G132		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	821.30	(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.90 (s, 1H), 7.52-7.39 (m, 4H), 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.81-6.70 (m, 3H), 4.68-4.46 (m, 4H), 4.37 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.99-3.76 (m, 5H), 2.60 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.40-2.18 (m, 5H), 2.14-1.95 (m, 2H), 1.80 (s, 1H), 1.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.05 (s, 9H)

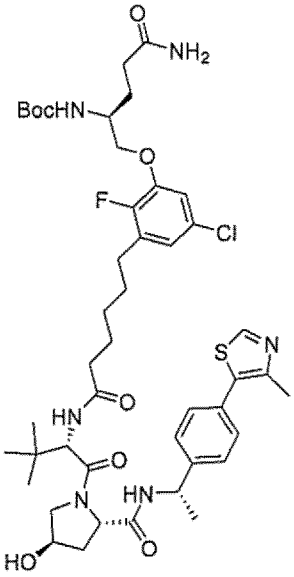
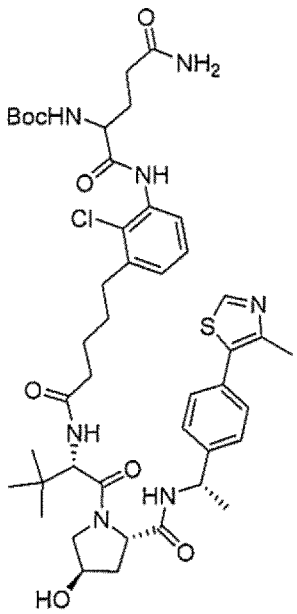
G133		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	862.40	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.89 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.12 -7.05 (m, 2H), 4.66 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.54-4.51 (m, 2H), 4.42-4.40 (m, 2H), 4.37--4.31 (m, 2H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.39-2.21 (m, 6H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.39-1.35 (m, 2H), 1.05 (s, 9H)。
G134		*N*-[(3*R*)-1-胺甲醯基-5-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	833.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.23 (dd, J = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 3.73-3.62 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.13 (dd, J = 13.9, 6.7 Hz, 2H), 2.04 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.62-1.45 (m, 7H), 1.41 (s, 9H), 1.38-1.34 (m, 1H), 1.29 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.94 (s, 9H)

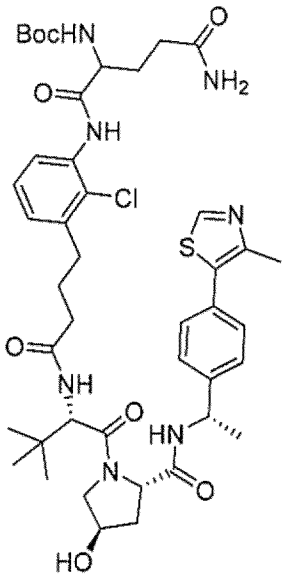
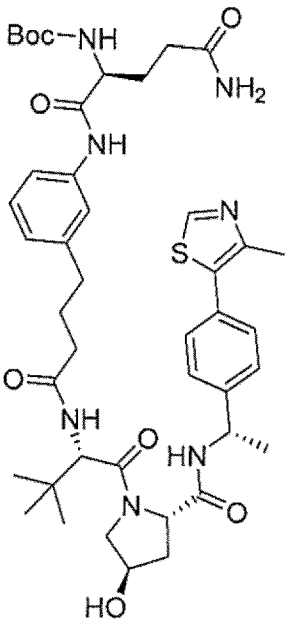
G135		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[2-氟-4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	881.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 4H), 7.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04-6.95 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.57-4.38 (m, 5H), 4.28 (s, 1H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.44-3.40 (m, 1H), 2.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.21-1.93 (m, 4H), 1.84-1.68 (m, 2H), 1.61-1.42 (m, 5H), 1.38-1.35 (m, 13H), 1.06 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)
G136		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)-2-甲基苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	877.51	(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.89 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 5.02 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.61-4.55 (m, 2H), 4.50-4.43 (m, 2H), 3.89 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 2.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.30-2.17(m, 4H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.45 (d, *J* = 3.7 Hz, 9H), 1.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H)
G137		*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	851.50	(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.87(s, 1H), 7.44-7.39(m, 2H), 7.37-7.32(m, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.17(d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.59-4.53 (m, 3H), 4.48 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.95(d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.64(d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.50-2.44 (m, 4H), 2.38-2.13 (m, 6H), 2.00-1.95(m, 1H), 1.66 (s, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H)

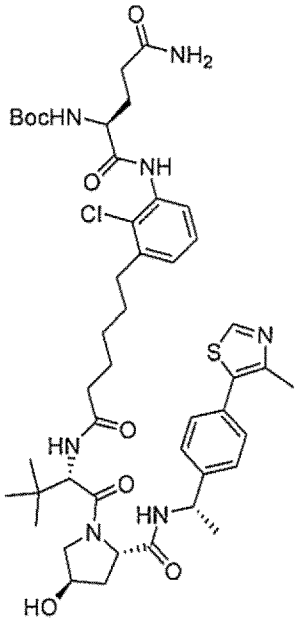
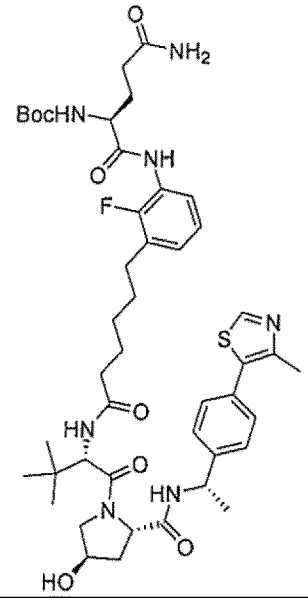
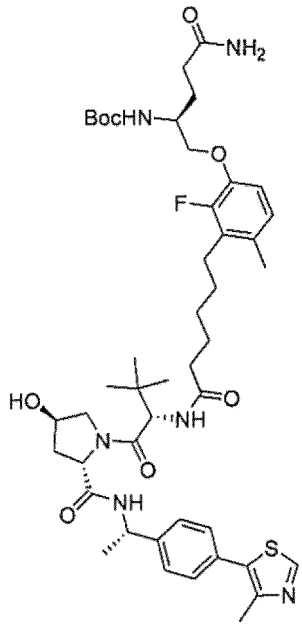
G138		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	839.40	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.91-8.89 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.03-6.93 (m, 2H), 6.85-6.82 (m, 1H), 5.03-5.01 (m, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.90 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 3.79-3.76 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.34-2.32 (m, 4H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.06-1.89 (m, 4H),1.85-1.81 (m, 1H), 1.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.05 (s, 9H)
G139		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)-5-甲基苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	853.40	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (q, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.25 (s, 1H), 6.83-6.76 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.59 (d, *J* =6.1 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.99-4.85 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H),2.23 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 4H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.87-1.67 (m, 5H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 0.94 (s, 9H)
G140		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)-5-甲基苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	867.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.50-7.37 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 6.81 (dd, *J* = 20.1, 11.0 Hz, 3H), 6.63 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.01-4.88 (m, 1H), 4.57-4.39 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.90 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.19-2.12 (m, 3H), 2.09 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 3H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 0.95 (s, 9H)

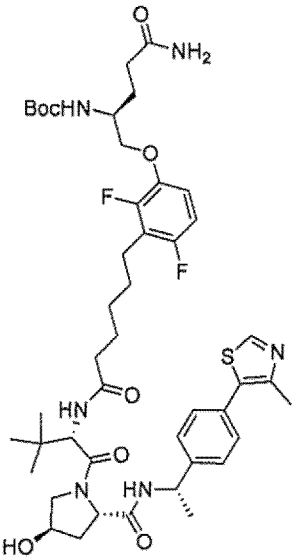
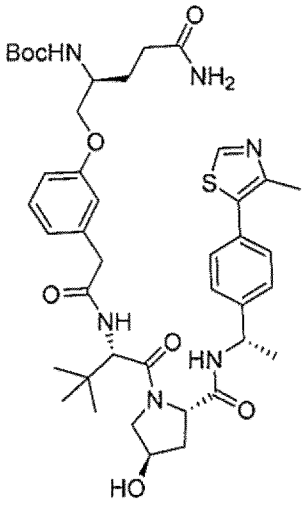
G141		*N*-[(3*R*)-1-胺甲醯基-6-[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]己-3-基]胺基甲酸第三丁酯	847.50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 6.69 (s, 1H), 6.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.01-4.87 (m, 1H), 4.59-4.39 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.46-3.38 (m, 1 H), 2.49-2.47 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.36-1.98 (m, 6H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.66-1.45 (m, 8H), 1.43-1.24 (m, 15H), 0.95 (s, 9H)
G142		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)吡啶-2-基]丙基]胺基甲酸第三丁酯	820.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.42-8.32 (m, 2H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.59-7.56 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.21-7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.12-5.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.53-4.50 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.47-4.41 (s, 2H), 4.29-4.27 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 2H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.06-1.2.02 (m, 3H), 2.00 (s, 1H), 1.93-1.74 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.37-1.35 (m, 7H), 1.27-1.19 (m, 3H), 0.93 (s, 9H)

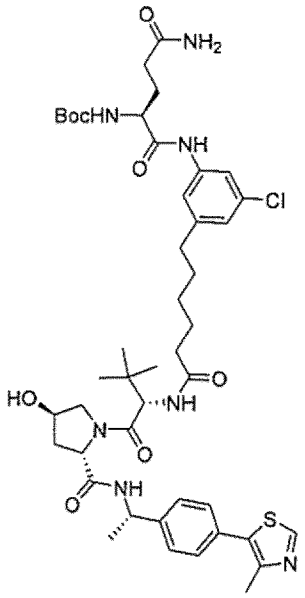
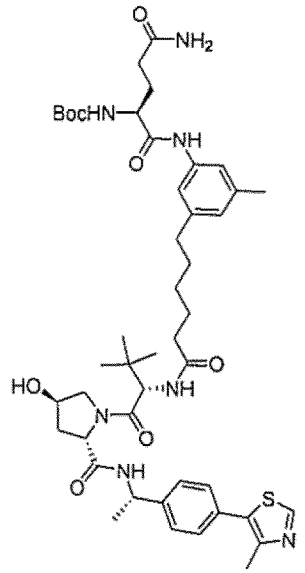
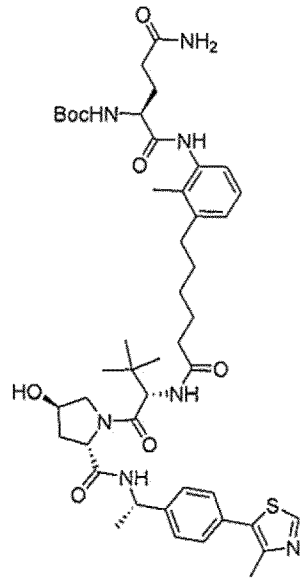
G143		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	855.35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.00-4.89 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.94 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 2H), 2.10 (s, 2H), 1.83-1.79 (m, 4H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.37 (d, *J* = 11.0 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H)
G144		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	869.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.11 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.99-4.87 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.93 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.67-3.56 (m, 2H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 3H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.70-1.49 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.38-1.34 (m, 2H), 1.31-1.22 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)

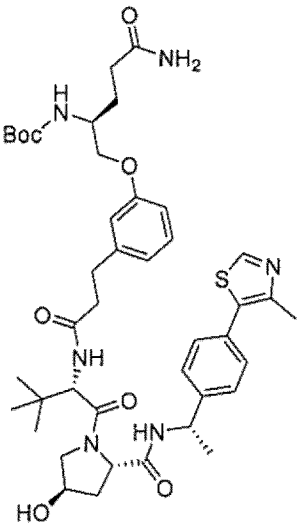
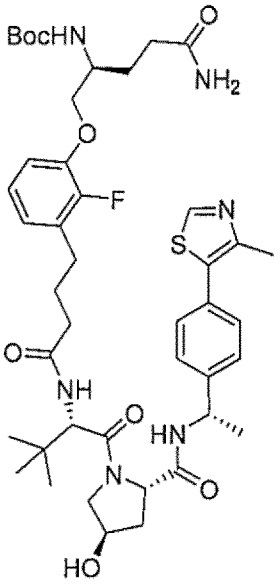
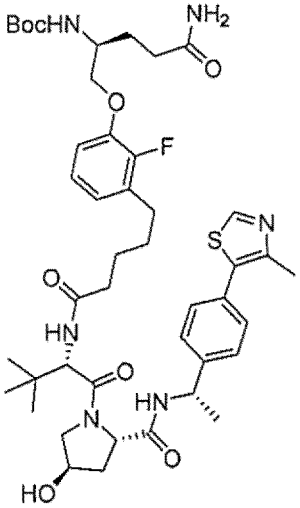
G145		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[5-氯-2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	901.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.92 (p, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.53-4.51 (m, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.75-3.73 (m, 1H), 3.61 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 3.27-3.23 (m, 2H), 2.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 2H), 2.10-2.06 (m, 2H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.64-1.44 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 1.27-1.21 (m, 4H), 0.93 (s, 9H)
G146		*N*-(3-胺甲醯基-1-[[2-氯-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]胺甲醯基]丙基)胺基甲酸第三丁酯	882.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.68-7.53 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (dd, *J* = 9.8, 6.6 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.10 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.92 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.61 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 2.74-2.70 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 3H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 3H), 1.43-1.35 (m, 12H), 1.27-1.23 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)

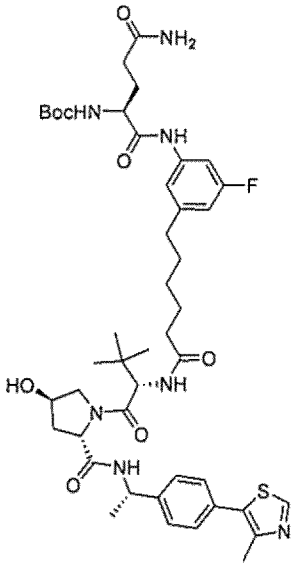
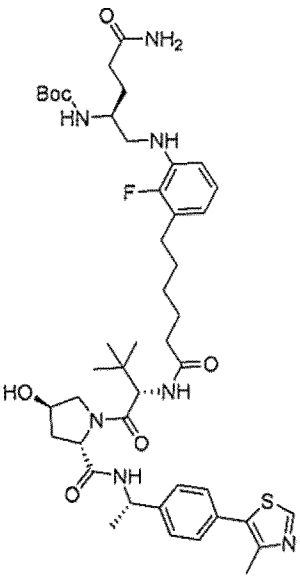
G147		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[2-氯-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯	868.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.92 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.23-2.19 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.83-1.79 (m, 4H), 1.43-1.35 (m, 12H), 1.33-1.23 (m, 2H), 0.95 (s, 9H)
G148		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯	834.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.93 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (p, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.05 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 2.55 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.29-2.25 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 3H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 4H), 1.38-1.21 (m, 12H), 0.95 (s, 9H)

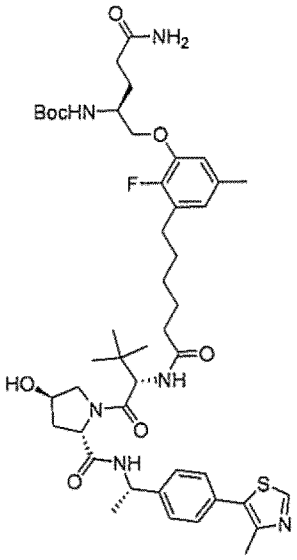
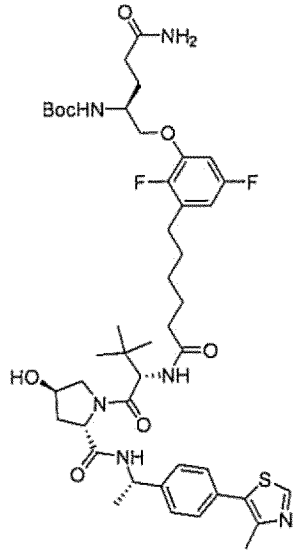
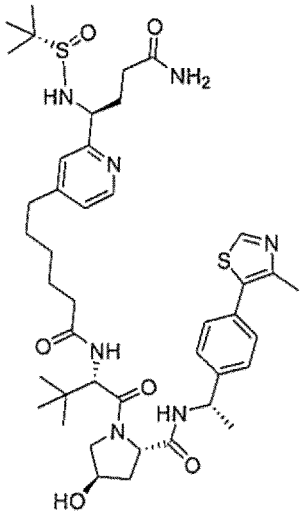
G149		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[2-氯-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯	896.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 9.00 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 18.0, 8.8 Hz, 2H), 7.43 (q, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.32 (s, 1H), 7.15-7.01 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 5.12 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.95 (t, *J* = 7.3Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.36-4.24 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.36 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.31-2.11 (m, 3H), 2.10-1.88 (m, 1H), 1.88-1.71 (m, 2H), 1.63-1.48 (m, 2H), 1.46-1.22 (m, 14H), 0.95 (s, 9H)
G150		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯	880.09	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 9.00 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 18.1, 8.6 Hz, 2H), 7.49-7.36 (m, 5H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.01-4.86 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 2.71 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.34-2.12 (m, 3H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 4H), 1.46-1.20 (m, 18H), 0.95 (s, 9H)
G151		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-4-甲基苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	881.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.45-7.31 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.10 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.92 (p, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.89-3.85 (m, 2H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.61 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17-2.06 (m, 3H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.88-

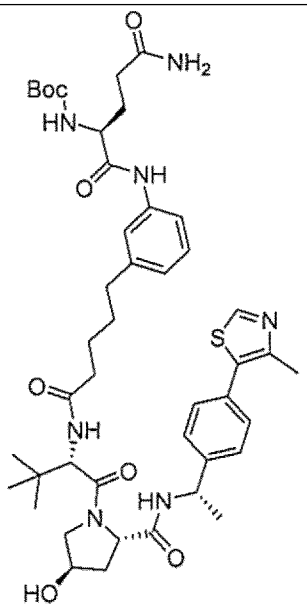
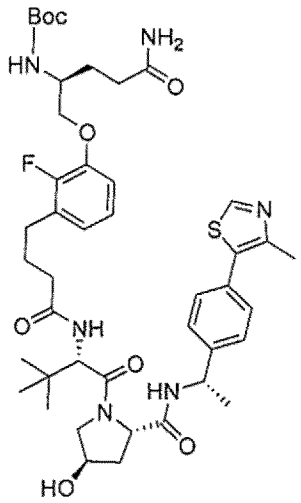
				1.74 (m, 2H), 1.64-1.44 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 1.36-1.14 (m, 4H), 0.93 (s, 9H)
G152		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2,4-二氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	885.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45-7.31 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.97-6.95 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.10 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.92 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.90 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 2H), 2.59 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 3H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.64-1.43 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 1.35-1.20 (m, 4H), 1.10-1.02 (m, 1H), 0.93 (s, 9H)
G153		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	793.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48-7.31 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H),8.99 (s, 1H), 6.94-6.67 (m, 5H), 5.11 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.99-4.87 (m, 1H), 4.52-4.39 (m, 2H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.90-3.67 (m, 3H), 3.66-3.54 (m, 3H), 3.40 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.18-2.09 (m, 6.4 Hz, 2H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.68-1.54 (m, 1H), 1.42-1.38 (m, 10H), 1.38-1.36 (s, 2H), 0.92 (s, 9H)

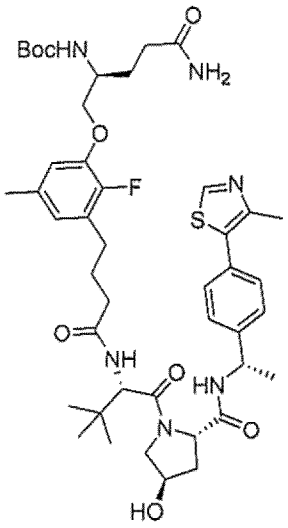
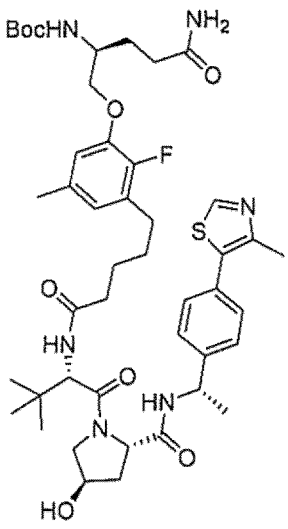
G154		*N*-[(1S)-*3*-胺甲醯基-1-[[3-氯-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯	896.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.40 (q, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.28 (s, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.09 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.97-4.86 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30- 2.10 (m, 4H), 2.01-1.74 (m, 4H), 1.65-1.42 (m, 4H), 1.41-1.35 (m, 11H), 1.33-1.19 (m, 4H), 0.92 (s, 9H)
G155		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-5-甲基苯基]胺甲醯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯	876.40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.49-7.38 (m, 4H), 7.29-7.18 (m, 3H), 7.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.79-6.72 (m, 2H), 5.10 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.01-4.83 (m, 1H), 4.63-4.36 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.04-2.45 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 6H), 1.95-1.70 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.32-1.24 (m, 4H), 0.95 (s, 9H)
G156		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-2-甲基苯基]胺甲醯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯	876.50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.34 (m, 6H), 7.23-6.93 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 5.13 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.60-4.38 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 2.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36-1.88 (m, 9H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.67-1.46 (m, 4H), 1.41 (d, *J* = 3.8 Hz, 11H), 1.39-1.14 (m, 2H), 0.95 (s, 9H)

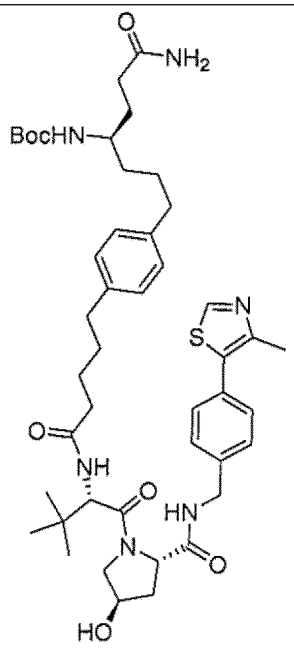
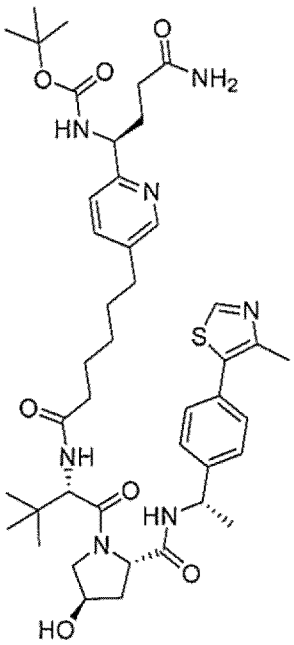
G157		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]乙基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	807.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.86-6.70 (m, 5H), 5.76 (s, 1H), 5.17-5.09 (m, 1H), 4.93 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.84 (qd, *J* = 9.6, 5.8 Hz, 2H), 3.72 (dp, *J* = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 3.35-3.32 (m, 4H), 2.85-2.69 (m, 2H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.20-1.99 (m, 4H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.90 (s, 9H)
G158		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	839.40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (q, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.84-6.80 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.10 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.98-4.88 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.93 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.75-3.73 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.21-2.16 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.87-1.69 (m, 5H), 1.64-1.62 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.96 (s, 9H)
G159		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三	853.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.06-6.96 (m, 2H), 6.87-6.80 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.11 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.92 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.47

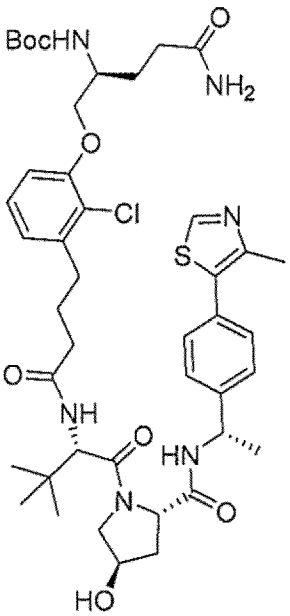
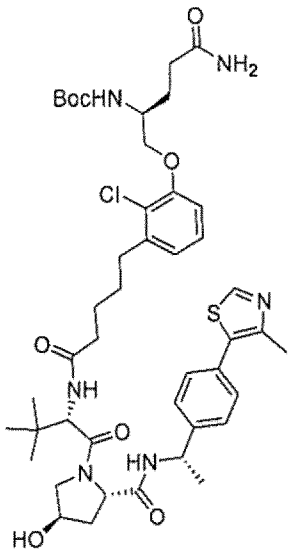
		丁酯		(s, 3H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 4H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.65-1.46 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.35-1.33 (m, 1H), 0.95 (s, 9H)
G160		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[3-氟-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯	880.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.51-7.36 (m, 5H), 7.30 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.92-4.85 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.01 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.56-2.54 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.24-2.08 (m, 2H), 2.06-1.70 (m, 4H), 1.58-1.48 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.37 (s, 2H), 1.28-1.24 (m, 3H), 0.93 (s, 9H)
G161		*N*-(4-胺甲醯基-1-[[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]胺基]丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯	866.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.85 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.60 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.10 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.92 (p, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.64-3.56 (m, 6H), 3.12-2.99 (m, 1H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 3H), 2.17-2.07 (m, 4H), 2.09-1.97 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.57-1.53 (m, 1H), 1.54-1.50 (m, 5H), 1.39 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.33-1.21 (m, 6H), 0.94 (s, 9H)

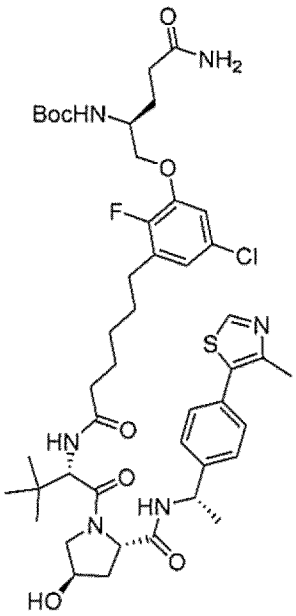
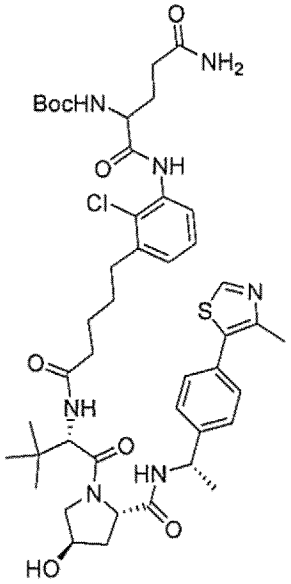
G162		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-5-甲基苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	881.40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (q, J = 8.2 Hz, 4H), 7.25 (s, 1H), 6.79 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.59 (dd, J = 6.2, 2.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.97-4.86 (m, 1H), 4.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.88 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 2H), 2.45 (s, 3H),2.33-2.24 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 3H), 2.06 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 2H), 1.69-1.43 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)
G163		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2,5-二氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	885.35	(400 MHz, CD3OD) δ 8.87 (s, 1H), 7.47-7.33 (m, 4H), 6.79-6.70 (m, 1H), 6.59-6.50 (m, 1H), 5.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.64-4.53 (m, 2H), 4.43 (br, 1H), 3.97 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.39-2.12 (m, 4H), 2.04-1.90 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.70-1.54 (m, 5H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.40-1.35 (m, 3H), 1.03 (s, 9H)
G164		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[2-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]丙基]吡啶-4-基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺	824.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 840-8.37 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.81-7.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.39-7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.85-6.77(m, 1H), 5.75-5.74 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.11-5.10 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.53-4.50 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.45-4.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.61(s, 1H), 2.70-2.67 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.45-2.23 (m, 1H), 2.17-2.01

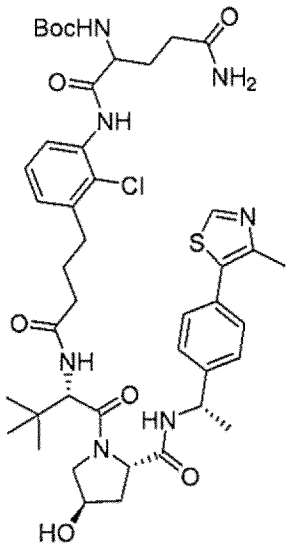
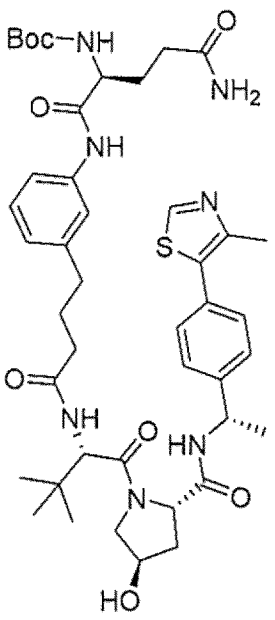
				(m, 3H), 1.91-1.75 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.53-1.51 (m, 2H), 1.39-1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.31-1.23 (m, 2H), 1.20-1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H), 0.93 (s, 9H)
G165		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯	848.65	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.37-8.34 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 6H), 7.29-7.17 (m, 2H), 7.05-6.69 (m, 3H), 5.08 (s, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.45-4.39 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.63-3.59 (m, 2H), 2.45 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H), 2.28-2.14 (m, 4H), 2.00-1.79 (m, 5H), 1.57-1.50 (m, 4H), 1.38-1.30 (m, 12H), 0.93 (s, 9H)
G138		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	839.40	(400 MHz, CD3OD) *δ* 8.91-8.89 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.03-6.93 (m, 2H), 6.85-6.82 (m, 1H), 5.03-5.01 (m, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.90 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 3.79-3.76 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.34-2.32 (m, 4H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.06-1.89 (m, 4H),1.85-1.81 (m, 1H), 1.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.05 (s, 9H)

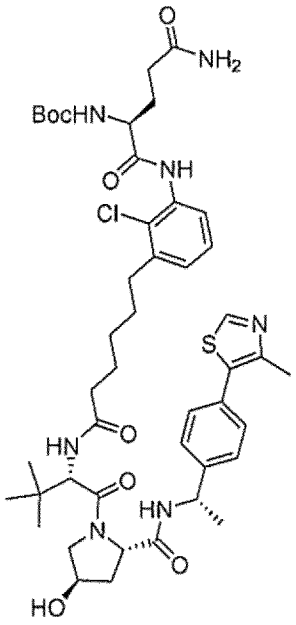
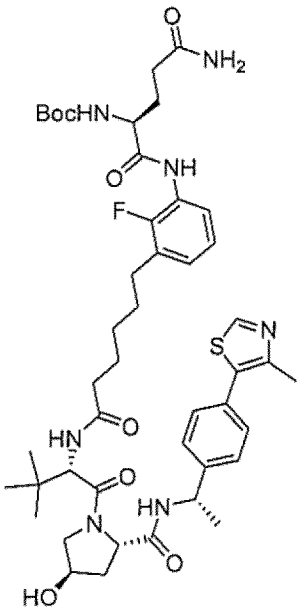
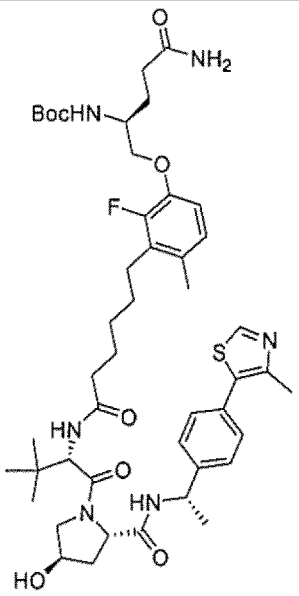
G139		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)-5-甲基苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	853.40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (q, J = 8.2 Hz, 4H), 7.25 (s, 1H), 6.83-6.76 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.59 (d, J =6.1 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.99-4.85 (m, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.88 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 (d, J = 6.9 Hz, 1H),2.23 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 4H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.87-1.67 (m, 5H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 0.94 (s, 9H)
G140		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)-5-甲基苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	867.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.50-7.37 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 20.1, 11.0 Hz, 3H), 6.63 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.01-4.88 (m, 1H), 4.57-4.39 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.90 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.19-2.12 (m, 3H), 2.09 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 3H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 0.95 (s, 9H)

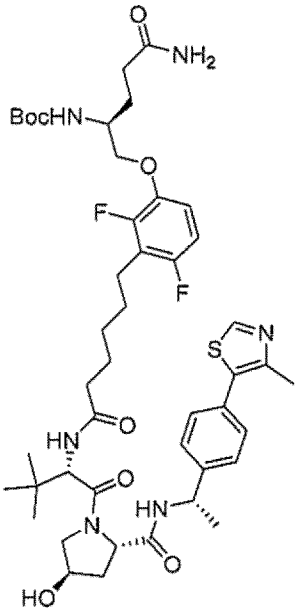
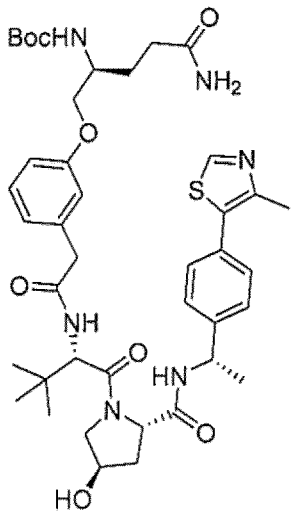
G141		*N*-[(3*R*)-1-胺甲醯基-6-[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]己-3-基]胺基甲酸第三丁酯	847.50	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 6.69 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.01-4.87 (m, 1H), 4.59-4.39 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.46-3.38 (m, 1 H), 2.49-2.47 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.36-1.98 (m, 6H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.66-1.45 (m, 8H), 1.43-1.24 (m, 15H), 0.95 (s, 9H)
G142		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)吡啶-2-基]丙基]胺基甲酸第三丁酯	820.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.42-8.32 (m, 2H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.59-7.56 (dd, *J* = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.21-7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.12-5.11 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.53-4.50 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.47-4.41 (s, 2H), 4.29-4.27 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 2H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.06-1.2.02 (m, 3H), 2.00 (s, 1H), 1.93-1.74 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.37-1.35 (m, 7H), 1.27-1.19 (m, 3H), 0.93 (s, 9H)

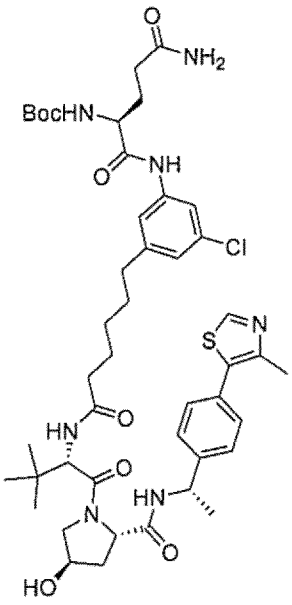
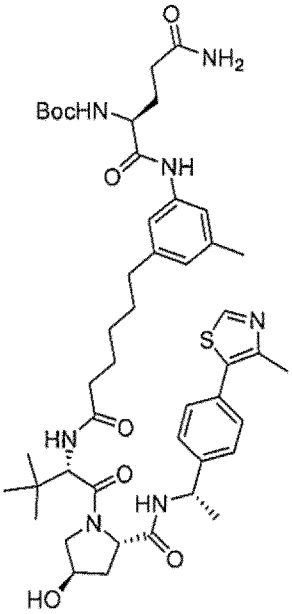
G143		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	855.35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.00-4.89 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.94 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 2H), 2.10 (s, 2H), 1.83-1.79 (m, 4H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.37 (d, *J* = 11.0 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H)
G144		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	869.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.11 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.99-4.87 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.93 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.67-3.56 (m, 2H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 3H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.70-1.49 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.38-1.34 (m, 2H), 1.31-1.22 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)

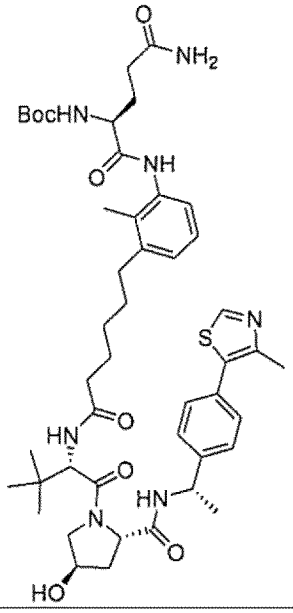
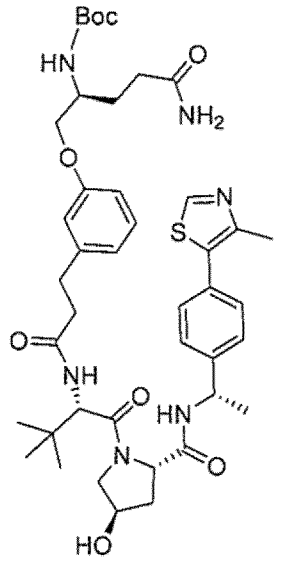
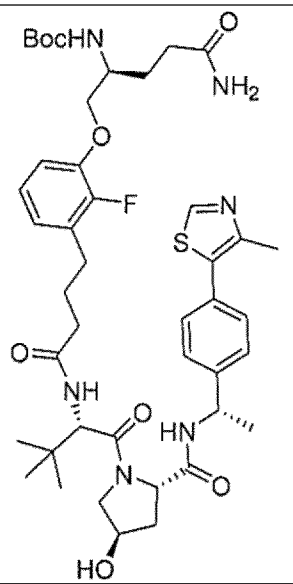
G145		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[5-氯-2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	901.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.92 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 4.53-4.51 (m, 1H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.75-3.73 (m, 1H), 3.61 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.27-3.23 (m, 2H), 2.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 2H), 2.10-2.06 (m, 2H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.64-1.44 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 1.27-1.21 (m, 4H), 0.93 (s, 9H)
G146		*N*-(3-胺甲醯基-1-[[2-氯-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]胺甲醯基]丙基)胺基甲酸第三丁酯	882.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68-7.53 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 9.8, 6.6 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.10 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.92 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.61 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 2.74-2.70 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 3H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 3H), 1.43-1.35 (m, 12H), 1.27-1.23 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)

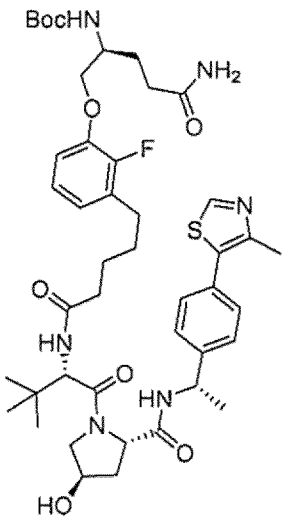
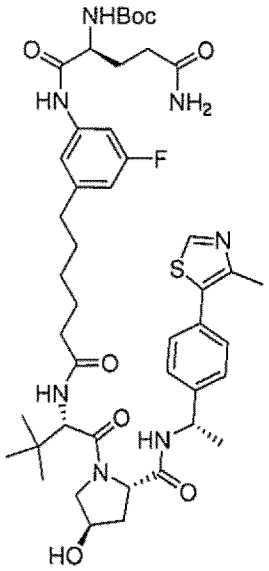
G147		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[2-氯-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯	868.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.92 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.23-2.19 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.83-1.79 (m, 4H), 1.43-1.35 (m, 12H), 1.33-1.23 (m, 2H), 0.95 (s, 9H)
G148		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯	834.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.93 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (p, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.05 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 2.55 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.29-2.25 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 3H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 4H), 1.38-1.21 (m, 12H), 0.95 (s, 9H)

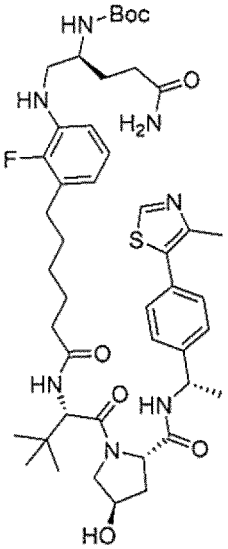
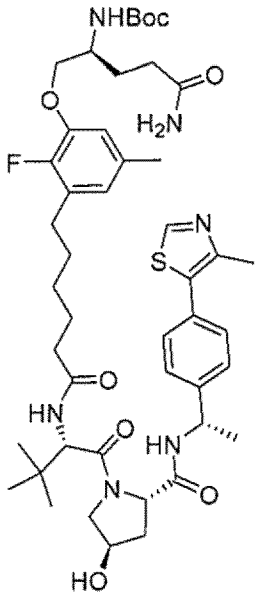
G149		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[2-氯-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯	896.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 9.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 18.0, 8.8 Hz, 2H), 7.43 (q, J = 8.1 Hz, 4H), 7.32 (s, 1H), 7.15-7.01 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 5.12 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 7.3Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.36-4.24 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.36 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.31-2.11 (m, 3H), 2.10-1.88 (m, 1H), 1.88-1.71 (m, 2H), 1.63-1.48 (m, 2H), 1.46-1.22 (m, 14H), 0.95 (s, 9H)
G150		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯	880.09	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 9.00 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 18.1, 8.6 Hz, 2H), 7.49-7.36 (m, 5H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.01-4.86 (m, 1H), 4.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 2.71 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.34-2.12 (m, 3H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 4H), 1.46-1.20 (m, 18H), 0.95 (s, 9H)
G151		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-4-甲基苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	881.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45-7.31 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.10 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.92 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.89-3.85 (m, 2H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.61 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17-2.06 (m,

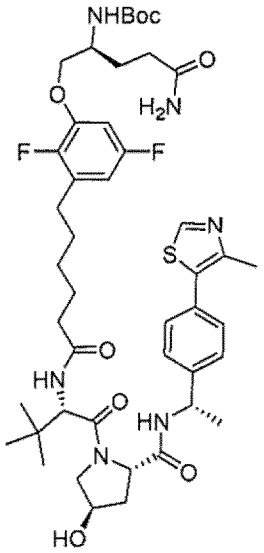
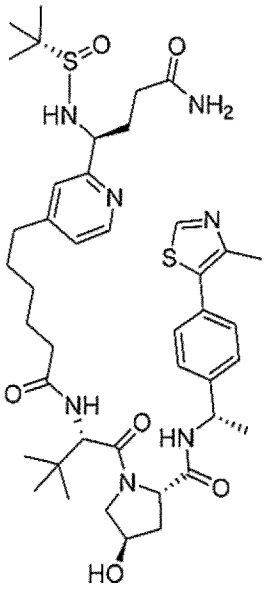
				3H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.64-1.44 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 1.36-1.14 (m, 4H), 0.93 (s, 9H)
G152		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2,4-二氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	885.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45-7.31 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.97-6.95 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.10 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.92 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.90 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 2H), 2.59 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 3H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.64-1.43 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 1.35-1.20 (m, 4H), 1.10-1.02 (m, 1H), 0.93 (s, 9H)
G153		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	793.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48-7.31 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H),8.99 (s, 1H), 6.94-6.67 (m, 5H), 5.11 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.99-4.87 (m, 1H), 4.52-4.39 (m, 2H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.90-3.67 (m, 3H), 3.66-3.54 (m, 3H), 3.40 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.18-2.09 (m, 6.4 Hz, 2H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.68-1.54 (m, 1H), 1.42-1.38 (m, 10H), 1.38-1.36 (s, 2H), 0.92 (s, 9H)

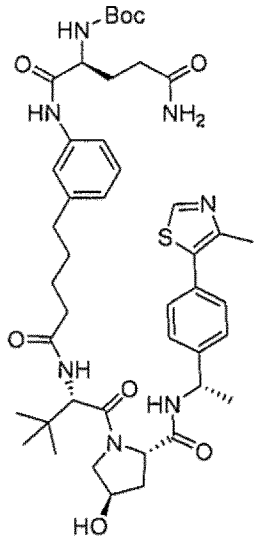
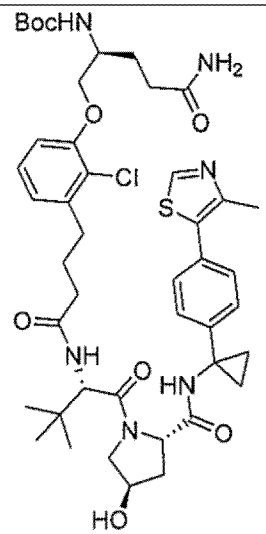
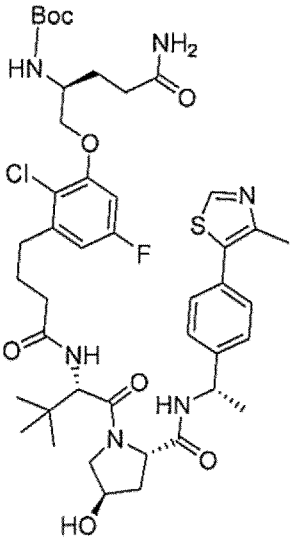
G154		*N*-[(1S)-*3*-胺甲醯基-1-[[3-氯-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯	896.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.40 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 7.28 (s, 2H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.09 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.97-4.86 (m, 1H), 4.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.00 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.53 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30- 2.10 (m, 4H), 2.01-1.74 (m, 4H), 1.65-1.42 (m, 4H), 1.41-1.35 (m, 11H), 1.33-1.19 (m, 4H), 0.92 (s, 9H)
G155		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-5-甲基苯基]胺甲醯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯	876.40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49-7.38 (m, 4H), 7.29-7.18 (m, 3H), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79-6.72 (m, 2H), 5.10 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.01-4.83 (m, 1H), 4.63-4.36 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.62 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.04-2.45 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 6H), 1.95-1.70 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.32-1.24 (m, 4H), 0.95 (s, 9H)

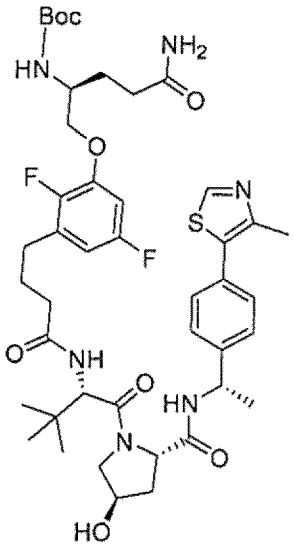
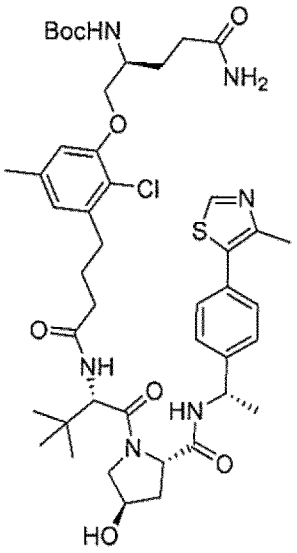
G156		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-2-甲基苯基]胺甲醯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯	876.50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.34 (m, 6H), 7.23-6.93 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 5.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.60-4.38 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36-1.88 (m, 9H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.67-1.46 (m, 4H), 1.41 (d, J = 3.8 Hz, 11H), 1.39-1.14 (m, 2H), 0.95 (s, 9H)
G157		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]乙基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	807.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.86-6.70 (m, 5H), 5.76 (s, 1H), 5.17-5.09 (m, 1H), 4.93 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.84 (qd, J = 9.6, 5.8 Hz, 2H), 3.72 (dp, J = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 3.35-3.32 (m, 4H), 2.85-2.69 (m, 2H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.20-1.99 (m, 4H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.90 (s, 9H)
G158		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	839.40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.84-6.80 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.10 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.98-4.88 (m, 1H), 4.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.93 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.75-3.73 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 2H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.21-2.16 (m, 2H), 2.07-1.97

				(m, 1H), 1.87-1.69 (m, 5H), 1.64-1.62 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.96 (s, 9H)
G159		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	853.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.06-6.96 (m, 2H), 6.87-6.80 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.11 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 4.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.92 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 2H), 2.59 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 4H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.65-1.46 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.35-1.33 (m, 1H), 0.95 (s, 9H)
G160		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[3-氟-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯	880.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51-7.36 (m, 5H), 7.30 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.73 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.92-4.85 (m, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.01 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.56-2.54 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.24-2.08 (m, 2H), 2.06-1.70 (m, 4H), 1.58-1.48 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.37 (s, 2H), 1.28-1.24 (m, 3H), 0.93 (s, 9H)

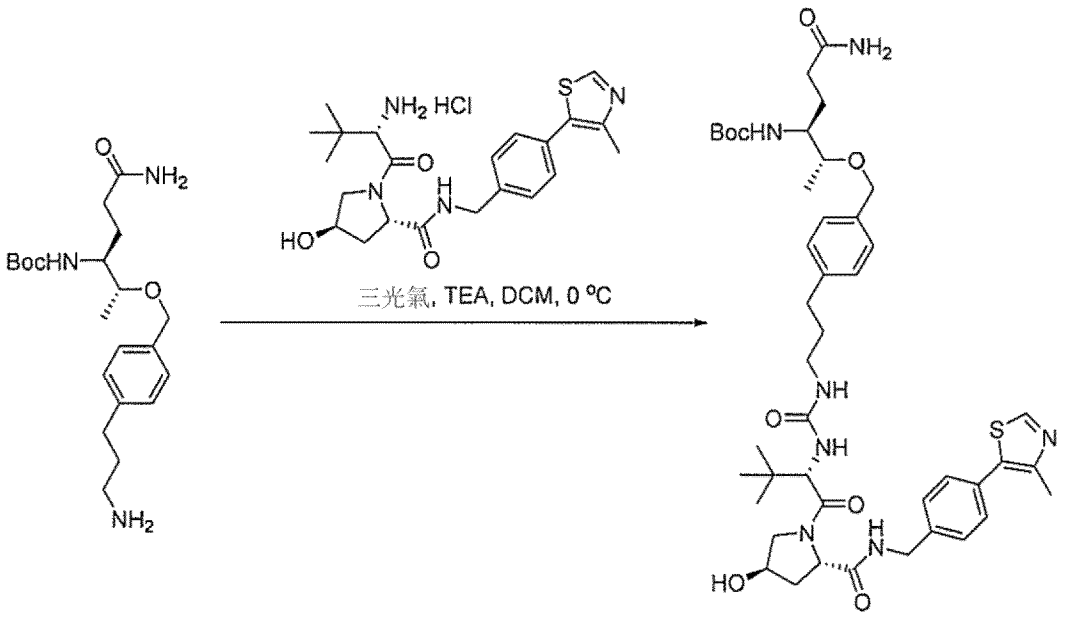
G161		*N*-(4-胺甲醯基-1-[[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]胺基]丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯	866.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.85 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.60 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.41 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.10 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.92 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.64-3.56 (m, 6H), 3.12-2.99 (m, 1H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 3H), 2.17-2.07 (m, 4H), 2.09-1.97 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.57-1.53 (m, 1H), 1.54-1.50 (m, 5H), 1.39 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.33-1.21 (m, 6H), 0.94 (s, 9H)
G162		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-5-甲基苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	881.40	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (q, J = 8.2 Hz, 4H), 7.25 (s, 1H), 6.79 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.59 (dd, J = 6.2, 2.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.97-4.86 (m, 1H), 4.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.88 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 2H), 2.45 (s, 3H),2.33-2.24 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 3H), 2.06 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 2H), 1.69-1.43 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)

G163		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2,5-二氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	885.35	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.87 (s, 1H), 7.47-7.33 (m, 4H), 6.79-6.70 (m, 1H), 6.59-6.50 (m, 1H), 5.00 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.64-4.53 (m, 2H), 4.43 (br, 1H), 3.97 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.87 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 3.74 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 2.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.39-2.12 (m, 4H), 2.04-1.90 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.70-1.54 (m, 5H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.40-1.35 (m, 3H), 1.03 (s, 9H)
G164		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[2-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[(2-甲基丙烷-2-亞磺醯基)胺基]丙基]吡啶-4-基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺	824.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 840-8.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.81-7.79 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.39-7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.85-6.77(m, 1H), 5.75-5.74 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.11-5.10 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.53-4.50 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.45-4.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.61(s, 1H), 2.70-2.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.45-2.23 (m, 1H), 2.17-2.01 (m, 3H), 1.91-1.75 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.53-1.51 (m, 2H), 1.39-1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.31-1.23 (m, 2H), 1.20-1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H), 0.93 (s, 9H)

G165		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯	848.65	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.98 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.37-8.34 (m, 1H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 6H), 7.29-7.17 (m, 2H), 7.05-6.69 (m, 3H), 5.08 (s, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 4.51 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.45-4.39 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.63-3.59 (m, 2H), 2.45 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 2.28-2.14 (m, 4H), 2.00-1.79 (m, 5H), 1.57-1.50 (m, 4H), 1.38-1.30 (m, 12H), 0.93 (s, 9H)
G168		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	867.20	(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 4.67-4.51 (m, 3H), 4.04-3.91 (m, 3H), 3.85-3.80 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 2H), 2.52-2.45 (m, 3H), 2.45-2.33 (m, 4H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 3H), 1.98-1.81 (m, 3H), 1.50-1.42 (m, 9H), 1.40-1.28 (m, 4H), 1.07 (s, 9H)
G169		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-5-氟-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	873.30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.42-7.78 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 6.98 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.87-6.73 (m, 3H), 5.11 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.99-4.90 (m, 1H), 4.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 1H), 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.30-2.16 (m, 4H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 6H), 1.65-1.62 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.34-1.32 (m, 3H), 0.96 (s, 9H)

G170		*N*-[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2,5-二氟-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	857.30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.42 (q, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.29 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.12-5.10 (m, 1H), 5.02-4.88 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 2H), 2.59-2.57 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.28-2.25 (m, 3H), 2.17-2.11 (m, 2H), 1.77-1.71 (m, 5H), 1.39-1.36 (m, 12H), 0.96 (s, 9H)
G171		*N*-[(2S)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)-5-甲基苯氧基]丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	869.35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (q, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.28 (s, 1H), 6.87-6.67 (m, 4H), 5.11 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.98-4.88 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.91 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.63 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36-2.23 (m, 5H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.93-1.68 (m, 4H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.40-1.37 (m, 12H), 0.96 (s, 9H)

_N_-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]胺基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯(中間物G113)

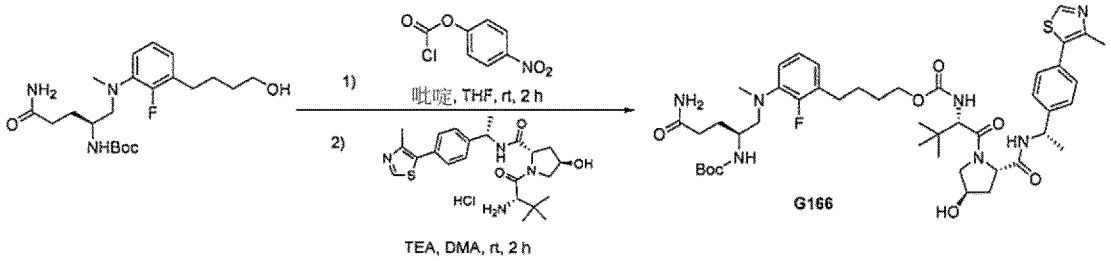


中間物G113

【1087】 在0℃下在氮氣氛圍下向*N*-[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(3-胺基丙基)苯基]甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯(1.31 g，3.329 mmol)及TEA (1.01 g，9.987 mmol)於DCM (10.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加三光氣(345.74 mg，1.165 mmol)。將所得混合物在0℃下在氮氣氛圍下攪拌2小時。在0℃下向以上混合物中逐份添加(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-胺基-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺(1.44 g，3.335 mmol)。在室溫下再攪拌所得混合物2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用CH_2Cl_2/MeOH (12:1)溶離，獲得呈黃色固體狀之標題化合物(1.15 g，41%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 7.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 7.14 (dd, *J* = 12.2, 7.8 Hz, 4H), 6.45 (d, *J* = 27.0 Hz, 2H), 4.90 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 4.56 (dd, *J* = 11.6, 3.9 Hz, 2H), 4.39-4.28 (m, 3H), 3.57-3.52 (m, 5H), 2.65-2.60 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.26-2.20 (m, 2H), 2.09-1.89 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.60-1.56 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 0.95 (s, 9H)；LC/MS (ESI, *m/z*): [(M +

1)]$^+$ = 850.65。

碳酸4-[3-([2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁基](甲基)胺基)-2-氟苯基]丁基4-硝基苯酯(中間物G166)

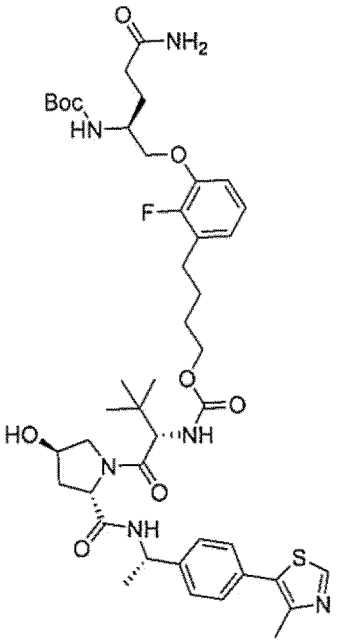


【1088】 ***N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺基甲酸4-[3-([2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁基](甲基)胺基)-2-氟苯基]丁酯**。在0℃下在氮氣範圍下向*N*-(4-胺甲醯基-1-[[2-氟-3-(4-羥丁基)苯基](甲基)胺基]丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(693 mg，1.69 mmol)及吡啶(200 mg，2.53 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加含氯甲酸4-硝基苯酯(374 mg, 1.85 mmol)之THF (10 mL)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時，直至活性酯經完全轉化。反應混合物用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)淬滅且用EA (20 mL)萃取。有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。真空濃縮濾液，得到粗碳酸4-[3-([2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁基](甲基)胺基)-2-氟苯基]丁基4-硝基苯酯中間物。將粗中間物再溶解於THF (10 mL)中。接著在室溫下在氮氣氛圍下向以上溶液中添加(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-胺基-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽(972 mg，2.02 mmol)、TEA (340 mg，3.37 mmol)及DMA (5 mL)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。所得混合物經減壓濃縮且藉由反相急驟層析在以下條件下純化殘餘物：管柱，Spherical

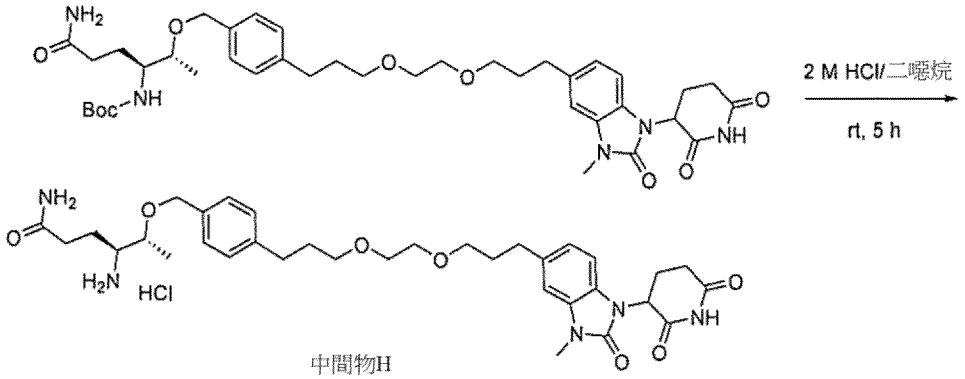
C18管柱，20-40 μm，330 g；流動相A：水(加上10 mmol/L NH_4HCO_3)，流動相B：ACN；梯度：40%至60% B於20 min內；偵測器：UV 254/220 nm。所需溶離份係在53% B處收集，經減壓濃縮且凍乾，獲得呈白色固體狀之標題化合物(852 mg，57.36%)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 17.1 Hz, 4H), 7.22 (s, 1H), 6.94 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.79 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.55 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.95-4.87 (m, 1H), 4.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.79 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.60-2.56 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.08-1.94 (m, 4H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.46-1.42 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.34-1.30 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1]^+$ = 882.35

【1089】 根據製備中間物G166之程序製備**表48**中之中間物。

表48.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-NMR
G167625		*N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺基甲酸4-[3-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]丁酯	869.60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.99-6.91 (m, 1H), 6.83 (td, *J* = 6.6, 2.5 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.91 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.17 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.92 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.62-3.58 (m, 2H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.15-2.11 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.58 (s, 5H), 1.39 (s, 9H), 1.33 (s, 2H), 1.25 (s, 2H), 0.94 (s, 9H)

(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙基]苯基]甲氧基)己醯胺鹽酸鹽(中間物H)



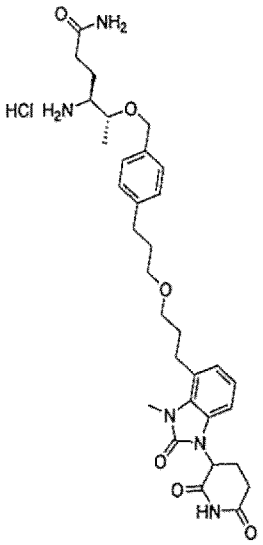
中間物H

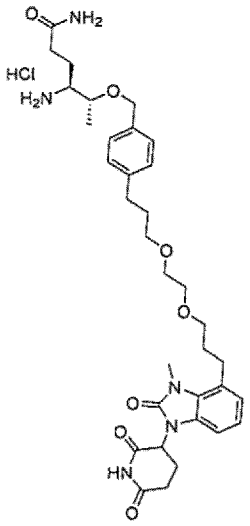
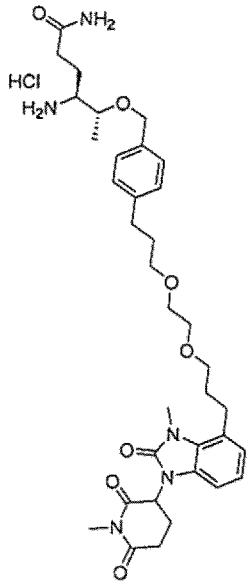
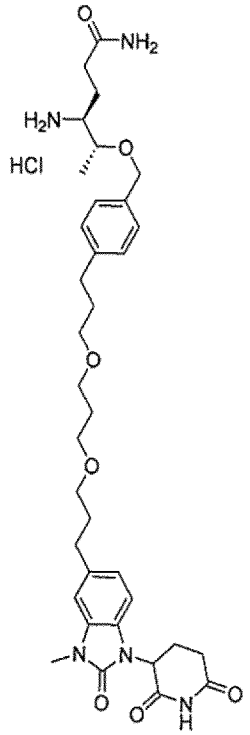
【1090】 在0℃下在氮氣氛圍下向*N*-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯(400 mg，0.54 mmol)於1,4-二噁烷(6.00 mL)中之溶液中添加HCl (4 *M*於1,4-二噁烷中，

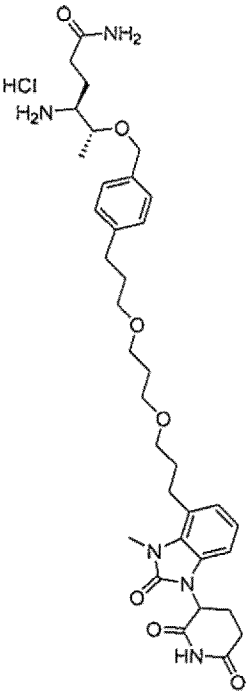
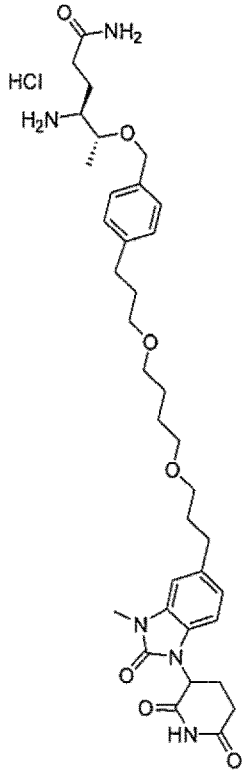
6.00 mL)。在室溫下攪拌所得混合物5小時。減壓濃縮所得混合物，獲得呈棕色固體狀之標題化合物(350 mg，96%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.90-6.84 (m, 2H), 5.34 (dd, J = 12.9, 5.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 6.2, 3.4 Hz, 1H), 3.52-3.48 (m, 7H), 3.34-3.29 (m, 4H), 2.68-2.60 (m, 5H), 2.27-2.21 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 6H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 3H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 2H)；MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 638.40。

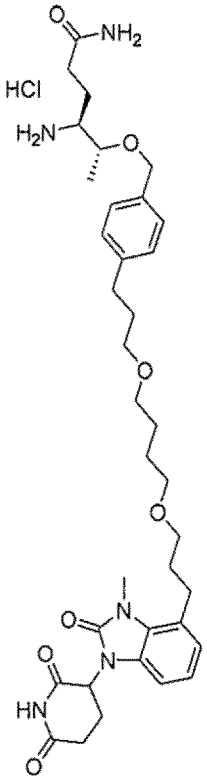
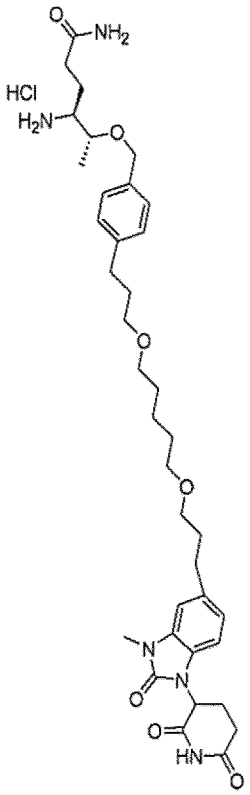
【1091】根據製備中間物H之以上程序製備**表49**中之以下中間物。

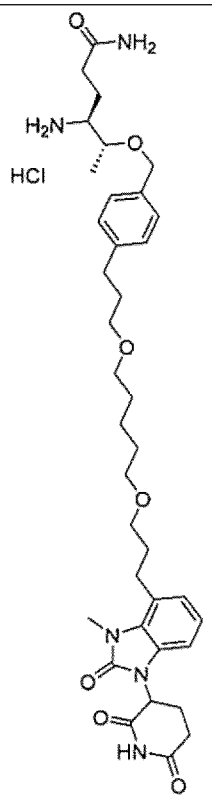
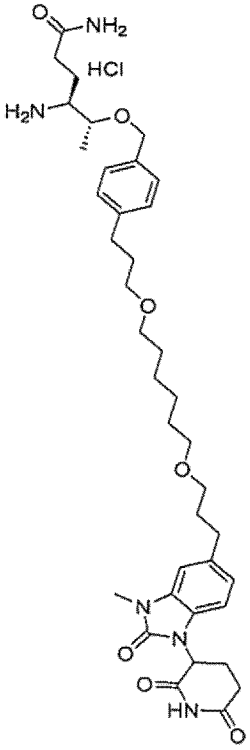
表49.根據以上程序製備之中間物的表徵資料。

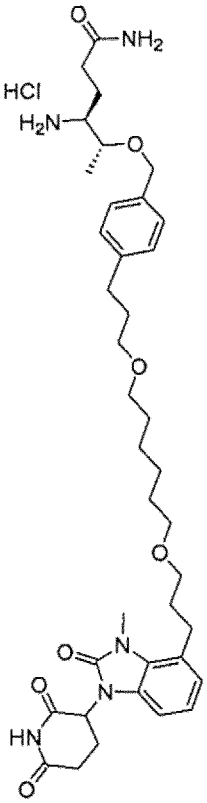
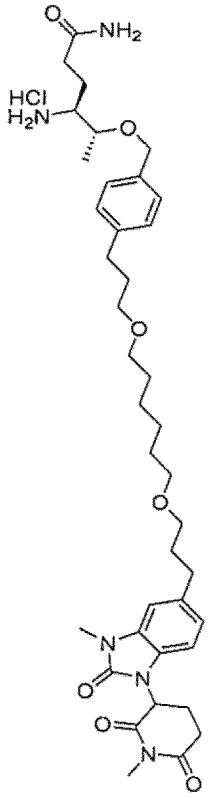
中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
H1		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-[[4-(3-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]丙基)苯基]甲氧基]己醯胺鹽酸鹽	594.4	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29-7.16 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.98 (td, J = 8.4, 7.5, 1.4 Hz, 2H), 5.34 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 11.6Hz, 1H), 4.56-4.44 (m, 1H), 3.89-3.75 (m, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.70-3.66 (m, 8H), 3.61 (s, 1H), 3.52-3.46 (m, 4H), 3.38 (dt, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 3.13-3.04 (m, 2H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.87-2.74 (m, 2H), 2.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.44 (dt, J = 11.3, 7.2 Hz, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

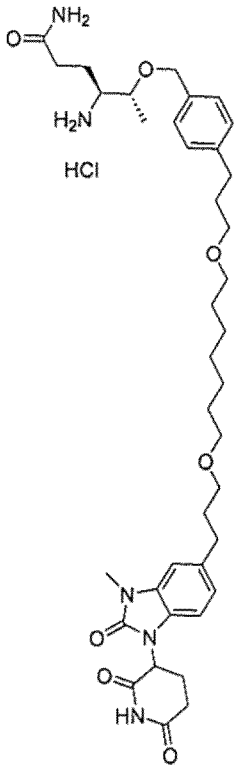
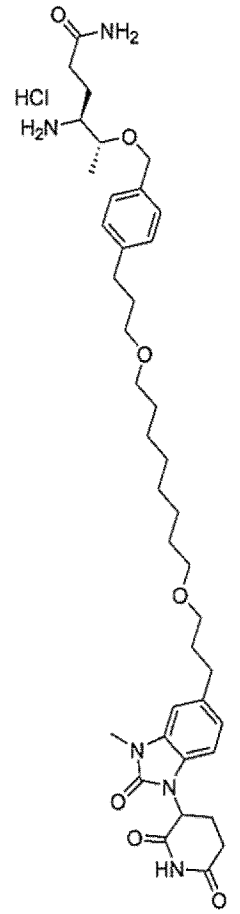
H2		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]乙氧基)乙基]苯基]甲氧基)己醯胺鹽酸鹽	638.5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.46-7.14 (m, 4H), 7.03-6.87 (m, 3H), 5.33 (s, 1H), 4.61 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.77 (s, 4H), 3.62 (s, 9H), 3.09 (s, 2H), 2.92 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 2.80 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.16 (s, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.42 (s, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。
H3		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-([4-[3-(2-[3-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]乙氧基)乙基]苯基]甲氧基)己醯胺鹽酸鹽	652.5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.09-6.92 (m, 3H), 5.35 (dd, *J* = 13.0, 5.2 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 4H), 3.63 (d, *J* = 14.5 Hz, 4H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.19 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.75 (dt, *J* = 32.0, 6.6 Hz, 2H), 1.97-1.84 (m, 6H), 1.41 (d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 1.33-1.20 (m, 4H)。
H4		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-([4-[3-(3-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]丙氧基)乙基]苯基]甲氧基)己醯胺鹽酸鹽	652.4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.94-6.86 (m, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.33 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 4H), 3.81 (s, 5H), 3.58-3.53 (m, 4H), 3.47-3.41 (m, 3H), 2.80-2.54 (m, 7H), 1.88 (s, 5H), 1.27 (s, 3H)。

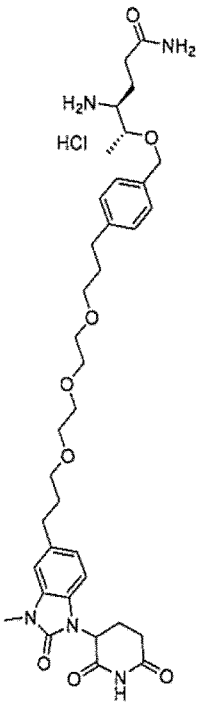
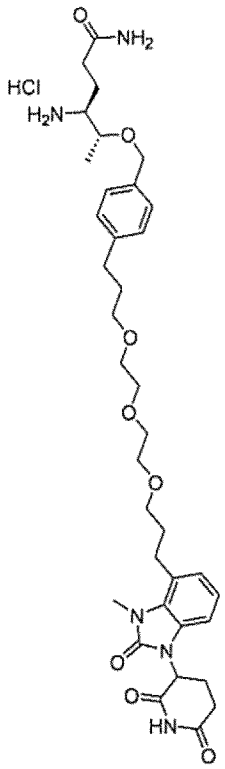
H5		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-([4-[3-(3-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]丙氧基)乙基]苯基]甲氧基)己醯胺鹽酸鹽	652.5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.33-7.21 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 5.34 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.70-4.54 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 3.89-3.75 (m, 2H), 3.68-3.62 (m, 3H), 3.67-3.52 (m, 4H), 3.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.33 (s, 4H), 3.07 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.81 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.43 (dt, J = 11.6, 7.4 Hz, 1H), 1.93-1.86 (m, 8H), 1.23-1.19 (m, 3H)。
H6		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-([4-[3-(4-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]丁氧基)乙基]苯基]甲氧基)己醯胺鹽酸鹽	666.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.87 (d, J = 45.3 Hz, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.02 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.57-4.41 (m, 2H), 4.12 (dd, J = 11.0, 6.0 Hz, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.40 (s, 6H), 2.70-2.55 (m, 5H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.08 (s, 2H), 2.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.79 (dq, J = 15.2, 7.7 Hz, 5H), 1.60-1.50 (m, 4H), 1.36 (s, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.16-1.07 (m, 3H)。

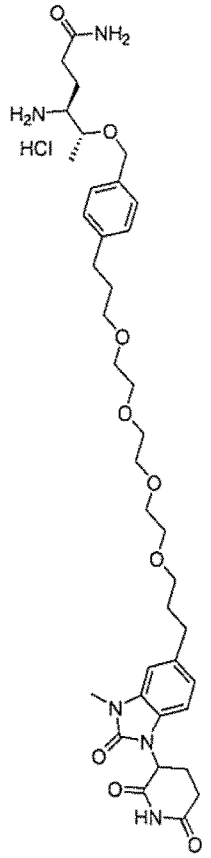
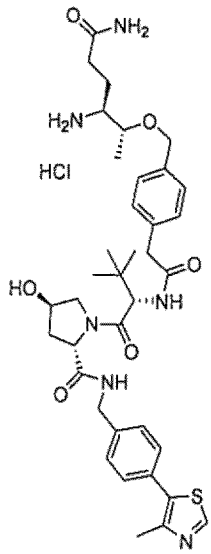
H7		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-([4-[3-(4-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]丁氧基)乙基]苯基]甲氧基)己醯胺鹽酸鹽	666.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.26-7.09 (m, 3H), 6.97 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 6.96-6.83 (m, 2H), 5.38 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.48-4.34 (m, 1H), 4.16-4.06 (m, 1H), 3.80 -3.72 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.44 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.41 (s, 5H), 3.40 (s, 4H), 3.39-3.31 (m, 2H), 3.26 (s, 1H), 2.96 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.29-2.17 (m, 2H), 2.00 (dd, J = 11.8, 4.8 Hz, 2H), 1.78 (tt, J = 21.4, 8.1 Hz, 6H), 1.36 (s, 3H), 1.22-1.06 (m, 4H)。
H8		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]己基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]己醯胺鹽酸鹽	680.4	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.84-3.73 (m, 3H), 3.68 (d, J = 1.1 Hz, 11H), 2.92 (dd, J = 18.3, 5.2 Hz, 1H), 2.79 (q, J = 9.9, 8.1 Hz, 4H), 2.68 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.51-2.35 (m, 2H), 2.17 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.89 (dp, J = 21.9, 6.9 Hz, 2H), 1.63 (q, J = 6.9 Hz, 5H), 1.52 (s, 2H), 1.31 (s, 1H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

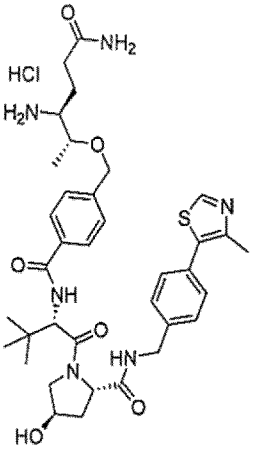
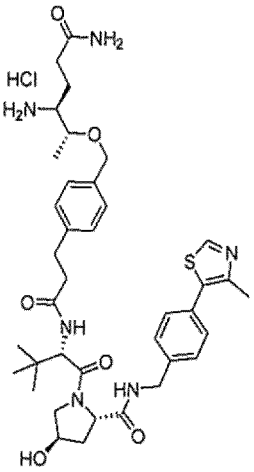
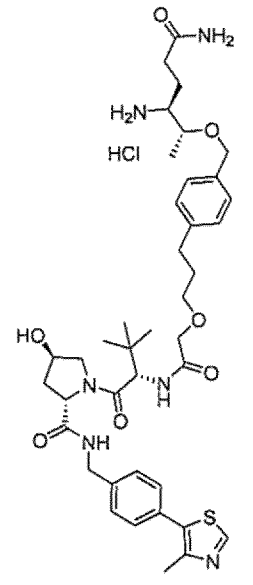
H9		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-[(4-[3-[(5-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]戊基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]己醯胺鹽酸鹽	680.5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.09-6.93 (m, 3H), 5.34 (dd, J = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.62 (s, 9H), 3.48-3.42 (m, 6H), 3.12-3.03 (m, 2H), 2.85-2.77 (m, 2H), 2.69 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.51-2.36 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.87 (td, J = 15.3, 14.4, 6.5 Hz, 2H), 1.64 (t, J = 7.0 Hz, 5H), 1.58-1.46 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。
H10		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]己基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]己醯胺鹽酸鹽	692.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.37 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.24-7.13 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.90-6.81 (m, 2H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.43 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 6.6, 3.6 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.42-3.30 (m, 14H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.79 (s, 6H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 5H), 1.71 (dd, J = 10.1, 4.8 Hz, 1H), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 4H)。

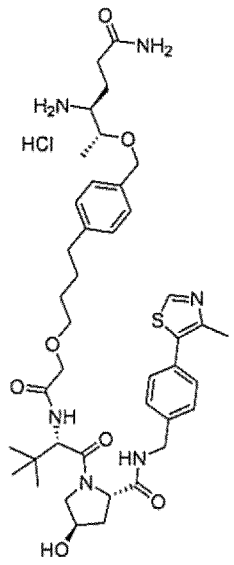
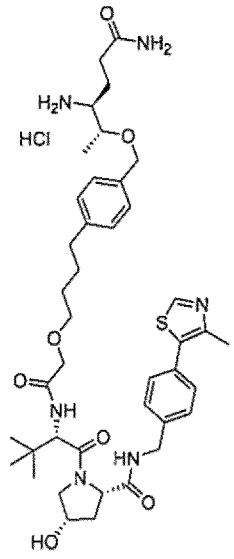
H11		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]己基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]己醯胺鹽酸鹽	694.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.00-6.83 (m, 4H), 5.38 (dd, J = 12.5, 5.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.43 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.42-3.30 (m, 9H), 3.26 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.77-2.56 (m, 4H), 2.29-2.17 (m, 3H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.83-1.69 (m, 4H), 1.51 (d, J = 7.8 Hz, 5H), 1.36 (s, 4H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
H12		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-[(4-[3-[(6-[3-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]己基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]己醯胺鹽酸鹽	708.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.94-6.82 (m, 2H), 5.41 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.78 (s, 3H), 4.57-4.42 (m, 2H), 3.82-3.73 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 4H), 3.27 (s, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.63 (dt, J = 20.4, 7.8 Hz, 4H), 2.29-2.17 (m, 2H), 2.01 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.82-1.76 (m, J = 16.3, 8.0, 7.3 Hz, 6H), 1.51 (s, 5H), 1.37 (s, 4H), 1.33 (s, 4H), 1.22-1.12 (m, 3H)。

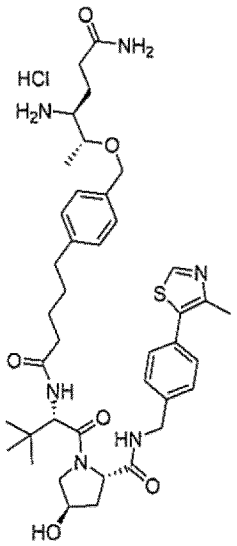
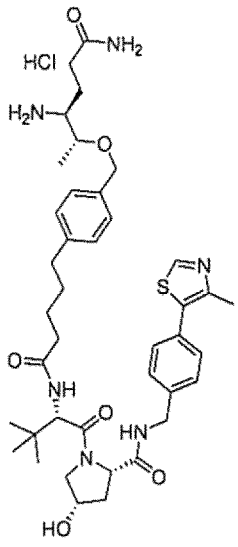
H13		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-[(4-[3-[(7-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]庚基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]己醯胺鹽酸鹽	708.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.42-3.30 (m, 8H), 3.34 (s, 8H), 2.91 (s, 1H), 2.73-2.56 (m, 6H), 2.28-2.17 (m, 2H), 2.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.81-1.74 (m, 4H), 1.50 (s, 5H), 1.36-1.31 (m, 5H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。
H14		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-[(4-[3-[(8-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]辛基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]己醯胺鹽酸鹽	722.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.76-7.61 (m, 5H), 7.26 (q, J = 9.7, 8.8 Hz, 1H), 7.23-7.10 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.86 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.5 Hz, 5H), 3.93 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.19 (s, 1H), 1.79 (dd, J = 17.1, 9.3 Hz, 2H), 1.71-1.59 (m, 3H), 1.45-1.31 (m, 5H), 1.36 (s, 6H), 1.34-1.24 (m, 1H), 1.29 (s, 4H), 1.25 (s, 2H), 1.21-1.06 (m, 2H), 0.96-0.81 (m, 9H)。

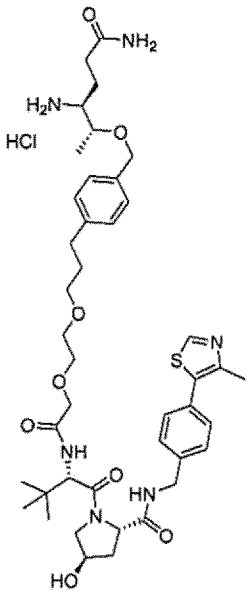
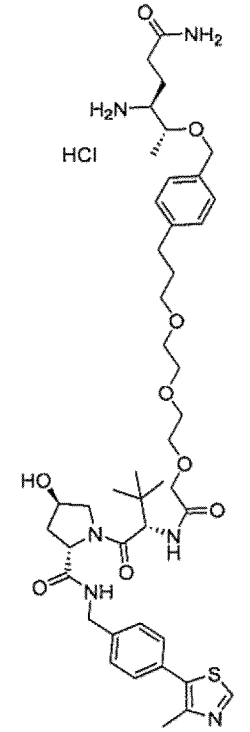
H15		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]丙基]苯基)甲氧基]己醯胺鹽酸鹽	682.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.68-7.53 (m, 4H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.38-5.29 (m, 1H), 4.65 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.57-4.42 (m, 4H), 4.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.14-4.07 (m, 3H), 3.94-3.82 (m, 3H), 3.82-3.72 (m, 3H), 3.14-3.04 (m, 2H), 2.63 (dt, J = 21.6, 7.8 Hz, 6H), 2.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 1.86-1.64 (m, 7H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 1H)。
H16		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]丙基]苯基)甲氧基]己醯胺鹽酸鹽	682.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.67-7.53 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.99-6.91 (m, 3H), 6.91-6.84 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.40 (s, 8H), 3.27 (s, 1H), 3.00-2.83 (m, 3H), 2.67-2.56 (m, 3H), 2.24 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.78 (ddd, J = 22.8, 15.2, 8.0 Hz, 4H), 1.77 (s, 2H), 1.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 1.12 (dd, J = 18.1, 6.6 Hz, 3H)。

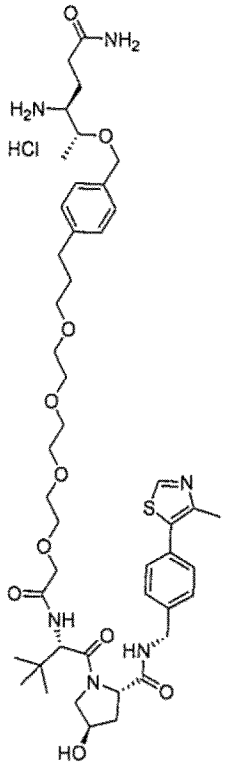
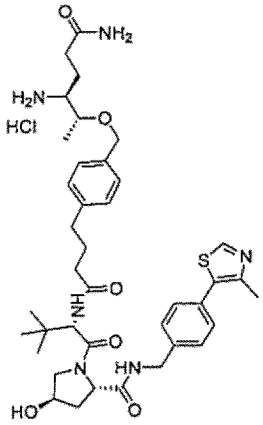
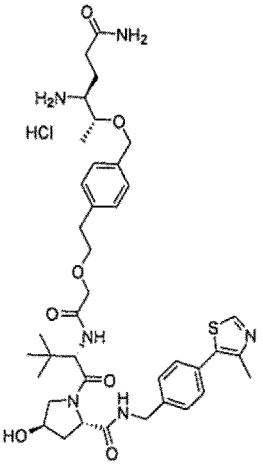
H17		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-[(4-[16-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]-4,7,10,13-四氧雜十六烷-1-基]苯基)甲氧基]己醯胺鹽酸鹽	726.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.64 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.63-7.52 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 5.35 (dd, *J* = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.76 (dt, *J* = 8.8, 4.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.56-3.45 (m, 3H), 3.40 (s, 5H), 3.44-3.34 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.66 (tt, *J* = 22.6, 8.3 Hz, 6H), 2.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 1.80 (dd, *J* = 18.8, 7.8 Hz, 5H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.27-1.04 (m, 4H)。
H18		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]乙醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	707.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.47-7.37 (m, 4H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.58-4.39 (m, 4H), 4.35 (s, 1H), 4.23 (dd, *J* = 15.9, 5.3 Hz, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.66 (dt, *J* = 14.6, 5.8 Hz, 3H), 3.49-3.37 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H)。

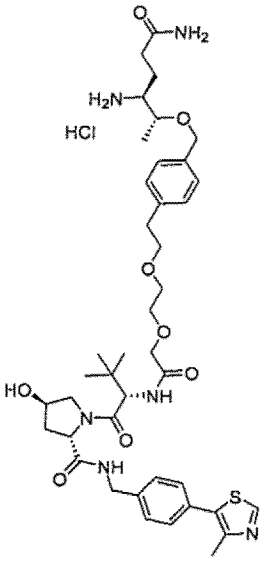
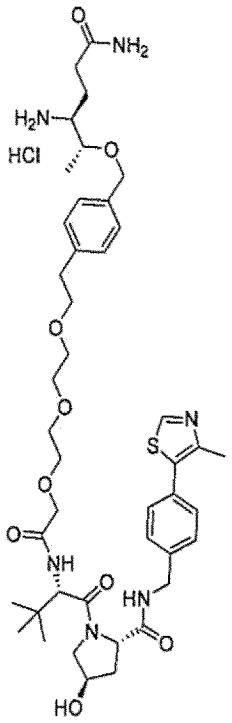
H19		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	693.5	(400 MHz, CD_3OD) δ 9.86 (s, 1H), 7.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.56 (dt, *J* = 14.6, 8.0 Hz, 6H), 4.76 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.68-4.53 (m, 5H), 4.44 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.51-2.38 (m, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.99-1.83 (m, 1H), 1.31-1.28 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 11.3 Hz, 9H)。
H20		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	721.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.58 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.07-7.98 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.49-7.35 (m, 4H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.58-4.49 (m, 3H), 4.48-1.43 (m, 5H), 3.76 (dd, *J* = 6.5, 3.5 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 6.8, 3.0 Hz, 1H), 3.26 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 4H), 2.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.92 (td, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 1.74 (p, *J* = 7.5, 7.0 Hz, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H)。
H21		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙氧基]乙醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	765.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 23.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.43-7.38 (m, 6H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.54 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.93 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.39 (s, 1H), 3.16 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.62 (d, *J* = 9.4 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.82-1.76 (m, 5H), 1.12 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)。

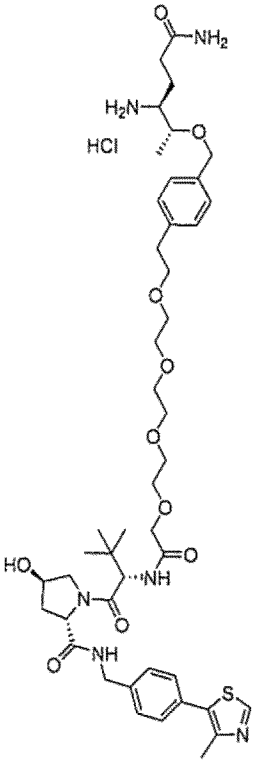
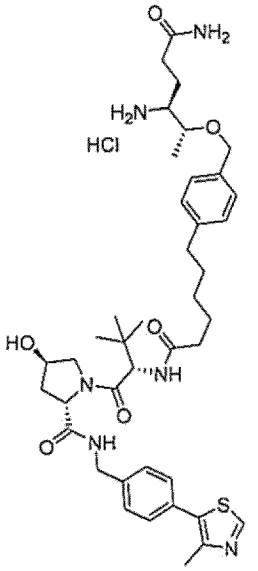
H22		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-[4-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丁氧基]乙醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	779.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (d, J = 24.2 Hz, 1H), 8.61 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 45.4 Hz, 3H), 7.45-7.36 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.91 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.39 (d, J = 2.7 Hz, 6H), 3.17 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.24 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.07 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.91 (td, J = 8.8, 8.3, 4.4 Hz, 1H), 1.75 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 2.9 Hz, 9H)。
H23		(2*S*,4*S*)-1-[(2*S*)-2-(2-[4-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丁氧基]乙醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	779.5	(400 MHz, CD_3OD) δ 9.67 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.58-4.39 (m, 3H), 3.96 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.88-3.84 (m, 9H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.37 (s, 4H), 2.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.44 (dd, J = 12.7, 6.6 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 28.6 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H)。

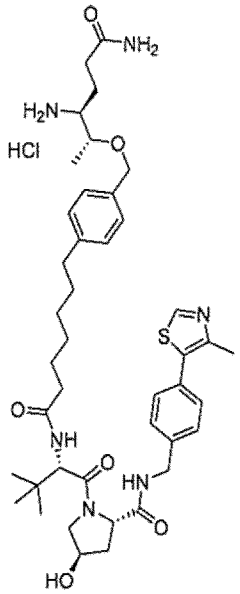
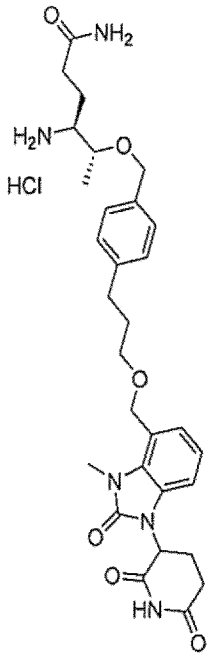
H24		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(5-(4-((((2*R*,3*S*)-3,6-二胺基-6-側氧基己-2-基)氧基)甲基)苯基)戊醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基)-4-羥基-*N*-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯甲基)吡咯啶-2-甲醯胺	749.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 4H), 7.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 5H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 6.90 (s, 1H), 4.58-4.49 (m, 2H), 4.46 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 10.8, 3.1 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.31-4.12 (m, 1H), 3.77 (td, J = 6.6, 3.8 Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.25 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.93 (dd, J = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 4H), 1.18-1.12 (m, 4H), 1.09 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 0.93 (s, 2H)。
H25		(2*S*,4*S*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	749.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13-9.02 (m, 2H), 8.64 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51-7.31 (m, 7H), 7.28 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 7.23-7.12 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 4.56-4.45 (m, 3H), 4.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.45-4.32 (m, 2H), 4.31-4.12 (m, 2H), 3.93 (dd, J = 10.0, 5.7 Hz, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.40 (s, 5H), 3.26 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.56 (d, J = 7.3 Hz, 4H), 2.33-2.21 (m, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H)。

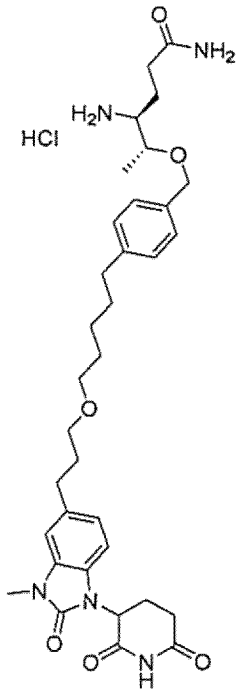
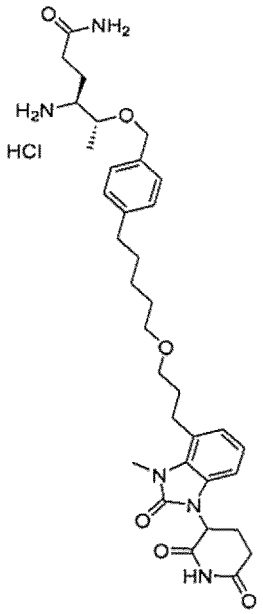
H26		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙氧基]乙氧基)乙醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	809.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.62 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.60-4.32 (m, 6H), 4.31-4.20 (m, 1H), 3.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 8H), 3.43 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.25 (s, 1H), 2.60 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.07 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 1.76 (tq, J = 14.9, 6.9 Hz, 4H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。
H27		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-[2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]乙醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	853.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.63 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 3H), 7.41 (s, 5H), 7.28 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.48-4.41 (m, 2H), 4.41-4.33 (m, 2H), 4.25 (dd, J = 15.9, 5.7 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.65 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.52-3.47 (m, 5H), 3.39-3.24 (m, 4H), 3.25 (s, 1H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.80-1.72 (m, 5H), 1.15 (dd, J = 6.3, 2.0 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。

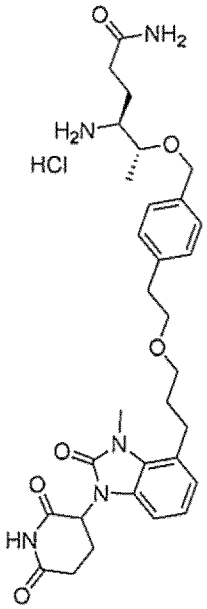
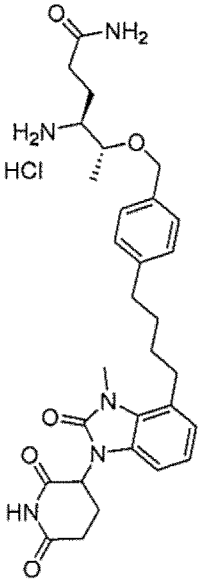
H28		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[15-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]-3,6,9,12-四氧雜十五烷醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	897.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 3H), 7.42 (d, J = 12.3 Hz, 6H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.61-4.49 (m, 2H), 4.49-4.34 (m, 4H), 4.25 (dd, J = 15.8, 5.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.57-3.43 (m, 4H), 3.40-3.35 (m, 4H), 3.27 (s, 1H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.24 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.75 (h, J = 7.8, 7.3 Hz, 4H), 1.18-1.10 (m, 4H), 0.95 (s, 9H)。
H29		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[4-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丁醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	735.4	不經進一步純化即直接用於下一步驟
H30		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-[2-[4-([[(2R,3S)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]乙氧基]乙醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-	751.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.63 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 3H), 7.46-7.36 (m, 4H), 7.33-7.19 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.51-4.35 (m, 3H), 4.36 (s, 1H), 4.27 (dd, J = 15.8, 5.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.78-3.67 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.26 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.87 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.24 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.07 (t, J = 10.3 Hz, 1H),

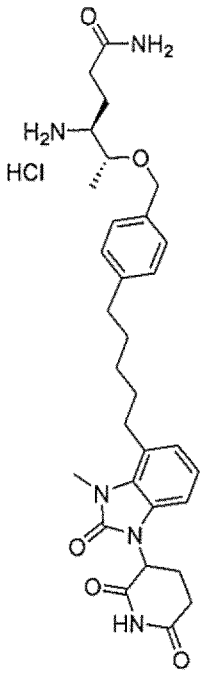
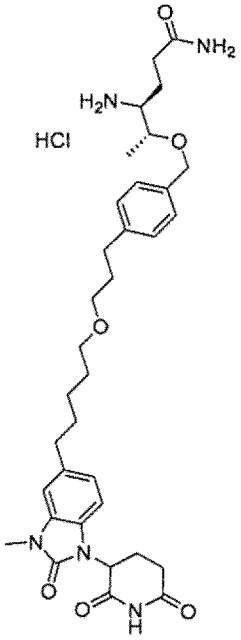
		2-甲醯胺鹽酸鹽		1.99-1.85 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.15-1.12 (m, 3H), 0.93 (s, 9H)。
H31		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-(2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]乙氧基]乙氧基)乙醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	795.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.61 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 3H), 7.30-7.17 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 4.62-4.41 (m, 5H), 4.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.26 (dd, J = 15.9, 5.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.40 (s, 6H), 3.27 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.85-2.82 (m, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.74 (dd, J = 14.8, 7.4 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 0.96 (s, 9H)。
H32		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-[2-(2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]乙氧基]乙氧基)乙氧基]乙醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	839.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.61 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 3H), 7.43 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 7.40 (s, 3H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.61-4.49 (m, 2H), 4.48-4.35 (m, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.57 (t, J = 10.4 Hz, 10H), 3.39 (s, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.77 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.26-2.21 (m, 5H), 1.74 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.18-1.12 (m, 3H), 0.95 (s, 9H)。

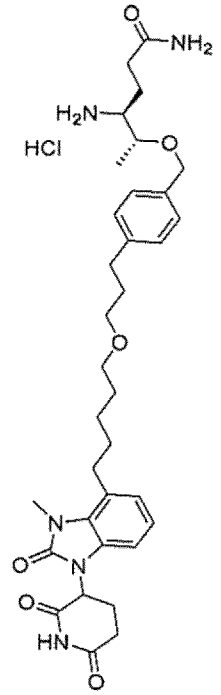
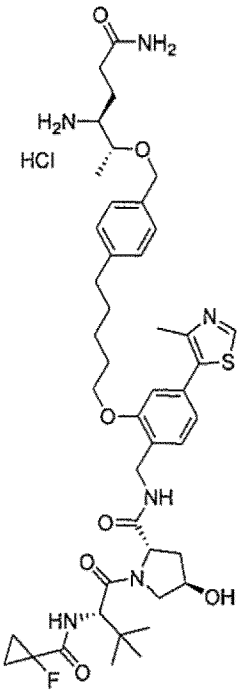
H33		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[14-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]-3,6,9,12-四氧雜十四烷醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	883.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.65-8.48 (m, 1H), 8.11 (s, 3H), 7.41 (s, 5H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.60-4.49 (m, 2H), 4.49-4.40 (m, 2H), 4.40-4.34 (m, 2H), 4.25 (dd, *J* = 15.8, 5.7 Hz, 1H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.66 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.64-3.59 (m, 3H), 3.56-3.53 (m, 3H), 3.53-3.50 (m, 3H), 3.48 (s, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.25 (s, 1H), 2.78 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.25 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.07 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.91 (ddd, *J* = 13.0, 8.7, 4.6 Hz, 1H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.17-1.12 (m, 3H), 0.95 (s, 9H)。
H34		(2S,4R)-1-((S)-2-(6-(4-((((2R,3S)-3,6-二胺基-6-側氧基己-2-基)氧基)甲基)苯基)己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基)-4-羥基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯甲基)吡咯啶-2-甲醯胺	763.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.58 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 3H), 7.84 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.51-7.37 (m, 5H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.58-4.49 (m, 2H), 4.45-4.40 (m, 3H), 4.35 (s, 1H), 4.22 (dd, *J* = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.46 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H), 2.30-2.21 (m, 3H), 2.17-2.00 (m, 2H), 1.90 (ddd, *J* = 12.9, 8.6, 4.6 Hz, 1H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.59-1.46 (m, 4H), 1.27 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 3.6 Hz, 9H)。

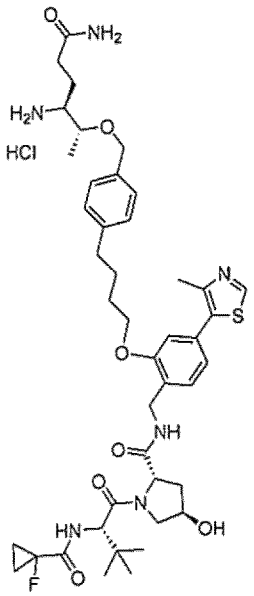
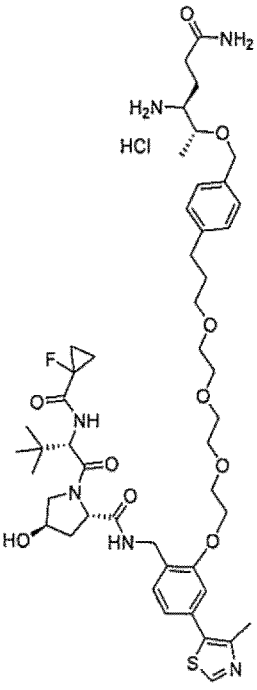
H35		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[7-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]庚醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	777.7	(400 MHz, CD_3OD) δ 9.90 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.65-7.48 (m, 4H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.64-4.46 (m, 10H), 2.62 (s, 4H), 2.48-2.41 (m, 4H), 2.33-2.26 (m, 3H), 2.10 (s, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.63 (s, 4H), 1.38 (s, 4H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H)。
H36		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-[[4-(3-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]甲氧基]丙基)苯基]甲氧基]己醯胺鹽酸鹽	566.4	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.18-7.08 (m, 3H), 7.08 (q, J = 3.7 Hz, 2H), 5.38 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.62 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.80 (qd, J = 6.4, 3.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.53 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.02-2.85 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 2H), 2.67 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.52-2.33 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 1H), 2.01-1.78 (m, 2H), 1.59 (s, 1H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

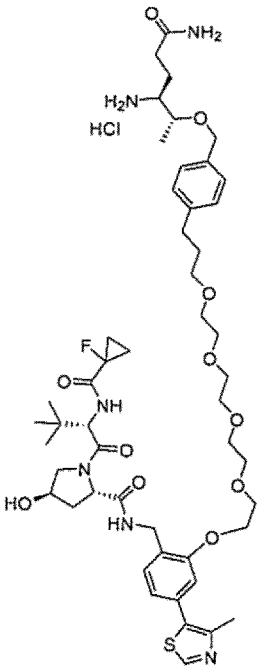
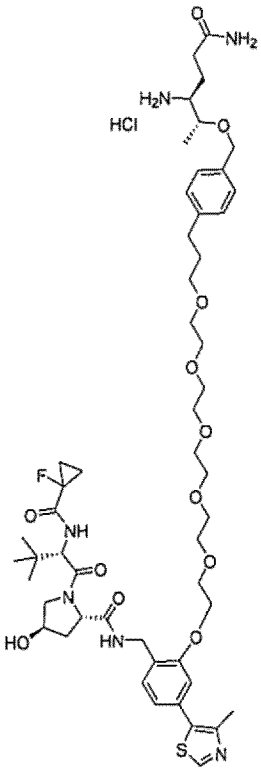
H37		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-[[4-(5-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]戊基)苯基]甲氧基]己醯胺鹽酸鹽	622.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.92 (s, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.14-4.10 (m, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.75 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 7.4, 3.4 Hz, 1H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 4H), 2.68-2.62 (m, 3H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.54 (dt, J = 13.6, 7.7 Hz, 4H), 1.35-1.31 (m, 3H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
H38		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-[[4-(5-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]戊基)苯基]甲氧基]己醯胺鹽酸鹽	622.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 6.5, 2.4 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 6.5, 3.5 Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.61 (dd, J = 7.7, 4.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.51 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.26 (s, 1H), 2.92 (s, 2H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 3H), 2.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.80-1.72 (m, 4H), 1.60-1.52 (m, 4H), 1.38-1.31 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

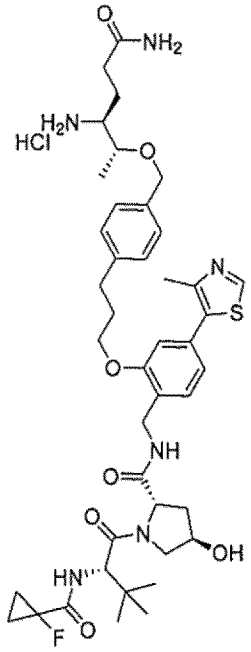
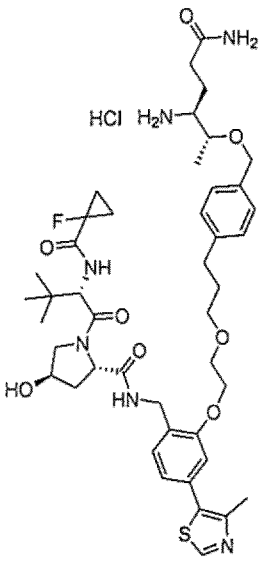
H39		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-[[4-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]乙基)苯基]甲氧基]己醯胺鹽酸鹽	580.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.99-6.90 (m, 2H), 6.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.63 (s, 3H), 4.54 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 6.5, 3.4 Hz, 1H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.55-3.37 (m, 5H), 3.27 (s, 1H), 2.95-2.89 (m, 3H), 2.83 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.24 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.99 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.83-1.74 (m, 3H), 1.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
H40		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-[(4-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丁基]苯基)甲氧基]己醯胺鹽酸鹽	550.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.26-8.04 (m, 3H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.95 (h, J = 7.8, 5.8 Hz, 3H), 6.85 (dd, J = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.57-4.42 (m, 2H), 3.78 (qd, J = 6.3, 3.1 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 2.98-2.86 (m, 3H), 2.71 (dd, J = 15.0, 10.6 Hz, 1H), 2.63 (q, J = 7.8, 7.2 Hz, 3H), 2.26 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.99 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 1H), 1.84-1.57 (m, 6H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

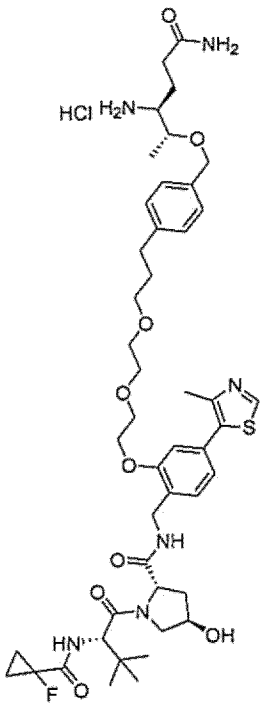
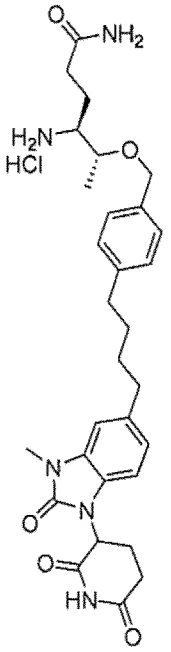
H41		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-[(4-[5-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]戊基]苯基)甲氧基]己醯胺鹽酸鹽	564.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.85 (dd, J = 6.6, 2.4 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 6.5, 3.5 Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.27 (s, 1H), 2.92-2.86 (m, 3H), 2.72 (dd, J = 15.2, 10.8 Hz, 1H), 2.66-2.55 (m, 3H), 2.24 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.74 (dq, J = 14.7, 7.1 Hz, 2H), 1.63 (s, 5H), 1.41 (s, 2H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
H42		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-([4-[3-([5-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]戊基]氧基)乙基]苯基]甲氧基)己醯胺鹽酸鹽	622.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.86 (s, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.32-7.21 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.36-3.31 (m, 4H), 2.63-2.58 (m, 7H), 2.27-2.19 (m, 2H), 1.76 (s, 6H), 1.61 (s, 3H), 1.58-1.50 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.24 (s, 1H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

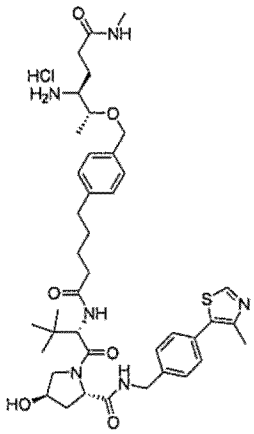
H43		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-([4-[3-([5-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]戊基]氧基)乙基]苯基]甲氧基)己醯胺鹽酸鹽	622.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.99-6.91 (m, 3H), 6.91-6.84 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.58 (s, 5H), 3.42-3.31 (m, 5H), 3.27 (s, 1H), 2.93-2.87 (m, 3H), 2.67-2.56 (m, 3H), 2.24 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.99 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.45 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.24-1.11 (m, 3H), 0.11 (s, 1H)。
H44		(2*S*,4*R*)-*N*-[[2-([5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊基]氧基)-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	837.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.52 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 3H), 7.48-7.37 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.98-6.87 (m, 2H), 4.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.57-4.50 (m, 2H), 4.45 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.05 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.26 (s, 1H), 2.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.24 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.11 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 1.93 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.81-1.78 (m, 3H), 1.64 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.37 (dd, J = 18.4, 9.6 Hz, 2H), 1.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H)。

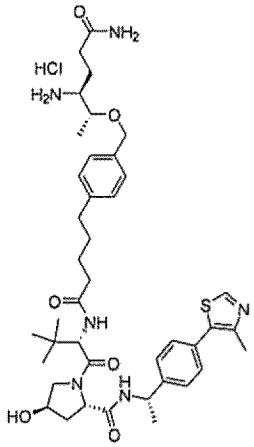
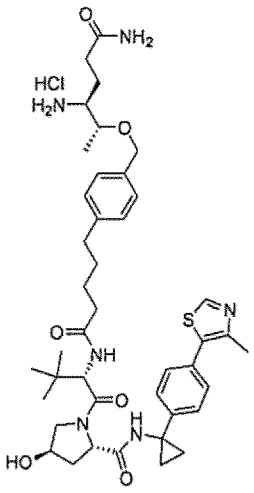
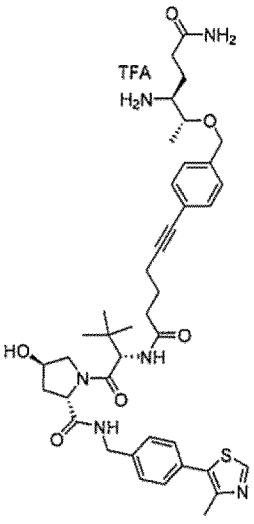
H45		(2*S*,4*R*)-*N*-[(2-[4-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丁氧基]-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基)甲基]-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	823.6	(400 MHz, CD_3OD) δ 10.06-9.88 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.69-4.61 (m, 2H), 4.56-4.48 (m, 3H), 4.14 (s, 2H), 3.92-3.75 (m, 3H), 3.68-3.66 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.38 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.62 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.44 (h, J = 8.5 Hz, 1H), 2.25 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.89 (s, 6H), 1.42-1.29 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.06 (s, 9 H)。
H46		(2*S*,4*R*)-*N*-[(2-[2-[2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]乙氧基]-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基)甲基]-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	[(M/2+1)]$^+$ = 471.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 3H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25-7.12 (m, 6H), 7.04 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.57-4.48 (m, 2H), 4.45 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.38-4.26 (m, 3H), 4.23 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.80-2.77 (m, 4H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.37 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.26 (s, 1H), 2.59 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.24 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.10 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 5H), 1.43-1.31 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.96 (s, 10H)。

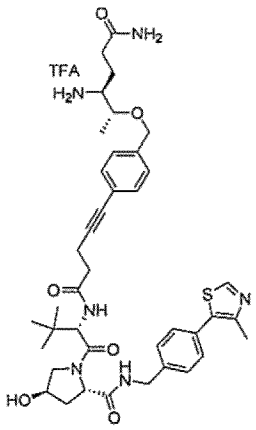
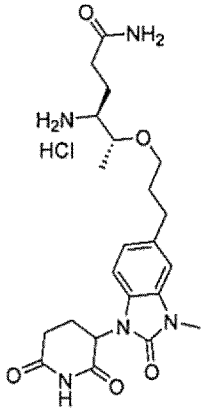
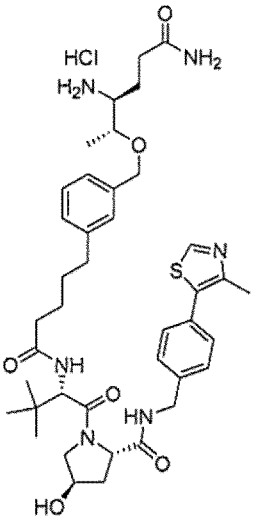
H47		(2*S*,4*R*)-*N*-[[2-([15-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]-3,6,9,12-四氧雜十五烷-1-基]氧基)-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	[(M/2+1)]$^+$ = 493.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.48 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 3H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.56-4.49 (m, 2H), 4.45 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.31 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 4.19 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.80-3.74 (m, 3H), 3.68-3.60 (m, 3H), 3.58-3.49 (m, 7H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.40-3.36 (m, 4H), 3.27 (s, 1H), 2.59 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.24 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.10 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 4H), 1.37 (dd, J = 18.5, 9.2 Hz, 2H), 1.23 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)。
H48		(2*S*,4*R*)-*N*-[[2-([18-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-1-基]氧基)-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	[(M/2 + 1)]$^+$ = 515.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.50 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 3H), 7.63 (dd, J = 11.9, 7.1 Hz, 1H), 7.45-7.34 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.56-4.49 (m, 2H), 4.45 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.38-4.26 (m, 2H), 4.26-4.08 (m, 3H), 3.83-3.73 (m, 3H), 3.70-3.59 (m, 3H), 3.56-3.44 (m, 14H), 3.40-3.36 (m, 5H), 3.26 (s, 1H), 2.60 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.10 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 4H), 1.43-1.30 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)。

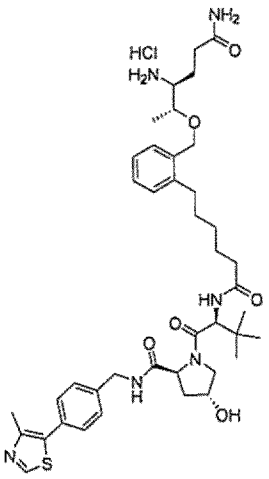
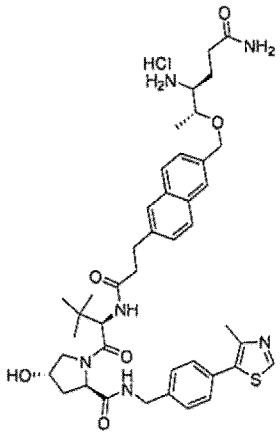
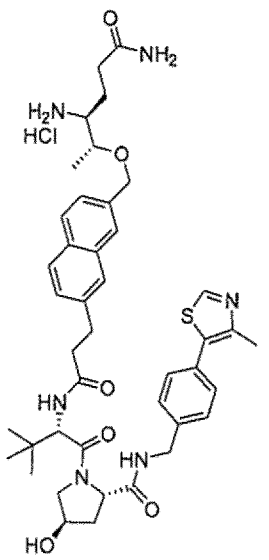
H49		(2*S*,4*R*)-*N*-[(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙氧基]-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基)甲基]-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	809.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 7.97 (s, 3H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33-7.30 (m, 3H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.61 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.57-4.50 (m, 2H), 4.46 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.38-4.21 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.79 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.24 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.12-2.03 (m, 3H), 1.74 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.38 (dd, J = 18.5, 9.7 Hz, 1H), 1.25-1.21 (m, 3H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H)。
H50		(2*S*,4*R*)-*N*-[[2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙氧基]乙氧基)-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	853.5	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 9.0, 3.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.95 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.61-4.54 (m, 2H), 4.51 (q, J = 6.2, 5.6 Hz, 2H), 4.47-4.35 (m, 3H), 4.22 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.90-3.82 (m, 3H), 3.66 (dd, J = 11.1, 3.9 Hz, 2H), 3.60-3.56 (m, 3H), 2.71 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.42 (dt, J = 13.0, 6.9 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 1.99-1.91 (m, 4H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 4H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)。

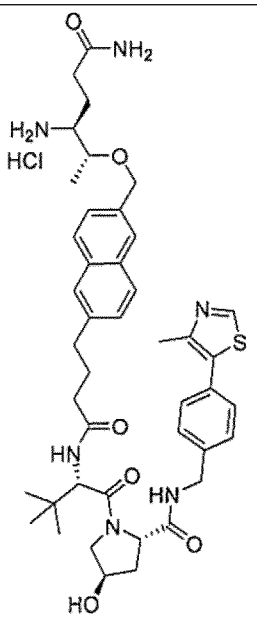
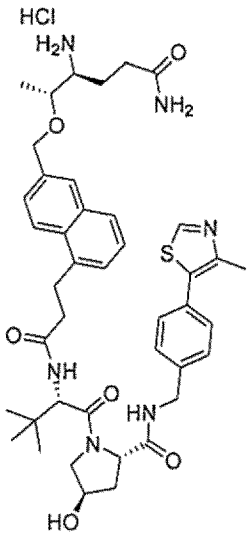
H51		(2*S*,4*R*)-*N*-([2-[2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基)-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	897.7	(400 MHz, CD_3OD) δ 9.39 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 3H), 7.23-7.19 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.62 (s, 5H), 4.53-4.48 (m, 5H), 4.44 (s, 2H), 4.29 (s, 4H), 3.96 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 2.71-2.68 (m, 4H), 2.56 (s, 5H), 2.48-2.43 (m, 4H), 2.22 (s, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.93 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.89-1.84 (m, 5H), 1.39-1.30 (m, 8H), 1.30-1.22 (m, 4H)。
H52		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-[(4-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丁基]苯基)甲氧基]己醯胺鹽酸鹽	550.2	粗物質不經進一步純化即用於下一步驟

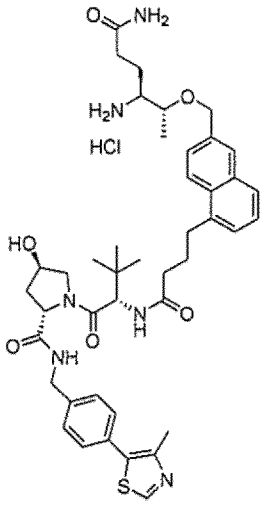
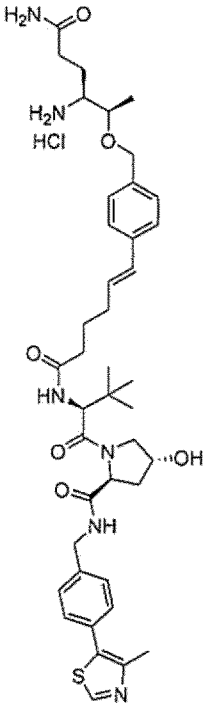
H53		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-[(4-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己基]苯基)甲氧基]己醯胺鹽酸鹽	578.5	粗物質不經進一步純化即用於下一步驟
H54		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-(甲基胺甲醯基)戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	763.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.60 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.51-4.38 (m, 3H), 4.35 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 15.7, 5.2 Hz, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.71-3.59 (m, 2H), 3.23 (s, 1H), 2.60-2.52 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.04 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 1.90 (ddd, J = 12.9, 8.3, 4.6 Hz, 1H), 1.75 (h, J = 6.9 Hz, 2H), 1.55-1.40 (m, 5H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)。

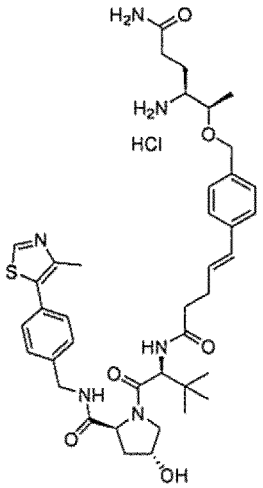
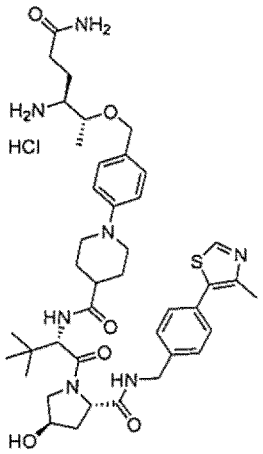
H55		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	763.3	(400 MHz, CD_3OD) δ 10.10-9.93 (m, 1H), 7.62-7.51 (m, 4H), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.04 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.68-4.49 (m, 4H), 4.45 (s, 1H), 3.90 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.76 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.37 (q, *J* = 6.1, 5.2 Hz, 1H), 2.67 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.53-2.17 (m, 3H), 2.01-1.79 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 5H), 1.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.28-1.23 (m, 3H), 1.22-1.17 (m, 1H), 1.06 (s, 8H), 1.03 (s, 1H)。
H56		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	775.4	不經進一步純化即直接用於下一步驟
H57		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[6-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]己-5-基醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺; 三氟乙醛	759.3	不經進一步純化即直接用於下一步驟

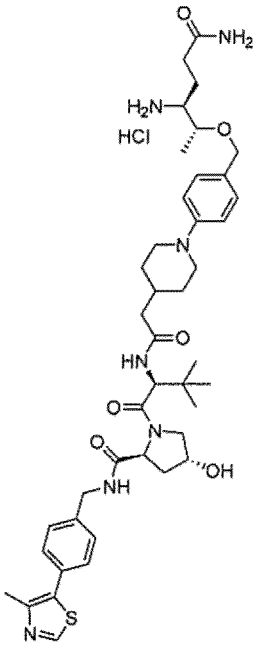
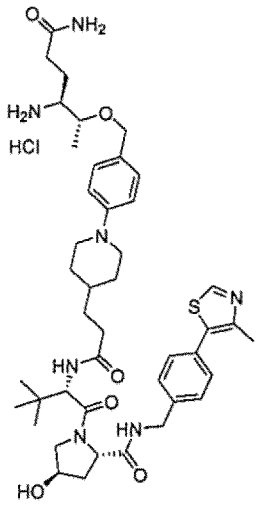
H58		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊-4-基醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺; 三氟乙醛	745.3	不經進一步純化即直接用於下一步驟
H59		(4*S*,5*R*)-4-胺基-5-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]己醯胺鹽酸鹽	446.2	不經進一步純化即直接用於下一步驟
H60		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[3-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	749.3	(400 MHz, CD_3OD) δ 9.96 (s, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.32-7.18 (m, 3H), 7.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.70-4.47 (m, 6H), 4.43 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.83 (ddd, J = 10.5, 7.3, 4.2 Hz, 2H), 3.39 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 14.7, 7.6 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.53-2.36 (m, 2H), 2.35-2.16 (m, 2H), 2.15-2.02 (m, 1H), 2.02-1.80 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 5H), 1.33-1.16 (m, 3H), 1.05 (s, 9H)。

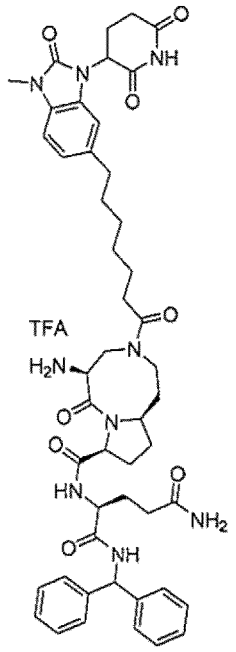
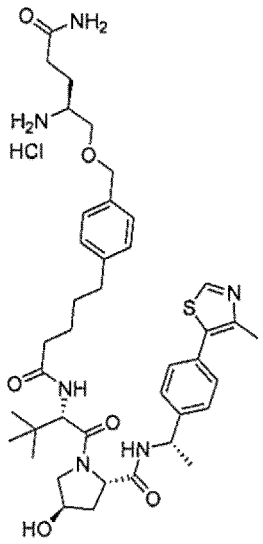
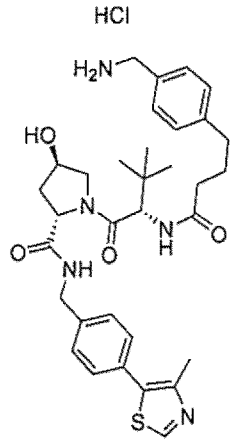
H61		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[6-[2-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]己醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	763.6	不經進一步純化即直接用於下一步驟
H62		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[3-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)萘-2-基]丙醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	771.3	不經進一步純化即直接用於下一步驟
H63		N-[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[7-(2-[[(2*S*)-1-[(2S,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]乙基)萘-2-基]甲氧基]戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	771.40	不經進一步純化即用於下一步驟

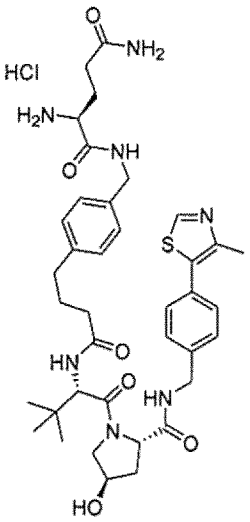
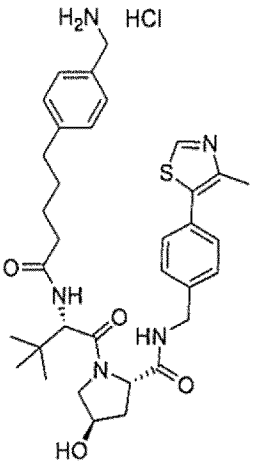
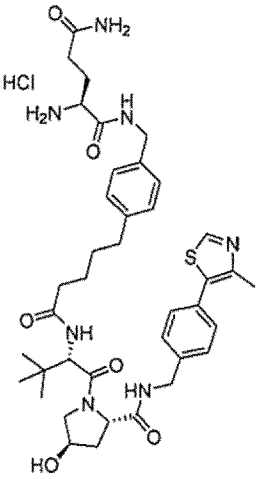
H64		(2*S*, 4*R*)-1-[(2*S*)-2-[4-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)萘-2-基]丁醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺	785.40	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.85-7.75 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 7.58-7.47 (m, 5H), 7.40 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.75-4.65 (m, 2H), 4.65-4.52 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.41 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.92-3.79 (m, 2H), 3.45-3.39 (m, 1H), 2.83 (q, *J* = 8.7, 7.8 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.53-2.30 (m, 3H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 2H), 2.01 (s, 2H), 2.00-1.81 (m, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H)
H65		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(3-(6-((((2*R*,3*S*)-3,6-二胺基-6-側氧基己-2-基)氧基)甲基)萘-1-基)丙醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基)-4-羥基-*N*-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯甲基)吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	771.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 3H), 8.08-8.06 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.52-7.34 (m, 6H), 6.93 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.75 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.49-4.35 (m, 2H), 4.25-4.18 (m, 1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.86 (dd, *J* = 6.5, 3.4 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.33-3.20 (m, 3H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.01-1.87 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.26-1.23 (m, 3H), 0.93 (s, 9H)。

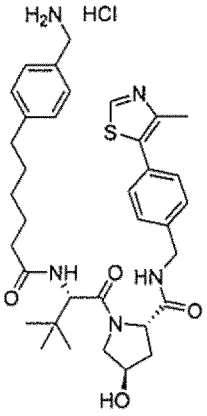
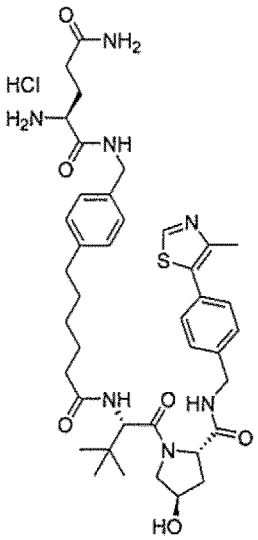
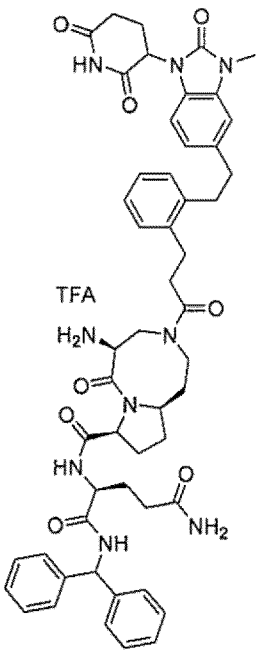
H66		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(4-(6-((((2*R*,3*S*)-3,6-二胺基-6-側氧基己-2-基)氧基)甲基)萘-1-基)丁醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基)-4-羥基-*N*-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯甲基)吡咯啶-2-甲醯胺	785.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.58 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.19-8.03 (m, 4H), 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51-7.36 (m, 5H), 7.33 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.80- 4.63 (m, 2H), 4.60 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.51-4.38 (m, 2H), 4.37-4.33 (m, 4H), 3.85 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.33-3.30 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.25 (m, 3H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.97-1.74 (m, 3H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。
H67		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(5*E*)-6-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]己-5-烯醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺	761.30	不經進一步純化即用於下一步驟

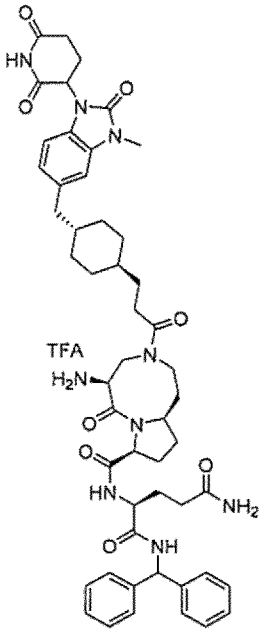
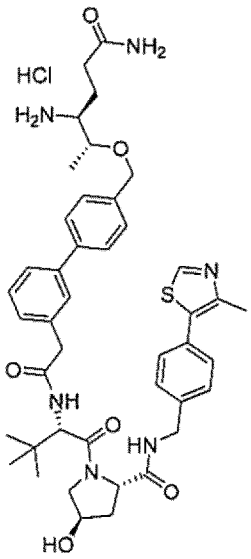
H68		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(4*E*)-5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊-4-烯醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺	747.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.61 - 8.55 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.36-7.30 (m, 6H), 7.20 (s, 3H), 7.07 (s, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.42 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.61-4.39 (m, 4H), 4.36 (s, 1H), 4.22 (dd, *J* = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 3.73-3.60 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.91 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.11-1.01 (m, 1H), 0.93 (s, 9H)
H69		1-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]-N-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]哌啶-4-甲醯胺鹽酸鹽	776.30	不經進一步純化即用於下一步驟

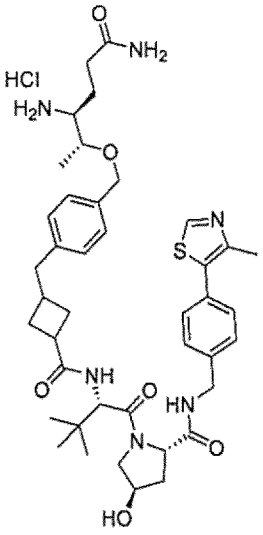
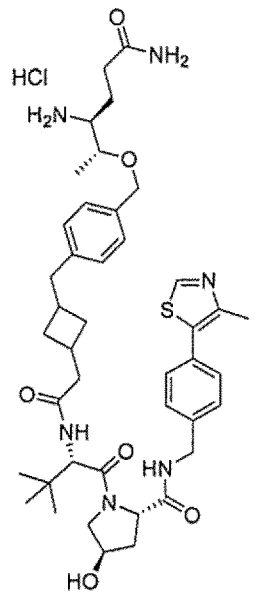
H70		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-[1-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]哌啶-4-基]乙醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	790.65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.59 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.24-8.02 (m, 3H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 4.61-4.49 (m, 2H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.37 (s, 16H), 4.23 (dd, J = 16.0, 5.1 Hz, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.73-3.62 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.26-2.03 (m, 3H), 2.05 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 0.96 (s, 9H)
H71		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(3-(1-(4-((((2*R*,3*S*)-3,6-二胺基-6-側氧基己-2-基)氧基)甲基)苯基)哌啶-4-基)丙醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基)-4-羥基-*N*-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯甲基)吡咯啶-2-甲醯胺	[(M - 1)]$^-$ = 802.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.18-8.12 (m, 2H), 7.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (q, J = 8.3 Hz, 5H), 6.92 (s, 1H), 4.65-4.50 (m, 3H), 4.48-4.41 (m, 2H), 4.22 (dd, J = 16.0, 5.4 Hz, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.53-3.48 (m, 4), 3.39 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 3), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 4H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)

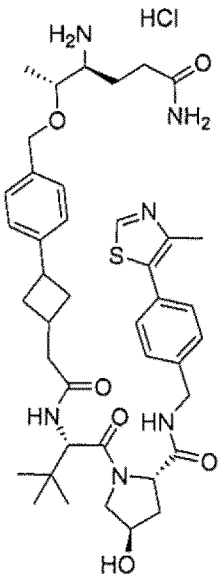
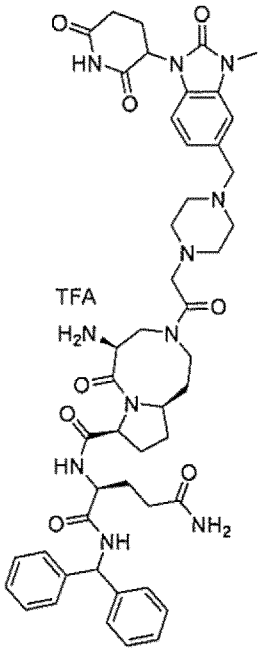
H72		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-3-[7-[3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	890.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.39-7.22 (m, 12H), 7.12-7.05 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 4.42-4.35 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 2H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.32 (m, 3H), 3.24-3.12 (m, 1H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 3H), 2.36-2.08 (m, 4H), 2.06-1.98 (m, 5H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.70 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 1.62-1.54 (m, 5H), 1.37-1.32 (m, 4H)
H73		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-(4-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-2-(氯胺基)丁氧基]甲基]苯基)戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	749.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.30-8.10 (m, 3H), 7.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.55-7.36 (m, 4H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.91 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.56-4.37 (m, 4H), 4.27 (s, 1H), 3.63-3.58 (m, 6H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.35-1.97 (m, 3H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.59 (s, 7H), 1.37 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)
H74		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[4-[4-(胺甲基)苯基]丁醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	606.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.59 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.28 (br, 2H), 7.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.46-7.34 (m, 6H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 1H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.79-1.76 (m, 2H), 0.95 (s, 9H)

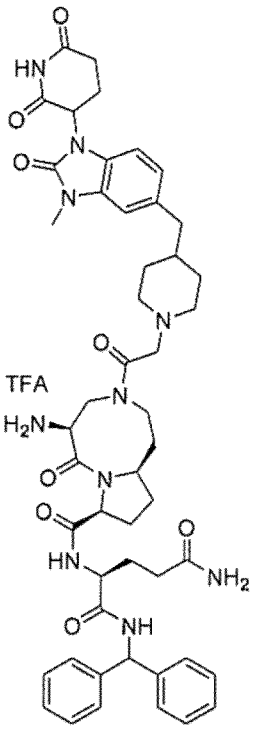
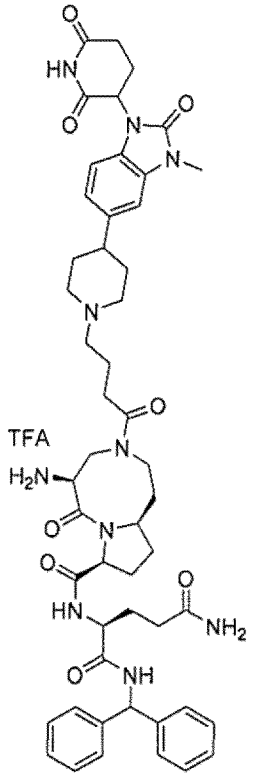
H75		(2*S*)-2-胺基-*N*-[[4-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯基]甲基]戊二醯胺鹽酸鹽	734.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.98 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.33-8.29 (m, 3H), 7.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 5H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 9.8, 5.5 Hz, 2H), 4.26-4.22 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 4H), 2.09-2.01 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 4H), 1.86-1.75 (m, 3H), 0.95 (s, 9H)
H76		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-(胺甲基)苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺	620.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.9, 7.2 Hz, 6H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.57 (m, 7H), 2.95 (s, 4H), 2.79 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.04 (m, J = 10.5 Hz, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.58-1.38 (m, 4H), 1.24 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)
H77		(2*S*)-2-胺基-*N*-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲基]戊二醯胺鹽酸鹽	748.25	不經進一步純化即用於下一步驟

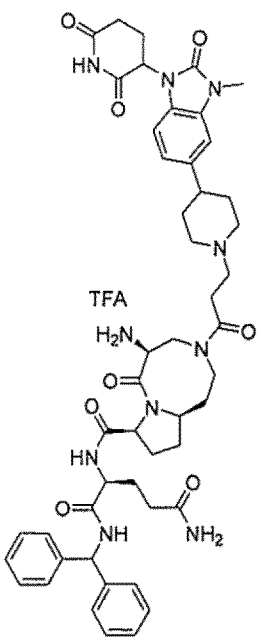
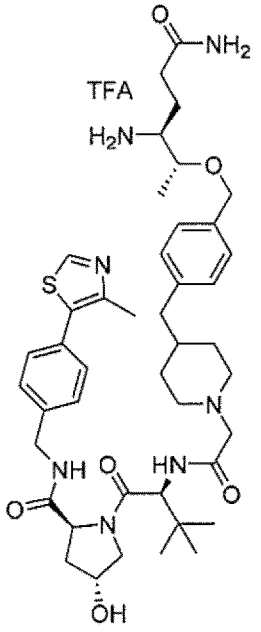
H78		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[6-[4-(胺甲基)苯基]己醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	634.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.48 -7.36 (m, 5H), 7.26-7.18 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.48 -4.40 (m, 2H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.2 Hz, 1H), 4.03-3.84 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (dt, J = 14.8, 7.5 Hz, 1H), 2.18-1.98 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.59-1.42 (m, 4H), 1.29-1.25 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)。
H79		(2*S*)-2-胺基-*N*-[[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]甲基]戊二醯胺鹽酸鹽	762.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.96 (m, J = 5.7 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.32-8.27 (m, 2H), 7.86-7.85 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 5H), 7.22-7.14 (m, 4H), 6.97-6.95 (m, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 4.46-4.42 (m, 2H), 4.37-4.19 (m, 5H), 4.03-3.84 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.17 (m, 3H), 2.17-2.01 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 3H), 1.61-1.52 (m, 6H), 1.28-1.24 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
H80		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-3-[3-(2-[2-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]乙基]苯基)丙醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-N-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	938.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.87-8.76 (m, 1H), 8.30-8.26 (m, 3H), 7.37-7.09 (m, 14H), 7.02 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 21.5 Hz, 1H), 6.15-6.04 (m, 1H), 5.34 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.50-4.24 (m, 4H), 4.24-3.85 (m, 3H), 3.80 (t, J = 19.8 Hz, 2H), 3.42-3.40 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.27-3.07 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 6H), 2.79 -2.57 (m, 5H), 2.29-1.38 (m, 11H)

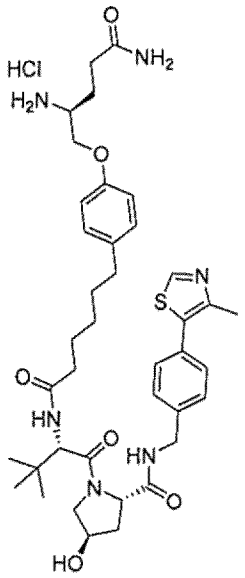
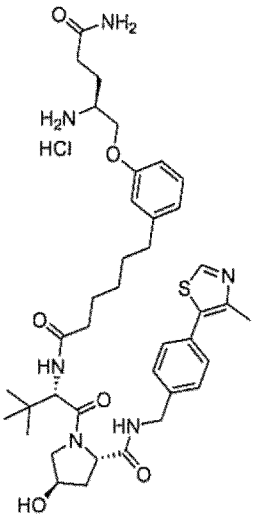
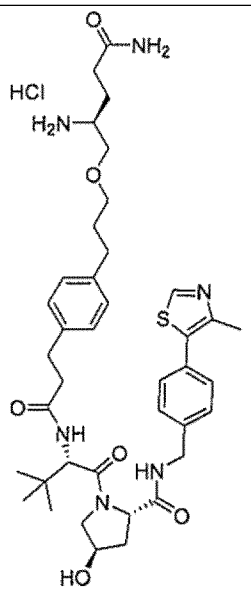
H81		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-6-側氧基-3-[3-[(1*r*,4*r*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]丙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啡-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	930.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18-8.16 (m, 2H), 7.39-7.18 (m, 11H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 19.1 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.34 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.43-4.27 (m, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 11H), 3.24-3.04 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 3H), 2.09-1.90 (m, 2H), 1.83-1.56 (m, 6H), 1.43-1.34 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 0.98-0.79 (m, 4H)
H82		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-[1,1-聯苯]-3-基]乙醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	783.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.63 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.20-8.15 (m, 4H), 7.64-7.60 (m, 3H), 7.54-7.46 (m, 4H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.37-7.19 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.64-4.51 (m, 3H), 4.49-4.39 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.23 (dd, J = 15.8, 5.5 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 6.5, 3.3 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.71-3.59 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.28 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.05 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.24 (s, 1H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)

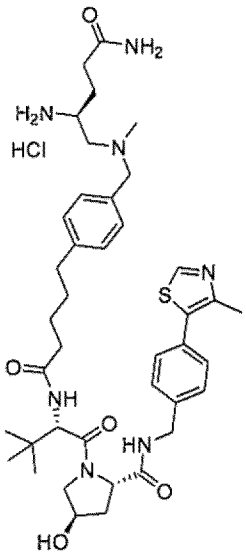
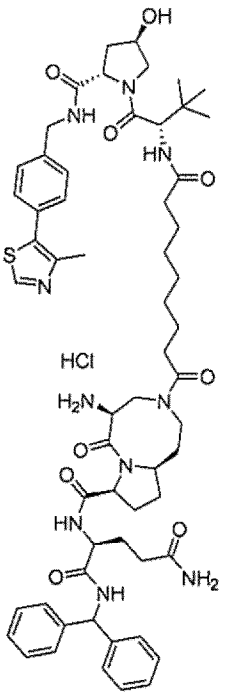
H83		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-3,3-二甲基-2-[[(1*r*,3*r*)-3-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]甲基]環丁基]甲醯胺基]丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	761.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 4H), 7.69 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.46-7.34 (m, 4H), 7.28 (dd, J = 7.8, 4.4 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.59-4.49 (m, 2H), 4.43 (dd, J = 14.9, 9.4 Hz, 4H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.05 (p, J = 8.7 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.24 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.07 (dd, J = 36.2, 8.7 Hz, 3H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.75 (tt, J = 15.1, 8.4 Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.16 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H);
H84		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-(3-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]甲基]環丁基)乙醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	775.35	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10.07 (s, 1H), 7.58 (q, J = 8.0 Hz, 4H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.16 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 4.66-4.62 (m, 1H), 4.64-4.48 (m, 7H), 4.45-4.41 (m, 1H), 3.94-3.77 (m, 3H), 3.66-3.47 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 2.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.54-2.29 (m, 4H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.52-1.47 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.24-1.16 (m, 1H), 1.04 (d, J = 2.7 Hz, 9H)

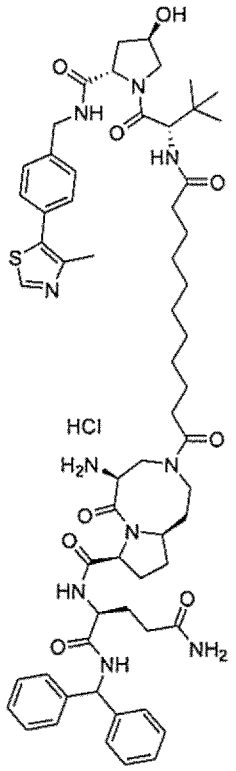
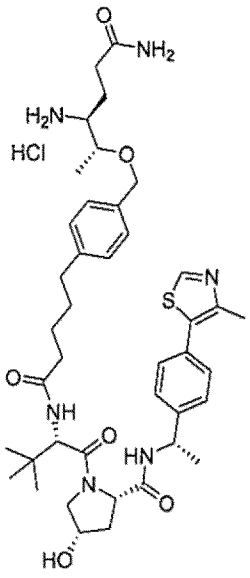
H85		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]環丁基]乙醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	761.35	(400 MHz, CD_3OD) δ 10.01-9.95 (m, 1H), 7.63-7.51 (m, 4H), 7.37-7.20 (m, 4H), 4.69-4.65 (m, 1H), 4.66-4.49 (m, 6H), 4.43 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 2H), 2.82-2.63 (m, 1H), 2.63 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.51-2.29 (m, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.15-2.02 (m, 1H), 2.02-1.79 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.06 (s, 9H)
H86		(2*S*)-2-((5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-3-(2-(4-((1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)乙醯基)-6-側氧基十氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮䓬-8-甲醯胺基)-*N*1-二苯甲基戊二醯胺三氟乙酸鹽	918.54	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.21-8.17 (m, 1H), 7.38-7.20 (m, 15H), 7.10 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.75-6.70 (m, 1H), 6.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.42-4.29 (m, 3H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.26-3.05 (m, 5H), 3.00-2.86 (m, 3H), 2.77-2.58 (m, 2H), 2.49-2.22 (m, 10H), 2.16-2.09 (m, 2H), 2.06-1.70 (m, 2H), 1.68-1.49 (m, 2H), 1.32-1.17 (m, 2H)

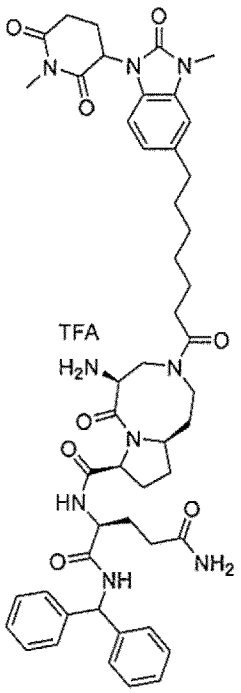
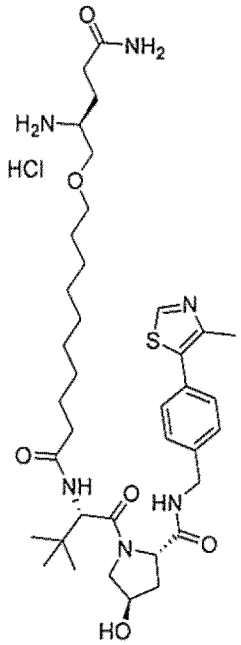
H87		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-3-[2-(4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]哌啶-1-基)乙醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	917.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (*s*, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.85-8.69 (m, 1H), 8.48-8.26 (m, 2H), 7.40-7.18 (m, 11H), 7.04 (h, J = 4.1, 3.5 Hz, 2H), 6.91-6.75 (m, 2H), 6.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.74-4.18 (m, 4H), 3.53-3.38 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.18-2.80 (m, 6H), 2.78-2.54 (m, 4H), 2.20-2.08 (m, 4H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.88-1.64 (m, 12H), 1.63-1.49 (m, 2H)
H88		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-(4-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌啶-1-基]丁醯基)-6-側氧基-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	931.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.83-8.74 (m, 1H), 8.46-8.27 (m, 2H), 7.41-7.14 (m, 11H), 7.13-6.97 (m, 2H), 6.92 (dt, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.64-4.14 (m, 5H), 3.93-3.85 (m, 5H), 3.35 (s, 3H), 3.20-2.97 (m, 6H), 2.99-2.79 (m, 3H), 2.79-2.57 (m, 4H), 2.29-1.60 (m, 10H), 1.31-1.20 (m, 1H), 0.86-0.82 (m, 1H)

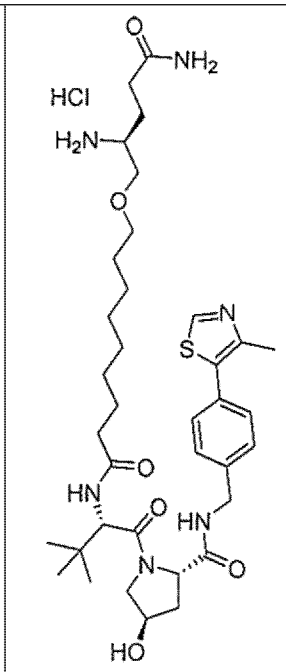
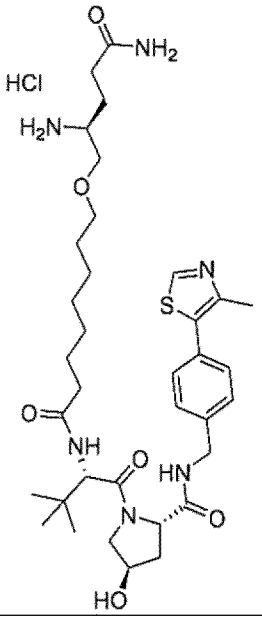
H89		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-(3-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌啶-1-基]丙醯基)-6-側氧基-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	917.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 9.43-9.26 (m, 1H), 8.89-8.25 (m, 3H), 7.37-7.18 (m, 11H), 7.12-6.98 (m, 2H), 6.96-6.88 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.68-4.30 (m, 4H), 3.69-3.59 (m, 4H), 3.48-3.37 (m, 5H), 3.35 (s, 3H), 3.15-3.06 (m, 5H), 2.97-2.77 (m, 3H), 2.78-2.57 (m, 3H), 2.30-1.87 (m, 8H), 1.87-1.79 (m, 3H)
H90		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-(4-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]甲基]哌啶-1-基)乙醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺三氟乙酸鹽	804.35	不經進一步純化即用於下一步驟

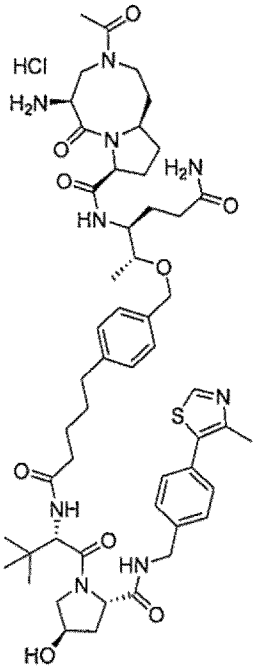
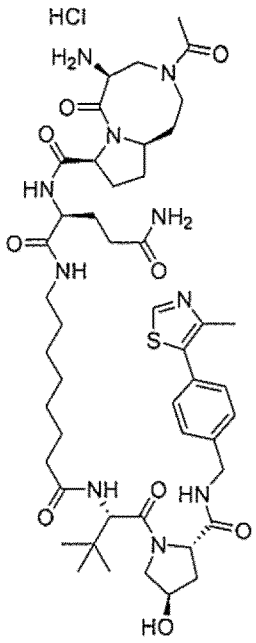
H91		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[4-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	735.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.28-8.23 (m, 3H), 7.84 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.4 Hz, 5H), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.98-6.86 (m, 2H), 4.61-4.50 (m, 1H), 4.48-4.40 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.28-4.09 (m, 2H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.51-2.47 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.16-1.99 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 3H), 1.59-1.42 (m, 4H), 1.26 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.94 (s, 9H)
H92		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	735.34	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.30-8.26 (m, 2H), 7.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 7.21 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.86-6.75 (m, 3H), 4.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.47-4.39 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.18-4.11 (m, 3H), 4.02 (dd, J = 10.5, 6.5 Hz, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 3H), 2.17-1.99 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 3H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.62-1.41 (m, 5H), 1.31-1.25 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
H93		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[3-(4-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]丙基]苯基)丙醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	771.42	不經進一步純化即用於下一步驟

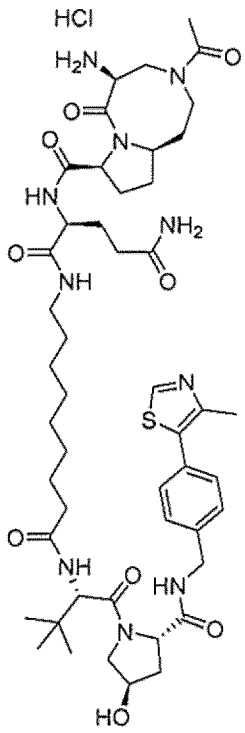
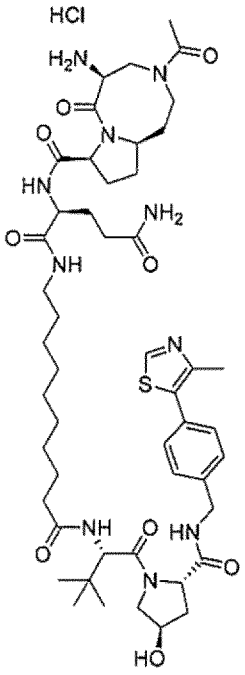
H94		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁基](甲基)胺基]甲基)苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	748.40	不經進一步純化即用於下一步驟
H95		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-3-(8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]辛醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-8-基]甲醯胺基]-N-(二苯甲基)戊二醯胺鹽酸鹽	1103.39	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.59-8.54 (m, 1H), 8.30 (s, 3H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46-7.29 (m, 10H), 7.31-7.24 (m, 6H), 6.79 (s, 1H), 6.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.48-4.40 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.60-3.55 (m, 5H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.47-2.43 (m, 5H), 2.36- 2.32 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 8H), 1.54-1.50 (m, 4H), 1.32-1.21 (m, 9H), 1.17-1.14 (m, 1H), 0.96-0.92 (m, 14H)

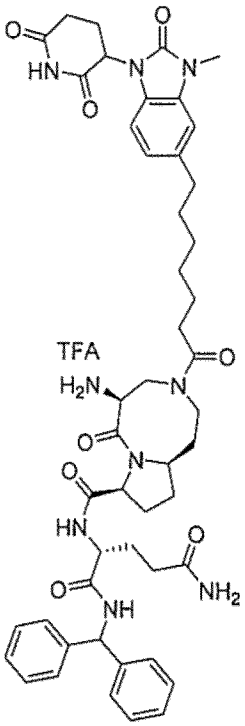
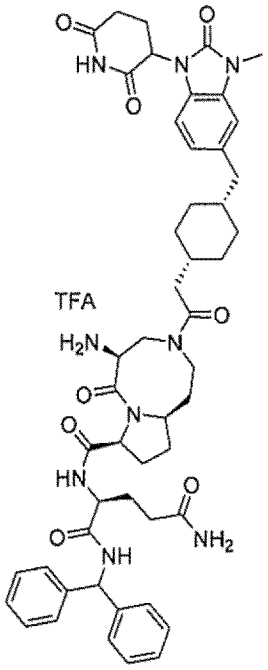
H96		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-3-(10-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]癸醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啐-8-基]甲醯胺基]-N-(二苯甲基)戊二醯胺鹽酸鹽	1131.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45-7.22 (m, 16H), 6.79 (s, 1H), 6.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 5H), 4.36 (s, 2H), 3.68-3.38 (m, 11H), 2.48-2.44 (m, 7H), 2.18-1.69 (m, 3H), 1.58-1.53 (m, 6H),1.3 -1.25 (m, 15H), 0.95 (s, 9H)
H97		(2*S*,4*S*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	763.45	(400 MHz, CD_3OD) δ 10.07 (s, 1H), 7.62-7.51 (m, 4H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.04 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.56-4.45 (m, 3H), 4.39 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 10.7, 5.1 Hz, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.47-2.43 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.64-1.60 (m, 4H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H)

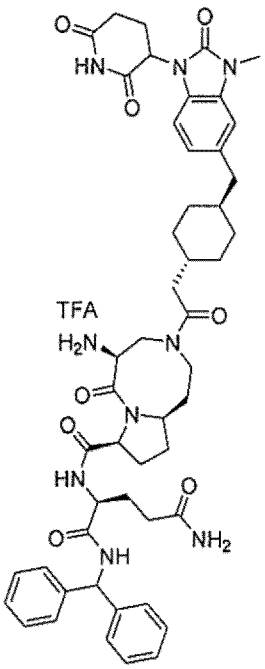
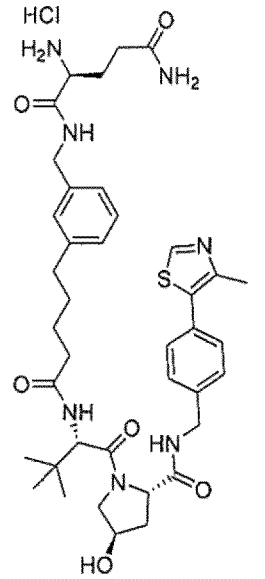
H98		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-3-[7-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	904.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.38-8.23 (m, 3H), 7.77-7.10 (m, 13H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.41 (dd, *J* = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.52-4.32 (m, 3H), 4.28-4.14 (m, 1H), 3.97 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.29-3.08 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.84-2.67 (m, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.48-2.10 (m, 4H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 4H), 1.65-1.44 (m, 4H), 1.43-1.19 (m, 4H)。
H99		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[10-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]癸醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	715.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.59 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.84 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 4.58-4.50 (m, 1H), 4.48-4.39 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.23 (dd, *J* = 15.8, 5.2 Hz, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.52 (dd, *J* = 10.4, 4.0 Hz, 1H), 3.47-3.36 (m, 3H), 3.23 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.28-2.21 (m, 3H), 2.16-1.99 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.58-1.46 (m, 4H), 1.28-1.23 (m, 12H), 0.94 (s, 9H)

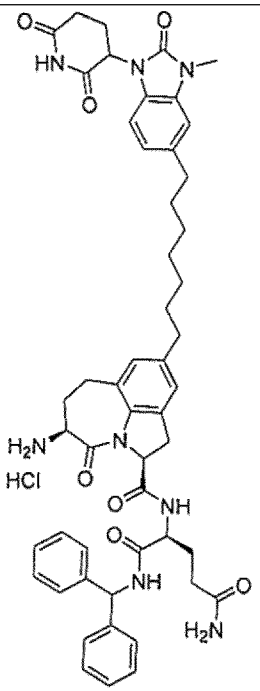
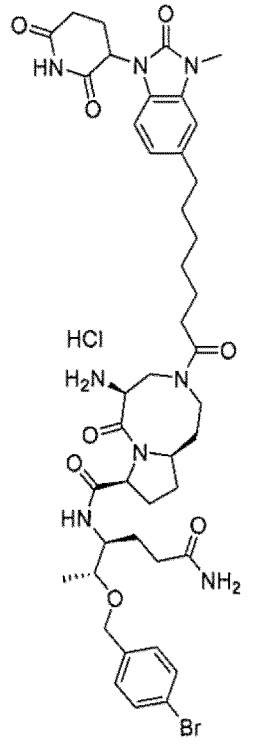
H100		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[9-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]壬醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	701.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26-9.03 (m, 1H), 8.61-8.57 (m, 1H), 7.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.57-7.31 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 4.88-4.50 (m, 1H), 4.46-4.37 (m, 2H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.74-3.61 (m, 2H), 3.52 (dd, J = 10.4, 4.0 Hz, 1H), 3.46-3.32 (m, 4H), 3.23 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.27-2.24 (m, 3H), 2.17-2.01 (m, 2H), 1.91 (td, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.52-1.47 (m, 6H), 1.28-1.22 (m 8H), 0.94 (s, 9H)
H101		(2*S*,4*R*)-1-((S)-2-(8-(((*S*)-2,5-二胺基-5-側氧基戊基)氧基)辛醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基)-4-羥基-*N*-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯甲基)吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	687.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.10-7.97 (m, 2H), 7.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 4.58-4.16 (m, 5H), 3.72-3.61 (m, 2H), 3.55-3.35 (m, 4H), 3.23 (s, 1H), 3.13-2.99 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.33-2.00 (m, 4H), 1.94-1.69 (m, 3H), 1.56-1.40 (m, 2H), 1.35-1.16 (m, 9H), 0.94 (s, 9H)

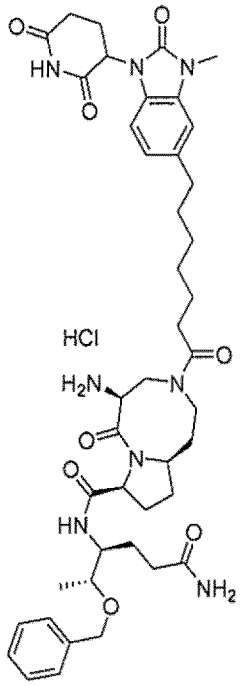
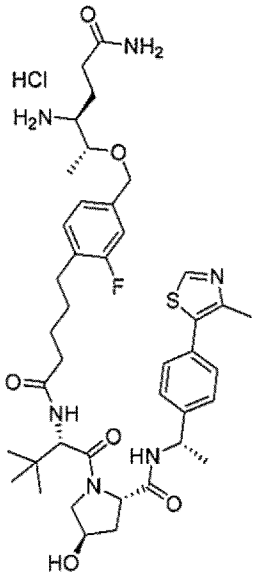
H102		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-乙醯基-5-胺基-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-8-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1000.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.37 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.1 Hz, 4H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 6.71 (s, 1H), 4.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 13.8 Hz, 5H), 4.35 (s, 1H), 4.21 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.63 (dd, J = 16.7, 6.0 Hz, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 1H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.30-1.99 (m, 6H), 1.98-1.65 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 10H), 1.41-1.33 (m, 1H), 1.26-1.22 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)
H103		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-乙醯基-5-胺基-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-8-基]甲醯胺基]-*N*-(7-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]庚基)戊二醯胺鹽酸鹽	951.80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.52-4.39 (m, 3H), 4.36 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.31-4.17 (m, 2H), 4.10-3.96 (m, 2H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.72-3.60 (m, 6H), 3.57 (s, 1H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.29-2.24 (m, 2H), 2.21 - 1.99 (m, 7H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 8H), 0.94 (s, 9H)

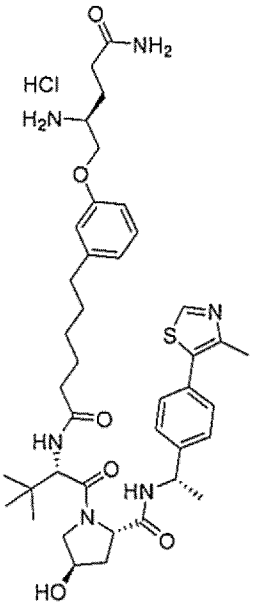
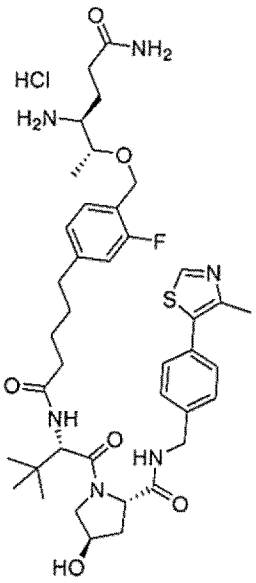
H104		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-乙醯基-5-胺基-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-8-基]甲醯胺基]-*N*-(8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]辛基)戊二醯胺鹽酸鹽	965.80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.31 (d, J = 19.3 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.46-7.36 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.48-4.44 (m, 3H), 4.35 (s, 1H), 4.31-4.13 (m, 3H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.73-3.57 (m, 3H), 3.53-3.37 (m, 1H), 3.29 -2.96 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.21-1.99 (m, 7H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 9H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.60-1.42 (m, 1H), 1.41-1.34 (m, 2H), 1.26-1.10 (m, 8H), 0.94 (s, 9H)
H105		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-乙醯基-5-胺基-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-8-基]甲醯胺基]-*N*-(9-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]壬基)戊二醯胺鹽酸鹽	979.60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.58 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36-8.25 (m, 2H), 7.92 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 4H), 7.31-7.19 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.52-4.39 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.27-4.17 (m, 2H), 4.01 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.81 - 3.57 (m, 5H), 3.59-3.55 (m, 5H), 3.53-3.35 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.15-2.97 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32-2.17 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 6H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.85-1.66 (m, 2H), 1.58-1.42 (m, 2H), 1.39-1.35 (m, 3H), 1.26-1.06 (m, 10H), 0.94 (s, 9H)

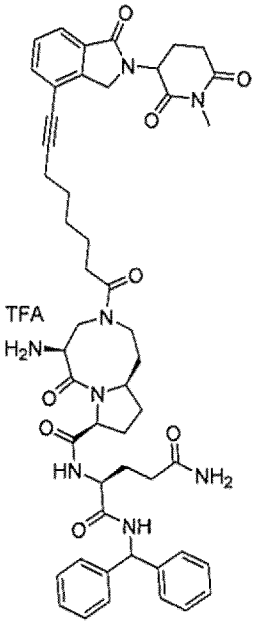
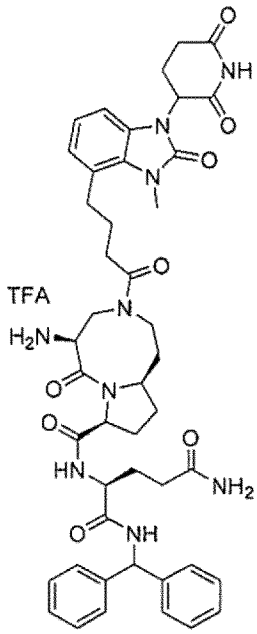
H106		(2*R*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-3-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啡-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	890.55	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.31 (m, 6H), 7.27 (qd, *J* = 7.4, 6.4, 2.8 Hz, 4H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.17 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J* = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.67-4.54 (m, 1H), 4.52 (dd, *J* = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 10.4, 2.8 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.03-3.88 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.31-3.16 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.91 (dd, *J* = 17.4, 4.9 Hz, 1H), 2.86-2.66 (m, 3H), 2.47 (ddd, *J* = 15.7, 9.2, 6.6 Hz, 1H), 2.42-2.29 (m, 3H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.26-2.06 (m, 4H), 1.97 (dt, *J* = 14.7, 7.1 Hz, 1H), 1.89-1.78 (m, 3H), 1.74-1.56 (m, 4H), 1.40 (m, 4H)
H107		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-6-側氧基-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啡-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺; 三氟乙醛	916.80	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.57-8.23 (m, 4H), 7.35-7.28 (m, 11H), 7.11-6.94 (m, 2H), 6.90-6.70 (m, 2H), 6.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.46-4.41 (m, 4H), 4.22-4.20 (m, 2H), 4.05-2.95 (m, 3H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 1H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.83-2.54 (m, 4H), 2.42-1.59 (m, 13H), 1.40 (d, *J* = 31.4 Hz, 10H)

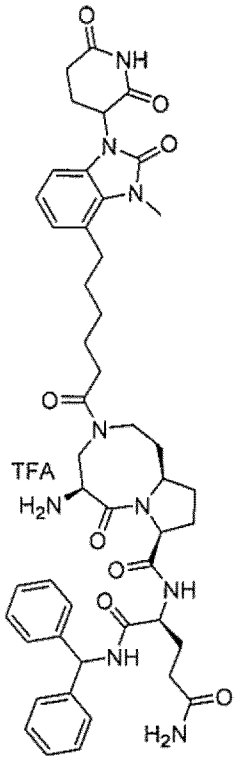
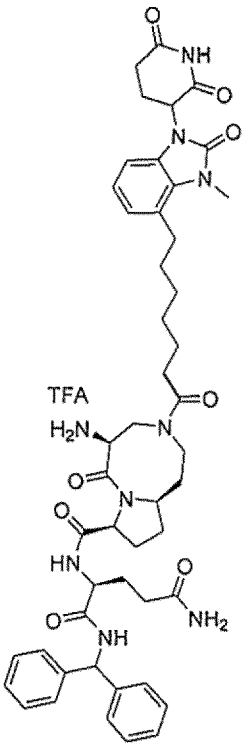
H108		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-6-側氧基-3-[2-[(1*r*,4*r*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啡-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	916.80	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.57-8.21 (m, 4H), 7.31 (tdd, J = 13.9, 6.8, 4.2 Hz, 12H), 7.07-6.94 (m, 2H), 6.90-6.71 (m, 2H), 6.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.45 (dq, J = 16.8, 9.2, 8.8 Hz, 4H), 4.29-3.38 (m, 4H), 3.25-2.80 (m, 1H), 2.80-2.56 (m, 4H), 2.48-1.63 (m, 14H), 1.40 (d, J = 29.0 Hz, 9H)
H109		(2*S*)-2-胺基-*N*-[[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲基]戊二醯胺鹽酸鹽	[(M - 1)]$^-$ = 746.23	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.93 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.55 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.30-8.22 (m, 3H), 7.87 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 4H), 6.99-6.94 (m, 1H), 4.59-4.49 (m, 1H), 4.49-4.37 (m, 2H), 4.36-4.31 (m, 2H), 4.21 (dd, J = 15.8, 5.0 Hz, 1H), 3.56-3.49 (m, 7H), 2.44 (s, 3H), 2.34-2.09 (m, 3H), 2.09-1.83 (m, 3H), 1.60-1.48 (m, 5H), 0.93 (s, 9H)

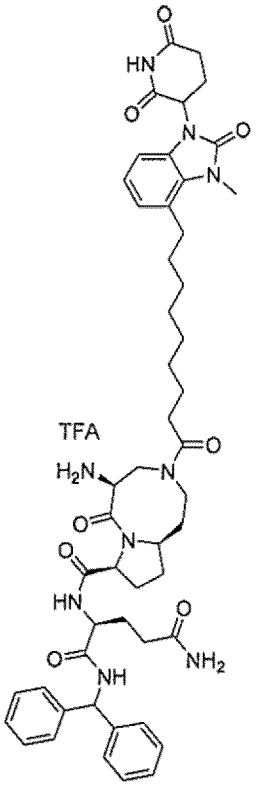
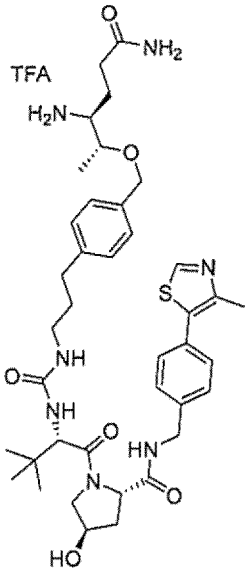
H110		(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-6-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺鹽酸鹽	895.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.58-8.27 (m, 3H), 7.49-7.18 (m, 9H), 7.13-6.95 (m, 2H), 6.95-6.73 (m, 3H), 6.15-6.00 (m, 1H), 5.35 (dd, J = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 10.8, 3.1 Hz, 1H), 4.48-4.11 (m, 3H), 3.90-3.66 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.02 (d, J = 61.9 Hz, 2H), 2.87 (dd, J = 20.5, 14.4 Hz, 2H), 2.82-2.57 (m, 4H), 2.33-1.78 (m, 7H), 1.78-1.44 (m, 4H), 1.28 (d, J = 28.1 Hz, 7H)
H111		(4*S*,5*R*)-4-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-3-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-5-[(4-溴苯基)甲氧基]己醯胺鹽酸鹽	893.20, 895.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.50-8.26 (m, 2H), 7.97 (dd, J = 9.5, 3.3 Hz, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.29 (dt, J = 8.5, 2.1 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.07-6.96 (m, 2H), 6.86 (dt, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 25.0 Hz, 1H), 6.62-6.53 (m, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.56-4.28 (m, 5H), 4.21-4.04 (m, 1H), 3.87-3.46 (m, 4H), 3.41 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.30-3.09 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.77-2.55 (m, 5H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.34-1.91 (m, 4H), 1.91-1.43 (m, 6H), 1.43-1.27 (m, 4H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 3H)

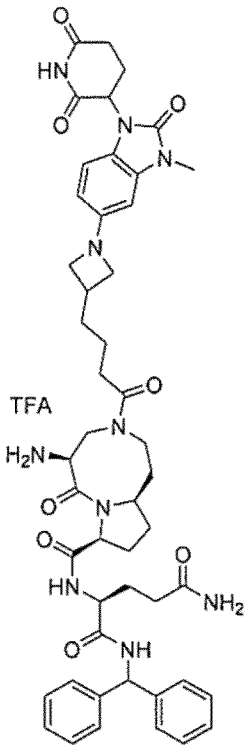
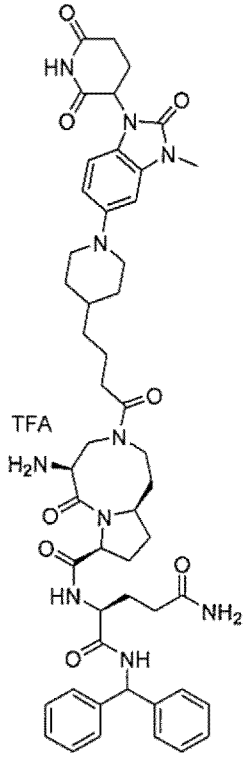
H112		(4*S*,5*R*)-4-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-3-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啡-8-基]甲醯胺基]-5-(苯甲氧基)己醯胺鹽酸鹽	815.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.58-8.48 (m, 1H), 8.45-8.31 (m, 2H), 8.03-7.96 (m, 1H), 7.45-7.22 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 7.06-6.96 (m, 2H), 6.89-6.84 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.35 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.57-4.34 (m, 3H), 4.32-4.08 (m, 5H), 3.87-3.74 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.28-3.05 (m, 2H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.78-2.56 (m, 4H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.37-1.65 (m, 6H), 1.64-1.48 (m, 6H), 1.45-1.24 (m, 4H), 1.10 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)
H113		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-2-氟苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	881.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.82 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 4H), 7.23 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.61-4.36 (m, 5H), 3.79 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.64-2.58 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.39-2.21 (m, 4H), 2.15 (s, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 4H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.54-1.49 (m, 5H), 1.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)

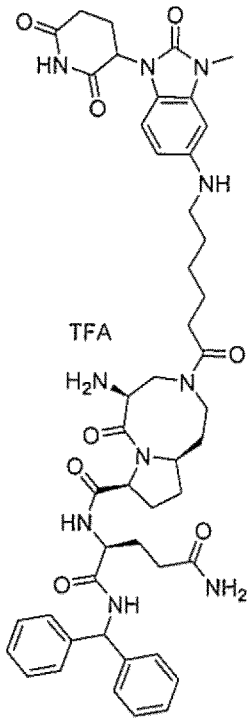
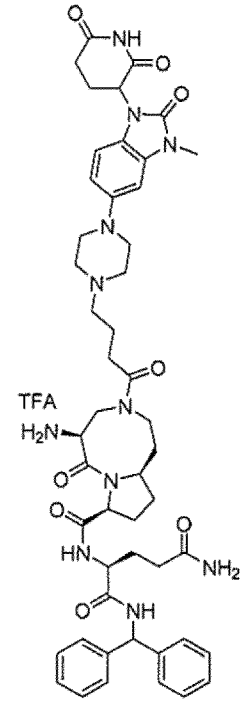
H114		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-N-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	749.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 38.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 4.91 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 4.77 (m, 4H), 4.51 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.44-2.56 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.28-2.18 (m, 3H), 2.17-1.98 (m, 2H), 1.95-1.74 (m, 2H), 1.62-1.46 (m, 3H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.31-1.22 (m, 3H), 0.93 (s, 9H)
H115		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-3-氟苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	767.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.58 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.15-8.06 (m, 3H), 7.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 6H), 7.05-6.98 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 4.63-4.38 (m, 6H), 4.35 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 15.9, 5.2 Hz, 1H), 3.88-3.72 (m, 1H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.35-2.23 (m, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.57-1.41 (m, 4H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)

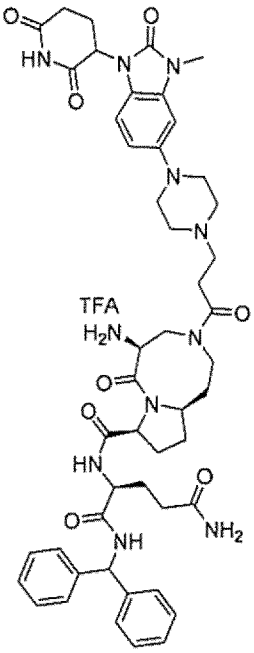
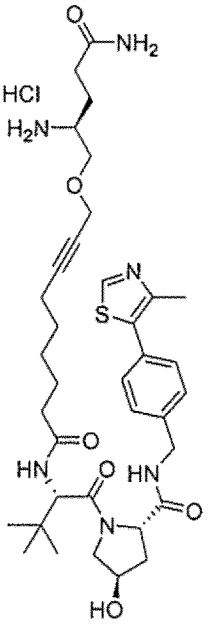
H116		(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[8-[2-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3*H*-異吲哚-4-基]辛-7-炔醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-銨三氟乙酸鹽	899.20	不經進一步純化即用於下一步驟
H117		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-3-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丁醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	848.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 8.34-8.29 (m, 2H), 8.31 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.35-7.23 (m, 11H), 6.98 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 6.91-6.86 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 4.51-4.35 (m, 3H), 4.29-4.19 (m, 1H), 4.08-3.95 (m, 1H), 3.82 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.33-3.13 (m, 1H), 3.01-2.83 (m, 4H), 2.77-2.53 (m, 4H), 2.25-2.03 (m, 3H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 4H), 1.83-1.63 (m, 4H)

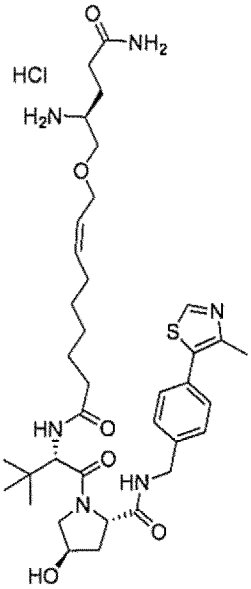
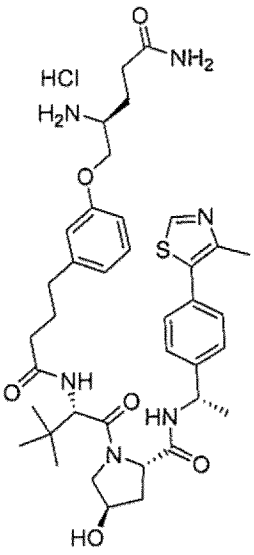
H118		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-3-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]己醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-N-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	876.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.84 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.36-8.28 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 8H), 7.26-7.18 (m, 4H), 6.97 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.51-4.35 (m, 4H), 4.25-4.13 (m, 1H), 4.01-3.89 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.24-3.08 (m, 2H), 3.05-2.86 (m, 4H), 2.80-2.59 (m, 4H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.25-1.84 (m, 4H), 1.85-1.50 (m, 6H), 1.46-1.39 (m, 2H)
H119		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-3-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	890.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.89-8.82 (m, 1H), 8.36-8.28 (m, 3H), 7.36-7.23 (m, 11H), 7.00-6.92 (m, 2H), 6.91-6.83 (m, 1H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.16-6.12 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.52-4.34 (m, 3H), 4.30-4.14 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.28-3.08 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 3H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.50-2.27 (m, 3H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.83-1.66 (m, 4H), 1.62-1.50 (m, 4H), 1.49-1.37 (m, 4H)

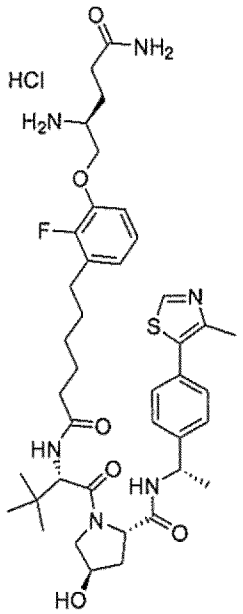
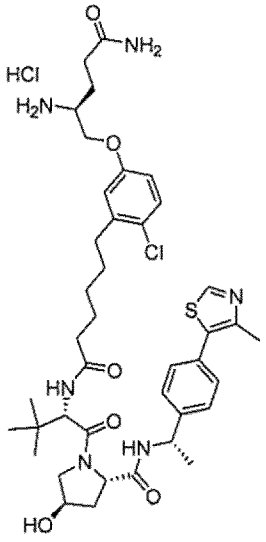
H120		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-3-[9-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]壬醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	918.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.38-8.27 (m, 3H), 7.38-7.21 (m, 11H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.91-6.83 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.52-4.34 (m, 3H), 4.27-4.15 (m, 1H), 4.08-3.93 (m, 1H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.28-3.06 (m, 1H), 3.03-2.83 (m, 3H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.49-2.24 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.85-1.64 (m, 4H), 1.64-1.46 (m, 4H), 1.43-1.33 (m, 3H), 1.33-1.27 (m, 6H), 1.26-1.09 (m, 1H)
H121		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[([3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙基]胺甲醯基)胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺三氟乙酸鹽	750.60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 4H), 7.29 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 4H), 7.20-7.16 (m, 4H), 6.13 (s, 1H), 4.53 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.49-4.35 (m, 5H), 3.66-3.64 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 2H), 2.99 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.58 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 2.48-2.44 (m, 4H), 2.24 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.75 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 1.68-1.64 (m, 4H), 1.14 (s, 3H), 0.97 (s, 9H)

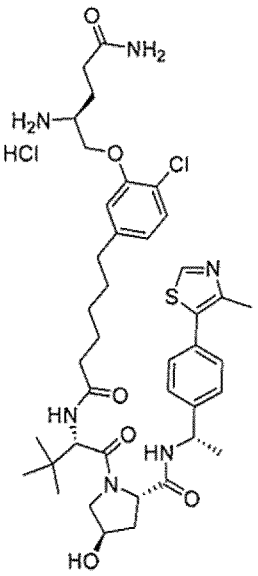
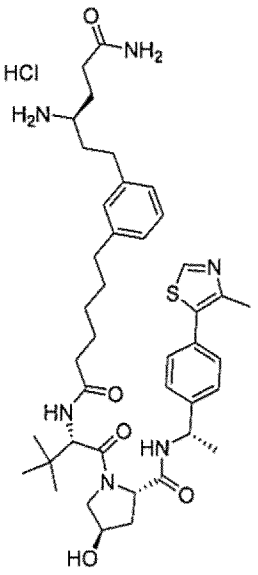
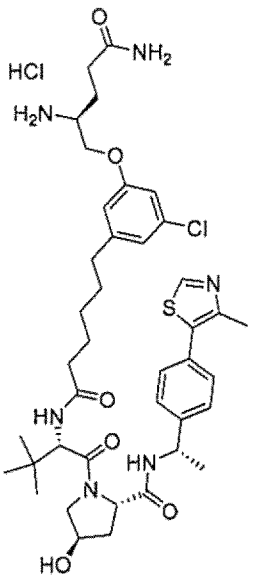
H122		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-3-(4-[1-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]氮雜環丁烷-3-基]丁醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	903.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 10.4, 8.5 Hz, 1H), 8.36-8.29 (m, 3H), 7.41-7.19 (m, 11H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.52-4.31 (m, 3H), 4.28-4.19 (m, 3H), 3.96 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.49 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.30-3.13 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.90 (t, J = 14.9 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.73-2.58 (m, 2H), 2.48-2.30 (m, 2H), 2.25-2.09 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.85-1.62 (m, 7H), 1.59-1.37 (m, 3H)
H123		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-3-(4-[1-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌啶-4-基]丁醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	931.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.82 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 8.40-8.24 (m, 3H), 7.38-7.29 (m, 4H), 7.28-7.19 (m, 9H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 4.49-4.36 (m, 3H), 4.28-4.14 (m, 1H), 4.02-3.90 (m, 2H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.16-3.07 (m, 2H), 3.05-2.99 (m, 2H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.25-2.06 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 5H), 1.76-1.68 (m, 4H), 1.65-1.52 (m, 4H), 1.46-1.37 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 1H)

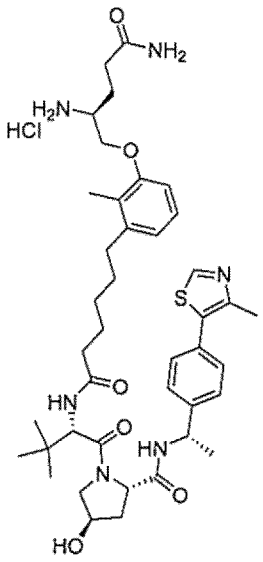
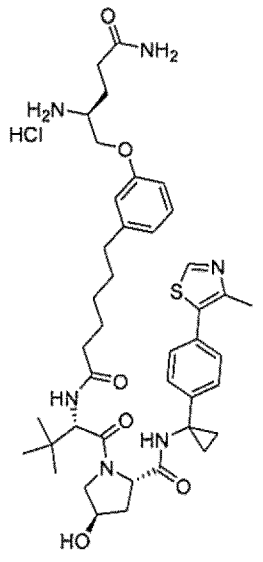
H124		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-3-(6-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]胺基]己醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啡-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	891.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 (s, 1H), 8.84 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.36-8.29 (m, 4H), 7.41-7.13 (m, 14H), 6.80 (s, 1H), 6.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.53-4.30 (m, 4H), 4.29-3.74 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.32-3.28 (m, 2H), 3.28-3.10 (m, 2H), 2.97-2.83 (m, 2H), 2.79-2.57 (m, 2H), 2.48-2.25 (m, 2H), 2.25-1.99 (m, 4H), 1.99-1.82 (m, 4H), 1.71-1.47 (m, 4H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 1H)
H125		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-3-(4-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌嗪-1-基]丁醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啡-8-基]甲醯胺基]-N-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	932.75	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.80-8.74 (m, 1H), 8.36-8.30 (m, 3H), 7.44-7.14 (m, 11H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.73-6.65 (m, 1H), 6.11 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 4.48-4.27 (m, 3H), 4.26-4.22 (m, 2H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.20-3.14 (m, 5H), 3.05-2.82 (m, 3H), 2.77-2.58 (m, 3H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.29-2.06 (m, 3H), 2.05-1.88 (m, 5H), 1.87-1.64 (m, 6H)

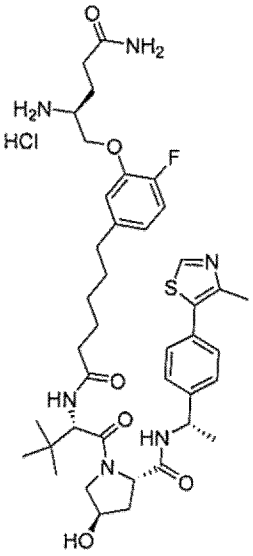
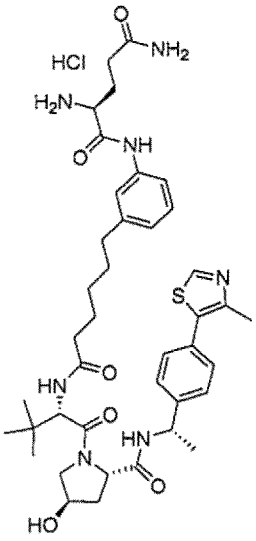
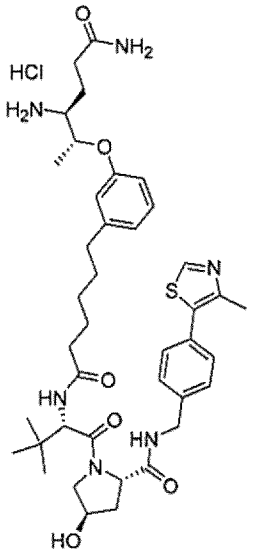
H126		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-3-(3-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌嗪-1-基]丙醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-N-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	918.70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.81-8.58 (m, 2H), 8.45-8.31 (m, 2H), 7.60-7.10 (m, 11H), 7.01 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 4.4, 2.2 Hz, 1H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.75-6.64 (m, 1H), 6.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.66-4.53 (m, 1H), 4.52-4.23 (m, 3H), 4.15-3.84 (m, 1H), 3.78 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 3.54-3.37 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.29-3.09 (m, 4H), 2.99-2.79 (m, 4H), 2.77-2.56 (m, 2H), 2.35-2.07 (m, 4H), 2.06-1.89 (m, 3H), 1.88-1.80 (m, 6H)
H127		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[9-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]壬-7-基醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	697.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.13-8.09 (m, 2H), 7.87 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.53-7.29 (m, 4H), 6.92-6.89 (m, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.48-4.41 (m, 2H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.22-4.16 (m, 2H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 4H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.29-2.25 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32-2.01 (m, 6H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 3H), 1.40-1.26 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)。

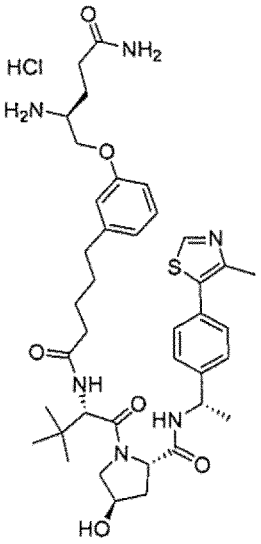
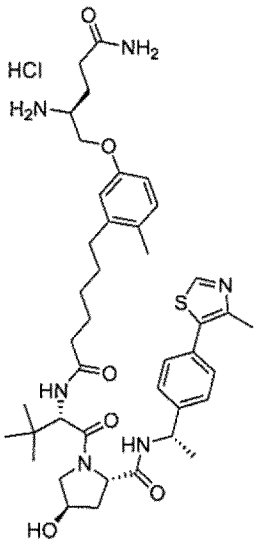
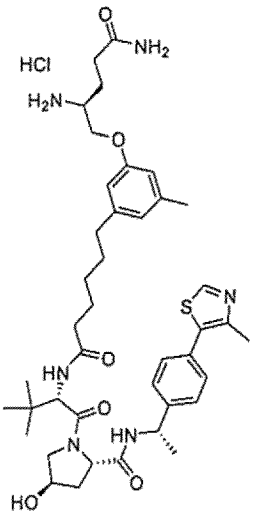
H128		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(7*Z*)-9-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]壬-7-烯醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)-苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	699.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16-9.11 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.86 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.57-7.28 (m, 5H), 6.91 (s, 1H), 5.63-5.38 (m, 7H), 4.54 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.47-4.38 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.23 (dd, *J* = 15.0, 4.8 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.48-3.33 (m, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.47-2.45 (m, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.18-1.96 (m, 3H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.83-1.67 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 1H), 1.34-1.22 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)
H129		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]丁醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-N-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	721.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.43 (s, 4H), 7.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J* = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.87-6.78 (m, 3H), 4.92 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.18 (dd, *J* = 10.3, 3.6 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 10.4, 6.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.38-2.22 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.08-1.85 (m, 2H), 1.81-1.78 (s, 3H), 1.62-1.58 (m, 5H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)

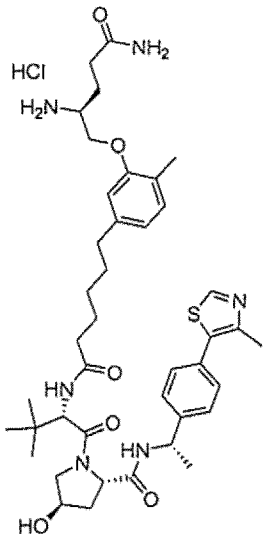
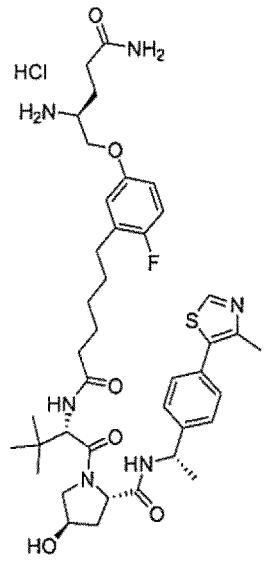
H130		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	767.97	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.43 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.51 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 2H), 3.68-3.55 (m, 3H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 2.17-1.86 (m, 3H), 1.84-1.71 (m, 1H), 1.62-1.42 (m, 5H), 1.40-1.36 (m, 3H), 1.33-1.20 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
H131		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[5-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	783.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.45-8.37 (m, 5H), 7.84-7.75 (m, 1H), 7.48-7.29 (m, 5H), 6.98 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 7.3 Hz,1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.47-4.38 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.19 (d, J = 10.3, 3.6 Hz, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.70-3.56 (m, 3H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.37-2.19 (m,4H), 2.14-2.10 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.87-1.69 (m, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.57-1.44 (m, 3H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.38-1.27 (m,1H), 1.25-1.21 (m, 1H), 0.93 (s, 9H)

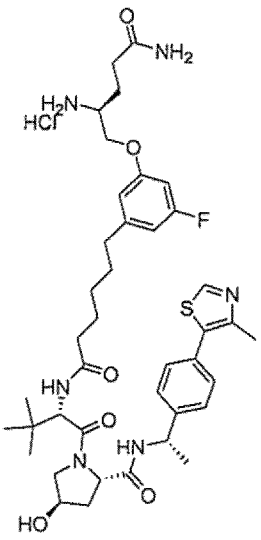
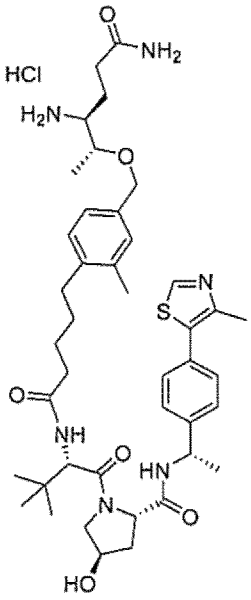
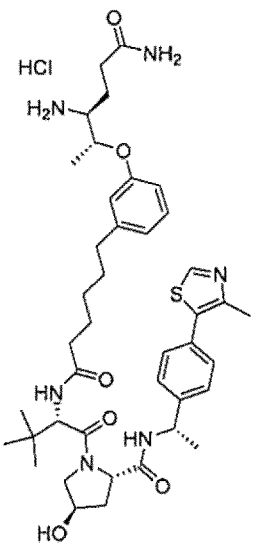
H132		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-4-氯苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	783.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.25 (s, 2H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.22 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 4.92-4.90 (m, 2H), 4.52-4.50 (m, 2H), 4.42-4.40 (m, 3H), 4.25-4.21 (m, 2H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 3H), 3.42-3.40 (m, 1H), 2.57-2.55 (m, 2H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.94-1.92 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.47-1.35 (m, 1H), 1.27-1.25 (m, 2H), 1.23 (s, 9H)
H133		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(3*R*)-3-胺基-5-胺甲醯基戊基]苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	747.60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11-6.96 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 4.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.62-3.58 (m, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34-1.95 (m, 4H), 1.91-1.74 (m, 6H), 1.57-1.42 (m, 4H), 1.43-1.24 (m, 4H), 1.32-1.24 (m, 2H), 0.92 (s, 9H)
H134		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-5-氯苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	783.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.12 (s, 2H), 6.90 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 6.82 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 4.98-4.85 (m, 1H), 4.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.47-4.39 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.61 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.38-2.20 (m, 3H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.03 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 1.98- 1.87 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 1H), 1.60

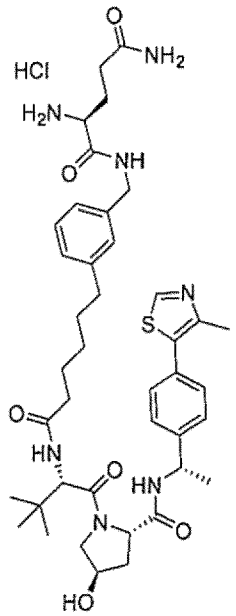
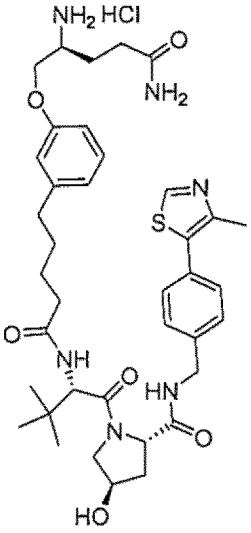
				(s, 3H), 1.58-1.44 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.32-1.21 (m, 3H), 1.14-1.02 (m, 1H), 0.93 (s, 9H)
H135		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-2-甲基苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	763.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.50-8.28 (m, 3H), 7.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.07 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.82-6.74 (m, 2H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.14 (dd, *J* = 10.4, 3.5 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 10.4, 5.6 Hz, 1H), 3.64-3.58 (m, 6H), 3.53-3.49 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.35-2.23 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.14-1.87 (m, 3H), 1.84-1.71 (m, 4H), 1.57-1.44 (m, 3H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.35-1.13 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)
H136		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	761.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.38-8.34 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 4H), 7.21 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.86-6.77 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 17.1, 8.9 Hz, 2H), 4.17 (dd, *J* = 10.3, 3.6 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H), 2.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39-2.22 (m, 2H), 2.14 (dt, *J* = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 2.05-1.81 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.53-1.49 (m, 1H), 1.27-1.23 (m, 6H), 1.17-1.09 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)

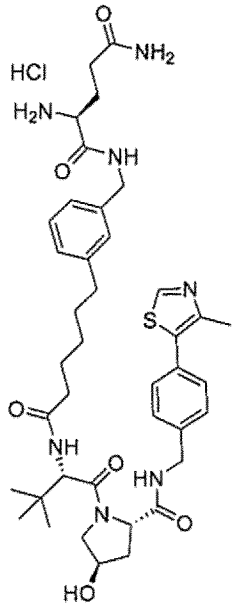
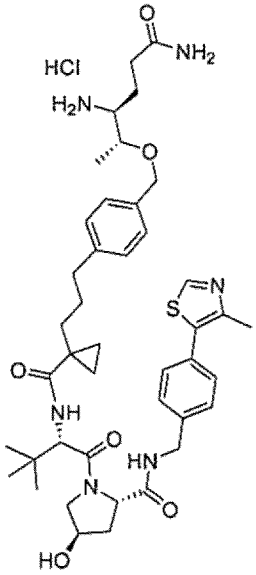
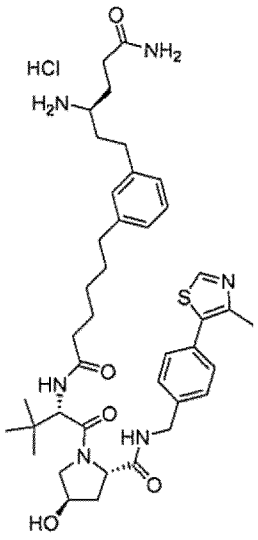
H137		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-4-氟苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	767.35	(400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.08 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.35-8.32 (m, 3H), 7.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.48-7.32 (m, 5H), 7.17-7.04 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 4.96-4.88 (m, 2H),4.52 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.31-4.20 (m, 2H), 4.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.69-3.56 (m, 6H), 3.54-3.50 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.29-2.25 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.25 (m, 1H), 0.93 (d, 9H)
H138		(2*S*)-2-胺基-*N*-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]戊二醯胺鹽酸鹽	762.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.47-8.36 (m, 4H), 7.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.49-7.36 (m, 7H), 7.24 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.57-4.36 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 3H), 2.16-1.97 (m, 4H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.64-1.43 (m, 6H), 1.37 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.33-1.20 (m, 3H), 0.92 (s, 9H)
H139		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[6-(3-[[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]苯基)己醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺	749.30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 3H), 7.85 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 6H), 7.21 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.89-6.78 (m, 4H), 4.55 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.51-4.33 (m, 3H), 4.24 (dd, *J* = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.40 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.37-2.24 (m, 3H), 2.20-1.81 (m, 4H), 1.62-1.49 (m, 5H), 1.34-1.28 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.95 (s, 9H)

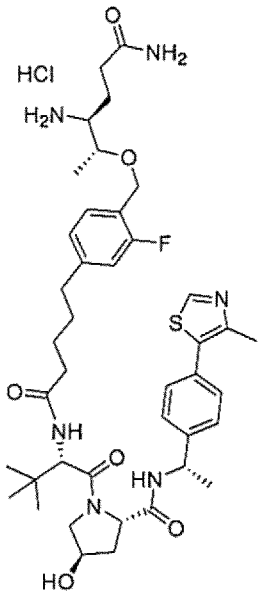
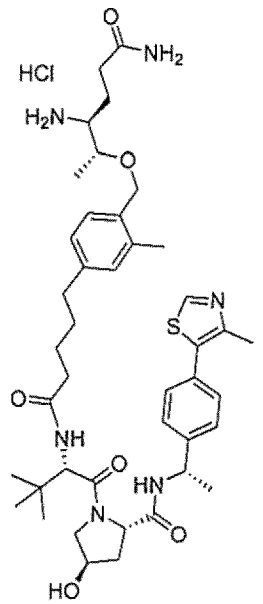
H140		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]戊醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	735.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49-7.37 (m, 4H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 4.92 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.52-3.36 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.32-2.28 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.92 -1.88 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 6H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 2H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.26-1.22 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)
H141		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[5-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-2-甲基苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	763.35	粗物質不經純化即用於下一步驟
H142		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-5-甲基苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	763.35	粗物質不經純化即用於下一步驟

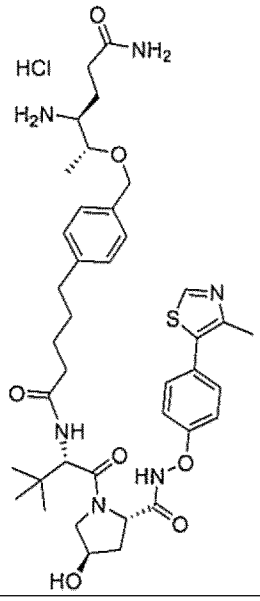
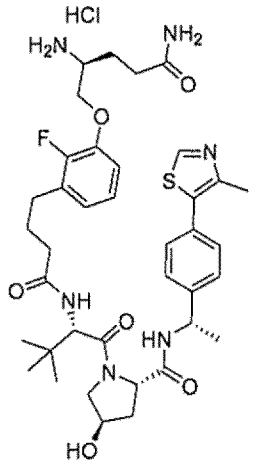
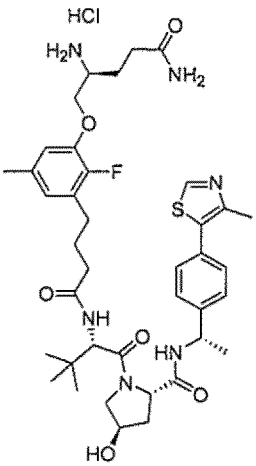
H143		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-4-甲基苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	763.35	(400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.70 (s, 1H), 7.41-7.30 (m, 5H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.52-6.47 (m, 1H), 6.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.10 (d, *J* = 14.9, 7.4 Hz, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.55-4.51 (m, 1H), 4.13-3.94 (m, 4H), 3.63 (d, *J* =11.3, 3.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.56-2.52 (m, 4H), 2.36 (d, *J* = 6.8, 2.2 Hz, 2H), 2.19-2.10(m, 3H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 3H), 1.51-1.47 (m, 3H), 1.46-1.40 (m, 5H), 1.29-1.25 (m, 3H), 1.04 (s, 9H)
H144		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[5-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	767.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.46 (s, 3H), 7.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 2H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 6.3, 3.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 4.98-4.86 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31-2.27 (m, 3H), 2.18-2.01 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.57-1.44 (m, 6H), 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.33-1.21 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)

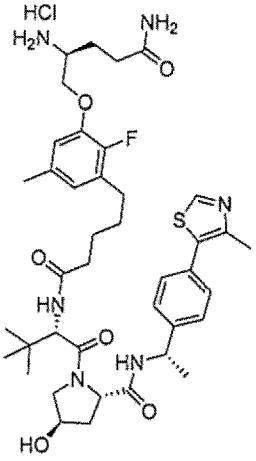
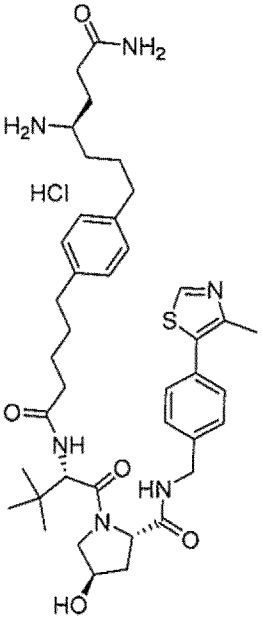
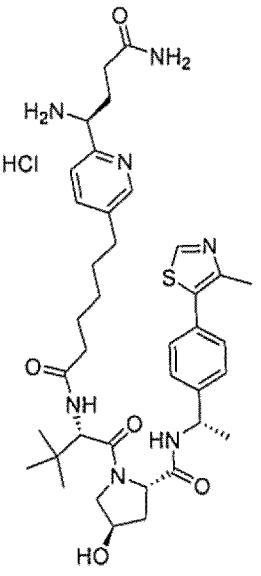
H145		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-5-氟苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	767.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.45-8.41 (m, 3H), 7.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.72-6.63 (m, 3H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.30-4.16 (m, 1H), 4.16-4.03 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 6H), 2.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.31-2.27 (m, 2H), 2.18-2.01 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 9H), 1.61-1.57 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.27-1.23 (m, 1H), 0.93 (s, 9H)
H146		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-2-甲基苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-N-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	777.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 3H), 7.82 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.16-7.06 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 4.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.54-4.36 (m, 3H), 4.28 (s, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.57-2.54 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.26-2.23 (m, 5H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.85-1.67 (m, 3H), 1.57-1.46 (m, 5H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)
H147		(2*S*,4*R*)-1-((S)-2-(6-(3-(((2*R*,3*S*)-3,6-二胺基-6-側氧基己-2-基)氧基)苯基)己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基)-4-羥基-*N*-((*S*)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	763.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.35-8.30 (m, 3H), 7.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 4H), 7.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.89-6.77 (m, 3H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.74-4.69 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.64-3.58 (m, 4H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.39-2.17 (m, 4H), 2.17-1.97 (m, 2H), 1.97-1.69 (m, 3H), 1.64-1.42 (m, 5H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.13-1.27 (m, 1H), 1.23

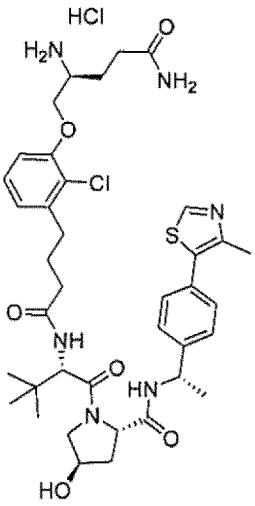
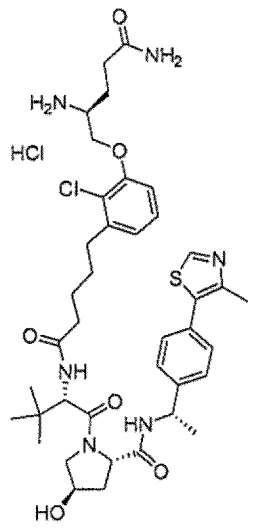
				(d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)
H148		(2*S*)-2-胺基-*N*-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]甲基]戊二醯胺鹽酸鹽	776.55	粗物質不經純化即用於下一步驟
H149		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]戊醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	721.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 8.99-8.94 (m, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.56 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.79-6.69 (m, 1H), 5.09 (dd, *J* = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.69 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.22 (dd, *J* = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 2H), 2.88 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35-2.33 (m, 1H), 2.32-1.96 (m, 4H), 1.96-1.61 (m, 3H), 1.57-1.47 (m, 3H), 0.94 (s, 9H)

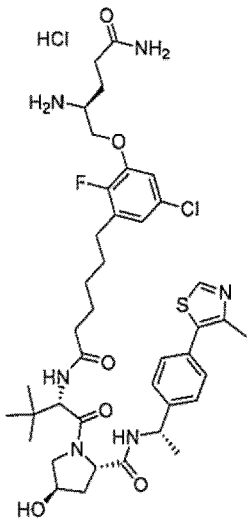
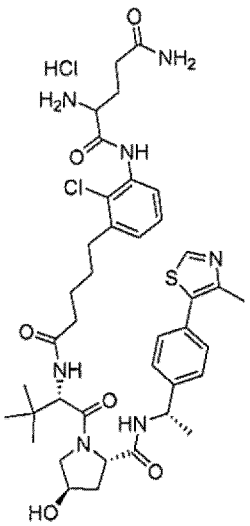
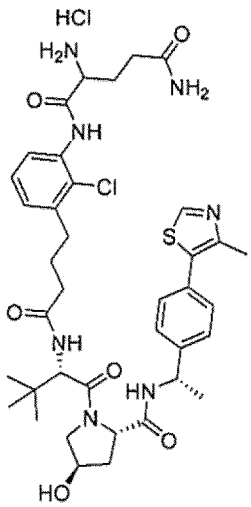
H150		(2*S*)-2-胺基-*N*-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]甲基]戊二醯胺鹽酸鹽	762.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 9.02 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.58 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 4H), 7.24 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.48-4.38 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 11.7, 7.1 Hz, 2H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.93-3.75 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 2.57-2.54 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34-2.18 (m, 2H), 2.17-1.86 (m, 4H), 1.61-1.45 (m, 4H), 1.27 (dd, J = 14.4, 7.0 Hz, 2H), 0.94 (s, 9H)。
H151		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙基]環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	775.50	粗物質不經純化即用於下一步驟
H152		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(3*R*)-3-胺基-5-胺甲醯基戊基]苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	733.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 4H), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 12.4, 5.3 Hz, 3H), 6.04-5.98 (m, 1H), 4.54 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.48-4.38 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.23 (dd, J = 15.9, 5.3 Hz, 1H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.39 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.69-2.58 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.18 (m, 3H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.05 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 4H), 1.62-1.43

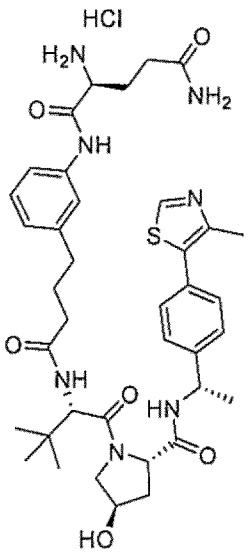
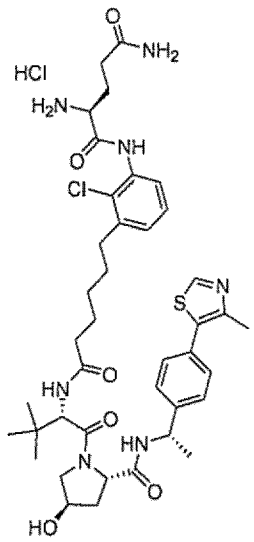
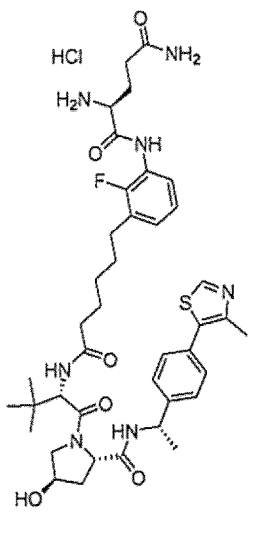
				(m, 5H), 1.33-1.21 (m, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 0.93 (s, 9H)
H153		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-3-氟苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	781.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.14-8.07 (m, 3H), 7.83 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.49-7.36 (m, 6H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.63-4.46 (m, 3H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 2H), 3.26 (s, 1H), 2.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.36-2.20 (m, 3H), 2.20-2.09 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.85-1.68 (m, 4H), 1.58-1.41 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)
H154		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-3-甲基苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	777.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 3H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.99-6.97 (d, *J* = 10.0 Hz, 3H), 4.92 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 10.5, 5.3 Hz, 2H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.29-4.27 (m, 1H), 3.87-3.72 (m, 2H), 3.38 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.26-3.24 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.34-2.24 (m, 4H), 2.15 (dd, *J* = 13.5, 6.4 Hz, 1H), 2.02 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.82-1.75 (m, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 0.94 (s, 9H)

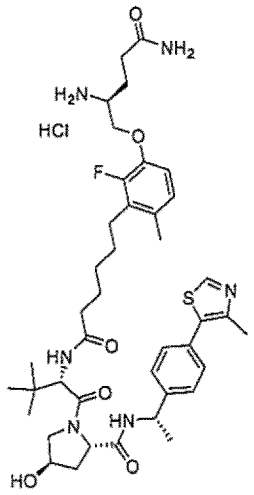
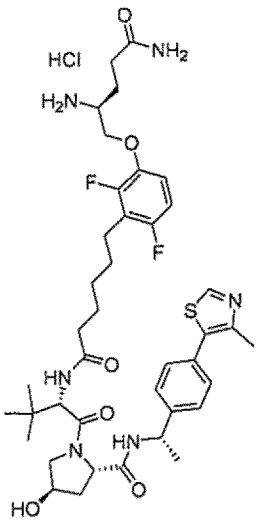
H155		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-胺基-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-N-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	751.55	(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.64 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.52 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.72-3.66 (m, 6H), 3.36-3.34 (m, 1H) 2.66 (s, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.30 (d, J = 18.7 Hz, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H)
H156		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]丁醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	739.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04-9.02 (m, 1H), 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.36-8.33 (m, 1H), 8.32-8.27 (m, 2H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.92-6.86 (m, 1H), 4.92-4.91 (m, 2H), 4.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.44-4.42 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.62-3.60 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 3H), 2.31-2.28 (m, 4H), 2.21-2.18 (m, 1H), 2.04-2.02 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 4H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)
H157		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟-5-甲基苯基]丁醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	753.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.48-8.34 (m, 3H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 5H), 7.00-6.84 (m, 2H), 6.67 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.37-2.28 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.91 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.81-1.72 (m, 8H), 1.38 (s, 3H), 0.95 (s, 9H)

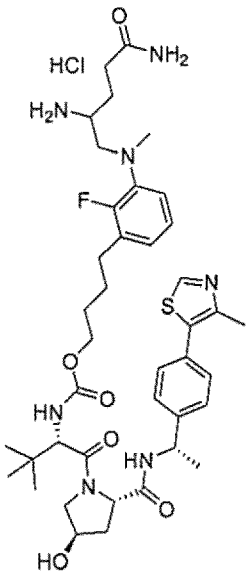
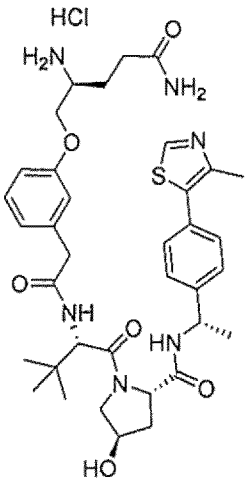
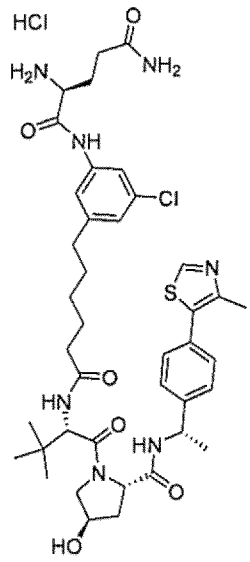
H158		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟-5-甲基苯基]戊醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	767.40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.42-8.32 (m, 3H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.40-7.27 (m, 2H), 6.99-6.80 (m, 2H), 6.72-6.64 (m, 1H), 4.91 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.19 (dd, J = 10.6, 3.6 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 10.6, 6.1 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.36-2.28 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.22-2.08 (m, 2H), 2.06-1.83 (m, 4H), 1.78-1.71 (m, 5H), 1.54-1.45 (m, 5H), 1.37 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)
H159		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[4-[(4*R*)-4-胺基-6-胺甲醯基己基]苯基]戊醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	747.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.02-7.78 (m, 4H), 7.53-7.31 (m, 5H), 7.12 (s, 4H), 4.99-4.88 (m, 1H), 4.55-4.38 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.18-3.01 (m, 2H), 2.50-2.37 (m, 5H), 2.35-1.97 (m, 6H), 1.90-1.69 (m, 4H), 1.69-1.45 (m, 10H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)
H160		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[6-[(1*S*)-1-胺基-3-胺甲醯基丙基]吡啶-3-基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	720.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 9.07 (s, 3H), 9.02-9.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.76-8.73 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.46-8.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.08-8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85-7.83 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.50-7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41-7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.53-4.51 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.45-4.41 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 3.61-3.60 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.57 (s, 7H), 3.08-3.05 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36-2.11 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.80-1.75

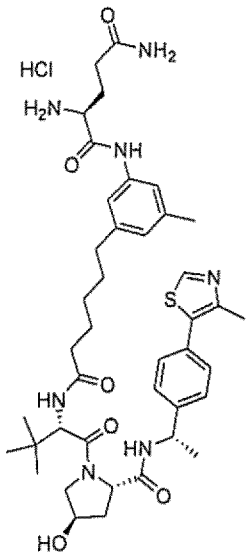
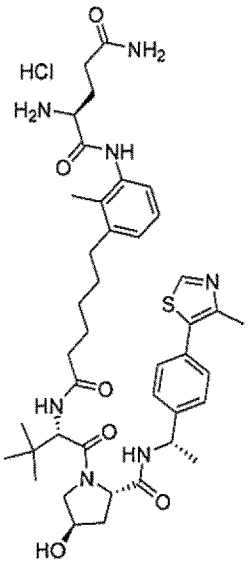
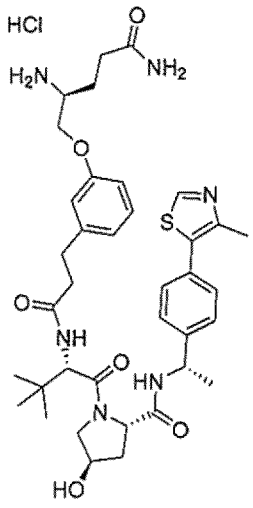
				(m, 3H), 1.62-1.44 (m, 2H), 1.39 (s, 1H), 1.37 (s, 1H), 0.94 (s, 9H)
H161		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯苯基]丁醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	755.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.89 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.71-4.60 (m, 1H), 4.57-4.49 (m, 1H), 4.43 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.76-3.63 (m, 1H), 3.60 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 2.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 4H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.24 (s, 1H), 0.95 (s, 9H)
H162		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯苯基]戊醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	769.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.84 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 4.93 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.31-4.20 (m, 1H), 4.15 (dd, *J* = 10.5, 5.6 Hz, 1H), 3.69-3.57 (m, 3H), 2.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.41-2.23 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.07-1.91 (m, 4H), 1.85-1.72 (m, 3H), 1.63-1.60 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 5H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)

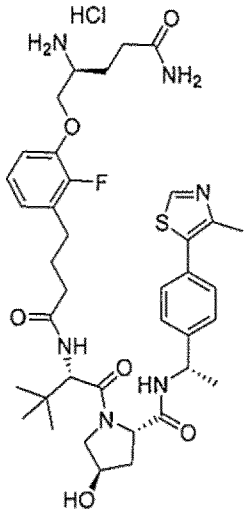
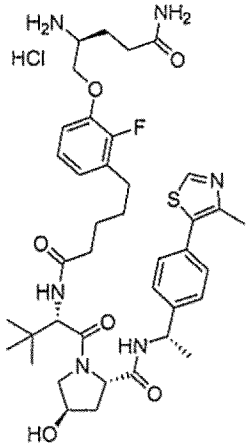
H163		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-5-氯-2-氟苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	801.35	不經純化即直接用於下一步驟
H164		2-胺基-*N*-[2-氯-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]戊二醯胺鹽酸鹽	782.25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 11.4, 7.0 Hz, 1H), 7.60-7.42 (m, 2H), 7.45-7.26 (m, 2H), 7.29-7.16 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.91 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.68-3.58 (m, 4H), 2.74-2.70 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.34-2.30 (m, 3H), 2.22-2.03 (m, 3H), 2.01-1.97 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 4H), 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)
H165		(2*S*)-2-胺基-*N*-[2-氯-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯基]戊二醯胺鹽酸鹽	768.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.15 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.93 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.17 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 2.72 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.33 (q, J = 7.4 Hz, 3H), 2.23-2.19 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 3H), 1.80-1.76 (m, 4H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.38 (d, J

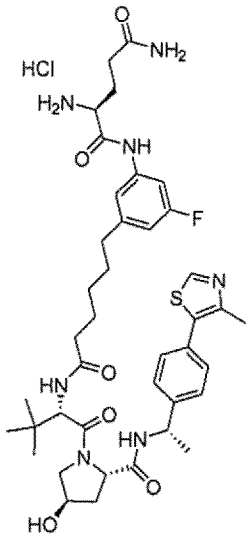
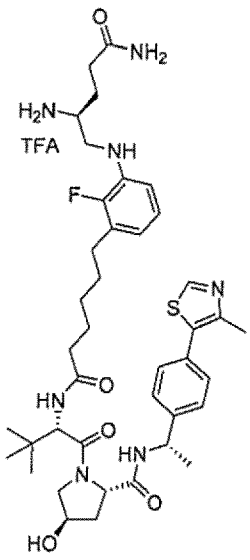
				= 7.0 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)
H166		(2*S*)-2-胺基-*N*-[3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯基]戊二醯胺鹽酸鹽	734.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.49 (s, 3H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.56-7.46 (m, 3H), 7.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.92 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28-3.61 (m, 3H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34-2.14 (m, 4H), 2.12-1.98 (m, 4H), 1.79-1.75 (m, 4H), 1.38-1.33 (m, 3H), 0.95 (s, 9H)
H167		(2*S*)-2-胺基-*N*-[2-氯-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]戊二醯胺鹽酸鹽	796.35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.61-8.32 (m, 5H), 7.82 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.54-7.39 (m, 6H), 7.34-7.22 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.23-4.17 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.41-2.22 (m, 2H), 2.21-1.98 (m, 4H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.66-1.44 (m, 4H), 1.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.36-1.19 (m, 1H), 0.95 (s, 9H)
H168		(2*S*)-2-胺基-*N*-[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]戊二醯胺鹽酸鹽	780.40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.57-8.35 (m, 4H), 7.81 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (q, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.98-4.88 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 2.62 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 3H), 2.19-1.97 (m, 5H), 1.88-1.72 (m, 1H), 1.65-1.44 (m, 5H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.35-1.18 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)

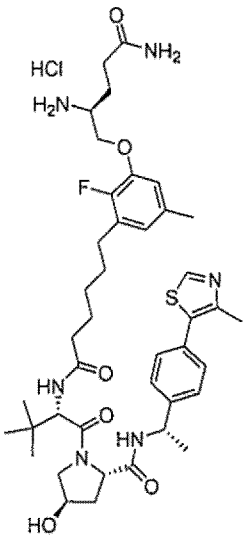
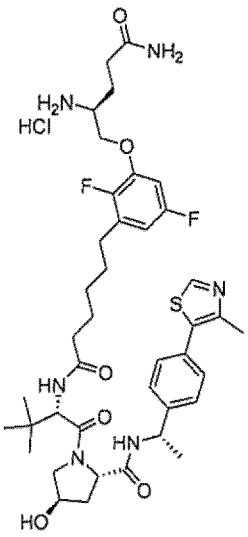
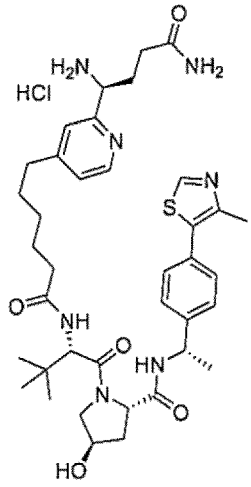
H169		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟-6-甲基苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	781.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 2H), 6.94 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.92 (p, J =7.3 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.18 (dd, J = 10.5, 3.6 Hz, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 2H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.39-2.26 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.18-1.97 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.55-1.42 (m, 5H), 1.41-1.27 (m, 4H), 0.93 (s, 9H)
H170		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-2,6-二氟苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	785.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 4H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.13 (td, J = 9.3, 5.3 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.92 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 10.5, 6.1 Hz, 1H), 3.67-3.60 (m, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.39-2.20 (m, 3H), 2.16-1.98 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.54-1.44 (m, 5H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.30-1.26 (m, 2H), 0.92 (s, 9H)

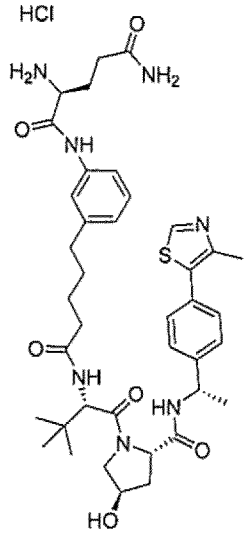
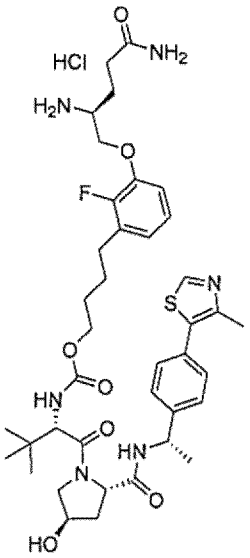
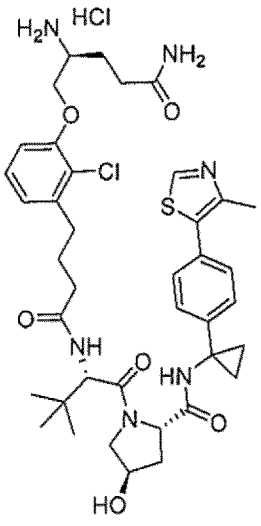
H171		4-[3-[(2-胺基-4-胺甲醯基丁基)(甲基)胺基]-2-氟苯基]丁基 *N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺基甲酸酯鹽酸鹽	782.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.50-7.33 (m, 4H), 7.06-6.94 (m, 2H), 6.95-6.84 (m, 2H), 4.91 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.17 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.69-3.59 (m, 4H), 3.45-3.34 (m, 2H), 3.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.63-2.59 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.31-2.27 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.91-1.71 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)
H172		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]乙醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	693.35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H), 8.45 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 4H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98-6.76 (m, 4H), 4.92-7.88 (m, 1H), 4.59-4.33 (m, 2H), 4.33-3.89 (m, 3H), 3.51-3.30 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.10-1.69 (m, 4H), 1.41-1.35 (m, 3H), 0.91 (s, 9H)
H173		(2*S*)-2-胺基-*N*-[3-氯-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]戊二醯胺鹽酸鹽	$[(M - 1)]^-$ = 794.55	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 5H), 7.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H),4.95-4.80 (m, 3H) 4.53 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.58 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.27 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 2.18-2.01 (m, 4H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.60-1.44 (m, 4H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.33-1.22 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)

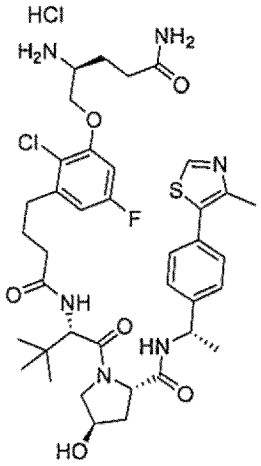
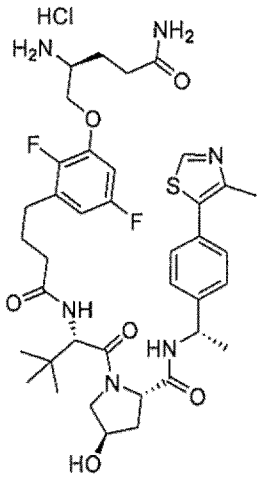
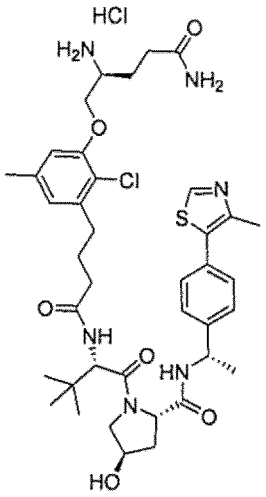
H174		(2*S*)-2-胺基-*N*-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-5-甲基苯基]戊二醯胺鹽酸鹽	776.35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.52-8.43 (m, 3H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49-7.38 (m, 4H), 7.29-7.18 (m, 3H), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79-6.72 (m, 2H), 5.10 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.01-4.83 (m, 1H), 4.63-4.36 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.62 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.04-2.45 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 6H), 1.95-1.70 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 4H), 1.32-1.24 (m, 4H), 0.95 (s, 9H)
H175		(2*S*)-2-胺基-*N*-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-2-甲基苯基]戊二醯胺鹽酸鹽	[(M - H)]$^-$ = 774.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.18 (s, 1H), 9.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 3H), 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 7.17 (dd, J = 5.5, 2.9 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.77-6.64 (m, 2H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.13 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.70-3.56 (m, 3H), 2.57 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.15-1.95 (m, 4H), 1.86-1.65 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 5H), 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.36-1.22 (m, 1H), 1.25-1.14 (m, 1H), 1.13-1.02 (m, 1H), 0.92 (s, 9H)
H176		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(3-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]丙醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺	707.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (s, 1H), 8.49-8.35 (m, 5H), 7.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91-6.76 (m, 3H), 5.76 (s, 1H), 4.92 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.17 (dd, J = 10.4, 3.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 3.60-3.55 (m, 3H), 2.78 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.48

		鹽酸鹽		(s, 3H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.08-1.73 (m, 5H), 1.38-1.33 (m, 3H), 0.91 (s, 9H)
H177		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]丁醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	739.30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.44-4.36 (m, 4H), 7.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (q, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.95-6.85 (m, 2H), 4.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.34-4.12 (m, 3H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.53-3.49 (m, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27-2.22 (m, 3H), 2.09-1.89 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 5H), 1.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)
H178		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]戊醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	753.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.06-6.94 (m, 2H), 6.85-6.77 (m, 2H), 6.76-6.67 (m, 2H), 5.12-5.10 (m, 1H), 4.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.56-4.48 (d,*J* = 7.3 Hz 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.81-3.78 (m, 1H), 3.67-3.56 (m, 2H), 2.97-2.95 (m, 1H), 2.60 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.17-2.14 (m, 2H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.57-1.44 (m, 5H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)

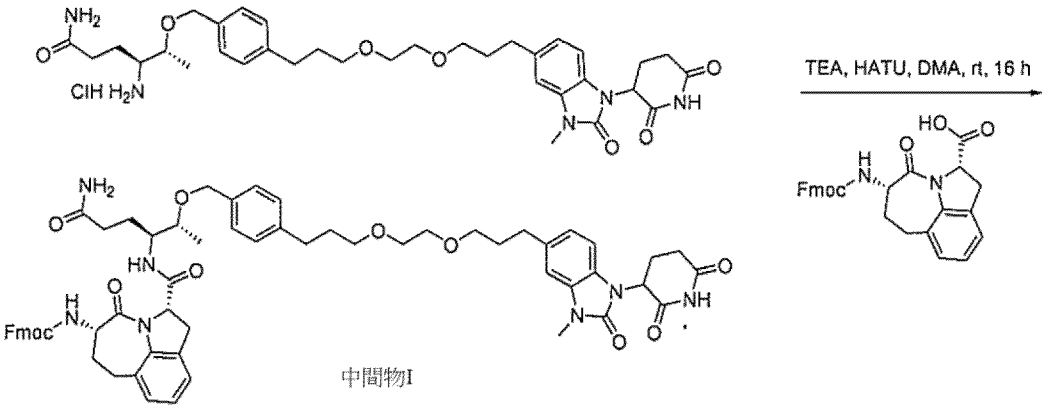
H179		(2*S*)-2-胺基-*N*-[3-氟-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]-乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]戊-烷二醯胺鹽酸鹽	780.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (s, 1H), 9.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 8.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53-7.43 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.85-6.75 (m, 1H), 4.98-4.92 (m, 1H), 4.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 8.0, 7.3 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.34-2.19 (m, 3H), 2.19-1.95 (m, 4H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.64-1.42 (m, 5H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.27 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.93 (s, 9H)
H180		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2-胺基-4-胺甲醯基丁基)胺基]-2-氟苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺三氟乙酸鹽	766.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.90 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.32-3.18 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.29-2.25 (m, 3H), 2.15-2.07 (m, 1H), 2.02 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 1.84-1.80 (m, 3H), 1.57-1.46 (m, 4H), 1.41-1.37 (m, 3H), 1.24-1.20 (m, 6H), 0.94 (s, 9H)

H181		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟-5-甲基苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	781.35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.2 Hz, 5H), 6.85 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 10.5, 3.8 Hz, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.52-3.42 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.18-1.95 (m, 3H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 4H), 1.41-1.34 (s, 3H), 1.31-1.18 (m, 3H), 0.92 (s, 9H)
H182		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-2,5-二氟苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	785.40	(300 MHz, CD3OD) δ 10.03 (s, 1H), 7.63-7.46 (m, 4H), 6.93-6.81 (m, 1H), 6.74-6.65 (m, 1H), 5.04 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.66-4.53 (m, 2H), 4.45 (br, 1H), 4.30 (dd, J = 10.5, 3.5 Hz, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 3.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.76-3.69 (m, 5H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.52 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.37-2.15 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 2H), 2.01-1.87 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 4H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.47-1.27 (m, 2H), 1.05 (s, 9H)
H183		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[2-[(1*S*)-1-胺基-3-胺甲醯基丙基]吡啶-4-基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	720.30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (s, 3H), 9.02 (s, 1H), 8.87-8.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.41-8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81-7.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45-7.27 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 6.85 (s, 1H), 4.93-4.88 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.53-4.38 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.56 (s, 4H), 3.09-3.00 (m, 4H), 2.45 (s, 2H), 2.33-2.11 (m, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.78-1.74 (m, 3H), 1.53 (s, 2H), 1.38-1.28 (d, J= 7.0 Hz, 2H), 1.23-1.16 (m, 5H), 0.93 (s,

				9H)
H184		(2*S*)-2-胺基-*N*-[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]戊二醯胺鹽酸鹽	748.40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.39-8.30 (m, 5H), 7.82 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.52-7.34 (m, 7H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.99-6.96 (m, 2H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.55-4.41 (m, 2H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.31-2.14 (m, 2H), 2.09-1.77 (m, 5H), 1.59-1.48 (m, 5H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.27-1.25 (m, 1H), 0.95 (s, 9H)
H185		4-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]丁基 *N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺基甲酸酯鹽酸鹽	769.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.90 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.31-4.10 (m, 3H), 3.97 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.67-3.57 (m, 4H), 2.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.33-2.29 (m, 2H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.84 -1.71 (m, 6H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)
H186		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯苯基]丁醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	767.20	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.88-8.83 (m, 1H), 8.39-8.33 (m, 2H), 8.02 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m,1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.30-7.19 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 1H),7.01-6.90 (m, 2H), 4.58 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.45-4.39 (m, 4H), 3.68-3.65 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 5H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.37-2.20 (m, 4H), 2.04-1.94 (m, 3H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 2H), 0.96 (s, 9H)

H187		(2*S*)-2-胺基-*N*-[2-氯-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]戊二醯胺鹽酸鹽	773.25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.47-8.30 (m, 4H), 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 4H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.35-4.24 (m, 2H), 4.19-3.77 (m, 2H), 3.60-3.57 (m, 2H), 2.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.34-2.30 (m, 3H), 2.19-1.98 (m, 4H), 1.87-1.71 (m, 3H), 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.26-1.24 (m, 1H), 0.96 (s, 9H)
H188		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-2,5-二氟苯基]丁醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	757.30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.40-8.36 (m, 3H), 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.52-7.41 (m, 4H), 7.42-4.38 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.13-5.10 (m, 1H), 4.93 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 3H), 2.61-2.54 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.31-2.29 (m, 3H), 2.26-2.10 (m, 2H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 3H), 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)
H189		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯-5-甲基苯基]丁醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺	769.00	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46-8.32 (m, 4H), 7.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47 -7.41 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 10.5, 5.7 Hz, 1H), 3.62-3.61 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36-2.23 (m, 5H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.05-1.91 (m, 3H), 1.83-1.73 (m, 3H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)

((3S,6S)-6-(((2R,3S)-6-胺基-2-((4-(3-(2-(3-(1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丙氧基)乙氧基)乙基)苯甲基)氧基)-6-側氧基已-3-基)胺甲醯基)-4-側氧基-1,2,3,4,6,7-六氫氮呯并[3,2,1-hi]吲哚-3-基)胺基甲酸(9H-茀-9-基)甲酯(中間物I)

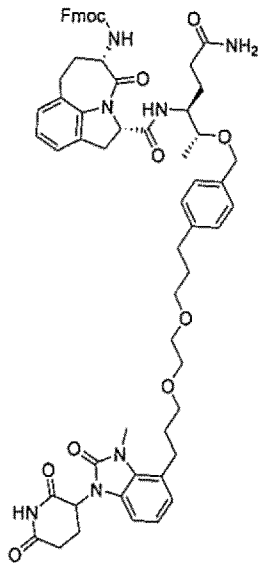


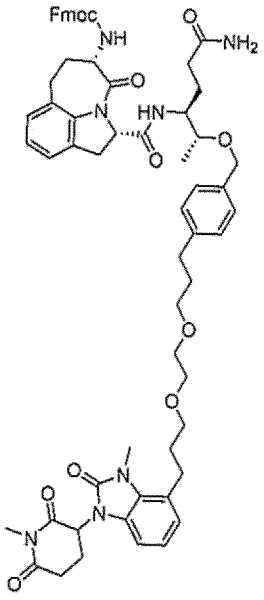
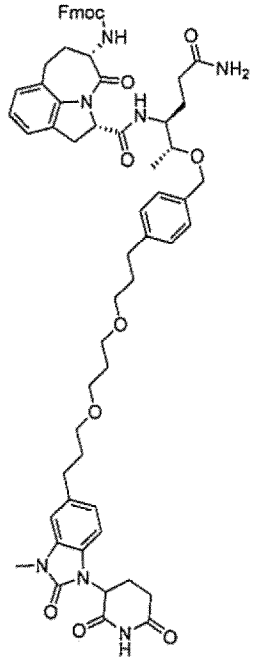
【1092】 在0℃下在氮氣氛圍下向(3S,6S)-3-((((9H-茀-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-4-側氧基-1,2,3,4,6,7-六氫氮呯并[3,2,1-hi]吲哚-6-甲酸(139 mg，0.30 mmol)於DMA (7.00 mL)中之溶液中添加TEA (120 mg，1.19 mmol)及HATU (147 mg，0.39 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌10分鐘，接著添加(4S,5R)-4-胺基-5-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙基]苯基]甲氧基)己醯胺鹽酸鹽(200 mg，0.30 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌16小時。完成後，所得混合物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash TM C18-I，20-40 μm，120 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L AcOH)；溶離劑B：ACN；梯度：30%-50% B於20分鐘內；流動速率：50 mL/min；偵測器：UV 220/200 nm；所需溶離份係在46% B處收集且減壓濃縮，獲得呈白色固體狀之標題化合物(200 mg，62%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (q, J = 7.0 Hz, 3H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz,

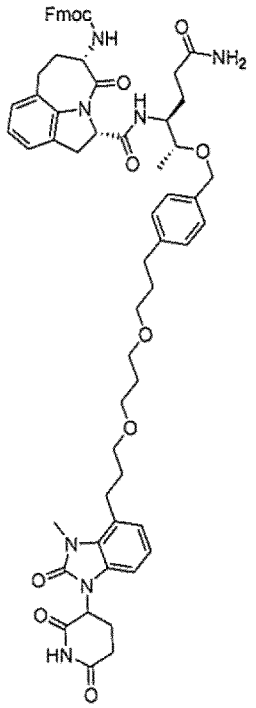
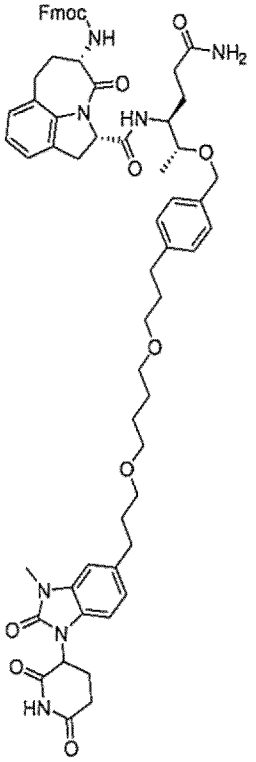
2H), 7.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.20-7.08 (m, 4H), 7.08-6.92 (m, 5H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.33 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.27 (p, *J* = 8.3, 7.3 Hz, 3H), 4.13 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.48-3.38 (m, 4H), 3.32-3.33 (m, 9H),3.05 (s, 2H), 2.85 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H), 2.56-2.73 (m, 5H), 2.2.00-2.10 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 5H), 1.56 (s, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)；MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 1088.30。

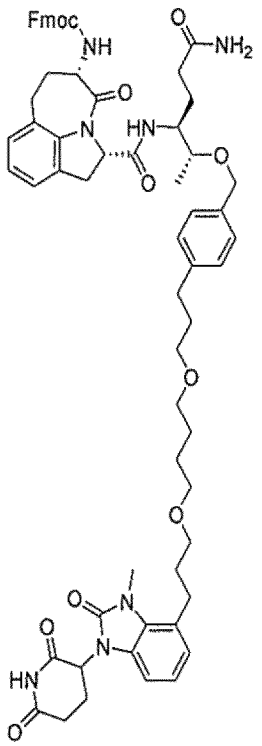
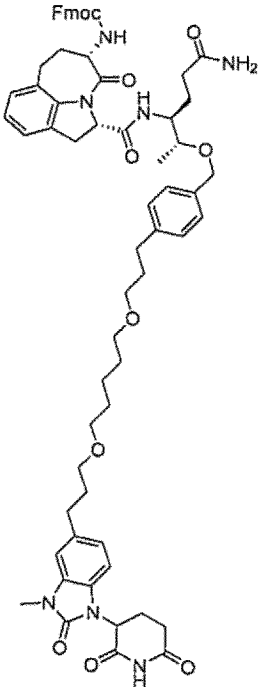
【1093】根據製備中間物I之以上程序合成**表50**中之以下中間物。

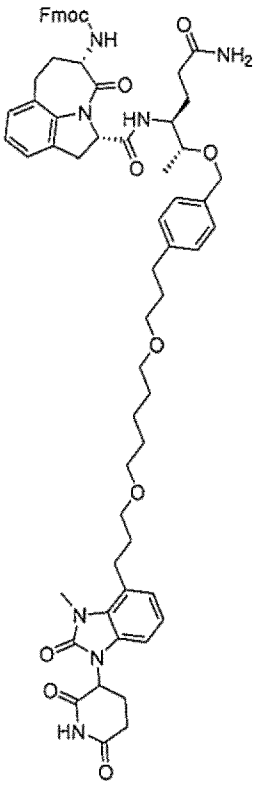
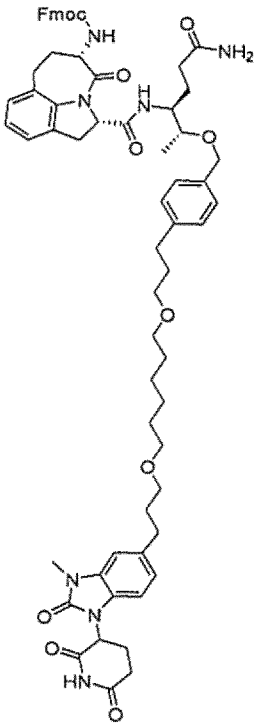
表50.根據上文製備之中間物的表徵資料。

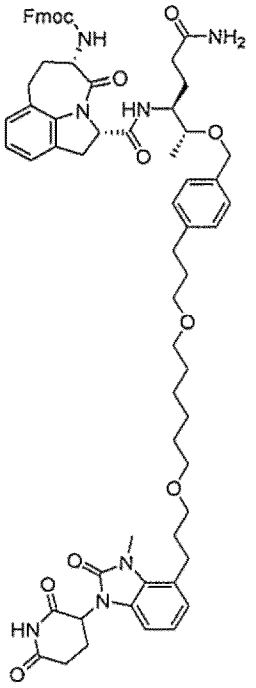
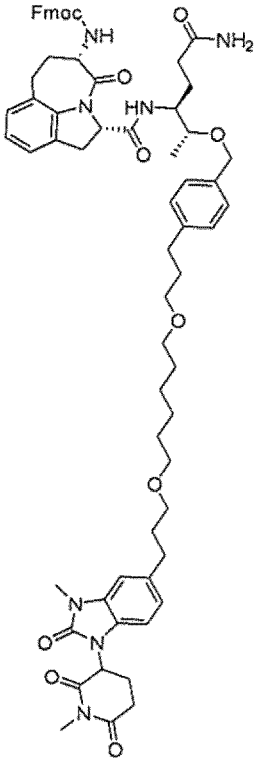
中間物	結構	化學名稱	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H NMR**
I1		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]乙氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-茀-9-基甲酯	1088.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (q, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 3H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* =7.7 Hz, 3H), 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.00-6.93 (m, 3H), 6.91-6.84 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.36 (dd, *J* = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.25 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.56 (m, 3H), 3.52 (m, 3H), 3.44 (dt, *J* = 27.9, 6.2 Hz, 4H), 3.32 (s, 4H), 3.07 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.85 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.82 (m, 5H), 1.54 (s, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

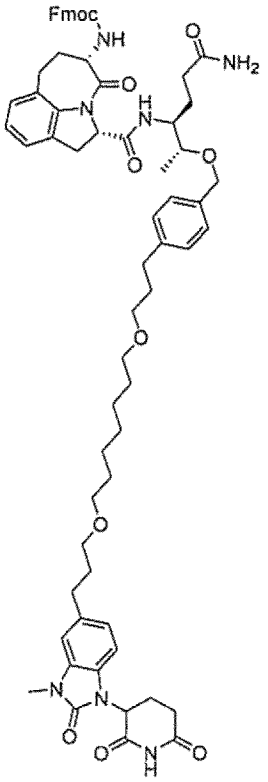
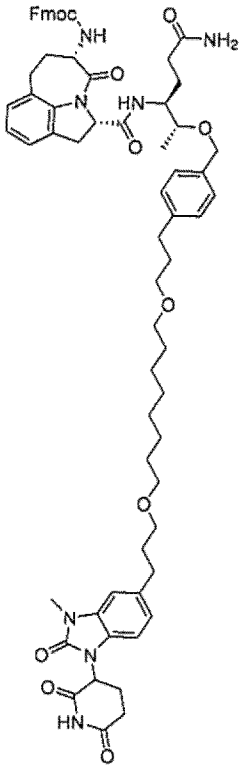
I2		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(2-[3-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]乙氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	[(M + 23)]$^+$ = 1102.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.74 (q, J = 8.9, 8.0 Hz, 3H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.26-7.08 (m, 4H), 7.04 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 6.94-6.84 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.76 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 5.47-5.39 (m, 1H), 5.06 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 4.13 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.52 (s, 4H), 3.49-3.36 (m, 5H), 3.32 (s, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.96 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.08 (d, J =1.5 Hz, 3H), 1.81 (m, 6 H), 1.56 (s, 1H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
I3		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(3-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]丙氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1102.6	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (d, J = 35.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.06 (s, 3H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.20 (d, J = 19.3 Hz, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.39 (m, 4 H), 4.26 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.53 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.23 (s, 1H), 3.10 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.97-2.81 (m, 1H), 2.72 (dd, J = 19.5, 11.8 Hz, 5H), 2.32 (s, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.89 (d, J = 7.0 Hz, 5H),1.65 (s, 8H), 1.28 (s, 1H), 1.22 (s, 3H)。

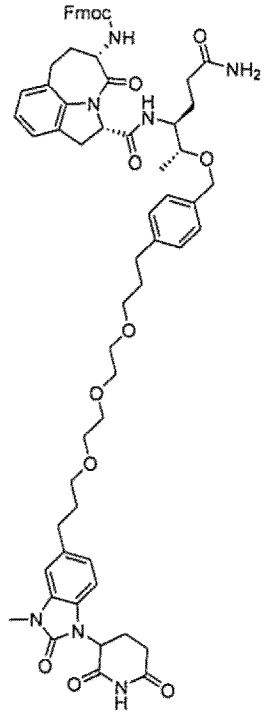
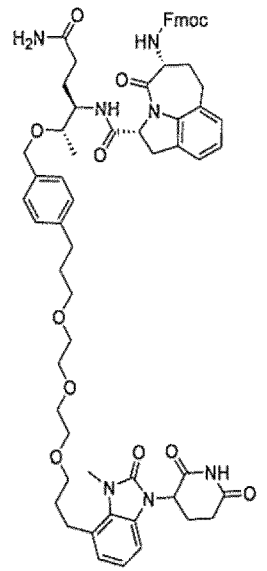
I4		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(3-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]丙氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1102.7	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43-7.30 (m, 5H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 7.09-7.00 (m, 5H), 7.02-6.90 (m, 3H), 5.33 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.44-4.35 (m, 3H), 4.32 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.64 (s, 4H), 3.52 (dd, J = 12.3, 6.1 Hz, 7H), 3.41 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.13 (s, 2H), 3.08-3.00 (m, 3H), 2.79 (d, J = 14.1 Hz, 3H), 2.68 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 8, 1.87 (s, 8H), 1.66 (s,1H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
I5		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(4-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]丁氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1116.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.96-7.69 (m, 5H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (dt, J = 34.1, 7.4 Hz, 4H), 7.23-6.93 (m, 10H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 5.16-4.93 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.27 (p, J = 5.9, 5.2 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.45-3.34 (m, 9H), 3.12-2.98 (m, 2H), 2.87 (dd, J = 16.6, 9.6 Hz, 3H), 2.64 (m, 9H), 2.25 (s, 1H), 2.16-1.94 (m, 5H), 1.80 (dp, J = 14.0, 6.7 Hz, 5H), 1.56 (p, J = 3.2 Hz, 5H), 1.24 (s, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 2H)。

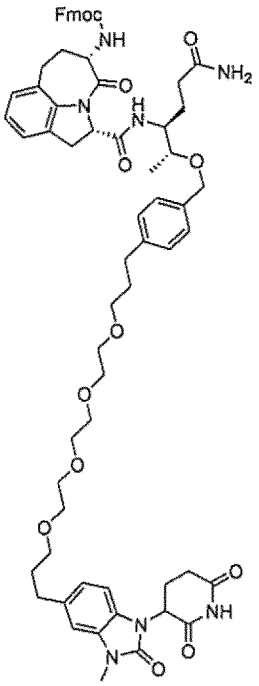
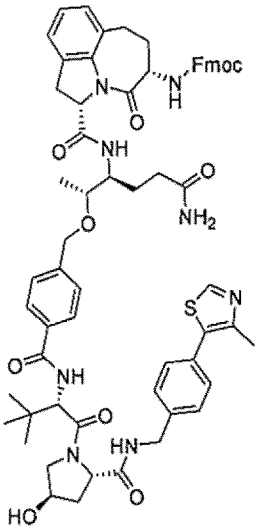
I6		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(4-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]丁氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1116.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (q, J = 7.3 Hz, 3H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.86 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.36 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.27 (dd, J = 12.5, 7.0 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.47-3.34 (m, 13 H), 3.30 (s, 1H), 2.95 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.67-2.56 (m, 3H), 2.53 (s, 3 H), 2.25 (s, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.80 (m , 5H), 1.57 (s, 5H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
I7		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]己基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1130.5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.15-6.91 (m, 6H), 5.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 17.8, 8.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.44 (t, J = 6.5 Hz, 5H), 3.38 (s, 2H), 3.13 (s, 1H), 3.00 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 2H), 2.16 (s, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.88 (dq, J = 14.6, 7.5, 7.0 Hz, 3H), 1.62 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 1.50 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.31 (s, 1H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

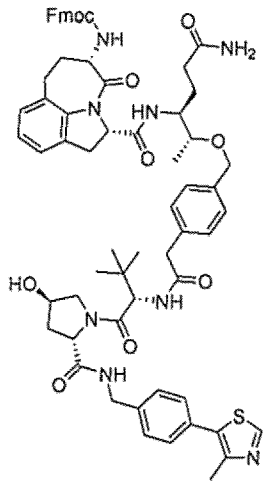
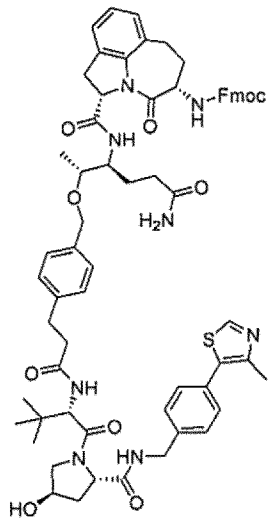
I8		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[(5-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]戊基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1130.75	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.72 (dt, J = 17.3, 8.1 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.15-6.89 (m, 9H), 5.33 (dd, J = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 2H), 4.34-4.23 (m, 1H), 3.97 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.52-3.40 (m, 7H), 3.40 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.78 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.24 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.18-2.03 (m, 3H), 1.88 (s, 4H), 1.85 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.62 (m, 6H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H)。
I9		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]己基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1144.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (q, J = 8.1, 7.6 Hz, 3H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.17 (m, 3H), 7.14-6.94 (m, 7H), 6.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 12.5, 5.5 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.26 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 4.13 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.67-2.55 (m, 5H), 2.49 (m, 9H), 2.08 (s, 1H), 2.02 (s, 5H), 1.79 (dt, J = 15.7, 7.5 Hz, 6H), 1.51 (m, 6H), 1.33 (s, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.08 (s, 3H)。

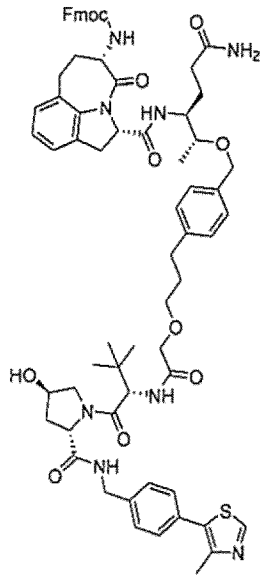
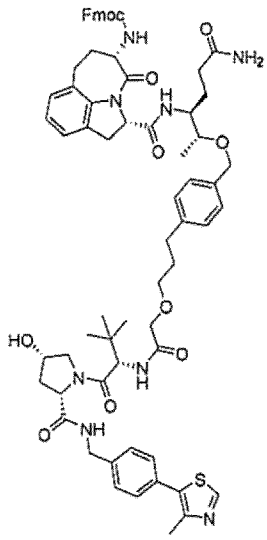
I10		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]己基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1144.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 7.7, 3.9 Hz, 2H), 7.84 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.75 (q, J = 8.1, 7.6 Hz, 3H), 7.43 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 9.5, 5.6 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.00-6.91 (m, 3H), 6.86 (dd, J = 5.6, 3.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.28 (dd, J = 12.7, 7.1 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.33-3.46 (m, 8H), 2.95 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.77-2.58 (m, 2H), 2.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.51-2.52 (m, 3H), 2.12-1.94 (m, 5H), 1.69-1.85 (m, 6H), 1.52 (s, 5H), 1.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.32-1.36 (m, 4H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
I11		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[(6-[3-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]己基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1158.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.79-7.69 (m, 3H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.40 (dd, J = 13.0, 5.3 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.28 (dd, J = 12.5, 7.2 Hz, 3H), 4.13 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.35-3.39 (m, 7H), 3.32 (s, 4H), 3.09 (s, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.86 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.67-2.53 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.87-1.71 (m, 6H), 1.51 (s, 6H), 1.39-1.29 (m, 4H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

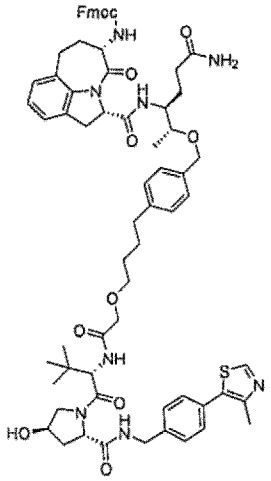
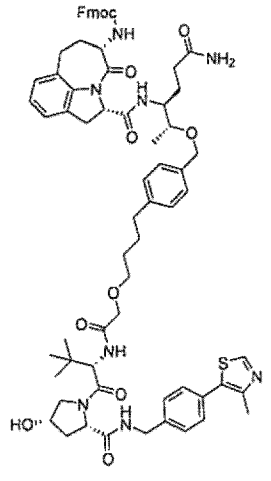
I12		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[(7-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]庚基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1158.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (q, J = 7.0 Hz, 3H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 7.14-6.92 (m, 7H), 6.90-6.82 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.45 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.35-3.34 (m, 5H), 3.06 (dt, J = 23.6, 12.4 Hz, 2H), 2.86 (dd, J = 16.4, 9.8 Hz, 2H), 2.77-2.54 (m, 7H), 2.11 (s, 0H), 2.08-1.97 (m, 10H), 1.85-1.72 (m, 6H), 1.50 (s, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.35-1.25 (m, 6H), 1.24 (s, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
I13		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[(8-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]辛基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1172.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.75 (q, J = 6.5, 5.8 Hz, 3H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.19-7.13 (m, 3H), 7.14-6.92 (m, 7H), 6.90-6.83 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.27 (dd, J = 12.4, 7.0 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.48-3.29 (m, 7H), 3.13-2.98 (m, 2H), 2.97-2.81 (m, 2H), 2.76-2.61 (m, 3H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.19 (s, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.07-2.04 (m, 4H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 6H), 1.60-1.45 (m, 5H), 1.40-1.35 (m, 3H), 1.31-1.22 (m, 8H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

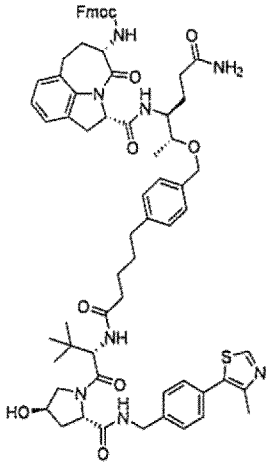
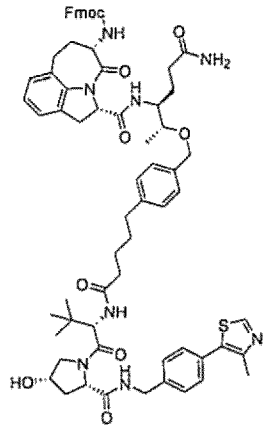
I14		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1132.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.77-7.67 (m, 3H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.25-7.13 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.07-7.00 (m, 4H), 7.00-6.92 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.76 (s, 3H), 5.33 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 5.12-5.02 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.34-4.25 (m, 3H), 4.13 (s, 1H), 3.76 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 3.57-3.53 (m, 4H), 3.52-3.47 (m, 4H), 3.45-3.35 (m, 5H), 3.18-2.97 (m, 2H), 2.93-2.80 (m, 3H), 2.72-2.63 (m, 3H), 2.62-2.54 (m, 3H), 2.16-1.94 (m, 5H), 1.87-1.70 (m, 5H), 1.56 (s, 1H), 1.07 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
I15		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1132.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.98-7.67 (m, 6H), 7.54 (s, 1H), 7.44-7.30 (m, 4H), 7.19-6.91 (m, 9H), 6.86 (dd, J = 5.9, 3.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.82-5.65 (m, 5H), 5.36 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.30-4.22 (m, 3H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.58-3.35 (m, 15H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.95 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 17.8 Hz, 2H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.14-1.95 (m, 4H), 1.82-1.66 (m, 5H), 1.55 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

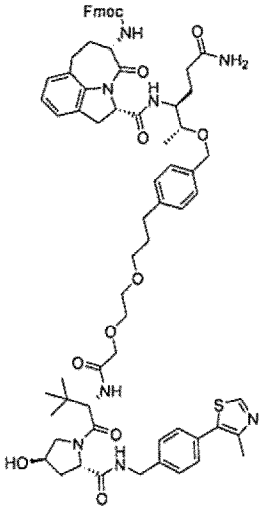
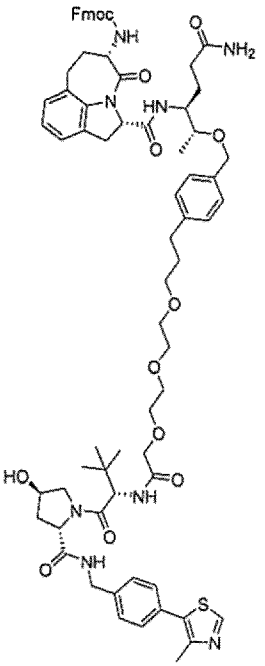
I16		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[16-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]-4,7,10,13-四氧雜十六烷-1-基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯	[(M/2 + 18)]$^+$ = 606.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.94-7.82 (m, 3H), 7.81-7.72 (m, 3H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.08-6.93 (m, 5H), 6.87 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.28 (dd, J = 12.3, 6.8 Hz, 2H), 4.12 (dd, J = 8.5, 3.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.58-3.30 (m, 17H), 3.16-2.99 (m, 1H), 2.87 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 2.77-2.54 (m, 6H), 2.54-2.51 (m, 7H), 2.09 (s, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.85-1.69 (m, 6H), 1.56 (s, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
I17		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1143.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 4H), 7.79 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 4H), 7.45-7.36 (m, 5H), 7.34-7.30 (m, 4H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.78 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.54-4.43 (m, 3H), 4.39 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.32-4.20 (m, 4H), 3.82 (s, 1H), 3.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.32-3.26 (m, 3H), 3.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 4H), 2.13-2.01 (m, 6H), 1.78 (s, 2H), 1.56 (s, 1H), 1.04 (d, J = 9.0 Hz, 9H)。

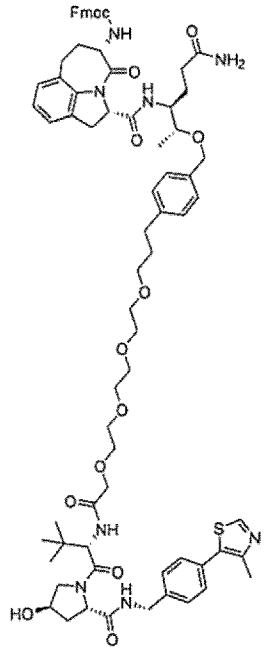
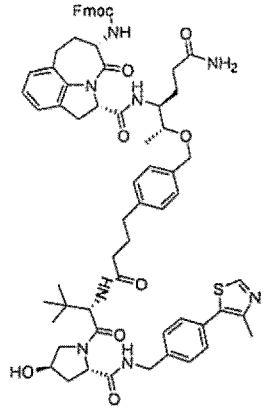
I18		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1157.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.58 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.78-7.71 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.47-7.30 (m, 8H), 7.25-7.14 (m, 5H), 7.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.49-4.38 (m, 4H), 4.35 (s, 1H), 4.32-4.18 (m, 4H), 4.12 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.71-3.59 (m, 3H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.08 (dd, *J* = 16.6, 7.4 Hz, 1H), 2.47-2.43 (m, 3H), 2.08-2.07 (m, 3H),2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 2H), 2.04 (d, *J* = 16.8 Hz, 2H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H)。
I19		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]乙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1171.8	(400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 8.71 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.12-7.02 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.22-6.07 (m, 1H), 5.92 (d, *J* = 46.8 Hz, 1H), 5.21-5.05 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 4.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.35 (d, *J* = 19.6 Hz, 2H), 4.28-4.19 (m, 1H), 4.06-3.82 (m, 2H), 3.60 (dd, *J* = 10.7, 4.0 Hz, 2H), 3.44-3.31 (m, 2H), 3.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.60-2.50 (m, 4H), 2.43 (s, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.12 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.88-1.78 (m, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H)。

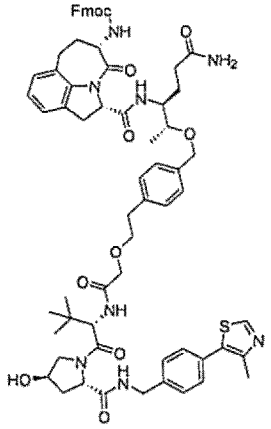
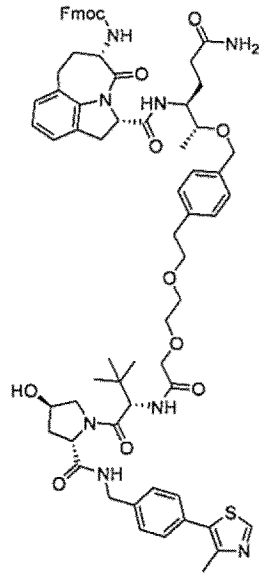
I20		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1215.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.61 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.80-7.69 (m, 3H),7.43-7.35 (m, 9H), 7.18-7.11 (m, 5H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.81-5.72 (m, 3H), 5.16 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.30-4.23 (m, 3H), 4.13 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.70-3.59 (m, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.52-3.44 (m, 4H), 3.06 (s, 2H), 2.85 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.15-2.04 (m, 5H), 1.95-1.71 (m, 4H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。
I21		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1215.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.67 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77-7.70 (m, 3H), 7.48-7.35 (m, 7H), 7.16-7.10 (m, 6H), 7.07-7.01 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 5H), 4.35-4.24 (m, 5H), 4.12 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.63-3.50 (m, 7H), 3.46 (dt, J = 11.9, 6.2 Hz, 3H), 2.86 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 5H), 1.08 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H)。

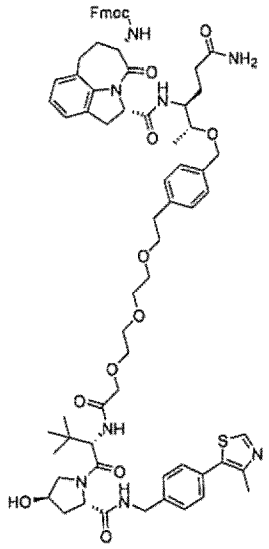
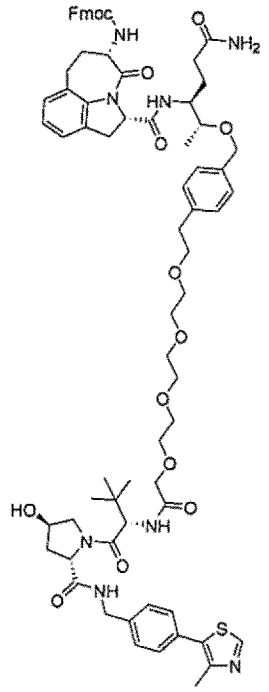
I22		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)丁基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1229.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.80-7.66 (m, 3H), 7.47-7.29 (m, 9H), 7.19-7.09 (m, 5H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.82-5.71 (m, 4H), 5.15 (s, 1H), 5.06 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.34-4.30 (m, 3H), 4.30-4.22 (m, 3H), 4.13 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.50 (s, 4H), 3.06 (s, 1H), 2.86 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.47-2.42 (m, 3H), 2.15-2.00 (m, 4H), 1.90 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.74-1.57 (m, 5H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 1.9 Hz, 9H)。
I23		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)丁基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1229.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.47-7.30 (m, 7H), 7.20-7.11 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.47-4.34 (m, 4H), 4.34-4.20 (m, 5H), 4.13 (s, 1H), 3.93-3.85 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.51-3.39 (m, 4H), 3.05 (s, 2H), 2.86 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.50-2.49 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 1.58-1.52 (m, 4H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。

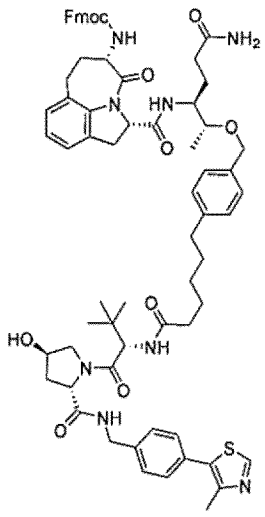
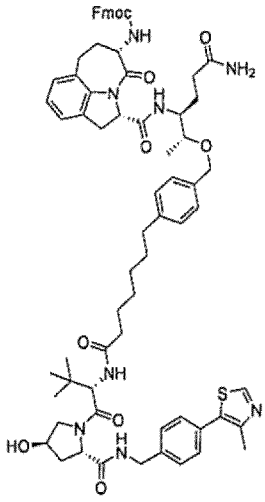
I24		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1200.0	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (s, 1H), 8.63 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.43-7.38 (m, 4H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10-7.00 (m, 3H), 5.12 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.46 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.36-4.29 (m, 2H), 4.25 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.81 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 3.63 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.46 (dd, J = 16.5, 11.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 4H), 3.14 (s, 2H), 3.01 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.31-2.15 (m, 6H), 2.09 (ddd, J = 13.3, 9.1, 4.6 Hz, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.70-1.61 (m, 4H), 1.20-1.17 (m, 3H), 1.04 (s, 9H)。
I25		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1199.1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.62 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.93-7.86 (m, 2H), 7.88-7.80 (m, 1H), 7.79-7.63 (m, 3H), 7.47-7.24 (m, 9H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 7.13-7.02 (m, 4H), 6.97 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.43 (dd, J = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 5.10-5.03 (m, 1H), 4.51-4.32 (m, 4H), 4.29-4.20 (m, 4H), 3.94 (dd, J = 10.2, 5.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.44 (dd, J = 9.7, 5.3 Hz, 3H), 2.86 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 2.31 (s, 2H), 2.50-2.49 (m, 4H), 2.09 (s, 4H), 2.08 (s, 2H), 1.75 (dt, J = 12.3, 5.9 Hz, 1H), 1.58-1.47 (m, 5H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.96-0.89 (m, 9H)。

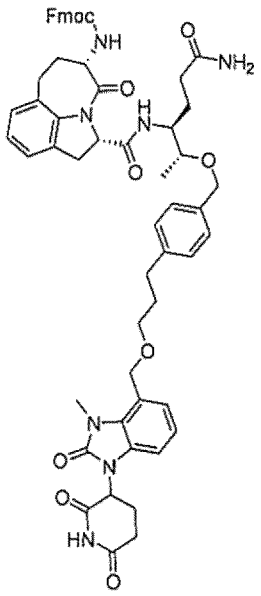
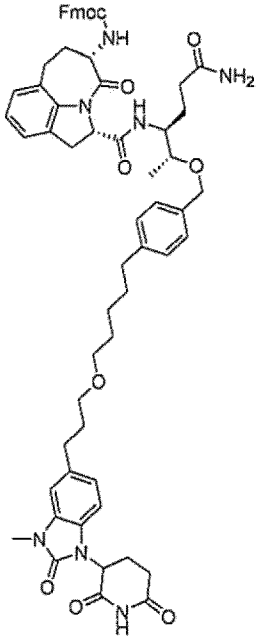
I26		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)乙氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1259.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.95-7.81 (m, 3H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.47-7.38 (m, 6H), 7.37-7.30 (m, 3H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.12-7.00 (m, 4H), 6.97 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.22-5.03 (m, 2H), 4.58 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.49-4.33 (m, 5H), 4.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.71-3.37 (m, 11H), 3.18-2.99 (m, 2H), 2.85 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.16-1.97 (m, 5H), 1.97-1.86 (m, 3H), 1.79 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.55 (s, 1H), 1.06 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)。
I27		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[2-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)乙氧基]乙氧基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	[(M/2 + 1)]$^+$ = 652.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.81-7.71 (m, 3H), 7.46-7.38 (m, 6H), 7.35 (q, J = 7.1 Hz, 3H), 7.19-7.12 (m, 3H), 7.12-7.03 (m, 4H), 6.97 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.42-4.34 (m, 5H), 4.31-4.21 (m, 4H), 4.13 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.68 (dd, J = 10.7, 3.8 Hz, 1H), 3.65-3.51 (m, 7H), 3.49 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 15.6 Hz, 2H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.04 (q, J = 8.3, 6.8 Hz, 2H), 1.83-1.70 (m, 3H), 1.55 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。

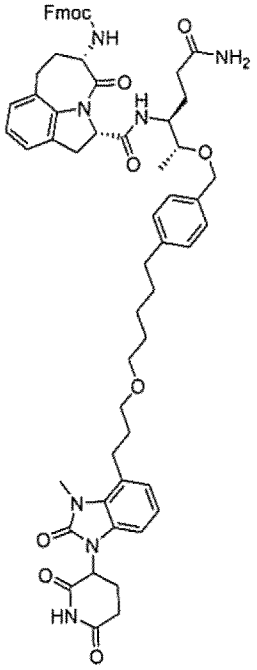
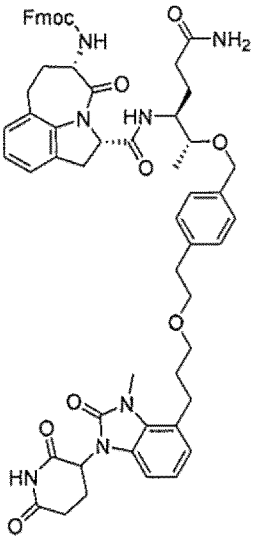
I28		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(1-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]-2,5,8,11-四氧雜四癸-14-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	[(M + 23)]$^+$ = 1370.0	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82-7.70 (m, 3H), 7.46-7.36 (m, 7H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.22-7.15 (m, 3H), 7.14-7.02 (m, 4H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.49-4.35 (m, 5H), 4.30-4.24 (m, 3H), 4.11-4.05 (m, 3H), 3.97 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.68-3.44 (m, 12H), 3.40-3.28 (m, 10H), 2.62-2.55 (m, 3H), 2.50-2.42 (m, 3H), 2.11-2.04 (m, 5H), 1.91 (s, 1H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 2.7 Hz, 9H)。
I29		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1185.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.90-7.73 (m, 5H), 7.74-7.68 (m, 4H), 7.46-7.30 (m, 7H), 7.22-7.14 (m, 3H), 7.13-7.02 (m, 4H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.49-4.38 (m, 5H), 4.36 (s, 1H), 4.32-4.17 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 3H), 2.95 (s, 1H), 2.83 (d, J = 32.1 Hz, 2H), 2.60-2.51 (m, 3H), 2.09 (s, 4H), 2.02 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 1.95 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。

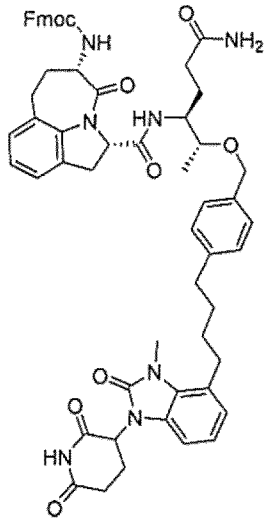
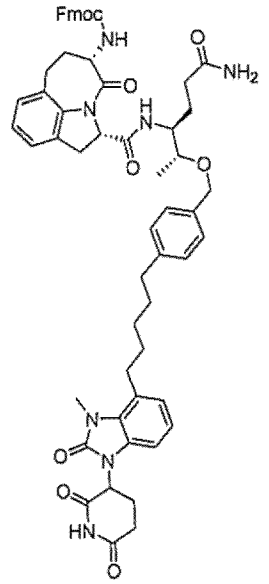
I30		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	[(M/2 + 1)]$^+$ = 601.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.47-7.38 (m, 5H), 7.37 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 3H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.16 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.44 (dt, J = 16.2, 8.7 Hz, 2H), 4.44-4.32 (m, 3H), 4.30-4.24 (m, 4H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.75-3.63 (m, 1H), 3.61 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.43 (q, J = 11.8, 10.4 Hz, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.14-3.03 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.89-2.81 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.12-2.04 (m, 3H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.55 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)。
I31		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[2-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)乙氧基]乙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1245.9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80-7.69 (m, 3H), 7.47-7.31 (m, 8H), 7.24-7.11 (m, 4H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.48-4.37 (m, 4H), 4.32-4.24 (m, 4H), 4.14 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.69 (dd, J = 10.7, 4.0 Hz, 1H), 3.66-3.54 (m, 7H), 3.14-2.99 (m, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.82 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.15-2.04 (m, 6H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)。

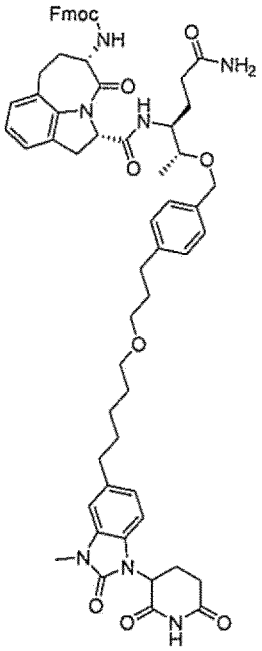
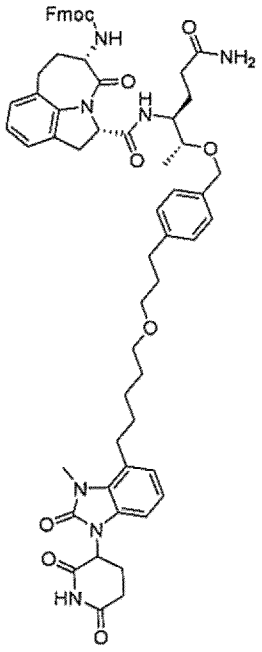
I32		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(2-[2-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)乙氧基]乙氧基]乙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1289.8	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.86 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.49-7.37 (m, 6H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10-6.99 (m, 3H), 5.13 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.63-4.46 (m, 4H), 4.45-4.22 (m, 6H), 4.10-3.97 (m, 2H), 3.89 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 11H), 3.58 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.14 (s, 1H), 3.01 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 5H), 2.07 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H)。
I33		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(1-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]-2,5,8,11-四氧雜三癸-13-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1333.9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.90-7.82 (m, 3H), 7.80-7.73 (m,3H), 7.47-7.36 (m, 6H), 7.35 (q, J = 7.2 Hz, 3H), 7.20-7.12 (m, 5H), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H), 4.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.48-4.34 (m, 5H), 4.32-4.24 (m, 4H), 4.13 (q, J = 7.6, 6.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.68 (dd, J = 10.7, 3.9 Hz, 1H), 3.65-3.47 (m, 16H), 3.47-3.37 (m, 3H), 3.07 (q, J = 18.5, 13.8 Hz, 2H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.78 (q, J = 7.0, 5.7 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.56 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。

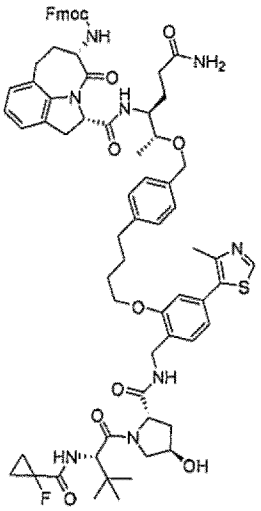
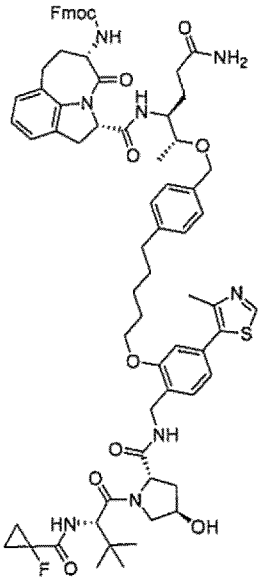
I44		*N*-[(2S,11S)-2-[[(3S,4R)-1-胺甲醯基-4-[[4-(5-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1213.2	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.41 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 7.37-7.30 (m, 5H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.11-7.01 (m, 3H), 6.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.11-5.89 (m, 2H), 5.25-5.00 (m, 2H), 4.69 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.66-4.46 (m, 2H), 4.46-4.19 (m, 6H), 4.10 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.69-3.51 (m, 2H), 3.33 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 46.2 Hz, 1H), 2.57 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.28 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.24-1.96 (m, 9H), 1.77 (s, 2H), 1.67-1.53 (m, 4H),1.40-1.15 (m, 5H), 0.93 (s, 9H)。
I45		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(6-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]己基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	[(M + 2)/2]$^+$ = 614.6	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.45-7.37 (m, 4H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.15-6.99 (m, 6H), 5.13 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.67-4.40 (m, 6H), 4.30 (s, 1H), 3.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 3.63-3.40 (m, 2H), 3.07 (d, J = 61.1 Hz, 3H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.25 (dq, J = 14.6, 8.1, 7.2 Hz, 5H), 2.14-1.95 (m, 2H), 1.62 (s, 7H), 1.34 (d, J = 18.9 Hz, 6H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 1.05 (s, 9H)。

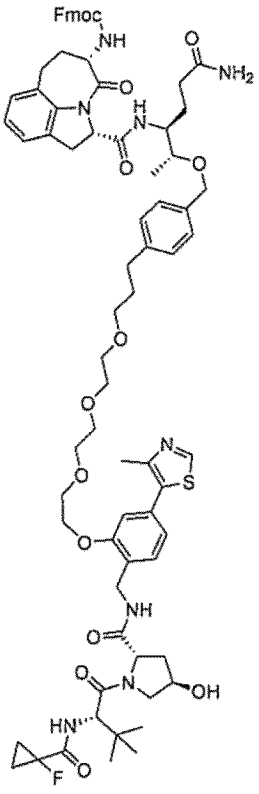
I46		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]甲氧基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1016.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 3H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.17-7.13 (m, 4H), 7.09 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 7.07-6.99 (m, 3H), 7.02-6.92 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.43-5.35 (m, 1H), 5.05 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.27-4.26 (m, 3H), 4.12 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.59 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 3.47 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.05 (s, 1H), 2.86 (t, J = 14.7 Hz, 2H), 2.72 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.05 (s, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.54 (s, 2H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
I47		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(5-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]戊基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1072.9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.84 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20-6.94 (m, 10H), 6.89-6.83 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.28-4.24 (m, 3H), 4.13 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.38-3.32 (m, 6H), 3.09 (s, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.75-2.52 (m, 4H), 2.08 (s, 2H), 1.85-1.78 (m, 4H), 1.55 (dd, J = 14.8, 7.5 Hz, 6H), 1.41-1.31 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

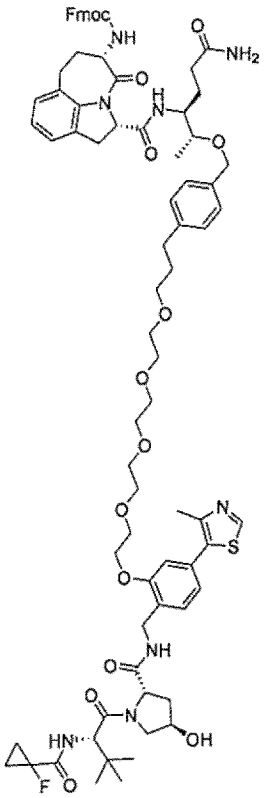
I48		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(5-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]戊基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1072.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.84 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 9.7, 5.2 Hz, 2H), 7.19-7.15 (m, 3H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.98-6.95 (m, 3H), 6.85 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.27-4.26 (m, 3H), 4.13 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.45-3.28 (m, 6H), 3.32 (s, 2H), 3.06 (q, J = 17.1, 13.3 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.85-1.79 (m, 4H), 1.56 (dt, J = 14.8, 7.7 Hz, 6H), 1.34 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
I49		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]乙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1030.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (q, J = 7.8, 7.4 Hz, 3H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.19-7.15 (m, 5H), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.00-6.90 (m, 3H), 6.81 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.36 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.32-4.26 (m, 3H), 4.13 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.58 (q, J = 10.4, 8.6 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.13-3.03 (m, 2H), 3.01-2.80 (m, 6H), 2.81 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.08 (s, 4H), 1.82-1.80 (m, 4H), 1.56 (s, 2H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

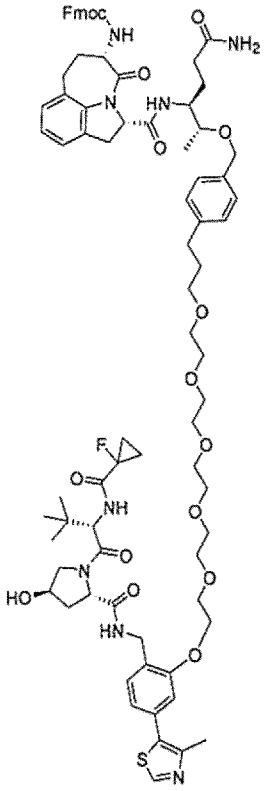
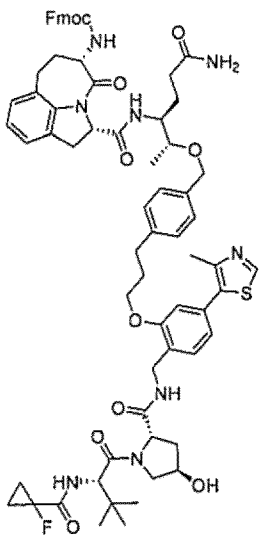
I50		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丁基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1000.7	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.42-7.25 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.10-7.00 (m, 3H), 7.00-6.88 (m, 2H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 7.8, 2.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.29-5.05 (m, 3H), 4.62 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.45-4.31 (m, 4H), 4.26 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.71-3.57 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 3H), 3.39-3.18 (m, 3H), 3.10 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.00-2.61 (m, 8H), 2.32 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.25-2.16 (m, 2H), 2.10 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.65 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
I51		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[5-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]戊基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1014.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 3H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.18-7.15 (m, 3H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.00-6.91 (m, 3H), 6.85 (dd, J = 6.0, 2.9 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.46-4.35 (m, 2H), 4.27 (dd, J = 12.1, 7.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.07 (s, 1H), 3.13-2.98 (m, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.88 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.57 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.11-2.08 (m, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.79 (s, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.41 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

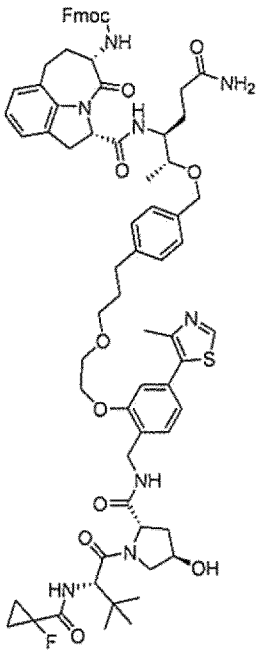
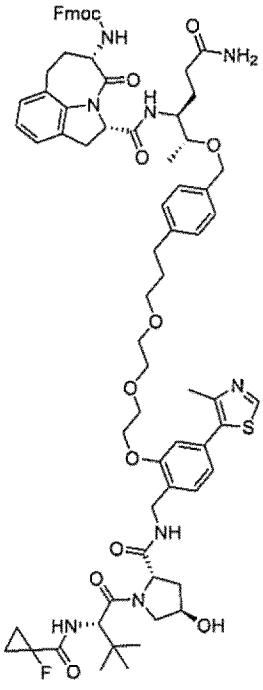
I52		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-([5-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]戊基]氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1072.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84-7.63 (m, 3H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.19-7.15 (m, 3H), 7.13-7.04 (m, 3H), 7.03 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.33 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.28 (dd, J = 12.3, 6.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.36-3.33 (m, 3H), 3.07 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.72-2.54 (m, 6H), 2.08 (s, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.98 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.76 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.66-1.50 (m, 6H), 1.36 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
I53		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-([5-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]戊基]氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1072.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.79-7.70 (m, 3H), 7.43 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 3H), 7.14-7.02 (m, 4H), 6.97-6.96 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.28-4.24 (m, 3H), 4.13 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.38-3.32 (m, 3H), 2.94-2.86 (m, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.61-2.56 (m, 3H), 2.09-2.07 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.68-1.45 (m, 6H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

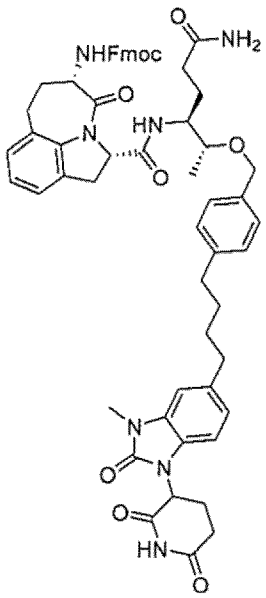
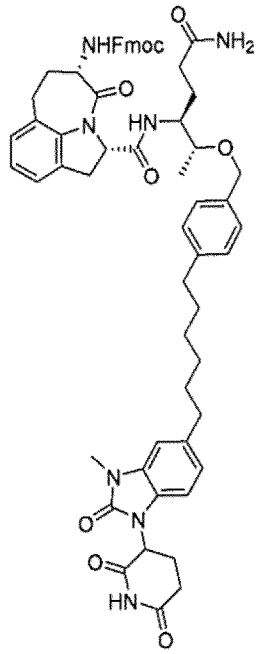
I54		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[4-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-基]甲醯胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]丁基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1273.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 3H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.36-7.34 (m, 5H), 7.17-7.14 (m, 7H), 7.04-6.99 (m, 4H), 6.94 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.05 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.28-4.27 (m, 4H), 4.17-4.05 (m, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.62 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 3.44-3.43 (m, 3H), 2.85 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.65-2.64 (m, 3H), 2.46-2.44 (m, 4H), 2.12-2.05 (m, 4H), 1.79-1.72 (m, 3H), 1.35 (s, 1H), 1.22 (s, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (s, 9H)。
I55		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[5-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-基]甲醯胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]戊基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1287.9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.49 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.79-7.69 (m, 3H), 7.47-7.26 (m, 6H), 7.18-7.12 (m, 5H), 7.06-6.98 (m, 4H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.17 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.43-4.28 (m, 3H), 4.30-4.19 (m, 3H), 4.13 (s, 1H), 4.05 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.45 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 2.08-2.04 (m, 3H), 1.83-1.75 (m, 3H), 1.63 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.42-1.33 (m, 1H), 1.26-1.19 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.01 (s, 2H), 0.96 (s, 9H)。

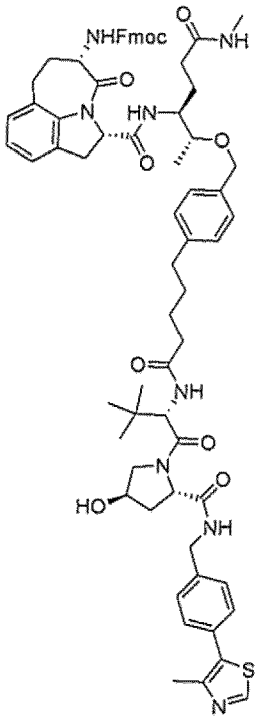
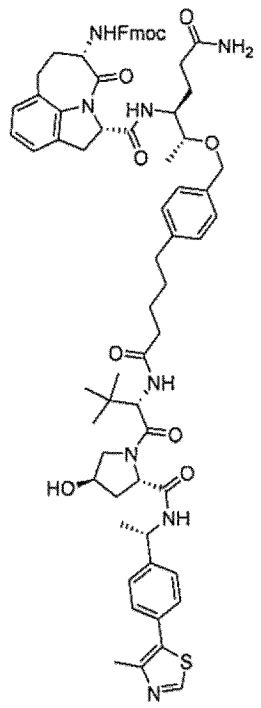
I56		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-(2-[2-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-基]甲醯胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]乙氧基]乙氧基)乙氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	[(M/2 + 1)]$^+$ = 696.9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.79-7.69 (m, 3H), 7.47-7.34 (m, 3H), 7.36-7.25 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.08-7.01 (m, 4H), 6.97 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 13.7 Hz, 4H), 4.35-4.09 (m, 7H), 3.80 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.59-3.50 (m, 4H), 3.48 (s, 1H), 3.49-3.40 (m, 3H), 3.37 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.05 (dd, J = 18.6, 12.6 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.92 (tt, J = 9.5, 4.5 Hz, 1H), 1.81-1.72 (m, 3H), 1.55 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.43-1.31 (m, 1H), 1.22 (dd, J = 8.2, 3.3 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)。

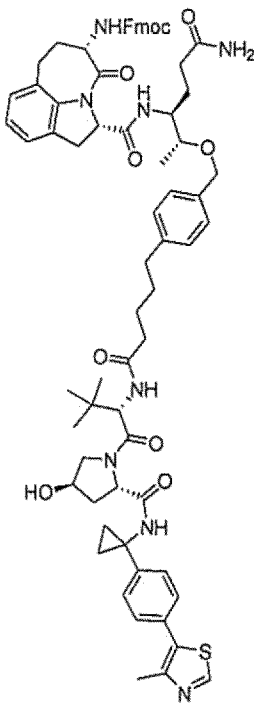
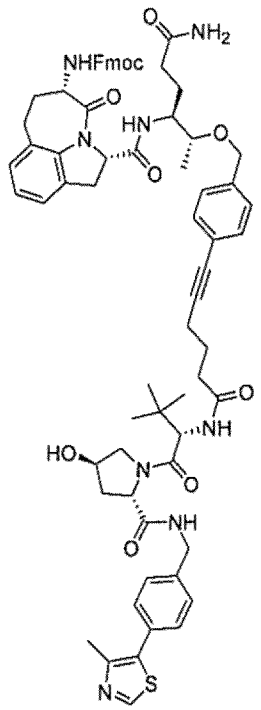
I57		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[1-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-基]甲醯胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]-3,6,9,12-四氧雜十五烷-15-基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	[(M/2 + 1)]$^+$ = 718.9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.79-7.39 (m, 3H), 7.47-7.25 (m, 6H), 7.20-7.01 (m, 9H), 6.97 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.41-4.35 (m, 3H), 4.32-4.21 (m, 4H), 4.18 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.69-3.52 (m, 5H), 3.55-3.44 (m, 8H), 3.36 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.11-2.98 (m, 2H), 2.86 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.92 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 1.79-7.71 (m, 3H), 1.56 (s, 1H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.00 (s, 2H), 0.96 (s, 9H)。

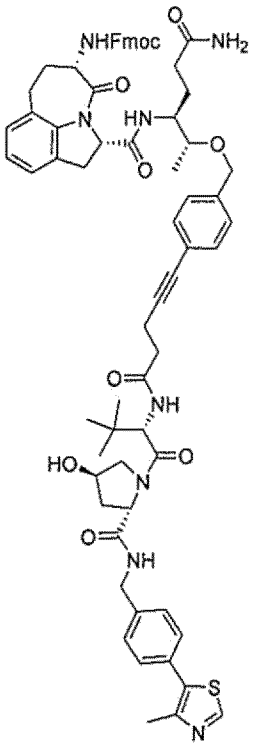
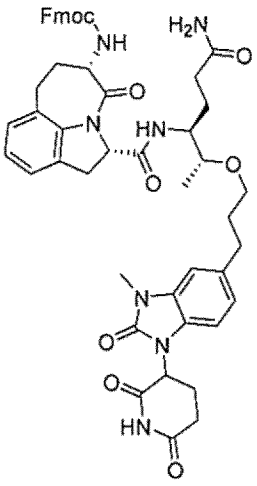
I58		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[1-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-基]甲醯胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	[(M/2 + 1)]$^+$ = 740.9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81-7.68 (m, 3H), 7.47-7.20 (m, 6H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.05 (m, 4H), 6.97 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 15.8 Hz, 3H), 4.33-4.25 (m, 2H), 4.27-4.21 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 3.82-3.75 (m, 3H), 3.70-3.59 (m, 3H), 3.55 (dd, J = 5.9, 3.5 Hz, 2H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.41-3.29 (m, 4H), 3.15-3.07 (m, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.86 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.47-2.46 (m, 4H), 2.09 (m, 6H), 2.08 (s, 2H), 2.04 (t, J = 9.8 Hz, 2H), 1.93 (tt, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 1.81-1.74 (m, 3H), 1.55 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.43-1.31 (m, 2H), 1.22 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.01 (s, 2H), 0.96 (s, 9H)。
I59		1259.9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.52 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 3H), 7.78-7.52 (m, 4H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.19-7.17 (m, 6H), 7.06-6.89 (m, 6H), 6.69 (s, 1H), 5.17 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.36-4.23 (m, 3H), 4.13 (s, 1H), 4.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.70-3.57 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 3.02 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.89-2.73 (m, 4H), 2.48 (s, 1H), 2.46-2.45 (m, 3H), 2.08 (s, 2H), 1.92 (dd, J = 16.6, 7.9 Hz, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.43-1.29 (m, 2H), 1.22 (dd, J = 8.5, 3.4 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.96 (s, 2H)。

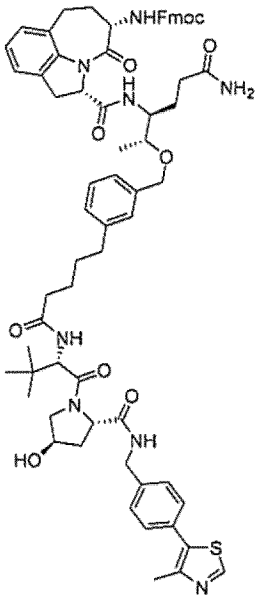
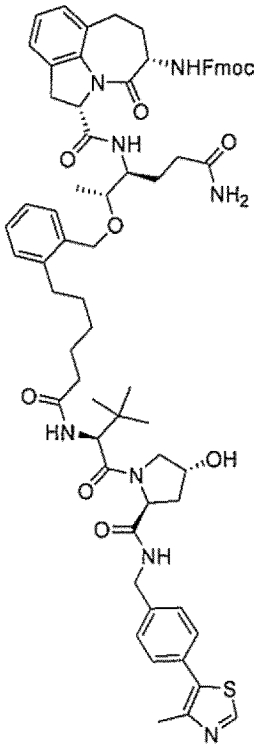
I60		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[2-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-基]甲醯胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]乙氧基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1303.8	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.41 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.15-7.05 (m, 4H), 6.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.68-4.55 (m, 3H), 4.51-4.38 (m, 5H), 4.35 (s, 1H), 4.30-4.14 (m, 3H), 4.04-3.90 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.68-3.53 (m, 4H), 3.36 (s, 1H), 2.69 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.38-2.35 (m, 4H), 2.08-2.07 (m, 3H), 1.94 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.37-1.28 (m, 3H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)。
I61		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(2-[2-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-基]甲醯胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]乙氧基]乙氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1348.0	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 15.9, 8.3 Hz, 2H), 7.19-7.07 (m, 5H), 7.06-7.05 (m, 3H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.06 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.32-4.27 (m, 3H), 4.27-4.25 (m, 6H), 4.20 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.85 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.59-2.54 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.08-2.07 (m, 6H), 1.91 (s, 3H), 1.76 (s, 2H), 1.38 (s, 1H), 1.34 (s, 1H), 1.23 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)。

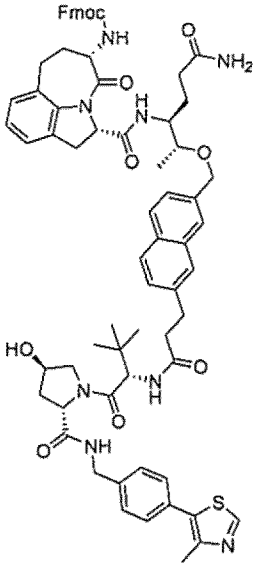
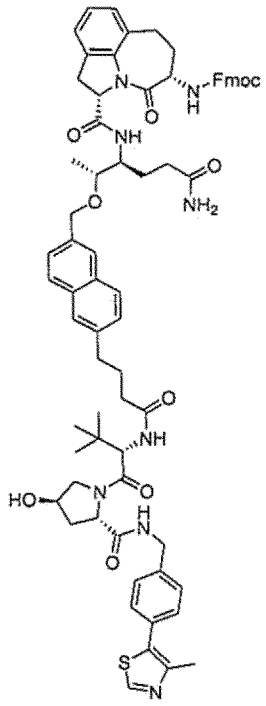
I62		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丁基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1000.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 3H), 7.81-7.67 (m, 3H), 7.50-7.38 (m, 3H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.19-7.12 (m, 4H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.08-6.89 (m, 4H), 6.89-6.81 (m, 1H), 6.76-6.42 (m, 1H), 5.38-5.33 (m, 1H), 5.12-5.05 (m, 1H), 4.40-4.38 (m, 3H), 4.26-4.21 (m, 5H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.49-3.37 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.97-2.76 (m, 2H), 2.76-2.54 (m, 3H), 2.15-1.99 (m, 4H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 3H), 1.26-1.21 (m, 2H), 1.03 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
I63		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1028.6	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84-7.69 (m, 6H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.48-7.33 (m, 4H), 7.32-7.27 (m, 4H), 7.22-7.09 (m, 5H), 6.89-6.81 (m, 1H), 6.37- 6.26 (m, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.40-5.34 (m, 1H), 5.33-5.31 (m, 4H), 5.26-4.98 (m, 1H), 4.93-4.54 (m, 1H), 4.53-4.31 (m, 5H), 4.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.76-3.50 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.25-3.04 (m, 3H), 2.97-2.69 (m, 1H), 2.76-2.60 (m, 2H), 2.43-2.16 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.99-1.71 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 4H), 0.96 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

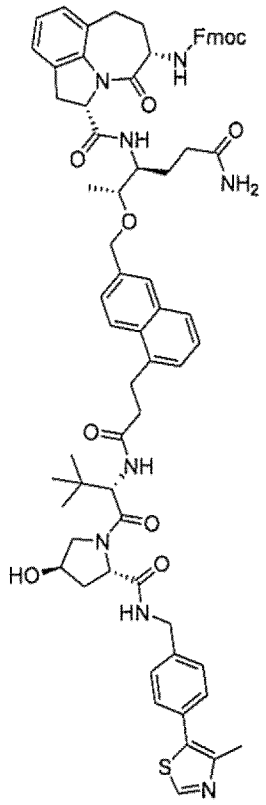
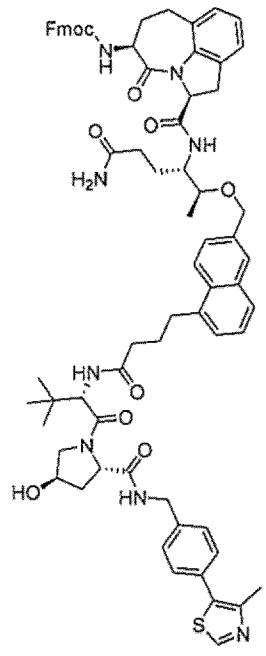
I64		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]-1-(甲基胺甲醯基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1213.9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.93-7.84 (m, 4H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.46-7.29 (m, 8H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.01-6.93 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.48-4.32 (m, 4H), 4.32- 4.16 (m, 3H), 4.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.82-3.71 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.57-2.54 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 5H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.54-1.48 (m, 4H), 1.36-1.31 (m, 4H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)。
I65		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1213.9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.93-7.84 (m, 4H), 7.8-7.70 (m, 3H), 7.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.45-7.30 (m, 8H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.48-4.32 (m, 4H), 4.32-4.17 (m, 3H), 4.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.60-2.55-2.52 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.20-1.99 (m, 4H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.54-1.48 (m, 4H), 1.36-1.32 (m, 4H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)。

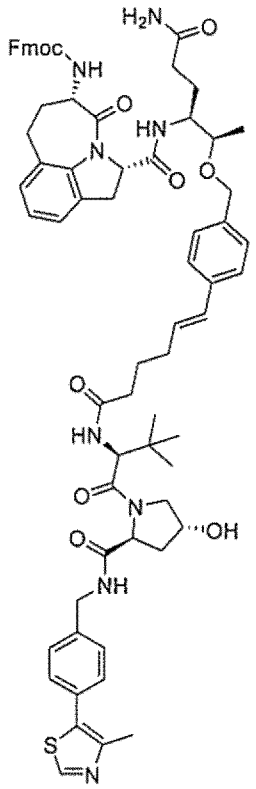
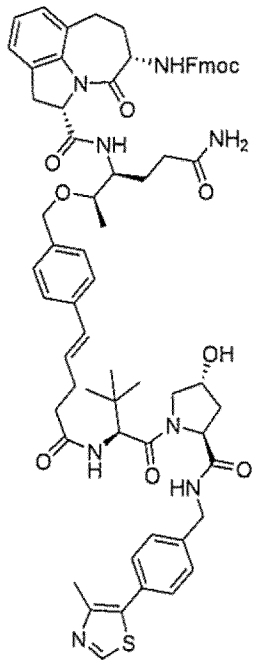
I66		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1225.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.98-7.81 (m, 4H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.38-7.26 (m, 5H), 7.24-7.02 (m, 6H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.13 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H), 4.56 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.40-4.38 (m, 3H), 4.36 (s, 1H), 4.32-4.23 (m, 2H), 4.10-4.08 (m, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.18 (d, J = 5.2 Hz, 5H), 3.08-3.06 (m, 1H), 2.86 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.09-2.07 (m,3H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.54-1.51 (m, 8H), 1.29-1.15 (m, 3H), 1.08 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)。
I67		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊-1-炔-1-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1209.2	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.58-8.56 (m, 1H), 7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 3H), 7.77-7.75 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 9H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 3H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.62-4.40 (m, 3H), 4.40-4.20 (m, 4H), 4.20-3.99 (m, 4H), 3.81-3.68 (m, 2H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.19 (m, 10H), 2.84 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.20-1.88 (m, 4H), 1.88-1.49 (m, 3H), 1.10 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H)。

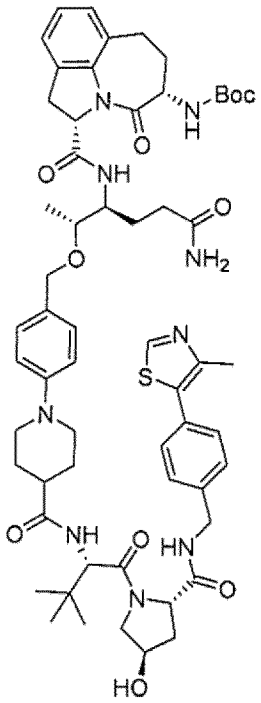
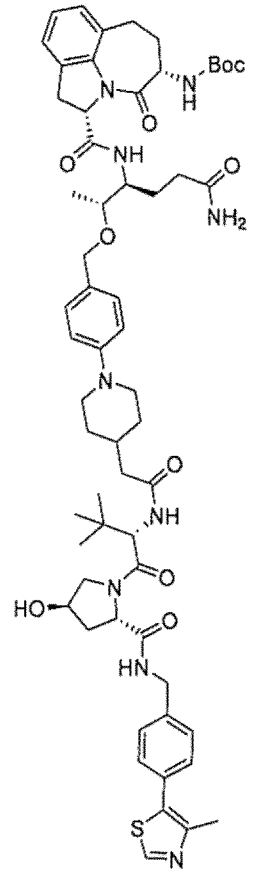
I68		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁-1-炔-1-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1195.2	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (d, J =7.5 Hz, 2H), 7.74-7.54 (m, 4H), 7.50-7.19 (m, 10H), 7.10-7.05 (m, 4H), 5.26-5.07 (m, 1H), 4.69-4.67 (m, 1H), 4.61-4.46 (m, 3H), 4.44-4.18 (m, 9H), 4.03-3.78 (m, 2H), 3.65-3.48 (m, 1H), 3.35-3.17 (m, 7H), 2.94 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.72-2.69 (m, 1H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.22-2.16 (m, 5H), 2.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.64-1.59 (m, 1H), 1.18-1.16 (m, 3H), 1.04 (s, 9H)。
I69		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	896.3	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.11-6.91 (m, 6H), 5.31-5.27 (m, 1H), 5.22-5.10 (m, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 4.33-4.29 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.92 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.51-3.49 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 7H), 3.09-3.05 (m,1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.84-2.70 (m, 4H), 2.27-2.24 (m, 5H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.04-2.02 (m, 1H), 1.98-1.97 (m, 1H), 1.87 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz,3H)。

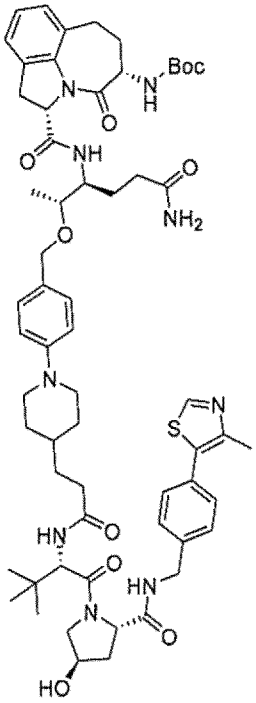
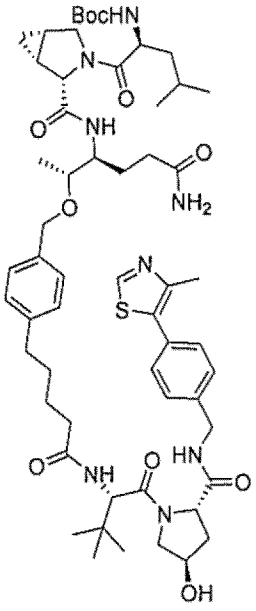
I70		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1199.2	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.69 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43-7.36 (m, 4H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.14-6.97 (m, 5H), 5.11-5.09 (m, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 4.58-4.51 (m, 5H), 4.41-4.28 (m, 3H), 4.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.94-3.92 (m, 2H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.68-3.40 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.17-3.14 (m, 3H), 3.08-2.87 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.37-2.14 (m, 2H), 2.10-2.08 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 6H), 1.22-1.17 (m, 4H), 1.04-0.98 (m, 11H)。
I71		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[2-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1213.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.89-7.82 (m, 4H), 7.75-7.71 (m, 3H), 7.47-7.29 (m, 9H), 7.25-6.92 (m, 7H), 6.72 (s, 1H), 5.18-4.95 (m, 2H), 4.58-4.32 (m, 7H), 4.32-4.07 (m, 5H), 3.85-3.64 (m, 3H), 3.55-3.38 (m, 1H), 3.19-2.98 (m, 1H), 2.85 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35-2.00 (m, 6H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.61-1.42 (m, 5H), 1.36 (s, 1H), 1.27-1.24 (m, 2H), 1.15-1.00 (m, 5H), 0.93 (s, 9H)。

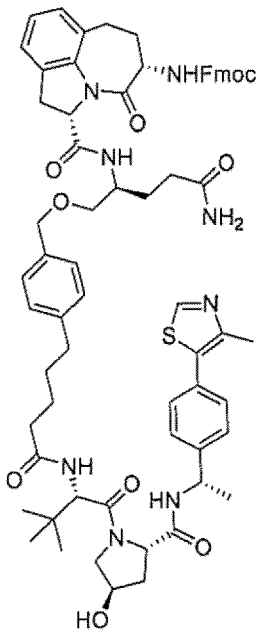
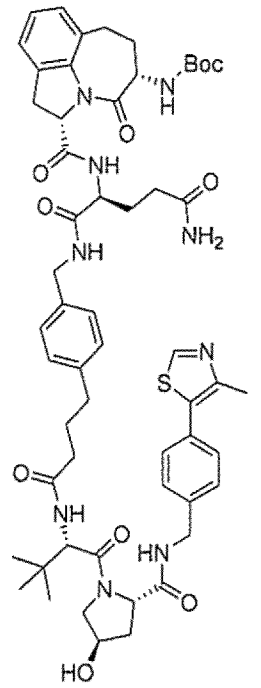
I72		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[7-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]乙基)萘-2-基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1221.60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 3H), 7.83-7.67 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 6H), 7.35-7.33 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.95-6.93 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.09 -5.01 (m, 1H), 4.62-4.58 (m, 3H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.31-4.17 (m, 3H), 4.12-4.09 (m, 3H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 2H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 5H), 3.13-2.93 (m, 2H), 2.84-2.67 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 4H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.60-1.56 (d, 1H), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H)。
I73		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[6-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)萘-2-基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1235.95	不經進一步純化即用於下一步驟

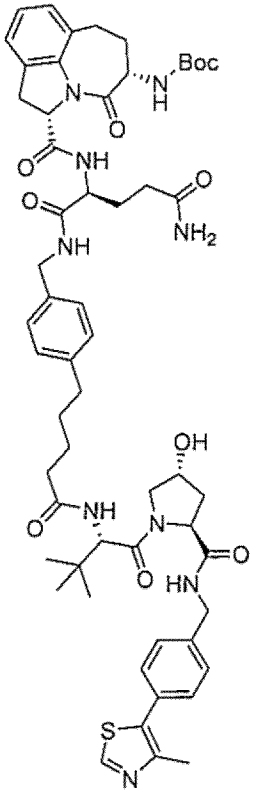
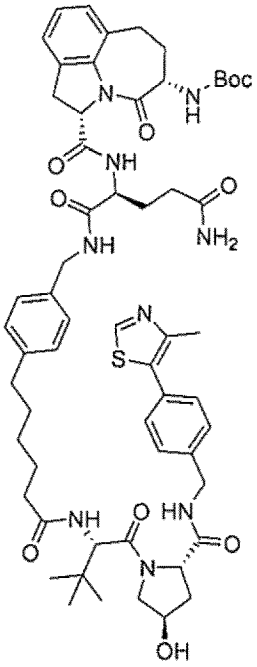
I74		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[5-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]乙基)萘-2-基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1221.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 4H), 7.78-7.73 (m, 6H), 7.43-7.36 (m, 7H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.13-7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09-6.93 (m, 4H), 6.74-6.72 (m, 1H), 5.18 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.07-5.03 (m, 2H), 4.64-4.61 (m, 2H), 4.54-4.34 (m, 2H), 4.29-4.21 (m, 4H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.19-2.94 (m, 4H), 2.83-3.81 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.10-2.06 (s, 4H), 1.97-1.76 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)。
I75		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*S*)-1-胺甲醯基-4-[[5-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)萘-2-基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1235.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.92-7.86 (m, 4H), 7.76-7.72 (m, 6H), 7.47-7.27 (m, 9H), 7.19 (s, 1H), 7.14-6.88 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 5.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.63-4.60 (m, 3H), 4.45-4.40 (m, 2H), 4.37-3.35 (m, 1H), 4.3-4.18 (m, 4H), 4.12-4.08 (m, 2H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.14-2.96 (m, 3H), 2.79 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.42-2.25 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 6H), 1.98-1.74 (m, 4H), 1.60-1.58 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)。

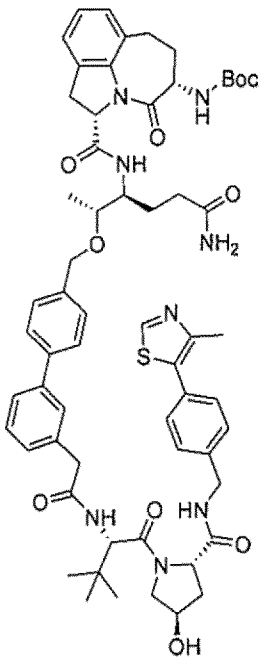
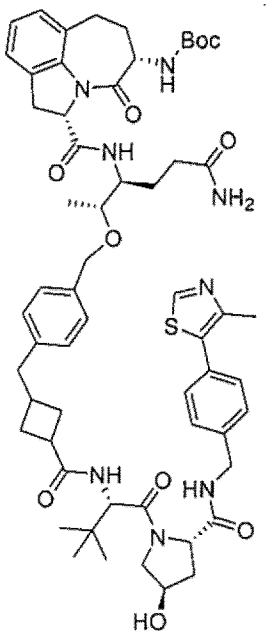
I76		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[(1*E*)-5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊-1-烯-1-基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1121.58	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 4H), 7.75 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 7.46-7.35 (m, 5H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.22-7.18 (m, 4H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.42-6.27 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.06 - 5.04 (m, 1H), 4.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.49-4.39 (m, 4H), 4.38-4.36 (m, 1H), 4.26 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.45-3.4 (m, 1H), 3.32 (s, 11H), 2.82 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.07 (d, J = 14.7 Hz, 5H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.69-1.66 (m, 1H), 1.26-1.22 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)
I77		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[(1*E*)-4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁-1-烯-1-基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1197.45	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 7.61 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 7.33-7.29 (m, 9H), 7.06-7.02 (m, 7H), 6.25-6.21 (m, 1H), 5.30 (s, 3H), 4.55-4.52 (m, 2H), 4.38 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 4.25-4.21 (m, 2H), 4.03 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.33-3.30 (m, 3H), 3.11 (d, J = 18.4 Hz, 4H), 2.96 (s, 1H), 2.89 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.33 -2.30 (m, 1H), 2.16 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.25 (s, 2H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H)。

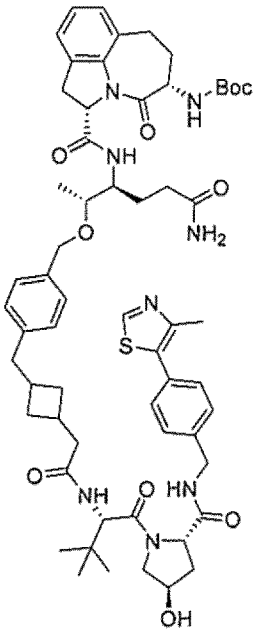
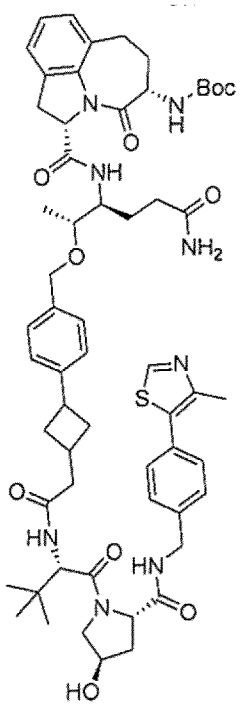
I78		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]哌啶-1-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1105.38	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.64-8.55 (m, 1H), 7.88 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 7.05 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.76 (s, 3H), 5.15-5.01 (m, 2H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.50-4.41 (m, 3H), 4.39 - 4.30 (m, 3H), 4.04 (s, 1H), 3.68 (dd, J =18.0, 10.6 Hz, 5H), 2.64 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 5H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 3H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.24 (s, 1H), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.10-1.04 (m, 4H), 0.96 (s, 9H)。
I79		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲基)哌啶-1-基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1118.57	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.08 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.94-6.89 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 10.9, 3.4 Hz, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.53 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.49-4.39 (m, 3H), 4.25 (dd, J = 8.5, 3.7 Hz, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.55 (dd, J = 6.4, 4.5 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 16.7, 10.9 Hz, 1H), 3.15 (q, J = 6.7, 5.7 Hz, 2H), 2.96 (dd, J = 16.6, 3.3 Hz, 1H), 2.76-2.63 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.30-2.25 (m, 4H), 2.21 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.13-2.10 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.82 (d,J = 13.0 Hz, 2H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 12H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H)。

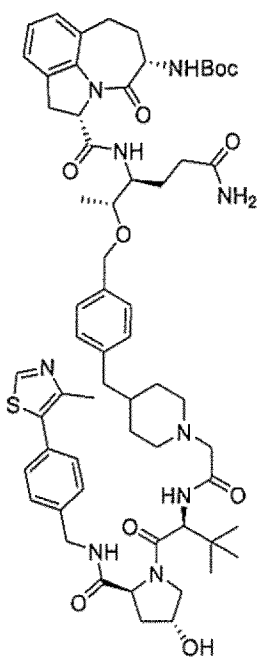
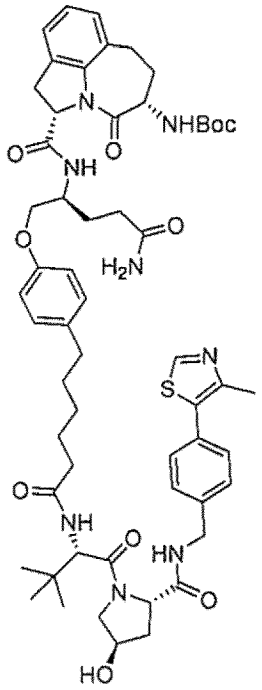
I80		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[4-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]乙基)哌啶-1-基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1132.90	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 15.1, 9.2 Hz, 1H), 7.52-7.39 (m, 5H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.11 (dd, *J* = 10.9, 3.4 Hz, 1H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.61-4.55 (m, 2H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.42-4.33 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.83 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 3.71-3.64 (m, 3H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 1H), 3.22-3.08 (m, 2H), 2.96 (dd, *J* = 16.7, 3.3 Hz, 1H), 2.67 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.37 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.31-2.15 (m, 4H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.85 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.73-1.57 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.44-1.29 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H)。
I81		*N*-[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]胺基甲酸第三丁酯	1071.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (q, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.13 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.50-4.32 (m, 6H), 4.26-4.18 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.53 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.36-3.32 (m, 3H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.33-2.30 (m, 1H), 2.22-1.99 (m, 4H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 7H), 1.37 (s, 9H), 1.24-1.20 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.72-0.69 (m, 1H), 0.61-0.53 (m, 1H)。

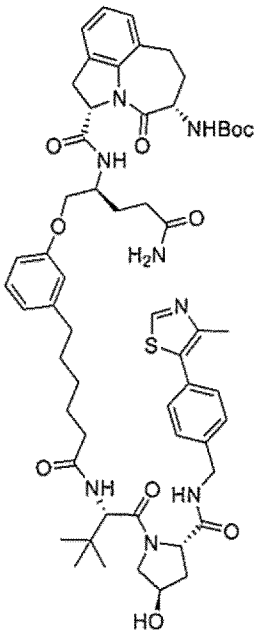
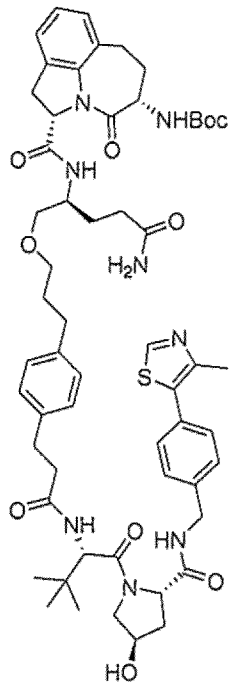
I82		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1199.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92-7.85 (m, 4H), 7.74 (q, J = 7.6, 7.2 Hz, 3H), 7.47-7.29 (m, 8H), 7.25-7.09 (m, 5H), 7.08-6.91 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 5.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 10.6, 2.9 Hz, 1H), 4.92 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 4.35-4.15 (m, 4H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.70-3.53 (m, 2H), 3.21-2.94 (m, 2H), 2.94-2.65 (m, 1H), 2.56 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.08 (s, 12H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.67-1.43 (m, 4H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)。
I83		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-([[4-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯基]甲基]胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1062.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.35 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 4H), 7.08 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.16-5.08 (m, 2H), 4.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.47-4.40 (m, 2H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 4H), 4.05 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.68-3.66 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H), 3.10-30.6 (m, 2H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28-2.17 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 6H), 1.93-1.91 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 0.95 (s, 9H)

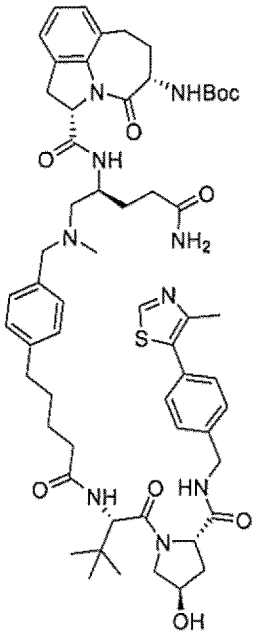
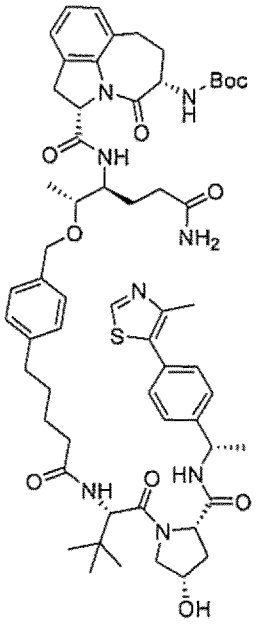
I84		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-([[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲基]胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1076.60	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.20-6.98 (m, 7H), 5.17 (dd, J = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 4.66-4.45 (m, 5H), 4.40-4.19 (m, 4H), 3.89 (s, 1H), 3.81 (dd, J = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.21-3.08 (m, 1H), 2.69-2.57 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.41-2.16 (m, 5H), 2.14-1.89 (m, 2H), 1.63 (s, 5H), 1.47 (s, 9H), 1.04 (s, 9H)
I85		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-([[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]甲基]胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1090.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (m, J = 6.1 Hz, 1H), 8.35 (m, J = 5.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.13-7.03 (m, 7H), 6.97-6.95 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.15-5.08 (m, 2H), 4.54 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.47-4.40 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.24-4.18 (m, 4H), 4.05-4.03 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.12-2.92 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.15-1.99 (m, 7H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.77-1.75 (m, 1H), 1.55-1.49 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.28-1.24 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)

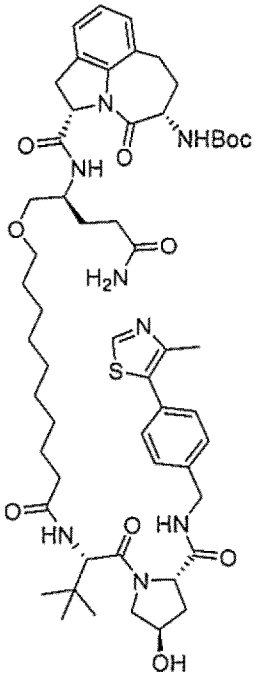
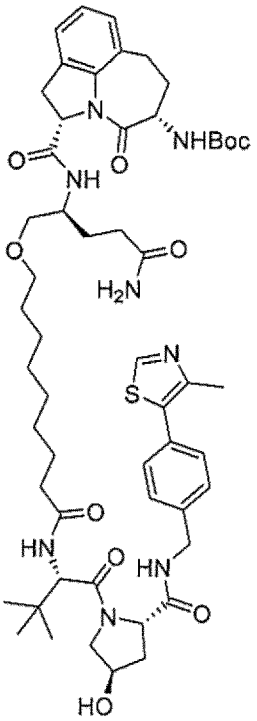
I86		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[3'-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲基)-[1,1'-聯苯]-4-基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1111.70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.59 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 3H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49-7.37 (m, 7H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.77 (s, 3H), 5.14-5.12 (m, 1H), 5.08 (dd, J = 10.7, 2.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.50-4.42 (m, 4H), 4.36 (s, 1H), 4.23 (dd, J = 15.9, 5.5 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.84-3.82 (m, 1H), 3.76 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.57-3.46 (m, 3H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.87 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.15-2.04 (m, 3H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.81-1.79 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)
I87		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[[(1*r*,3*r*)-3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]環丁基]甲基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1189.54	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.56 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 4H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.10-7.02 (m, 5H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.06 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.48-4.32 (m, 5H), 4.22 (dd, J = 15.9, 5.5 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.50-3.36 (m, 2H), 3.11-2.95 (m, 2H), 2.86 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 33.6, 7.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43-2.32 (m, 1H), 2.22-1.97 (m, 3H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.78 (q, J = 9.5 Hz, 2H), 1.56 (dd, J = 17.1, 8.1 Hz, 1H), 1.40-1.38 (m, 11H), 1.25-1.23 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)

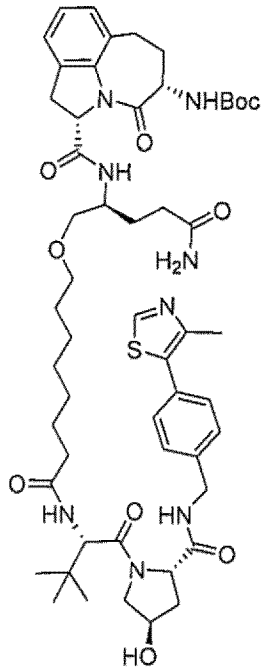
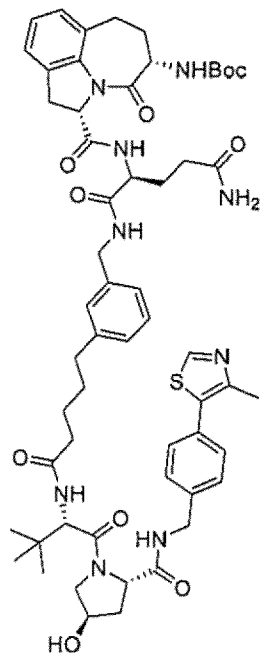
I88		N-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲基)環丁基]甲基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1103.39	不經進一步純化即用於下一步驟
I89		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲基)環丁基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1089.70	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 2H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.29-7.13 (m, 4H), 7.09 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.07-6.95 (m, 2H), 5.12 (dt, *J* = 10.5, 3.0 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.64-4.44 (m, 5H), 4.37 (dd, *J* = 15.5, 2.9 Hz, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.84 - 3.80 (m, 1H), 3.69-3.53 (m, 1H), 3.51-3.35 (m, 1H), 3.23-3.05 (m, 2H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.78-2.54 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.47-2.35 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 3H), 2.23-2.18 (m, 5H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.71 - 1.67 (m, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 1.06 (s, 9H)

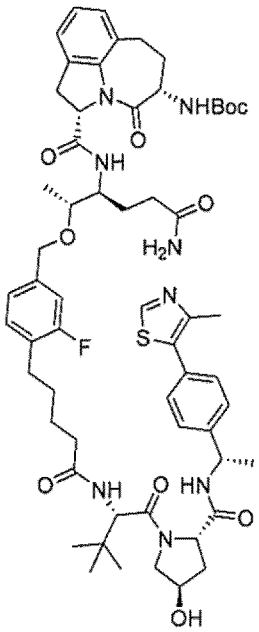
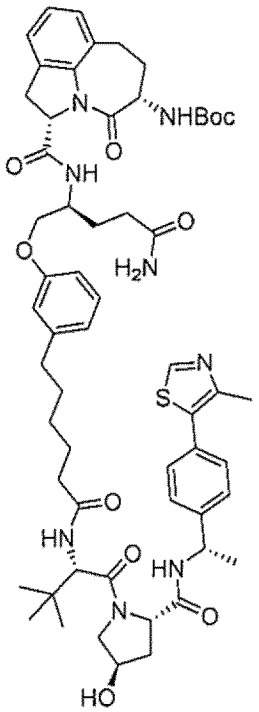
I90		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[[1-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲基)哌啶-4-基]甲基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1132.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.62 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.55-8.49 (m, 2H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.91-7.75 (m, 1H), 7.48-7.39 (m, 5H), 7.29-6.87 (m, 6H), 6.74 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.48-4.28 (m, 4H), 4.30-4.13 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.76-3.55 (m, 4H), 3.50-3.38 (m, 5H), 3.28-3.10 (m, 2H), 3.11-2.76 (m, 3H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.24 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.15-1.83 (m, 5H), 1.85-1.64 (m, 4H), 1.58-1.49 (m, 4H), 1.24-1.19 (m, 1H), 1.11-1.02 (m, 5H), 0.98 (s, 9H)。
I91		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1063.45	(400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 5H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86-6.78 (m, 2H), 6.75-6.72 (m, 1H), 5.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 10.7, 2.8 Hz, 1H), 4.61-4.15 (m, 5H), 4.06-3.81 (m, 4H), 3.71-3.62 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.18-2.95 (m, 2H), 2.92-2.77 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.30-1.96 (m, 8H), 1.96-1.44 (m, 8H), 1.39 (s, 9H), 1.26 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 0.93 (s, 9H)

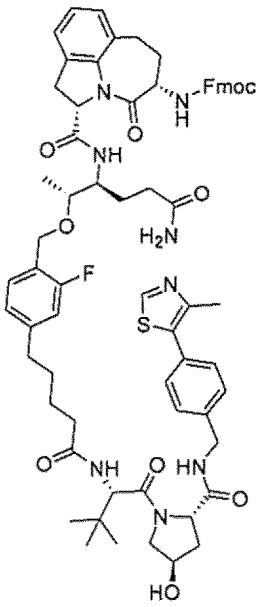
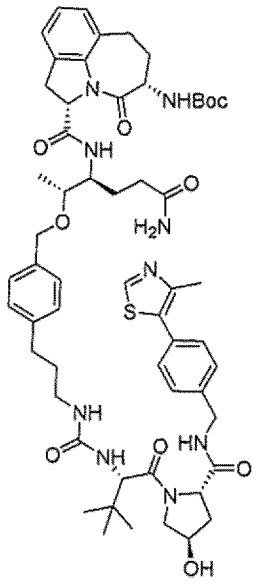
I92		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1063.74	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.55 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 8.9, 7.4 Hz, 1H), 7.12-7.01 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.77-6.71 (m, 4H), 5.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 10.6, 2.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.23 (dd, J = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 4.10-3.93 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 3H), 3.72-3.61 (m, 3H), 3.45-3.37 (m, 2H), 3.12-2.99 (m, 3H), 2.86 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.13 (q, J = 7.6, 7.1 Hz, 2H), 2.06-2.01 (m, 4H), 1.95-1.61 (m, 1H), 1.61-1.44 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.31-1.23 (m, 3H), 0.94 (s, 9H)
I93		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-[4-(2-[[(2*S*)-1-[(2S,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]乙基)苯基]丙氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1063.33	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.99-7.83 (m, 2H), 7.41 (q, J = 8.3 Hz, 5H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.16-7.00 (m, 7H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.06- 4.98 (m, 1H), 4.55 (dd, J = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.28-4.17 (m, 1H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.51-3.34 (m, 2H), 3.33-3.25 (m, 3H), 3.16-2.94 (m, 2H), 2.94- 2.71 (m, 2H), 2.71-2.55 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43- 2.31 (m, 1H), 2.16 -1.96 (m, 4H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 3H), 1.66- 1.48 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.89 (s, 9H)

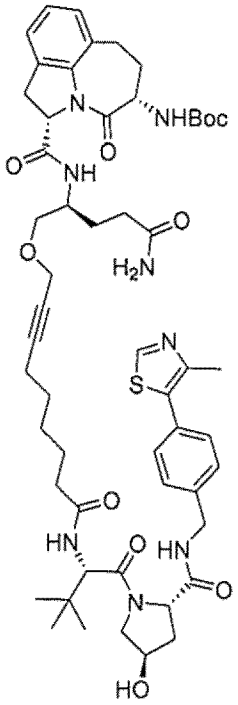
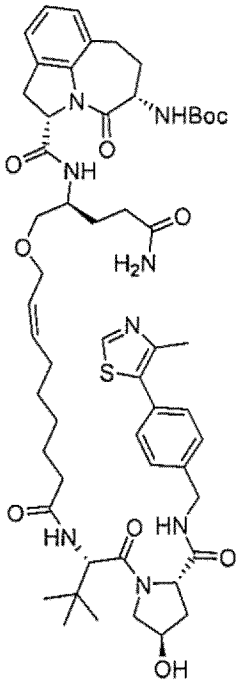
I94		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-([[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲基](甲基)胺基)丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1076.80	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 7.51-7.39 (m, 5H), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.15-7.00 (m, 5H), 5.17-5.09 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.62-4.47 (m, 4H), 4.36 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.30-4.16 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.91 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.59-3.37 (m, 3H), 3.24-3.03 (m, 4H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.37-2.05 (m, 9H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 7H), 1.47 (s, 9H), 1.05 (s, 9H)
I95		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1091.60	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 3H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (td, *J* = 15.1, 14.6, 7.9 Hz, 2H), 5.13 (dd, *J* = 10.9, 3.4 Hz, 1H), 5.05 - 5.01 (m, 1H), 4.57-4.43 (m, 3H), 4.37 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.04 - 4.00 (m, 1H), 3.68 (dd, *J* = 10.5, 3.7 Hz, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.47 (dd, *J* = 16.6, 10.9 Hz, 1H), 3.17-3.13 (m, 2H), 3.01 (dd, *J* = 16.5, 3.4 Hz, 1H), 2.66-2.62 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.44-2.26 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.07-2.03 (m, 7H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 5H), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H)

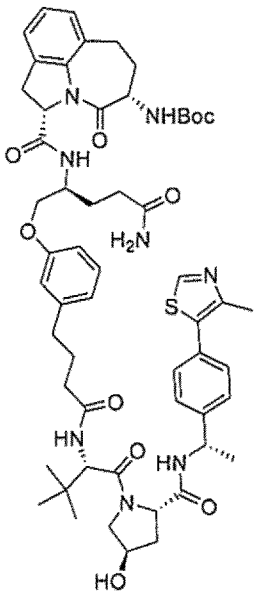
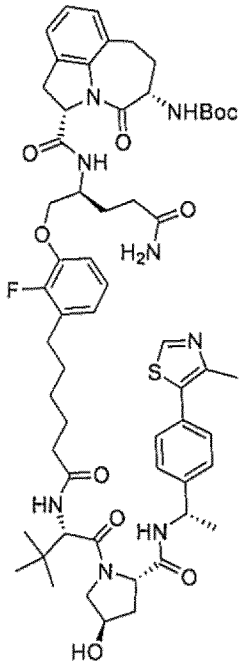
I96		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[(9-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]壬基)氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1043.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45-7.33 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 7.14-6.99 (m, 3H), 6.99-6.90 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.5 Hz, 1H), 4.09-3.95 (m, 1H), 3.83-3.71 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.31-3.30 (m, 4H), 3.29-3.24 (m, 2H), 3.15-2.94 (m, 2H), 2.87 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.17-1.96 (m, 5H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.79-1.41 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.28-1.22 (m, 14H), 0.94 (s, 9H)
I97		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[(8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]辛基)氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1029.60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.95-7.77 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 6.96 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74-6.65 (m, 1H), 5.14-5.12 (m, 1H), 5.01 (dd, J = 10.7, 2.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.49-4.40 (m, 2H), 4.36-4.32 (m, 2H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.79-2.75 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.51-3.41 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.15-2.96 (m, 2H), 2.92-2.79 (m, 1H), 2.45 (s, 4H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 8H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.59-1.42 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 0.94 (s, 9H)。

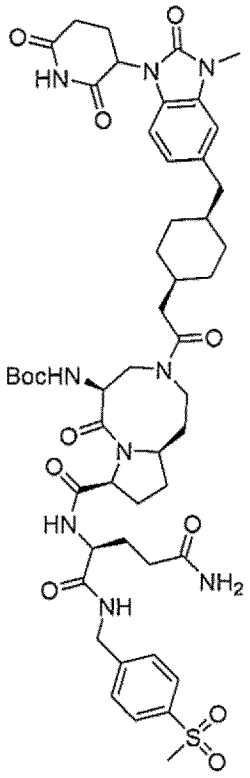
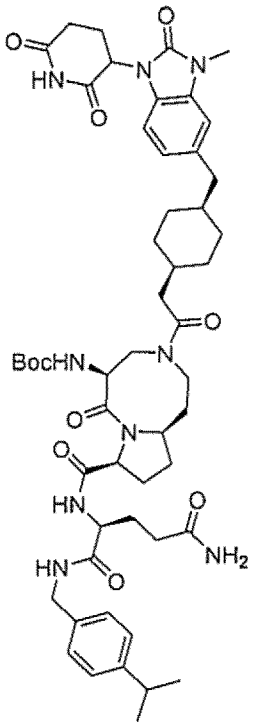
I98		((3*S*,6*S*)-6-(((*S*)-5-胺基-1-((8-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苯甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)-8-側氧基辛基)氧基)-5-側氧基戊-2-基)胺甲醯基)-4-側氧基-1,2,3,4,6,7-六氫氮呼并[3,2,1-hi]吲哚-3-基)胺基甲酸第三丁酯	1014.80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.48-7.35 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 3H), 6.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.12 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.49-4.39 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 4.04 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.65 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 2H), 3.11-2.96 (m, 2H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.12-2.04 (m, 10H), 1.99-1.85 (m, 1H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.49-1.43 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.29-1.21 (m, 7H), 0.94 (s, 9H)
I99		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-([[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲基]胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1076.61	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 6H), 6.96 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.17-5.07 (m, 2H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.47-4.39 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.27-4.18 (m, 4H), 4.10-3.99 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 2H), 3.41 (dd, J = 16.8, 10.9 Hz, 1H), 3.14 -2.92 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.37-2.22 (m, 1H), 2.19-1.97 (m, 7H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 0.94 (s, 9H)

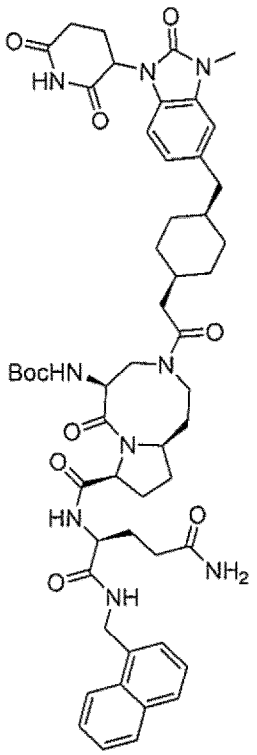
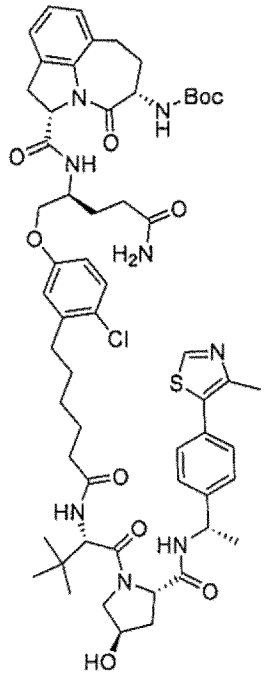
I100		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[3-氟-4-(4-[[(2*S*)-1-[(2S,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1109.75	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 13.7, 9.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.12-6.99 (m, 5H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.12-5.02 (m, 2H), 4.92 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 6.7, 5.4 Hz, 3H), 4.28 (s, 1H), 4.04 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.48 - 3.44 (m, 1H), 3.07 (s, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.19-2.07 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 6H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 6H), 1.40-1.36 (m, 12H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)
I101		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1077.80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 21.9, 8.0 Hz, 3H), 6.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 3H), 5.13-5.08 (m, 1H), 5.03 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.93 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.41 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.17-2.95 (m, 3H), 2.85 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.20-1.93 (m, 4H), 1.90-1.46 (m, 7H), 1.39 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.31-1.22 (m, 3H), 0.93 (s, 9H)

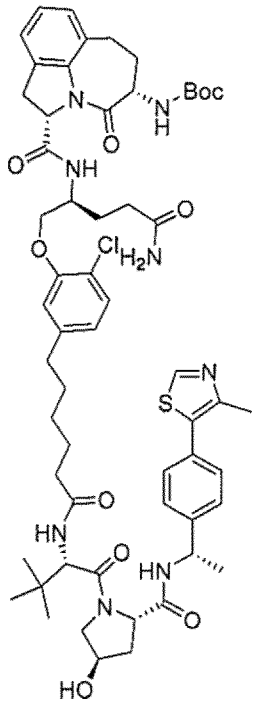
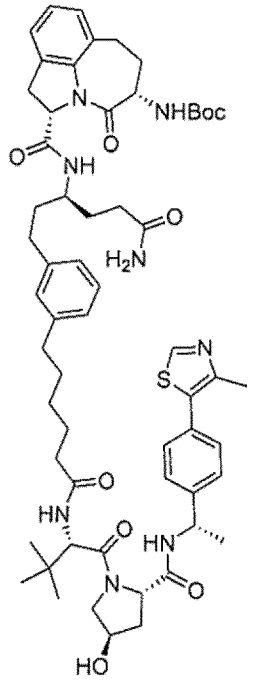
I102		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[2-氟-4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1217.47	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.55 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.94-7.80 (m, 4H), 7.74 (q, J = 8.0, 7.5 Hz, 3H), 7.45-7.39 (m, 5H), 7.35 (dd, J = 14.2, 6.8 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08-6.91 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 5.15-5.01 (m, 2H), 4.62-4.08 (m, 11H), 3.83-3.60 (m, 3H), 3.52-3.36 (m, 2H), 3.20-2.97 (m, 2H), 2.84 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.57 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.20-1.96 (m, 6H), 1.95-1.69 (m, 1H), 1.57-1.49 (m, 6H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)
I103		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]胺基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1078.85	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.58 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.26-7.01 (m, 9H), 6.96 (dd, J = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 6.70-6.66 (m, 1H), 6.23-6.10 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 5.06 (dd, J = 10.7, 2.8 Hz, 1H), 4.48-4.31 (m, 5H), 4.22 (dd, J = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.69-3.64 (m, 3H), 3.53-3.35 (m, 4H), 3.15-2.97 (m, 2H), 2.85 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.56 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 11.8 Hz, 7H), 1.93-1.89 (m, 4.6 Hz, 1H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 0.93 (s, 9H)

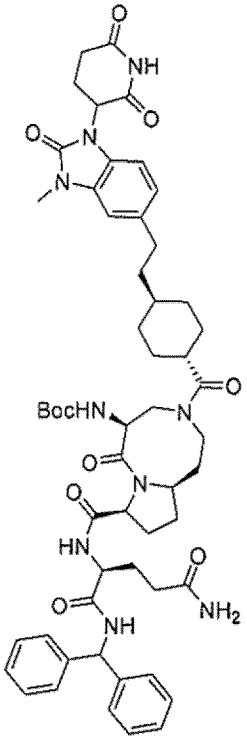
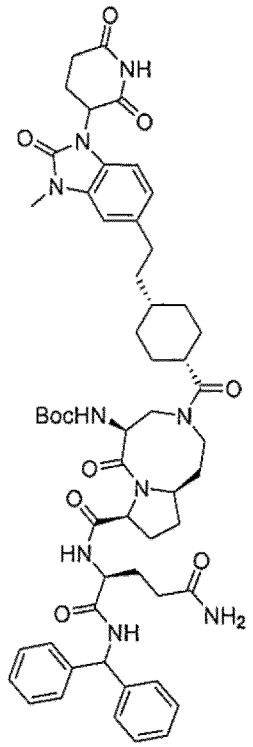
I104		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[(8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]辛-2-炔-1-基)氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1025.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.55 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 9.0, 3.8 Hz, 2H), 7.45-7.36 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 7.09-7.04 (m, 3H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.12 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 10.7, 2.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.48-4.40 (m, 2H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.23 (dd, J = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.72-3.59 (m, 2H), 3.44-3.42 (m, 1H), 3.15-2.93 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.23-2.18 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 10H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.81-1.66 (m, 1H), 1.63-1.42 (m, 2H), 1.41-1.37 (m, 12H), 0.94 (s, 9H)。
I105		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[[(2*Z*)-8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]辛-2-烯-1-基]氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	[(M + Na)]$^+$ = 1049.85	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.13-7.01 (m, 3H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.53-5.41 (m, 1H), 5.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.14-5.00 (m, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.6 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.28 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.27-2.24 (m, 1H), 2.12 (dd, J = 8.3, 6.2 Hz, 1H), 2.07-1.95 (m, 6H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.70 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 1.57-1.44 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.30-1.21 (m, 4H), 0.94 (s, 9H)

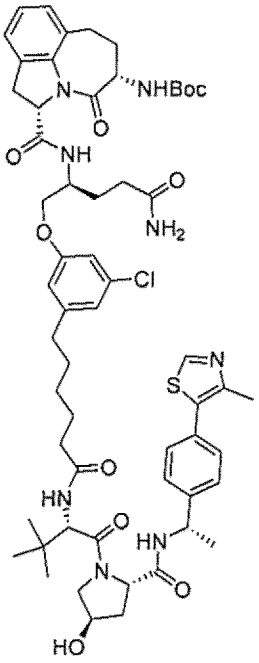
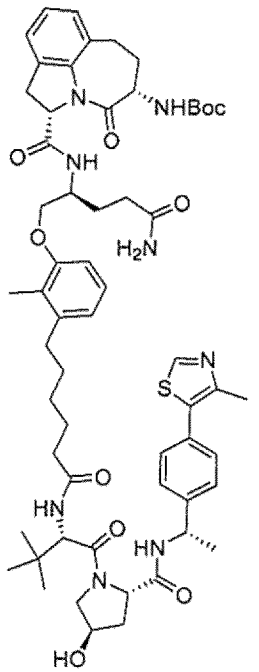
I106		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1049.80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 7.00-6.91 (m, 1H), 6.80-6.71 (m, 4H), 5.10 (s, 1H), 5.04 (dd, J = 10.7, 2.8 Hz, 1H), 4.93 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.97-3.87 (m, 2H), 3.62 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.42 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 3.04 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 2.88-2.86 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.26 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 2H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.86-1.66 (m, 2H), 1.42-1.37 (m, 18H), 1.34-1.23 (m, 3H), 0.95 (s, 9H)
I107		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1095.34	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06-6.96 (m, 4H), 6.99-6.91 (m, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.10 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.47-4.32 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.07-3.90 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.12-2.96 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 5H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 4H), 1.59-1.44 (m, 1H), 1.40-1.36 (m, 12H), 1.34-1.21 (m, 2H), 1.08-1.05 (m, 1H), 0.93 (s, 9H)

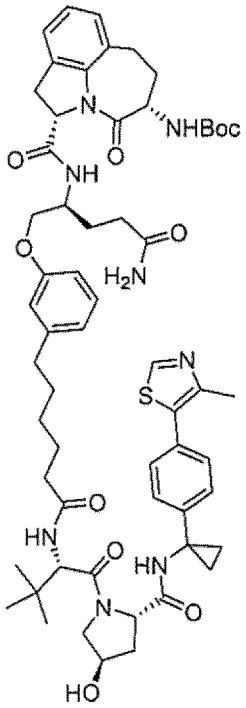
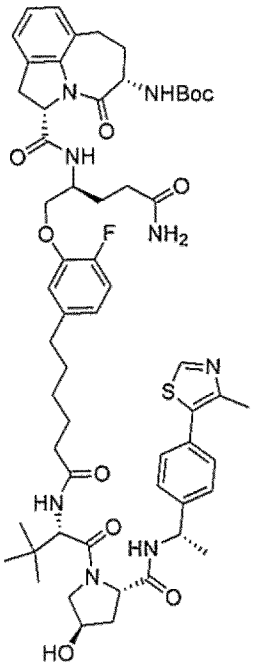
I108		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1018.75	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.49 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.96-7.74 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.7, 4.4 Hz, 2H), 6.86-6.72 (m, 2H), 6.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.52-4.34 (m, 3H), 4.30-3.96 (m, 2H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.01 (td, *J* = 6.7, 3.9 Hz, 3H), 2.93-2.82 (m, 2H), 2.76-2.55 (m, 4H), 2.44-2.30 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 2H), 2.05-1.88 (m, 4H), 1.86-1.57 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.48-1.30 (m, 8H)
I109		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[(4-異丙基苯基)甲基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	982.50	(300 MHz, DMSO-d_6) *δ* 11.09 (s, 1H), 8.31 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27-7.12 (m, 5H), 7.00 (dd, *J* = 8.6, 5.5 Hz, 2H), 6.93 -6.68 (m, 2H), 6.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.55-3.96 (m, 6H), 3.88-3.68 (m, 3H), 3.35-3.32 (m, 7H), 3.23-3.08 (m, 1H), 3.01-2.80 (m, 2H), 2.80-2.55 (m, 6H), 2.47-2.27 (m, 1H), 2.27-2.10 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.86-1.58 (m, 1H), 1.58-1.24 (m, 17H), 1.18 (dd, *J* = 6.9, 4.1 Hz, 6H)

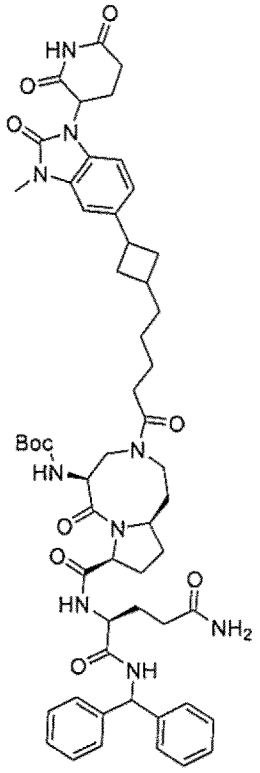
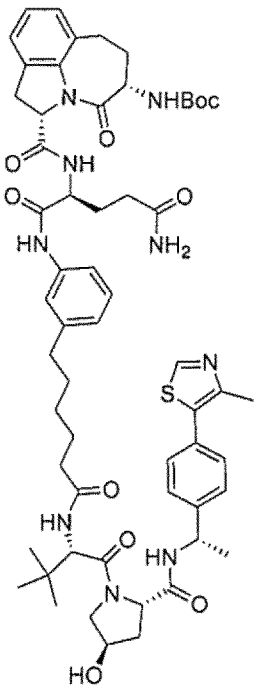
I110		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[(萘-1-基甲基)胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	990.75	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.38 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.10-7.99 (m, 1H), 7.99 -7.88 (m, 1H), 7.84 (q, J = 4.0, 3.2 Hz, 1H), 7.60-7.49 (m, 2H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.04-6.90 (m, 2H), 6.82 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.40 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 4.25 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.21-3.91 (m, 2H), 3.86-3.65 (m, 2H), 3.52 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.22-2.80 (m, 4H), 2.76-2.54 (m, 4H), 2.47-2.21 (m, 2H), 2.21-1.85 (m, 12H), 1.85-1.54 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.35 (m, 2H)
I111		*N*-[(11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[4-氯-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1111.80	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, J = 8.3 Hz, 4H), 7.34 - 7.18 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 3H),6.94 (d, J = 8.0, 6.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.11-4.97 (m, 2H), 4.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 8.0 Hz,1H), 4.30-4.24 (m, 5H), 4.03 (s, 1H), 3.97-3.87 (m, 3H), 3.63--3.57 (m, 3H), 3.03-3.01 (m, 3H), 2.82 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.86-1.63 (m, 2H), 1.52 -1.50 (m, 3H), 1.38-1.35 (m, 11H), 1.35-1.31 (m, 3H), 1.28-1.24 (m, 3H), 0.92 (s, 9H)

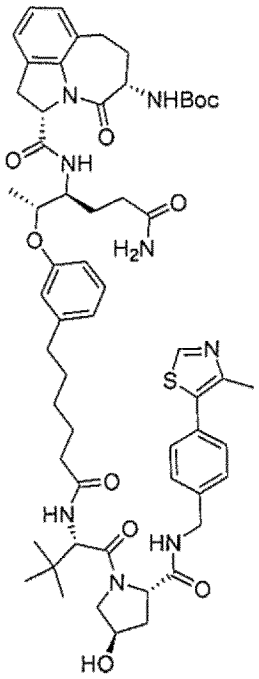
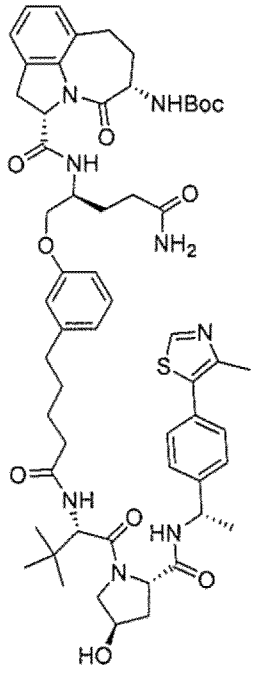
I112		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1111.80	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03-8.97 (m, 2H), 8.42-8.34 (m, 1H), 7.85-7.71 (m, 1H), 7.50-7.35 (m, 5H), 7.37-7.21 (m, 2H), 7.08-6.96 (m, 4H), 6.84-6.72 (m, 2H), 4.44-4.42 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 3H), 3.65-3.59 (m, 3H), 3.42-3.25 (m, 10H), 2.50-2.44 (m, 5H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 4H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 1.32-1.23 (m, 4H), 0.90 (s, 9H)
I113		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*R*)-1-胺甲醯基-5-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1075.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91-7.76 (m, 2H), 7.49-7.36 (m, 4H), 7.29-7.02 (m, 5H), 7.02-6.92 (m, 4H), 6.69 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.13-4.86 (m, 3H), 4.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.68-3.56 (m, 4H), 3.55-3.41 (m, 1H), 3.12-2.93 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 2H), 2.16-1.98 (m, 10H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.75-1.44 (m, 4H), 1.42-1.35 (m, 12H), 1.33-1.19 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)

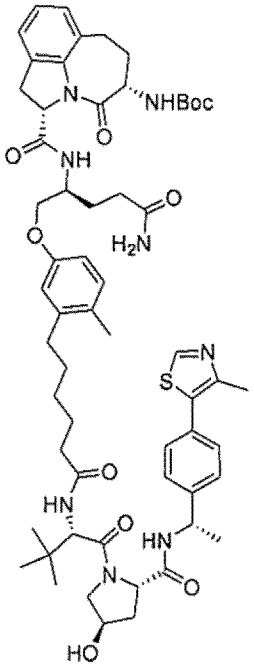
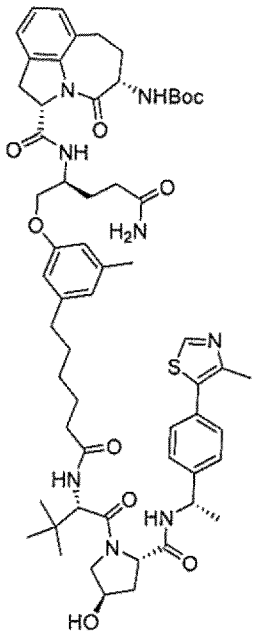
I114		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[(1*r*,4*r*)-4-[2-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]乙基]環己羰基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1016.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.22-8.12 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 3H), 7.29 (td, *J* = 7.3, 5.8, 3.5 Hz, 5H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.04-6.91 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.43-4.29 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.78 (dt, J = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.78-2.59 (m, 4H), 2.22-2.05 (m, 2H), 2.05-1.55 (m, 11H), 1.53-1.46 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.37-1.19 (m, 4H), 1.07-1.02 (m, 4H)
I115		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[(1*s*,4*s*)-4-[2-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]乙基]環己羰基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1016.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 11H), 7.20 (s, 1H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.36 (dd, *J* = 19.1, 9.5 Hz, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.72 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.21 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.96-2.84 (m, 2H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.61 (s, 4H), 2.10 (d, *J* = 11.9 Hz, 4H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.62-1.58 (m, 14H), 1.39 (s, 9H)

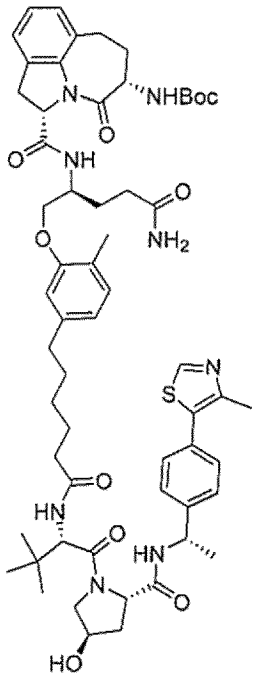
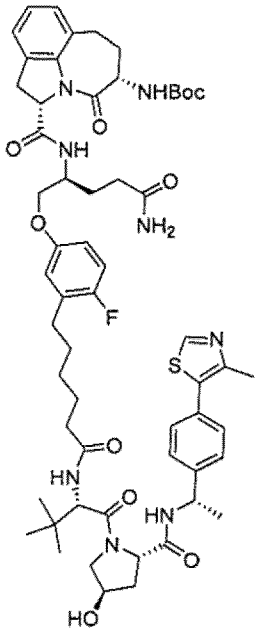
I116		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-氯-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1111.35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 5H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.00-6.91 (m, 1H), 6.87-6.78 (m, 2H), 6.76-6.69 (m, 2H), 5.10 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.07-4.99 (m, 1H), 4.98- 4.87 (m, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.99-3.86 (m, 3H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.13-3.97 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.19-1.95 (m, 7H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.38-1.36 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 4H), 0.94 (s, 9H)
I117		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-2-甲基苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1091.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.16-6.92 (m, 7H), 6.78-6.68 (m, 3H), 5.14-5.00 (m, 2H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.92-3.83 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.13-2.97 (m, 2H), 2.86 (dd, J = 16.9, 2.8 Hz, 1H), 2.55-2.53 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.92-1.67 (m, 2H), 1.63-1.43 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.33-1.19 (m, 4H), 0.94 (s, 9H), 0.90-0.80 (m, 7H)

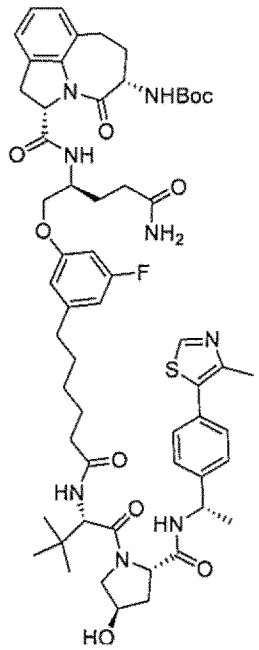
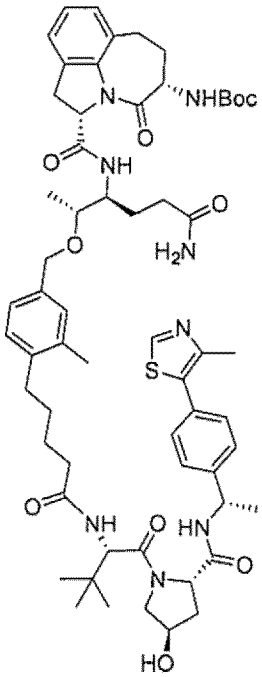
I118		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1090.85	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 4H), 7.25-7.13 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 3H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 17.3, 7.2 Hz, 4H), 5.12 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.06 - 5.02 (m, 1H), 4.55 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.41-4.37 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.89 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.86 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.31-2.27 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.34-1.23 (m, 5H), 1.21-1.12 (m, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.91-0.80 (m, 6H)
I119		*N*-[(11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1095.25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.13-6.88 (m, 7H), 6.72 (s, 1H), 5.11-4.98 (m, 1H), 4.97-4.86 (m, 1H), 4.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.01-3.97 (m, 5H), 3.60 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.13-2.09 (m, 3H), 2.04-2.00 (m, 3H), 1.53-1.49 (m, 5H), 1.37-1.31 (m, 13H), 1.24-1.20 (m, 6H), 0.92 (s, 9H)

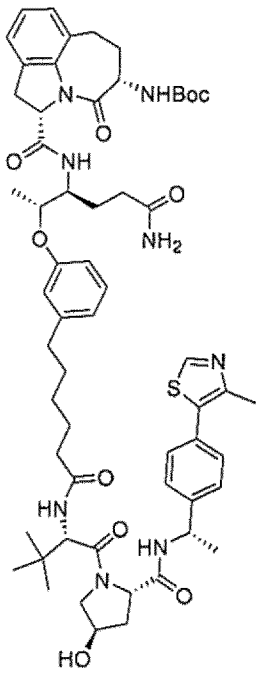
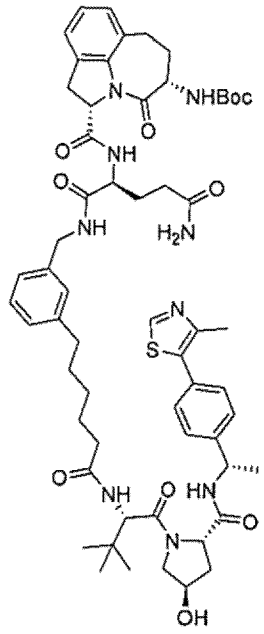
I120		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1S)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-(5-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環丁基]戊醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1016.40	(400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.34-8.49 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.00-6.66 (m, 5H), 6.41 (s, 1H), 6.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.90-5.48 (m, 3H), 5.26-5.19 (m, 2H), 4.90-4.12 (m, 7H), 4.05-3.88 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.41-3.31 (m, 2H), 3.20-3.04 (m, 3H), 2.98-2.60 (m, 4H), 2.55-2.45 (m, 3H), 2.38- 1.79 (m, 10H), 1.46 (s, 9H), 1.45-1.19 (m, 6H)
I121		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1090.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 15.7, 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 7H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.13-6.98 (m, 3H), 6.98-6.82 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.18-5.02 (m, 2H), 5.01-4.83 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.33-4.26 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.51-3.35 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.08-2.95 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.31-1.72 (m, 9H), 1.59-1.45 (m, 3H), 1.38 (s, 11H), 1.36 (s, 2H), 1.32-1.19 (m, 2H), 0.92 (s, 9H)

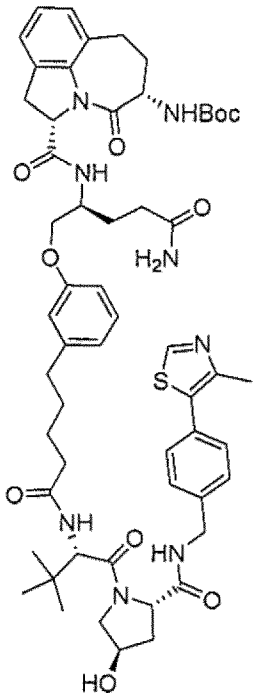
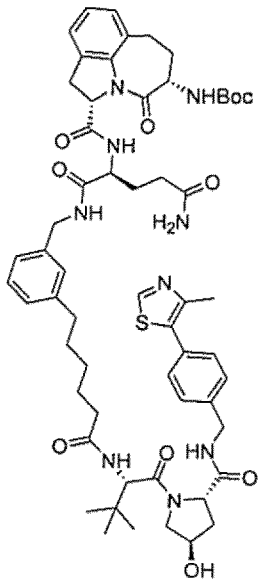
I122		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1077.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 25.3, 9.1 Hz, 2H), 7.49-7.34 (m, 5H), 7.25-6.89 (m, 7H), 6.81-6.63 (m, 5H), 5.14 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.11-5.01 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.50-4.32 (m, 4H), 4.24 (dd, *J* = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.79 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.36-2.20 (m, 1H), 2.16-1.86 (m, 9H), 1.64-1.50 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.31-1.26 (m, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)
I123		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1063.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.41-7.29 (m, 2H), 7.26-7.02 (m, 5H), 6.96 (dd, *J* = 7.9, 7.0 Hz, 1H), 6.80 -6.69 (m, 4H), 5.10 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.92 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.07-3.95 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.12-2.97 (m, 1H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31-2.27 (m, 1H), 2.18-1.97 (m, 4H), 1.88-1.64 (m, 3H), 1.55-1.51 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.39-1.35 (m, 1H), 1.28-1.24 (m, 3H), 0.94 (s, 9H)

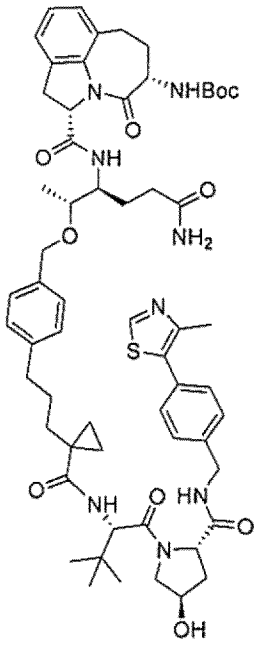
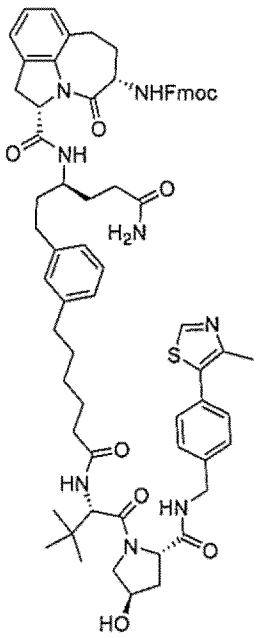
I124		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-4-甲基苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1091.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H),7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 13.9, 7.9 Hz, 3H), 6.96 (dd, J = 8.0, 6.9 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.70-6.60 (m, 1H), 5.10-5.08 (m, 1H), 5.03-5.01 (m, 1H), 4.9-4.90 (m, 1H), 4.53-4.51 (m, 1H), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.96-3.94 (m, 2H), 3.91-3.79 (m, 2H), 3.6-3.58 (m, 2H), 3.41-3.38 (m, 1H), 3.16-2.97 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.28-2.26 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 3H), 2.12-2.10 (m, 3H), 2.03-1.87 (m, 4H), 1.80-1.78 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.62-1.43 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.37-1.35 (m, 2H), 1.32-1.30 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)
I125		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-5-甲基苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1091.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.10(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.1, 6.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.53 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 5.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 10.7, 2.7Hz, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.96-3.81(m, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 1H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.16-2.02 (m, 4H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.59-1.44 (m, 4H), 1.43-1.35 (m, 14H), 1.32-1.21 (m, 7H), 0.94 (s, 9H), 0.88-0.83 (m, 3H)

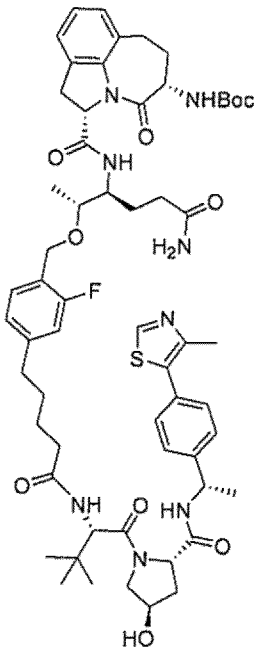
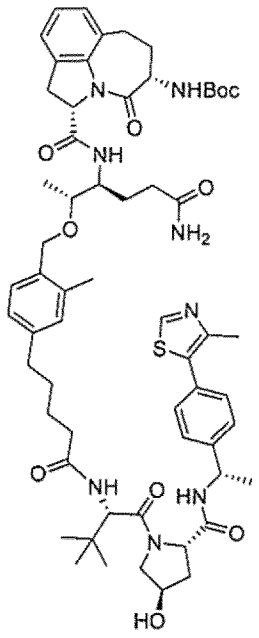
I126		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-2-甲基苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1091.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.75-6.70 (m, 2H), 6.65 (d, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 5.12-5.01 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.52 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.33-4.25 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.90-2.81 (m,1H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.19 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 6H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 3H), 1.42-1.36 (m, 12H), 1.29-1.24 (m, 4H), 0.93 (s, 9H),0.89-0.86 (m, 3H), 0.85-0.84 (m, 2H)
I127		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[4-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1095.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47-.41 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.13-7.03 (m, 2H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 6.2, 3.1 Hz, 1H), 6.80-6.72 (m, 2H), 5.10 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.05 - 5.02 (m, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.99-3.93 (m, 2H), 3.87 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.17-1.96 (m, 5H), 1.81 -1.77 (m, 1H), 1.71-1.67 (m, 1H), 1.57-1.44 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.31-1.23 (m, 6H), 0.93 (s, 9H)

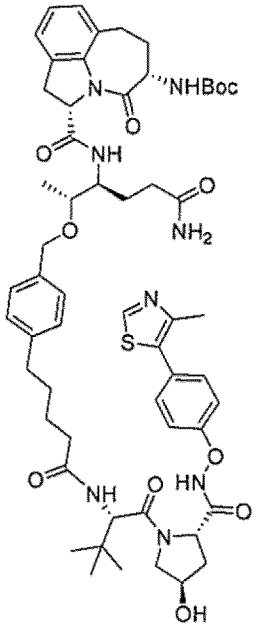
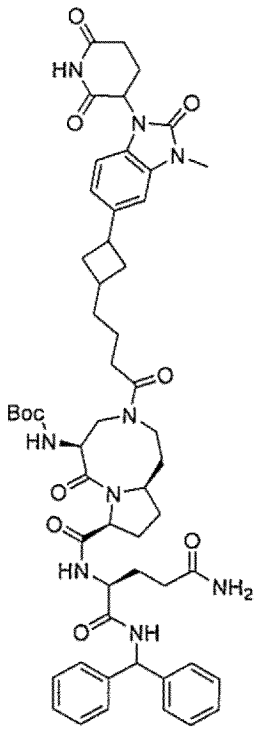
I128		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-氟-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1095.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 21.2, 7.8 Hz, 3H), 6.96 (dd, *J* = 7.9, 6.9 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.65 - 6.57 (m, 3H), 5.10 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.07-3.87 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.07 (s, 2H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.85 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.14-2.10 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 4H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.71-1.67 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.40-1.36 (m, 12H), 1.27-1.23 (m, 5H), 0.93 (s, 9H)
I129		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)-3-甲基苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1105.65	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.41 (q, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.23-6.88 (m, 9H), 6.69 (s, 1H), 5.14-5.00 (m, 2H), 4.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.46-4.33 (m, 3H), 4.28 (s, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.84 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.10-1.97 (m, 6H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.61-1.46 (m, 3H), 1.39-1.34 (m, 16H), 1.07 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)

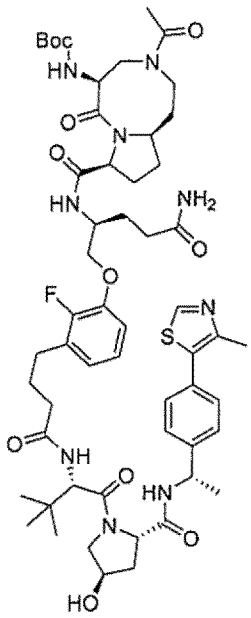
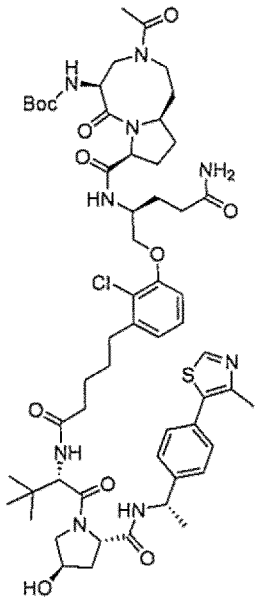
I130		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1091.85	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 4H), 7.24-6.90 (m, 10H), 6.78-6.63 (m, 4H), 5.15-5.04 (m, 3H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.47-4.33 (m, 2H), 4.33-4.25 (m, 1H), 4.14-3.98 (m, 2H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.14-2.99 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.17-1.72 (m, 9H), 1.70-1.45 (m, 5H), 1.40 (s, 9H), 1.31-1.20 (m, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)
I131		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-([[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]甲基]胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1104.65	(400 MHz, 甲醇-d_4) *δ* 8.89 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15-7.06 (m, 6H), 7.04-6.99 (m, 1H),5.18 (dd, *J* = 10.8, 3.4 Hz, 1H), 5.02 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 4.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz,1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.18 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.10 (dd, *J* = 16.8, 3.4 Hz, 1H), 2.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.29-2.18 (m, 5H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 4H), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.31 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.04 (s, 9H)

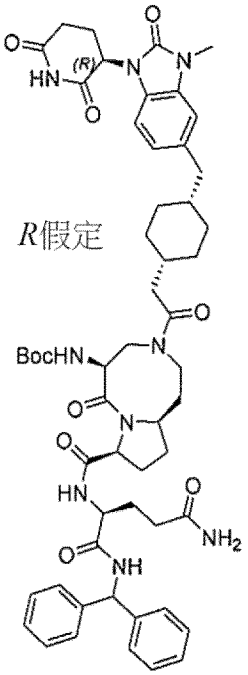
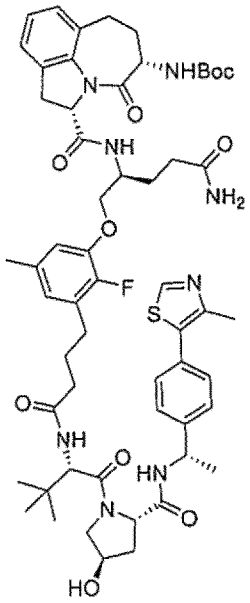
I132		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2S,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1049.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (q, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.9, 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.79-6.69 (m, 5H), 5.13 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 10.7, 2.8 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.22 (dd, *J* = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 4.07-3.93 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 2H), 3.15-2.96 (m, 2H), 2.85 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.57-2.53 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.20-1.98 (m, 6H), 1.95-1.76 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 0.94 (s, 9H)
I133		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-([[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]甲基]胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1090.65	(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.89 (s, 1H), 7.53-7.39 (m, 5H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 4H), 7.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 10.9, 3.4 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.63- 4.55 (m, 2H), 4.54-4.50 (m, 2H), 4.45-4.38 (m, 2H), 4.36 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 4.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.51-.378 (m, 1H), 3.25-3.05 (m, 2H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.40-2.17 (m, 7H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.97-1.75 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.39- 1.24 (m, 2H), 1.04 (s, 9H)。

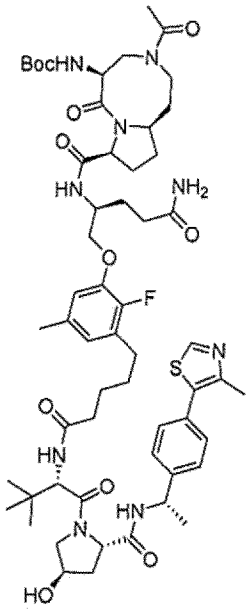
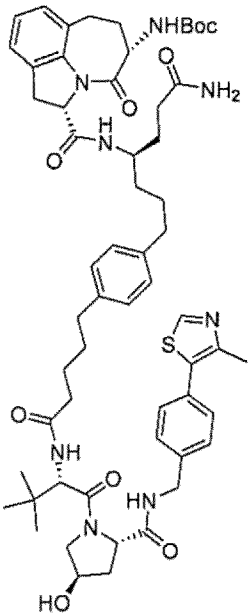
I134		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(1-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]環丙基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1103.50	(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.90 (s, 1H), 7.53-7.40 (m, 4H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J* = 12.3, 7.2 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.94 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 10.9, 3.4 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.64-4.55 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.48 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 4.35 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.87 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 11.1, 3.8 Hz, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.13 (dd, *J* = 23.3, 17.8 Hz, 1H), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.33-2.16 (m, 4H), 2.09 (ddt, *J* = 13.8, 9.1, 4.5 Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.84-1.77 (m, 3H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.52-1.49 (m, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.31 (s, 1H), 1.21-1.09 (m, 4H), 1.03 (s, 9H), 0.65 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H)
I135		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*R*)-1-胺甲醯基-5-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(3-甲基噻吩-2-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-芴-9-基甲酯	1183.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.57 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.93-7.86 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (q, *J* = 9.0, 8.3 Hz, 3H), 7.45-7.38 (m, 6H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 7.13 (q, *J* = 7.5, 7.0 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 6.71 (s, 1H), 5.06-4.99 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.48-4.40 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.31-4.09 (m, 5H), 3.70-3.62 (m, 3H), 3.55-3.44 (m, 3H), 3.17-2.86 (m, 3H), 2.57 (d, *J* = 25.3 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.12 (d, *J* = 9.5 Hz, 3H), 2.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.64 (d, *J* = 17.5 Hz, 3H), 1.60-1.44 (m, 5H), 1.32-1.21 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)

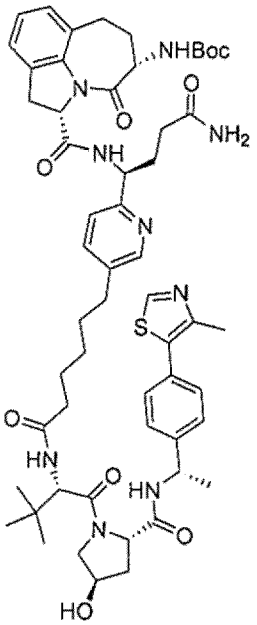
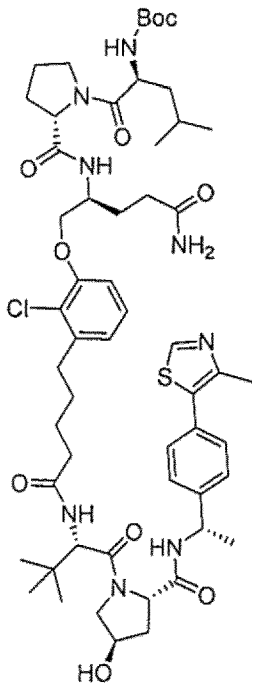
I136		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[2-氟-4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1109.65	粗物質不經進一步純化即用於下一步驟
I137		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)-2-甲基苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1105.45	(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.89 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 3H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.12(dd, J = 10.9, 3.4 Hz, 1H), 5.02 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.61-4.53 (m, 2H), 4.49-4.43 (m, 2H), 4.28-4.21 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.89 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 6.3, 4.6 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 16.7, 11.0 Hz, 1H), 3.18-3.11 (m, 2H), 3.02 (dd, J = 16.6, 3.4 Hz, 1H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.33-2.30(m, 4H), 2.28 (td, J = 5.3, 3.4 Hz, 3H), 2.25-2.16 (m, 3H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 4H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H)

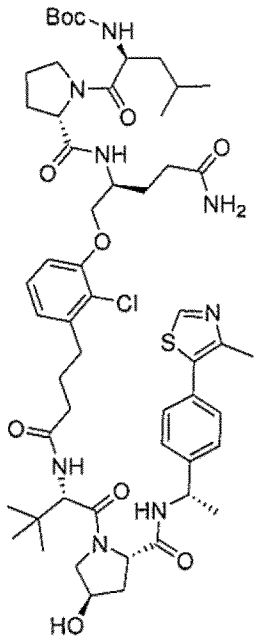
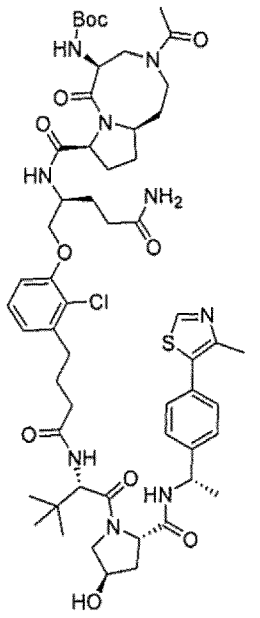
I138		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1079.53	(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.89 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.12-6.99 (m, 3H), 5.13 (dd, J = 10.9, 3.4 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.55 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 8.3, 3.5 Hz, 1H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 11.0, 3.7 Hz, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H),3.51-3.43 (m, 1H), 3.16 (d, J = 22.1 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 16.6, 3.4 Hz, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.39-2.24 (m, 5H), 2.24-2.14 (m, 3H), 2.02 (dd, J = 13.8, 7.8 Hz, 1H), 1.67 (s, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.31 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H)
I139		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-(4-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環丁基]丁醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啅-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1002.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41-7.18 (m, 11H), 7.11-7.07 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.39-5.30 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 2H), 4.12-3.98 (m, 1H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 3H), 3.33-3.28 (m, 3 H), 3.17-2.99 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.78-2.58 (m, 3H), 2.46-2.43 (m, 2H), 2.39-2.18 (m, 3H), 2.17-1.87 (m, 6H), 1.85-1.42 (m, 8H), 1.42-1.33 (m, 10H)。

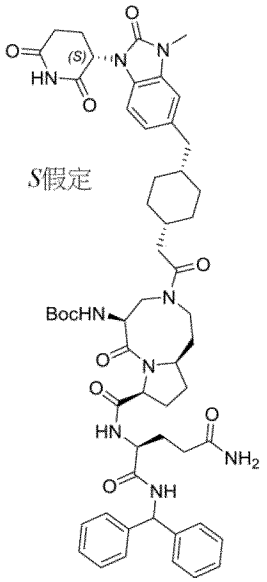
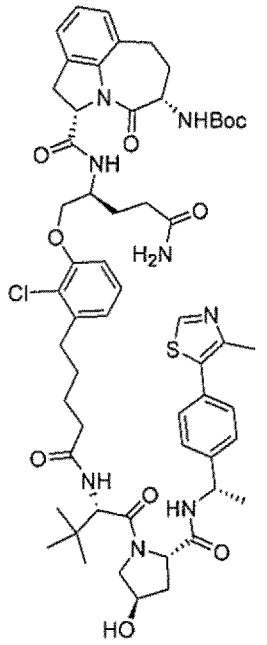
I140		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-8-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1090.55	(400 MHz, CD3OD) δ 8.92-8.89 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 4H), 7.04-6.92 (m, 2H), 6.86-6.81 (m, 1H), 5.03-5.01 (m, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.46-4.39 (m, 2H), 4.28-4.24 (m, 2H), 4.07-4.05 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.90 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.84-3.74 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 2H), 2.69-2.67 (m, 2H), 2.45-4.42 (m, 2H), 2.36-4.32 (m, 3H), 2.26-2.17 (m, 6H), 2.12-2.06 (m, 3H), 2.02-1.84 (m, 7H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.07 (s, 9H)
I141		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-8-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1120.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.48-7.30 (m, 4H), 7.24-7.15 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.68-6.58 (m, 1H), 5.11 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.93 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.56-4.37 (m, 3H), 4.37-4.27 (m, 2H), 4.20 (d, *J* = 23.5 Hz, 2H), 4.07 (s, 1H), 4.03-3.09 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.70-3.56 (m, 4H), 3.32 (s, 1H), 3.21-3.17 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 3H), 2.08 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.91-1.74 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.57-1.43 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.33-1.22 (m, 2H), 1.19-1.07 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)

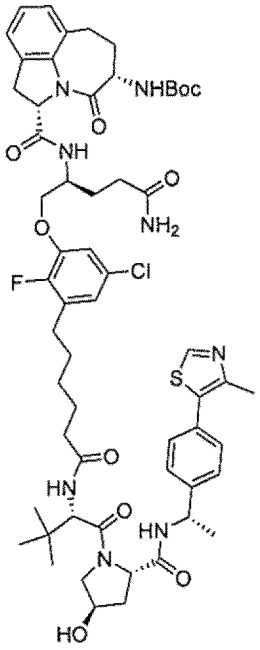
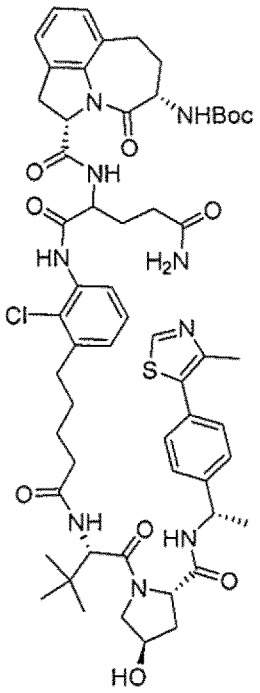
I142		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1016.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.29-8.14 (m, 1H), 7.43-7.16 (m, 11H), 7.06-6.92 (m, 2H), 6.89-6.68 (m, 2H), 6.47 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.49-4.22 (m, 3H), 4.14-3.97 (m, 6H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.21-3.05 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.78-2.55 (m, 5H), 2.47-2.26 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 5H), 2.04-1.87 (m, 1H), 1.87-1.51 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.43-1.30 (m, 8H)
I143		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)-5-甲基苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1081.50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.11-6.99 (m, 3H), 6.94 (dd, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.64-6.56 (m, 1H), 5.15-4.98 (m, 2H), 4.91 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.09-3.86 (m, 4H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.49-3.37 (m, 2H), 3.17-2.93 (m, 3H), 2.85 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.20-2.09 (m, 4H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.87-1.60 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 0.94 (s, 9H)

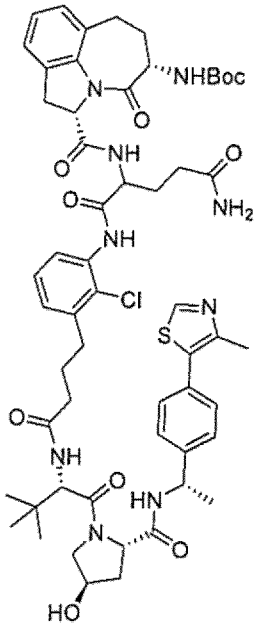
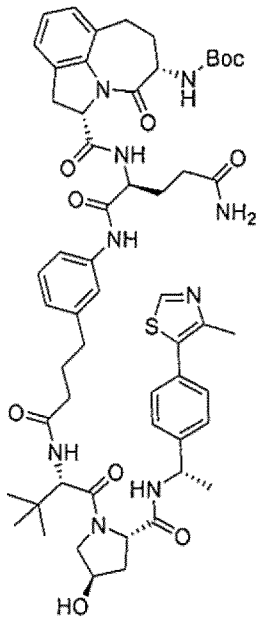
I144		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-8-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)-5-甲基苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啐-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1118.60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04-7.93 (m, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.40 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.17 (s, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 10.9, 6.5 Hz, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.91 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 4.55-4.36 (m, 3H), 4.35-4.24 (m, 2H), 4.21-4.09 (m, 1H), 4.07-3.80 (m, 4H), 3.72-3.51 (m, 4H), 3.37-3.26 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.20-2.09 (m, 4H), 2.04-1.91 (m, 3H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.74-1.56 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)
I145		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*R*)-1-胺甲醯基-6-[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]己-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1075.60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91-7.67 (m, 2H), 7.49-7.29 (m, 4H), 7.13-7.00 (m, 9H), 6.69 (s, 1H), 5.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.03-4.81 (m, 2H), 4.58-4.35 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.73-3.56 (m, 3H), 3.53-3.37 (m, 3H), 3.15-2.78 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.20-1.91 (m, 6H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.67-1.29 (m, 17H), 1.39 (s, 9H), 0.94 (s, 9H)

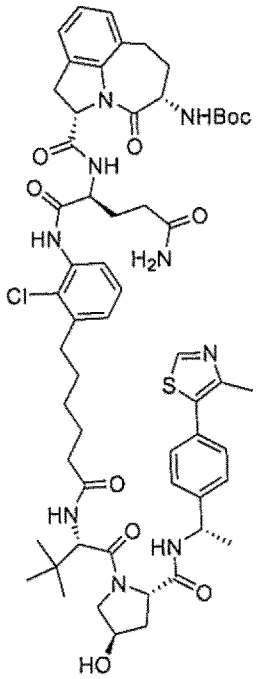
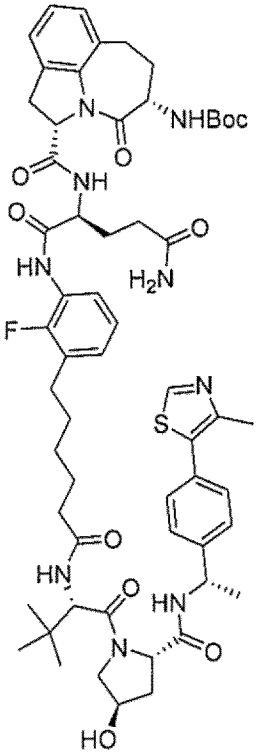
I146		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)吡啶-2-基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1048.60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.66-8.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.42-8.33 (m, 2H), 7.81-7.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.59-7.56 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.46-7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40-7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.14-7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.02 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.95-6.91 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.12-5.11 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.08-5.06 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.53-4.48 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.45-4.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.62-3.61 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.18-2.03 (m, 3H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.40-1.38 (m, 12H), 1.32-1.25 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)
I147		*N*-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]胺基甲酸第三丁酯	1079.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.24-7.13 (m, 2H), 7.00-6.88 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.93 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 4.27-4.17 (m, 1H), 4.07-3.87 (m, 3H), 3.69-3.55 (m, 3H), 3.51 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 2.73- 2.65 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 3H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.91-1.75 (m, 3H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.61-1.42 (m, 4H), 1.41-1.37 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.38-1.34 (m, 2H), 1.33-1.21 (m, 4H), 1.20-1.07 (m, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.88-0.84 (m, 6H)

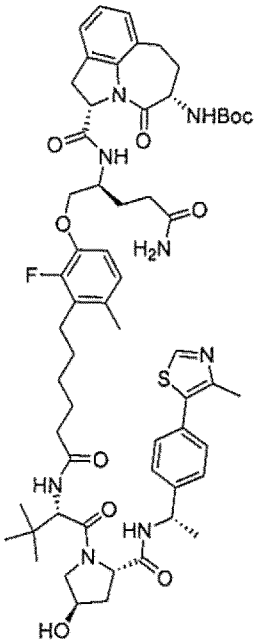
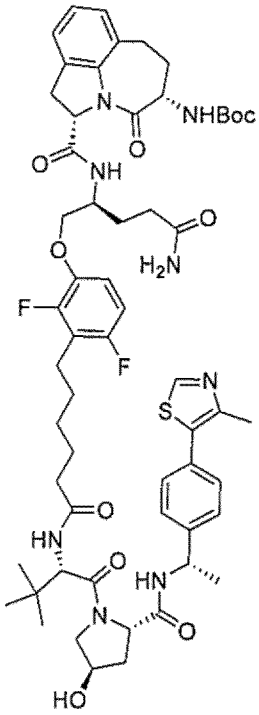
I148		*N*-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]胺基甲酸第三丁酯	1065.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90-6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 2H), 4.23-4.18 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.62 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 3.54-3.46 (m, 3H), 2.67 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 4H), 2.02-1.97 (m, 3H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 5H), 1.68-1.64 (m, 2H), 1.38-1.34 (m, 12H), 0.95 (s, 9H), 0.88 (t, J = 6.4 Hz, 6H)
I149		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-8-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1106.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 8.3, 3.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.68-6.58 (m, 1H), 6.06- 6.01 (m, 2H), 4.92 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 4.57-4.39 (m, 2H), 4.37-4.25 (m, 2H), 4.25-4.14 (m, 1H), 4.11-3.96 (m, 2H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.62 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 3.48-3.13 (m, 1H), 2.67-2.65 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08-2.05 (m, 3H), 2.03-1.96 (m, 3H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.73-1.43 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 1.25-1.22 (m, 2H), 1.18-1.01 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.85-0.82 (m, 3H)

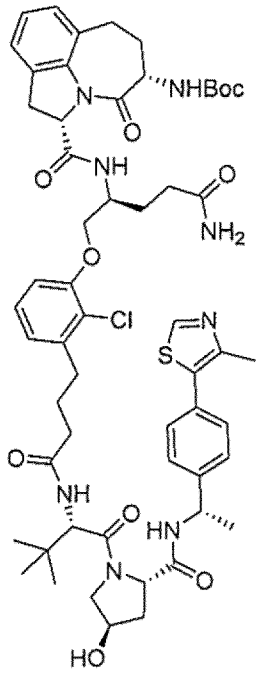
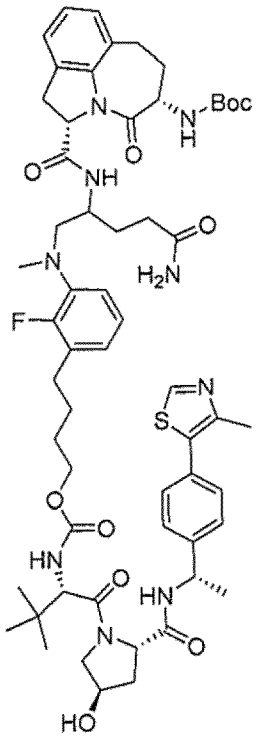
I150		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1016.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.76 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.27-8.19 (m, 1H), 7.37-7.20 (m, 10H), 7.04 - 6.93 (m, 2H), 6.87-6.70 (m, 2H), 6.48 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.54-4.19 (m, 3H), 4.19-3.88 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 2H), 3.37-3.35 (m, 5H), 3.32 (s, 3H), 3.24-3.02 (m, 1H), 2.98-2.82 (m, 1H), 2.77-2.55 (m, 4H), 2.46-2.25 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.05-1.87 (m, 4H), 1.87-1.51 (m, 6H), 1.45-1.41 (m, 13H), 1.38-1.29 (m, 3H)
I151		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1097.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.40 (q, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.19 (dd, *J* = 16.2, 8.3 Hz, 2H), 7.12-6.85 (m, 6H), 6.73 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 5.03 (dd, *J* = 10.6, 2.7 Hz, 1H), 4.90 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.06-3.90 (m, 1H), 3.60 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 3H), 2.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.86-1.66 (m, 1H), 1.55-1.51 (m, 4H), 1.38-1.34 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.90-0.76 (m, 7H)

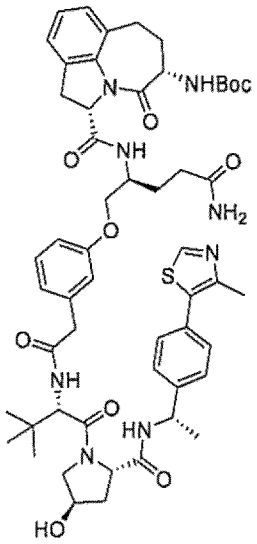
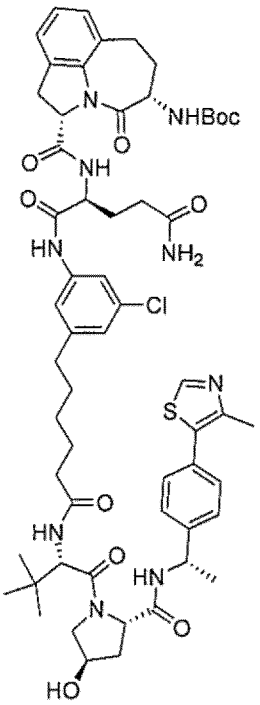
I152		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[5-氯-2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2S,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1129.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.11 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.03-5.00 (m, 1H), 4.92 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.07-3.94 (m, 4H), 3.61 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.85 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.31-2.18 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 3H), 2.06-1.96 (m, 3H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.70-1.68 (m, 1H), 1.53-1.47 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 1.29-1.25 (m, 3H), 0.93 (s, 9H)
I153		((3S,6S)-6-((5-胺基-1-((2-氯-3-(5-(((S)-1-((2S,4R)-4-羥基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)-5-側氧基戊基)苯基)胺基)-1,5-二側氧基戊-2-基)胺甲醯基)-4-側氧基-1,2,3,4,6,7-六氫氮呼并[3,2,1-hi]吲哚-3-基)胺基甲酸第三丁酯	1110.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.40 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 9.3, 3.5 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.8, 5.8 Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.14-7.00 (m, 3H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.14 (dt, J = 13.9, 3.5 Hz, 1H), 4.93 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 9.3, 2.0 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 9.5, 8.0 Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.05 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.06-3.02 (m, 3H), 2.73-2.69 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 2H), 2.07-2.03 (m, 3H), 1.95-1.74 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 5H), 1.42-1.35 (m, 12H), 1.32-1.19 (m, 2H), 0.99-0.91 (m, 9H)

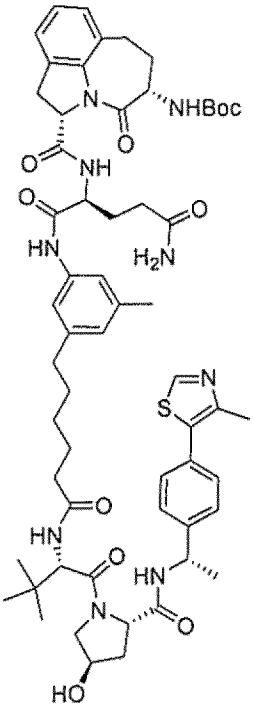
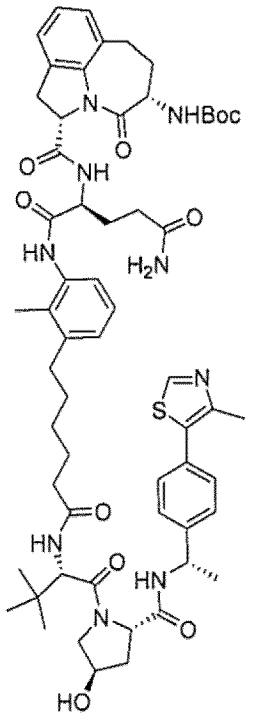
I154		*N*-[(2*S*,11i)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[2-氯-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1096.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.40 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 23.2, 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.15-7.02 (m, 4H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.14 (dd, *J* = 14.8, 6.0 Hz, 2H), 4.93 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.31-4.26 (m, 2H), 4.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 3.51-3.40 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 3H), 2.70-2.66 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 3H), 2.08 -2.04 (m, 2H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.42-1.35 (m, 12H), 1.27-1.22 (m, 1H), 0.95 (s, 9H)
I155		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1062.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.97 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (dt, *J* = 15.3, 8.3 Hz, 6H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.13 (dd, *J* = 10.6, 2.8 Hz, 1H), 4.92 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 7.8, 5.1 Hz, 2H), 4.05-3.78 (m, 2H), 3.62-3.45 (m, 3H), 3.03-2.95 (m, 3H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.32-1.97 (m, 5H), 1.96-1.70 (m, 2H), 1.65-1.42 (m, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.05-1.01 (m, 6H), 0.95 (s, 9H)

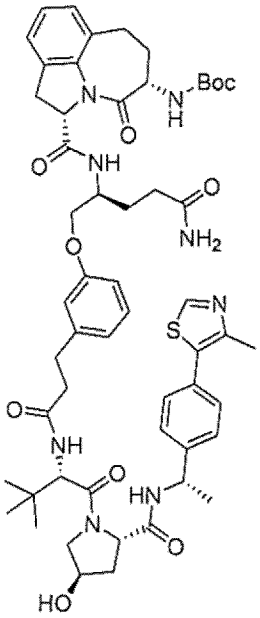
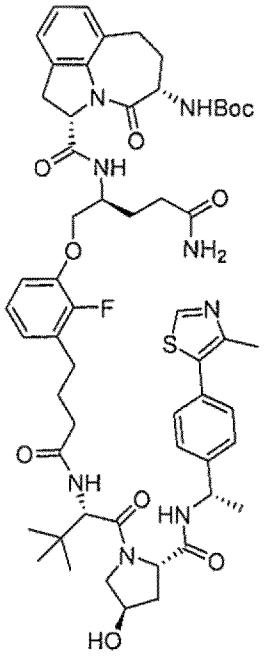
I156		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[2-氯-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1124.55	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48-9.45 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.40 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.42 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 7.33 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.18-7.02 (m, 3H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.20-5.07 (m, 2H), 4.98-4.88 (m, 1H), 4.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.56-3.38 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.05-2.99 (m, 3H), 2.69 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.35-1.96 (m, 10H), 1.96-1.74 (m, 1H), 1.61-1.48 (m, 3H), 1.41-1.28 (m, 14H), 0.95 (s, 9H)
I157		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1108.55	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.38 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.47-7.35 (m, 5H), 7.17-6.90 (m, 6H), 6.82 (s, 1H), 5.17-5.12 (m, 2H), 5.03-4.84 (m, 1H), 4.58-4.39 (m, 3H), 4.30 (s, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.52-3.35 (m, 2H), 3.11-2.96 (m, 3H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.35-1.74 (m, 10H), 1.60-1.51 (m, 5H), 1.42-1.39 (m, 12H), 1.35-1.18 (m, 2H), 0.95 (s, 9H)

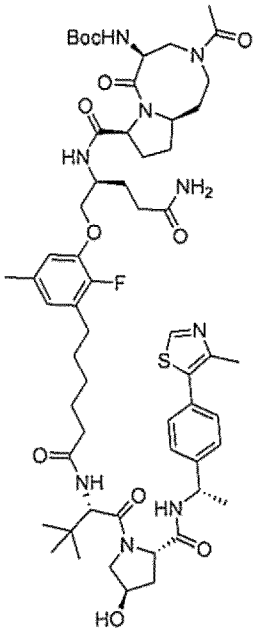
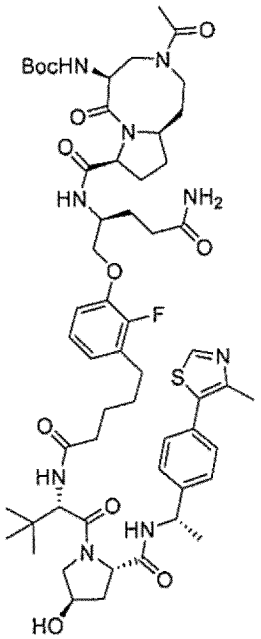
I158		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-4-甲基苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1109.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.11 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 4.92 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 2H), 3.48-3.36 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.23-2.95 (m, 3H), 2.87 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.56 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.26 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.18-1.97 (m, 4H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.61-1.42 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.34-1.22 (m, 5H), 1.17-1.05 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)
I159		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2,4-二氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1113.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45-7.31 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.09 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.10 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 10.7, 2.8 Hz, 1H), 4.98-4.86 (m, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 4.11-3.88 (m, 3H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.12-2.97 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.20-1.96 (m, 6H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.59-1.44 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.33-1.20 (m, 6H), 1.19-1.05 (m, 1H), 0.93 (s, 9H)

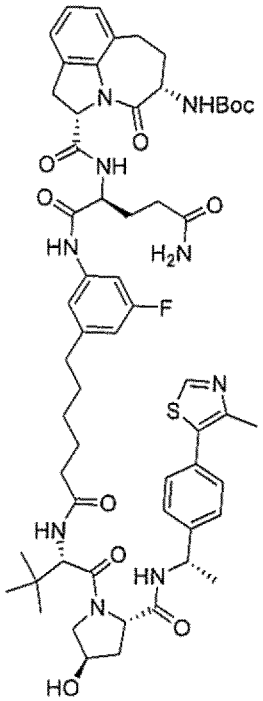
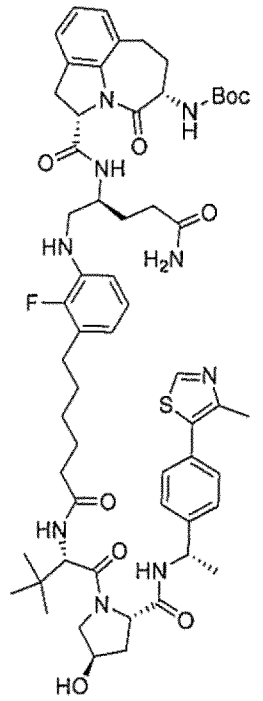
I160		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1083.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.40 (q, J = 8.3 Hz, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.24-7.13 (m, 2H), 6.99 (dt, J = 17.4, 7.3 Hz, 5H), 6.94-6.84 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.10-4.97 (m, 2H), 4.91 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.09-3.89 (m, 4H), 3.60 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 14.2 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.93 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.67 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.10 (m, 3H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.90-1.67 (m, 3H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 12H), 1.23 (s, 1H), 0.95 (s, 9H)
I161		*N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺基甲酸4-[3-[(2-[[(2*S*,11*S*)-11-[(第三丁氧基羰基)胺基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁基)(甲基)胺基]-2-氟苯基]丁酯	1110.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.95-6.91 (m, 2H), 6.77-6.73 (m, 3H), 5.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.92 (p, J = 12.5 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.97-3.93 (m, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.17-3.00 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.64-1.60 (m, 4H), 1.41-1.37 (m, 2H), 1.41-1.37 (m, 12H), 1.29-1.25 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)

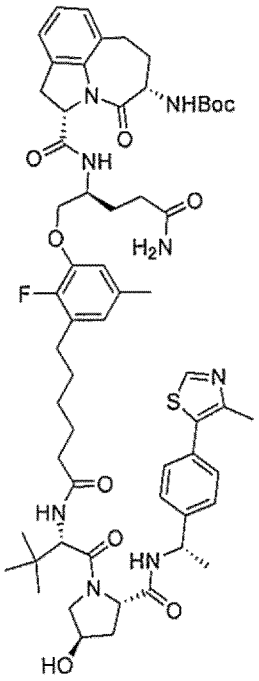
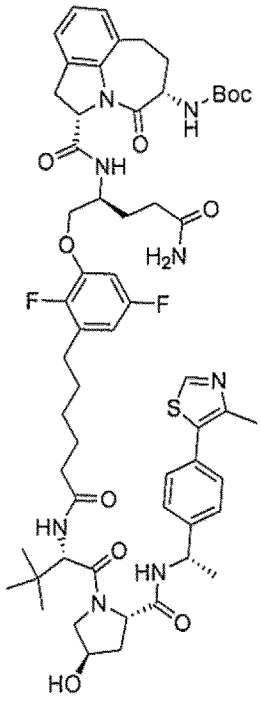
I162		*tN*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	[(M - H)]⁻ = 1019.60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 15.2, 8.8 Hz, 2H), 7.41-7.35 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.23-6.66 (m, 10H), 5.15-4.86 (m, 3H), 4.54-4.34 (m, 2H), 4.09-3.81 (m, 4H), 3.67-3.53 (m, 3H), 3.41 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.16-2.71 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.18-2.09 (m, 2H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.91-1.61 (m, 4H), 1.40-1.35 (m, 13H), 0.91 (s, 9H)
I163		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[3-氯-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	[(M - 1)]⁻ = 1122.68	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.01-6.90 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.13 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.99 - 4.88 (m, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.06 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.45 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 3.15-2.93 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.33-2.11 (m, 4H), 2.01-1.73 (m, 5H), 1.66-1.45 (m, 5H), 1.44-1.31 (m, 12H), 1.30-1.22 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)

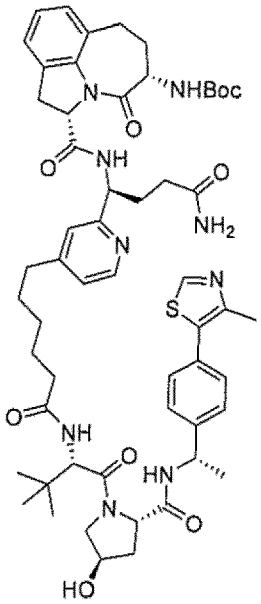
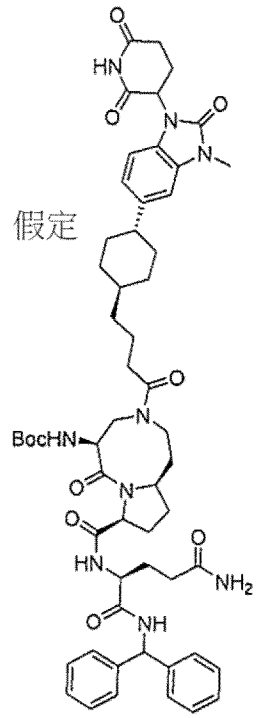
I164		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-5-甲基苯基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1104.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H),7.36-7.30 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.18-5.03 (m, 2H), 4.92 (p, J = 7.2 Hz,1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.33-4.24 (m, 2H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.61 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.53-3.40 (m, 2H), 3.15-2.93 (m, 3H), 2.52-2.43 (m, 5H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.19-1.74 (m, 6H), 1.60-1.45 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.29-1.23 (m, 4H), 0.93 (s, 9H)
I165		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-2-甲基苯基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1104.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.16-7.01 (m, 5H), 7.01-6.92 (m, 2H), 6.86-6.77 (m, 1H), 5.21-5.06 (m, 2H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.47-4.23 (m, 6H), 4.13-3.99 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.62 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 3.53-3.39 (m, 1H), 3.38-3.26 (m, 4H), 3.17-2.94 (m, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34-2.10 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 3H), 1.95-1.68 (m, 1H), 1.68-1.44 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.34-1.19 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)

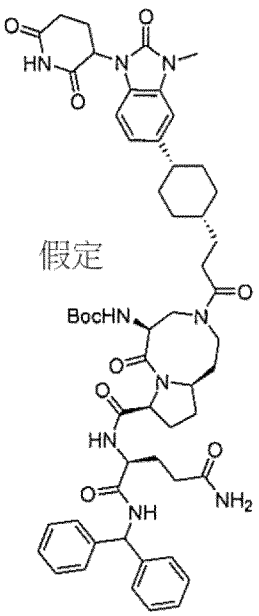
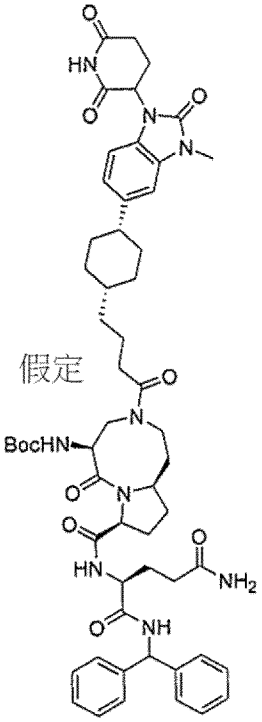
I166		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]乙基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1035.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.21-7.01 (m, 3H), 6.97 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 6.83-6.70 (m, 3H), 5.76 (s, 4H), 5.04 (ddd, J = 10.5, 6.5, 2.6 Hz, 2H), 4.93 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.12-3.94 (m, 2H), 3.94-3.86 (m, 2H), 3.62 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 3.46 (ddd, J = 32.8, 16.8, 11.1 Hz, 1H), 3.17-2.94 (m, 2H), 2.92-2.74 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.23-1.94 (m, 7H), 1.92-1.67 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.91 (s, 9H)
I167		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1067.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 4H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.82-6.81 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.04 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.05-3.97 (m, 4H), 3.63-3.61 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.14-2.96 (m, 2H), 2.87 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 3H), 2.09-2.04 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 4H), 1.93-1.63 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 0.95 (s, 9H)

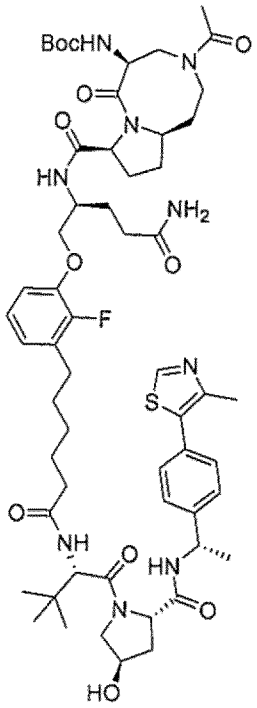
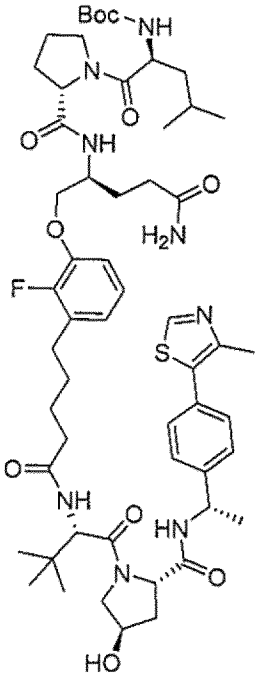
I168		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-8-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-5-甲基苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1132.40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01-7.93 (m, 1H), 7.82-7.74 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.83-6.52 (m, 4H), 5.08 (s, 1H), 4.97-4.83 (m, 1H), 4.51 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.35-4.11 (m, 4H), 4.09-3.78 (m, 4H), 3.74-3.51 (m, 5H), 3.48-3.10 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 4H), 1.75-1.60 (m, 4H), 1.57-1.43 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)
I169		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-乙醯基-8-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1104.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.05-6.94 (m, 2H), 6.82 (t, J = 6.5, 3.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.67-6.56 (m, 1H), 5.11 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 2H), 4.25-4.12 (m, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.70-3.56 (m, 4H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.60 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 2H), 2.08 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.53-1.49 (m, 4H), 1.42-1.37 (m, 7H), 1.38-1.36 (s, 9H), 0.94 (s, 9H)

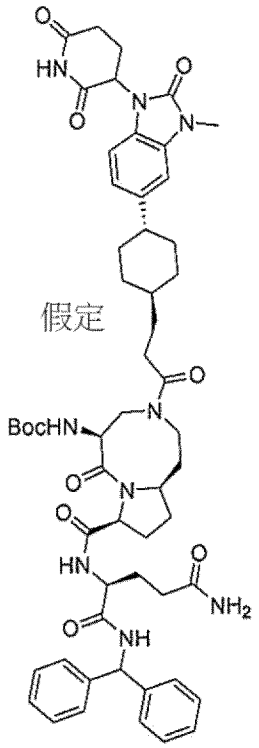
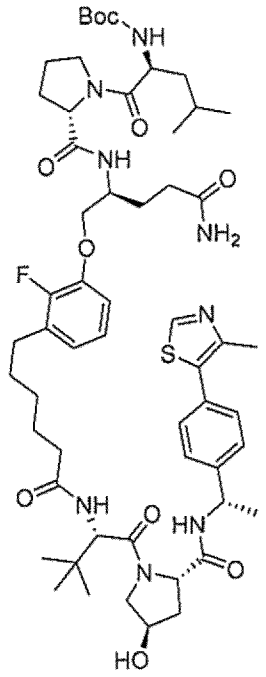
I170		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[3-氟-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1108.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.49-7.36 (m, 5H), 7.34 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.16-7.07 (m, 3H), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.75-6.70 (m, 1H), 5.13-5.11 (m, 2H), 4.96-4.92 (m, 1H), 4.52 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.12-3.99 (m, 1H), 3.79-3.78 (m, 2H), 3.61 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.53-3.39 (m, 1H), 3.35 (s, 5H), 3.18-2.91 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31-2.09 (m, 2H), 2.07-1.75 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.32-1.21 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
I171		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[(4-胺甲醯基-1-[[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]胺基]丁-2-基)胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1094.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 7.01-6.91 (m, 1H), 6.83 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.62 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.10 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.03-4.87 (m, 2H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.10-3.06 (m, 4H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 5H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.54-1.50 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 1.41 -1.37 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)

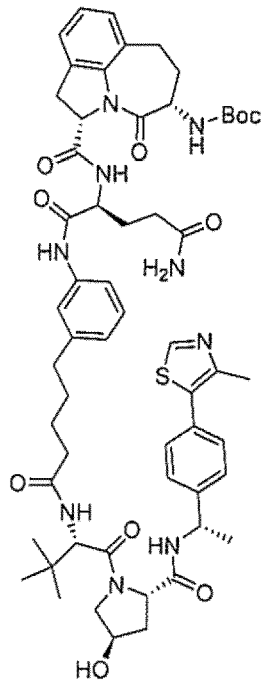
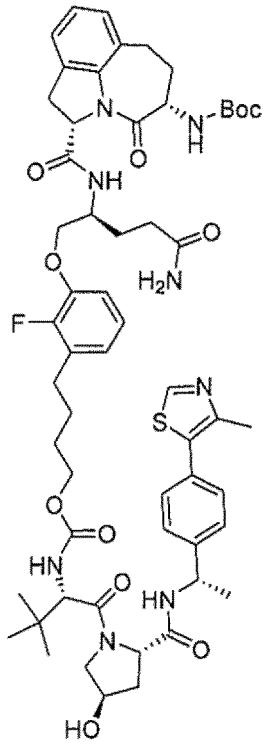
I172		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-5-甲基苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1109.50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (q, J = 8.2 Hz, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.11-6.99 (m, 3H), 6.99-6.88 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.65-6.56 (m, 1H), 5.12-4.98 (m, 2H), 4.97-4.85 (m, 1H), 4.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 8.0, 6.7 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.08-3.86 (m, 4H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.48-3.25 (m, 5H), 3.17-2.96 (m, 2H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.18-2.09 (m, 3H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.60-1.42 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)
I173		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2,5-二氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1113.55	(400 MHz, CD3OD) δ 8.88 (s, 1H), 7.49-7.35 (m, 4H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 1H), 6.82-6.74 (m, 1H), 6.61-6.54 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 5.06-4.99 (m, 1H), 4.67-4.62 (m, 1H), 4.58 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.45 (br, 1H), 4.29-4.21 (m, 2H), 4.10 (dd, J = 9.9, 4.6 Hz, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.89 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 2H), 3.06 (dd, J = 16.5, 3.5 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.33-2.16 (m, 5H), 2.11-1.80 (m, 2H), 1.71-1.55 (m, 5H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.44-1.34 (m, 2H), 1.05 (s, 9H)

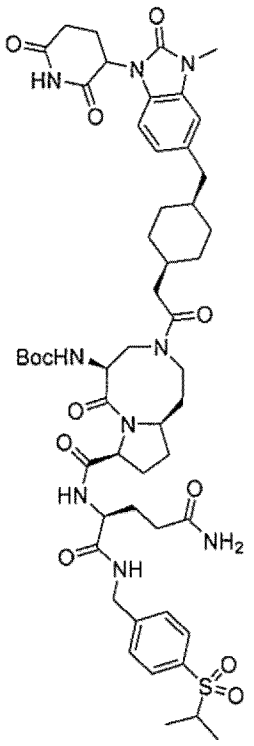
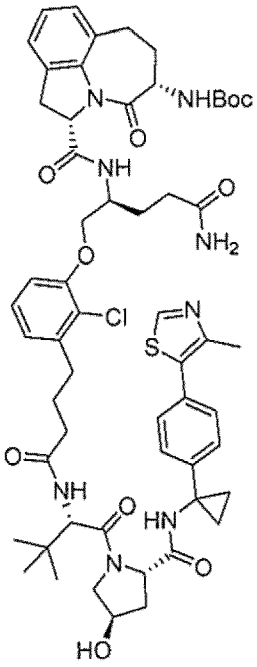
I174		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)吡啶-2-基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1048.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.61-8.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.38-8.34 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.79-7.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.31 (q, J= 8.4 Hz, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.16-6.98 (m, 5H), 6.96-6.85 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.10-5.06 (m, 2H), 4.96-4.87 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.68-4.61 (q, *J* = 7.3 Hz,1H), 4.52-4.49 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.45-4.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.08-4.02 (d, *J* = 7.7 Hz,1H), 3.61-3.60 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.04-3.02 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.80-2.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H),2.68-2.64 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 2H), 2.09-2.03 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 1.92-1.73 (m, 3H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.30-1.25 (m, 3H), 0.92 (s, 9H)
I175		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[4-[(1*r*,4*s*)-4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環己基]丁醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1030.55	(300 MHz, CD3OD) *δ* 8.73 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 10H), 7.08-7.06 (m 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.17-6.11 (m, 1H), 5.33-5.30 (m, 1H), 4.61 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.45-4.41 (m, 2H), 4.25-4.23 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 3H), 2.95-2.75 (m, 3H), 2.64-2.59 (m, 3H), 2.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.20-2.14 (m, 4H), 1.96 (d, *J* = 9.7 Hz, 3H), 1.78-1.61 (m, 15H), 1.58-1.50 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)

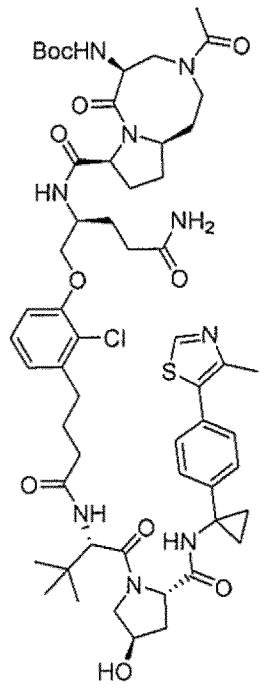
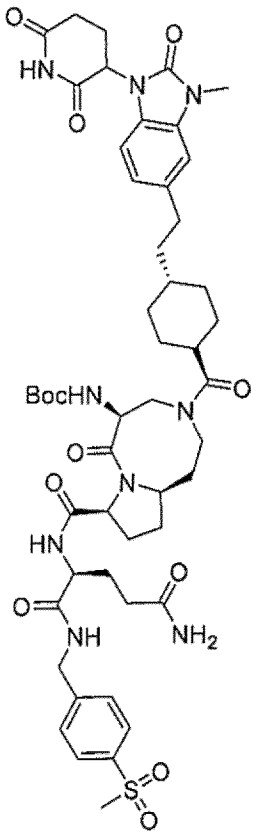
I176		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[3-[(1*s*,4*s*)-4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環己基]丙醯基]-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啡-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1016.50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.41-7.20 (m, 10H), 7.09-6.85 (m, 3H), 6.73 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.53-4.24 (m, 3H), 4.15-4.11(m, 2H), 3.74-3.71 (m, 3H), 3.27-3.06 (m, 4H), 2.89-2.58 (m, 4H), 2.15-2.13 (m, 4H), 1.88-1.62 (m, 12H), 1.69-1.45 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.07-1.05 (m, 4H)
I177		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[4-[(1*s*,4*r*)-4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環己基]丁醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啡-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1030.55	(300 MHz, CD3OD) δ 7.39-7.21 (m, 10H), 7.05-6.97 (m, 3H), 6.14 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.33-5.30 (m, 1H), 4.62 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.25-4.23 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 2H), 3.41 (m, 3H), 3.10-2.86 (m, 2H), 2.81 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.78-2.76 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 2H), 2.28-2.10 (m, 4H), 1.99-1.90 (m, 8H), 1.78-1.74 (m, 3H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.45-1.05 (m, 7H)

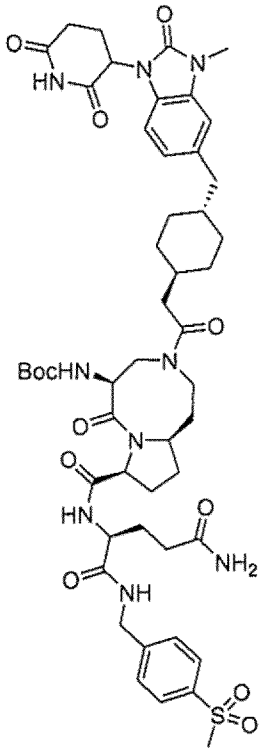
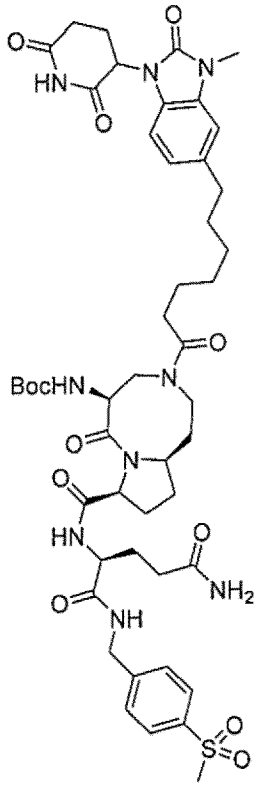
I178		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-8-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1118.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.08-6.96 (m, 2H), 6.86-6.78 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.67-6.56 (m, 1H), 5.10 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.92 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.55-4.39 (m, 2H), 4.37-4.26 (m, 2H), 4.18 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.66 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.52-3.35 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.32-2.18 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 4H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.92-1.76 (m, 3H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.52 -1.48 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.37-1.23 (m, 6H), 0.93 (s, 9H)
I179		*N*-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]胺基甲酸第三丁酯	1063.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.06-6.88 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.98 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 3H), 3.53-3.49 (m, 1H), 2.59-2.56 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 3H), 2.03-1.98 (m, 3H), 1.92-1.72 (m, 2H), 1.71-1.63 (m, 1H), 1.57-1.43 (m, 5H), 1.37 (s, 9H), 1.33-1.23 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.91-0.82 (m, 9H)

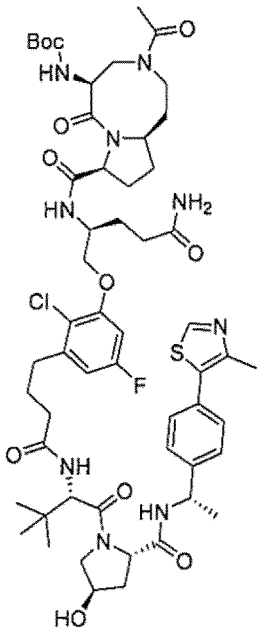
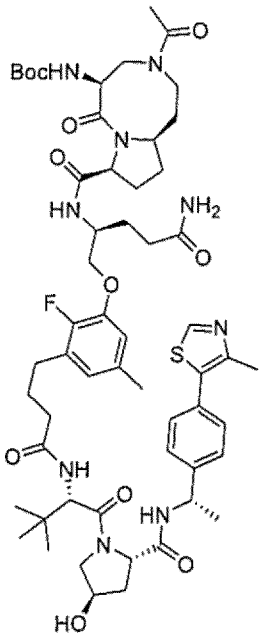
I180		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[3-[(1*r*,4*r*)-4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環己基]丙醯基]-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1016.50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.31 (q, *J* = 7.7, 6.8 Hz, 11H), 7.14-6.88 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.40-5.25 (m, 1H), 4.41 (dd, *J* = 23.7, 14.0 Hz, 3H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.76 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.90-2.84 (m, 4H), 2.79-2.58 (m, 5H), 2.24-1.86 (m, 11H), 1.85-1.53 (m, 13H), 1.39 (s, 9H)
I181		*N*-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]胺基甲酸第三丁酯	1077.15	(300 MHz, CD3OD) *δ* 8.88 (s, 1H), 7.47-7.40 (m, 4H), 7.00-6.89 (m, 2H), 6.84-6.77 (m, 1H), 5.03-5.00 (m, 1H), 4.64-4.54 (m, 2H), 4.44-4.41 (m, 3H), 4.25-4.21 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 2H), 3.77-3.76 (m, 1H), 3.64-3.62 (m, 1H), 2.65-2.62 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.40-2.36 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 3H), 1.66-1.61 (m, 5H), 1.55-1.51 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.41-1.29 (m, 4H), 1.04 (s, 9H), 0.99-0.93 (m, 6H)

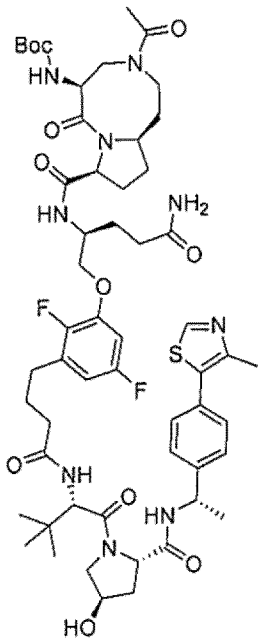
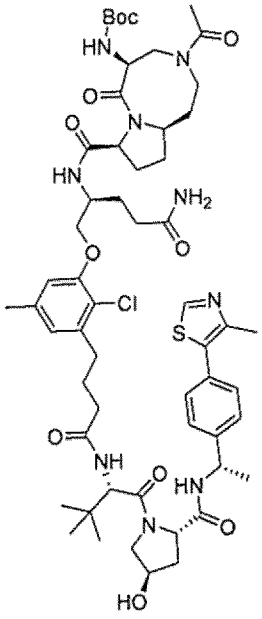
I182		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(*1S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	1076.60.	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.35 (dd, *J* = 16.5, 7.4 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.50-7.35 (m, 6H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16-7.00 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 25.3, 7.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.16-5.10 (m, 2H), 4.96-4.91 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 2H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.09-2.98 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.20-1.73 (m, 10H), 1.58-1.48 (m, 6H), 1.41-1.36 (m, 14H), 0.95 (s, 9H)
I183		*N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺基甲酸4-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-[(第三丁氧基羰基)胺基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]丁酯	1097.80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.45-7.33 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.13-6.90 (m, 7H), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.98-3.94 (m, 5H), 3.62-3.58 (m, 2H), 2.86 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.16-2.12 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 3H), 1.61-1.57 (m, 5H), 1.41-1.34 (m, 12H), 1.33-1.24 (m, 1H), 1.27-1.23 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)

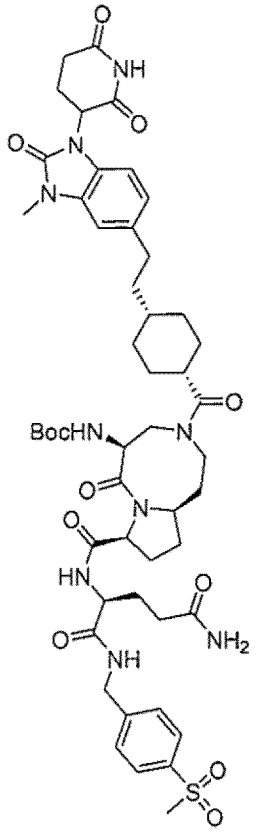
I188		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-([[4-(丙烷-2-磺醯基)苯基]甲基]胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1046.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.53 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.53 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.03-6.94 (m, 2H), 6.87-6.69 (m, 2H), 6.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 5H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.25-2.99 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.77-2.55 (m, 6H), 2.45-2.25 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 4H), 2.04-1.92 (m, 5H), 1.87-1.53 (m, 6H), 1.45-1.32 (m, 12H), 1.16-1.13 (m, 8H)
I189		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	[(M - 1)]$^-$ = 1093.50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.86-8.79 (m, 1H), 8.16-8.00 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.09-7.01(m, 3H), 7.00-6.89 (m, 3H), 6.79-6.73 (m, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 4.59 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.45-4.38 (m, 2H), 4.08-3.94 (m, 4H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.13-2.90 (m, 4H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 3H), 1.94-1.72 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.27-1.14 (m, 4H), 0.96 (s, 9H)

I190		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-8-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啐-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1118.60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.85-8.81 (m, 1H), 8.06-7.99 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 4H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.13-6.97 (m, 1H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.69-6.55 (m, 1H), 4.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.41-4.35 (m, 4H), 4.23-4.09 (m, 1H), 4.12-3.98 (m, 2H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 4H), 3.36-3.15 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.76-2.64 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 3H), 2.12-2.07 (m, 3H), 2.03-1.59 (m, 13H), 1.39 (s, 9H), 1.27-1.12 (m, 4H), 0.96 (s, 9H)
I191		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-3-(4-[2-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]乙基]環己羰基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啐-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1018.35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.53 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.57 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.40 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 4.29-3.99 (m, 2H), 3.71 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.00-2.72 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 3H), 2.14-2.10 (m, 4H), 2.09-2.05 (m, 6H), 2.04-2.01 (m, 7H), 1.84-1.79 (m, 5H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.49-1.47 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.19-1.15 (m, 3H)

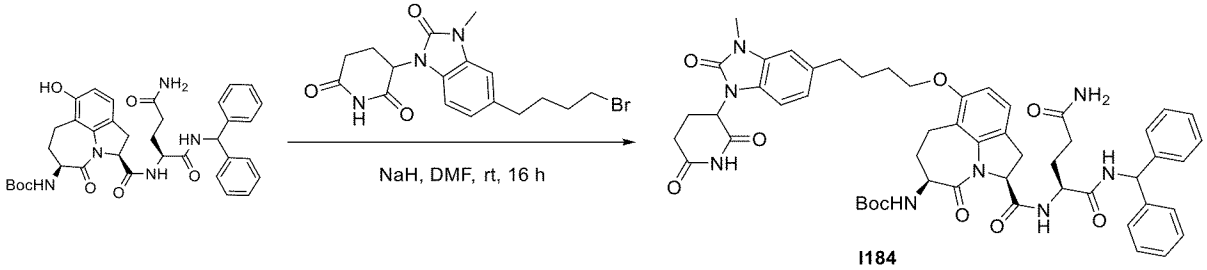
I192		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1S)-3-胺甲醯基-1-[[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[2-[(1r,4r)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1018.40	(300 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.11 (s, 1H), 8.58-8.48 (m, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.2, 2.9 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.33 (m, 4H), 4.27-4.18 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.68 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.16 - 2.82 (m, 3H), 2.81 - 2.58 (m, 3H), 2.50-2.47 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 4H), 2.07-1.87 (m, 4H), 1.86 - 1.59 (m, 10H), 1.40 (s, 9H), 1.04-0.87 (m, 4H)
I193		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-3-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	992.25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.56-8.47 (m, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.54-4.34 (m, 4H), 4.29-4.07 (m, 2H), 3.70 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.15-3.07 (m, 1H), 2.99-2.84 (m, 1H), 2.80-2.55 (m, 4H), 2.49-2.26 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 3H), 2.07-1.91 (m, 3H), 1.90-1.72 (m, 4H), 1.72-1.47 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.37-1.28 (m, 4H)

I194		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-8-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-5-氟-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1123.90	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 4H), 7.20-7.00 (m, 2H), 6.78-6.59 (m, 3H), 5.11 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 4.54-4.44 (m, 2H), 4.32-4.28 (m, 2H), 4.12-4.10 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.93-3.75 (m, 4H), 2.76-2.60 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.34-2.10 (m, 9H), 2.09-1.60 (m, 13H), 1.39 (s, 9H), 1.36 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)
I195		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-8-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)-5-甲基苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1104.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05-7.97 (m, 1H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.67-6.57 (m, 2H), 5.10 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.92 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.37-4.26 (m, 2H), 4.25-4.14 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.97 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.71-3.59 (m, 4H), 3.18 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34-2.10 (m, 7H), 2.08 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 2.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.92-1.77 (m, 4H), 1.75-1.59 (m, 4H), 1.57-1.45 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.32-1.22 (m, 4H), 0.95 (s, 9H)

I196		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-8-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2,5-二氟-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1108.56	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.54-7.41 (m, 4H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.72 (d, J = 28.1 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.94 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 4.21-4.19 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 4H), 2.93-2.91 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.35-1.96 (m, 12H), 1.88-1.65 (m, 9H), 1.39-1.36 (m, 12H), 0.96 (s, 9H)
I197		((5S,8S,10aR)-3-乙醯基-8-(((S)-5-胺基-1-(2-氯-3-(4-(((S)-1-((2S,4R)-4-羥基-2-(((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)-4-側氧基丁基)-5-甲基苯氧基)-5-側氧基戊-2-基)胺甲醯基)-6-側氧基十氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯	1120.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.7, 3.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.50-7.35 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76-6.72 (m, 2H), 6.69-6.52 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99-4.89 (m, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.44 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.38-4.25 (m, 1H), 4.12-3.82 (m, 2H), 3.73-3.54 (m, 4H), 3.49-3.17 (m, 12H), 2.63 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.34-2.16 (m, 6H), 2.10 (d, J = 1.3 Hz, 6H), 1.93-1.55 (m, 4H), 1.41-1.38 (d, J = 6.7 Hz, 12H), 0.97 (s, 9H)

I198		*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[(1*s*,4*s*)-4-[2-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]乙基]環己羰基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啡-5-基]胺基甲酸第三丁酯	1018.45	(300 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.36 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.92 - 6.74 (m, 3H), 6.53 (s, 1H),6.04-5.90 (m, 1H), 5.88-5.67 (m, 1H), 5.29-5.15 (m, 1H), 5.08-4.99 (m, 1H), 4.59-4.40 (m, 4H), 4.12-3.85 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.90-2.69 (m, 2H), 2.68-2.55 (m, 3H), 2.54-2.36 (m, 2H), 2.34-2.09 (m, 6H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 7H), 1.44 (s, 9H)

N-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-7-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丁氧基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯(中間物I184)



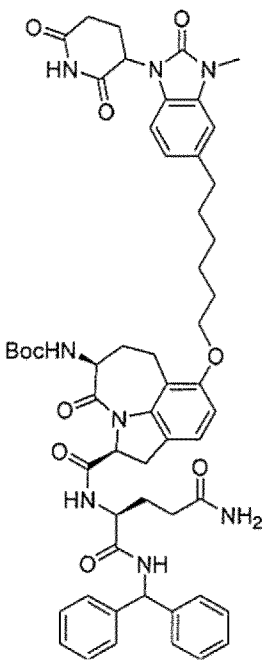
I184

【1094】 **N-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-7-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丁氧基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯**。在0℃下向3-[5-(4-溴丁基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮(234 mg，0.59 mmol)於

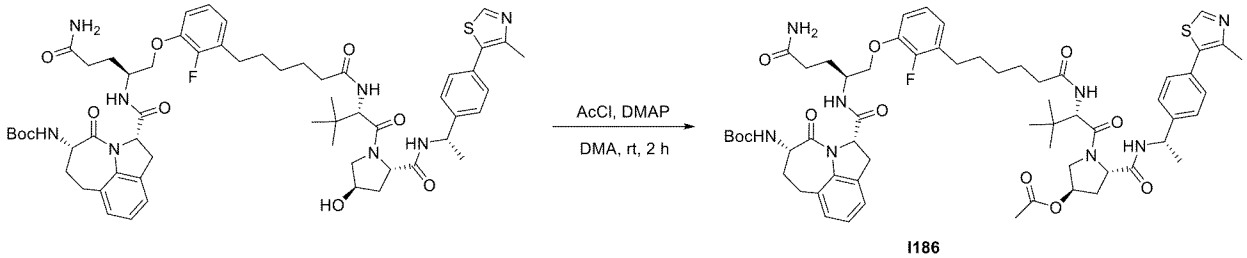
DMF (6 mL)中之溶液中添加NaH (48 mg，1.19 mmol，60wt%於礦物油中)。攪拌混合物15分鐘，接著添加3-[5-(4-溴丁基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮 (234 mg，0.59 mmol)且在環境溫度下攪拌混合物16小時。在0℃下藉由添加飽和NH4Cl (水溶液)(4 mL)淬滅反應物。過濾所得混合物。用DMF (3×1 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash TM C18-I，20-40 μm，120 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L FA)；溶離劑B：ACN；梯度：35%-60% B於25 min內；流動速率：50 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份係在50% B處收集且減壓濃縮，獲得呈黃色固體狀之N-[(2S,11S)-2-[[(1S)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-7-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丁氧基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯(90 mg，15%)：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.78-8.72 (m, 1H), 8.35-8.11 (m, 1H), 7.42-7.15 (m, 11H), 7.11-6.84 (m, 5H), 6.83-6.53 (m, 2H), 6.10 (dd, J = 8.5, 3.7Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 5.21-4.92 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 3H), 3.78 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.06-2.58 (m, 6H), 2.20-1.87 (m, 6H), 1.82-1.74 (m,6H), 1.39 (s, 9H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ =969.40。

【1095】 根據製備**中間物I184**之程序製備**表51**中之中間物。

表51.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-NMR
I185		*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-7-([6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己基]氧基)-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	997.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.30-8.24 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 11H), 7.11-6.84 (m, 4H), 6.81-6.50 (m, 2H), 6.10 (dd, J = 8.5, 3.7Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 5.21-4.92 (m, 2H), 4.38-4.32 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 4H), 3.78 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.06-2.58 (m, 6H), 2.20-1.87 (m, 6H), 1.82-1.74 (m,6H), 1.39 (s, 9H), 1.28-1.21 (m, 2H)

乙酸(3*R*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-[(第三丁氧基羰基)胺基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-5-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-3-酯(中間物I186)



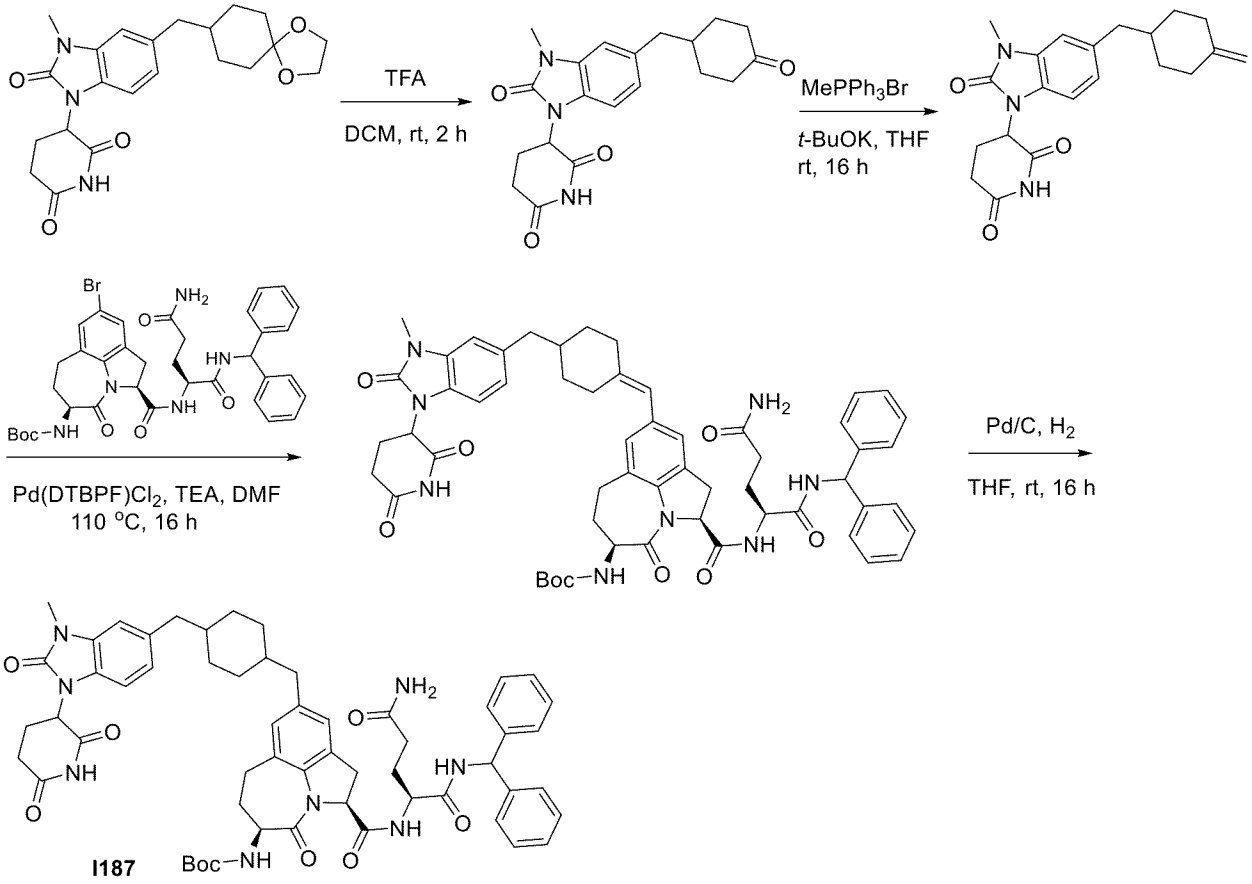
I186

【1096】 乙酸(3*R*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-[(第三丁氧基羰基)胺基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-5-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶

-3-酯。在0℃下在氮氣氛圍下向N-[(2S,11S)-2-[[(2S)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(5-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-[[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯(800 mg，0.73 mmol)、TEA (185 mg，1.83 mmol)及DMAP (8.92 mg，0.073 mmol)於DMA (1 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加含乙醯氯(287 mg，3.65 mmol)之DMA (1 mL)。在室溫下攪拌2小時之後，混合物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱，Spherical C18管柱，20-40 μm，330 g；流動相A：水(加上10 mmol/L NH_4HCO_3)，流動相B：ACN；梯度：30%至50% B於20 min內；偵測器：UV 254/220 nm。所需溶離份係在43% B處收集，減壓濃縮且凍乾，獲得呈白色固體狀之乙酸(3R,5S)-1-[(2S)-2-(6-[3-[(2S)-2-[[(2S,11S)-11-[(第三丁氧基羰基)胺基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-5-[[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-3-酯(755 mg，91%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 7.02-6.91 (m, 3H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.91 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.00-3.96 (m, 5H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 3.01 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.46 (s,

3H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.12 (dd, *J* = 14.8, 7.7 Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.84 (s, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.53-1.49 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 1.34-1.23 (m, 6H), 1.15-1.11 (m, 1H), 0.95 (s, 9H)；LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 1137.50。

***N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-[(4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基)甲基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯(中間物I187)**



I187

【1097】 步驟1：3-[3-甲基-2-側氧基-5-[(4-側氧基環己基)甲基]-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮。向3-(5-[1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基甲基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(1 g，2.42 mmol)於DCM (40 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (4 mL，53.8 mmol)。將所得混

合物在環境溫度下在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。藉由反相急驟層析在以下條件下純化粗產物(管柱：Spherical C18管柱，20-40 μm，120 g；流動相A：水(加上0.1% TFA)，流動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：30% B至50% B於25分鐘內，偵測器：UV 254/220 nm。在40% B處收集含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，獲得呈白色固體狀之3-[3-甲基-2-側氧基-5-[(4-側氧基環己基)甲基]-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮(570 mg，64%)：^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 7.02 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.34-5.31 (m, 1H), 4.88-4.86 (m, 2H), 3.45-3.41 (m 3H), 3.32-3.31 (m, 1H), 2.98-2.76 (m, 2H), 2.60 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.61 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 1.28-1.25 (m, 3H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 370.20。

【1098】 **步驟2：3-[3-甲基-5-[(4-亞甲基環己基)甲基]-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮**。在0℃下在氮氣氛圍下向甲基三苯基溴化鏻(2.27 g，6.36 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中逐份添加t-BuOK (713 mg，6.36 mmol)且攪拌30分鐘。在0℃下向以上混合物中添加含3-[3-甲基-2-側氧基-5-[(4-側氧基環己基)甲基]-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮(470 mg，1.27 mmol)之THF (5 mL)。將所得混合物在環境溫度下再攪拌1小時。用1 N HCl將混合物酸化至pH 6。過濾所得混合物，用DCM(3×20 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。藉由反相急驟層析在以下條件下純化粗產物：管柱：Spherical C18管柱，20-40 μm，120 g；流動相A：水(加上0.1% FA)，流動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：50% B至80% B於25分鐘內，偵測器：UV 254/220 nm。含有所需產物之溶離份係在70% B處收集且減壓濃縮，獲得呈白色固體狀之3-[3-甲基

-5-[(4-亞甲基環己基)甲基]-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮(410 mg，88%)：^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.05 (d, J = 26.4 Hz, 1H), 6.90-6.81 (m, 2H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.38-5.17 (m, 2H), 4.65-4.58 (m, 1H), 3.46-3.43 (m, 3H), 3.00-2.70 (m, 3H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.31-2.29 (m, 2H), 2.01-1.99 (m 2H), 1.80 (d, J = 14.0 Hz, 3H), 1.28-1.26 (m, 1H), 1.12-1.10 (m 1H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 368.25。

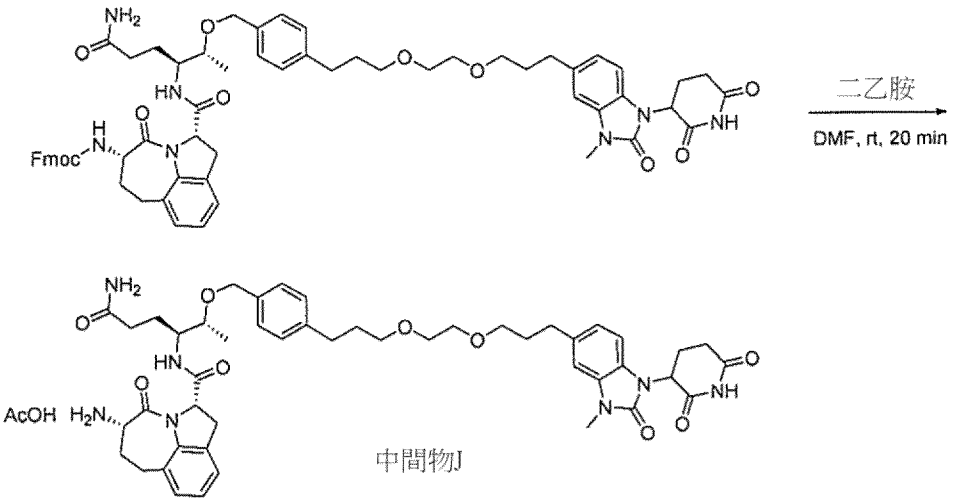
【1099】 **步驟3：N-[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-[(4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]亞環己基)甲基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯**。在環境溫度下向3-[3-甲基-5-[(4-亞甲基環己基)甲基]-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基]哌啶-2,6-二酮(200 mg，0.55 mmol)及N-[(2S,11S)-6-溴-2-[[(1S)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯(783 mg，1.09 mmol)於DMA (5 mL)中之攪拌溶液中添加Pd(DTBPF)Cl2 (36 mg，0.054 mmol)及TEA (165 mg, 1.63 mmol)。將所得混合物在110℃下在氮氣氛圍下攪拌16小時。在冷卻至環境溫度後，混合物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：Spherical C18管柱，20-40 μm，120 g；流動相A：水(加上0.1% HOAc)，流動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：40% B至60% B於20分鐘內；偵測器：UV 254/220 nm。含有所需產物之溶離份係在56% B處收集且減壓濃縮，獲得呈棕色固體狀之N-[(2S,11S)-2-[[(1S)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-

6-[(4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]亞環己基)甲基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯(100 mg，19%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.22-8.15 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 11H), 7.02-6.68 (m, 4H), 6.86-6.84 (m, 3H), 6.77-6.74 (m, 1H), 6.30-6.05 (m, 2H), 5.35-5.33 (m, 1H), 5.09 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.33-4.31 (m, 1H), 4.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.94-2.89 (m, 5H), 2.70-2.67 (m, 3H), 2.44-2.41 (m, 1H), 2.33-2.30 (m, 1H), 2.26-1.84 (m, 9H), 1.80-1.76 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.30-0.81 (m, 4H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 1005.40。

【1100】 步驟4：N-[(2S,11S)-2-[[(1S)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-[(4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基)甲基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯。在室溫下向N-[(2S,11S)-2-[[(1S)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-[(4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]亞環己基)甲基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯(200 mg，0.20 mmol)於THF (8 mL)中之攪拌溶液中添加Pd/C (50 mg，10% wt)。將所得混合物在室溫下在氫氣氛圍(1.5 atm)下攪拌16小時。過濾所得混合物，用MeOH (5×25 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：Spherical C18管柱，20-40 μm，120 g；流動相A：水(加上0.1% HOAc v/v)；流動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：

30% B至50% B於25 min內；偵測器：UV 254/220 nm。含有所需產物之溶離份係在40% B處收集且減壓濃縮，獲得呈白色固體狀之N-[(2S,11S)-2-[[(1S)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-[(4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基)甲基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯(170 mg，85%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.75-8.73 (m, 1H), 8.31-8.12 (m, 1H), 7.36-7.19 (m, 11H), 7.08-6.94 (m, 3H), 6.89-6.75 (m, 3H), 6.11-6.04 (m, 1H), 5.38-5.30 (m, 1H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.46 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.09-2.82 (m, 4H), 2.76-2.54 (m, 4H), 2.38-2.36 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 5H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 1H), 1.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.47-1.40(m, 3H)1.38 (s, 9H), 1.30-1.03 (m, 6H), 0.96-0.75 (m, 3H)；LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 1007.45。

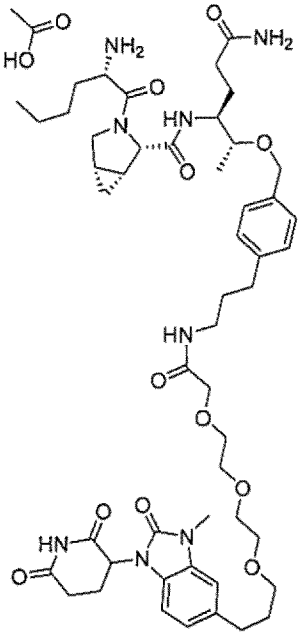
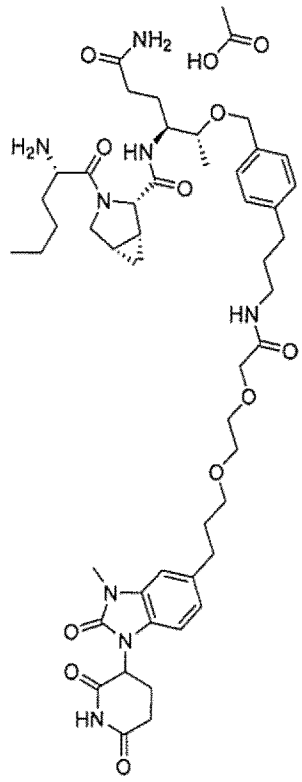
(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙基]苯基]甲氧基)己醯胺乙酸鹽(中間物J)

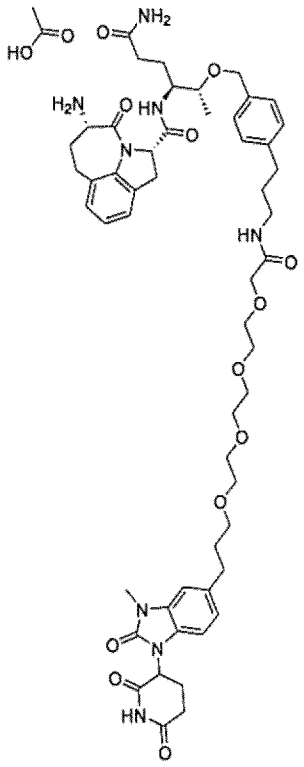
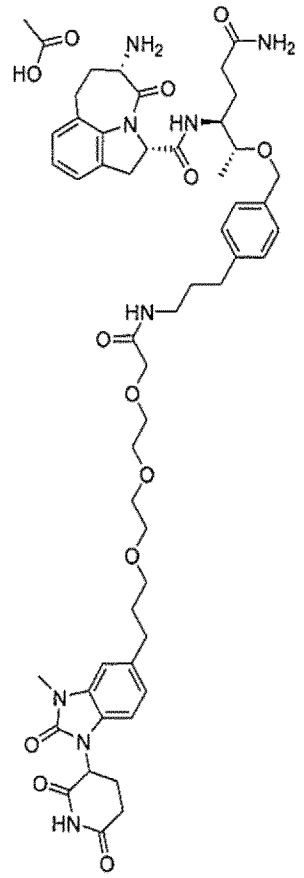


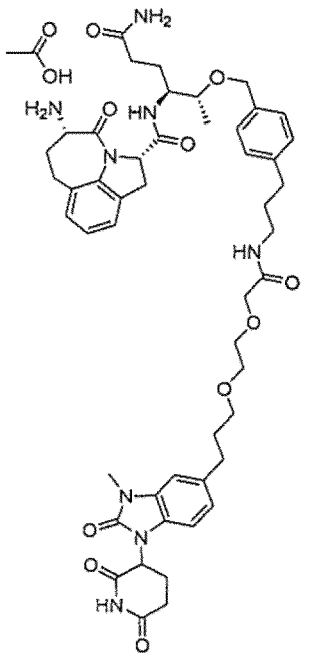
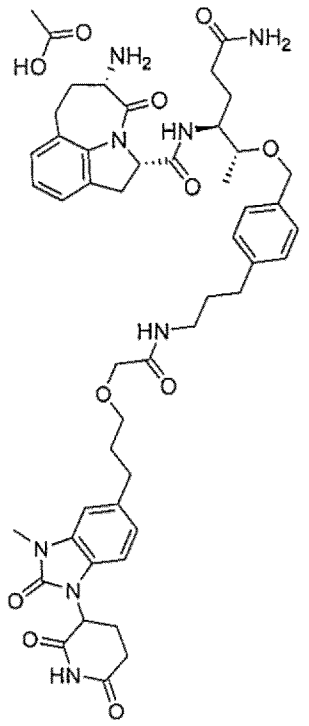
【1101】 在室溫下在氮氣氛圍下將*N*-[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸9*H*-茀-9-基甲酯(200 mg，0.18 mmol)於DMF (3.50 mL)中之溶液用二乙胺(0.70 mL)處理20分鐘。用AcOH將混合物酸化至pH=5。混合物經減壓濃縮。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash TM C18-I，20-40 μm，120 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L AcOH)；溶離劑B：ACN；梯度：15%-35% B於20分鐘內；流動速率：50 mL/min；偵測器：UV 220/200 nm；所需溶離份係在28% B處收集且減壓濃縮，獲得呈白色固體狀之標題化合物(85 mg，54%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.06-6.97 (m, 4H), 6.96-6.84 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.33 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.55 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.46-3.35 (m, 4H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.73-2.57 (m, 5H), 2.47-2.37 (m, 3H), 2.12-1.93 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.89-1.70 (m, 5H), 1.62-1.47 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3H)；MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 866.50。

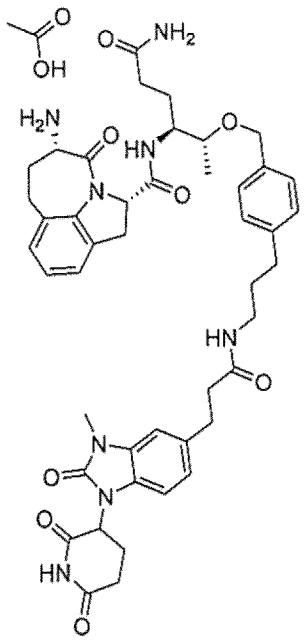
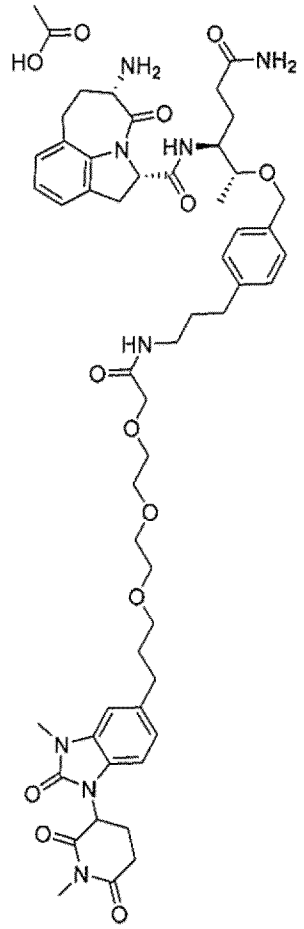
【1102】 根據製備中間物J之程序合成**表52**中之以下中間物。

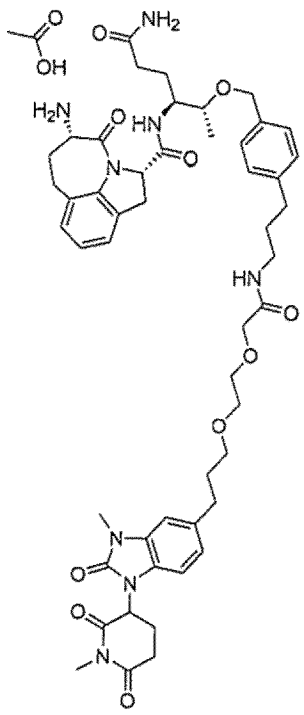
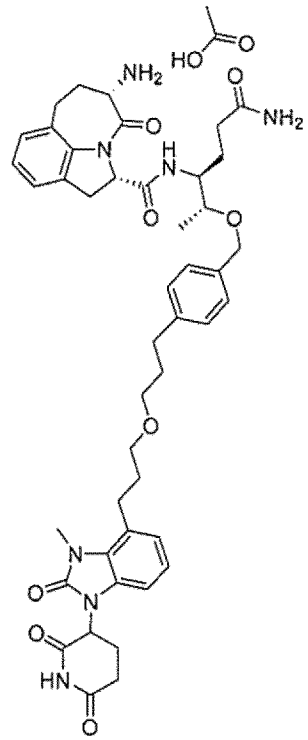
表52.根據上文製備之中間物的表徵資料。

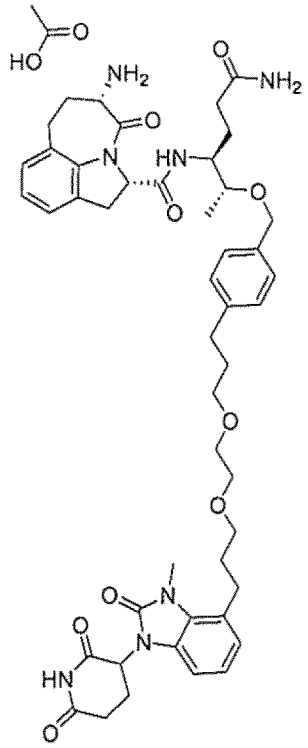
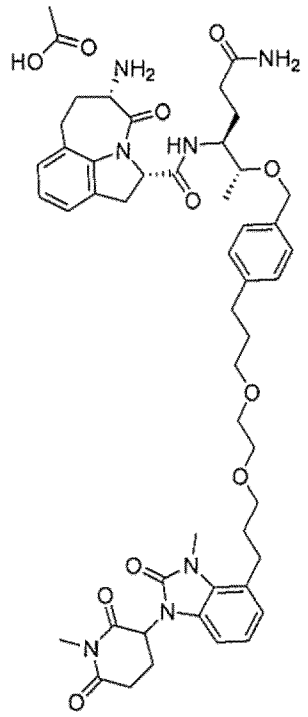
中間物	結構	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H NMR
J1		(4*S*,5*R*)-4-[[(1*R*,2*S*,5*S*)-3-[(2*S*)-2-胺基己醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲醯胺基]-5-[[4-(3-[2-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]乙醯胺基]丙基)苯基]甲氧基]己醯胺乙酸鹽	961.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 2H), 7.10-6.97 (m, 3H), 6.87 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.52-4.33 (m, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.83 (dd, J = 9.8, 5.3 Hz, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 8H), 3.53-3.37 (m, 3H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.11 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.77-2.52 (m, 8H), 2.19-2.07 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.56-1.40 (m, 2H), 1.29-1.20 (m, 5H), 1.10 (dd, J = 12.7, 6.2 Hz, 3H), 0.89-0.81 (m, 3H), 0.70 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 0.55 (s, 1H)。
J2		(4*S*,5*R*)-4-[[(1*R*,2*S*,5*S*)-3-[(2*S*)-2-胺基己醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲醯胺基]-5-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙醯胺基]丙基]苯基)甲氧基]己醯胺乙酸鹽	917.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.9, 3.8 Hz, 2H), 7.18-7.10 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.50-4.33 (m, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.83 (dd, J = 9.9, 5.3 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 6.1, 3.4 Hz, 2H), 3.58-3.51 (m, 3H), 3.49-3.30 (m, 4H), 3.12 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.99-2.84 (m, 2H), 2.76-2.58 (m, 4H), 2.57-2.52 (m, 4H), 2.20-1.95 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.60-1.39 (m, 1H), 1.37-1.16 (m, 6H), 1.10 (dd, J = 12.6, 6.2 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.71 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 0.55 (d, J = 4.6 Hz, 1H)。

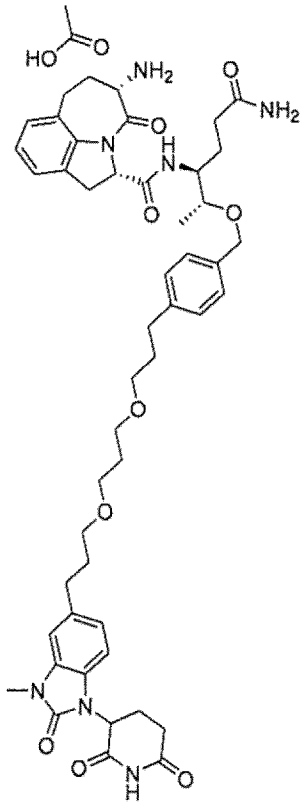
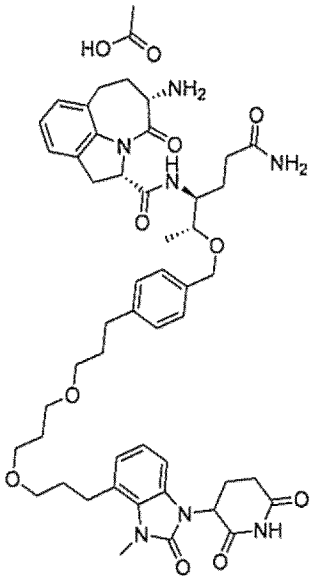
J3		*N*-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙基]-15-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]-3,6,9,12-四氧雜十五烷醯胺乙酸鹽	1011.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.04-6.99 (m, 3H), 6.93 (dd, J = 8.1, 6.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 11.0, 3.1 Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.53 (m, 5H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.43-3.32 (m, 8H), 3.15-3.09 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.86 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.13-1.85 (m, 10H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 1H), 1.09 (dd, J = 9.1, 6.7 Hz, 3H)。
J4		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[[4-(3-[2-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]乙醯胺基]丙基)苯基]甲氧基]己醯胺乙酸鹽	967.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91-7.76 (m, 1H), 7.71 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.04-6.95 (m, 4H), 6.91 (dd, J = 8.2, 6.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.32 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 4.44-4.34 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 6H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.45-3.34 (m, 11H), 3.11 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.75-2.57 (m, 4H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.10-1.94 (m, 3H), 1.93-1.86 (m, 4H), 1.85-1.63 (m, 4H), 1.61-1.49 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

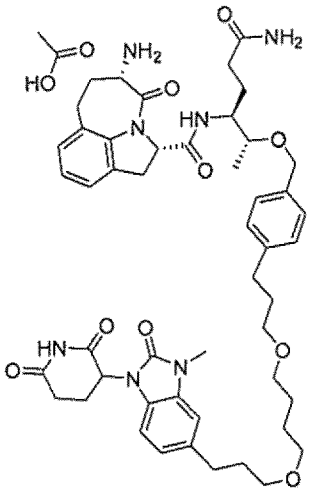
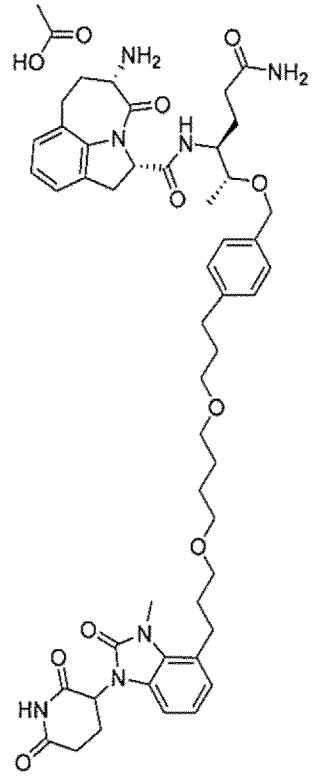
J5		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙醯胺基]丙基]苯基)甲氧基]己醯胺乙酸鹽	923.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.05-6.97 (m, 4H), 6.92 (dd, J = 8.2, 6.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 6.0, 3.4 Hz, 2H), 3.56 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 2H), 3.49-3.37 (m, 4H), 3.37-3.28 (m, 8H), 3.13 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.98-2.78 (m, 2H), 2.76-2.60 (m, 4H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.15-1.93 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.88-1.67 (m, 4H), 1.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
J6		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙醯胺基)乙基]苯基]甲氧基)己醯胺乙酸鹽	879.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.22-7.09 (m, 5H), 7.08-6.96 (m, 4H), 6.95-6.84 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 4.46-4.37 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.82-3.71 (m, 1H), 3.50-3.32 (m, 9H), 3.13 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 16.2 Hz, 2H), 2.78-2.58 (m, 4H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.13-1.94 (m, 5H), 1.93-1.83 (m, 5H), 1.73 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.61-1.45 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

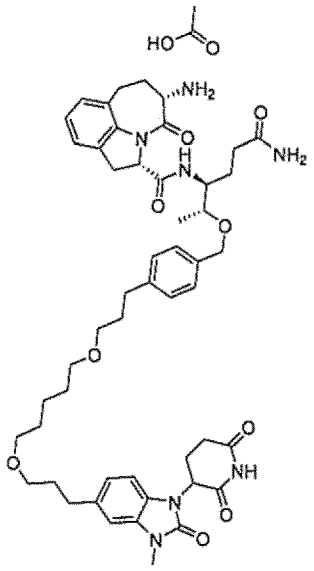
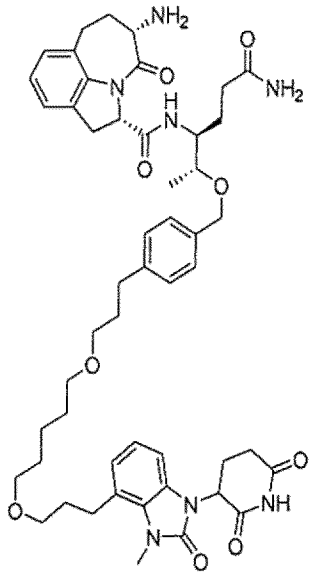
J7		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[[4-(3-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙醯胺基]丙基)苯基]甲氧基]己醯胺乙酸鹽	835.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90-7.80 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.06-6.98 (m, 4H), 6.97-6.88 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.33 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 4.48-4.33 (m, 2H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.52-3.32 (m, 9H), 3.09-2.99 (m, 4H), 2.92-2.82 (m, 4H), 2.75-2.56 (m, 2H), 2.41 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.12-1.87 (m, 7H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.72-1.43 (m, 3H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
J8		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[[4-(3-[2-[2-(2-[3-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]乙醯胺基]丙基)苯基]甲氧基]己醯胺乙酸鹽	981.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.21-7.08 (m, 5H), 7.06-6.97 (m, 4H), 6.92 (dd, J = 8.2, 6.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.40 (dd, J = 13.0, 5.3 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 4.46-4.35 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 6H), 3.53-3.34 (m, 10H), 3.32 (s, 3H), 3.12 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.89-2.70 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 3H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.12-1.94 (m, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.87-1.67 (m, 4H), 1.62-1.48 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

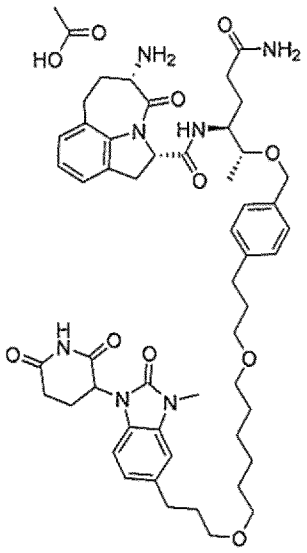
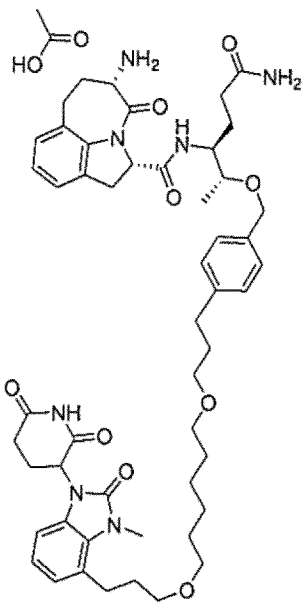
J9		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[(4-[3-[2-(2-[3-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙醯胺基]丙基]苯基)甲氧基]己醯胺乙酸鹽	937.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06-6.98 (m, 4H), 6.92 (dd, J = 8.2, 6.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.40 (dd, J = 13.0, 5.3 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 4.46-4.35 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 6.1, 3.4 Hz, 2H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.47-3.39 (m, 4H), 3.38-3.28 (m, 3H), 3.13 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.07-2.90 (m, 6H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.77-2.61 (m, 4H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 5H), 1.91 (s, 3H), 1.89-1.68 (m, 5H), 1.62-1.48 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
J10		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[[4-(3-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]丙基)苯基]甲氧基]己醯胺乙酸鹽	822.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.16-7.10 (m, 3H), 7.04-6.95 (m, 4H), 6.94-6.85 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.46-3.35 (m, 6H), 3.02-2.93 (m, 3H), 2.93-2.80 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 4H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.07-1.93 (m, 6H), 1.90 (s, 3H), 1.87-1.73 (m, 5H), 1.61-1.48 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

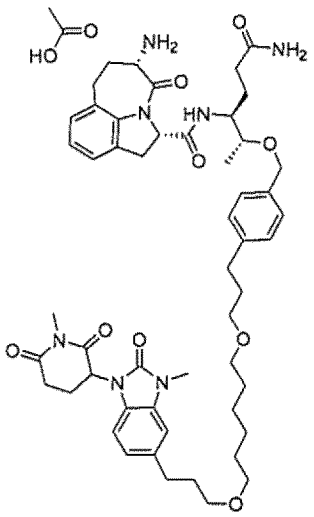
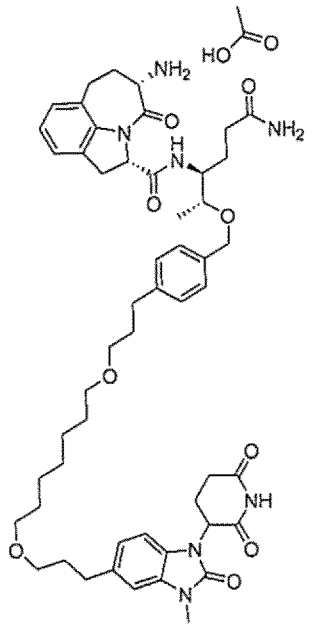
J11		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]乙氧基)乙基]苯基]甲氧基)己醯胺乙酸鹽	866.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.22-7.10 (m, 6H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.98-6.89 (m, 3H), 6.88 (dt, J = 5.5, 3.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.36 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.82-3.73 (m, 1H), 3.58-3.30 (m, 20H), 3.07-2.80 (m, 5H), 2.76-2.57 (m, 3H), 2.12-1.92 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.86-1.73 (m, 4H), 1.61-1.49 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
J12		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-([4-[3-(2-[3-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]乙氧基)乙基]苯基]甲氧基)己醯胺乙酸鹽	880.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.21-7.08 (m, 3H), 7.04-6.90 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.43 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.44-4.35 (m, 2H), 3.84-3.69 (m, 1H), 3.56 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 3.50-3.43 (m, 3H), 3.48-3.27 (m, 9H), 3.03 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.95 (m, 4H), 2.88-2.77 (m, 2H), 2.73 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.05-1.94 (m,4H), 1.89 (s, 3H), 1.86-1.68 (m, 4H), 1.61-1.46 (m, 1H), 1.07 (dd, J = 6.4, 2.9 Hz, 3H)。

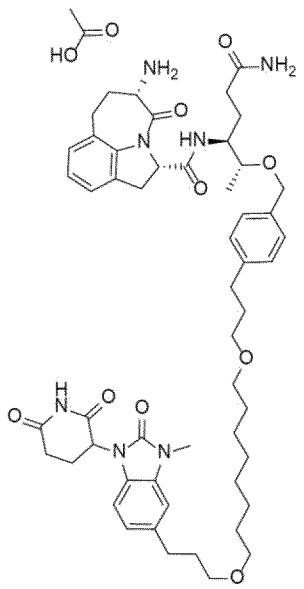
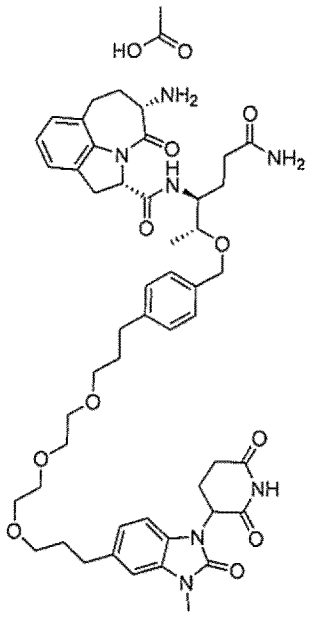
J13		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-([4-[3-(3-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]丙氧基)乙基]苯基]甲氧基)己醯胺乙酸鹽	880.5	粗物質不經進一步純化即用於下一步驟
J14		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-([4-[3-(3-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]丙氧基)乙基]苯基]甲氧基)己醯胺乙酸鹽	880.6	粗物質不經進一步純化即用於下一步驟

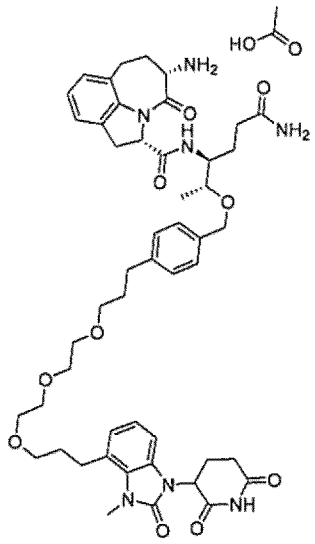
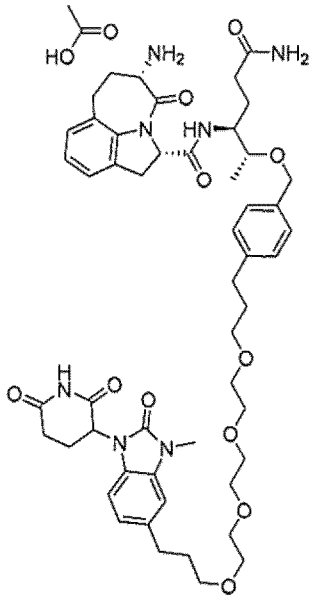
J15		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-([4-[3-(4-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]丁氧基)乙基]苯基]甲氧基)己醯胺乙酸鹽	894.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 5H), 7.05-6.97 (m, 4H), 6.97-6.89 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.85-3.72 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.48-3.30 (m, 15H), 3.02 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.96-2.80 (m, 2H), 2.76-2.57 (m, 6H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.08 (dd, J = 10.6, 4.9 Hz, 1H), 2.07-1.91 (m, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.87-1.72 (m, 5H), 1.60-1.53 (m, 5H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
J16		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-([4-[3-(4-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]丁氧基)乙基]苯基]甲氧基)己醯胺乙酸鹽	894.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.22-7.09 (m, 5H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.99 -6.88 (m, 3H), 6.86 (dd, J = 5.6, 3.3 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 4.46-4.35 (m, 2H), 3.79 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.46-3.32 (m, 13H), 3.07-2.80 (m, 6H), 2.72 (td, J = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 2.65-2.54 (m, 3H), 2.13-1.93 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.86-1.71 (m, 5H), 1.64-1.48 (m, 5H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

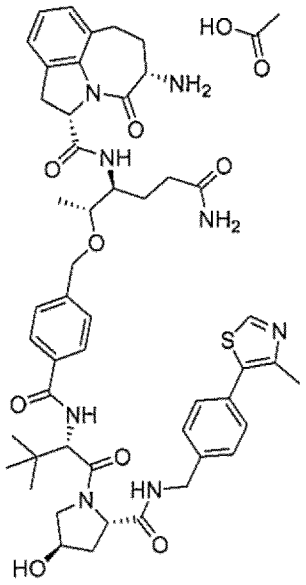
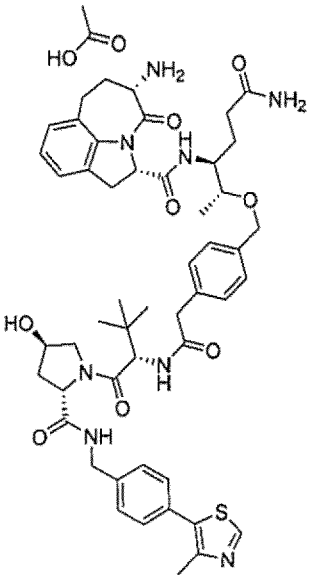
J17		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]己基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]己醯胺乙酸鹽	908.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 3H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05-6.97 (m, 4H), 6.92 (dd, J = 8.1, 6.7 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.43-3.29 (m, 13H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.95-2.79 (m, 2H), 2.77-2.55 (m, 7H), 2.13-1.93 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.85-1.73 (m, 5H), 1.61-1.46 (m, 5H), 1.43-1.31 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
J18		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[(4-[3-[(5-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]戊基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]己醯胺	908.7	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.10-6.99 (m, 4H), 6.99-6.91 (m, 2H), 5.38-5.27 (m, 1H), 5.13 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.73 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.69-3.62 (m, 4H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 6H), 3.40-3.26 (m, 6H), 3.16 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.10-2.87 (m, 4H), 2.80 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.37-2.20 (m, 2H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 7H), 1.77-1.58 (m, 4H), 1.52 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

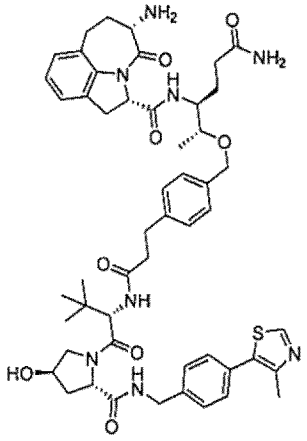
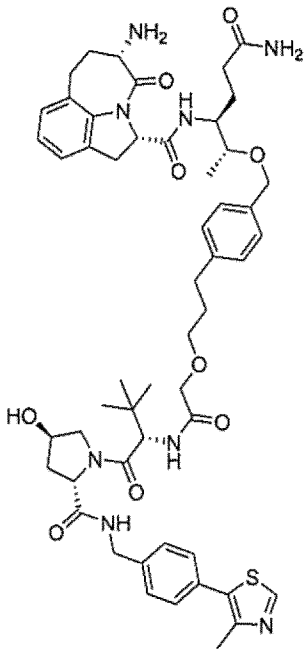
J19		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]己基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]己醯胺乙酸鹽	922.4	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.17-7.01 (m, 6H), 7.01 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 5.31 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 10.9, 3.6 Hz, 1H), 4.56-4.44 (m, 2H), 4.01 (dt, J = 11.2, 3.7 Hz, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.58 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.51-3.38 (m, 11H), 3.36-3.29 (m, 6H), 3.18 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 16.7, 3.6 Hz, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 4H), 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.36-2.20 (m, 2H), 2.17 (dd, J = 11.3, 5.7 Hz, 1H), 2.01 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.97-1.81 (m, 4H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 4H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
J20		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]己基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]己醯胺乙酸鹽	[(M/2 + 1)]$^+$ = 462.0	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 3H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.99-6.88 (m, 3H), 6.86 (dd, J = 5.5, 3.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 4.46-4.35 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.49-3.25 (m, 12H), 3.07-2.78 (m, 6H), 2.72 (td, J = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.58 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.88-1.71 (m, 6H), 1.56-1.47 (m, 6H), 1.40-1.30 (m, 4H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

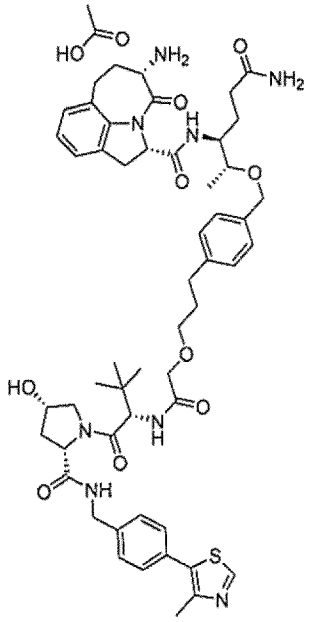
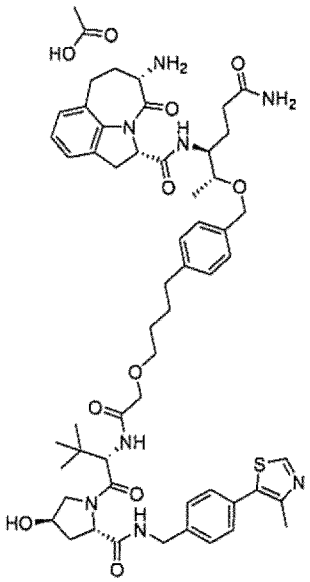
J21		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[(4-[3-[(6-[3-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]己基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]己醯胺乙酸鹽	936.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.27-7.08 (m, 5H), 7.07-6.99 (m, 4H), 6.92 (dd, J = 8.2, 6.7 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.40 (dd, J = 13.0, 5.3 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 4.47-4.36 (m, 2H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.40-3.25 (m, 16H), 3.06-2.91 (m, 4H), 2.88-2.71 (m, 2H), 2.70-2.56 (m, 4H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.12-1.95 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.86-1.73 (m, 5H), 1.60-1.46 (m, 6H), 1.37-1.30 (m, 4H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
J22		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[(4-[3-[(7-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]庚基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]己醯胺乙酸鹽	936.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 3H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.06-6.97 (m, 4H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.49-3.31 (m, 12H), 3.03 (q, J = 5.9, 5.2 Hz, 2H), 2.87 (td, J = 16.5, 4.0 Hz, 2H), 2.76-2.55 (m, 6H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.85-1.70 (m, 5H), 1.61-1.44 (m, 5H), 1.37-1.22 (m, 6H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

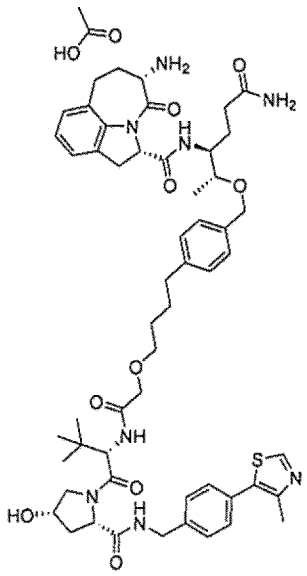
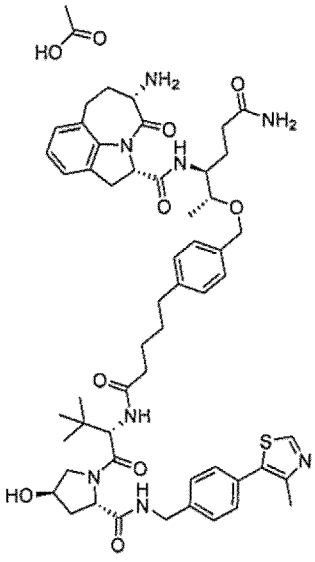
J23		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[(4-[3-[(8-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]辛基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]己醯胺乙酸鹽	950.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.13-7.02 (m, 4H), 7.05-6.96 (m, 3H), 6.86 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.11-3.94 (m, 3H), 3.81 (s, 1H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.43-3.29 (m, 11H), 3.14 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.87 (dd, J = 16.7, 9.7 Hz, 2H), 2.67-2.53 (m, 6H), 2.19 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.15-1.96 (m, 2H), 1.85-1.69 (m, 5H), 1.67-1.43 (m, 6H), 1.29 (s, 9H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
J24		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]丙基]苯基)甲氧基]己醯胺乙酸鹽	$[(M/2 + 1)]^+$ = 456.0	不經進一步純化即用於下一步驟

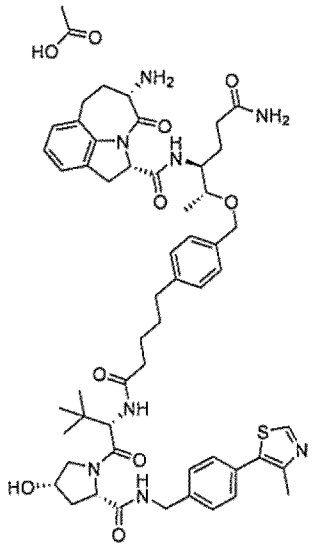
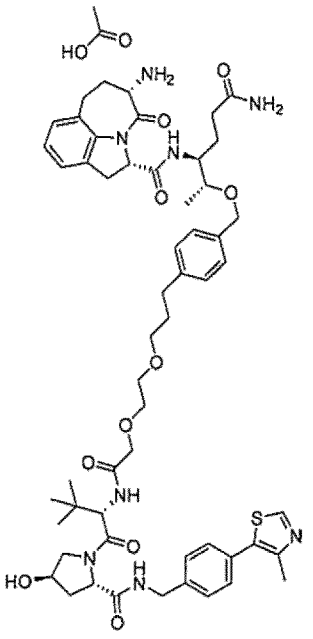
J25		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]丙基]苯基)甲氧基]己醯胺乙酸鹽	910.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.25-7.07 (m, 5H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.87 (dd, J = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.36 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 2H), 3.83-3.71 (m, 1H), 3.61-3.42 (m, 16H), 3.41-3.33 (m, 3H), 3.06-2.80 (m, 6H), 2.76-2.55 (m, 4H), 2.13-1.94 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.86-1.73 (m, 5H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
J26		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[(4-[16-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]-4,7,10,13-四氧雜十六烷-1-基]苯基)甲氧基]己醯胺乙酸鹽	954.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 3H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.07 -6.97 (m, 4H), 6.93 (dd, J = 8.2, 6.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.58-3.32 (m, 22H), 3.04 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.78-2.53 (m, 6H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.13-1.94 (m, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.84-1.70 (m, 5H), 1.62-1.49 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

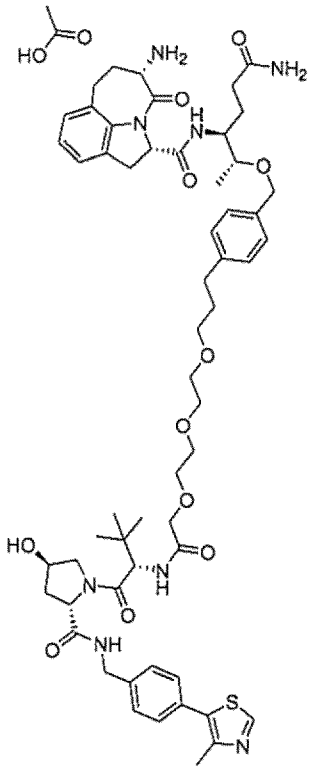
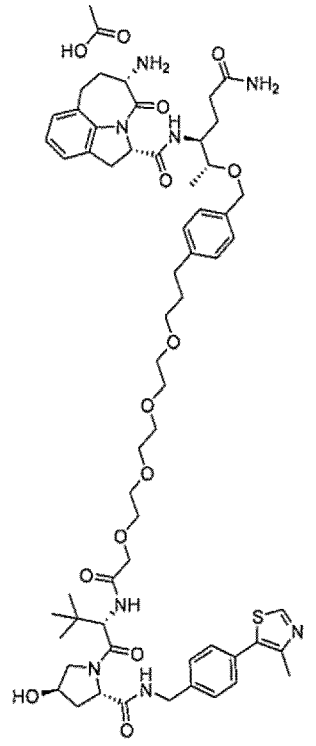
J27		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺乙酸鹽	921.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.86-7.76 (m, 3H), 7.47-7.33 (m, 6H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.96 -6.88 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H), 4.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.47-4.39 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.30-4.21 (m, 1H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.51-3.39 (m, 2H), 3.07-2.97 (m, 2H), 2.84 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.13-2.02 (m, 3H), 2.00-1.94 (m, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.84-1.71 (m, 1H), 1.64-1.50 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H)。
J28		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]乙醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺乙酸鹽	[M/2 + 1]$^+$ = 468.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.59 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47-7.34 (m, 4H), 7.28-7.14 (m, 5H), 7.02 (dd, J = 7.2, 4.6 Hz, 2H), 6.97-6.89 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.06 (dd, J = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.49-4.37 (m, 4H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.23 (dd, J = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.71-3.59 (m, 4H), 3.49-3.31 (m, 6H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.13-1.93 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H)。

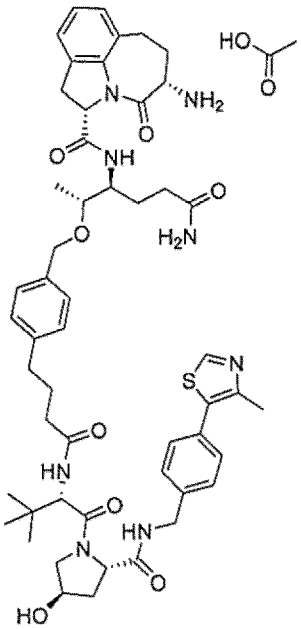
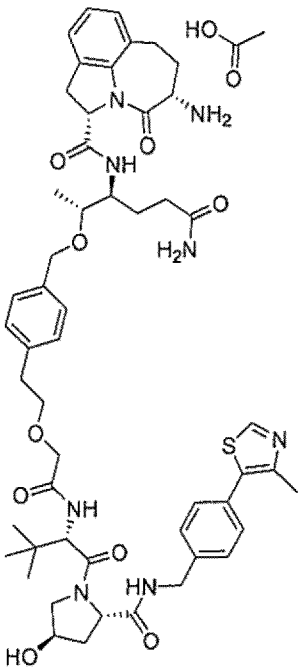
J29		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺	949.7	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 5H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.09 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.73-4.52 (m, 4H), 4.43 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 15.1, 4.4 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.52 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.14-3.01 (m, 2H), 2.86 (dt, *J* = 13.4, 6.3 Hz, 2H), 2.63-2.51 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.27-1.97 (m, 5H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。
J30		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙氧基]乙醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺	993.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 5H), 7.22-7.10 (m, 5H), 7.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.16 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 442-4.32 (m, 4H), 4.31-4.18 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.72-3.58 (m, 2H), 3.53-3.38 (m, 4H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.85 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.71-2.60 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.17-1.70 (m, 9H), 1.62-1.44 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。

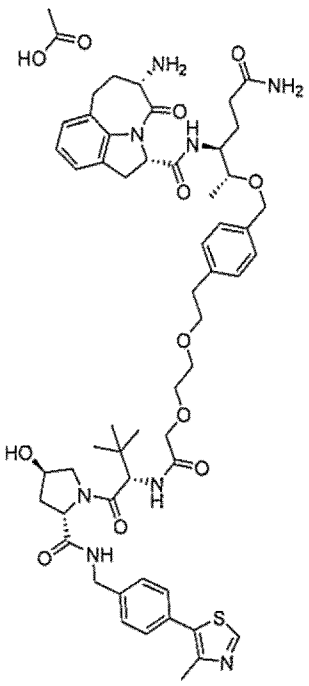
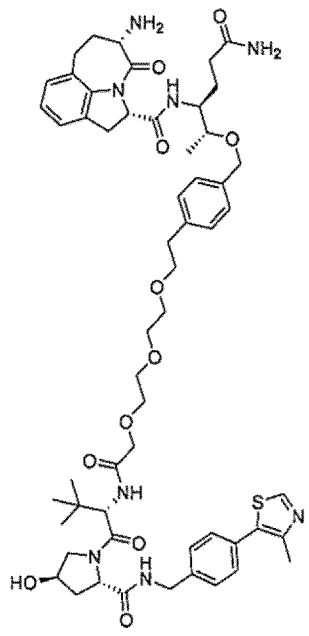
J31		(2*S*,4*S*)-1-[(2*S*)-2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙氧基]乙醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺乙酸鹽	993.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.68 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 5H), 7.23-7.07 (m, 5H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.92 (dd, J = 8.1, 6.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 4H), 4.33-4.18 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 1H), 3.60-3.30 (m, 8H), 3.02 (q, J = 5.9, 5.3 Hz, 2H), 2.85 (dd, J = 16.9, 3.2 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.11 -1.94 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.87-1.70 (m, 4H), 1.64-1.46 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)。
J32		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-[4-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丁氧基]乙醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺乙酸鹽	1007.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 5H), 7.20-7.09 (m, 5H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.05 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.48-4.34 (m, 5H), 4.28 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.73-3.56 (m, 1H), 3.51 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.84 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.12-2.00 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 6H), 1.68-1.48 (m, 5H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)。

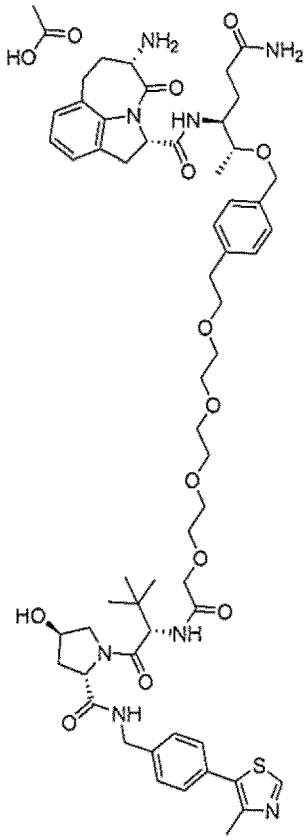
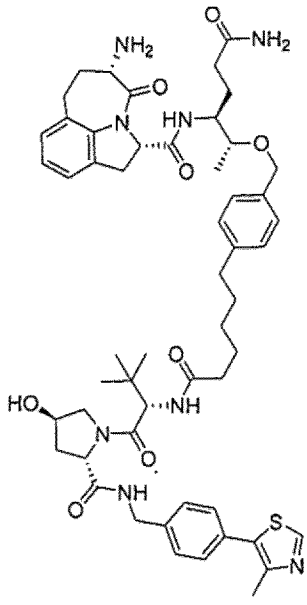
J33		(2*S*,4*S*)-1-[(2*S*)-2-(2-[4-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丁氧基]乙醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺乙酸鹽	1007.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.67 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.48-7.32 (m, 4H), 7.20-7.08 (m, 5H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.92 (dd, J = 8.1, 6.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.47-4.36 (m, 4H), 4.34-4.17 (m, 2H), 3.94-3.83 (m, 3H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.51-3.26 (m, 9H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.85 (dd, J = 16.8, 3.2 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.12-1.92 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.75 (dt, J = 12.3, 6.0 Hz, 1H), 1.63-1.49 (m, 4H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。
J34		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺乙酸鹽	977.9	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.11-7.06 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 5.16 (dd, J = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.55-4.43 (m, 3H), 4.39-4.32 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.90 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 3.82 (dd, J = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 3.65-3.54 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 2H), 3.06 (d, J =7.3 Hz, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.38-2.15 (m, 6H), 2.10 (ddd, J = 13.3, 9.0, 4.5 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.76-1.58 (m, 6H), 1.32 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H)。

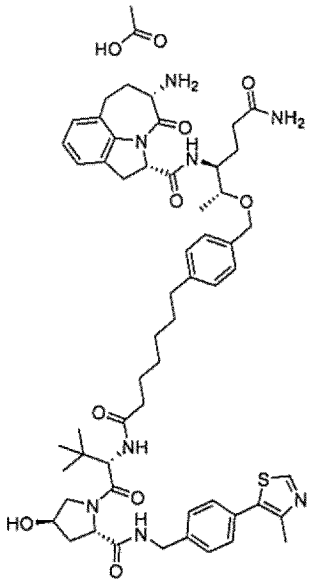
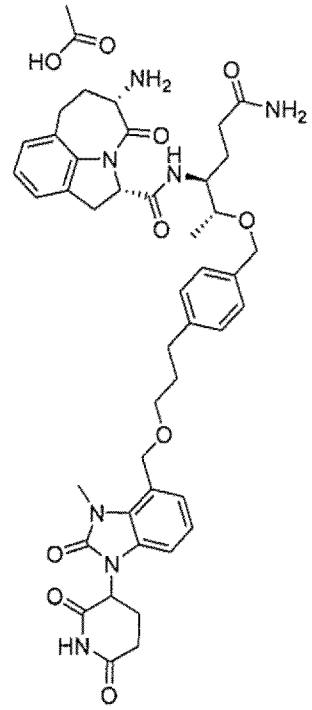
J35		(2*S*,4*S*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺乙酸鹽	[(M/2 + 1)]$^+$ = 489.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.62 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 4H), 7.23-7.16 (m, 3H), 7.15-7.06 (m, 2H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.93 (dd, J = 8.1, 6.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.06 (dd, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 4.50-4.32 (m, 5H), 4.31-4.15 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 10.2, 5.7 Hz, 1H), 3.78 (q, J = 7.7, 5.2 Hz, 1H), 3.50-3.32 (m, 5H), 3.02 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.86 (dd, J = 16.8, 3.3 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.21-1.93 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.85-1.69 (m, 2H), 1.63-1.45 (m, 6H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.96-0.92 (m, 9H)。
J36		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-[2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]乙醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺乙酸鹽	1037.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 5H), 7.21-7.14 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.96-6.88 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.48-4.33 (m, 5H), 4.25 (dd, J = 15.7, 5.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.71-3.59 (m, 4H), 3.54 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.48-3.28 (m, 6H), 3.03 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.59 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.13-2.00 (m, 3H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.84-1.70 (m, 3H), 1.62-1.45 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。

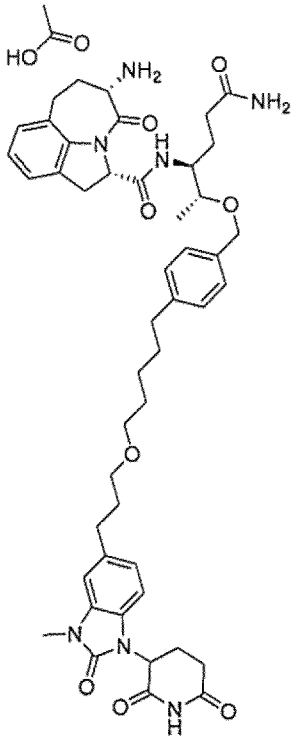
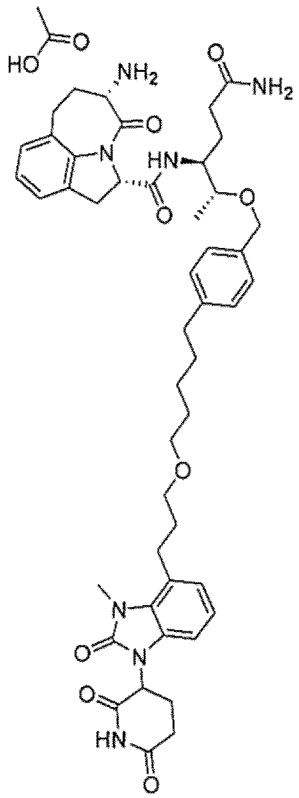
J37		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-[2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]乙醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺乙酸鹽	1081.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 5H), 7.22-7.08 (m, 4H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.06 (dd, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.48-4.33 (m, 5H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.70-3.56 (m, 6H), 3.50 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.47-3.42 (m, 2H), 3.40-3.25 (m, 9H), 3.04 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.12-1.90 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。
J38		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[15-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]-3,6,9,12-四氧雜十五烷醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺乙酸鹽	1125.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.46-7.35 (m, 5H), 7.21-7.14 (m, 3H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 6.93 (dd, J = 11.8, 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.06 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.49-4.34 (m, 5H), 4.30-4.16 (m, 1H), 3.96 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.64-3.43 (m, 16H), 3.40-3.30 (m, 6H), 3.11-2.96 (m, 2H), 2.85 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.12-1.94 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.84-1.68 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 1H), 1.08 (dd, J = 6.2, 2.8 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)。

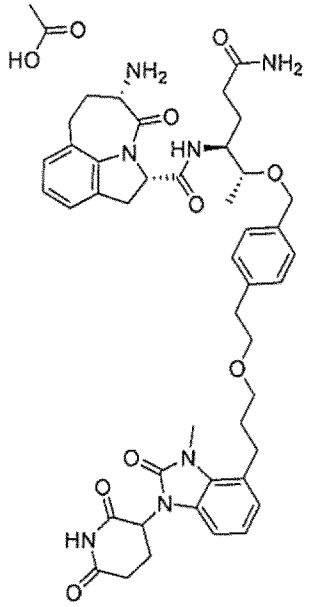
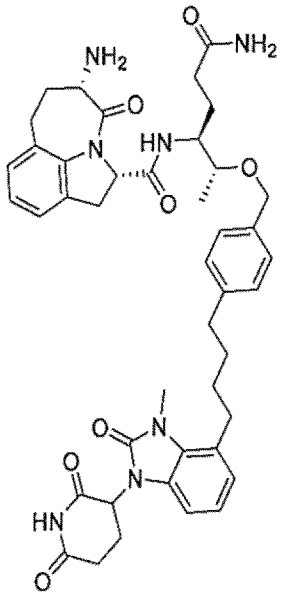
J39		(3*S*,6*S*)-3-胺基-*N*-((2*R*,3*S*)-6-胺基-2-((4-(4-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苯甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)-4-側氧基丁基)苯甲基)氧基)-6-側氧基己-3-基)-4-側氧基-1,2,3,4,6,7-六氫氮呼并[3,2,1-hi]吲哚-6-甲醯胺乙酸鹽	[M/2 + 1]$^+$ = 482.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 4H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.97-6.89 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.49-4.30 (m, 5H), 4.22 (dd, J = 15.7, 5.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 4H), 3.02 (s, 2H), 2.85 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.17 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.05 (s, 2H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.84-1.69 (m, 2H), 1.62-1.45 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。
J40		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]乙氧基]乙醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺乙酸鹽	979.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48-7.33 (m, 5H), 7.20 (s, 4H), 7.15 (s, 1H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.97-6.88 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 10.8, 3.3 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.50-4.34 (m, 5H), 4.26 (dd, J = 15.9, 5.6 Hz, 1H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.74-3.58 (m, 4H), 3.48-3.31 (m, 4H), 3.03 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.90-2.80 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.09-2.03 (m, 3H), 2.01-1.86 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.79 (s, 1H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)。

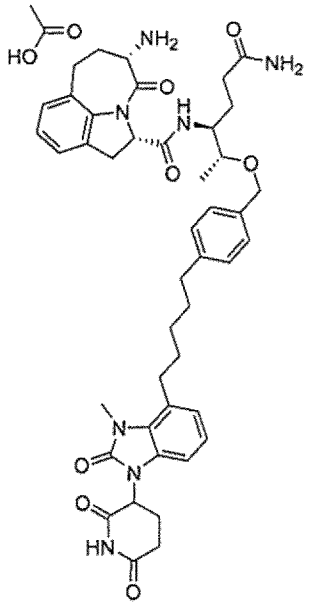
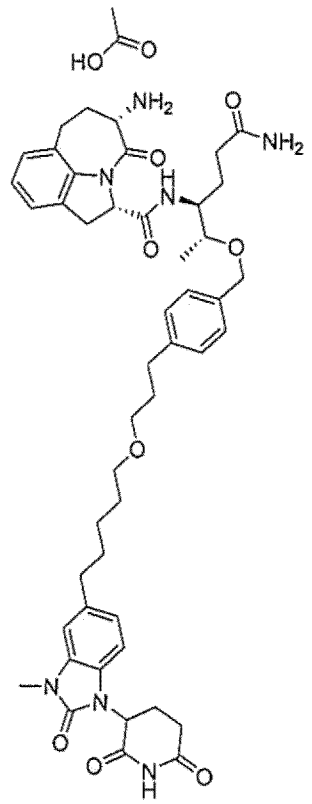
J41		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-(2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]乙氧基]乙氧基)乙醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺乙酸鹽	1023.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.59 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.49-7.35 (m, 5H), 7.21-7.15 (m, 4H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.93 (dd, J = 8.2, 6.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.06 (dd, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.51-4.35 (m, 5H), 4.26 (dd, J = 15.8, 5.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.73-3.54 (m, 9H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.37 (dd, J = 16.9, 11.1 Hz, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.90-2.78 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.15-2.03 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.58 (dd, J = 15.0, 9.7 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)。
J42		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[15-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]-3,6,9,12-四氧雜十五烷醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺	1067.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 5H), 7.19-7.10 (m, 5H), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.92 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.05 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.49-4.31 (m, 6H), 4.25 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.70-3.49 (m, 13H), 3.48-3.30 (m, 3H), 3.01 (s, 2H), 2.84 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.12-1.92 (m, 4H), 1.89 (s, 3H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.95 (m, 9H)。

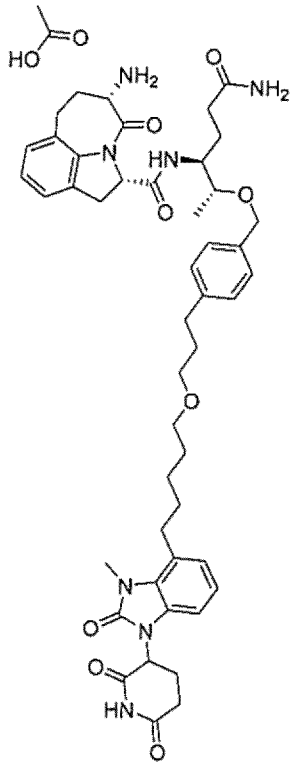
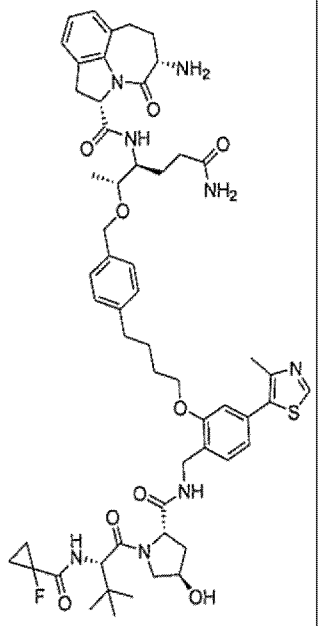
J43		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[14-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]-3,6,9,12-四氧雜十四烷醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺乙酸鹽	1111.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 5H), 7.18 (t, J = 6.6 Hz, 5H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.93 (dd, J = 8.0, 6.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.07 (dd, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.49-4.34 (m, 6H), 4.25 (dd, J = 15.8, 5.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 10.7, 3.9 Hz, 1H), 3.65-3.50 (m, 16H), 3.44 (dd, J = 12.4, 6.5 Hz, 2H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.03 (q, J = 5.9, 5.0 Hz, 2H), 2.85 (dd, J = 16.6, 3.2 Hz, 1H), 2.82-2.75 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.15-1.97 (m, 4H), 1.92 (td, J = 8.6, 4.3 Hz, 2H), 1.79 (ddd, J = 10.0, 6.7, 3.5 Hz, 1H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。
J44		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[6-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]己醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺	991.3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 7.43 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 4H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.09-6.99 (m, 4H), 6.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 9.8, 3.2 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.65-4.50 (m, 4H), 4.41-4.31 (m, 2H), 4.11 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.66-3.54 (m, 3H), 3.38-3.21 (m, 2H), 3.05 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.61 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 4H), 2.09-1.91 (m, 6H), 1.74 (dt, J = 18.2, 6.7 Hz, 1H), 1.66-1.56 (m, 4H), 1.31 (p, J = 7.7, 7.2 Hz, 2H), 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。

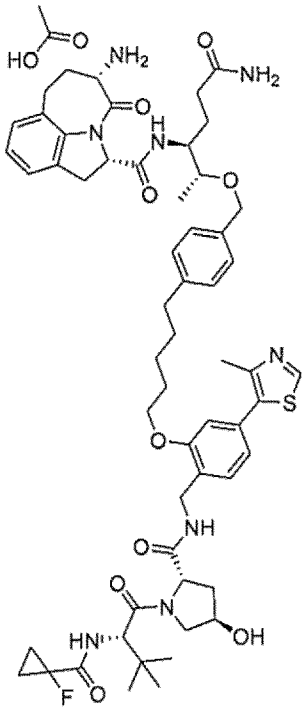
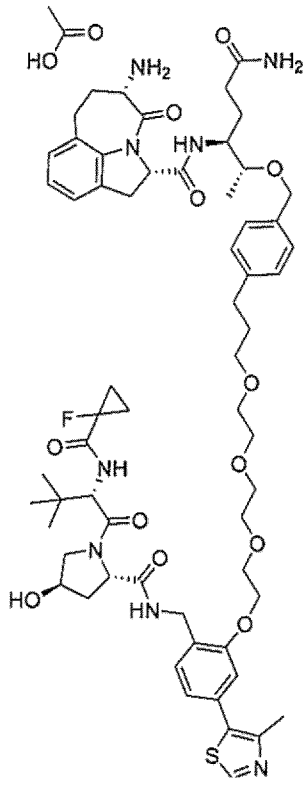
J45		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[7-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]庚醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺乙酸鹽	1005.8	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 7.49-7.37 (m, 4H), 7.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.14-6.94 (m, 5H), 5.12 (dd, *J* = 11.0, 3.7 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.60-4.42 (m, 7H), 4.34 (d, *J* = 15.4 Hz, 2H), 3.98 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.49-3.37 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.31-1.99 (m, 5H), 1.90 (s, 3H), 1.78-1.53 (m, 5H), 1.44-1.30 (m, 4H), 1.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H)。
J46		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[[4-(3-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]甲氧基]丙基)苯基]甲氧基]己醯胺乙酸鹽	794.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.20-7.12 (m, 3H), 7.10 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.04-6.95 (m, 4H), 6.95-6.86 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.40 (dd, *J* = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 10.9, 3.1 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.46-4.35 (m, 2H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.52-3.39 (m, 4H), 3.35-3.30 (m, 3H), 3.01 (s, 2H), 2.86 (t, *J* = 16.2 Hz, 2H), 2.72 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.11-1.91 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.87-1.72 (m, 2H), 1.61-1.46 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

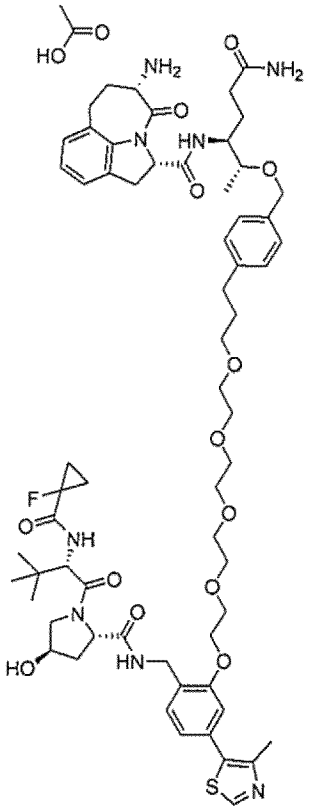
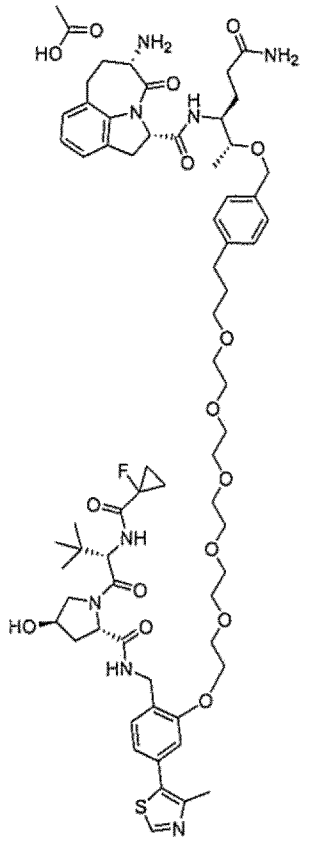
J47		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[[4-(5-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]戊基)苯基]甲氧基]己醯胺乙酸鹽	850.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 5H), 7.05-6.97 (m, 4H), 6.92 (dd, J = 8.2, 6.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 7H), 3.02 (s, 2H), 2.97-2.80 (m, 2H), 2.78-2.53 (m, 8H), 2.13-1.94 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.86-1.75 (m, 3H), 1.62-1.50 (m, 5H), 1.35 (dt, J = 11.2, 6.6 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
J48		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[[4-(5-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]戊基)苯基]甲氧基]己醯胺乙酸鹽	850.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 3H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.01-6.89 (m, 3H), 6.86 (dd, J = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 4.45-4.34 (m, 2H), 3.78 (p, J = 5.4 Hz, 1H), 3.70-.360 (m, 5H), 3.50-3.40 (m, 7H), 3.03 (q, J = 6.1, 5.2 Hz, 2H), 2.98-2.87 (m, 3H), 2.84 (dd, J = 12.3, 4.5 Hz, 1H), 2.72 (td, J = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 2.66-2.53 (m, 3H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.99 (qd, J = 11.9, 10.4, 6.9 Hz, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.87-1.73 (m, 3H), 1.65-1.50 (m, 5H), 1.35 (h, J = 7.4, 6.3 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

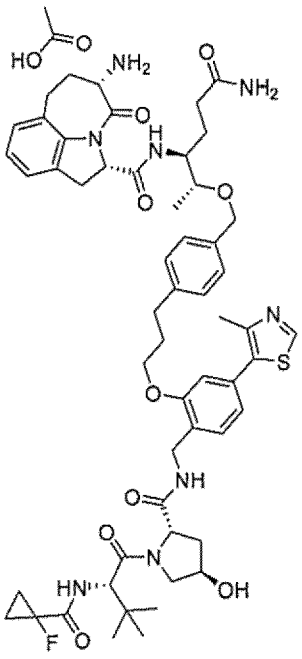
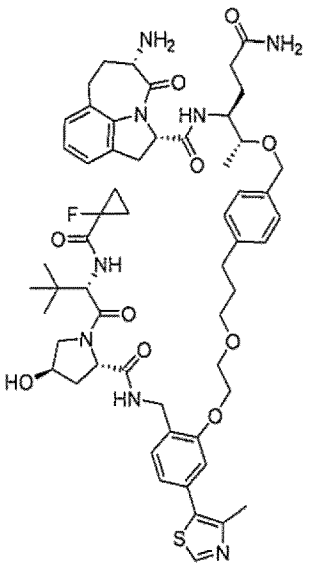
J49		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[[4-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]ethy)苯基]甲氧基]己醯胺乙酸鹽	809.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 4H), 7.16 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.98-6.88 (m, 3H), 6.81 (dd, J = 6.5, 2.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.36 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 4.48-4.37 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.60 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.57-3.52 (m, 7H), 3.50-3.40 (m, 4H), 3.37 (dd, J = 16.8, 10.9 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.73-2.58 (m, 2H), 2.12-1.93 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.86-1.75 (m, 3H), 1.55 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
J50		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[(4-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丁基]苯基)甲氧基]己醯胺	778.4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.27 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.05-6.94 (m, 3H), 6.92-6.86 (m, 1H), 6.73-6.66 (m, 1H), 6.49-6.34 (m, 1H), 5.52-5.35 (m, 1H), 5.19 (td, J = 10.0, 9.6, 4.3 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 11.5, 8.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.53-3.48 (m, 3H), 3.37-3.26 (m, 2H), 3.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.98-2.86 (m, 3H), 2.85-2.74 (m, 2H), 2.70 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.27-1.95 (m, 7H), 1.84-1.62 (m, 4H), 1.23 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 3H)。

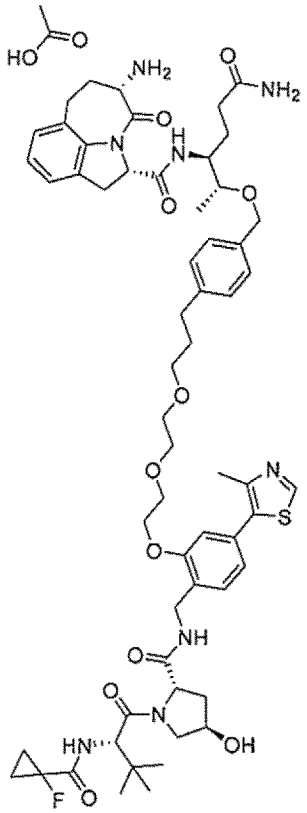
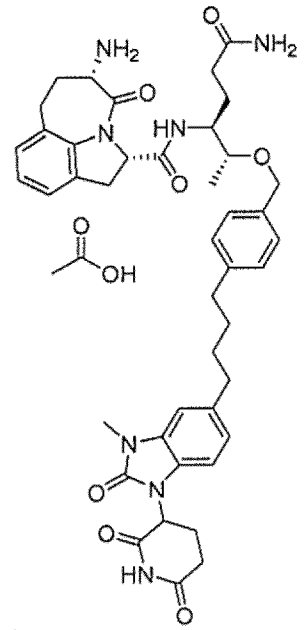
J51		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[(4-[5-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]戊基]苯基)甲氧基]己醯胺乙酸鹽	792.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 3H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.98-6.82 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 5.36 (dd, J = 12.5, 5.3 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 4.47-4.36 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.43 (dd, J = 12.7, 7.4 Hz, 2H), 3.39-3.32 (m, 6H), 3.02 (s, 2H), 2.95-2.80 (m, 4H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.12-1.90 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.67-1.52 (m, 5H), 1.46-1.37 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
J52		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-([4-[3-([5-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]戊基]氧基)乙基]苯基]甲氧基)己醯胺乙酸鹽	850.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.22-7.08 (m, 5H), 7.05-7.00 (m, 4H), 6.96 - 6.83 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.33 (dd, J = 12.9, 5.2 Hz, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 4.41 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.50-3.38 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 13H), 3.01 (s, 2H), 2.86 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 2.70-2.55 (m, 4H), 2.12-1.95 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 3H), 1.65-1.50 (m, 5H), 1.36 (s, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

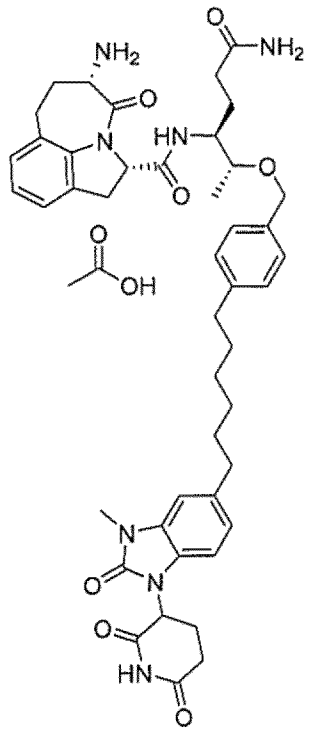
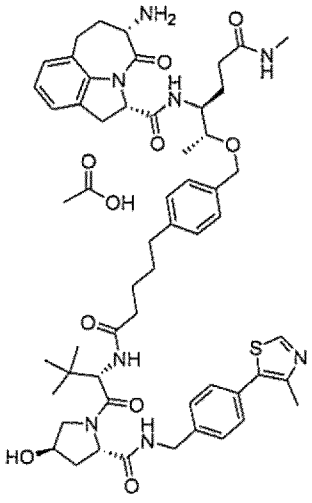
J53		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-([4-[3-([5-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]戊基]氧基)乙基]苯基]甲氧基)己醯胺乙酸鹽	850.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.99-6.88 (m, 3H), 6.87 (dd, J = 5.5, 3.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.36 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 10.7, 3.1 Hz, 1H), 4.47-4.36 (m, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 6H), 3.02 (s, 2H), 2.95-2.86 (m, 4H), 2.75-2.56 (m, 4H), 2.06-1.93 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.82-1.74 (m, 3H), 1.68-1.55 (m, 5H), 1.45 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
J54		(2*S*,4*R*)-*N*-[(2-[4-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丁氧基]-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基)甲基]-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-甲醯胺	1051.7	不經進一步純化即直接用於下一步驟

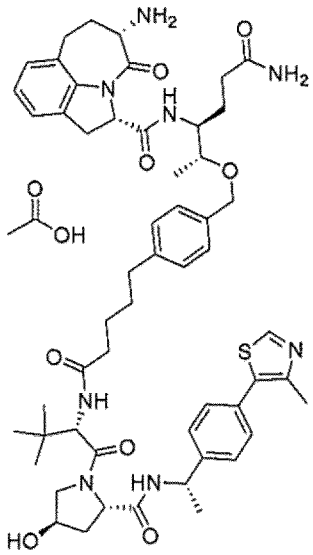
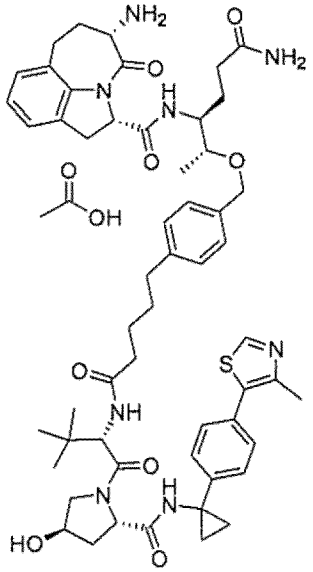
J55		(2*S*,4*R*)-*N*-[[2-([5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊基]氧基)-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-甲醯胺乙酸鹽	[(M + 18)]$^+$ = 1083.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.49 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.22-7.11 (m, 5H), 7.04-6.98 (m, 3H), 6.95 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.95-6.87 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.30 (dd, J = 16.5, 6.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 16.6, 5.5 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.71-3.57 (m, 2H), 3.48-3.31 (m, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.85 (dd, J = 16.6, 3.2 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.86-1.76 (m, 3H), 1.75-1.70 (m, 2H), 1.69-1.53 (m, 2H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.43-1.31 (m, 2H), 1.23 (dd, J = 8.6, 3.4 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H)。
J56		(2*S*,4*R*)-*N*-[(2-[2-[2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]乙氧基]-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基)甲基]-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-甲醯胺乙酸鹽	[(M/2 + 1]$^+$ = 585.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.48 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23-7.14 (m, 3H), 7.11 (d, J = 7.9Hz, 2H), 7.06-6.99 (m, 3H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.92 (dd, J = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.30 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.25-4.15 (m, 3H), 3.85-3.75 (m, 3H), 3.70-3.62 (m, 3H), 3.60-3.51 (m, 4H), 3.50-3.40 (m, 3H), 3.41-3.30 (m, 5H), 3.02 (s, 2H), 2.85 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.81-1.72 (m, 3H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.45-1.34 (m, 2H), 1.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)。

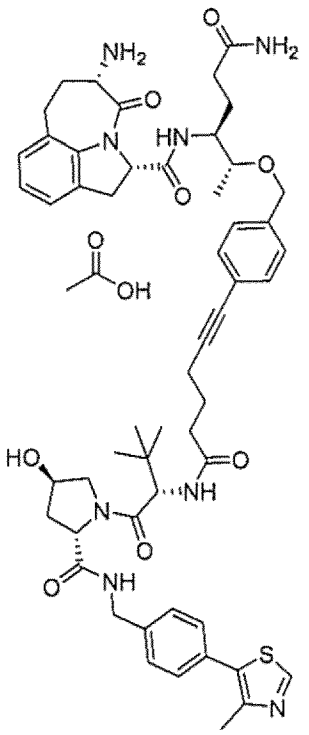
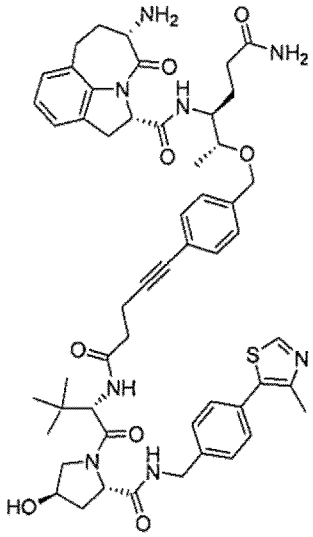
J57		(2*S*,4*R*)-*N*-[[2-([15-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]-3,6,9,12-四氧雜十五烷-1-基]氧基)-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-甲醯胺乙酸鹽	1213.9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.06-6.88 (m, 5H), 6.67 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.09-5.02 (m, 1H), 4.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.25-4.15 (m, 3H), 3.85-3.76 (m, 3H), 3.66-3.60 (m, 3H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.54-3.50 (m, 6H), 3.49-3.41 (m, 4H), 3.40-3.30 (m, 8H), 3.02 (s, 2H), 2.85 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.08 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.81-1.73 (m, 3H), 1.37 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 1.22 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)。
J58		(2*S*,4*R*)-*N*-[[2-([18-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-1-基]氧基)-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-甲醯胺乙酸鹽	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.23-7.09 (m, 5H), 7.08-6.99 (m, 3H), 6.97 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.2, 6.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.38-4.26 (m, 2H), 4.26-4.15 (m, 3H), 3.79 (m, 3H), 3.70-3.59 (m, 3H), 3.58-3.31 (m, 22H), 3.02 (s, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.59 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.14-1.99 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.77 (m, 3H), 1.55 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.43-1.31 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)。

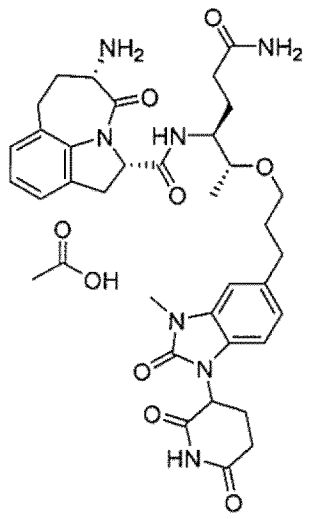
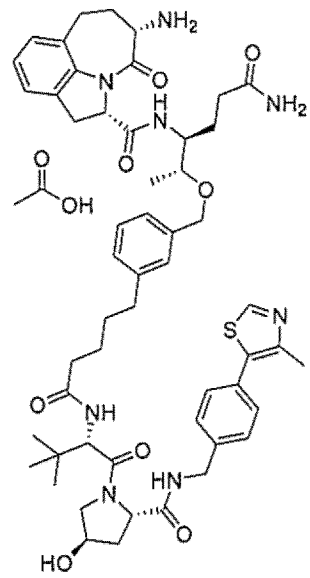
J59		(2*S*,4*R*)-*N*-[(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙氧基]-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基)甲基]-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-甲醯胺乙酸鹽	1037.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.52 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 5H), 7.03-6.93 (m, 4H), 6.89 (dd, J = 8.1, 6.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.35-4.25 (m, 2H), 4.06 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.70-3.57 (m, 2H), 3.44 (dd, J = 9.1, 3.3 Hz, 2H), 3.36-3.30 (m, 4H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.14-1.95 (m, 5H), 1.90 (s, 3H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.55 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.43-1.29 (m, 2H), 1.22 (dd, J = 8.2, 3.4 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H)。
J60		(2*S*,4*R*)-*N*-[[2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙氧基]乙氧基)-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-甲醯胺	1081.7	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 7.39 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.12-7.05 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 3H), 6.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.27-5.17 (m, 1H), 4.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.62-4.54 (m, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.43 (m, 3H), 4.22 (dq, J = 9.2, 4.8, 3.7 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.94-3.79 (m, 3H), 3.71-3.54 (m, 5H), 3.40-3.26 (m, 2H), 3.08 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.34 (ddd, J = 12.8, 7.8, 4.7 Hz, 1H), 2.14-2.02 (m, 5H), 1.96 (m, 2H), 1.81 (dd, J = 12.5, 7.1 Hz, 1H), 1.36-1.31 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H)。

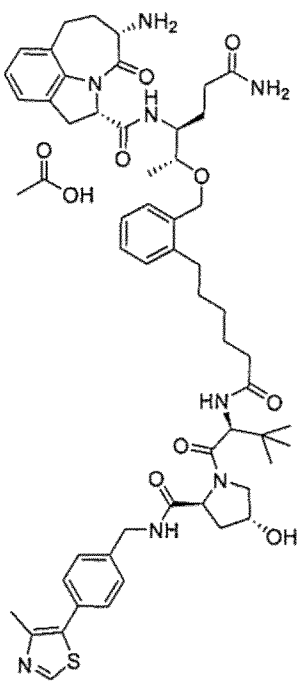
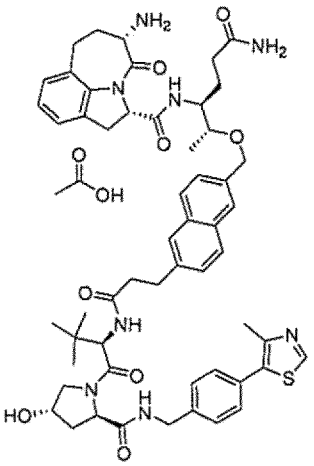
J61		(2*S*,4*R*)-*N*-([2-[2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]-4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基)-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-甲醯胺乙酸鹽	1125.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.10 (d, J =7.8 Hz, 2H), 7.07-6.87 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 5.05 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.42-4.38 (m, 2H), 4.32 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.85-3.73 (m, 3H), 3.69-3.56 (m, 3H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.45-3.30 (m, 6H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.84 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.63-2.53 (m, 3H), 2.52-2.41 (m, 5H), 2.12-2.00 (m, 3H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.83-1.70 (m, 3H), 1.61-1.46 (m, 1H), 1.35 (d, J = 16.1 Hz, 2H), 1.22 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。
J62		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[(4-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丁基]苯基)甲氧基]己醯胺; 乙酸	778.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.22-7.08 (m, 4H), 7.05-6.96 (m, 3H), 6.90-6.80 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.33 (dd, J = 13.1, 5.3 Hz, 1H), 5.12-5.01 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.59-3.35 (m, 7H), 3.01 (s, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 5H), 2.13-1.72 (m, 9H), 1.68-1.48 (m, 4H), 1.08 (d, J = 6.3 H, 3H)。

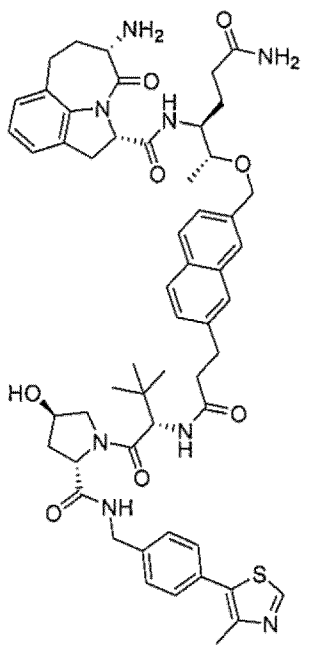
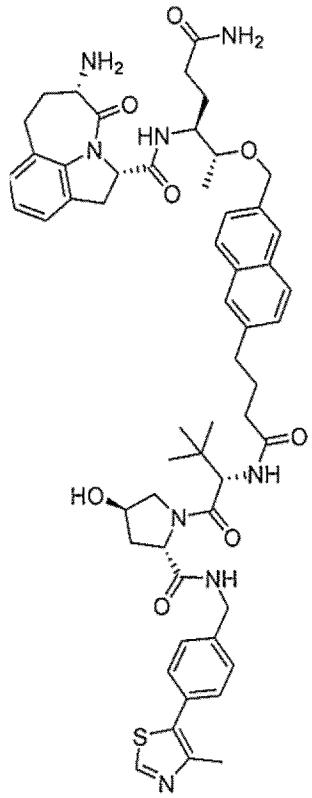
J63		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[(4-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己基]苯基)甲氧基]己醯胺; 乙酸	806.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.21-7.07 (m, 4H), 7.04-6.97 (m, 3H), 6.94-6.82 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.33 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.90-3.74 (m, 1H), 3.45-3.32 (m, 11H), 3.01 (dt, J = 9.8, 5.2 Hz, 2H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.59 (m, 3H), 2.17-1.92 (m, 4H), 1.88 (s, 3H), 1.78 (ddd, J = 10.4, 6.8, 3.4 Hz, 1H), 1.56 (q, J = 10.9 Hz, 4H), 1.41-1.25 (m, 3H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
J64		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-(甲基胺甲醯基)戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺; 乙酸	991.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.41 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.97-6.85 (m, 2H), 5.05 (dd, J = 11.0, 3.3 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.49-4.32 (m, 5H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.1 Hz, 1H), 3.81-3.65 (m, 2H), 3.69-3.59 (m, 4H), 3.60 (dq, J = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 3.53-3.32 (m, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.92-2.79 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.81-1.73 (m, 3H), 1.59-1.48 (m, 5H), 1.08 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)。

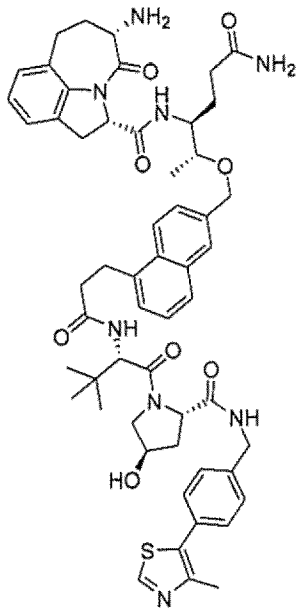
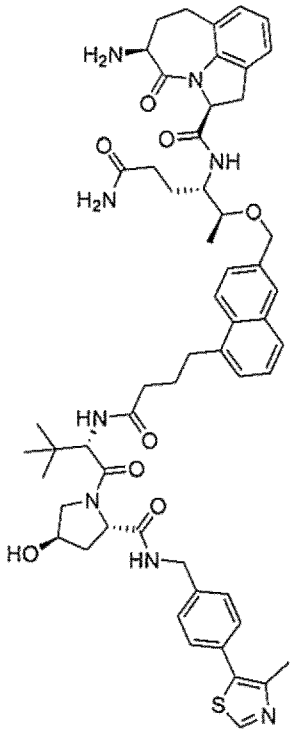
J65		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺; 乙酸	991.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 9.3, 3.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45-7.29 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.98-6.89 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H), 4.92 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.47-4.39 (m, 3H), 4.28 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.49-3.35 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 5H), 3.03 (s, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.56 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.20-1.98 (m, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.79 (ddd, J = 13.0, 6.8, 3.4 Hz, 2H), 1.70-1.43 (m, 7H), 1.41-1.34 (m, 3H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)。
J66		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙基]吡咯啶-2-甲醯胺; 乙酸	1004.3	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 7.45-7.30 (m, 4H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.17-7.08 (m, 3H), 7.05 (dd, J = 13.7, 6.5 Hz, 2H), 5.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.21-5.13 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.57 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.54-4.45 (m, 3H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 11.1, 3.8 Hz, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.22 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.64 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.41-2.27 (m, 5H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.41-1.25 (m, 5H), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H)。

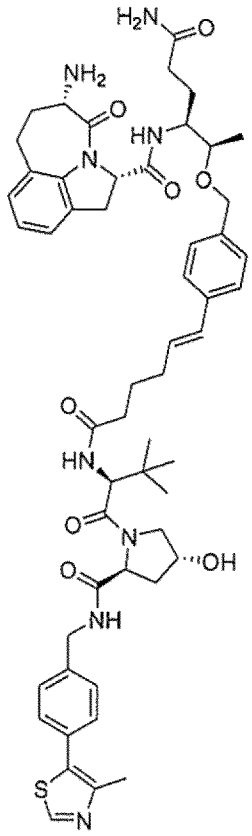
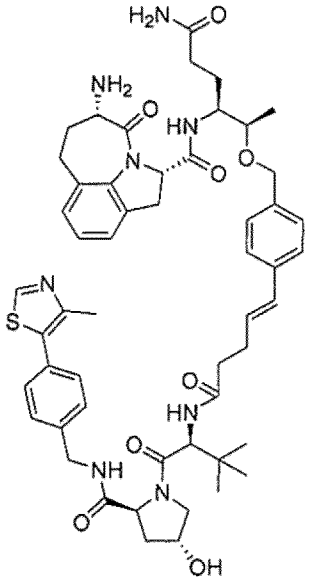
J67		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[6-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]己-5-基醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺; 乙酸	987.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.58 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.47-7.28 (m, 7H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.93 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.46 (m, 3H), 4.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.23 (dd, J = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.37 (dd, J = 16.6, 11.0 Hz, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.44 (d, J = 11.4 Hz, 6H), 2.31 (dd, J = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.06-1.92 (m, 5H), 1.91 (s, 3H), 1.82-1.75 (m, 3H), 1.57 (s, 1H), 1.09 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)。
J68		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊-4-基醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺	$[M/2+1]^+$ = 487.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.45-7.21 (m, 8H), 7.10-6.94 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.50-4.33 (m, 4H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.3 Hz, 1H), 3.84-3.62 (m, 2H), 3.45 (s, 1H), 2.88-2.33 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.20-1.50 (m, 14H), 1.10 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。

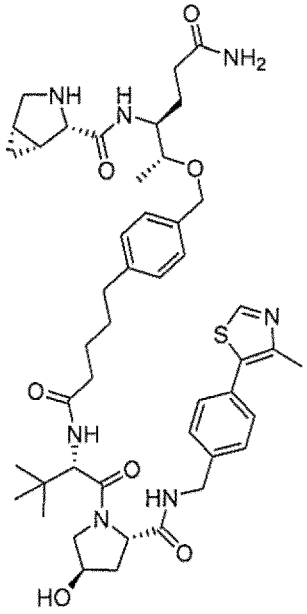
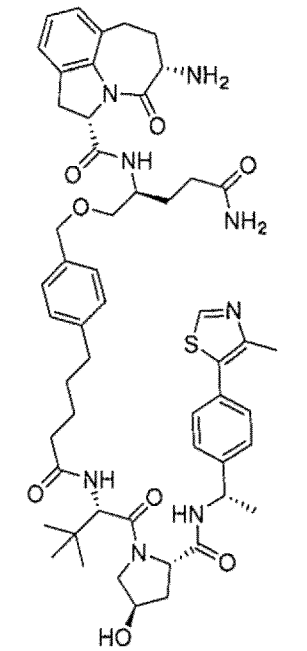
J69		(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]己醯胺; 乙酸	674.5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.11-6.93 (m, 6H), 5.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.55-3.38 (m, 5H), 3.19 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.85-2.71 (m, 4H), 2.36-2.20 (m, 8H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.93-1.80 (m, 4H), 1.70 (s, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。
J70		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[3-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺; 乙酸	977.4	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.26-7.14 (m, 2H), 7.16-6.99 (m, 5H), 5.16 (dd, J = 11.0, 3.7 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.62-4.46 (m, 4H), 4.37 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.82 (dd, J = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.48 (dd, J = 16.7, 10.8 Hz, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.11-2.97 (m, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38-2.18 (m, 4H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.70-1.65 (m, 5H), 1.32 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H)。

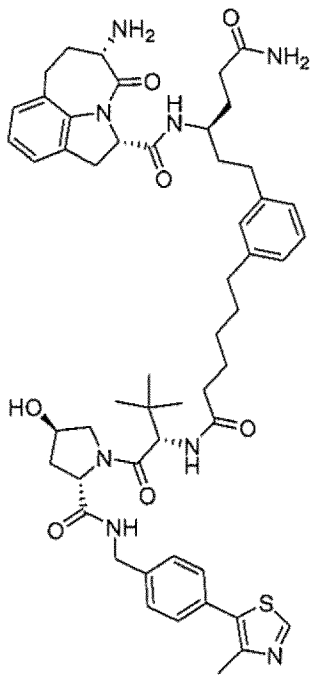
J71		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[6-[2-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]己醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺; 乙酸	991.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.58 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 7.24 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.6, 7.0 Hz, 2H), 7.17-7.07 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.96-6.85 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 11.0, 3.3 Hz, 1H), 4.58-4.50 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.45-4.37 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.52-3.30 (m, 6H), 3.01 (s, 2H), 2.84 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (dt, J = 14.7, 7.5 Hz, 1H), 2.15-1.90 (m, 5H), 1.89 (s, 3H), 1.56-1.46 (m, 4H), 1.38-1.22 (m, 4H), 1.08 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)。
J72		(2*R*,4*S*)-1-[(2*R*)-2-[3-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)萘-2-基]丙醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺; 乙酸	999.7	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.51-7.36 (m, 6H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 4.76-4.51 (m, 5H), 4.50 (s, 1H), 4.35 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 9.7, 5.5 Hz, 1H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.77 (dd, J = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 6.4, 4.5 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.15-3.06 (m, 2H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.82-2.62 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.40-2.22 (m, 3H), 2.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 13.2, 8.9, 4.5 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.36-1.24 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H)。

J82		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[3-[7-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)萘-2-基]丙醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺	999.50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.57 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46-7.33 (m, 6H), 7.17 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.97-6.86 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 11.0, 3.3 Hz, 1H), 4.67-4.52 (m, 3H), 4.50-4.46 (m, 3H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.68-3.66 (m, 2H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.35-3.33 (m, 1H), 3.07-2.87 (m, 2H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.14-1.99 (m, 2H), 1.94-1.92 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 5H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H)
J83		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[4-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)萘-2-基]丁醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺	1013.75	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.91 (s, 1H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52-7.35 (m, 6H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 4.74-4.66 (m, 2H), 4.62-4.50 (m, 3H), 4.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 6.3, 4.5 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.90-2.78 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.43 (s, 0H), 2.41-2.31 (m, 3H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.04 (dd, J = 14.9, 7.6 Hz, 3H), 1.75 (s, 1H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H)

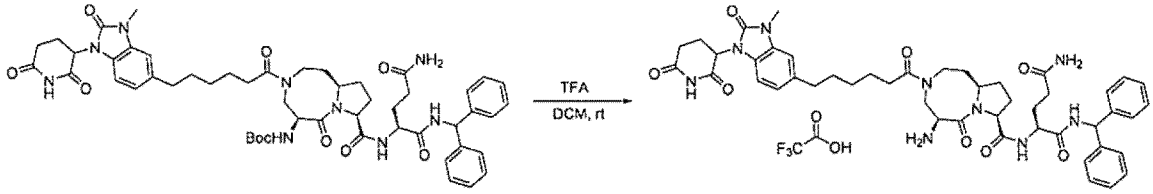
J84		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[3-[6-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)萘-1-基]丙醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺	999.30	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.58 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, , 7H), 7.19 (s, 1H), 7.01 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.97-6.87 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.06 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.66-4.55 (m, 3H), 4.50-4.34 (m, 3H), 4.23 (dd, J = 15.6, 5.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.59-3.41 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 6H), 3.04 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.69 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.51-2.49 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.10-2.06 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.59-1.57 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)。
J85		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[4-[6-([[(2*S*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)萘-1-基]丁醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺	1013.20	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 13.5, 9.1 Hz, 2H), 7.91-7.77 (m, 3H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52-7.29 (m, 6H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 6.8, 2.3 Hz, 1H), 6.96-6.84 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 4.64-4.59 (m, 3H), 4.46-4.42 (m, 2H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 2H), 3.69 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.37-3.62 (m, 1H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.86-2.66 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.42-2.24 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.92-1.88 (m, 10H), 1.62-1.60 (m, 1H), 1.20-1.03 (m, 3H), 0.96 (s, 9H)。

J86		(2*S*,4*R*)-1-[(2S)-2-[(5*E*)-6-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]己-5-烯醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺	989.65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.41 (q, J = 8.2 Hz, 5H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.95 (dd, J = 8.2, 6.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.38 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.34-6.23 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.49-4.39 (m, 4H), 4.37 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 15.9, 5.3 Hz, 1H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.47-3.36 (m, 6H), 3.08-3.05 (m, 2H), 2.82 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.37-2.33 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 3H), 2.12-1.97 (m, 3H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。
J87		(2*S*,4*R*)-1-[(2S)-2-[(4*E*)-5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊-4-烯醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺	975.45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.41 (q, J = 8.2 Hz, 4H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23-7.15 (m, 3H), 7.02 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.41 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.31-6.21 (m, 1H), 5.14 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.49-4.39 (m, 4H), 4.36 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 16.0, 5.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.83 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.68 (p, J = 1.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (p, J = 1.9 Hz, 3H), 2.09-2.01 (m, 4H), 1.91 (s, 4H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.15 (s, 1H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 0.93 (s, 9H)

J88		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[(1*R*,2*S*,5*S*)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺	858.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.59 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.72 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.46-7.32 (m, 5H), 7.29 -7.18 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.51-4.38 (m, 4H), 4.36 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 15.9, 5.3 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.71 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 2.56 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.15 (dt, J = 13.9, 6.7 Hz, 1H), 2.03 (tdd, J = 14.7, 9.4, 4.0 Hz, 2H), 1.91 (ddd, J = 13.1, 8.7, 4.6 Hz, 1H), 1.63-1.43 (m, 4H), 1.35 (td, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 1.15-1.06 (m, 4H), 0.94 (s, 9H), 0.33 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 0.25 (td, J = 7.7, 4.6 Hz, 1H)
J89		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-(4-[[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]甲基]苯基)戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺	977.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (td, J = 15.3, 14.3, 8.6 Hz, 2H), 7.45-7.35 (m, 4H), 7.24-7.12 (m, 4H), 7.11-6.89 (m, 4H), 6.71 (s, 1H), 5.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.01 (dt, J = 11.0, 3.4 Hz, 1H), 4.92 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 3.9 Hz, 3H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 15.8, 11.7 Hz, 2H), 3.53-3.42 (m, 1H), 3.14-2.64 (m, 5H), 2.56 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.37-2.21 (m, 1H), 2.21-1.85 (m, 5H), 1.79 (ddt, J = 13.2, 9.5, 4.5 Hz, 2H), 1.68-1.42 (m, 6H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 1.14-1.03 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)

J146		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(3*R*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺甲醯基戊基]苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺	961.40	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 10.9, 9.1 Hz, 2H), 7.41 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.21-7.10 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.05-6.88 (m, 5H), 6.69 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.07-4.97 (m, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.49-4.39 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 3.72-3.61 (m, 3H), 3.51-3.39 (m, 3H), 3.02 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.91 (dd, J = 16.7, 3.5 Hz, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.19 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 3H), 2.05 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 2.00-1.86 (m, 3H), 1.75-1.59 (m, 4H), 1.58-1.41 (m, 5H), 1.27 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 0.94 (s, 9H)

(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-胺基-3-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啡-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺; 三氟乙酸(中間物J73)

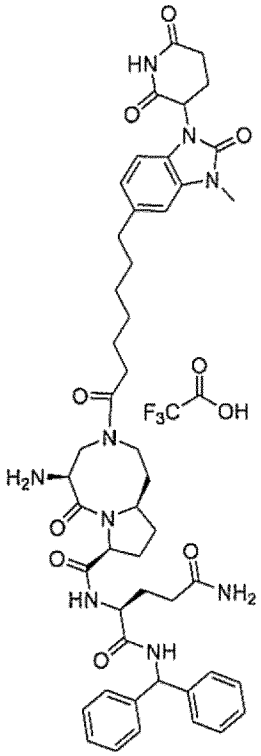
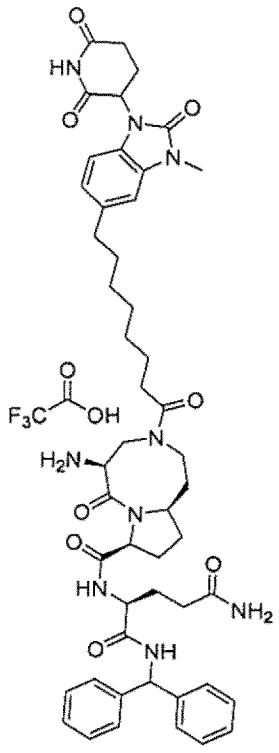


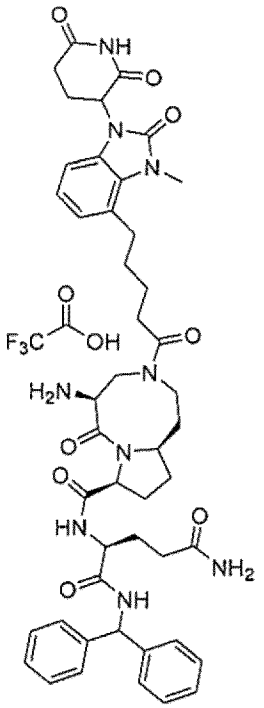
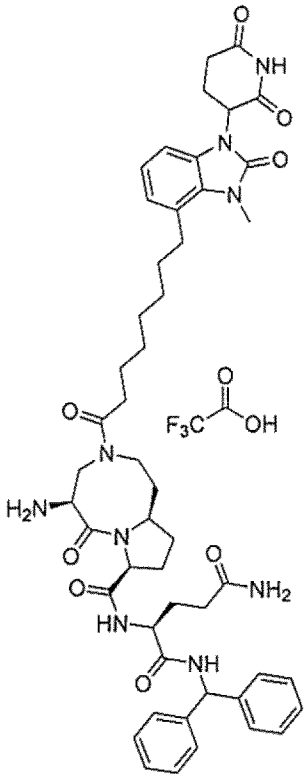
【1103】 根據製備中間物G之步驟4製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.86 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.40-8.25 (m, 4H), 7.38-7.21 (m, 11H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.87 (dt, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.56-4.31 (m, 4H), 4.19 (dd, J = 11.3, 5.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.50-3.35 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.25-3.08 (m, 1H), 3.05-2.81 (m, 2H), 2.77-2.56 (m, 5H), 2.46-2.26 (m, 1H), 2.25-1.44 (m, 12H), 1.45-1.18 (m, 2H)；MS (ESI, m/z): $[(M - 1)]^-$ = 874.10。

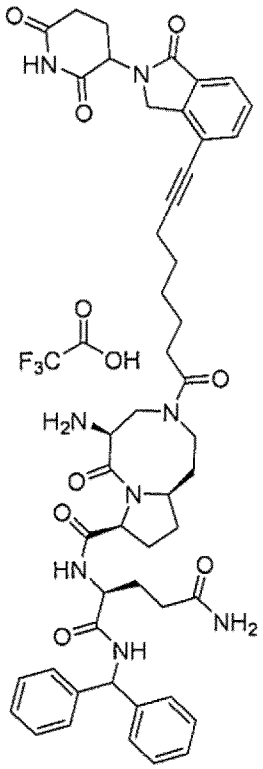
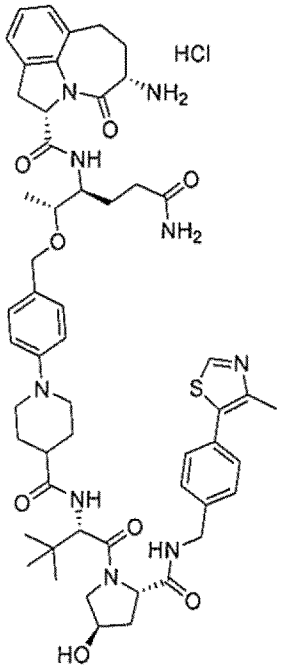
【1104】 根據製備中間物G之程序之步驟4之程序製備**表53**中之以下

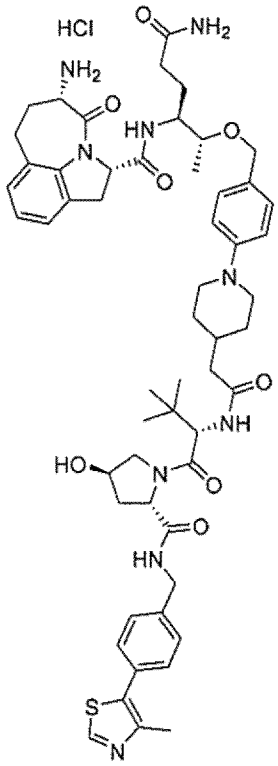
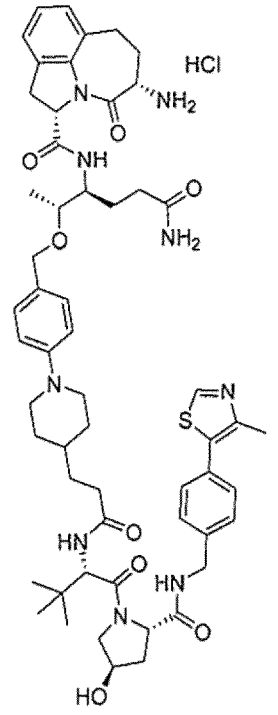
中間物。

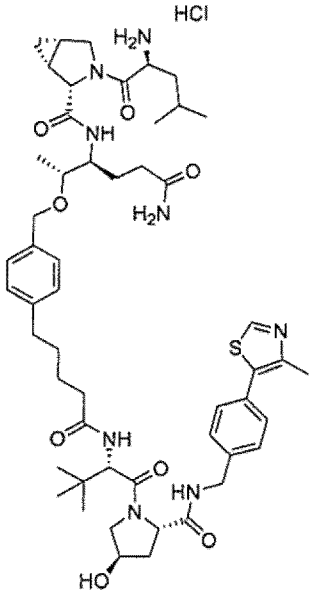
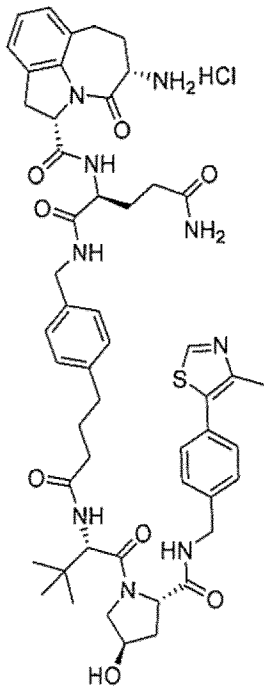
表53.根據上文製備之中間物的表徵資料。

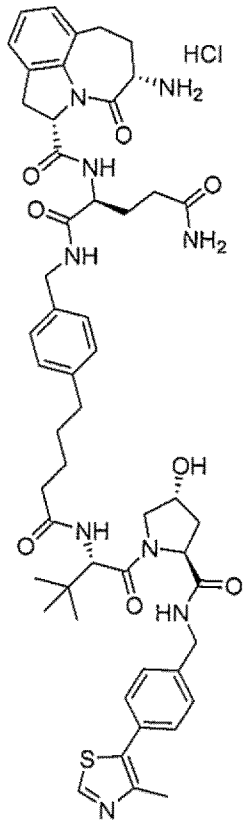
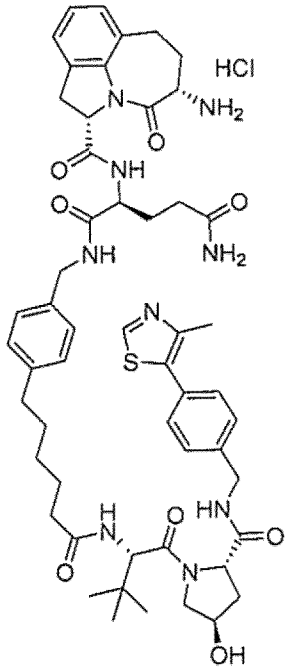
中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M+1)]^+$	^{1}H NMR
J74		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-胺基-3-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺;三氟乙酸	890.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.39-8.21 (m, 3H), 7.39-7.18 (m, 11H), 7.07-6.94 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.53-4.30 (m, 4H), 4.18 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.56-3.33 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.28-3.08 (m, 1H), 3.04-2.83 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.50-2.24 (m, 2H), 2.25-2.05 (m, 3H), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.85-1.65 (m, 4H), 1.65-1.43 (m, 4H), 1.34 (m, 4H)。
J75		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-胺基-3-[8-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]辛醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺;三氟乙酸	904.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.85 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.31 (m, 3H), 7.40-7.29 (m, 4H), 7.26 (m, 7H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.54-4.25 (m, 4H), 4.25-4.20 (m, 2H), 4.03-3.71 (m, 1H), 3.52-3.36 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.27-3.05 (m, 1H), 3.05-2.83 (m, 1H), 2.83-2.57 (m, 4H), 2.46-1.64 (m, 13H), 1.60-1.45 (m, 4H), 1.35-1.25 (m, 6H)。

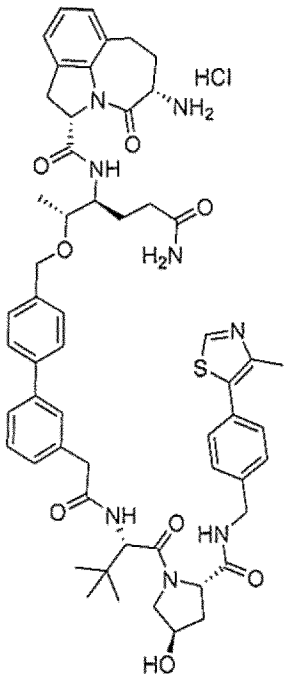
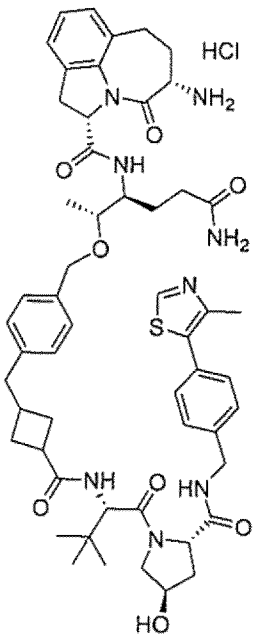
J76		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-胺基-3-[5-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]戊醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺;三氟乙酸	862.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.84 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 8.36-5.24 (m, 4H), 7.39-7.17 (m, 11H), 7.04-6.93 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 4.51-4.33 (m, 4H), 4.26-4.12 (m, 1H), 3.96 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.51-3.38 (m, 1H), 3.27-3.06 (m, 1H), 3.03-2.82 (m, 5H), 2.79-2.51 (m, 3H), 2.50-2.31 (m, 2H), 2.25-2.05 (m, 2H), 1.96-1.59 (m, 9H)。
J77		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-胺基-3-[8-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]辛醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺;三氟乙酸	904.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.86 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.37-8.23 (m, 4H), 7.40-7.19 (m, 11H), 7.04-6.93 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 5.7, 3.3 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.56-4.33 (m, 4H), 4.28-4.10 (m, 1H), 4.07-3.91 (m, 1H), 3.81 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.47 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.27-3.08 (m, 1H), 3.05-2.82 (m, 4H), 2.78-2.57 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.24-2.05 (m, 2H), 2.05-1.47 (m, 8H), 1.45-1.27 (m, 6H)。

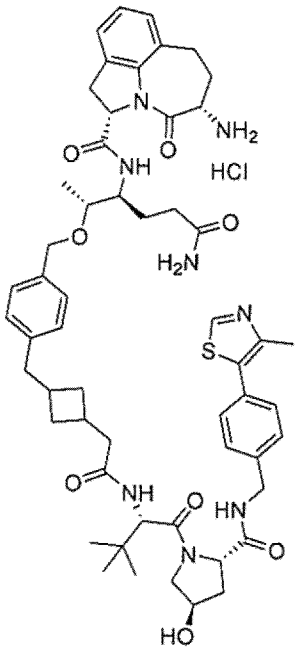
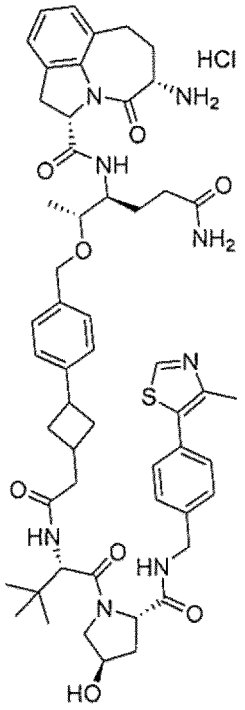
J78		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-胺基-3-[8-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3*H*-異吲哚-4-基]辛-7-炔醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺; 三氟乙酸	885.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.85 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 8.30 (m, 4H), 7.72 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.53 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.20 (m, 12H), 6.79 (s, 1H), 6.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.52-4.28 (m, 5H), 4.19 (dq, J = 16.2, 5.5, 4.8 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 14.0 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.27-3.06 (m, 1H), 3.06-2.83 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.50-2.27 (m, 2H), 2.27-1.39 (m, 16H)。
J90		1-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]-*N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]哌啶-4-甲醯胺鹽酸鹽	1041.72	不經進一步純化即用於下一步驟

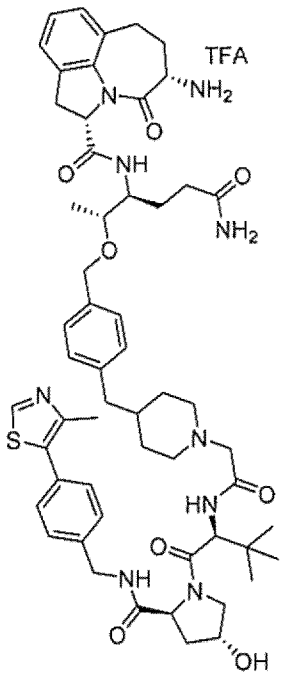
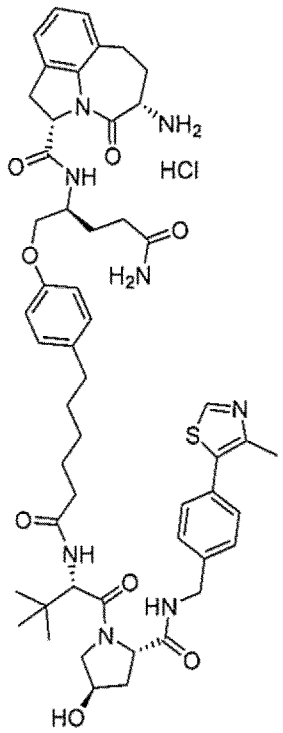
J91		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-[1-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]哌啶-4-基]乙醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1018.51	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.59 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 16.6 Hz, 3H), 8.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 6H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 10.9, 3.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.50-4.41 (m, 5H), 4.35 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.25-4.19 (m, 5H) 3.84 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.54-3.41 (m, 6H), 3.15 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.23 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 2.23-2.03 (m, 6H), 1.97-1.71 (m, 6H), 1.61 (s, 1H), 1.11 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H)
J92		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(3-[1-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]哌啶-4-基]丙醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1032.80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.53-8.47 (m, 3H), 8.07 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.41 (q, J = 8.4 Hz, 7H), 7.16-6.96 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 5.14 (dd, J =10.9, 3.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.53-4.40 (m, 3H), 4.39-4.31 (m,1H), 4.30-4.17 (m, 6H), 3.90-3.77 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.54-3.42 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.86 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.41-2.18 (m, 4H), 2.20-1.97 (m, 4H), 1.97-1.71 (m, 5H), 1.71-1.44 (m, 5H), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)

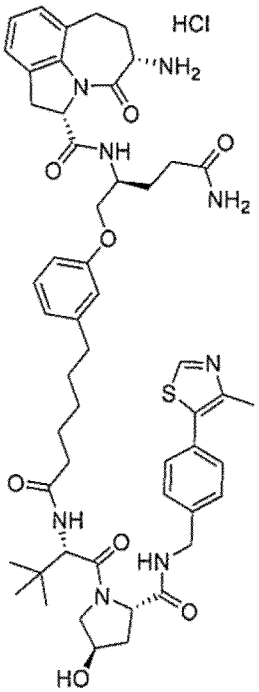
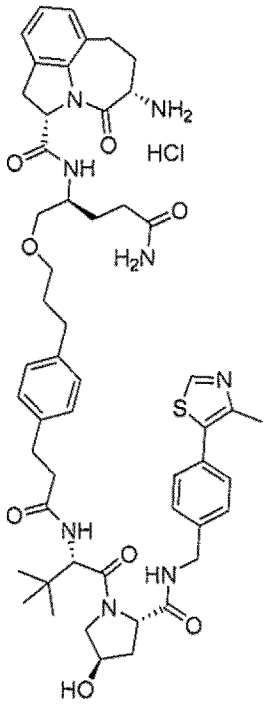
J93		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(1*R*,2*S*,5*S*)-3-[(2*S*)-2-胺基-4-甲基戊醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	971.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.59 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.22-8.18 (m, 2H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.41 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.50-4.39 (m, 4H), 4.34-4.30 (m, 4H), 3.94-3.92 (m, 2H), 3.79-3.61 (m, 2H), 3.47 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.43-3.35 (m, 2H), 2.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39-2.25 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 3H), 1.96-1.73 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 7H), 1.18-1.05 (m, 4H), 0.93-0.87 (m, 16H), 0.68-0.65 (m, 1H), 0.63-0.56 (m, 1H)。
J94		(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-*N*-[[4-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯基]甲基]戊二醯胺鹽酸鹽	962.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.33 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 7.15-7.07 (m, 4H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.94 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.15-5.06 (m, 2H), 4.56 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.47-4.39 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.26-4.17 (m, 4H), 4.11 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.46 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 3.33-3.29 (m, 2H), 3.17 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 3H), 1.82-1.72 (m, 3H), 0.95 (s, 9H)

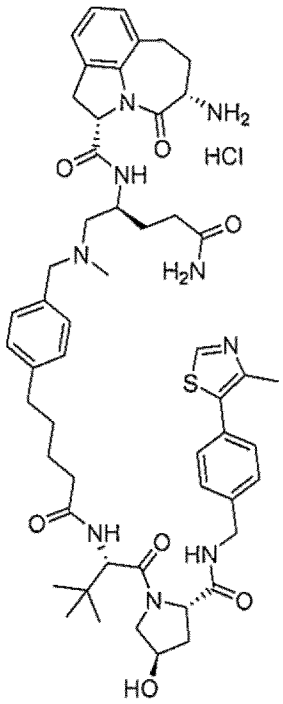
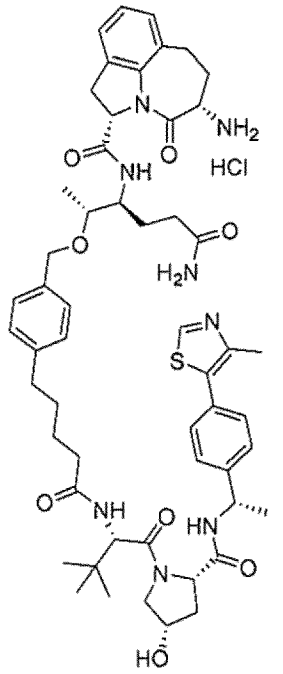
J95		(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-N-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲基]戊二醯胺鹽酸鹽	976.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.59 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 14.8 Hz, 3H), 8.44-8.36 (m, 1H), 7.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.31 (s, 1H), 7.13-7.05 (m, 6H), 7.01 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.17 (dd, J = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.46-4.43 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.25-4.17 (m, 6H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.41-3.39 m, 1H), 3.14 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35-2.03 (m, 7H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 4H), 0.93 (s, 9H)
J96		(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-*N*-[[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]甲基]戊二醯胺鹽酸鹽	990.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.58 (m, J = 6.1 Hz, 1H), 8.51-8.38 (m, 4H), 7.86 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (m, J = 8.3 Hz, 4H), 7.31 (s, 1H), 7.13-7.06 (m, 6H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.17 (dd, J = 10.9, 3.0 Hz, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.47-4.40 (m, 2H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.24-4.198 (m, 4H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.14 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.96-2.94 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.36-2.00 (m, 9H), 1.91-1.89 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 4H), 1.29-1.22 (m, 3H), 0.93 (s, 9H)

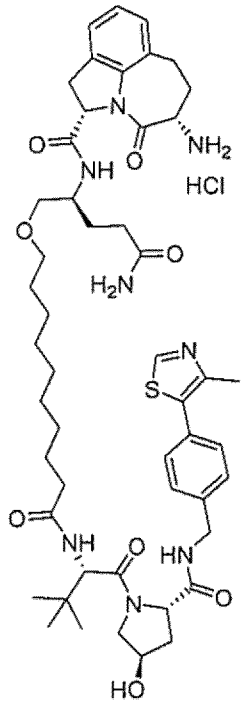
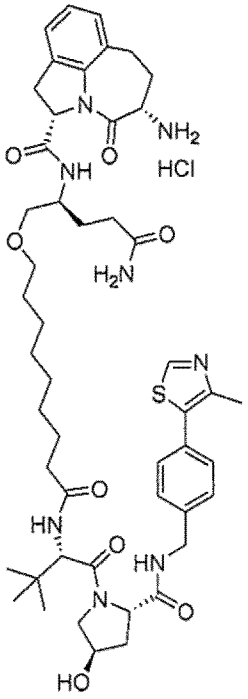
J97		(*2S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-[1,1-聯苯]-3-基]乙醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1011.47	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.61 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.51 (m, 3H), 8.19 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 6H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 5.15 (dd, J = 10.9, 3.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.50-4.46 (m, 4H), 4.43 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.77 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.68-3.63 (m, 2H), 3.14 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.24 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.15-2.13 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 4H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.64-1.62 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)
J98		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-3,3-二甲基-2-[[(1*r*,3*r*)-3-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]甲基]環丁基]甲醯胺基]丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1089.54	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.10-7.00 (m, 6H), 6.74 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.06 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.48-4.32 (m, 5H), 4.22 (dd, J = 15.9, 5.5 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.50-3.36 (m, 2H), 3.11-2.95 (m, 2H), 2.86 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 33.6, 7.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43-2.32 (m, 1H), 2.22-1.97 (m, 3H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.78 (q, J = 9.5 Hz, 2H), 1.58-1.54 (m, 1H), 1.40-1.38 (m, 2H), 1.25-1.23 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)

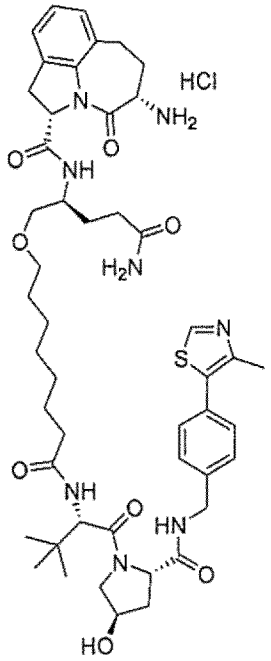
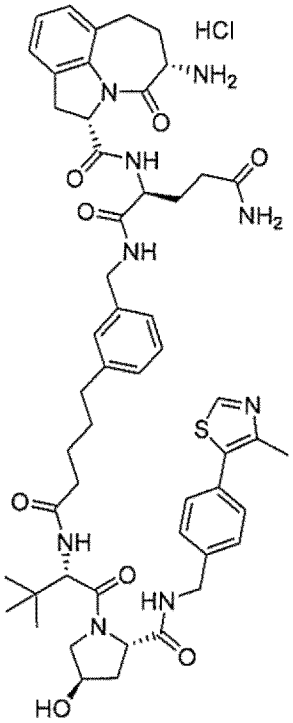
J99		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-(3-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]甲基]環丁基)乙醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1003.35	(400 MHz, CD_3OD) δ 9.96 (s, 1H), 7.62-7.51 (m, 4H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (dt, *J* = 11.6, 7.4 Hz, 4H), 5.20 (dd, *J* = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 4.66-4.53 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 4.46-4.35 (m, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.27 (dd, *J* = 8.1, 4.7 Hz, 2H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.54-2.16 (m, 6H), 2.14-1.97 (m, 1H), 1.96-1.81 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.59-1.41 (m, 2H), 1.31 (s, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.04 (s, 9H)
J100		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]環丁基]乙醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	989.05	(400 MHz, CD_3OD) δ 9.99 (dd, *J* = 5.1, 2.0 Hz, 1H), 7.63-7.51 (m, 4H), 7.29-7.02 (m, 7H), 5.20 (ddd, *J* = 11.1, 3.6, 1.6 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.64-4.36 (m, 6H), 4.25-4.16 (m, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.93 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.89-3.67 (m, 2H), 3.63 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.60-3.46 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 3H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.49-2.20 (m, 6H), 2.15-1.97 (m, 2H), 1.88-1.84(m, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.59-1.55 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.06 (s, 9H)

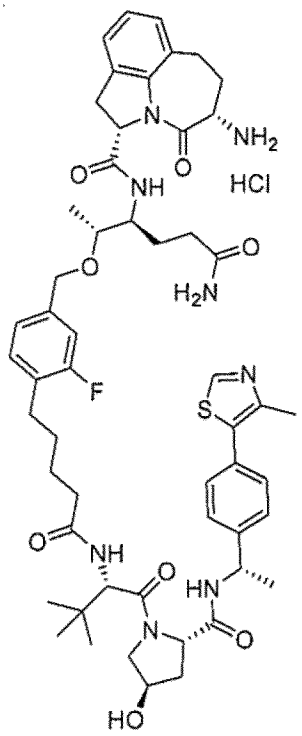
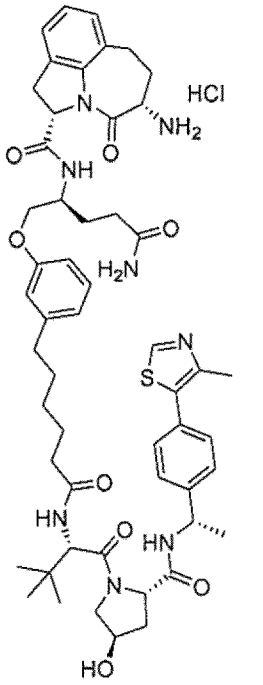
J101		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-(4-[[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]甲基]哌啶-1-基)乙醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺三氟乙酸鹽	1032.70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.62 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 4H), 7.29-7.16 (m, 3H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.85-6.50 (m, 2H), 4.53-4.23 (m, 8H), 3.83-3.52 (m, 5H), 3.50-3.38 (m, 6H), 3.10-2.67 (m, 5H), 2.49-2.44 (m, 4H), 2.12-1.98 (m, 4H), 1.95-1.67 (m, 3H), 1.66-1.42 (m, 5H), 1.42-1.36 (m, 3H), 1.24-1.20 (m, 3H), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)。
J102		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[4-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	963.35	(400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.06 (s, 1H), 8.62-8.42 (m, 4H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 7.13-6.94 (m, 6H), 6.85-6.74 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 10.9, 3.0 Hz, 1H), 4.56-4.48 (m, 1H), 4.48-4.15 (m, 6H), 4.03-3.82 (m, 2H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.14 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.32-1.98 (m, 6H), 1.98-1.66 (m, 4H), 1.58-1.42 (m, 6H), 1.32-1.24 (m, 4H), 0.93 (s, 9H)

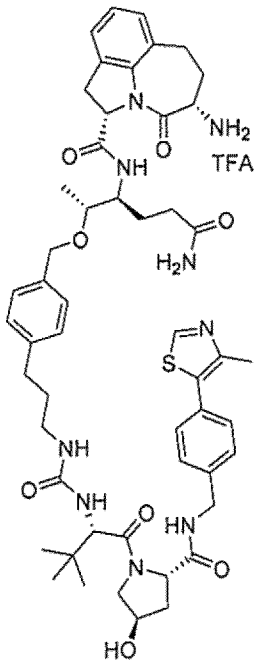
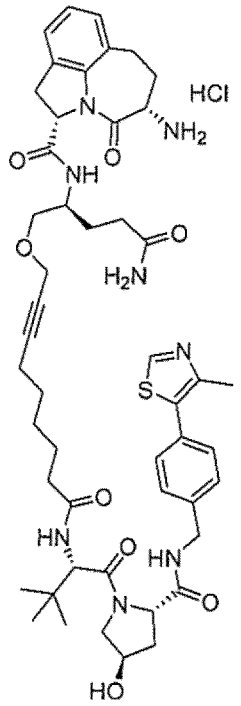
J103		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	963.42	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.53-8.47 (m, 2H), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 4H), 7.17 (dd, J = 8.8, 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.78-6.72 (m, 4H), 5.10 (dd, J = 10.9, 3.0 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.30-4.24 (m, 4H), 3.99-3.86 (m, 4H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.49-3.35 (m, 3H), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.86 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32-1.99 (m, 4H), 1.96-1.65 (m, 3H), 1.63-1.40 (m, 4H), 1.34- 1.17 (m, 3H), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 0.93 (s, 9H)
J104		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[3-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(*2S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]丙基]苯基)丙醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	963.21	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.11-8.03 (m, 1H), 7.92 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.13-5.03 (m, 1H), 4.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.48-4.38 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.25-4.20 (m, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.62-3.54 (m, 5H), 3.41-3.30 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.93-2.74 (m, 3H), 2.57 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.18 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.50 (d, J = 85.9 Hz, 2H), 1.28-1.22 (m, 1H), 1.16-1.06 (m, 1H), 0.89 (s, 9H)

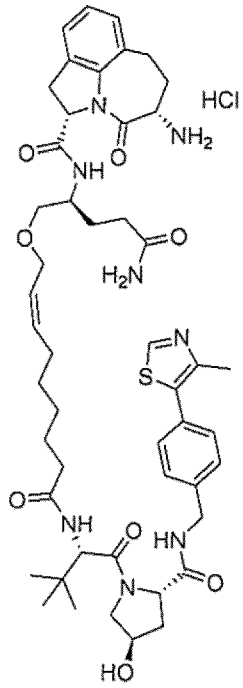
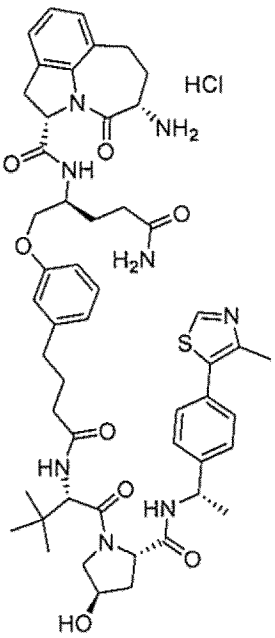
J105		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁基](甲基)胺基]甲基)苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	976.65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (d, J = 138.2 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.64-8.40 (m, 5H), 7.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 12.7, 7.8 Hz, 2H), 7.41 (q, J = 8.2 Hz, 5H), 7.32-7.22 (m, 3H), 7.17-6.98 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 5.13-5.04 (m, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.47-4.41 (m, 2H), 4.38-4.33 (m, 2H), 4.26-4.12 (m, 3H), 3.70-3.59 (m, 2H), 3.54-3.37 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 5H), 2.72-2.56 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.38-1.99 (m, 6H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.67-1.48 (m, 6H), 0.94 (s, 9H)
J106		(2*S*,4*S*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	991.70	(400 MHz, CD_3OD) δ 9.99 (s, 1H), 7.61-7.46 (m, 4H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.17-7.02 (m, 5H), 5.20 (dd, J = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 5.04 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.58-4.50 (m, 3H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.38 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 10.5, 5.1 Hz, 2H), 3.64-3.47 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 2H), 3.04 (dd, J = 16.8, 3.6 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.47-2.21 (m, 5H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 9H), 1.62 (s, 1H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H)

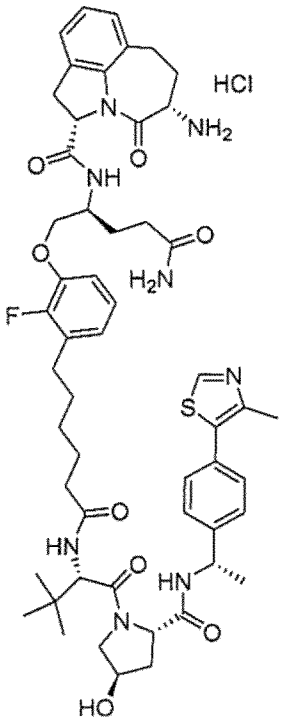
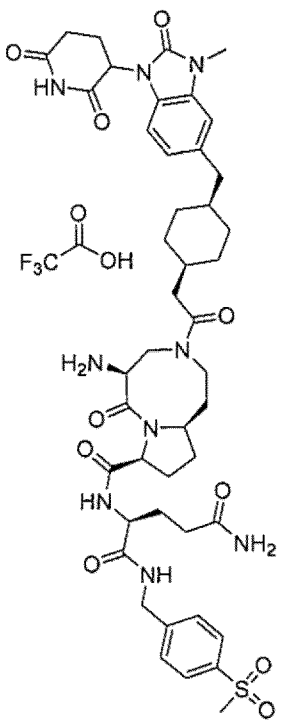
J107		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[10-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]癸醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	943.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.64-8.42 (m, 4H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 5H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.04-6.94 (m, 1H), 5.08 (dd, J = 10.9, 3.0 Hz, 1H), 4.46- 4.31 (m, 3H), 4.29-4.11 (m, 1H), 3.72-3.61 (m, 2H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.37-3.24 (m, 4H), 3.17-3.12 (m, 2H), 2.87 (dd, J = 17.0, 3.0 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.31-2.23 (m, 2H), 2.17-1.97 (m, 5H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.55-1.39 (m, 1H), 1.28-1.20 (m, 18H), 0.94 (s, 9H)
J108		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[9-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]壬醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	929.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.65-8.41 (m, 3H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.1 Hz, 4H), 7.04 (dt, J = 33.6, 7.4 Hz, 3H), 5.08 (dd, J = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.46-4.38 (m, 2H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.28-4.11 (m, 2H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.52-3.24 (m, 6H), 3.15-3.13 (m, 2H), 2.88 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 4H), 1.91 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.76-1.75 (m, 1H), 1.52-1.40 (m, 6H), 1.26-1.20 (m, 10H), 0.94 (s, 9H)。

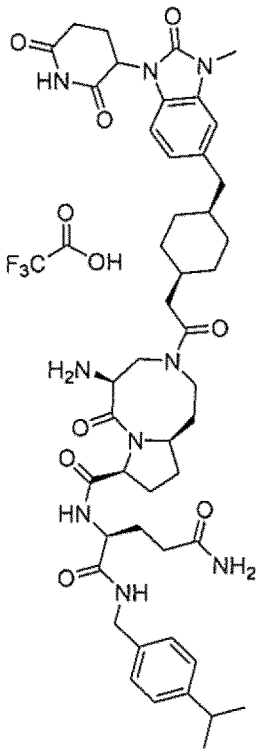
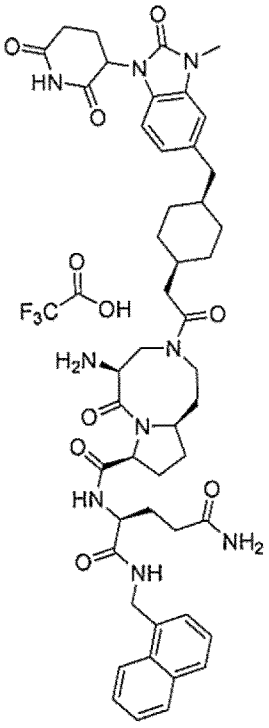
J109		(3*S*,6*S*)-3-胺基-*N*-((*S*)-5-胺基-1-((8-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苯甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)-8-側氧基辛基)氧基)-5-側氧基戊-2-基)-4-側氧基-1,2,3,4,6,7-六氫氮呼并[3,2,1-hi]吲哚-6-甲醯胺鹽酸鹽	915.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.62-8.33 (m, 3H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.13-6.97 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 5.08 (dd, J = 10.9, 3.0 Hz, 1H), 4.59-4.15 (m, 6H), 3.52-3.25 (m, 4H), 3.18-3.11 (m, 3H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35-2.15 (m, 3H), 2.15-1.85 (m, 4H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.60-1.42 (m, 5H), 1.31-1.18 (m, 8H), 0.94 (s, 9H), 0.93-0.90 (m, 1H)
J110		(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-*N*-[[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲基]戊二醯胺鹽酸鹽	976.43	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.60-8.35 (m, 7H), 7.86 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 5H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10-6.99 (m, 8H), 6.78 (s, 1H), 5.17 (dd, J = 10.9, 3.0 Hz, 2H), 4.60-4.49 (m, 1H), 4.49-4.31 (m, 2H), 4.26-4.16 (m, 4H), 3.73-3.59 (m, 4H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.32-1.97 (m, 6H), 1.97-1.71 (m, 2H), 1.49 (d, J = 3.7 Hz, 4H), 0.93 (s, 9H)

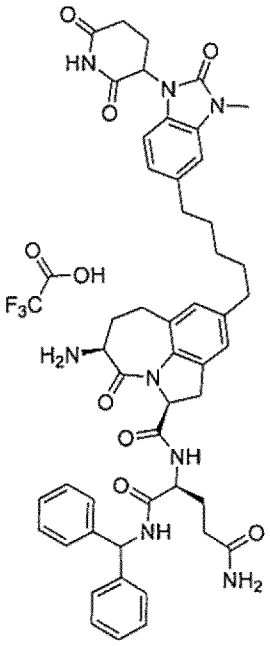
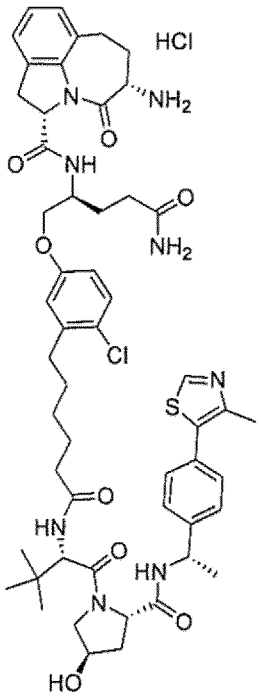
J111		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-2-氟苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1109.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.41 (s, 3H), 8.04 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 20.5, 7.2 Hz, 5H), 6.75 (s, 1H), 5.13 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 3H), 4.28 (s, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.51-3.39 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.85 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.59 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 4H), 2.07-2.03 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.86-1.71 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.58-1.43 (m, 6H), 1.40 - 1.36 (m, 3H), 1.26-1.22 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)
J112		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	977.55	(400 MHz, CD_3OD) δ 10.02 (s, 1H), 7.56 (q, J = 8.2 Hz, 4H), 7.22-7.12 (m, 2H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.78 (m, 3H), 5.25-5.13 (m, 1H), 5.03 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.30-4.16 (m, 3H), 4.08-3.96 (m, 2H), 3.89 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.27 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 3.03 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.63-2.56 (m, 3H), 2.49-2.15 (m, 4H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.62-1.57 (m, 5H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.44-1.27 (m, 4H), 1.04 (s, 9H)

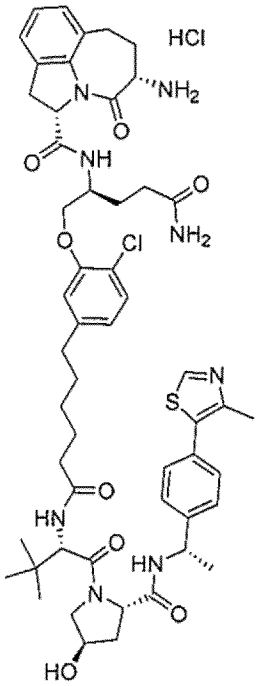
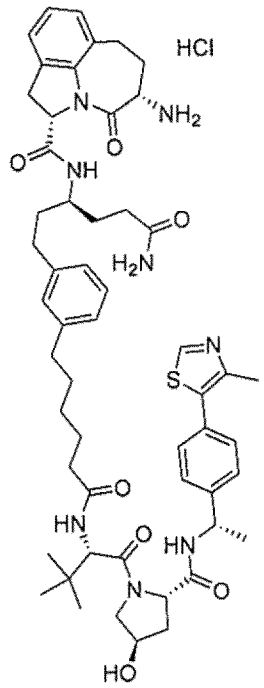
J113		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[([3-[4-([[(2*R*,3S)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙基]胺甲醯基)胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺三氟乙酸鹽	978.70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.58 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.44- 7.37 (m, 4H), 7.16 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 7.12-7.07 (m, 5H), 6.14 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 11.0, 3.1 Hz, 2H), 4.41 (s, 4H), 4.36 (s, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 3H), 3.15 (s, 2H), 3.00 (d, J = 8.9 Hz, 3H), 2.87 (dd, J = 17.4, 3.0 Hz, 1H), 2.55 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.16-2.00 (m, 7H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)
J114		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[9-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]壬-7-基醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	925.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.59 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.54-8.50 (m, 2H), 8.18-8.06 (m, 1H), 7.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 4H), 7.11-7.04 (m, 1H), 7.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.08 (dd, J = 10.9, 3.1 Hz, 1H), 4.57-4.48 (m, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.30-4.13 (m, 1H), 4.12-4.08 (m, 2H), 3.85-3.72 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.52-3.39 (m, 1H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.15-3.11 (m, 2H), 2.88 (dd, J = 17.0, 3.0 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.36-2.01 (m, 13H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.47-1.43 (m, 4H), 1.38-1.30-1.26 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)

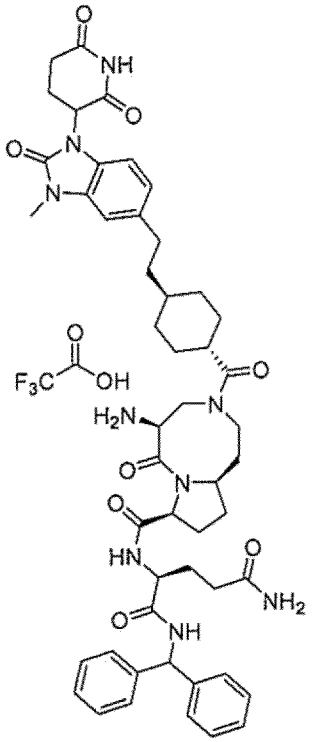
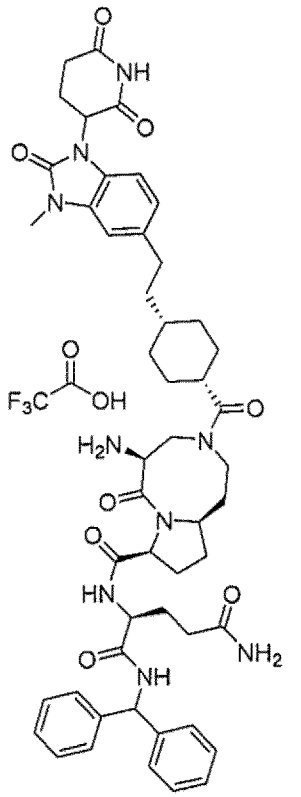
J115		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(7*Z*)-9-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]壬-7-烯醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	927.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11-9.03 (m, 1H), 8.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.85 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 7.27 (s, 1H), 7.15-7.04 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.55- 5.47 (m, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.47-4.39 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.27-4.14 (m, 3H), 3.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.57 (s, 5H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.39 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.13 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.98-2.81 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.14-1.99 (m, 6H), 1.93-1.91 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.60 (s, 2H), 1.51-1.46 (m, 2H), 1.39-1.19 (m, 4H), 1.15-1.10 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)
J116		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]丁醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	949.70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 13.8, 6.9 Hz, 2H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.80-6.71 (m, 3H), 5.10 (dd, J = 10.9, 3.1 Hz, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.35-4.14 (m, 4H), 3.97 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.78-3.61 (m, 1H), 3.53-3.37 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 3H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.33-2.04 (m, 5H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 5H), 1.61-1.44 (m, 1H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)

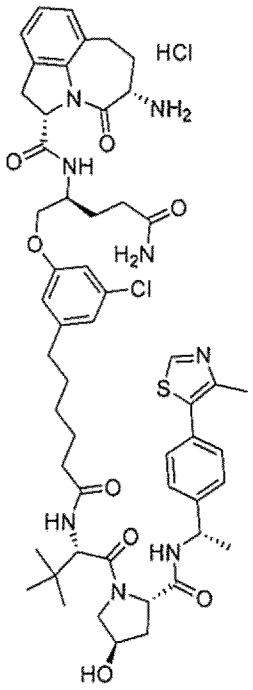
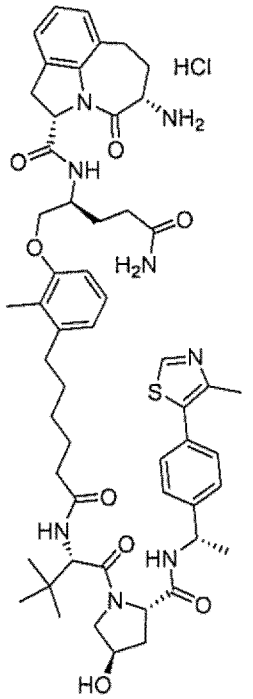
J117		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	[(M + 18)]$^+$ =995.23	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.44-8.35 (m, 2H), 8.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.10-6.97 (m, 6H), 6.87-6.77 (m, 2H), 5.11-5.07 (m, 1H), 4.92 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.55-4.48 (m, 2H), 4.47-4.38 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.20 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.73-3.59 (m, 1H), 3.53-3.37 (m, 1H), 3.14 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32-2.17 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 3H), 2.16-2.06 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 4H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.40-1.36 (m, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.93 (s, 9H)
J118		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-6-側氧基-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-*N*-[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]戊二醯胺三氟乙酸鹽	918.50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.65-8.45 (m, 1H), 8.45-8.14 (m, 3H), 7.91-7.75 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.08-6.92 (m, 2H), 6.92-6.71 (m, 2H), 5.33 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.54-4.34 (m, 4H), 4.34-4.07 (m, 3H), 4.07-3.73 (m, 2H), 3.58-3.38 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.05-2.81 (m, 4H), 2.79-2.55 (m, 5H), 2.38-2.08 (m, 4H), 2.08-1.66 (m, 6H), 1.53-1.26 (m, 8H)

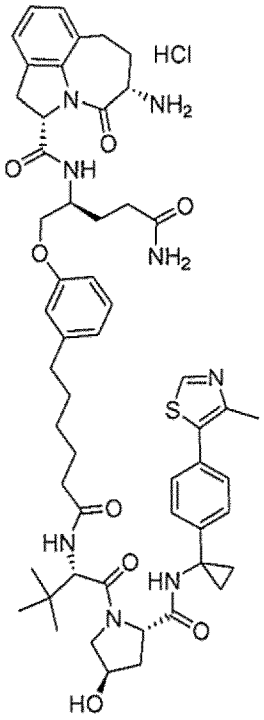
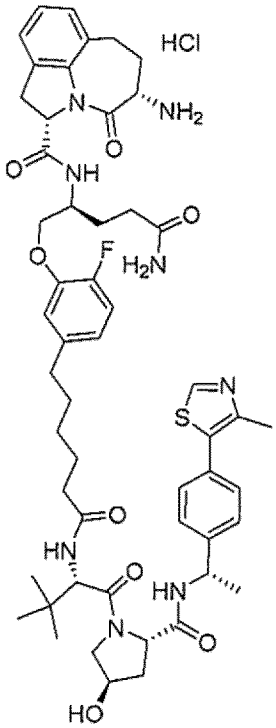
J119		(2*S*)-2-[[(5*S*,8S,10*aR*)-5-胺基-6-側氧基-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唹-8-基]甲醯胺基]-*N*-[(4-異丙基苯基)甲基]戊二醯胺三氟乙酸鹽	882.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.53-8.12 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 3.0 Hz, 5H), 7.09-6.96 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 13.1, 6.0 Hz, 3H), 5.36 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.60-4.11 (m, 6H), 4.11-3.71 (m, 1H), 3.56-3.44 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.283.06 (m, 1H), 3.03-2.82 (m, 2H), 2.81-2.58 (m, 4H), 2.39-1.61 (m, 15H), 1.61-1.29 (m, 9H), 1.20 (d, *J* = 5.8 Hz, 6H)
J120		(2*R*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-6-側氧基-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唹-8-基]甲醯胺基]-*N*-(萘-1-基甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	890.50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.49-8.24 (m, 4H), 8.08-7.78 (m, 3H), 7.55-7.46 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 7.04-6.91 (m, 2H), 6.88 - 6.65 (m, 2H), 5.33 (dd, *J* = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.85-4.68 (m, 3H), 4.55-4.34 (m, 2H), 4.34-4.10 (m, 2H), 4.10-3.73 (m, 2H), 3.53-3.42 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.25-3.08 (m, 1H), 3.02-2.85 (m, 2H), 2.81-2.55 (m, 5H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.36-2.06 (m, 4H), 2.06-1.59 (m, 4H), 1.58-1.25 (m, 11H)

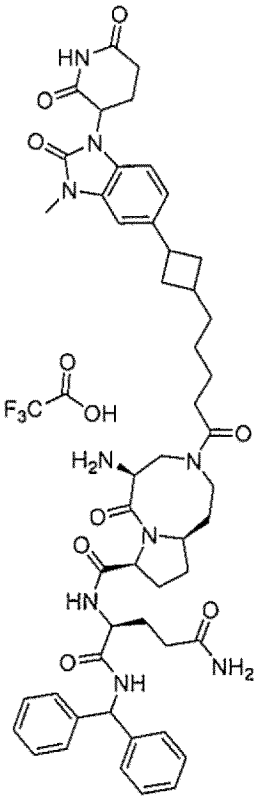
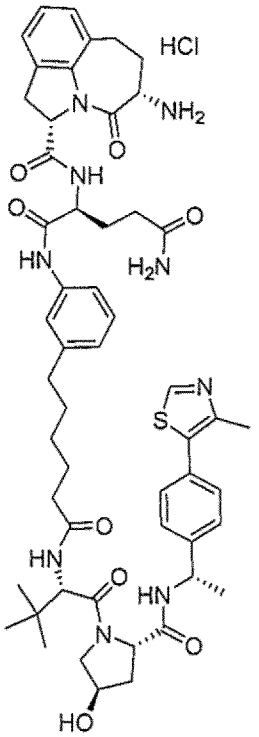
J121		(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-6-[5-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]戊基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	867.75	(300 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.39-7.14 (m, 10H), 7.00 (s, 2H), 6.96-6.87 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 5.32 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.13-2.75 (m, 3H), 2.69 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.48-2.07 (m, 4H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.75-1.59 (m, 4H), 1.40-1.31 (m, 6H), 0.95-0.87 (m, 1H)
J122		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[5-[(2*S*)-2-[[(11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1011.70	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.48 (s, 3H), 8.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.50-7.35 (m, 3H), 7.34-7.23 (m, 2H), 7.10 (d, *J* =7.3 Hz, 3H), 7.06-6.96 (m, 1H), 6.91-6.76 (m, 2H), 5.10 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.99-4.88 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.54-3.38 (m, 2H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 3H), 2.57-2.43 (m, 6H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 3H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.55-1.53 (m, 4H), 1.43-1.22 (m, 9H), 0.95 (s, 9H)

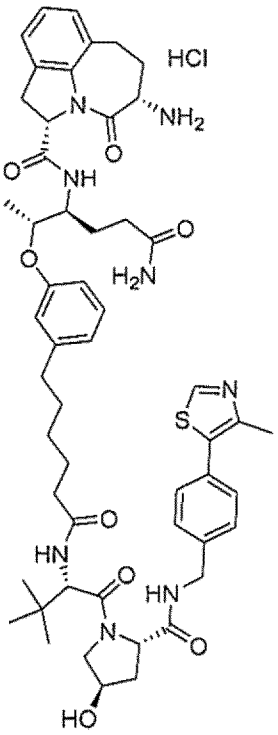
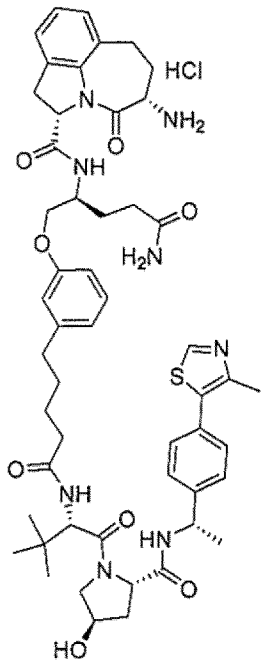
J123		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-4-氯苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺	1011.67	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.49-8.45 (m, 2H), 8.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 7H), 7.34-7.21 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.10 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.33-4.22 (m, 3H), 4.06-4.04 (m, 2H), 3.73-3.61 (m, 3H), 3.53-3.37 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 2H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.47-2.38 (m, 3H), 2.24-2.09 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 4H), 1.64-1.48 (m, 6H), 1.39 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.30-1.21 (m, 5H), 0.94 (s, 9H)
J124		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(3*R*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺甲醯基戊基]苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	975.80	(300 MHz, DMSO-d_6) *δ* 9.07 (s, 1H), 8.58-8.43 (m, 2H), 8.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.17-7.99 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.41 (q, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.10-6.92 (m, 5H), 6.73 (s, 2H), 5.09 (dd, *J* = 10.9, 3.0 Hz, 1H), 4.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.56-4.35 (m, 2H), 4.33-4.09 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 4H), 3.52-3.29 (m, 2H), 3.20-3.09 (m, 2H), 3.04-2.89 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.18(m, 2H), 2.15-1.98 (m, 6H), 1.87-1.41 (m, 8H), 1.37 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 1.33-1.17 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)

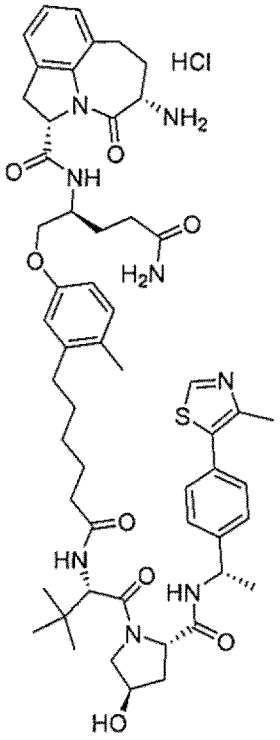
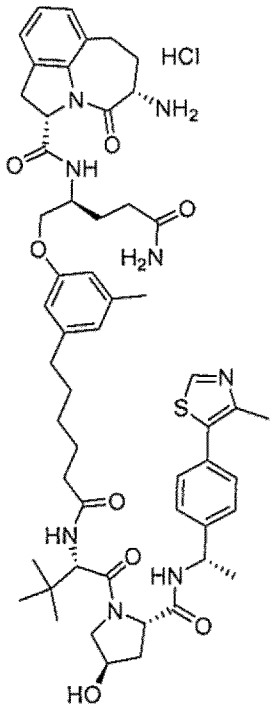
J125		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-6-側氧基-3-[(1*r*,4*r*)-4-[2-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]乙基]環己羰基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	916.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.85 (dd, *J* = 10.8, 8.5 Hz, 1H), 8.38-8.27 (m, 1H), 7.31-7.21 (m, 10H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.87 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.53-4.35 (m, 3H), 4.17 (s, 2H), 4.02-3.70 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.90 (td, *J* = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 2.77-2.53 (m, 9H), 2.26-1.98 (m, 2H), 1.97-1.62 (m, 12H), 1.51 (q, *J* = 8.3 Hz, 3H), 1.28 (q, *J* = 10.7, 6.7 Hz, 2H), 1.17-0.98 (m, 2H)
J126		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-6-側氧基-3-[(1*s*,4*s*)-4-[2-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]乙基]環己羰基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	916.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.85 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.38-8.20 (m, 1H), 7.30-7.19 (m, 10H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J* = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.52-4.37 (m, 2H), 4.52-4.37 (m, 1H), 4.01-3.72 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.19-3.05 (m, 1H), 3.03-2.85 (m, 2H), 2.78-2.55 (m, 8H), 2.37-2.28 (m, 2H), 2.23-1.84 (m, 4H), 1.83-1.37 (m, 17H)

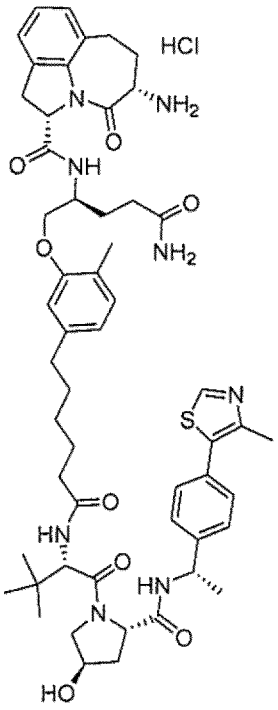
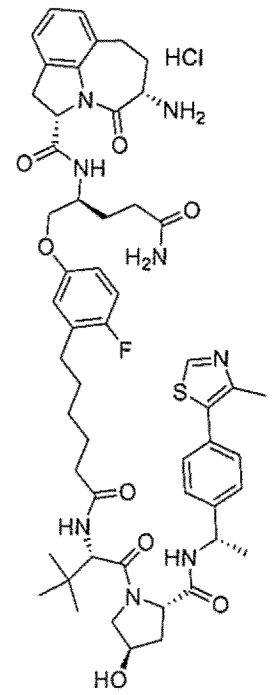
J127		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-5-氯苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1011.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.47-7.32 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.04-6.94 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.08 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.84 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.21 (d, *J* = 15.6 Hz, 3H), 2.15-2.04 (m, 3H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 3H), 1.61-1.44 (m, 5H), 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 11.1 Hz, 5H), 0.92 (s, 9H)
J128		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-甲基苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺	991.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09-9.06 (m, 1H), 8.54-8.51 (m, 3H), 8.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.11-6.95 (m, 4H), 6.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.25-4.11 (m, 2H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.94-3.83 (m, 2H), 3.67-3.59 (m, 3H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 2H), 2.85 (dd, *J* = 17.1, 3.1 Hz, 1H), 2.56-2.53 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36-2.08 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.89-1.71 (m, 2H), 1.60-1.42 (m, 10H), 1.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.35-1.29 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)

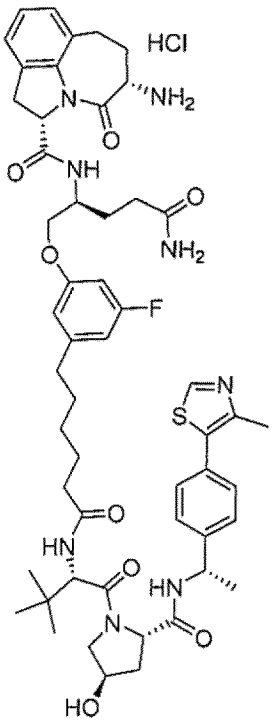
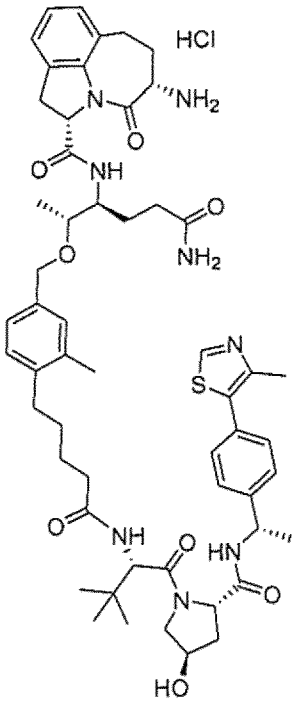
J129		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-胺基-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	989.75	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.50 - 8.45 (m, 3H), 8.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 4H), 7.17 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.81-6.71 (m, 4H), 5.10 (dd, *J* = 10.9, 3.2 Hz, 1H), 4.62-4.52 (m, 1H), 4.39 (dd, *J* = 16.8, 8.7 Hz, 2H), 4.22-4.17 (m, 2H), 4.03-3.95 (m, 2H), 3.97 - 3.85 (m, 2H), 3.70-3.58 (m, 3H), 3.52-3.37 (m, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.87 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.33-2.17 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 3H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.54 (s, 2H), 1.55-1.52 (m, 1H), 1.32-1.16 (m, 4H), 1.16-1.12 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)
J130		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-4-氟苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	$[(M-1)]^-$ = 993.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.47-8.34 (m, 3H), 8.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.91 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.04 (d, *J* = 8.6 Hz,1H), 3.73-3.57 (m, 3H), 3.53 - 3.37 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.90-2.86 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.21-2.10 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.79 (d, *J* = 19.1 Hz, 3H), 1.59-1.49 (m, 4H), 1.41-1.34 (m, 4H), 1.25-1.20 (m, 7H), 0.93 (s, 9H)

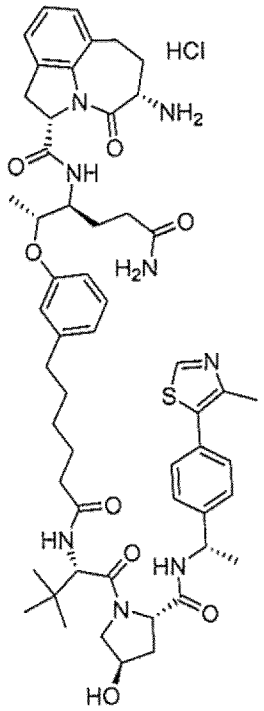
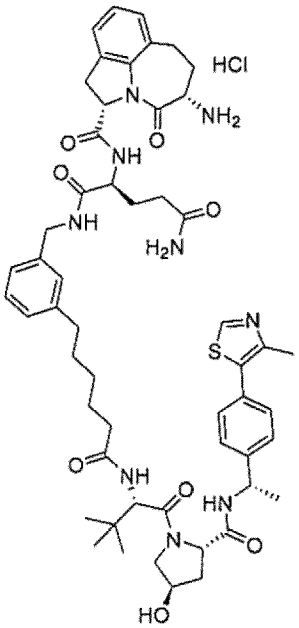
J131		(2*S*)-2-((5*S*,8*S*,10a*R*)-5-胺基-3-(5-(3-(1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)環丁基)戊醯基)-6-側氧基十氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啶-8-甲醯胺基)-*N*1-二苯甲基戊二醯胺三氟乙酸鹽	916.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.73 (dd, *J* = 8.6, 3.3 Hz, 1H), 8.26-8.08 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 13H), 7.12-6.96 (m, 2H), 6.90 (dd, *J* = 21.6, 8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.9, 5.2 Hz, 1H), 4.43-4.28 (m, 3H), 4.19-3.40 (m, 6H), 3.34 (s, 3H), 3.28-3.10 (m, 1H), 3.05-2.79 (m, 2H), 2.75-2.61 (m, 3H), 2.48-1.47 (m, 16H), 1.45-1.40 (m, 1H), 1.34-1.23 (m, 3H)
J132		(2*S*)-2-[[(2S,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-*N*-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]戊二醯胺鹽酸鹽	990.60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55-8.28 (m, 5H), 7.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 7H), 7.23-6.91 (m, 4H), 6.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.22-5.17 (m, 5H), 4.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.36-4.10 (m, 3H), 3.59 (s, 4H), 3.52-3.37 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 2H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.31-1.69 (m, 6H), 1.59-1.45 (m, 3H), 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.32-1.18 (m, 3H), 0.92 (s, 9H)

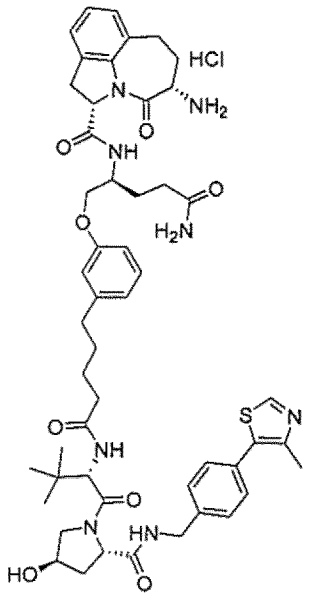
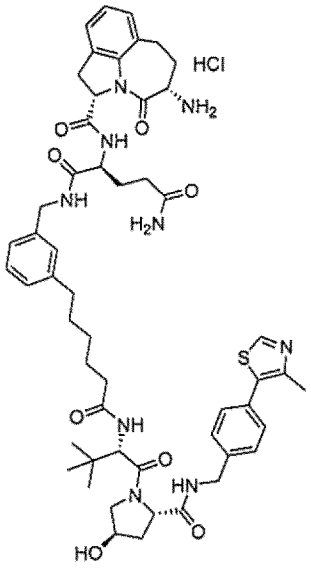
J133		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[6-(3-[[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]苯基)己醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺	977.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.58 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.53-8.41 (m, 4H), 8.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.69-6.66 (m, 2H), 5.12 (dd, *J* = 10.9, 3.0 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.48-4.32 (m, 4H), 4.27-4.12 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.74-3.60 (m, 2H), 3.39 (q, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.16-3.12 (m, 2H), 2.78 (dd, *J* = 17.2, 3.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.34-1.98 (m, 5H), 1.98-1.81 (m, 1H), 1.73-1.43 (m, 5H), 1.32-1.22 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H), 0.93 (s, 9H)
J134		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]戊醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-N-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	963.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 16.8 Hz, 3H), 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.05-6.96 (m, 1H), 6.77-6.73 (m, 3H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.91 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.71-3.57 (m, 3H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.33-2.20 (m, 1H), 2.21-1.96 (m, 3H), 1.87-1.70 (m, 5H), 1.62-1.43 (m, 5H), 1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)

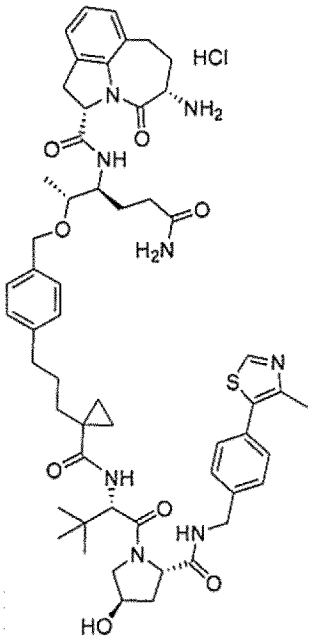
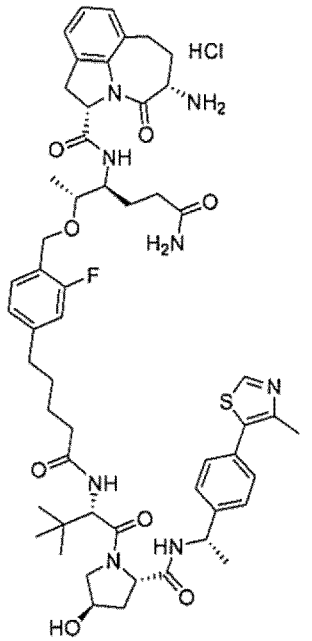
J135		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[5-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-甲基苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	991.75	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.59-8.55 (m, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 8.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.49-7.32 (m, 4H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.77-6.75 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.10-5.08 (m, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.56-4.48 (m, 1H), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.28-4.26 (m, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 3.87-3.85 (m, 2H), 3.70-3.58 (m, 3H), 3.50-3.36 (m, 2H), 3.14-3.12 (m, 2H), 2.86-2.84 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28-2.26 (m, 2H), 2.21-1.97 (m, 7H), 1.87-1.66 (m, 3H), 1.62-1.43 (m, 5H), 1.48-1.46 (m, 2H), 1.35-1.32 (m, 4H), 0.94 (s, 9H)
J136		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-5-甲基苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	991.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (d, 1H), 8.53-8.50 (m, *J* = 21.5 Hz, 2H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.49 -7.41 (m, 2H), 7.45-7.32 (m,2H), 7.30 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 5.10 (d, *J* = 10.9, 3.0 Hz, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, 2H), 4.47-4.39 (m, 2H), 4.19 (d, *J* = 15.3, 10.4 Hz, 1H), 4.00-3.83 (m, 1H), 3.68-3.58 (m,2H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.57-3.50 (m, 7H), 3.48 -3.37 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.51-2.43 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.20-1.96 (m, 4H), 1.87-1.68 (m, 1H), 1.58-1.42 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.26-1.24 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)

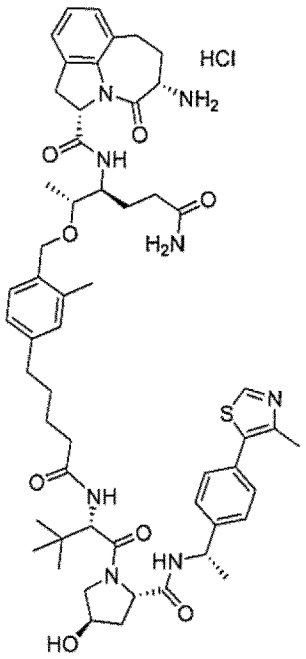
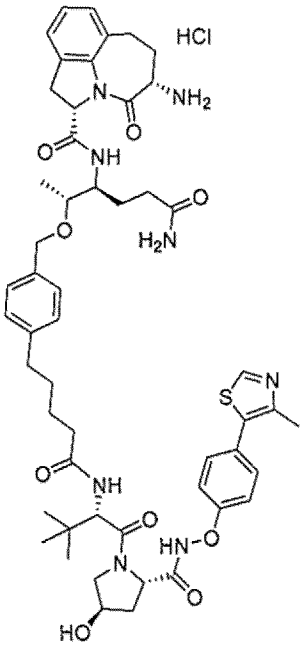
J137		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-4-甲基苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	991.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.56 -8.50(m, 3H), 8.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.06 -7.02 (m, *J* = 6.7 Hz, 3H), 7.03-6.95 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.69-6.62 (m, 1H), 5.12 (d, *J* = 10.9, 3.1 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.98-3.84 (m, 2H), 3.69-3.56 (m, 7H), 3.49-3.36 (m, 3H), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.87-2.83 (m, 1H),2.48-2.46 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32-1.98 (m, 6H), 1.86-1.69 (m, 4H), 1.62-1.45 (m, 3H), 1.38-1.34(m, 3H), 1.30-1.21 (m, 1H), 0.93 (s, 9H)
J138		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[5-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	995.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 17.3 Hz, 3H), 8.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.49-7.32 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.84-6.71 (m, 2H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.00-3.82 (m, 2H), 3.69-3.57 (m, 6H), 3.49-3.36 (m, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.31-2.06 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 4H), 1.60 (s, 1H), 1.55-1.51 (m, 4H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.30-1.26 (m, 1H), 0.93 (s, 9H)

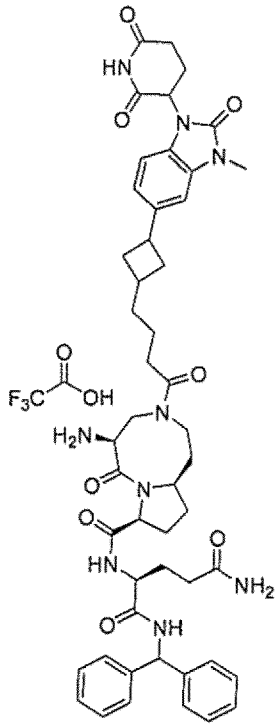
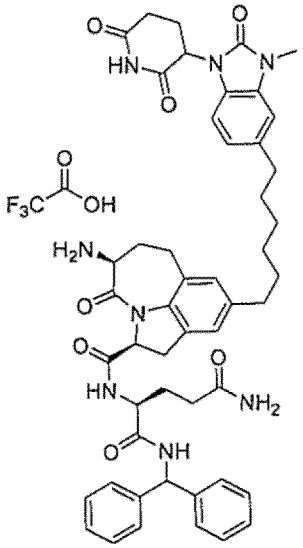
J139		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-5-氟苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	995.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.05-6.96 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.65-6.57 (m, 3H), 5.11-5.07 (m, 1H), 4.93 - 4.89 (m, 1H), 4.72-4.57 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.20 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.04-3.88 (m, 2H), 3.76-3.57 (m, 3H), 3.53-3.37 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.17-2.13 (m, 7H), 1.85 -1.70 (m, 2H), 1.58-1.51 (m, 5H), 1.48-1.34 (m, 3H), 1.30-1.21 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
J140		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-2-甲基苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1005.60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.60-8.30 (m, 4H), 8.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 4H), 7.26-7.11 (m, 1H), 7.11-6.95 (m, 5H), 6.74 (s, 1H), 5.13 (dd, *J* = 11.0, 3.1 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.54-4.52 (m, 2H), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.52-3.35 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.57-2.54 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.24-1.96 (m, 5H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.64-1.43 (m, 6H), 1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.29-1.24 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.89-0.81 (m, 1H)

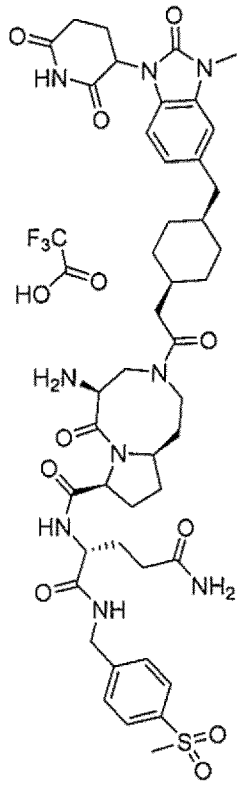
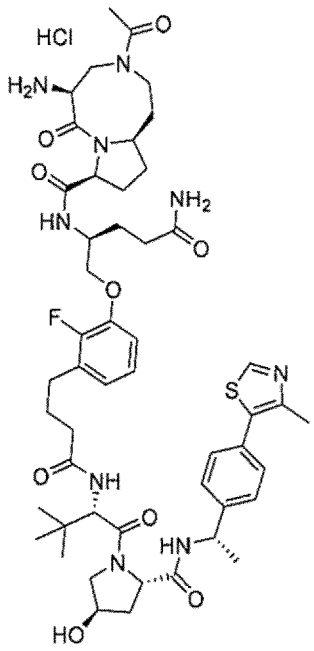
J141		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[6-(3-[[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]苯基)己醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	991.75	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.56-8.50 (m, 5H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 6H), 7.22-6.96 (m, 7H), 6.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.70-6.67 (m, 2H), 5.13 (dd, *J* = 10.9, 3.0 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 5H), 2.78 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34-1.94 (m, 8H), 1.92-1.60 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 4H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)
J142		(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-*N*-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]甲基]戊二醯胺鹽酸鹽	1004.65	(400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 9.08 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 8.44 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 8.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.11-6.98 (m, 7H), 6.82-6.79 (m, 1H), 4.93 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.31-4.14 (m, 6H), 3.48-3.36 (m, 2H), 3.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.95 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.25 (dt, *J* = 15.3, 7.8 Hz, 2H), 2.17-1.99 (m, 6H), 1.92(s, 1H), 1.80 (ddd, *J* = 13.0, 8.6, 4.8 Hz, 2H), 1.57-1.46 (m, 5H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.28-1.21 (m, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H)

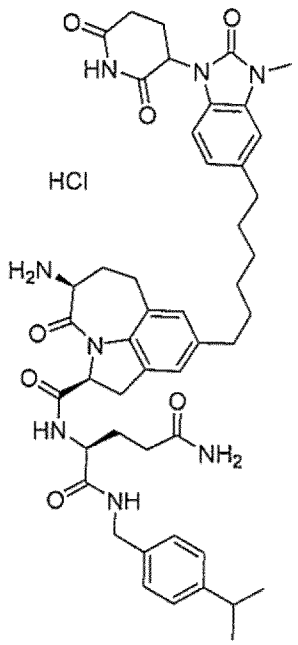
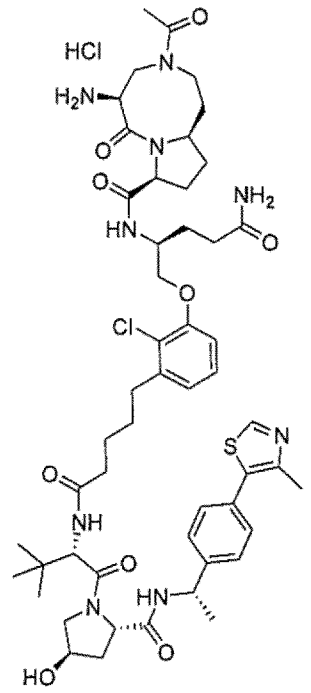
J143		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]戊醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	949.55	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.61-8.56 (m, 1H), 8.49-8.43 (m, 3H), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.22-7.12 (m, 1H), 7.12-6.93 (m, 3H), 6.85-6.68 (m, 4H), 5.09 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.58-4.53 (m, 2H), 4.43-4.39 (m, 4H), 4.37-4.32 (m, 2H), 4.26-4.16 (m, 2H), 4.05-3.82 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.49-3.38 (m, 3H), 2.89-2.73 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.25-1.98 (m, 4H), 1.94-1.68 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 6H), 0.94 (s, 9H)
J144		(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-*N*-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]甲基]戊二醯胺鹽酸鹽	990.60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.51-7.34 (m, 4H), 7.26-7.13 (m,1H), 710-7.02 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 5.18 (dd, *J* = 10.9, 3.0 Hz, 1H), 4.61-4.51 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 2H), 4.34 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.22-4.20 (m, 4H), 3.73-3.59 (m, 2H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.40 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.29-2.25 (m, 2H), 2.17-1.99 (m, 4H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H),1.53-1.46 (m, 4H), 1.27-1.23 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)。

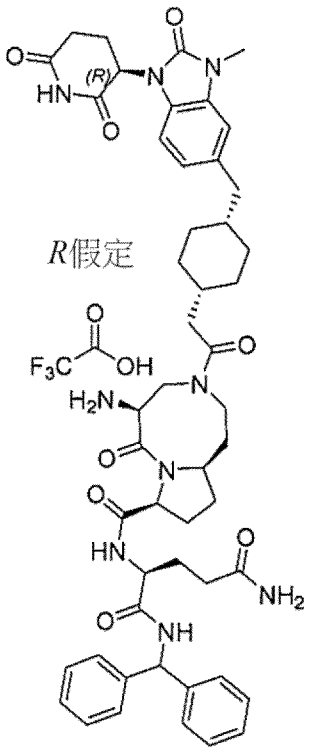
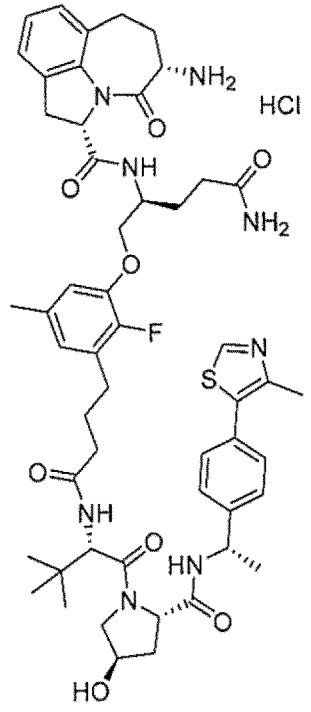
J145		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-[3-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]丙基]環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1003.75	(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.64 (d, *J* = 29.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.61-7.47 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.18-6.99 (m, 5H), 5.19 (dd, *J* = 10.9, 3.5 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.69-4.58 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.58-4.48 (m, 3H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.42-4.28 (m, 1H), 4.20 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.91-3.71 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.60-3.46 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.57 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.42-2.23 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.15-1.96 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.31 (s, 1H), 1.26-1.17 (m, 3H), 1.17-1.09 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 10.2 Hz, 9H), 0.96-0.85 (m, 1H), 0.65 (s, 2H)
J147		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-3-氟苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1009.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.52-8.47 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 4H), 7.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.09-7.07 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.12 (dd, *J* = 11.0, 3.1 Hz, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.56-4.42 (m, 10H), 4.28 (s, 1H), 4.23-4.13 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 1H), 3.62-3.60 (m, 1H), 3.52-3.36 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.38-1.95 (m, 3H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.64-1.41 (m, 7H), 1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)

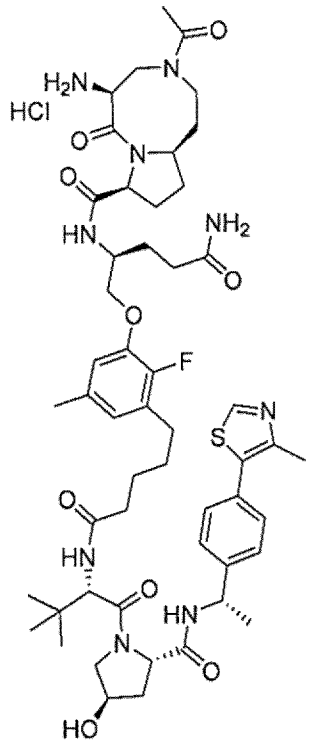
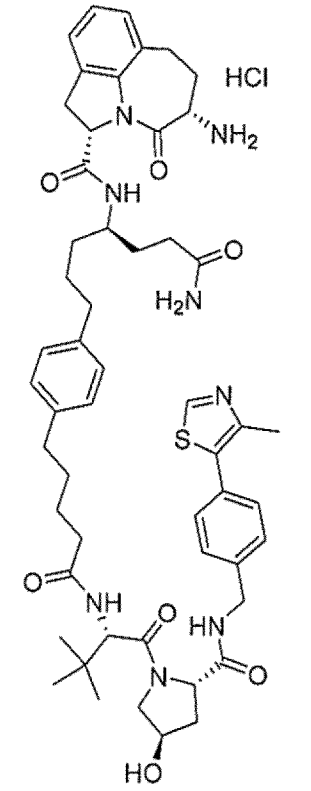
J148		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)-3-甲基苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	[(M + Na)]$^+$ = 1027.80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.59-8.50 (m, 3H), 8.41 (dd, J = 7.9, 2.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 24.9, 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 3H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.67-6.64 (m, 4H), 5.11(ddd, J = 22.5, 11.8, 3.1 Hz, 1H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.38-4.33 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 13.0, 7.9 Hz, 1H), 3.82-3.73 (m, 1H), 3.52-3.35 (m, 4H), 3.15 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.94-2.79 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.35-2.26 (m, 3H), 2.22-2.11 (m, 4H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 4H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.12-1.07 (m, 3H), 0.94 (s, 9H)
J149		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-N-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1001.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00(s, 1H), 8.49-8.37(m, 2H), 7.99 (dd, J = 16.2, 9.2 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.12-7.06 (m, 4H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.13 (dd, J = 11.0, 3.1 Hz, 1H), 4.57-4.54 (m, 1H), 4.39(d, J = 6.0 Hz, 3H), 4.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.42-3.39(m, 2H), 3.37 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 1H),2.52-2.55 (s, 1H) 2.43 (s, 3H), 2.17(d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.13-2.06 (m, 3H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 5H), 1.24 (s, 1H), 1.15-1.07 (m, 7H), 0.93 (s, 9H)

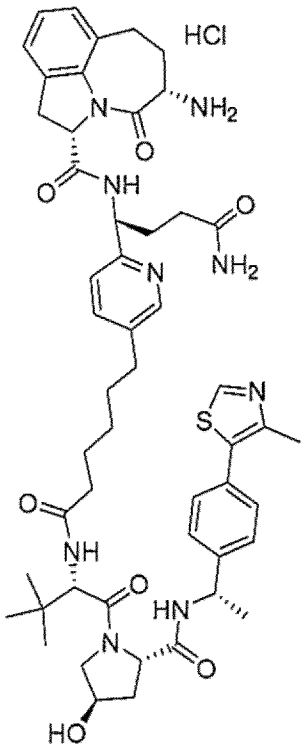
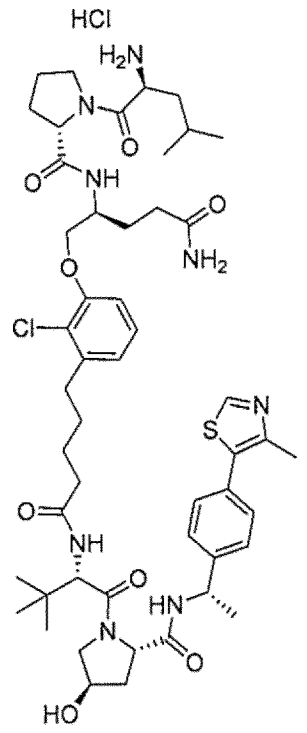
J150		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-胺基-3-(4-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環丁基]丁醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-N-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	902.35	不經進一步純化即用於下一步驟
J151		(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-6-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺	881.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.18 (m, 12H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.92-6.81 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 4.39-4.24 (m, 1H), 3.75 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.96-2.80 (m, 2H), 2.75-2.56 (m, 5H), 2.48-2.46 (m, 3H), 2.19-1.72 (m, 7H), 1.68-1.45 (m, 4H), 1.35-1.32 (m, 5H)

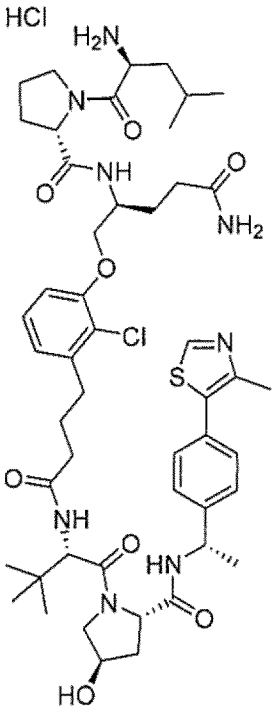
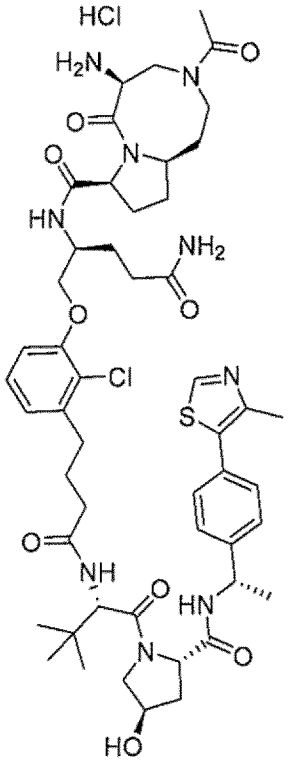
J152		(2*R*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-6-側氧基-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-8-基]甲醯胺基]-*N*-[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]戊二醯胺三氟乙酸鹽	918.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03-10.94 (m, 1H), 8.70-8.62 (m, 1H), 8.60-8.51 (m, 1H), 8.48-8.25 (m, 1H), 8.21 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.30-7.22 (, 1H), 7.06-6.95 (m, 2H), 6.88-6.71 (m, 2H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.52-4.28 (m, 4H), 4.28-4.04 (m, 2H), 4.04-3.39 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.21-3.13 (m, 5H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.77-2.53 (m, 4H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.30-2.05 (m, 4H), 2.01-1.92 (m, 4H), 1.89-1.54 (m, 4H), 1.49-1.25 (m, 8H)
J153		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-5-胺基-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啐-8-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]丁醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	990.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05-9.03 (m, 1H), 8.50-8.46 (m, 1H), 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.37-8.32 (m, 1H), 8.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.85-6.75 (m, 2H), 4.93-4.91 (m, 1H), 4.53 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.45-4.34 (m, 2H), 4.28-4.23 (m, 3H), 4.08-3.98 (m, 3H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.77 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.22-2.10 (m, 7H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.88-1.67 (s, 9H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.12-1.10 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)

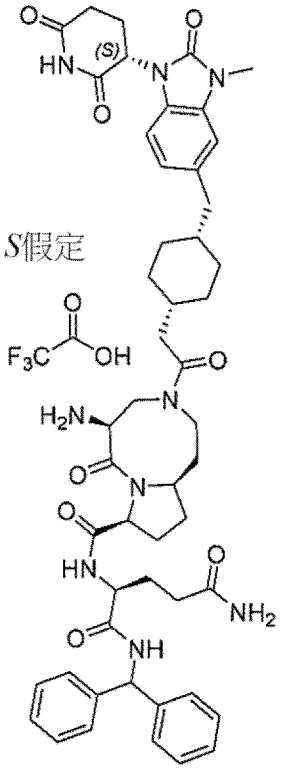
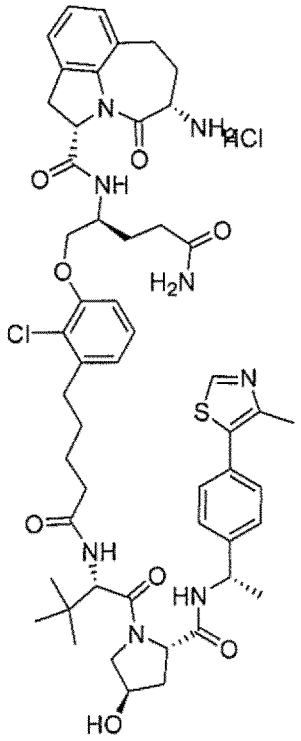
J154		(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-6-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-*N*-[(4-異丙基苯基)甲基]戊二醯胺鹽酸鹽	847.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.53-8.39 (m, 4H), 7.33 (s, 1H), 7.18-7.10 (m, 4H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.90-6.84 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.36-5.33 (m, 1H), 5.19-5.14 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 4H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.12-3.08 (m, 2H), 2.96-2.80 (m, 3H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 4H), 2.49-2.46 (m, 1H), 2.23-2.20 (m, 1H), 2.14-2.10 (m, 2H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.80-1.78 (m, 1H), 1.57-1.54 (m, 4H), 1.36-1.30 (m, 4H), 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)
J155		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-5-胺基-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啐-8-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯苯基]戊醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1020.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.92 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.48-4.34 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.11-4.00 (m, 3H), 3.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.71-3.57 (m, 4H), 3.53-3.36 (m, 1H), 3.31-3.15 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.40-2.26 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 6H), 2.11 (s, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.85-1.66 (m, 3H), 1.61-1.43 (m, 6H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)

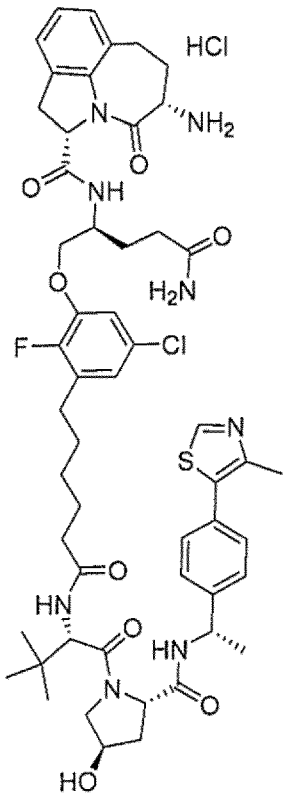
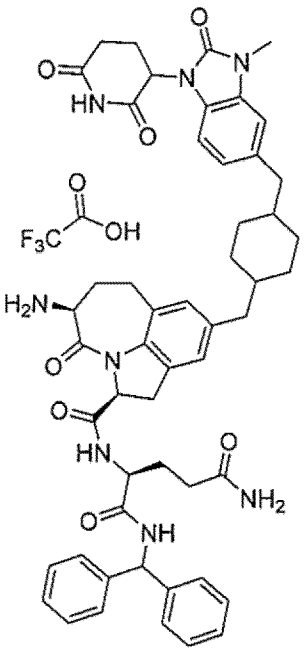
J156		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-6-側氧基-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	916.80	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.55-8.18 (m, 4H), 7.38-7.25 (m, 12H), 7.10-6.92 (m, 2H), 6.90-6.71 (m, 2H), 6.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.57-4.33 (m, 3H), 4.23-4.17 (m, 1H), 4.13-3.74 (m, 2H), 3.40 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.05-2.86 (m, 1H), 2.80-2.57 (m, 4H), 2.42-2.06 (m, 4H), 2.06-1.65 (m, 9H), 1.46-1.32 (m, 9H), 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H)
J157		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟-5-甲基苯基]丁醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	981.45	(300 MHz, DMSO-d_6) *δ* 9.04 (s, 1H), 8.57-8.45 (m, 3H), 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 4H), 7.09-6.94 (m, 4H), 6.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.10-5.07 (m, 2H), 4.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 4.42 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 4.04-3.87 (m, 4H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.51-3.34 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.19-2.08 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.87-1.63 (m, 6H), 1.37 (s, 3H), 0.94 (s, 9H)

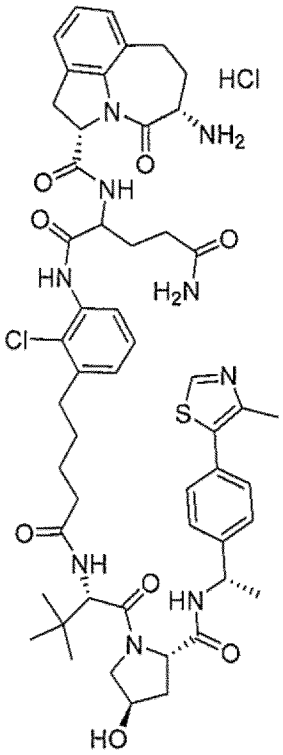
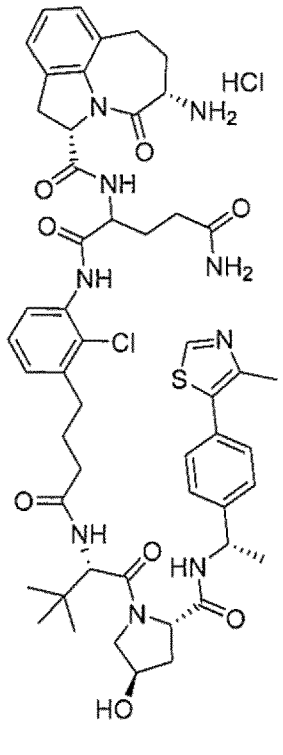
J158		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-5-胺基-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟-5-甲基苯基]戊醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1018.40	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.69-8.55 (m, 2H), 8.50-8.39 (m, 2H), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.49-7.38 (m, 5H), 6.85-6.78 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.92 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.54-4.35 (m, 4H), 4.32-4.17 (m, 3H), 4.10 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.05-3.94 (m, 2H), 3.93-3.84 (m, 1H), 3.80-3.69 (m, 1H), 3.68-3.53 (m, 3H), 3.51-3.32 (m, 1H), 3.30-3.09 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.20-2.07 (m, 7H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.97-1.63 (m, 8H), 1.53-1.42 (m, 5H), 1.37 (s, 3H), 0.93 (s, 9H)
J159		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[4-[(4*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-6-胺甲醯基己基]苯基]戊醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	975.55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 7.91 (dd, *J* = 60.7, 9.1 Hz, 2H), 7.48-7.36 (m, 4H), 7.13-7.02 (m, 7H), 6.68 (s, 1H), 5.05 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 35.5 Hz, 2H), 3.72-3.61 (m, 2H), 3.52-3.33 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.46 (s, 5H), 2.37-1.93 (m, 10H), 1.79 (s, 1H), 1.63-1.59 (m, 2H), 1.51-1.22 (m, 12H), 0.94 (s, 9H)

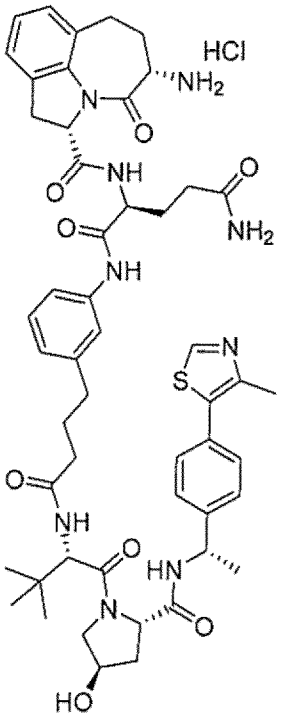
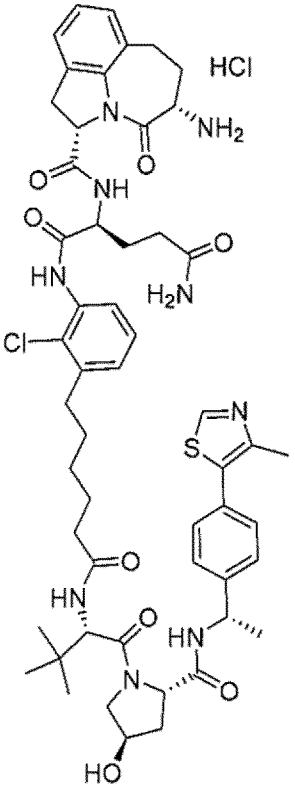
J160		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[6-[(1*S*)-1-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-3-胺甲醯基丙基]吡啶-3-基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺	[(M - H)]$^-$ =946.95	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18-9.17 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.72-8.71 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.60-8.54 (m, 3H), 8.50-8.39 (m, 2H), 7.98-7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83-7.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.48-7.32 (m, 4H), 7.07-7.05 (m, 2H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.17-5.13 (dd, *J* = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 4.96-4.88 (m, 2H), 4.53-4.50 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.64-3.61 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.14-3.12 (m, 2H), 3.03-2.99 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.84-2.79 (dd, *J* = 17.3, 3.3 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 2H), 2.08 (s, 4H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.84-1.67 (m, 3H), 1.58-1.47 (m, 2H), 1.39-1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.33-1.22 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
J161		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-胺基-4-甲基戊醯基]吡咯啶-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯苯基]戊醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	979.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.06-6.95 (m, 1H), 6.91 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.92 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.49-4.33 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.96-3.84 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.70-3.57 (m, 2H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.58-2.55 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 2H), 2.09-1.94 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 4H), 1.63-1.47 (m, 6H), 1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.94 (s, 15H)

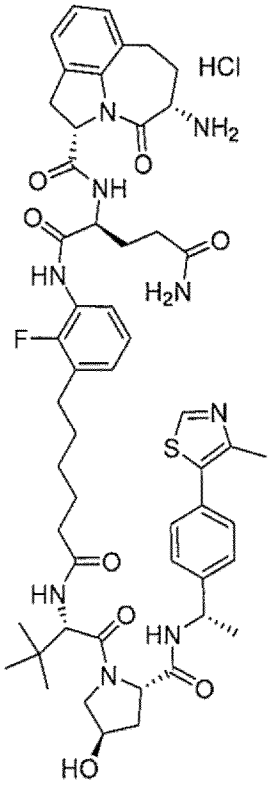
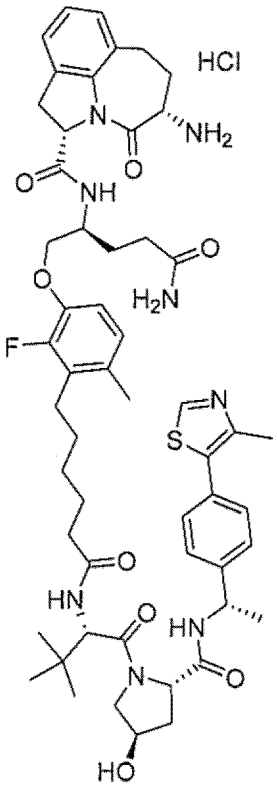
J162		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-胺基-4-甲基戊醯基]吡咯啶-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯苯基]丁醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	965.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.30-8.21 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27-7.17 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.3, 1H), 6.89 (d, J = 7.6, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 2H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 1H), 2.67 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 3H), 2.10-1.93 (m, 3H), 1.80-1.71 (m, 9H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.99-0.90 (m, 15H)
J163		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-5-胺基-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啐-8-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯苯基]丁醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1006.11	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.26-8.19 (m, 1H), 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.92 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 6.6, 2.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.46-4.35 (m, 2H), 4.34-4.17 (m, 3H), 4.04 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.87-3.64 (m, 2H), 3.60 (q, J = 3.4 Hz, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.31-3.10 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.31-2.28 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 6H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.96-1.64 (m, 3H), 1.48-1.41 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 3H), 1.23-1.19 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)

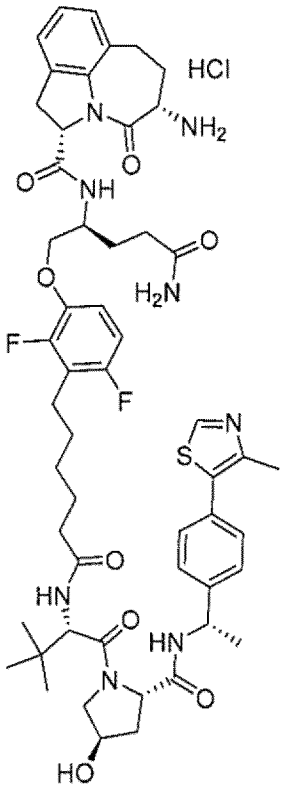
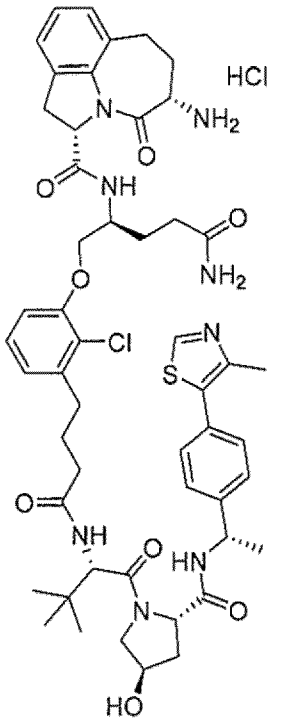
J164		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-6-側氧基-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	916.40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.49-8.23 (m, 4H), 7.43-7.18 (m, 12H), 7.05-6.93 (m, 2H), 6.91-6.69 (m, 2H), 6.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.53-4.42 (m, 3H), 4.31-4.11 (m, 1H), 4.09-3.77 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.29-2.81 (m, 3H), 2.80-2.57 (m, 4H), 2.40-1.61 (m, 13H), 1.53-1.30 (m, 9H)
J165		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯苯基]戊醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	997.35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.62 (s, 3H), 8.46 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 3H), 7.26 (s, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.98-4.87 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.53-3.31 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 3H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.72-2.68 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (s, 2H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.57-1.53 (m, 5H), 1.43-1.34 (m, 3H), 0.95 (s, 9H)

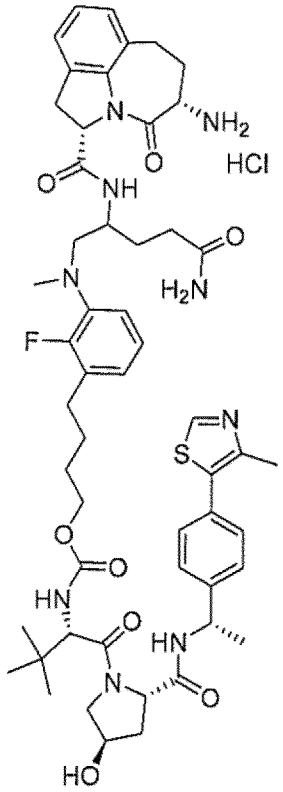
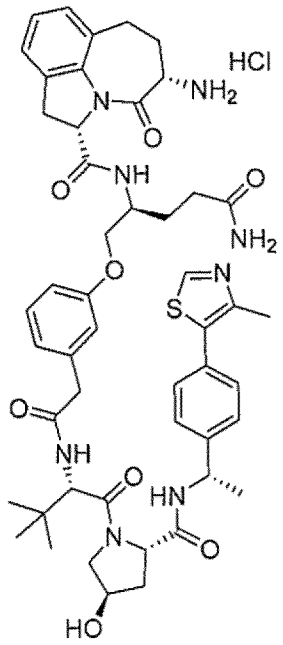
J166		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-5-氯-2-氟苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1029.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.09 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.91 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.09 -4.03 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.47-3.34 (m, 2H), 3.15-3.13 (m, 2H), 2.87 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.18 (m, 3H), 2.15-2.11 (m, 3H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.87-1.67 (m, 4H), 1.54-1.45 (m, 5H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.29-1.20 (m, 3H), 0.93 (s, 9H)
J167		(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-6-[(4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基)甲基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	907.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.37-8.33 (m, 3H), 7.34-7.22 (m, 11H), 7.06-6.95 (m, 2H), 6.92-6.90 (m, 1H), 4.22-4.20 (m, 1H), 3.32 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.12-3.10 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.62 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.20-1.96 (m, 5H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.29-1.21 (m, 5H), 1.19 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 0.95-0.81 (m, 5H)

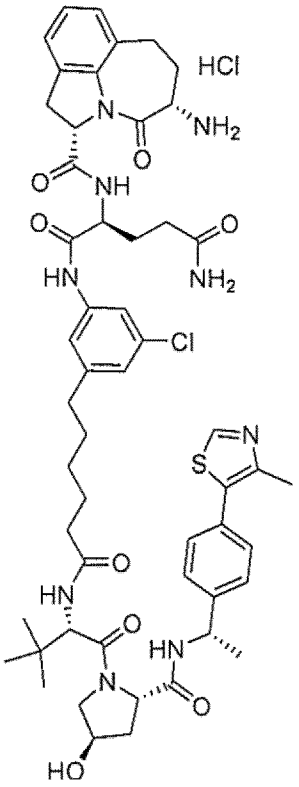
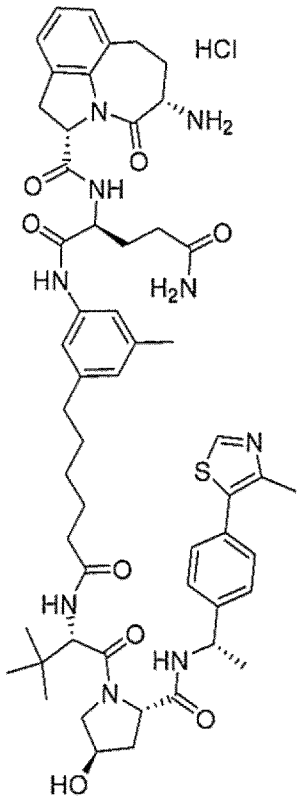
J168		2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-*N*-[2-氯-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]戊二醯胺鹽酸鹽	1010.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.60 (dd, *J* = 21.6, 7.7 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 14.4 Hz, 3H), 8.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.59 (dd, *J* = 24.4, 7.9 Hz, 1H), 7.48-7.32 (m, 4H), 7.25 (dd, *J* = 15.5, 7.3 Hz, 1H), 7.19-6.96 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.22-4.17 (m, 2H), 3.63 (d, *J* = 18.5 Hz, 3H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.15 (s, 2H), 3.01 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.73-2.69 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.29-2.25 (m, 3H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 5H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)
J169		(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-*N*-[2-氯-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯基]戊二醯胺鹽酸鹽	996.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.40 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 23.2, 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.15-7.02 (m, 4H), 7.02-6.92 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.14 (dd, *J* = 14.8, 6.0 Hz, 2H), 4.93 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 3H), 2.08-2.04 (m, 2H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.39-1.35 (m, 5H), 1.27-1.22 (m, 1H), 0.95 (s, 9H)

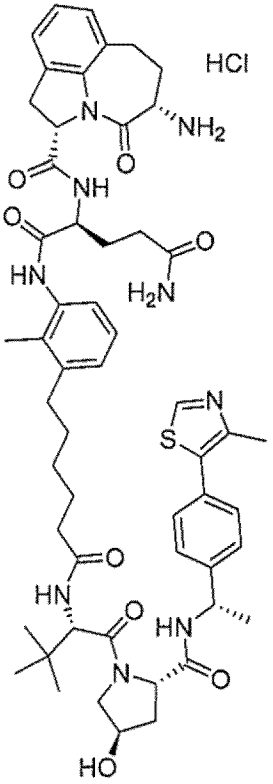
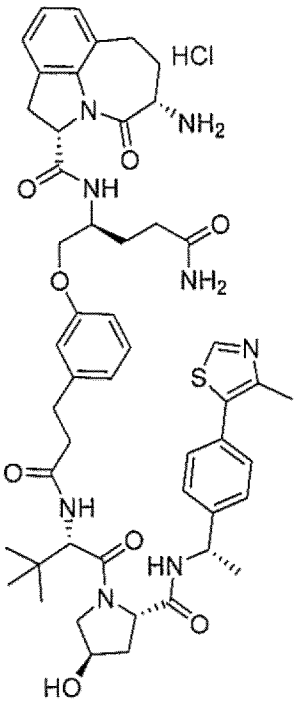
J170		(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-*N*-[3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯基]戊二醯胺鹽酸鹽	962.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 9.11-9.06 (m, 1H), 8.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.42 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 0H), 7.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 7H), 7.19 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (q, *J* = 11.5, 10.9 Hz, 2H), 5.20 (dd, *J* = 10.9, 3.0 Hz, 1H), 4.92 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.28 (dq, *J* = 6.3, 3.1 Hz, 1H), 4.25-4.14 (m, 2H), 3.91-3.77 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.62 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.99-2.97 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.28-2.25 (m, 3H), 2.21-2.12 (m, 2H), 2.09-1.86 (m, 3H), 1.84-1.68 (m, 3H), 1.37-1.33 (m, 3H), 0.94 (s, 11H)
J171		(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-*N*-[2-氯-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]戊二醯胺鹽酸鹽	1024.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.72-8.36 (m, 5H), 7.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.43 (q, *J* = 8.2 Hz, 5H), 7.31-6.95 (m, 4H), 6.86 (s, 1H), 5.23 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.01-4.86 (m, 1H), 4.59-4.39 (m, 3H), 4.3-4.17 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.03 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.38-1.71 (m, 10H), 1.63-1.48 (m, 6H), 1.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.35-1.26 (m, 2H), 0.95 (s, 9H)

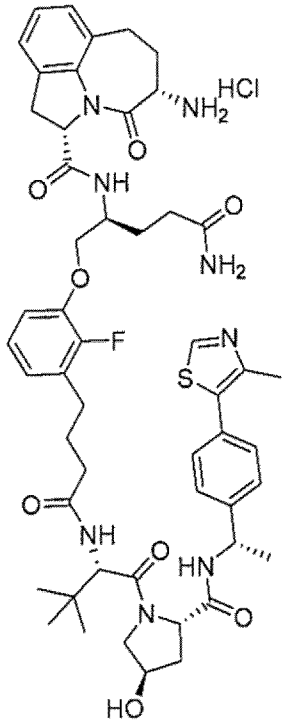
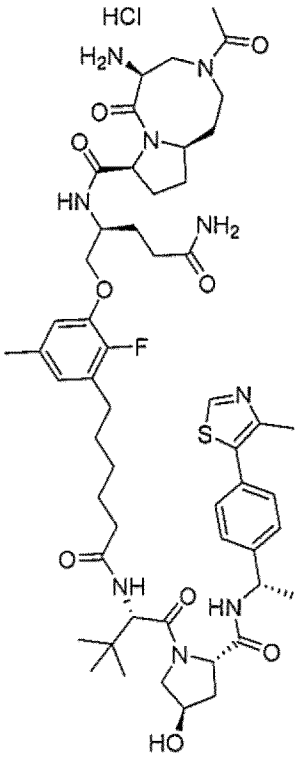
J172		(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-N-[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]戊二醯胺鹽酸鹽	1008.56	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81-9.79 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.60-8.48 (m, 4H), 8.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.43 (q, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.15-6.97 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 5.26-5.16 (m, 1H), 4.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.58-4.39 (m, 3H), 4.29 (s, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.54-3.39 (m, 1H), 3.17-3.13 (m, 2H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.59 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.35-1.70 (m, 10H), 1.61-1.47 (m, 6H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.35-1.17 (m, 3H), 0.94 (s, 9H)
J173		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟-6-甲基苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1009.45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.51 (s, 3H), 8.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.48-7.28 (m, 4H), 7.08-6.96 (m, 3H), 6.87 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.10 (dd, *J* = 10.9, 3.1 Hz, 1H), 4.92 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.24-4.12 (m, 1H), 4.01-3.87 (m, 2H), 3.77-3.57 (m, 3H), 3.52-3.38 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 3H), 2.88 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 2.56 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19-2.08 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.92-1.65 (m, 4H), 1.57-1.40 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.35-1.22 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)

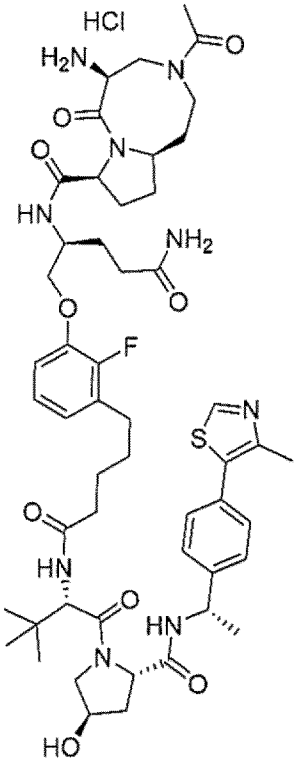
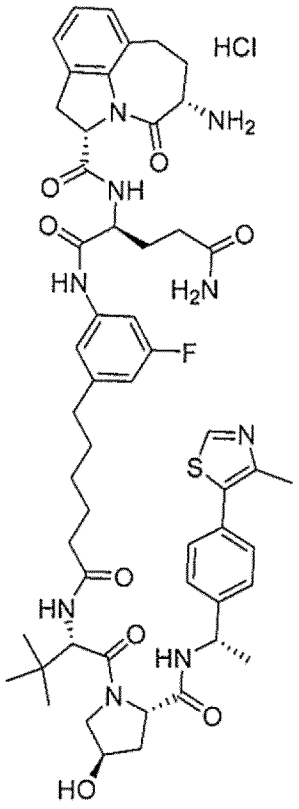
J174		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2,6-二氟苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1013.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.53 (s, 3H), 8.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 4H), 7.33 (s, 1H), 7.10-6.91 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 5.10 (dd, *J* = 10.9, 3.1 Hz, 1H), 4.91 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 4.06-3.89 (m, 4H), 3.69-3.57 (m, 3H), 3.50-3.38 (m, 1H), 3.21-3.08 (m, 2H), 2.87 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.30-1.98 (m, 4H), 1.94-1.68 (m, 3H), 1.60 (s, 1H), 1.55-1.43 (m, 5H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.31-1.22 (m, 2H), 0.92 (s, 9H)
J175		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯苯基]丁醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	983.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 3H), 8.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.85-6.71 (m, 1H), 5.11 (dd, *J* = 10.9, 3.1 Hz, 1H), 4.93 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.63 (d, *J* = 12.2 Hz, 3H), 3.49-3.37 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 2H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.39-2.24 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 3H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)

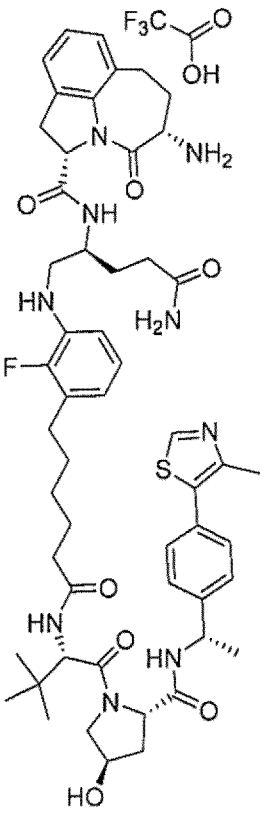
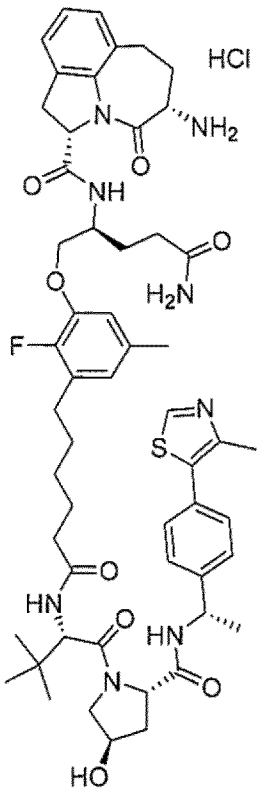
J176		4-[3-[(2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁基)(甲基)胺基]-2-氟苯基]丁基 *N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺基甲酸酯鹽酸鹽	1010.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.43 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 16.6, 8.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.08-6.95 (m, 3H), 6.97-6.88 (m, 2H), 6.79 (s, 3H), 5.01-4.86 (m, 1H), 4.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.17 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.53-3.37 (m, 1H), 3.32-3.15 (m, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.59-2.56 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.26-2.21 (m, 3H), 2.07-2.03 (m, 4H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 6H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.43-1.35 (m, 3H), 1.29-1.25 (m, 2H), 1.18-1.07 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)
J177		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(2-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]乙醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	[(M - 1)]$^-$ = 919.50	(300 MHz, DMSO-d_6) *δ* 9.15 (s, 1H), 8.57-8.29 (m, 4H), 8.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.53-7.38 (m, 4H), 7.25-6.67 (m, 8H), 5.20-4.81 (m, 2H), 4.62-4.37 (m, 2H), 4.32-3.83 (m, 5H), 3.63 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.42 (dd, *J* = 13.6, 6.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.87 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.36-1.65 (m, 9H), 1.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)

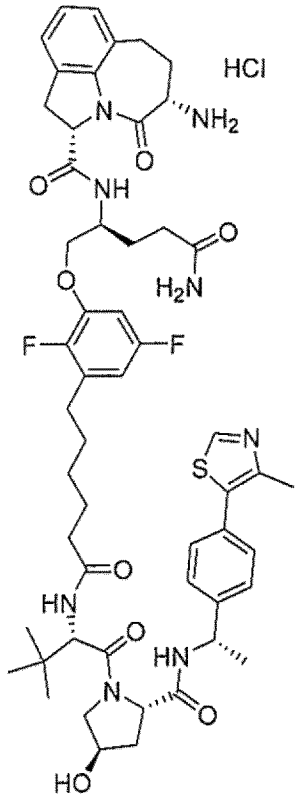
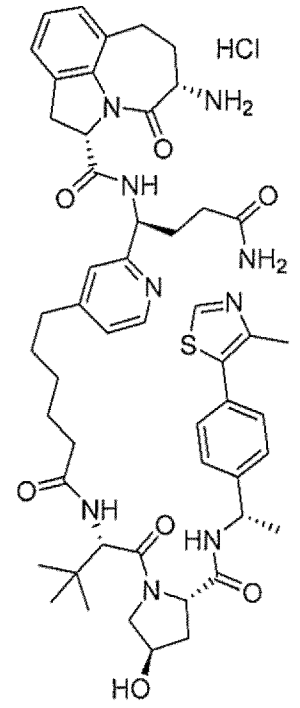
J178		(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-*N*-[3-氯-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]戊二醯胺鹽酸鹽	[(M - 1)]$^-$ = 1022.65	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.44 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50-7.39 (m, 6H), 7.32 (s, 1H), 7.19-6.93 (m, 6H), 5.21 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.99-4.88 (m, 1H), 4.52 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.30-4.20 (s, 1H), 3.51-3.33 (m, 2H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.33-1.88 (m, 11H), 1.43-1.19 (m, 9H), 1.17-0.98 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)
J179		(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-*N*-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-5-甲基苯基]戊二醯胺鹽酸鹽	1004.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.57-8.43 (m, 3H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H),7.36-7.30 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.18-5.03 (m, 2H), 4.92 (p, J = 7.2 Hz,1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.33-4.24 (m, 2H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.61 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.53-3.40 (m, 2H), 3.15-2.93 (m, 3H), 2.52-2.43 (m, 5H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.19-1.74 (m, 6H), 1.60-1.45 (m, 4H), 1.29-1.23 (m, 4H), 0.93 (s, 9H)

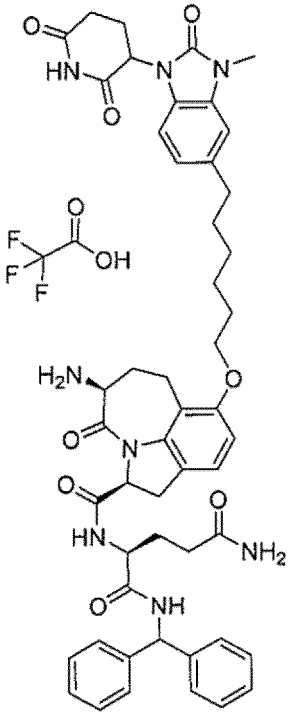
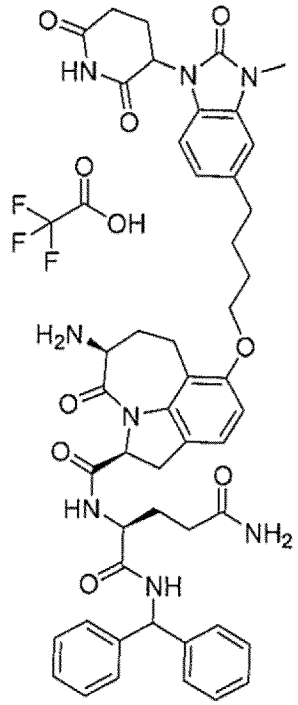
J180		(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-*N*-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-2-甲基苯基]戊二醯胺鹽酸鹽	$[(M - H)]^-$ = 1002.65	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 9.44-9.19 (m, 1H), 8.63-8.60 (m, 5H), 8.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.42 (q, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.24-6.92 (m, 8H), 5.20 (dd, *J* = 10.9, 3.1 Hz, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.56-4.35 (m, 3H), 4.27 (s, 1H), 4.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.70-3.57 (m, 3H), 3.51-3.28 (m, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.99 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.37-2.16 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 3H), 2.02-1.84 (m, 4H), 1.85-1.63 (m, 1H), 1.63-1.40 (m, 5H), 1.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.27 (dd, *J* = 17.8, 10.3 Hz, 1H), 1.10-1.05 (m, 1H), 0.92 (s, 9H)
J181		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(3-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]苯基]丙醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	935.12	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.57 (s, 6H), 8.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.13-6.98 (m, 4H), 6.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.10 (dt, *J* = 11.3, 3.6 Hz, 2H), 4.92 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.20 (dq, *J* = 11.8, 6.5 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.90 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.51-3.37 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 3H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.60-2.55(m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.35-2.02 (m, 4H), 1.79-1.75(m, 1H), 1.37-1.34 (m, 4H), 0.90 (s, 9H)

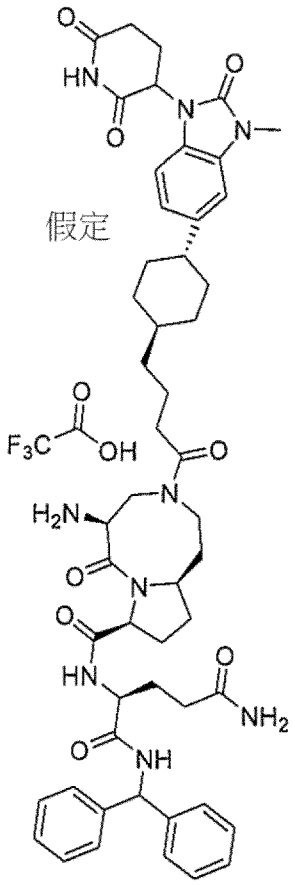
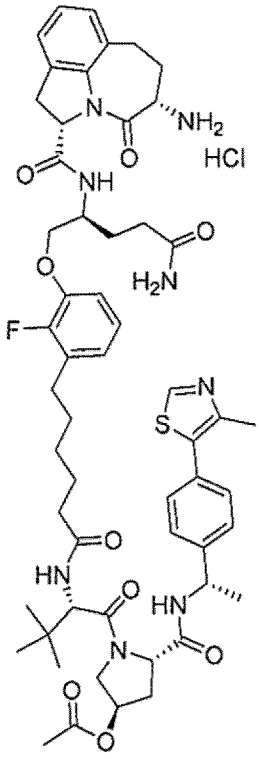
J182		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]丁醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	967.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.53-8.49 (m, 2H), 8.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 3H), 6.87-6.76 (m, 2H), 5.10 (dd, *J* = 11.0, 3.1 Hz, 1H), 4.91 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 4.24-4.13 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.61 (t, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.16-3.13 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 3H), 2.13-2.05 (m, 2H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.86-1.69 (m, 6H), 1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)
J183		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-5-胺基-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟-5-甲基苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1032.45	(300 MHz, DMSO-d_6) *δ* 9.07 (s, 1H), 8.63-8.45 (m, 3H), 8.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.22-8.15 (m, 1H), 7.82-7.73 (m, 1H), 7.41 (q, *J* = 8.2 Hz, 4H), 6.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.54-4.35 (m, 4H), 4.30-4.19 (m, 3H), 4.09-3.94 (m, 3H), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.81-3.68 (m, 2H), 3.60 (s, 3 H), 3.53-3.36 (m, 2H), 3.35-3.08 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.99 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 1.87-1.78 (m, 4H), 1.77-1.66 (m, 4H), 1.59-1.42 (m, 6H), 1.36 (s, 3H), 1.30-1.20 (m, 3H), 0.92 (s, 9H)

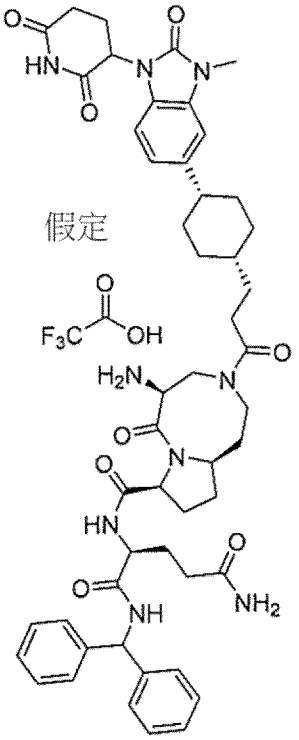
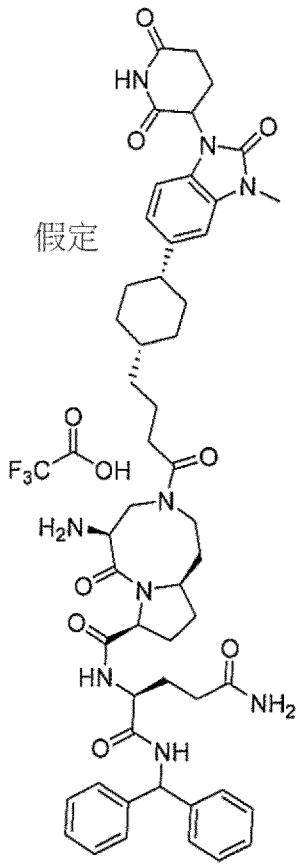
J184		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-乙醯基-5-胺基-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]戊醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1004.40	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.49-8.47 (m, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 6.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 4.42-4.38 (m, 2H), 4.32-4.21 (m, 3H), 4.02 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 3.92 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.29-3.12 (m, 1H), 2.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 3H), 2.12 (d, *J* = 9.9 Hz, 4H), 2.06-1.91 (m, 3H), 1.90-1.75 (m, 5H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 5H), 1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)
J185		(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-*N*-[3-氟-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]-戊二醯胺鹽酸鹽	[(M - H)]$^-$ = 1006.60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (d, *J* = 20.0 Hz, 1H), 9.41 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 13.7 Hz, 5H), 8.48 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.52-7.39 (m, 6H), 7.23 (s, 1H), 7.18-6.91 (m, 3H), 6.77-6.65 (m, 1H), 5.23 (dd, *J* = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 4.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.59-4.40 (m, 3H), 4.43-4.24 (m, 2H), 4.18 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 17.5 Hz, 2H), 3.52-3.26 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.00 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 2.40-1.70 (m, 8H), 1.67-1.43 (m, 8H), 1.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.33-1.18 (m, 2H), 1.18-1.00 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)

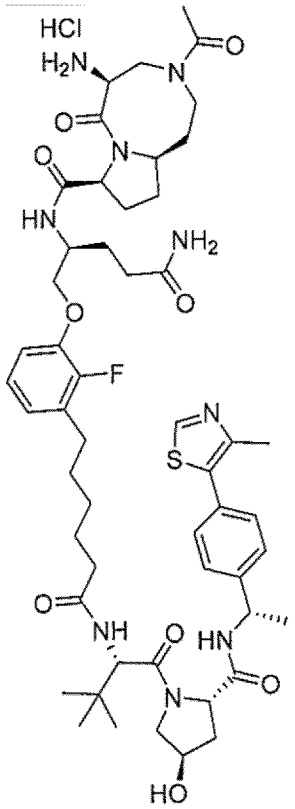
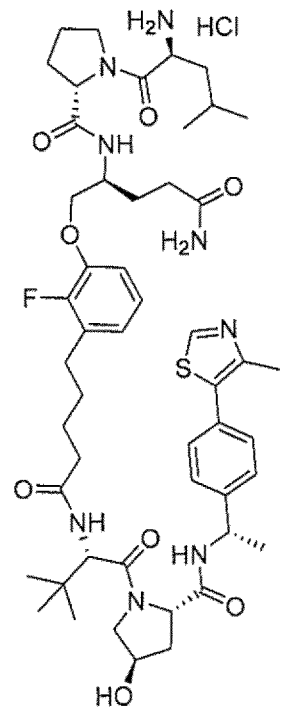
J186		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁基)胺基]-2-氟苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺三氟乙酸鹽	994.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.36 (s, 3H), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.83 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.63 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 4.91 (p, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.55-4.49 (m, 2H), 4.47-4.38 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.64-3.58 (m, 3H), 3.42 (dd, *J* = 17.1, 11.0 Hz, 1H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 6H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.19-2.07 (m, 2H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 4H), 1.41-1.35 (m, 6H), 1.32-1.22 (m, 3H), 0.94 (s, 9H)
J187		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟-5-甲基苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1009.50	(300 MHz, DMSO-d_6) *δ* 9.06 (s, 1H), 8.61-8.45 (m, 3H), 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (q, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.10-6.94 (m, 3H), 6.83-6.74 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 10.9, 3.0 Hz, 1H), 4.96-4.83 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 4.03-3.89 (m, 3H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.49-3.34 (m, 1H), 3.18-3.07 (m, 2H), 2.86 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 2H), 2.17-1.95 (m, 5H), 1.88-1.70 (m, 4H), 1.62-1.42 (m, 5H), 1.36 (s, 3H), 1.35-1.20 (m, 3H), 0.92 (s, 9H)

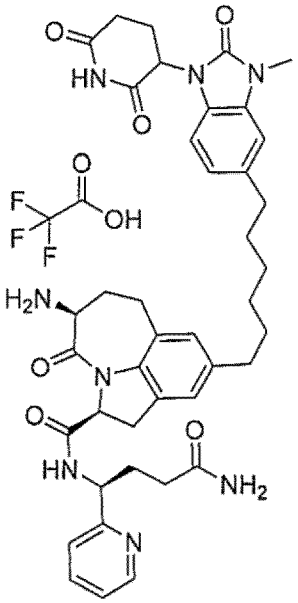
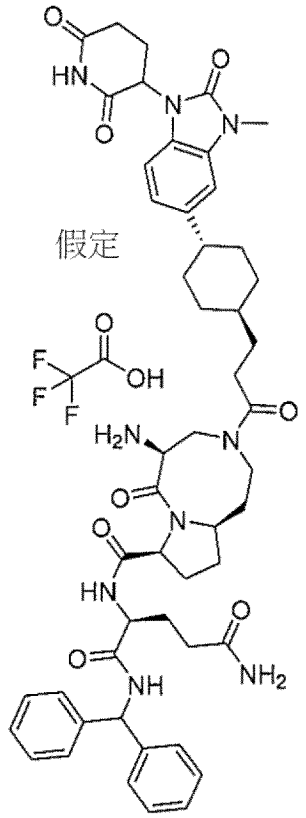
J188		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2,5-二氟苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1013.35	(400 MHz, CD3OD) δ 9.99 (s, 1H), 7.61-7.45 (m, 4H), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.10-7.01 (m, 1H), 6.83-6.75 (m, 1H), 6.64-6.55 (m, 1H), 5.20 (dd, *J* = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 5.03 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 2H), 4.44 (br, 1H), 4.30-4.09 (m, 2H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 3.64-3.49 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.10 (dd, *J* = 16.9, 3.6 Hz, 1H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.47-2.17 (m, 5H), 2.10-1.87 (m, 2H), 1.71-1.55 (m, 4H), 1.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.43-1.27 (m, 4H), 1.05 (s, 9H), 0.92-0.87 (m, 2H)
J189		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[2-[(1*S*)-1-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-3-胺甲醯基丙基]吡啶-4-基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	948.40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36-9.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.73-8.71 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.62-8.55 (m, 3H), 8.42-8.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.50-7.33 (m, 3H), 7.08-7.02 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.23-5.18 (dd, *J* = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 4.93-4.83 (m, 2H), 4.52-4.45 (m, 1H), 4.44-4.42 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.54-3.29 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.96-2.81 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.54-2.41 (m, 6H), 2.31-2.14 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.85-1.65 (m, 1H), 1.53 (s, 2H), 1.38-1.23 (m, 5H), 1.10-1.06 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H), 0.92 (s, 9H)

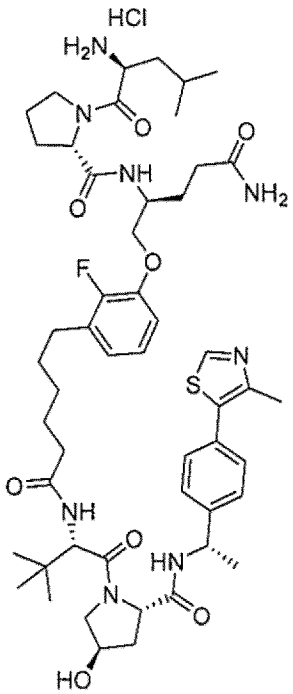
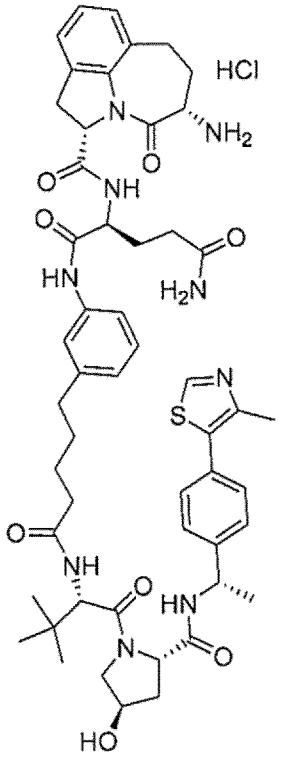
J190		(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-7-([6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己基]氧基)-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	897.40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.46-8.38 (m, 4H), 7.37-7.28 (m, 11H), 7.11-6.98 (m, 3H), 6.97-6.82-6.78 (m, 1H), 6.71-6.67 (m 1H), 6.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.42- 5.30 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.04-3.90 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.27-3.19 (m, 2H), 2.99-2.57 (m, 6H), 2.30-2.08 (m, 2H), 2.08-1.87 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 4H), 1.57-1.34 (m, 4H), 1.28-1.22 (m, 2H)
J191		(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-7-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丁氧基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	869.35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.83 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 8.41-8.34 (m, 3H), 7.36-7.26 (m, 11H), 7.11-6.97 (m, 3H), 6.95-6.75 (m, 2H), 6.70 (d, J =8.2 Hz, 1H), 6.18-6.02 (m, 1H), 5.36 (dd, J = 12.9, 5.1 Hz, 1H), 5.28-5.05 (m, 1H), 4.45-4.09 (m, 2H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.31-3.00 (m, 2H), 3.00-2.57 (m, 6H), 2.09-1.96 (m, 6H), 1.86-1.78 (m, 6H)

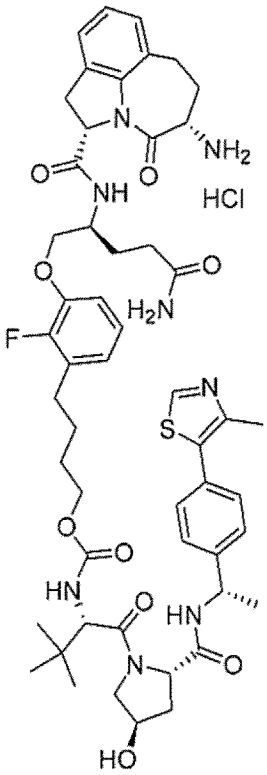
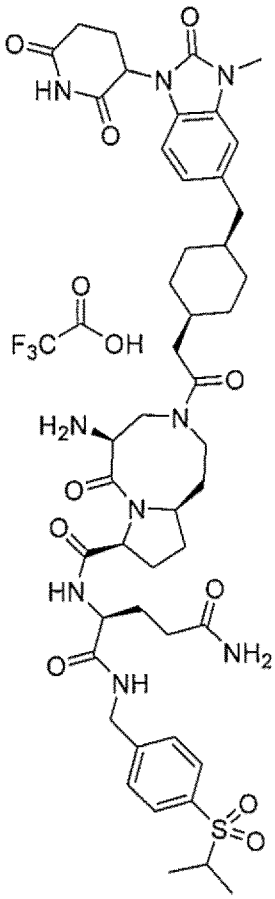
J192		(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[4-[(1*r*,4*s*)-4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環己基]丁醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-5-胺化物三氟乙酸鹽	930.65	(400 MHz, CDCl3) δ 9.88 (s, 1H), 8.43-8.34 (m, 1H), 7.89-7.78 (m, 1H), 7.28-7.16 (m, 9H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.74-6.72 (m, 1H), 6.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.01-5.98 (m, 1H) 5.17-5.14 (m, 1H), 4.44-3.93 (m, 10H), 3.20 (m, 8H), 3.01-1.87 (m, 22H), 1.77-1.71 (m, 4H), 1.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.21 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 1.17-1.15 (m, 2H), 1.15-1.13 (m, 1H)
J193		乙酸(3*R*,5*S*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-5-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-3-酯鹽酸鹽	1037.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.58-8.43 (m, 4H), 8.31 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.49-7.36 (m, 4H), 7.39-7.29 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 7.03-6.95 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.10 (dd, *J* = 10.9, 3.1 Hz, 1H), 4.92 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.24-4.14 (m, 1H), 4.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.99-3.91 (m, 2H), 3.79-3.57 (m, 2H), 3.52-3.37 (m, 1H), 3.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.90-2.86 (m, 1H), 2.59-2.56 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.30-2.18 (m, 3H), 2.19-2.04 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.53-1.49 (m, 5H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.29-1.25 (m, 2H), 0.95 (s, 9H)

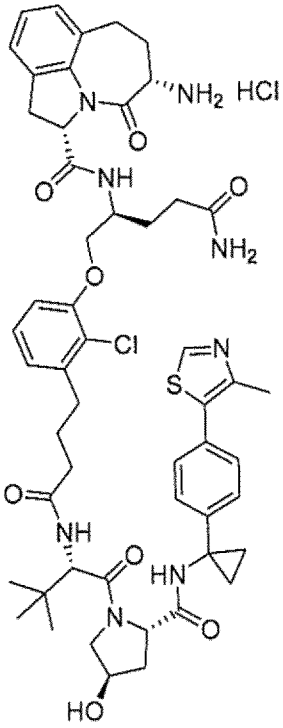
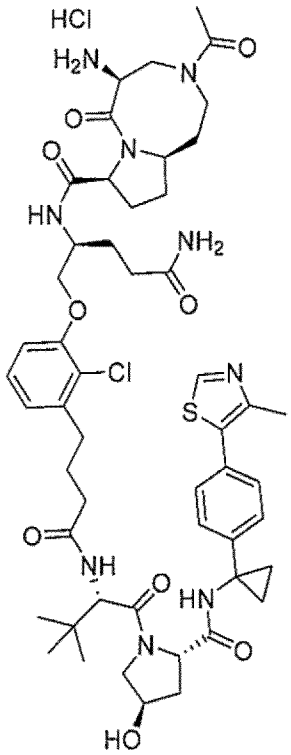
J194		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-胺基-6-側氧基-3-[3-[(1*s*,4*s*)-4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環己基]丙醯基]-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	$[(M-1)]^-$ = 914.15	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.85 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 11.4 Hz, 3H), 7.40-7.21 (m, 10H), 7.11-6.98 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.35 (dd, *J* = 12.5, 5.2 Hz, 1H), 4.53-4.39 (m, 3H), 4.24 (s, 1H), 4.02 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.84-3.49 (m, 2H), 3.30-3.16 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.76-2.58 (m, 1H), 2.16 - 2.11(m, 4H), 2.07-1.66 (m, 14H), 1.58-1.41 (m, 4H), 1.35-1.32 (m, 3H), 1.25-1.21 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H)
J195		(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[4-[(1*s*,4*r*)-4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環己基]丁醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-5-胺化物三氟乙酸鹽	930.50	(400 MHz, CDCl3) *δ* 11.32-11.20 (m, 10H), 11.00-10.98 (m, 1H), 10.96-10.90 (m, 2H), 10.11 (s, 1H), 9.29-9.26 (m, 1H), 8.51-8.43 (m, 2H), 8.29-8.25 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 3H), 6.93-6.82 (m, 1H), 6.75 (d, *J* = 15.5 Hz, 2H), 6.55-6.52 (m, 2H), 6.39-6.32 (m, 4H), 6.15-6.04 (m, 3H), 5.92-5.87 (m, 6H), 5.68 (s, 2H), 5.52-5.49 (m, 2H), 5.32-5.28 (m, 3H), 5.16-5.12 (m, 8H)

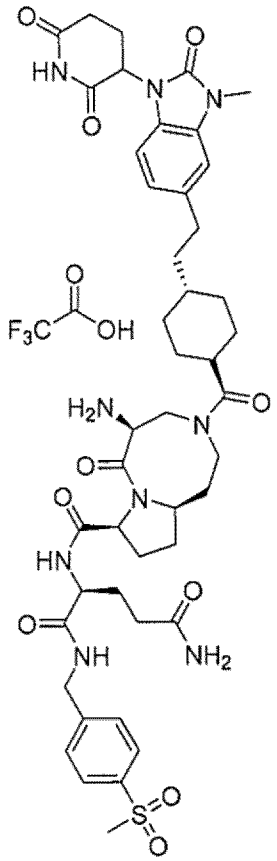
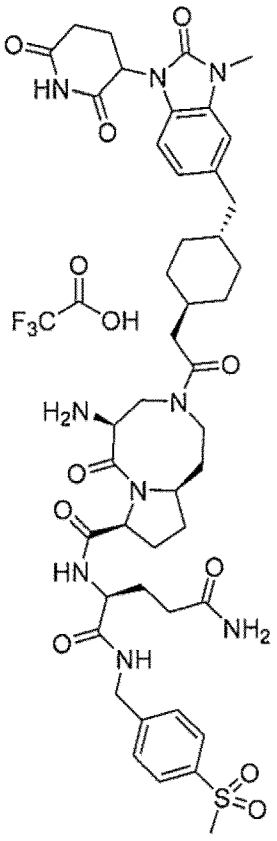
J196		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-5-胺基-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1018.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44-8.35 (m, 2H), 8.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38-7.17 (m, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.84-6.80 (m, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.55-4.33 (m, 4H), 4.26 (d, *J* = 16.4 Hz, 3H), 4.03 (t, *J* = 14.0 Hz, 3H), 3.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.71-3.58 (m, 2H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.23-2.08 (m, 6H), 2.07-1.61 (m, 6H), 1.60-1.42 (m, 7H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.31-1.22 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
J197		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(5-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-胺基-4-甲基戊醯基]吡咯啶-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]戊醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	963.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.00 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.47-4.34 (m, 1H), 4.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.69-3.59 (m, 6H), 3.47-3.37 (m, 1H), 2.59-2.56 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 5H), 1.60 (s, 1H), 1.57-1.53 (m, 5H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 15H)

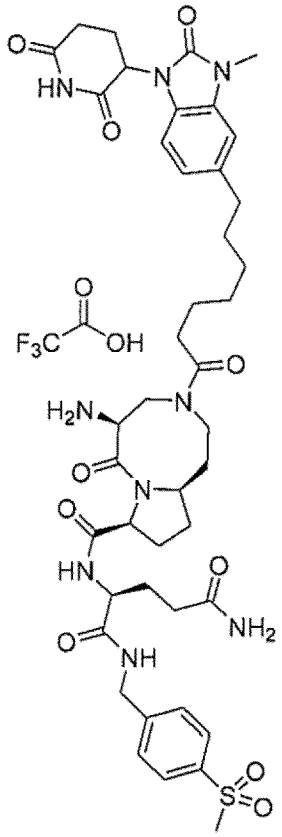
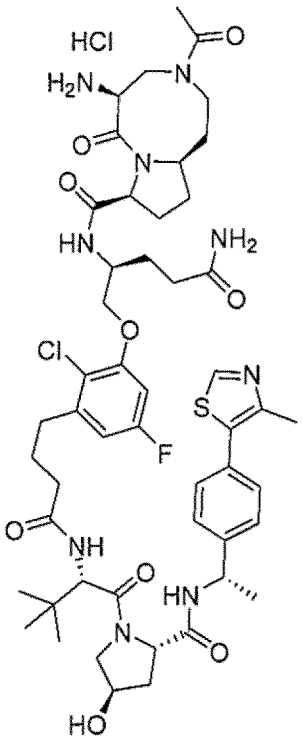
J198		(4*S*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-6-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-(吡啶-2-基)丁醯胺三氟乙酸鹽	749.30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.75-8.68 (m, 1H), 8.59-8.54 (m, 1H), 8.40-8.29 (m, 2H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.03-6.94 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.87-6.81 (m, 2H), 6.78-6.70 (m, 1H), 5.34-5.30 (m, 1H), 5.18-5.13 (m, 1H), 4.84-4.75 (m, 1H), 4.24-4.12 (m, 1H), 3.48-3.34 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.92-2.69 (m, 3H), 2.68-2.54 (m, 4H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.19-1.92 (m, 8H), 1.60-1.44 (m, 4H), 1.35-1.25 (m, 4H)
J199		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-胺基-6-側氧基-3-[3-[(1*r*,4*r*)-4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環己基]丙醯基]-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮唑-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	916.40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41-7.19 (m, 12H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.58-4.33 (m, 4H), 4.24-4.21 (m, 1H), 4.02 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.86-3.84 (m, 2H), 3.09-2.84 (m, 3H), 2.64-2.61 (m, 2H), 2.10- 2.07 (m, 11H), 1.87-1.53 (m, 14H)

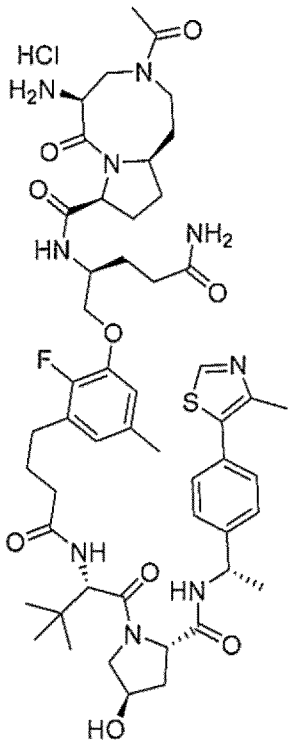
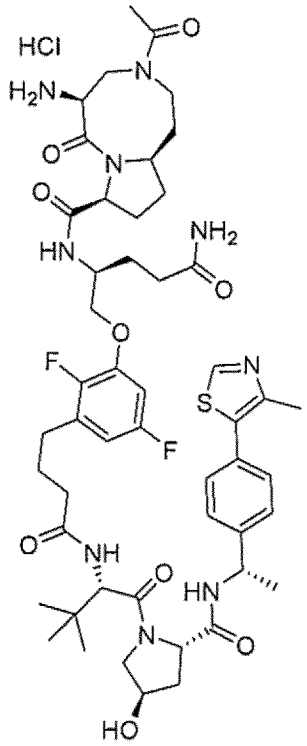
J200		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(6-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-胺基-4-甲基戊醯基]吡咯啶-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]己醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	977.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.17-8.15 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.84-6.75 (m, 1H), 4.93-4.91 (m, 1H), 4.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43-4.41 (m, 2H), 4.38-4.30 (m, 4H), 4.06-3.87 (m, 4H), 3.73 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.51-3.38 (m, 2H), 2.58-2.55 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.18-1.92 (m, 7H), 1.85-1.80 (m, 7H), 1.59-1.45 (m, 7H), 1.39-1.36 (m, 3H), 1.29-1.24 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
J201		(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-*N*-[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]戊二醯胺鹽酸鹽	[(M - H)]$^-$ = 974.10	不經純化即直接用於下一步驟

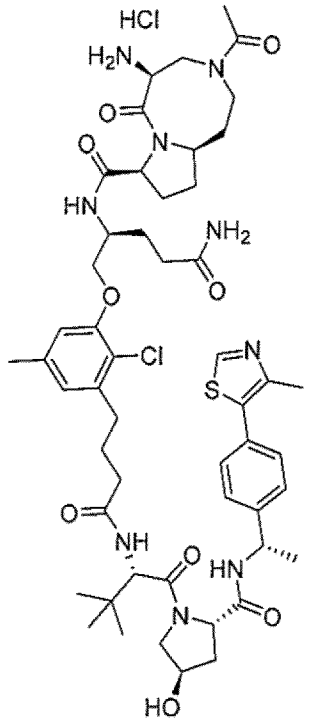
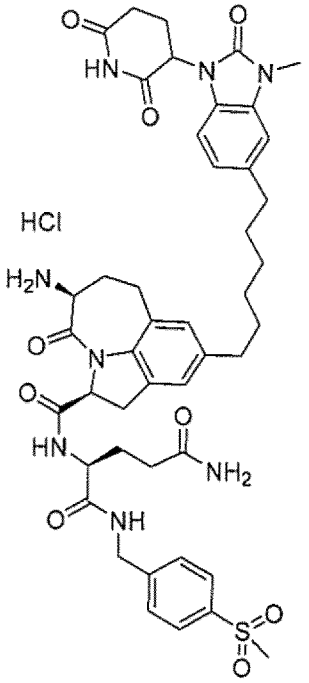
J202		4-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟苯基]丁基 *N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺基甲酸酯鹽酸鹽	997.75	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.52 -8.41 (m, 2H), 8.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.85 (q, *J* = 5.1, 4.3 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 10.9, 3.1 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 18.7, 10.8 Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.17 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.63 (dt, *J* = 16.4, 6.5 Hz, 1H), 3.50-3.37 (m, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.88 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28-2.11 (m, 1H), 2.08 (s, 4H), 2.03 (s, 1H), 1.78 (dq, *J* = 9.8, 3.4 Hz, 2H), 1.64-1.52 (m, 6H), 1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.29-1.18 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)
J203		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-6-側氧基-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-8-基]甲醯胺基]-*N*-[[4-(丙烷-2-磺醯基)苯基]甲基]戊二醯胺三氟乙酸鹽	946.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.63-8.48 (m, 1H), 8.24 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (dd, *J* = 8.2, 6.5 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.15-6.94 (m, 2H), 6.93-6.67 (m, 2H), 5.34 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.46-4.35 (m, 3H), 4.27-3.88 (m, 2H), 3.80-3.58 (m, 2H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.32-3.18 (m, 5H), 3.01-2.84 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 3H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 4H), 2.07-1.52 (m, 9H), 1.52-1.19 (m, 10H), 1.14 (dd, *J* = 6.9, 2.8 Hz, 6H)

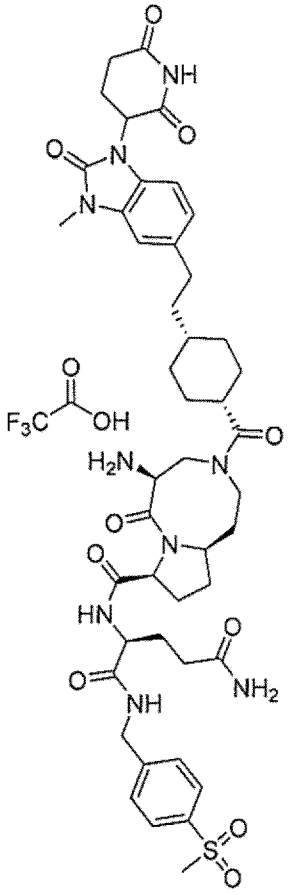
J204		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯苯基]丁醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-N-[1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	995.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09-9.02 (m, 1H), 8.88-8.82 (m, 1H), 8.53-8.47 (m, 2H), 8.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 5H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.14-7.03 (m, 2H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 5.16-5.10 (m, 1H), 4.62-4.56 (m, 1H), 4.14-4.01 (m, 4H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.49-3.38 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 2H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.29-1.97 (m, 8H), 1.93-1.69 (m, 6H), 1.27-1.15 (m, 4H), 0.97 (s, 9H)
J205		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-5-胺基-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啐-8-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯苯基]丁醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-N-[1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1018.50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.89-8.81 (m, 1H), 8.55-8.49 (m, 1H), 8.42-8.35 (m, 1H), 8.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 5H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.95-6.89 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.58 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.44-4.35 (m, 3H), 4.29-4.23 (m, 2H), 4.09-4.02 (m, 2H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 4H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.72-2.64 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26-2.10 (m, 8H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.93-1.73 (m, 10H), 1.26-1.14 (m, 4H), 0.96 (s, 9H)

J206		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-胺基-6-側氧基-3-[(1*r*,4*r*)-4-[2-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]乙基]環己羰基]-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮唑-8-基]甲醯胺基]-*N*-[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]戊二醯胺三氟乙酸鹽	918.35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.46-8.26 (m, 3H), 7.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 6.91-6.78 (m, 2H), 5.77 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.73-4.65 (m, 16H), 4.52-4.36 (m, 3H), 4.25 (dd, *J* = 19.0, 11.7 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.98-2.71 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.14-2.11 (m, 1H), 2.06-1.67 (m, 8H), 1.52-1.47 (m, 2H), 1.37-1.01 (m, 4H)
J207		(2*S*)-2-((5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-3-(2-((1*r*,4*S*)-4-((1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)環己基)乙醯基)-6-側氧基十氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-8-甲醯胺基)-*N*1-(4-(甲磺醯基)苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	918.40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.57 (q, *J* = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.87-6.74 (m, 2H), 5.33 (dd, *J* = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.51-4.34 (m, 4H), 4.30-4.09 (m, 3H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.81 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.14-2.81 (m, 3H), 2.77-2.55 (m, 3H), 2.38-2.07 (m, 6H), 2.04-1.62 (m, 13H), 1.04-0.86 (m, 4H)

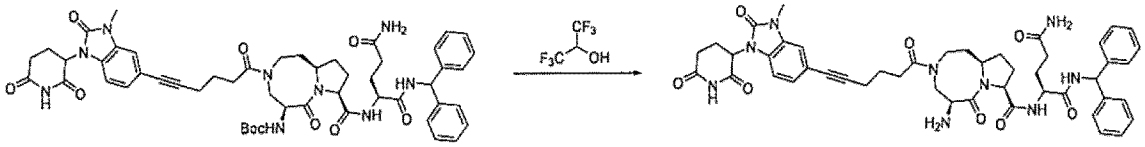
J208		(2*S*)-2-((5*S*,8*S*,10*aR*)-5-胺基-3-(7-(1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)庚醯基)-6-側氧基十氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮唑-8-甲醯胺基)-N1-(4-(甲磺醯基)苯甲基)戊二醯胺三氟乙酸鹽	892.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.62-8.56 (m, 1H), 8.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.34-8.26 (m, 2H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.35 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.52- 4.36 (m, 4H), 4.30-4.17 (m, 3H), 3.96 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H)), 2.66-2.58 (m, 3H), 2.34-2.18 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 2H), 2.04-1.86 (m, 4H), 1.85-1.76 (m, 3H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 5H), 1.40-1.29 (m, 4H)
J209		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-5-胺基-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮唑-8-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氯-5-氟苯基]丁醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1024.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.54-8.30 (m, 3H), 8.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.60-7.43 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.80-6.76 (m, 2H), 5.00-4.93 (m, 1H), 4.55-4.44 (m, 3H), 4.30-4.24 (m, 3H), 4.18-4.08 (m, 3H), 3.63-3.61 (m, 2H), 3.60-3.58 (m, 4H), 2.95-2.91 (m, 3H), 2.70-2.67 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.31-2.27 (m, 2H), 2.21-2.15 (m, 3H), 2.13-2.03 (m, 4H), 1.95-1.82 (m, 8H), 1.39 (d, J = 7.0 Hz , 3H), 0.96 (s, 9H)

J210		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-5-胺基-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2-氟-5-甲基苯基]丁醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1004.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 4H), 7.35-7.22 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.47-4.33 (m, 2H), 4.30-4.21 (m, 3H), 4.01 (t, *J* = 12.1 Hz, 3H), 3.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 16.5 Hz, 3H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.33-2.19 (m, 6H), 2.20-2.08 (m, 6H), 2.07-1.89 (m, 1H), 1.88-1.65 (m, 8H), 1.60-1.45 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)
J211		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-(4-[3-[(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-5-胺基-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁氧基]-2,5-二氟苯基]丁醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	1008.15	粗物質不經純化即直接使用

J212		(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-5-胺基-N-((*S*)-5-胺基-1-(2-氯-3-(4-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羥基-2-(((*S*)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)-4-側氧基丁基)-5-甲基苯氧基)-5-側氧基戊-2-基)-6-側氧基十氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啶-8-甲醯胺鹽酸鹽	1020.05.	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.58-8.53 (m, 1H), 8.44-8.33 (m, 2H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.48-7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33-7.20 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.78-6.75 (m, 1H), 6.73-6.67 (m, 1H), 4.98-4.87 (m, 1H), 4.57-4.34 (m, 3H), 4.28-4.20 (m, 3H), 4.13-3.97 (m, 3H), 3.95-3.84 (m, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 2H), 3.29-3.13 (m, 2H), 2.69-2.57 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36-2.23 (m, 5H), 2.22-2.08 (m, 6H), 2.06-1.64 (m, 12H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)
J213		(2*S*)-2-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-6-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-*N*-[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]戊二醯胺鹽酸鹽	883.40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.63 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.50-8.43 (m, 3H), 7.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.05-6.94 (m, 3H), 6.90-6.80 (m, 3H), 5.41-5.31 (m, 1H), 5.20-5.12 (m, 1H), 4.38 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.27-4.14 (m, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.15-3.11(m, 2H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.79-2.57 (m, 5H), 2.26-2.10 (m, 3H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.94-1.77 (m, 2H), 1.65-1.47 (m, 5H), 1.38-1.28 (m, 4H)

J214		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-胺基-6-側氧基-3-[(1s,4s)-4-[2-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]乙基]環己羰基]-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮唑-8-基]甲醯胺基]-*N*-[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]戊二醯胺三氟乙酸鹽	918.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.59 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.41-8.26 (m, 3H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.87 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.35 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.46-4.44 (m, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.73-2.59 (m, 5H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 2.04-1.87(m, 4H), 1.84-1.70 (m, 6H), 1.67-1.43 (m, 10H)

(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-胺基-3-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺(中間物J79)

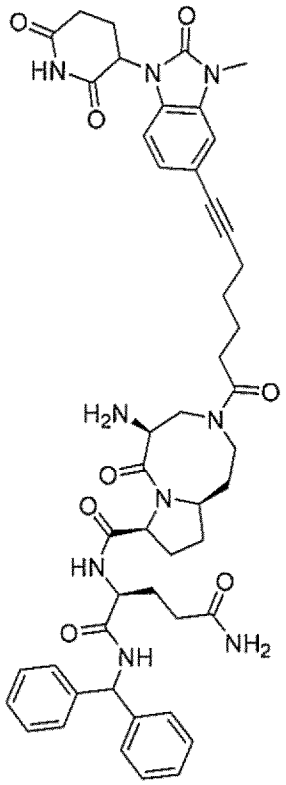


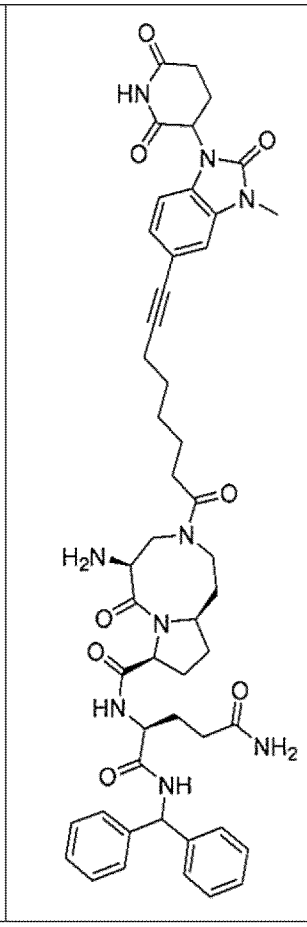
【1105】 將*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己-5-炔醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺基甲酸第三丁酯(300 mg，0.31 mmol)於$(CF_3)_2CHOH$ (15.0 mL)中之溶液在65℃下在氮氣氛圍下攪拌4天。將所得混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。藉由製備型TLC (CH_2Cl_2:MeOH=10:1)純化殘餘物，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物(180 mg，64%)：^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 16.0, 7.9 Hz, 1H), 7.36-7.19 (m, 12H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.75 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.45-4.27 (m, 5H), 4.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.00-3.72 (m, 3H), 3.72-3.43 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.94 (m, 2H), 2.79-2.55 (m, 2H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.20-1.89 (m, 3H), 1.89-1.54 (m, 10H)；MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 872.50。

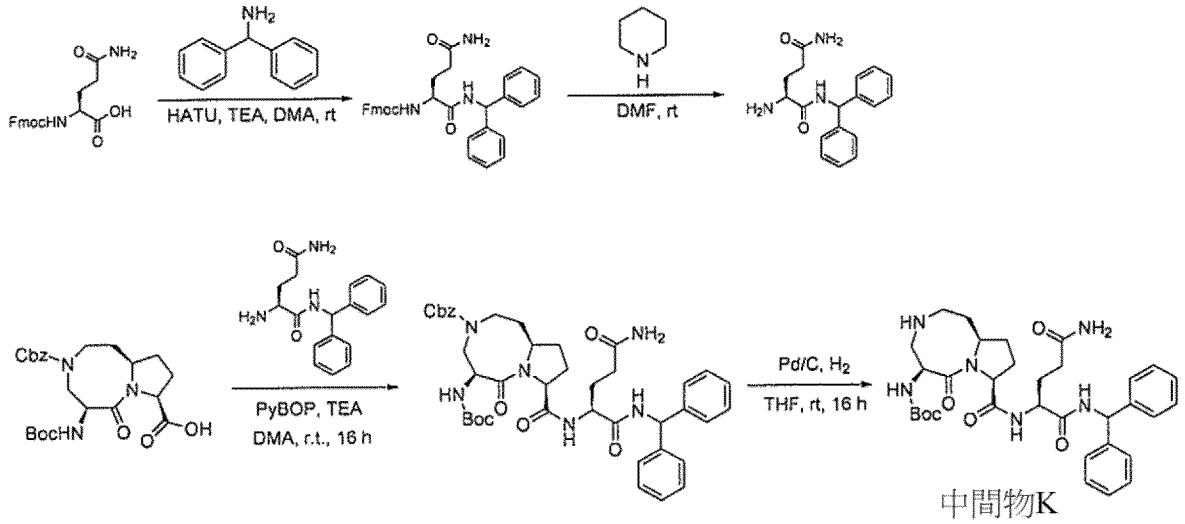
【1106】根據製備中間物J79之以上程序製備**表54**中之以下中間物。

表54.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	**MS: $[(M + 1)]^+$**	**^{1}H NMR**
J80		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-胺基-3-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚-6-炔醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺	886.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.73 (dd, J = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 8.20-8.10 (m, 1H), 7.41-7.20 (m, 12H), 7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.47-4.27 (m, 3H), 4.12 (s, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.77-3.55 (m, 2H), 3.52-3.38 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.27-3.15 (m, 1H), 3.05-2.80 (m, 1H), 2.80-2.57 (m, 3H), 2.48-2.26 (m, 3H), 2.23-1.40 (m, 17H)。

J81		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-胺基-3-[8-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]辛-7-炔醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-8-基]甲醯胺基]-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺	900.3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78-7.55 (m, 1H), 7.50-7.15 (m, 9H), 7.15-6.86 (m, 2H), 6.82-6.58 (m, 1H), 6.19 (dd, J = 8.2, 4.5 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.35-4.18 (m, 1H), 4.11-3.90 (m, 1H), 3.90-3.59 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 1H), 2.95-1.36 (m, 20H), 1.35-1.21 (m, 3H), 0.99-0.79 (m, 2H)。

_N_-[(5_S_,8_S_,10a_R_)-8-[[(1_S_)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫-1_H_-吡咯并[1,2-_a_][1,5]二氮啐-5-基]胺基甲酸第三丁酯(中間物K)



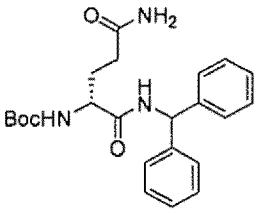
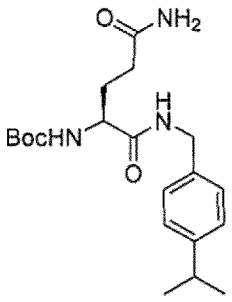
中間物K

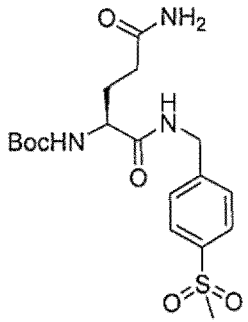
【1107】 步驟1: _N_-[(1_S_)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺基甲酸9_H_-茀-9-基甲酯。在25℃下向(2_S_)-4-胺甲醯基-2-[[(9_H_-茀-9-基

甲氧基)羰基]胺基]丁酸(根據文獻WO2007/1306合成) (20.0 g，54.3 mmol)及TEA (11.0 g，110 mmol)於DMA (400 mL)中之溶液中添加二苯甲胺(10.9 g，0.06 mmol)及HATU (24.8 g，0.065 mmol)。將混合物在25 ℃下攪拌16小時。藉由在室溫下緩慢添加水(200 mL)使產物沈澱，且藉由過濾收集且用水(2×50.0 mL)洗滌。固體用丙酮(100 mL)濕磨30分鐘。過濾之後，收集濾餅且用丙酮(2×30.0 mL)洗滌。在真空中乾燥固體，獲得呈白色固體狀之標題化合物(38.0 g，73%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 7.5, 2.1 Hz, 2H), 7.37-7.20 (m, 12H), 6.78 (s, 1H), 6.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.33-4.08 (m, 4H), 2.30-2.03 (m, 2H), 1.91 (ddt, J = 15.1, 10.3, 5.2 Hz, 1H), 1.79 (ddt, J = 13.6, 9.2, 4.9 Hz, 1H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 534.40。

【1108】 根據製備中間物K之程序之步驟1製備**表55**中之中間物。

表55.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
K-1-1		*N*-[(1*R*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺基甲酸第三丁酯	412.15	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.32 (m, 4H), 7.27 (dd, J = 8.6, 6.4 Hz, 6H), 6.17 (s, 1H), 4.16 (dd, J = 9.0, 5.1 Hz, 1H), 2.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)
K-1-2		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[(4-異丙基苯基)甲基]胺甲醯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯	378.30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45-8.16 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19-715 (m, 4H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.25 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.97-3.78 (m, 1H), 2.86 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.96-1.64 (m, 2H), 1.40 (s,

				9H), 1.19 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)
K-1-3		*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]胺甲醯基]丙基]胺基甲酸第三丁酯	414.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H),3.91 (td, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.11 (dt, *J* = 8.6, 6.1 Hz, 2H), 1.87 (ddt, *J* = 14.4, 9.3, 5.9 Hz, 1H), 1.72 (ddd, *J* = 15.0, 12.1, 7.5 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H)

【1109】 步驟2：(2*S*)-2-胺基-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺。在室溫下在氬氣氛圍下向*N*-[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺基甲酸9*H*-茀-9-基甲酯(4.00 g，7.50 mmol)於DMF (10.0 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加哌啶(5.00 mL)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。所得混合物在真空下濃縮。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：Spherical C^{18}，20-40 μm，330 g；流動相A：水(加上10 mmol/L NH_4HCO_3)；流動相B：ACN；流動速率：80 mL/min；梯度：30% B-50% B於20 min內；偵測器：UV 254/220 nm。含有所需產物之溶離份係在39% B處收集且減壓濃縮，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物(2.0 g，86%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.39-7.21 (m, 10H), 6.70 (s, 1H), 6.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 2.23-2.03 (m, 2H), 1.85 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.65-1.51 (m, 1H)；LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 312.10。

【1110】 步驟3：(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-3-甲酸苯甲酯。在室溫下在空氣氛圍下向(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-[(苯甲氧基)羰基]-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-6-側氧基-八

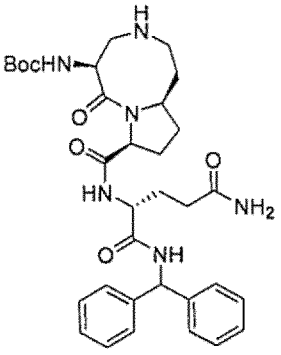
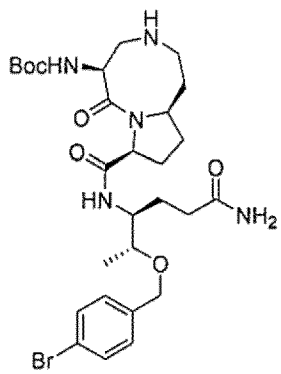
氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-8-甲酸(1.00 g，2.17 mmol)、(2*S*)-2-胺基-*N*-(二苯甲基)戊二醯胺(0.74 g，2.38 mmol)及TEA (0.44 g，4.33 mmol)於DMA (20.0 mL)中之攪拌溶液中逐份添加PyBOP (1.69 g，3.25 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時。藉由添加水(60.0 mL)來淬滅反應物。用EtOAc (3×50.0 mL)萃取所得混合物。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液，得到呈黃色油狀之標題化合物(1.50 g，粗物質)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.13 (m, 15H), 6.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.71-5.45 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.64 (dd, J = 60.9, 9.1 Hz, 2H), 4.38-4.18 (m, 1H), 3.77-3.50 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 2.50-2.29 (m, 2H), 2.19 (dd, J = 26.1, 16.3 Hz, 3H), 2.02-1.89 (m, 3H), 1.73-1.52 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)；LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 755.25。

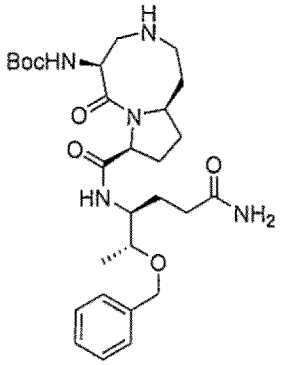
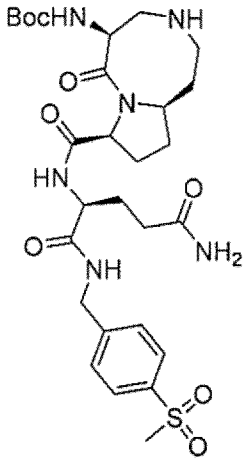
【1111】 **步驟4：*N*-[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺基甲酸第三丁酯**。在氮氣氛圍下向(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-3-甲酸苯甲酯(10.0 g，13.3 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中添加10%鈀/活性碳(140 mg)。將混合物脫氣三次且在室溫下使用氫氣球氫化4小時。過濾所得混合物。用THF (3×20.0 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮合併之濾液。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash TM C18-I，20-40 μm，80 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L TEA)；溶離劑B：ACN；梯度：35%-55% B於15分鐘內；流動速率：50 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離

份係在48% B處收集且減壓濃縮，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物(7.0 g，85%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40-7.18 (m, 11H), 6.78 (s, 1H), 6.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.70-4.58 (m,1H), 4.36 (dt, J = 19.5, 10.2 Hz, 2H), 4.30-4.17 (m, 1H), 3.13 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.02 (td, J = 6.6, 3.9 Hz, 2H), 2.80 (dd, J = 11.9, 6.2 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 2.47-2.23 (m, 2H), 2.02 (td, J = 14.2, 12.5, 6.4 Hz, 2H), 1.91-1.64 (m, 4H), 1.39 (s, 10H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 621.30。

【1112】根據製備中間物K之程序之步驟4製備**表56**中之中間物。

表56.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
K1		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*R*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-5-基]胺基甲酸第三丁酯	621.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45-7.16 (m, 11H), 6.76 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 18.3, 8.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.41-4.17 (m, 2H), 3.62 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.07 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.93-2.77 (m, 1H), 2.72 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.32-1.62 (m, 9H), 1.39 (s, 9H)
K2		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(3*S*,4*R*)-4-[(4-溴苯基)甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-5-基]胺基甲酸第三	624.00, 626.00	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.35-7.27 (2, 3H), 7.16 (s, 1H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.71-4.26 (m, 6H), 3.76-3.64 (m, 1H), 3.39 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.18-3.01 (m, 1H), 2.80 (dd, J = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 2.75-2.59 (m, 2H), 2.36-2.22 (m, 1H),

		丁酯		2.07-1.99 (m, 2H), 1.97-1.64 (m, 3H), 1.60-1.41 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.36-1.32 (m, 2H), 1.05 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)
K3		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(3S,4R)-4-(苯甲氧基)-1-胺基甲醯戊-3-基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺基甲酸第三丁酯	546.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.39-7.23 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.68-4.57 (m, 1H), 4.56-4.40 (m, 2H), 4.39-4.27 (m, 2H), 3.75-3.63 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.24-3.08 (m, 2H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.67 (q, *J* = 12.2, 11.3 Hz, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.08-1.79 (m, 4H), 1.61-1.41 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.36-1.32 (m, 2H), 1.06 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)
K4		*N*-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[(3-胺甲醯基-1-[[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]胺甲醯基]丙基)胺甲醯基]-6-側氧基-八氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺基甲酸第三丁酯	623.15	(300 MHz, CDCl3) δ 9.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.98-7.80 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.61-4.19 (m, 5H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.63-2.28 (m, 2H), 2.28-1.98 (m, 2H), 1.61-1.48 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)

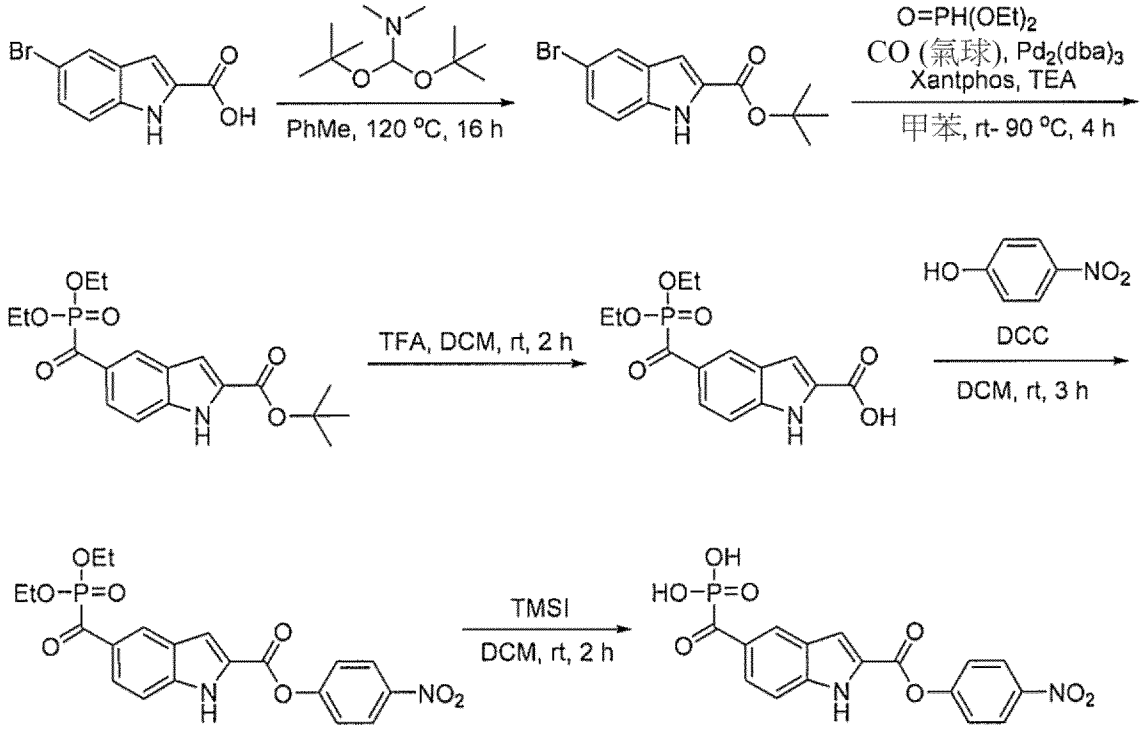
5-[(二乙氧基磷醯基)甲基]-1*H*-吲哚-2-甲酸(中間物L)

中間物L

【1113】 在室溫下向5-[(二乙氧基磷醯基)甲基]-1*H*-吲哚-2-甲酸乙酯(根據文獻WO2010/077589合成) (5.00 g，14.8 mmol)於THF (50.0 mL)中之攪拌溶液中逐份添加H_2O (50.0 mL)及LiOH (5.29 g，221 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時。用HCl水溶液(1 M)將混合物酸化至pH 6。藉由過濾收集沈澱之固體且用水(2×10.0 mL)洗滌。接著

將其在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(2.20 g，48%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59 (ddd, J = 3.4, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.42 (dq, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (dt, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 4.03 (dqd, J = 8.1, 7.1, 2.9 Hz, 4H), 3.34 (s, 1H), 3.29 (s, 1H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 312.10。

2-(4-硝基苯氧基羰基)-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸(中間物M)



中間物M

【1114】 步驟1：5-溴-1*H*-吲哚-2-甲酸第三丁酯。將5-溴-1*H*-吲哚-2-甲酸(45.0 g，188 mmol)於甲苯(900 mL)中之混合物在120℃下在氮氣氛圍下加熱。在120℃下經1小時向以上混合物中逐滴添加[雙(三甲基-λ4-氧烷基)甲基]二甲胺(67.2 g，375 mmol)。將所得混合物在120℃下攪拌隔夜。將所得混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/EtOAc (10:1)溶離，獲得呈白色固體狀之標題化合物(27.0 g，49%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.90 (s, 1H), 7.86 (d, J =

1.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 1.57 (s, 9H)；LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M - 1)]^-$ = 293.90, 295.90。

【1115】 **步驟2：5-((二乙氧基磷醯基)羰基)-1*H*-吲哚-2-甲酸第三丁酯**。在室溫下在氮氣氛圍下向5-溴-1*H*-吲哚-2-甲酸第三丁酯(3.00 g，10.2 mmol)及膦酸二乙酯(1.40 g, 10.2 mmol)於甲苯(60.0 mL)中之攪拌溶液中逐份添加$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (524 mg，0.51 mmol)、XantPhos (293 mg，0.51 mmol)及TEA (1.03 g，10.2 mmol)。將所得混合物在90℃下在CO (1.5 atm)氛圍下攪拌2小時。將所得混合物冷卻至室溫且過濾。用DCM (3×15.0 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮合併之濾液。殘餘物藉由反相閃蒸在以下條件下純化：(管柱：Spherical C^{18}，20~40 μm，330 g；流動相A：水(加上0.05% FA)，流動相B：ACN；流動速率：80 mL/min；梯度(B%)：40%~70%，30分鐘；偵測器：UV 254/220 nm；Rt：35分鐘)，獲得呈深黃色油狀之標題化合物(2.0 g，52%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 4H), 1.58 (s, 9H), 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H)；LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 382.05。

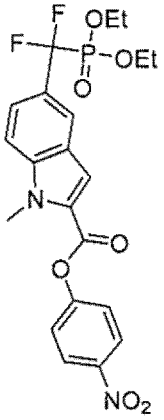
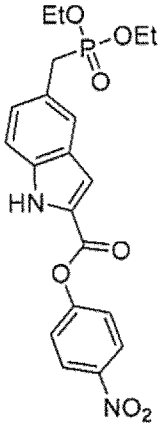
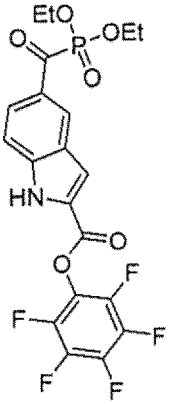
【1116】 **步驟3：5-((二乙氧基磷醯基)羰基)-1*H*-吲哚-2-甲酸**。在室溫下在氮氣氛圍下向5-[(二乙氧基磷醯基)羰基]-1*H*-吲哚-2-甲酸第三丁酯(9.00 g，23.6 mmol)於DCM (180 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (90.0 mL)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。在真空中濃縮所得混合物，獲得呈棕黃色固體狀之標題化合物(7.2 g，94%)：^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.78 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 4.19 (dqd, J = 8.4, 7.1, 1.6 Hz, 4H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 6H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 326.05。

【1117】 **步驟4：5-((二乙氧基磷醯基)羰基)-1*H*-吲哚-2-甲酸4-硝基苯酯。**在室溫下在氮氣氛圍下向5-[(二乙氧基磷醯基)羰基]-1*H*-吲哚-2-甲酸(500 mg，1.54 mmol)及對硝基苯酚(321 mg，2.31 mmol)於DCM (15.0 mL)中之攪拌混合物中添加DCC (476 mg，2.31 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌3小時。減壓濃縮所得混合物。藉由反相急驟層析在以下條件下純化粗產物：(管柱：Spherical C^{18}，20~40 μm，120 g；流動相A：水，流動相B：ACN；流動速率：45 mL/min；梯度(B%)：40%~70%，30分鐘；偵測器：UV 254/220 nm；Rt：32分鐘)，獲得呈黃色固體狀之標題化合物(300 mg，44%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.41-8.38 (m, 2H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 6H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M - 1)]^-$ = 444.95。

【1118】 根據製備中間物M之程序之步驟4製備**表57**中之中間物。

表57.根據上文製備之中間物的表徵資料。

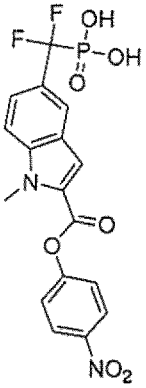
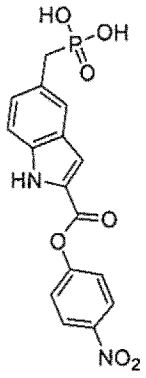
中間物	結構	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-NMR
M-4-1		5-[(二乙氧基磷醯基)二氟甲基]-1-甲基吲哚-2-甲酸4-硝基苯酯	483.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44-8.31 (m, 2H), 8.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 4.32-4.15 (m, 4H), 4.13 (s, 3H), 1.35 (td, J = 7.1, 0.6 Hz, 6H)。
M-4-2		5-[(二乙氧基磷醯基)甲基]-1*H*-吲哚-2-甲酸4-硝基苯酯	433.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.22 (s, 1H), 8.44-8.31 (m, 2H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.27 (dt, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.94 (dqd, J = 8.8, 7.1, 1.6 Hz, 4H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 6H)。
M-4-3		5-[(二乙氧基磷醯基)羰基]-1*H*-吲哚-2-甲酸2,3,4,5,6-五氟苯酯	[M - 1]$^-$ = 489.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.01 (s, 1H), 8.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 4.21 (dqd, J = 8.3, 7.0, 1.6 Hz, 4H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 6H)。

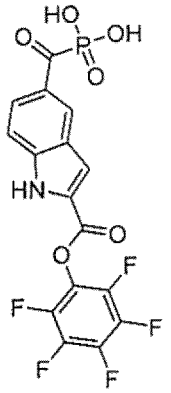
【1119】 步驟5：(2-((4-硝基苯氧基)羰基)-1*H*-吲哚-5-羰基)膦酸(中間物M)。在室溫下在氮氣氛圍下向5-[(二乙氧基磷醯基)羰基]-1*H*-吲哚-2-甲酸4-硝基苯酯(300 mg，0.67 mmol)於DCM (10.0 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TMSI (404 mg，2.02 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。藉由反相急驟層析在以下條件下

純化粗產物：(管柱：Spherical C^{18}，20~40 μm，120 g；流動相A：水，流動相B：ACN；流動速率：45 mL/min；梯度(B%)：15%~35%，20分鐘；偵測器：UV 254/220 nm；Rt：20分鐘)，獲得呈黃色固體狀之標題化合物(150 mg，57%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.76-12.70 (m, 1H), 8.94-8.91 (m, 1H), 8.41-8.36 (m, 2H), 8.05 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (q, J = 1.0 Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M - 1)]^-$ = 388.85。

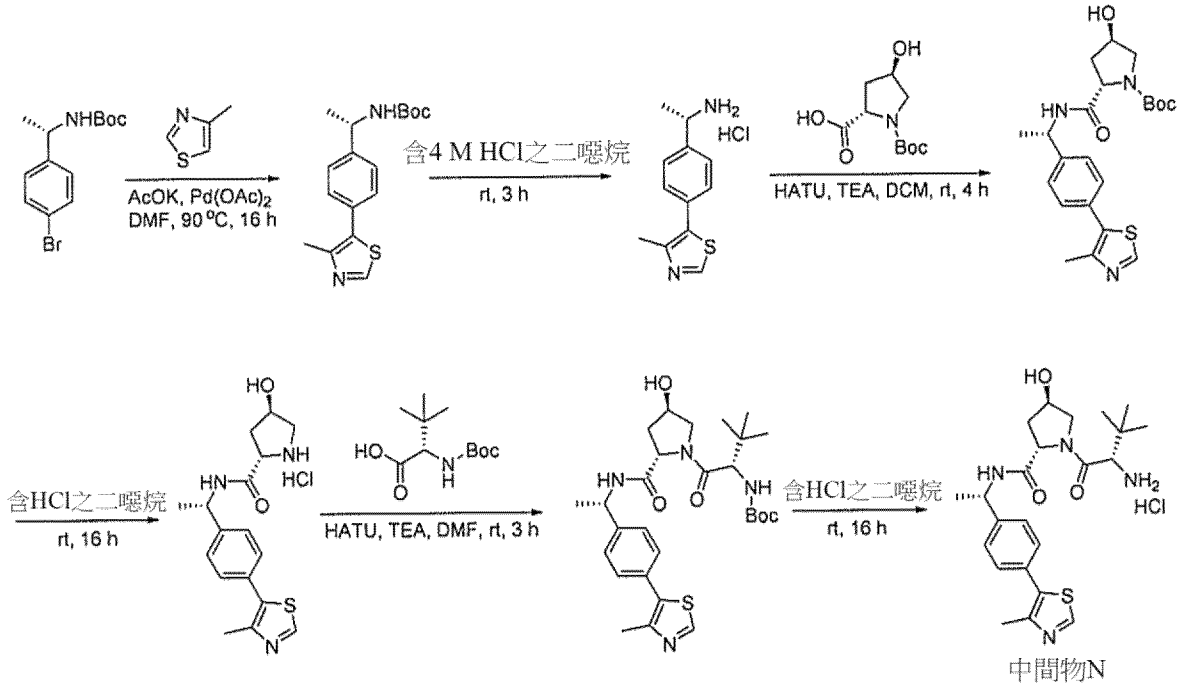
【1120】 根據製備中間物M之程序之步驟5製備**表58**中之中間物。

表58.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
M1		二氟[1-甲基-2-(4-硝基苯氧基羰基)吲哚-5-基]甲基膦酸	$[M - 1]^-$ = 425.05	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49-7.39 (m, 3H), 4.10 (s, 3H)。
M2		[2-(4-硝基苯氧基羰基)-1*H*-吲哚-5-基]甲基膦酸	377.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, 1H), 8.41-8.35 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.59 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 21.0 Hz, 2H)。

M3		2-(2,3,4,5,6-五氟苯氧基羰基)-1H-吲哚-5-羰基膦酸	$[M - 1]^-$ = 433.80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H)。

(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-胺基-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽(中間物N)



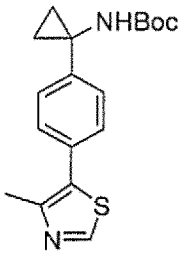
中間物N

【1121】 步驟1：*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺基甲酸第三丁酯。向*N*-[(1*S*)-1-(4-溴苯基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(70.0 g，233 mmol)及4-甲基噻唑(25.5 g，257 mmol)於DMF (500 mL)中之溶液中添加AcOK (45.8 g，466 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (5.24 g，23.3 mmol)。在80℃下在氮氣氛圍下攪拌16小時之後。將反應物冷卻至室溫且藉由添加水(200 mL)來淬滅。用EtOAc (3×300 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(4×300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，減壓濃

縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/EtOAc (10:1至8:1)溶離，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物(30.0 g，38%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.86 (s, 1H), 7.48-7.36 (m, 4H), 4.82-4.63 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 3H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 319.15。

【1122】 根據製備中間物N之程序之步驟1製備**表59**中之中間物。

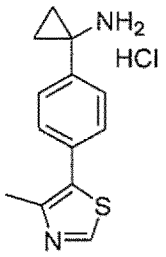
表59.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
N-1-1		*N*-[1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙基]胺基甲酸第三丁酯	331.20	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 7.45-7.34 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.34 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.48 (m, 9H), 1.34-1.21 (m, 4H)。

【1123】 **步驟2：(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙胺鹽酸鹽**。在25℃下在氮氣氛圍下向*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(30.0 g，94.2 mmol)於二噁烷(150 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加HCl (氣體)於1,4-二噁烷(4 M，100 mL)中之溶液。將所得混合物在25℃下在氮氣氛圍下攪拌3小時。過濾所得混合物。濾餅用EtOAc (2×50.0 mL)洗滌且乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(29.0 g，97%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10.11 (s, 1H), 7.75 (s, 4H), 4.63 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.73 (d, J = 6.9 Hz, 3H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 219.10。

【1124】 根據製備中間物N之程序之步驟2製備**表60**中之中間物。

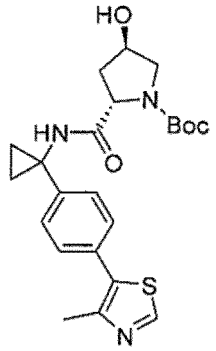
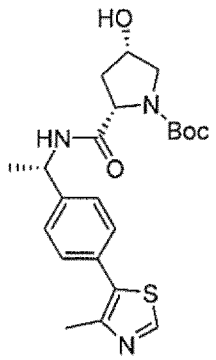
表60.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-NMR
N-2-1		1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙-1-胺鹽酸鹽	231.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H), 9.18-9.15 (m, 3H), 7.54 (s, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.55-1.43 (m, 2H), 1.31-1.15 (m, 2H)。

【1125】 **步驟3：(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**。在0℃下在氮氣氛圍下向(2*S*,4*R*)-1-(第三丁氧基羰基)-4-羥基吡咯啶-2-甲酸(24.0 g，104 mmol)及HATU (46.6 g，123 mmol)於DMF (300 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙胺鹽酸鹽(24.0 g，94.2 mmol)及DIEA (36.5 mL，283 mmol)。將所得混合物在25℃下在氮氣氛圍下攪拌4小時。在0℃下藉由添加水(200 mL)來淬滅反應物。用EtOAc (4×300 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(4×300 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/EtOAc (10:1至1:10)溶離，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(46.0 g，96%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 4H), 5.08 (td, *J* = 7.7, 5.6 Hz, 1H), 4.44-4.27 (m, 2H), 3.57 (dt, *J* = 11.5, 3.7 Hz, 1H), 3.50 (dt, *J* = 11.4, 1.9 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.30-2.18 (m, 1H), 1.95 (ddd, *J* = 13.1, 8.6, 4.6 Hz, 1H), 1.56-1.46 (m, 3H), 1.44 s, 9H)；LC/MS (ESI, *m/z*): [(M + H)]$^+$ = 432.15。

【1126】 根據製備中間物N之程序之步驟3製備**表61**中之中間物。

表61.根據上文製備之中間物的表徵資料。

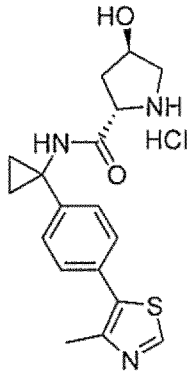
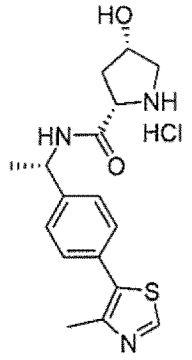
中間物	結構	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-NMR
N-3-1		(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙基]胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯	444.15	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (s, 1H), 7.47-7.31 (m, 4H), 4.41 (tt, J = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 3.64-3.45 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.28 (dddt, J = 17.1, 11.8, 8.0, 2.2 Hz, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.36-1.28 (m, 4H)。
N-3-2		(2*S*,4*S*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯	432.15	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 7.57-7.42 (m, 4H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.39-4.22 (m, 2H), 3.69-3.41 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.59-1.32 (m, 12H)。

【1127】 步驟4：(2*S*,4*R*)-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽。在25℃下在氮氣氛圍下向(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(46.0 g, 107 mmol)於二噁烷(300 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加HCl (氣體)於1,4-二噁烷(4 M，150 mL)中之溶液。將所得混合物在25℃下在氮氣氛圍下攪拌16小時。過濾所得混合物。將濾餅用CH_2Cl_2 (3×50.0 mL)洗滌且乾燥，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(42.0 g，96%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10.11 (s, 1H), 7.66-7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.13 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.67-4.54 (m, 2H), 3.41 (dd, J = 12.1, 3.5 Hz, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.56 (ddt, J = 13.5, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 1.98 (ddd, J = 13.4, 10.6, 4.0 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 7.0 Hz, 3H)；LC/MS (ESI, *m/z*): [(M +

H)]$^+$ = 332.1。

【1128】 根據製備中間物N之程序之步驟4製備**表62**中之中間物。

表62.根據上文製備之中間物的表徵資料。

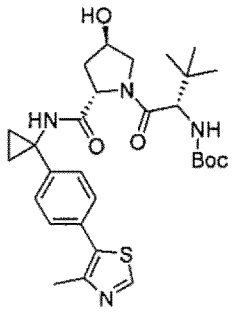
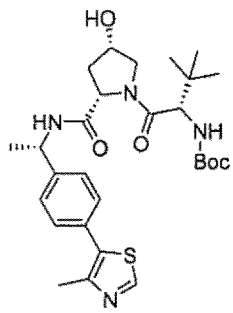
中間物	結構	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-NMR
N-4-1		(2*S*,4*R*)-4-羥基-*N*-[1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	344.2	(400 MHz, CD_3OD) δ 9.99 (s, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.63 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 10.6, 7.5 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 12.1, 3.6 Hz, 1H), 3.36-3.34 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.56 (ddt, J = 13.4, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 2.11 (ddd, J = 13.4, 10.6, 4.0 Hz, 1H), 1.42-1.36 (m, 4H)。
N-4-2		(2*S*,4*S*)-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	332.25	(400 MHz, CD_3OD) δ 10.04 (s, 1H), 7.59 (s, 4H), 5.15 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.55 (ddt, J = 5.0, 3.7, 2.5 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 10.1, 4.7 Hz, 1H), 3.42-3.37 (m, 2H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.27- 2.03 (m, 1H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

【1129】 **步驟5：*N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯**。在0℃下在氮氣氛圍下向(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3,3-二甲基丁酸(27.7 g，120 mmol)及TEA (45.3 mL，448 mmol)於DMF (400 mL)中之攪拌混合物中逐份添加(2*S*,4*R*)-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽(40.0 g，109 mmol)及HATU (53.7 g，142 mmol)。將所得混合物在25℃下在氮氣氛圍下攪拌3小時。在25℃下藉由添加水(300 mL)來淬滅反應物。用EtOAc (3×300 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(3×300 mL)洗

滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由用EtOAc (300 mL)濕磨來純化殘餘物。藉由過濾收集沈澱之固體且用EtOAc (2×40.0 mL)洗滌。此產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(50.0 g，76%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 7.50-7.36 (m, 4H), 6.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.02 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 3.87 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.24 (dd, J = 13.2, 7.8 Hz, 1H), 2.06-1.93 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.03 (s, 9H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 545.40。

【1130】 根據製備中間物N之程序之步驟5製備**表63**中之中間物。

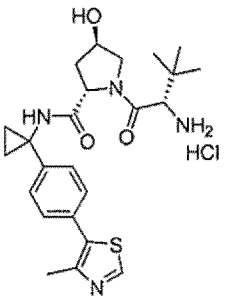
表63.根據上文製備之中間物的表徵資料。

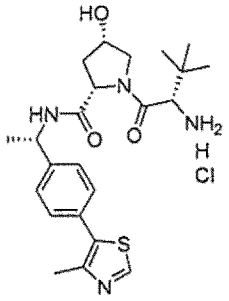
中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
N-5-1		*N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	557.25	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 7.45-7.33 (m, 4H), 4.61 (dd, J = 9.1, 7.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 3.90 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.23 (ddt, J = 13.2, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 13.3, 9.2, 4.5 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.42-1.24 (m, 4H), 1.04 (s, 9H)。
N-5-2		*N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯	545.25	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 4H), 5.03 (qt, J = 7.1, 3.7 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 4.40 (p, J = 4.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.00 (dd, J = 10.5, 5.0 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.48-2.39 (m, 1H), 1.92 (dt, J = 13.3, 4.4 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.04 (s, 9H)。

【1131】 **步驟6：(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-胺基-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽(中間物N)**。在25℃下在氮氣氛圍下向*N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯(49.0 g，90.0 mmol)於MeOH (100 mL)及二噁烷(400 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加HCl (氣體)於1,4-二噁烷(4 M，200 mL)中之溶液。將所得混合物在25℃下在氮氣氛圍下攪拌16小時。減壓濃縮所得混合物。此產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(50.0 g，98%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10.10 (s, 1H), 7.66-7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.03 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 9.5, 7.7 Hz, 1H), 4.53-4.46 (m, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.90 (dt, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 3.7-3.64 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.35 (ddt, J = 13.3, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 1.94 (ddd, J = 13.5, 9.5, 4.2 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.16 (s, 9H)；LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + H)]^+$ = 445.20。

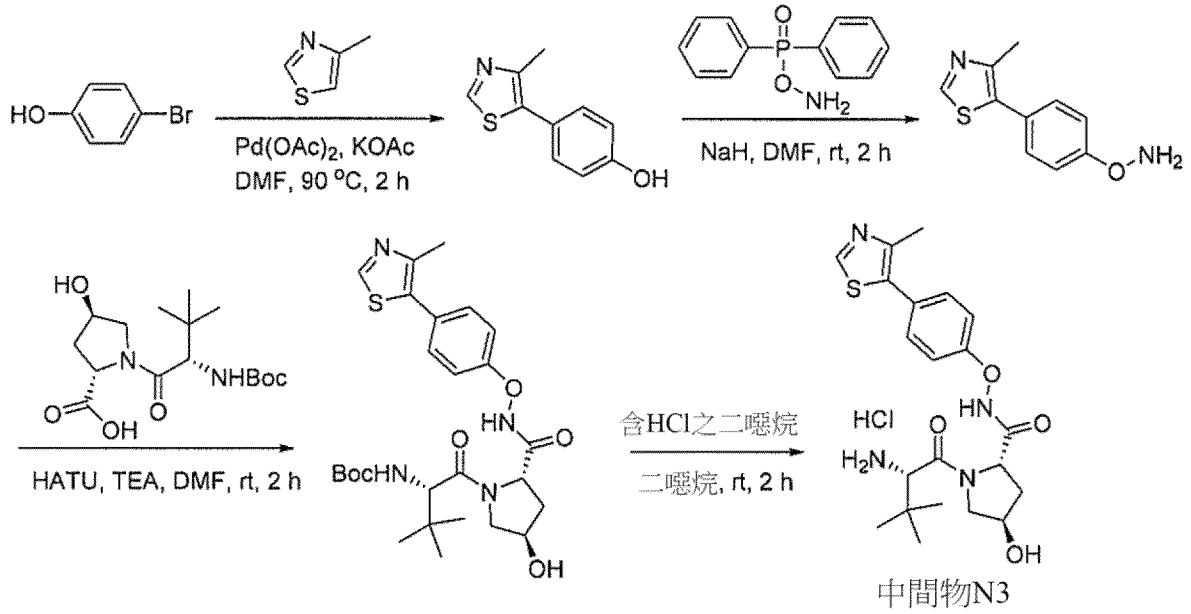
【1132】 根據製備中間物N之程序之步驟6製備**表64**中之中間物。

表64.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
N1		(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-胺基-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	457.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.21 (br, 3H), 7.37-7.25 (m, 4H), 4.53 (dd, J = 9.2, 7.5 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.09 (dd, J = 12.8, 7.7 Hz, 1H), 1.93-1.79 (m, 1H), 1.32-1.10 (m, 4H), 1.02 (s, 9H)。

N2		(2*S*,4*S*)-1-[(2*S*)-2-胺基-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽	455.25	(400 MHz, CD_3OD) δ 10.03 (s, 1H), 7.63-7.46 (m, 4H), 5.05 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 4.41 (p, J = 5.3 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.98 (dd, J = 10.5, 5.3 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 10.5, 4.8 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.53 (ddd, J = 13.1, 9.1, 5.5 Hz, 1H), 1.86 (dt, J = 13.0, 5.5 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.16 (s, 9H)。

(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-胺基-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽(中間物N3)



中間物N3

【1133】 **步驟1：4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯酚**。在室溫下向4-溴苯酚(20.00 g，115.601 mmol)及4-甲基噻唑(13.75 g，138.679 mmol)於DMF (100.00 mL)中之攪拌混合物中添加KOAc (22.69 g，231.202 mmol)及$Pd(AcO)_2$ (2.60 g，11.581 mmol)。將所得混合物在90℃下在氮氣氛圍下攪拌16小時。使所得混合物冷卻至室溫且過濾。用EtOAc (3×200 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮經合併之濾液。殘餘物用1 N HCl (500 mL)稀釋且用EtOAc (3×300 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2×300 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物用

EtOAc (20 mL)及石油醚(5 mL)稀釋。藉由過濾收集沈澱之固體且用石油醚(2×20 mL)洗滌。此產生呈黃色固體狀之標題化合物(6 g，27%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 6.89-6.83 (m, 2H), 2.42 (s, 3H)；LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 192.05。

【1134】 **步驟2：鄰-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]羥胺**。在0℃下在氮氣氛圍下向4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯酚(200.00 mg，1.046 mmol)於DMF (10.00 mL)中之攪拌溶液中逐份添加NaH (62.74 mg，1.569 mmol，60%分散液於礦物油中)。將所得混合物在0℃下在氮氣氛圍下攪拌30分鐘。在0℃下經1分鐘向以上混合物中逐份添加胺基二苯基磷酸酯(365.81 mg，1.569 mmol)。在室溫下再攪拌所得混合物2小時。在0℃下用水(30 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3×30 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(2×30 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由反相閃蒸在以下條件下純化：(管柱：Spherical C^{18}管柱，20-40 μm，120 g；流動相A：水(0.1% TFA)，流動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：25% B至40% B於25分鐘內，254 nm。含有所需產物之溶離份係在32% B處收集，獲得呈棕色油狀之標題化合物(166 mg，77%)：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.11-8.95 (m, 2H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 2H), 7.29-7.22 (m, 2H), 2.50 (s, 3H)；LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 207.15。

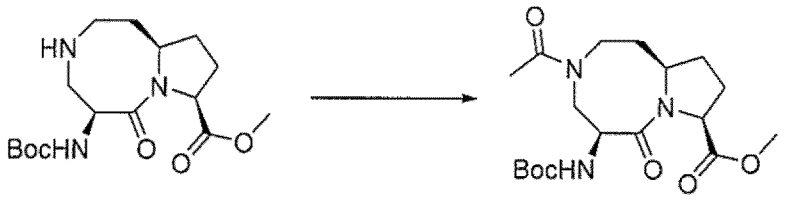
【1135】 **步驟3：(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]胺甲醯基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯**。在25℃下向(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-甲酸(1.67 g，

4.848 mmol)及HATU (1.84 g，4.848 mmol)於DMF (15.00 mL)中之攪拌溶液中添加DIEA (2.51 g，19.441 mmol)。將所得混合物在25℃下攪拌15分鐘。在25℃下向以上混合物中添加鄰-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]羥胺(1.00 g，4.848 mmol)。在25℃下再攪拌所得混合物2小時。藉由反相閃蒸在以下條件下純化所得溶液：(管柱：Spherical C^{18}管柱，20-40 μm，120 g；流動相A：水(0.05% NH_4HCO_3)，流動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：30% B至50% B於25分鐘內，254 nm。含有所需產物之溶離份係在40% B處收集，獲得呈白色固體狀之標題化合物(1 g，39%)：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.88 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.65-4.50 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.01-3.75 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.34-2.13 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.04 (s, 9H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 533.21。

【1136】 **步驟4：(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-胺基-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]吡咯啶-2-甲醯胺鹽酸鹽。**在25℃下向*N*-[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺基甲酸第三丁酯(4.30 g，8.073 mmol)於二噁烷(40.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加含4 M HCl之1,4-二噁烷(20.00 mL)。將所得混合物在25℃下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。此產生呈白色固體狀之標題化合物(4 g，粗物質)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.27-8.24 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.51 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.84 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.22-2.17 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.34-1.25 (m, 1H), 1.12-1.06

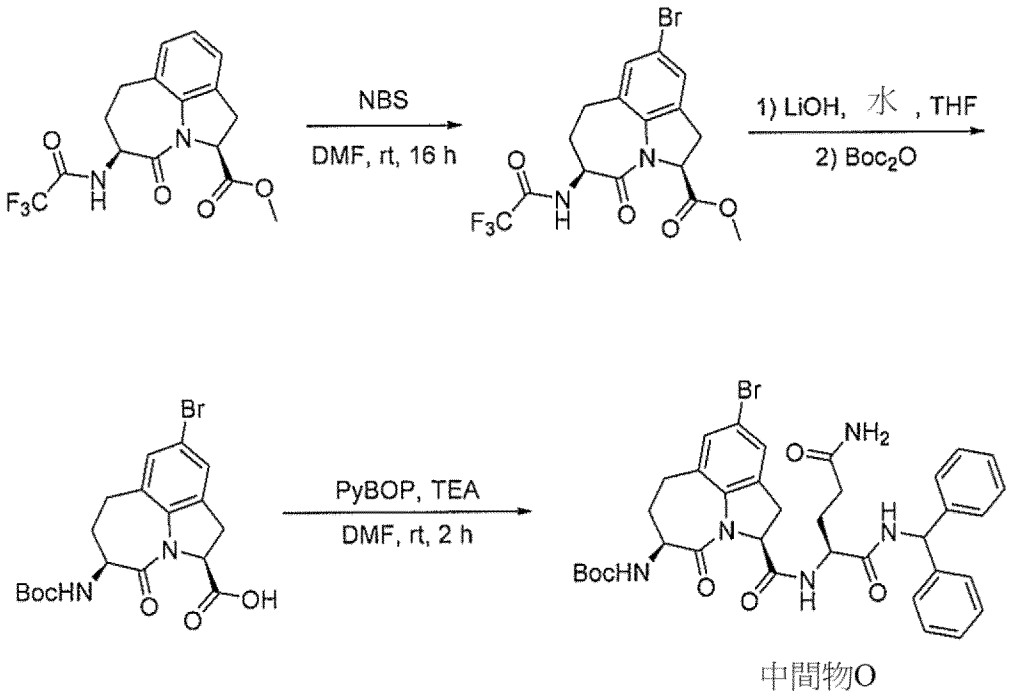
(m, 1H), 1.02 (s, 9H)；LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 433.15。

(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-8-甲酸甲酯



【1137】 在0℃下向(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-6-側氧基-八氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-8-甲酸甲酯(4.44 g，13.005 mmol)於DCM (50.00 mL)中之溶液中添加TEA (3.95 g，39.015 mmol)及乙醯氯(1.53 g，19.507 mmol)且在室溫下攪拌3小時。藉由添加飽和$NaHCO_3$ (100 mL)淬滅反應物且用DCM (5×100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層經減壓濃縮。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱，C^{18}矽膠；移動相，CH_3CN/水(加上10 mmol/L NH_4HCO_3)，25%至40%梯度於15分鐘內；偵測器，UV 220/254 nm，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(4.55 g，91%)：^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.84 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.97-3.83 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.42-3.28 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 14.3, 10.7 Hz, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24-1.97 (m, 3H), 1.90 -1.72 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M +1)]^+$ = 384.10。

***N*-[(2*S*,11*S*)-6-溴-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯(中間物O)**



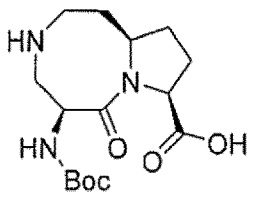
中間物O

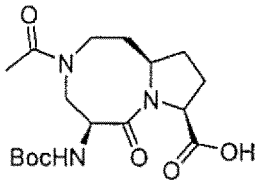
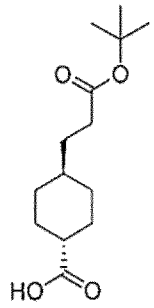
【1138】 **步驟1. (2*S*,11*S*)-6-溴-12-側氧基-11-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-甲酸甲酯。**將(2*S*,11*S*)-12-側氧基-11-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-甲酸甲酯(10.00 g，28.066 mmol)及NBS (7.49 g, 42.099 mmol)於DMF (10.00 mL)中之溶液在室溫下在氮氣氛圍下攪拌隔夜。藉由反相急驟層析在以下條件下純化所得溶液：管柱：Spherical C^{18}，20-40 μm，330 g；流動相A：水(加上10 mM NH_4HCO_3)，流動相B：ACN；流動速率：80 mL/min；梯度：5%-5% B，10分鐘，33% B-45% B梯度於20分鐘內；偵測器：UV 254/220 nm。含有所需產物之溶離份係在40% B處收集且減壓濃縮，獲得呈黃色固體狀之標題化合物(7.0 g，57%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 12.7, 2.0 Hz, 2H), 5.16 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 4.67-4.41 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 3.1-3.00 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 2H)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M+1)]^+$ = 434.95, 436.95。

【1139】 **步驟2. (2*S*,11*S*)-6-溴-11-[(第三丁氧基羰基)胺基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-甲酸。**將(2*S*,11*S*)-6-溴-12-側氧基-11-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-甲酸甲酯(7.5 g，17.234 mmol)及LiOH水溶液(2 M，51.70 mL，103.404 mmol)於THF (50.00 mL)中之溶液在室溫下在氮氣氛圍下攪拌3小時。溶液用HCl (1 M)中和至pH 10。在室溫下向以上溶液中添加Boc_2O (4.06 mL，18.585 mmol)。在室溫下再攪拌所得混合物隔夜。所得溶液藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：Spherical C^{18}，20-40 μm，330 g；流動相A：水(加上10 mM NH_4HCO_3)；流動相B：ACN；流動速率：80 mL/min；梯度：5%-5% B，10分鐘，33% B-45% B梯度於20分鐘內；偵測器：254/220 nm。含有所需產物之溶離份係在40% B處收集且減壓濃縮，獲得呈白色固體狀之標題化合物(5 g，68%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27-7.19 (m, 2H), 6.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 10.5, 2.1 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.11-2.91 (m, 3H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M+1-100)]^+$ = 325.05, 327.05。

【1140】 根據製備中間物L之程序製備**表65**中之中間物。

表65.根據上文製備之中間物的表徵資料。

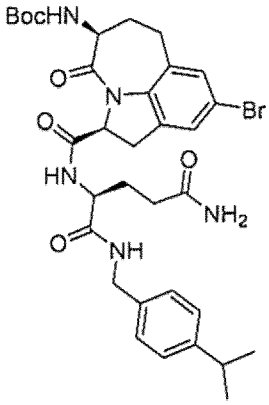
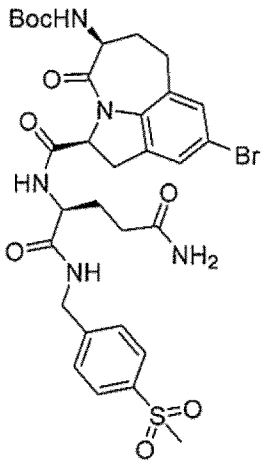
中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M+1)]^+$	^{1}H-NMR
O-2-1		(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-6-側氧基-八氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-8-甲酸	328.15	(400 MHz, CD_3OD) δ 5.11 (dd, J = 12.1, 5.8 Hz, 1H), 4.58 (td, J = 8.7, 3.8 Hz, 2H), 3.69 (dt, J = 14.4, 3.7 Hz, 1H), 3.47-3.33 (m, 2H), 3.12 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.56-2.44 (m, 1H), 2.34-2.10 (m, 2H), 2.08-

				2.00 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。
O-2-2		(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-乙醯基-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-8-甲酸	370.15	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.87 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.67-4.65 (m, 1H), 4.54 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.95-3.77 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 3H), 3.35 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.36-2.34 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.01-1.98 (s, 1H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。
O-2-3		(1*r*,4*r*)-4-[3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙基]環己烷-1-甲酸	N/A	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (s, 1H), 2.19 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.89-1.86 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.44-1.42 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.32-1.20 (m, 2H), 1.21-1.16 (m, 1H), 0.95-0.84 (m, 3H)

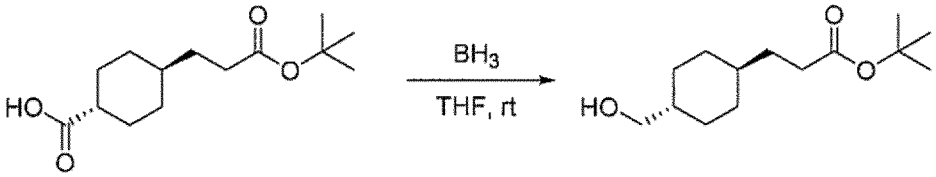
【1141】 步驟3. *N*-[(2*S*,11*S*)-6-溴-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯(中間物O)。根據製備中間物G及I之程序製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39-7.15 (m, 14H), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 10.7, 2.7 Hz, 1H), 4.32 (td, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 4.09-3.95 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 1H), 3.12-2.94 (m, 2H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 3H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)。LC/MS (ESI, *m/z*): [(M+1 - 100)]$^+$ = 718.10, 720.10。

【1142】 根據製備中間物G之程序製備**表66**中之中間物。

表66.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-NMR
O-3-1		*N*-[(2*S*,11*S*)-6-溴-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[(4-異丙基苯基)甲基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	684.40, 686.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 3H), 7.15-7.11 (m, 5H), 6.77 (s, 1H), 5.12-5.10 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 2H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.45-3.41 (m, 1H), 3.15-3.01 (m, 2H), 2.97-2.74 (m, 1H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.14-1.85 (m, 6H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)
O-3-2		*N*-[(2*S*,11*S*)-6-溴-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺基甲酸第三丁酯	720.15, 722.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.44-4.32 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.09-4.02 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.11-2.95 (m, 3H), 2.14-2.09 (m, 2H), 2.04-1.88 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)

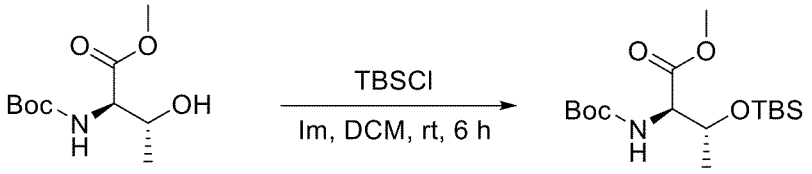
3-[(1r,4r)-4-(羥甲基)環己基]丙酸第三丁酯：



【1143】 在0℃下在空氣氛圍下向(1r,4r)-4-[3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙基]環己烷-1-甲酸(5.00 g, 19.505 mmol)於THF (20.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加BH_3·THF (1 M於THF中，39.01 mL，39.01 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時。反應物用MeOH (10 mL)淬滅且在回流下攪拌1小時。所得混合物用EtOAc (150 mL)稀釋。合併之有機層用鹽水

(3×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/EtOAc (10:1)溶離，獲得呈無色油狀之標題化合物(2.33 g，49%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.76 (s, 2H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.17 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.15 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.72-1.64 (m, 5H), 1.40-1.36 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.31-1.19 (m, 2H), 1.18-1.10 (m, 1H)。

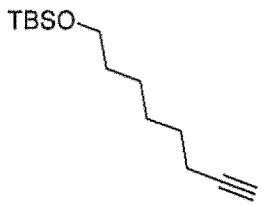
(2*R*,3*R*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]丁酸甲酯



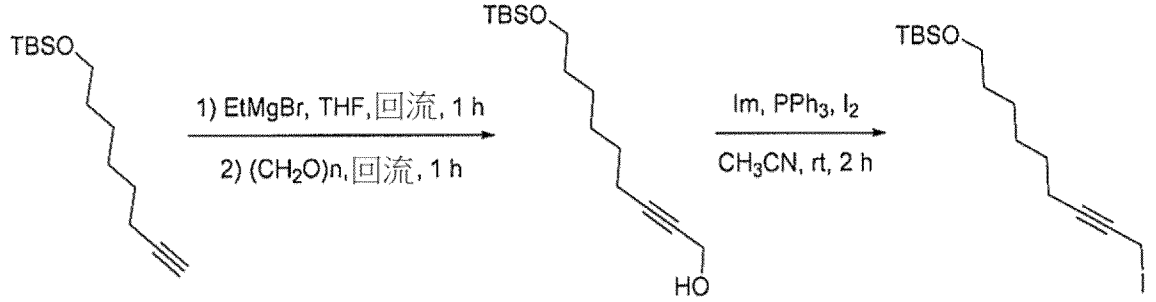
【1144】 在25℃下向(2*R*,3*R*)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-羥基丁酸甲酯(86.0 g，369 mmol)及咪唑(50.2 g，738 mmol)於DCM (1.00 L)中之溶液中添加TBSCl (72.3 g，480 mmol)且在25℃下攪拌6小時。將所得溶液用H_2O (1.00 L)稀釋且用EtOAc (3×1.00 L)萃取。合併之有機層用鹽水(3×1.00 L)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/EtOAc (100:1至20:1)溶離，獲得呈淡黃色油狀之標題化合物(120 g，94%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.34-5.26 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.61 (s, 9H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 6H): LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 348.15。

【1145】 根據以上程序製備**表67**中之中間物。

表67.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M+1)]^+$	^{1}H-NMR
		第三丁基[(9-碘壬-7-炔-1-基)氧基]二甲基矽烷	N/A	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.63 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.21 (td, J = 7.1, 2.7 Hz, 2H), 1.95 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.61-1.49 (m, 4H), 1.48-1.31 (m, 4H), 0.92 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)

第三丁基[(9-碘壬-7-炔-1-基)氧基]二甲基矽烷

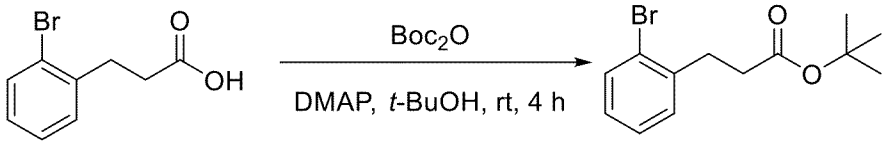


【1146】 **步驟1. 9-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]壬-2-炔-1-醇。**在25℃下向EtMgBr (2.8 M於THF中，20.05 mL，56.142 mmol)於無水THF (200.00 mL)中之溶液中添加第三丁基二甲基(辛-7-炔-1-基氧基)矽烷(9 g，37.428 mmol)於THF (20 mL)中之溶液。將溶液回流1小時且接著冷卻至0℃。添加多聚甲醛(5.06 g，56.142 mmol)。將混合物再回流1小時。接著冷卻至室溫且攪拌12小時。反應物用$NaHCO_3$ (50 mL)淬滅。混合物用EtOAc (3×200 mL)萃取，經Na_2SO_4乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用EtOAc/石油醚(0%~30%)溶離，獲得呈白色固體狀之標題化合物(4.3 g，42%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.63 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.21 (td, J = 7.1, 2.7 Hz, 2H), 1.95 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.61-1.49 (m, 4H), 1.48-1.31 (m, 4H), 0.92 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

【1147】 **步驟2.第三丁基[(9-碘壬-7-炔-1-基)氧基]二甲基矽烷。**在0

℃下向咪唑(1.19 g，17.487 mmol)及PPh_3 (4.59 g，17.487 mmol)於Et_2O (75.00 mL)及CH_3CN (25.00 mL)中之溶液中緩慢添加I_2 (4.44 g，17.487 mmol)。將所得漿液升溫至室溫且接著攪拌20分鐘。將該漿液冷卻至0℃。在0℃下向其中逐滴添加9-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]壬-2-炔-1-醇(4.30 g，15.897 mmol)於Et_2O (20 mL)中之溶液。將溶液緩慢升溫至室溫且接著攪拌1小時。用己烷(100 mL)稀釋反應物。接著將其用$NaHCO_3$水溶液(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用0%~5% EtOAc/石油醚溶離，獲得呈白色固體狀之標題化合物(4 g，66%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.89 (t, J = 2.5 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.22-2.17 (m, 2H), 1.52-1.23 (m, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 6H)。

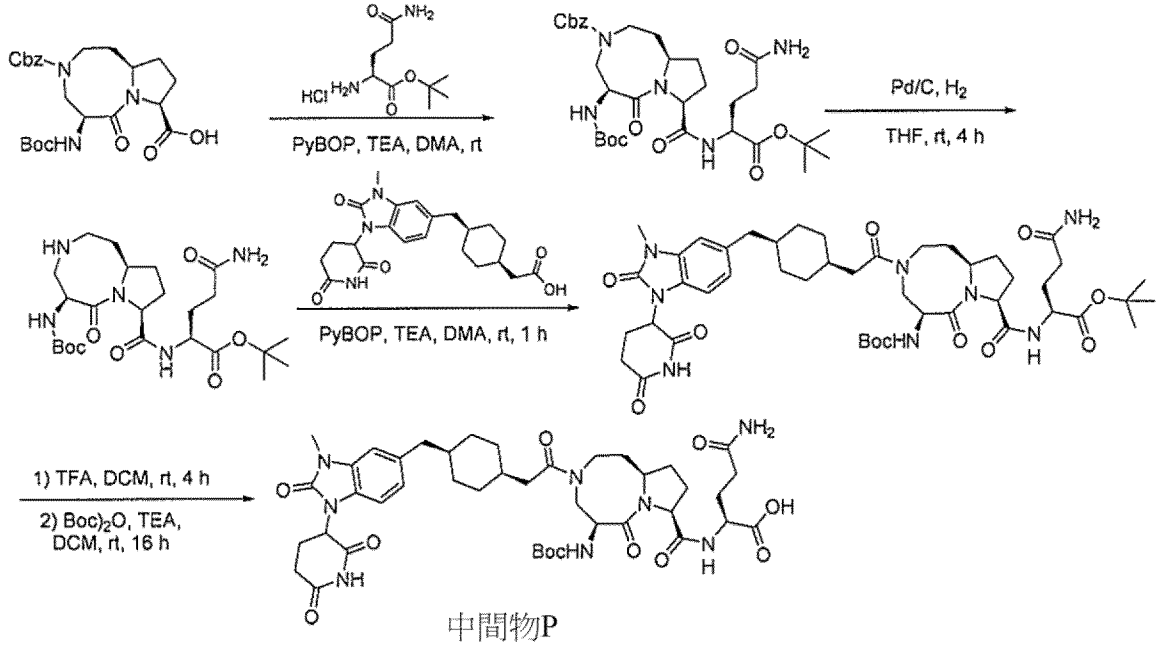
3-(2-溴苯基)丙酸第三丁酯



【1148】在室溫下向3-(2-溴苯基)丙酸(5.00 g，21.827 mmol)及Boc_2O (9.53 g，43.654 mmol)於t-BuOH (50.00 mL)中之攪拌混合物中添加DMAP (0.80 g，6.548 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物4小時。減壓濃縮所得混合物。藉由反相急驟層析在以下條件下純化粗產物：管柱：Spherical C^{18}管柱，20-40 μm，330 g；流動相A：水(加上0.1 M甲酸)，流動相B：ACN；流動速率：70 mL/min；梯度：80% B至95% B於25分鐘內，偵測器：UV 254/220 nm。含有所需產物之溶離份係在92% B處收集，獲得呈黃色油狀之標題化合物(3.5 g，56%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62-7.57 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H),

2.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H)。

(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-6-側氧基-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-8-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁酸(中間物P)



中間物P

【1149】 步驟1：(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(2*S*)-1-(第三丁氧基)-4-胺甲醯基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-3-甲酸苯甲酯。在0℃下在氮氣氛圍下向(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-[(苯甲氧基)羰基]-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-8-甲酸(4.00 g，8.667 mmol)及麩醯胺酸第三丁酯鹽酸鹽(2.28 g，9.551 mmol)於DMA (40.00 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (2.63 g，25.991 mmol)及PyBOP (5.41 g，10.396 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash TM C18-I，20-40 μm，330 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L甲酸)；溶離劑B：ACN；

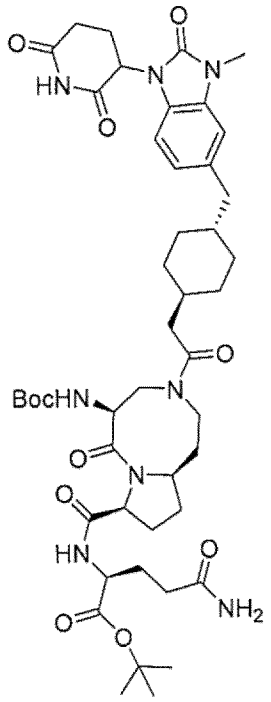
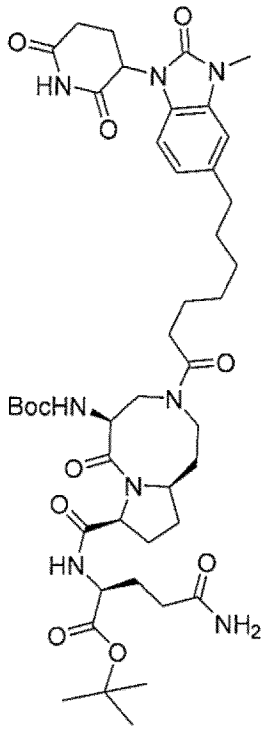
梯度：40%-70% B於30分鐘內；流動速率：80 mL/min；偵測器：220 nm；所需溶離份係在58% B處收集且減壓濃縮，獲得呈白色固體狀之標題化合物(4.8 g，81%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46-7.27 (m, 5H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.02-6.67 (m, 2H), 5.10 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 4.48- 4.23 (m, 2H), 4.23-4.04 (m, 2H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.54 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 3.26-3.06 (m, 2H), 2.17 (q, J = 6.2, 5.0 Hz, 3H), 2.05-1.62 (m, 4H), 1.48-1.28 (m, 20H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 646.25。

【1150】 **步驟2：(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-6-側氧基-八氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁酸第三丁酯**。在氮氣氛圍下向(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(2*S*)-1-(第三丁氧基)-4-胺甲醯基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-3-甲酸苯甲酯(4.60 g，7.123 mmol)於THF (200.00 mL)中之溶液中添加Pd/C (758.08 mg，10%鈀/活性碳)。在室溫下在氫氣氛圍下使用氫氣球將混合物氫化16小時。反應完成後，其經由矽藻土墊過濾且減壓濃縮。此產生呈白色固體狀之標題化合物(3.7 g，91%)。粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟中：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.81-6.68 (m, 2H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.42-4.25 (m, 2H), 4.13-3.98 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.88-2.63 (m, 3H), 2.34-2.06 (m, 3H), 2.06-1.87 (m, 1H), 1.87-1.64 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.35 (d, J = 8.2 Hz, 3H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 512.20。

【1151】 **步驟3：(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-6-側氧基-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-8-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁酸第三丁酯**。在0℃下在氮氣氛圍下向(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-6-側氧基-八氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-8-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁酸第三丁酯(695.00 mg，1.358 mmol)及[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙酸 (561.68 mg，1.358 mmol)於DMA (8.00 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (412.38 mg，4.075 mmol)及PyBOP (848.30 mg，1.630 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash TM C18-I，20-40 μm，330 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L甲酸)；溶離劑B：ACN；梯度：35%-55% B於20分鐘內；流動速率：80 mL/min；偵測器：220/254 nm；所需溶離份係在50% B處收集且減壓濃縮，獲得呈白色固體狀之標題化合物(950 mg，73%)：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07-6.89 (m, 2H), 6.91-6.65 (m, 2H), 6.50 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 4.20-3.86 (m, 2H), 3.77 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 3.61-3.42 (m, 1H), 3.38-3.29 (s, 3H), 3.19-3.06 (m, 1H), 2.99-2.81 (m, 2H), 2.81-2.54 (m, 6H), 2.47-2.24 (m, 2H), 2.16 (q, J = 5.4, 3.0 Hz, 4H), 2.06-1.87 (m, 2H), 1.86-1.56 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 1.37-1.33 (m, 8H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 907.25。

【1152】 根據製備中間物P之程序之步驟3製備**表68**中之中間物。

表68.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-NMR
P-3-1		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-6-側氧基-3-[2-[(1r,4r)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啐-8-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁酸第三丁酯	907.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.28 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 2H), 6.85-6.75 (m, 2H), 6.58 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.44-4.32 (m, 2H), 4.16-4.05 (m, 2H), 3.66 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.18-3.05 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.77-2.58 (m, 2H), 2.49-2.46 (m, 1H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.21-2.08 (m, 4H), 2.05-1.93 (m, 3H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.82-1.57 (m, 10H), 1.43-1.33 (m, 18H), 1.02-0.87 (m, 4H)
P-3-2		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-8-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁酸第三丁酯	881.70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 2H), 6.89-6.93 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.56 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.50-4.34 (m, 2H), 4.19-4.07 (m, 2H), 3.73-3.58 (m, 2H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.27-3.06 (m, 2H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.78-2.56 (m, 4H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.16 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 3H), 1.68-1.46 (m, 6H), 1.38 (d, J = 8.2 Hz, 18H), 1.35-1.30 (m, 4H)

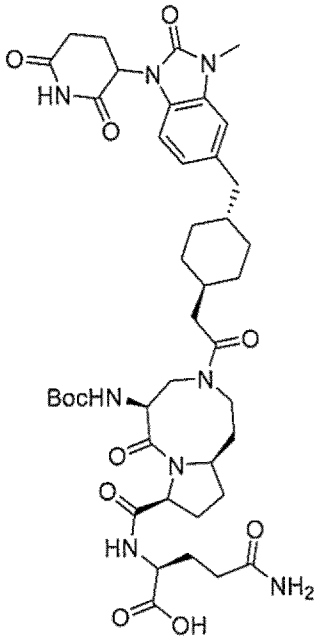
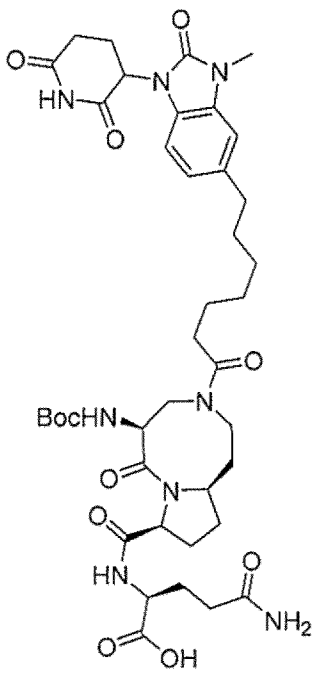
【1153】 **步驟4：(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-[(第三丁氧基羰基)胺**

基]-6-側氧基-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁酸。在室溫下在氮氣氛圍下向(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-6-側氧基-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁酸第三丁酯(3.80 g，4.189 mmol)於DCM (20.00 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (4.00 mL，53.852 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌4小時。減壓濃縮所得混合物。用DCM (10.00 mL)稀釋所得混合物。在0℃下向以上混合物中逐滴添加TEA (1.70 g，16.800 mmol)及Boc_2O (1.01 g，4.628 mmol)。在室溫下再攪拌所得混合物16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash TM C18-I，20-40 μm，330 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L甲酸)；溶離劑B：ACN；梯度：30%-50% B於20分鐘內；流動速率：80 mL/min；偵測器：220/254 nm；所需溶離份係在42% B處收集且減壓濃縮，獲得呈白色固體狀之標題化合物(3.0 g，80%)：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 8.9, 4.1 Hz, 2H), 6.93-6.68 (m, 2H), 6.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.48-4.30 (m, 3H), 4.26-3.99 (m, 2H), 3.89-3.71 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.18-3.02 (m, 1H), 2.90 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.81- 2.56 (m, 2H), 2.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.89-1.57 (m, 2H), 1.53-1.29 (m, 12H), 1.07 (d, J = 1.1 Hz, 6H), 1.05 (s, 9H)；LC/MS (ESI, *m/z*): [(M +

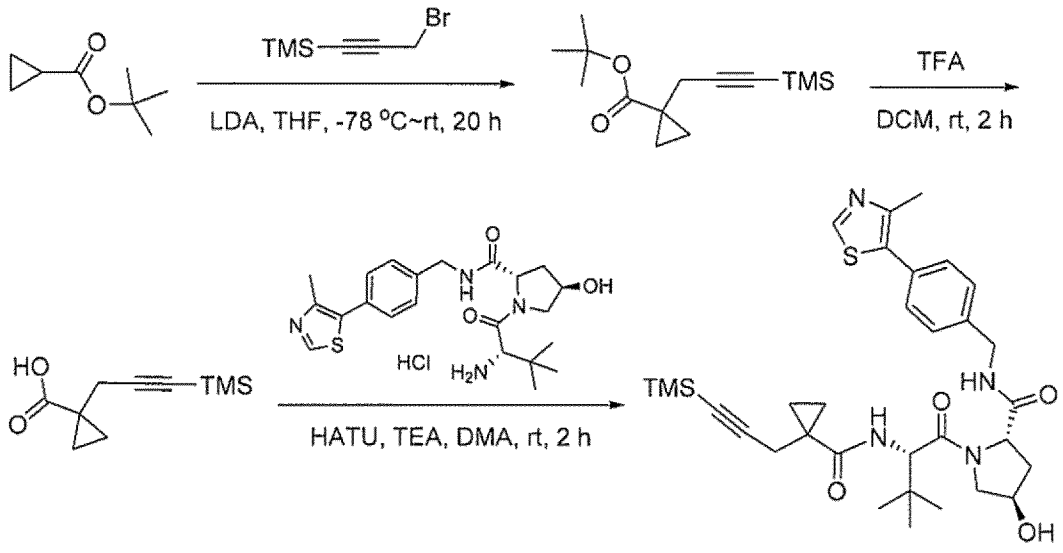
H)]$^+$ = 851.35。

【1154】 根據製備中間物P之程序之步驟3製備**表69**中之中間物。

表69.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-NMR
P-4-1 694		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-6-側氧基-3-[2-[(1*r*,4*r*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁酸	851.30	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 15.3, 7.2 Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 4.18-4.01 (m, 2H), 3.66 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 25.8, 13.1 Hz, 2H),3.04-2.80 (m, 2H), 2.77-2.57 (m, 2H), 2.47-2.43 (m, 1H), 2.39-2.23 (m, 2H), 2.21-2.09 (m, 4H), 2.04-1.87 (m, 3H), 1.86-1.54 (m, 10H), 1.37 (s, 9H), 1.01-0.84 (m, 4H)
P-4-2 693		(2*S*)-2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-5-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-8-基]甲醯胺基]-4-胺甲醯基丁酸	825.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.26 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.57 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.49-4.34 (m, 2H), 4.22-4.09 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.18-3.04 (m, 1H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.77-2.56 (m, 4H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 3H), 2.05-1.91 (m, 3H), 1.88-1.72 (m, 3H), 1.63-1.48 (m, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.35-1.29 (m, 4H)

(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-3,3-二甲基-2-([1-[3-(三甲基矽烷基)丙-2-炔-1-基]環丙基]甲醯胺基)丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺(中間物Q)



中間物Q

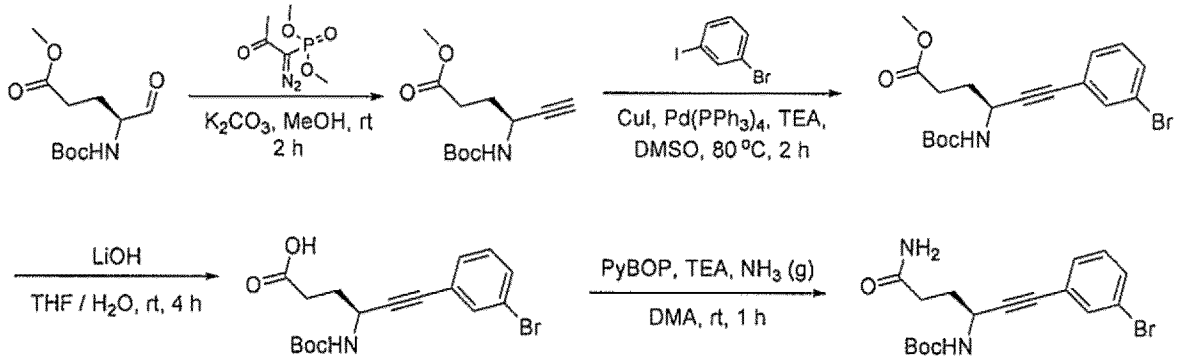
【1155】 步驟1：1-[3-(三甲基矽烷基)丙-2-炔-1-基]環丙烷-1-甲酸第三丁酯。在-78℃下在氮氣氛圍下向環丙烷甲酸第三丁酯(5 g，35.162 mmol)於THF(150.00 mL)中之溶液中添加LDA (16.88 mL，42.194 mmol，2.5 M於THF中)。將溶液在-78℃下攪拌2小時。在-78℃下向以上溶液中逐滴添加(3-溴丙-1-炔-1-基)三甲基矽烷(8.74 g，45.725 mmol)於THF (150.00 mL)及DMPU (60.00 mL，498.080 mmol)中之溶液。將混合物在-78℃下再攪拌2小時且接著升溫至室溫。將反應物在25℃下攪拌16小時。反應物用水/冰(500 mL)淬滅。用EtOAc (3×300 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(3×200 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/EtOAc (50:1至10:1)溶離，獲得呈紅色油狀之標題化合物(6 g，68%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.72 (s, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.14 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 0.94 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 0.16 (s, 9H)。

【1156】 **步驟2：1-[3-(三甲基矽烷基)丙-2-炔-1-基]環丙烷-1-甲酸**。在25℃下向1-[3-(三甲基矽烷基)丙-2-炔-1-基]環丙烷-1-甲酸第三丁酯(3.00 g，11.885 mmol)於DCM (20.00 mL)中之溶液中添加TFA (5.00 mL)。將混合物在25℃下攪拌2小時。所得混合物經減壓濃縮，獲得粗標題化合物(2 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.69 (s, 2H), 1.49 (q, J = 4.5 Hz, 2H), 0.91 (q, J = 4.8, 4.4 Hz, 2H), 0.16 (s, 9H)。

【1157】 **步驟3：(2*S*,4*R*)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-([1-[3-(三甲基矽烷基)丙-2-炔-1-基]環丙基]甲醯胺基)丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺**。在25℃下向(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-胺基-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺(2.30 g，5.342 mmol)及1-[3-(三甲基矽烷基)丙-2-炔-1-基]環丙烷-1-甲酸(1.05 g，5.342 mmol)於DMA (57.50 mL)中之溶液中添加HATU (2.44 g，6.410 mmol)及TEA (2.16 g，21.367 mmol)。將混合物在25℃下攪拌2小時。藉由製備型HPLC在以下條件下純化所得溶液：(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30×150 mm，5 μm；流動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，流動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：20 B至55 B於25分鐘內；220 nm；RT：23 min)，獲得呈黃色固體狀之標題化合物(650 mg，20%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 7.49 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 4H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 14.9, 6.5 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 14.8, 5.0 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 11.4, 3.5 Hz, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.66-2.53

(m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.37 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.21-2.05 (m, 1H), 1.27-1.08 (m, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.81-0.65 (m, 1H), 0.15 (s, 9H)。LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 609.30。

N-[(3*S*)-1-(3-溴苯基)-5-胺甲醯基戊-1-炔-3-基]胺基甲酸第三丁酯(中間物R)

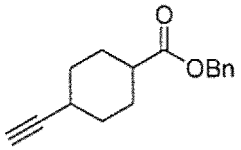


中間物R

【1158】 **步驟1：(4*S*)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]己-5-炔酸酯**。在0℃下在空氣氛圍下向(4*S*)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-5-側氧基戊酸甲酯(500.00 mg，2.039 mmol)及K_2CO_3 (563.47 mg，4.077 mmol)於MeOH (8.00 mL)中之攪拌混合物中添加seyferth-gilbert同系化物(411.20 mg，2.140 mmol)。將所得混合物在室溫下在空氣氛圍下攪拌2小時。過濾所得混合物。用CH_2Cl_2 (2×5 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用10% EtOAc/石油醚溶離，獲得呈淡黃色油狀之標題化合物(260 mg，50%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.93-4.75 (m, 1H), 4.56-4.34 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.57-2.38 (m, 2H), 2.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.01 (qd, *J* = 7.1, 2.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)；LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1- 100)]^+$ = 142.10。

【1159】 根據以上程序製備**表70**中之中間物。

表70.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-NMR
R-1-1		4-乙炔基環己烷-1-甲酸苯甲酯	N/A	(400 MHz, 氯仿-d) δ 7.43-7.32 (m, 5H), 5.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.41-2.24 (m, 3H), 2.10 -1.94 (m, 4H), 1.51-1.38 (m, 4H)

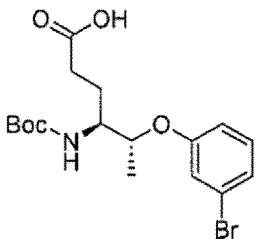
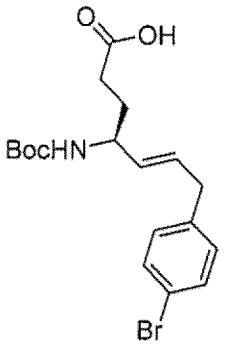
【1160】 **步驟2：(4*S*)-6-(3-溴苯基)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]己-5-炔酸甲酯**。在室溫下在氮氣氛圍下向 (4*S*)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]己-5-炔酸甲酯(1.10 g，4.559 mmol)及1-溴-3-碘-苯(1.55 g，5.479 mmol)於TEA (12.00 mL, 86.333 mmol)及DMSO (12.00 mL)中之攪拌混合物中添加CuI (86.82 mg，0.456 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (526.81 mg，0.456 mmol)。將所得混合物在80℃下在氮氣氛圍下攪拌2小時。使混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash TM C18-I，20-40 μm，330 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L甲酸)；溶離劑B：ACN；梯度：40%-70% B於30分鐘內；流動速率：80 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份係在65% B處收集且減壓濃縮，獲得呈棕色油狀之標題化合物(1.5 g，79%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 8.1, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 7.35 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 4.80-4.61(m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.61-2.47 (m, 2H), 2.10 (qt, *J* = 8.4, 3.9 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)；LC/MS (ESI, *m/z*): [(M + 1- 100)]$^+$ = 295.95, 297.95。

【1161】 **步驟3：(4*S*)-6-(3-溴苯基)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]己-5-炔酸**。在0℃下在氮氣氛圍下向(4*S*)-6-(3-溴苯基)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]己-5-炔酸甲酯(1.50 g，3.785 mmol)於二噁烷(15.00 mL)中之攪拌

溶液中逐滴添加LiOH (5.00 mL，2 M於水中)之溶液。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌4小時。減壓濃縮所得混合物。用水(10 mL)稀釋殘餘物。用HOAc將混合物酸化至pH 6。藉由過濾收集沈澱之固體且用水(2×3 mL)洗滌。將其減壓乾燥，獲得呈黃色固體狀之標題化合物(1.35 g，89%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61-7.55 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.55-4.39 (m, 1H), 2.31-2.53 (m, 2H), 1.92-1.83(m, 2H), 1.40 (s,9H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1 - 100)]^+$ = 281.90, 283.90。

【1162】 根據以上程序製備**表71**中之中間物。

表71.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
R-3-1		(4*S*,5*R*)-5-(3-溴苯氧基)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]己酸	402.05, 404.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.17-7.03 (m, 2H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.80 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 2.37-2.13 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.18 (d, J = 7.0 Hz, 3H)
R-3-2		(*S*,*E*)-7-(4-溴苯基)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)庚-5-烯酸	398.15, 400.15	不經純化即直接用於下一步驟

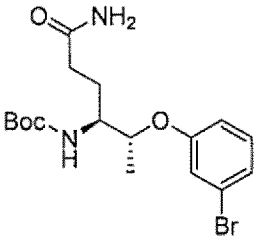
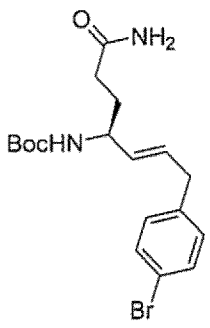
【1163】 **步驟4：*N*-[(3*S*)-1-(3-溴苯基)-5-胺甲醯基戊-1-炔-3-基]胺基甲酸第三丁酯。**

在室溫下在NH_3 (g)氛圍下向(4*S*)-6-(3-溴苯基)-4-[(第三丁氧基羰基)

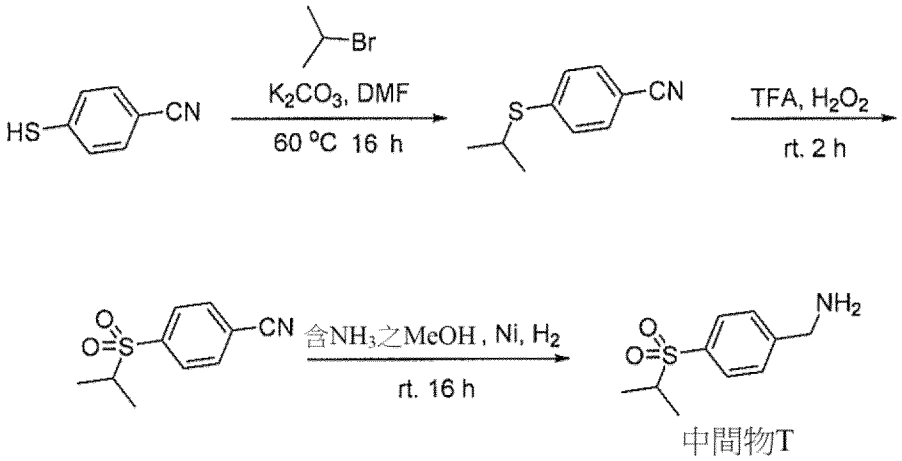
胺基]己-5-炔酸(1.25 g，3.270 mmol)及TEA (957.56 mg，9.463 mmol)於DMA (20.00 mL)中之攪拌溶液中添加PyBOP (1.97 g，3.786 mmol)。將所得混合物在室溫下在NH_3 (g)氛圍下攪拌2小時。所得溶液藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash TM C18-I，20-40 μm，80 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L甲酸)；溶離劑B：ACN；梯度：35%-55% B於15分鐘內；流動速率：50 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份係在50% B處收集且減壓濃縮，獲得呈白色固體狀之標題化合物(1.0 g，79%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64-7.56 (m, 2H), 7.42 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.47 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 2.23 (td, J = 7.4, 3.8 Hz, 2H), 1.86 (q, J= 7.5 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1 - 100)]^+$ = 280.95, 292.95。

【1164】 根據以上程序製備**表72**中之中間物。

表72.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H-NMR
R1		*N*-[(3*S*,4*R*)-4-(3-溴苯氧基)-1-胺基甲醯戊-3-基]胺基甲酸第三丁酯	401.05, 403.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29-7.19 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.82-6.66 (m, 2H), 4.40-4.34 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 2.16-1.99 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.59-1.46 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 3H)
R2		*N*-[(3*S*,4*E*)-6-(4-溴苯基)-1-胺甲醯基己-4-烯-3-基]胺基甲酸第三丁酯	397.15, 399.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51-7.44 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.64-5.53 (m, 1H), 5.40 (dd, J = 15.4, 6.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.30 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.60 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H)

1-[4-(丙烷-2-磺醯基)苯基]甲胺(中間物T)



中間物T

【1165】 **步驟1：4-(異丙基硫基)苯甲腈**。在室溫下在空氣氛圍下向4-硫基苯甲腈(10.00 g，73.975 mmol，1.00當量)及2-溴丙烷(27.30 g，221.926 mmol，3當量)於DMF (150.00 mL)中之攪拌混合物中逐份添加K_2CO_3 (81.79 g，591.804 mmol，8當量)。將所得混合物在60℃下在氮氣氛圍下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。藉由LCMS監測反應。用EtOAc (3×100 mL)萃取所得混合物。合併之有機層用鹽水(3×200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，減壓濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用PE/EtOAc (5:1)溶離，獲得呈橙色油狀之標題化合物(12.7 g，96.85%)；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.59-7.51 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 2H), 3.62-3.52 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+ = 178.20$

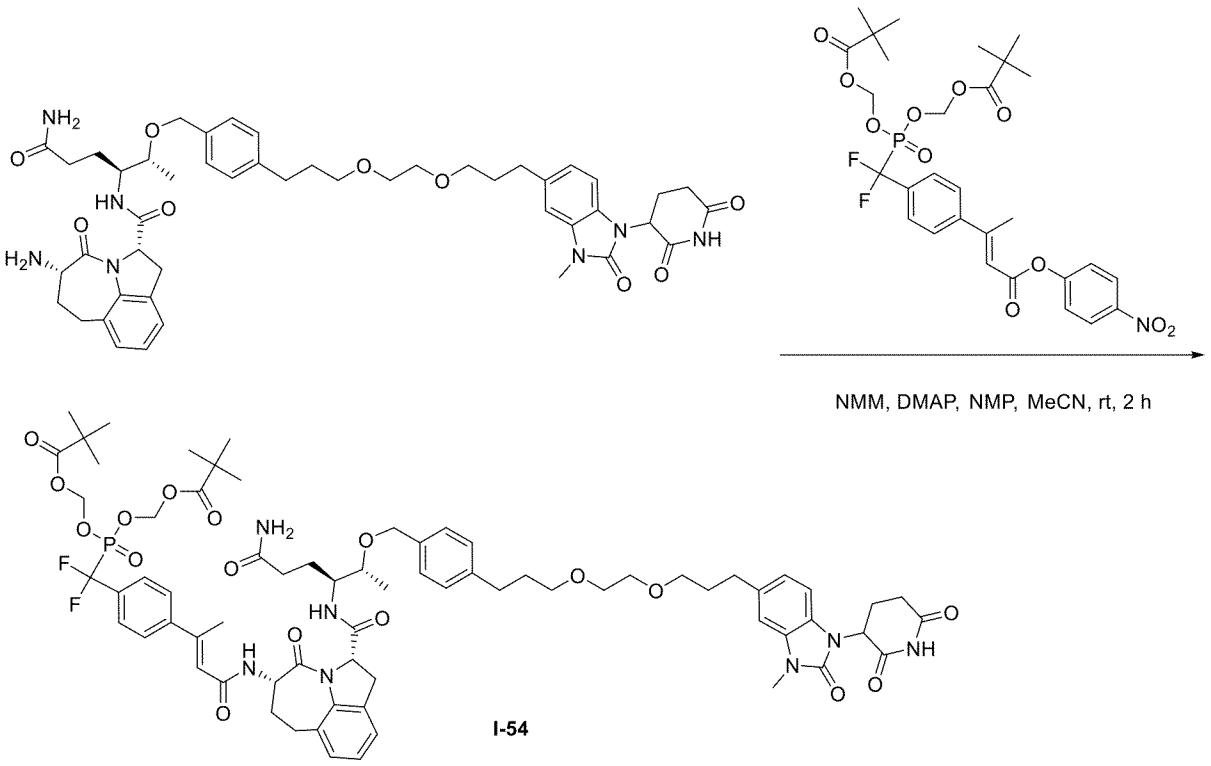
【1166】 **步驟2：4-(丙烷-2-磺醯基)苯甲腈**。在0℃下向4-(異丙基硫基)苯甲腈(5.00 g，28.206 mmol，1.00當量)於TFA (100.00 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加H_2O_2 (30%)(100 mL)。將所得混合物在室溫下在空氣氛圍下攪拌2小時。藉由LCMS監測反應。用EtOAc (3×100 mL)萃取所得混合物。將合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液，獲得呈白色固體狀之標題化合物(4.8 g，

81.32%)；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.08-7.97 (m, 2H), 7.95-7.81 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 209.95。

步驟3：1-[4-(丙烷-2-磺醯基)苯基]甲胺。在氮氣氛圍下在250 mL圓底燒瓶中向4-(丙烷-2-磺醯基)苯甲腈(4.80 g，22.938 mmol，1.00當量)於40 mL含7 M NH_3之MeOH中之溶液中添加Ni (5 g)。混合物使用氫氣球在室溫下在氫氣氛圍下氫化16小時，經由矽藻土墊過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash TM C18-I，20-40 μm，330 g；溶離劑A：水；溶離劑B：ACN；梯度：2%-20% B於25分鐘內；流動速率：80 mL/min；偵測器：220/254 nm；所需溶離份係在12% B處收集且減壓濃縮，獲得呈黃色油狀之標題化合物(3.28 g，67.04%)；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.47-3.27 (m, 1H), 1.16 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 6H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 214.15。

實例

實例1.合成2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯(I-54)



I-54

【1167】 在室溫下向(4*S*,5*R*)-4-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙基]苯基]甲氧基)己醯胺乙酸(80.0 mg，0.086 mmol)於NMP (2.00 mL)中之溶液中添加含NMM (26.2 mg，0.26 mmol)、DMAP (1.10 mg，0.009 mmol)及(2*E*)-3-[4-[(雙[[(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基]磷醯基)二氟甲基]苯基]丁-2-烯酸4-硝基苯酯(72.1 mg，0.11 mmol)之乙腈(0.50 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。藉由製備型HPLC在以下條件下純化混合物(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，5 μm，19×150 mm；流動相A：水；流動相B：ACN；流動速率：25 mL/min；梯度：50% B至65% B於7分鐘內；偵測器：UV 220/254 nm。含有所需產物之溶離份係在6.50分鐘處收集且凍乾，獲得呈白色固體狀之標題化合物(22.5 mg，19%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64-7.54 (m, 4H), 7.23 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H),

7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H), 6.96-6.85 (m, 3H), 6.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.24-6.06 (m, 2H), 5.72-5.43 (m, 4H), 5.25-5.15 (m, 2H), 4.69-4.50 (m, 2H), 4.40 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.64-3.54 (m, 6H), 3.50-3.45 (m, 4H), 3.41-3.09 (m, 6H), 2.81-2.62 (m, 8H), 2.58 (s, 3H), 2.44-2.04 (m, 6H), 2.00-1.85 (m, 7H), 1.24 (s, 18H), 1.20 (s, 3H)；MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 1368.75。

【1168】 根據**實例1**之以上程序合成**表73**中之以下化合物。

表73.例示性STAT3降解劑之表徵資料

實例	I-#	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H NMR
2	**I-1**	[4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基膦酸	1251.7	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.16-7.09 (m, 3H), 7.05 (dt, *J* = 14.7, 7.1 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.15 (dd, *J* = 10.8, 3.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.65 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.59-4.55 (m, 1H), 4.54-4.42 (m, 4H), 4.36 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 3.65-3.52 (m, 1H), 3.48 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.28-3.11 (m, 2H), 3.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.63 (s, 2H), 2.56-2.50 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.29-2.16 (m, 7H), 2.14-1.98 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 4H), 1.19-1.06 (m, 3H), 1.04 (s, 9H)。

3	**I-2**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1480.9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 7.70-7.58 (m, 3H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43-7.31 (m, 4H), 7.31-7.20 (m, 3H), 7.17-7.00 (m, 5H), 6.87 (dd, J = 19.1, 7.7 Hz, 2H), 6.15-6.02 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.76 (ddd, J = 12.4, 5.0, 2.0 Hz, 2H), 5.68 (ddd, J = 12.3, 5.0, 1.8 Hz, 2H), 5.19 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.72-4.50 (m, 5H), 4.49-4.38 (m, 2H), 4.32 (dd, J = 15.0, 5.0 Hz, 1H), 4.01-3.89 (m, 2H), 3.83 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.43-3.26 (m, 3H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.63-2.47 (m, 8H), 2.33 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.28-2.16 (m, 3H), 2.14-2.00 (m, 3H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.80 (dq, J = 20.5, 6.5 Hz, 1H), 1.69-1.52 (m, 4H), 1.24-1.03 (m, 21H), 0.94 (s, 9H)。
4	**I-3**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丁基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1280.9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.65-7.53 (m, 4H), 7.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11-6.91 (m, 6H), 6.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.72-5.60 (m, 4H), 5.25-5.10 (m, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.62 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 4.41 (dd, J = 11.6, 8.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.59 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.55-3.46 (m, 3H), 3.43-3.24 (m, 3H), 3.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.97-2.71 (m, 5H), 2.63 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.58-2.48 (m, 3H), 2.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.23-1.94 (m, 5H), 1.86-1.58 (m, 8H), 1.24-1.04 (m, 20H)。

5	**I-4**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1438.9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 6H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.14-6.92 (m, 5H), 6.23-6.13 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.77 (dt, J = 12.5, 5.2 Hz, 2H), 5.68 (ddd, J = 12.5, 5.1, 1.4 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.72-4.58 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.58-4.46 (m, 3H), 4.44-4.30 (m, 3H), 4.00 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.69-3.57 (m, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.43 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.38-3.24 (m, 3H), 3.08 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.46 (ddd, J = 12.9, 8.0, 4.6 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.24 (s, 18H), 1.21-1.03 (m, 3H), 0.88 (s, 9H)。
6	**I-5**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]甲氧基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1296.9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68-7.50 (m, 4H), 7.26-7.12 (m, 3H), 7.07 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.06-6.95 (m, 3H), 6.97-6.89 (m, 3H), 6.87 (dd, J = 16.8, 8.4 Hz, 2H), 6.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.83-5.61 (m, 4H), 5.36-5.06 (m, 3H), 4.83 (dd, J = 24.2, 12.0 Hz, 1H), 4.62-4.52 (m, 3H), 4.36 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.75-3.64 (m, 3H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.48-3.17 (m, 4H), 3.17-3.02 (m, 2H), 2.97-2.70 (m, 3H), 2.68-2.53 (m, 5H), 2.37 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.26-2.13 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 2.01-1.74 (m, 3H), 1.24 (s, 18H), 1.22-1.14 (m, 4H)。

7	**I-6**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[5-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]戊基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1294.8	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.9, 4.6 Hz, 2H), 7.16-6.92 (m, 7H), 6.90-6.81 (m, 2H), 6.70 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.76 (dd, J = 12.5, 5.0 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 2H), 5.27-5.12 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.65-4.53 (m, 2H), 4.43 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.61-3.49 (m, 4H), 3.43-3.25 (m, 3H), 3.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.98-2.67 (m, 5H), 2.63-2.48 (m, 5H), 2.37 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.23-2.02 (m, 4H), 2.02-1.84 (m, 2H), 1.79 (dt, J = 13.4, 6.0 Hz, 1H), 1.63-1.51 (m, 3H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.24-1.04 (m, 21H)。
8	**I-7**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1465.6	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38-7.23 (m, 5H), 7.16-7.00 (m, 6H), 6.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.82-5.64 (m, 4H), 5.21 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.37 (dd, J = 14.5, 6.8 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.62-3.50 (m, 3H), 3.36-3.20 (m, 4H), 3.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.61-2.50 (m, 6H), 2.48 (s, 2H), 2.32 (s, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.11-1.93 (m, 6H), 1.89 (s, 3H), 1.86 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.25 (s, 18H), 1.24-1.05 (m, 3H), 0.96 (s, 9H)。

9	**I-8**	(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-l]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯啶-2-甲醯胺	1480.3	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H),7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13-7.07 (m, 3H), 7.06 (dt, J = 14.7, 7.0 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.75-5.53 (m, 4H), 5.16 (dd, J = 10.8, 3.3 Hz, 1H), 4.69-4.62 (m, 2H), 4.57 (t, J= 8.3 Hz, 2H), 4.54-4.45 (m, 3H), 4.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.59-3.45 (m, 2H), 3.25-2.98 (m, 3H), 2.63 (s, 1H), 2.56 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.33-2.20 (m, 7H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.65 (m, 6H), 1.23 (s, 18H), 1.20-06 (m, 3H), 1.04 (s, 9H)。
10	**I-9**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]乙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1310.9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.15-6.99 (m, 5H), 6.96 (td, J = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 14.0, 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.76 (dd, J = 12.5, 5.0 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 2H), 5.32-5.04 (m, 3H), 4.60 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 4.40 (dd, J = 11.4, 5.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.64-3.55 (m, 3H), 3.52-3.40 (m, 5H), 3.39-3.21 (m, 3H), 3.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.02-2.66 (m, 7H), 2.58-2.49 (m, 3H), 2.39 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.22-2.08 (m, 4H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.87 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.24-1.06 (m, 21H)。

12	**I-10**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1324.9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 7.8, 5.7 Hz, 2H), 7.12-6.93 (m, 5H), 6.92-6.82 (m, 2H), 6.74-6.64 (m, 1H), 6.21-6.13 (m, 1H), 6.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 12.5, 5.0 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 2H), 5.28-5.04 (m, 3H), 4.68-4.55 (m, 2H), 4.43 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.67 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.51-3.27 (m, 7H), 3.12 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.95-2.79 (m, 1H), 2.79-2.61 (m, 3H), 2.61-2.54 (m, 3H), 2.38 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.27-2.00 (m, 5H), 2.01-1.73 (m, 6H), 1.27-1.03 (m, 21H)。
13	**I-11**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1423.9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39-7.11 (m, 6H), 7.04-6.93 (m, 4H), 6.85 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.76 (dt, J = 12.4, 5.3 Hz, 2H), 5.67 (ddd, J = 12.4, 5.0, 3.4 Hz, 2H), 5.24-5.00 (m, 2H), 4.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.72-4.50 (m, 5H), 4.50-4.31 (m, 2H), 4.10 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 11.2, 3.7 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 6.5, 4.1 Hz, 1H), 3.45-3.20 (m, 3H), 3.16-3.01 (m, 2H), 2.63-2.41 (m, 7H), 2.42-2.28 (m, 2H), 2.18-1.94 (m, 4H), 1.94-1.67 (m, 2H), 1.24-1.04 (m, 21H), 1.02 (s, 9H)。

14	**I-12**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]乙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1451.9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42-7.30 (m, 5H), 7.25 (s, 1H), 7.14-7.06 (m, 4H), 7.05 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 6.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.76 (dt, J = 12.4, 5.3 Hz, 2H), 5.67 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 2H), 5.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.68 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 4.56-4.49 (m, 3H), 4.44-4.31 (m, 2H), 4.02 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.69-3.53 (m, 3H), 3.42-3.25 (m, 3H), 3.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.89 (dt, J = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 2.78 (dt, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.19-1.98 (m, 5H), 1.84-1.62 (m, 3H), 1.31-1.16 (m, 21H), 0.89 (s, 9H)。
15	**I-13**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1482.8	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 7.66 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42-7.30 (m, 4H), 7.29 (t, J = 3.9 Hz, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.15-6.98 (m, 4H), 6.93 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.76 (dt, J = 12.4, 5.1 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.5, 5.1 Hz, 2H), 5.21 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 2H), 4.69 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 4.56-4.47 (m, 3H), 4.45-4.30 (m, 2H), 4.05 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.73-3.51 (m, 4H), 3.34 (ddd, J = 15.8, 11.8, 6.2 Hz, 1H), 3.27-3.16 (m, 2H), 3.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.66-2.53 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.44-2.29 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 5H), 1.92 (dd, J = 7.3, 4.3 Hz, 1H), 1.80-1.66 (m, 1H), 1.24 (s, 18H), 1.19-1.06 (m, 3H), 0.97 (s, 9H)。

16	**I-14**	[4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基膦酸	1267.8	(400 MHz, CD_3OD) δ 9.02 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 4H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22-7.13 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.10-6.99 (m, 2H), 6.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 10.8, 3.3 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.68-4.51 (m, 3H), 4.48 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.06-3.92 (m, 3H), 3.90 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.60-3.43 (m, 5H), 3.27-3.11 (m, 1H), 2.75 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.11 (ddd, J = 13.4, 9.3, 4.3 Hz, 1H), 1.95 (s, 2H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.19-1.10 (m, 3H), 1.06 (s, 9H)。
17	**I-15**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[1-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2S)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-基]甲醯胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1760.4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.12-6.92 (m, 6H), 6.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.76 (dd, J = 12.5, 5.0 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 2H), 5.18 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.71-4.54 (m, 4H), 4.54-4.38 (m, 4H), 4.20 (ddt, J = 15.9, 10.0, 5.4 Hz, 2H), 4.06-3.84 (m, 4H), 3.83-3.71 (m, 2H), 3.69-3.66 (m, 3H), 3.65-3.58 (m, 10H), 3.57-3.51 (m, 3H), 3.49-3.26 (m, 5H), 3.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.62-2.56 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.37 (td, J = 10.6, 8.3, 4.7 Hz, 2H), 2.19-2.02 (m, 4H), 1.86-1.72 (m, 4H), 1.42-1.27 (m, 5H), 1.24-1.06 (m, 21H), 0.98 (s, 9H)。

18	**I-16**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[1-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-基]甲醯胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]-3,6,9,12-四氧雜十五烷-15-基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1716.5	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13-7.01 (m, 4H), 7.01-6.89 (m, 3H), 6.81 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.76 (ddd, J = 12.5, 5.0, 0.9 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 2H), 5.18 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.67 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.64-4.54 (m, 3H), 4.53-4.39 (m, 4H), 4.20 (tdd, J = 10.1, 8.0, 4.3 Hz, 2H), 4.05-3.85 (m, 4H), 3.83-3.71 (m, 2H), 3.75-3.59 (m, 9H), 3.62-3.53 (m, 3H), 3.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.41-3.28 (m, 3H), 3.19-3.07 (m, 1H), 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.62-2.55 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.37 (ddd, J = 12.8, 8.0, 4.5 Hz, 2H), 2.19-1.87 (m, 6H), 1.90-1.74 (m, 3H), 1.43-1.26 (m, 4H), 1.24-1.06 (m, 21H), 0.98 (s, 9H)。
19	**I-17**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-(2-[2-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-基]甲醯胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]乙氧基]乙氧基)乙氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1672.7	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.12-7.00 (m, 4H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.72-5.58 (m, 4H), 5.17 (dd, J = 8.2, 4.4 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.65-4.53 (m, 3H), 4.54-4.38 (m, 4H), 4.19 (tq, J = 10.5, 5.3 Hz, 2H), 3.97-3.87 (m, 4H), 3.85-3.51 (m, 10H), 3.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.34-3.22 (m, 3H), 3.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.70-2.48 (m, 8H), 2.44-2.26 (m, 3H), 2.13-2.02 (m, 4H), 1.99-1.72 (m, 4H), 1.52-1.39 (m, 4H), 1.24-1.05 (m, 21H), 0.97 (s, 9H)。

20	**I-18**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(2-[2-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-基]甲醯胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]乙氧基]乙氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1629	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (td, J = 6.8, 5.8, 2.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.12-6.94 (m, 6H), 6.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.19-6.10 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.76 (ddd, J = 12.5, 5.0, 1.4 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 2H), 5.17 (dd, J = 8.2, 4.5 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.73-4.54 (m, 5H), 4.55-4.38 (m, 4H), 4.30-4.10 (m, 2H), 4.04-3.88 (m, 5H), 3.83-3.55 (m, 4H), 3.46 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.41-3.26 (m, 3H), 3.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.45-2.27 (m, 3H), 2.20-1.99 (m, 5H), 2.00-1.72 (m, 4H), 1.42-1.25 (m, 4H), 1.24-1.03 (m, 21H), 0.97 (s, 9H)。
21	**I-19**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[2-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-基]甲醯胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]乙氧基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1585.2	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.11-7.01 (m, 5H), 6.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.76 (dd, J = 12.5, 5.0 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.4, 5.1 Hz, 2H), 5.25-5.03 (m, 2H), 4.72-4.60 (m, 4H), 4.53-4.37 (m, 4H), 4.20 (h, J = 6.4, 5.9 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.94-3.78 (m, 3H), 3.70-3.50 (m, 4H), 3.32-3.20 (m, 3H), 3.18-3.06 (m, 1H), 2.67 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 12.6 Hz, 6H), 2.43-2.25 (m, 3H), 2.19-1.98 (m, 5H), 1.95-1.86 (m, 3H), 1.82 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.39-1.27 (m, 3H), 1.24-1.03 (m, 21H), 0.95 (s, 9H)。

22	**I-20**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-基]甲醯胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1540.9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.25-7.13 (m, 3H), 7.12-6.99 (m, 5H), 6.96 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 6.15 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.80-5.71 (m, 2H), 5.67 (ddd, *J* = 12.4, 5.0, 1.6 Hz, 2H), 5.19 (dd, *J* = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.72 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 16.1, 10.3 Hz, 3H), 4.53-4.34 (m, 4H), 4.08-3.89 (m, 4H), 3.62 (dt, *J* = 10.3, 5.1 Hz, 2H), 3.42-3.23 (m, 4H), 3.17-3.04 (m, 1H), 2.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.63-2.54 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.47 (dd, *J* = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 2.37 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.20-1.89 (m, 8H), 1.80 (tt, *J* = 13.4, 6.4 Hz, 1H), 1.40-1.28 (m, 3H), 1.24 -1.03 (m, 21H), 0.94 (s, 9H)。
23	**I-21**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)丁基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1508.4	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 7.75 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.45-7.32 (m, 4H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.20-7.00 (m, 6H), 6.86 (dd, *J* = 15.9, 7.7 Hz, 2H), 6.11 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.76 (ddd, *J* = 12.4, 5.0, 3.2 Hz, 2H), 5.68 (ddd, *J* = 12.3, 5.0, 1.5 Hz, 2H), 5.21 (dd, *J* = 9.7, 2.8 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.68-4.53 (m, 4H), 4.48 (s, 1H), 4.44-4.29 (m, 2H), 4.03-3.81 (m, 5H), 3.59 (dt, *J* = 10.7, 6.1 Hz, 1H), 3.50 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.44-3.26 (m, 3H), 3.13 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.66-2.49 (m, 8H), 2.43-2.30 (m, 2H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.14-1.99 (m, 3H), 2.02-1.86 (m, 2H), 1.80 (dq, *J* = 13.9, 6.8 Hz, 1H), 1.73-1.56 (m, 5H), 1.24-1.01 (m, 21H), 0.96 (s, 9H)。

24	**I-22**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	$[(M/2+1)]^+$ = 748.9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 7.74 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36-7.22 (m, 4H), 7.15-7.08 (m, 3H), 7.07-7.01 (m, 3H), 6.97 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.76 (ddd, J = 12.4, 5.0, 3.4 Hz, 2H), 5.68 (ddd, J = 12.4, 5.0, 2.1 Hz, 2H), 5.20 (dd, J = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.61-4.55 (m, 4H), 4.52-4.38 (m, 2H), 4.31 (dd, J = 15.0, 5.0 Hz, 1H), 4.03-3.81 (m, 6H), 3.59 (dd, J = 6.4, 4.5 Hz, 1H), 3.55-3.48 (m, 3H), 3.46-3.26 (m, 3H), 3.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.65 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.59-2.53 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.33 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 2.24-2.04 (m, 3H), 2.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.90-1.81 (m, 4H), 1.79 (dq, J = 13.6, 7.0 Hz, 1H), 1.24-1.02 (m, 21H), 0.97 (s, 9H)。
25	**I-23**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[5-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-基]甲醯胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]戊基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1568.9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 11.9, 6.9 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (m, 4H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.87-6.80 (m, 2H), 6.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.76 (ddd, J = 12.5, 5.0, 1.6 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.3, 5.0 Hz, 2H), 5.18 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.73 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.64-4.33 (m, 7H), 3.98-3.76 (m, 4H), 3.69-3.55 (m, 2H), 3.41-3.26 (m, 3H), 3.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.60-2.54 (m, 3H), 2.53-2.44 (m, 4H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.19-2.00 (m, 4H), 1.95 (dd, J = 8.9, 5.4 Hz, 1H), 1.85-1.76 (m, 3H), 1.70 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.57-1.46 (m, 3H), 1.40-1.27 (m, 4H), 1.24-1.15 (m, 21H), 1.09 (dd, J = 15.4, 4.3 Hz, 1H), 0.96 (s, 9H)。

26	**I-24**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]乙氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1368.8	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.68-7.51 (m, 4H), 7.28-7.19 (m, 2H), 7.19-6.80 (m, 9H), 6.74-6.65 (m, 1H), 6.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.72-5.51 (m, 4H), 5.35-5.03 (m, 3H), 4.71-4.49 (m, 2H), 4.38 (dd, J = 11.8, 4.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.72-3.43 (m, 12H), 3.41-3.26 (m, 1H), 3.22-2.97 (m, 4H), 2.94-2.61 (m, 5H), 2.58-2.46 (m, 3H), 2.38 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.14-2.03 (m, 4H), 2.01-1.73 (m, 6H), 1.24 (s, 18H), 1.18 (s, 3H)。
27	**I-25**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[(6-[3-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]己基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1438.2	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.27-7.01 (m, 6H), 6.95-6.84 (m, 3H), 6.75 (dd, J = 42.7, 8.7 Hz, 2H), 6.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.76 (dd, J = 12.5, 5.0 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 2H), 5.18 (dt, J = 8.6, 4.6 Hz, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.60 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.04-3.91 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 6.5, 4.0 Hz, 1H), 3.46-3.32 (m, 13H), 3.25 (s, 3H), 3.18-2.97 (m, 2H), 2.90-2.59 (m, 6H), 2.57-2.45 (m, 3H), 2.42-1.74 (m, 12H), 1.68-1.54 (m, 4H), 1.41-1.27 (m, 4H), 1.24-1.03 (m, 22H)。
28	**I-26**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[4-[2-([[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[(1-氟環丙基)甲醯胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-4-羥基吡咯啶-2-基]甲醯胺基]甲基)-5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]丁基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	$[(M+23)]^+$ = 1576.3	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 7.77-7.42 (m, 4H), 7.45-6.69 (m, 12H), 6.09 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.71-5.58 (m, 4H), 5.16 (s, 2H), 4.75-4.24 (m, 8H), 3.93-3.78 (m, 4H), 3.70-3.01 (m, 7H), 2.83-2.44 (m, 8H), 2.43-2.24 (m, 3H), 2.24-2.01 (m, 4H), 2.00-1.89 (m, 3H), 1.23-1.13 (m, 28H), 0.91-0.83 (m, 10H)。

29	**I-27**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(1-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]-2,5,8,11-四氧雜三癸-13-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1614.9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 4H), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.16-7.06 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.91 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.76 (dd, J = 12.5, 5.0 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 2H), 5.23-5.12 (m, 2H), 4.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 2H), 4.52-4.45 (m, 3H), 4.44-4.31 (m, 2H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 3H), 3.67-3.58 (m, 15H), 3.33-3.22 (m, 3H), 3.12 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.55-2.46 (m, 4H), 2.37 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.18-2.03 (m, 4H), 1.93 (s, 1H), 1.78 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.24-1.05 (m, 23H), 0.97 (s, 9H)。
30	**I-28**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(6-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]己基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1508.0	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 7.72-7.47 (m, 4H), 7.43-7.30 (m, 5H), 7.27 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 7.18-7.02 (m, 5H), 6.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.33-5.93 (m, 3H), 5.72-5.59 (m, 4H), 5.26-5.05 (m, 2H), 4.82-4.26 (m, 8H), 4.14-3.89 (m, 2H), 3.73-3.44 (m, 3H), 3.34 (t, J = 11.2 Hz, 3H), 3.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.67-2.44 (m, 9H), 2.34 (s, 1H), 2.25-1.68 (m, 10H), 1.24-1.03 (m, 27H), 0.94 (s, 9H)。

31	**I-29**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-([5-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]戊基]氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1352.8	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.18-7.01 (m, 5H), 7.01-6.92 (m, 2H), 6.92-6.80 (m, 2H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.76 (dd, J = 12.5, 5.0 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 2H), 5.19-5.13 (m, 2H), 5.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 11.5, 8.4 Hz, 2H), 4.43 (dd, J = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.70-3.54 (m, 4H), 3.33 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.08-2.81 (m, 4H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.58-2.48 (m, 3H), 2.37 (s, 1H), 2.23-2.02 (m, 4H), 2.02-1.76 (m, 5H), 1.66-1.54 (m, 4H), 1.52 (q, J = 7.7 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.24 (s, 18H), 1.21-1.12 (m, 4H)。
32	**I-30**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(2-[2-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)乙氧基]乙氧基]乙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1570.5	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.49 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.46-7.34 (m, 4H), 7.31-7.22 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.14-7.03 (m, 4H), 6.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.75 (ddd, J = 12.5, 5.0, 1.4 Hz, 2H), 5.67 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 2H), 5.29 (s, 1H), 5.18 (dd, J = 8.8, 4.1 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.65-4.45 (m, 5H), 4.45-4.27 (m, 2H), 4.18-3.88 (m, 4H), 3.71 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.67-3.51 (m, 8H), 3.41-3.23 (m, 3H), 3.10 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.66-2.57 (m, 3H), 2.56-2.50 (m, 3H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 4H), 1.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.74 (q, J = 8.6, 6.5 Hz, 1H), 1.23 (s, 18H), 1.23-1.05 (m, 7H), 0.96 (s, 9H)。

33	**I-31**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[2-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)乙氧基]乙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1526.5	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 7.68-7.44 (m, 5H), 7.32-7.16 (m, 6H), 7.13-6.90 (m, 5H), 6.14 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 5.83-5.60 (m, 4H), 5.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.79-4.27 (m, 8H), 4.11-3.49 (m, 13H), 3.43-3.03 (m, 4H), 2.88 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.66-2.51 (m, 7H), 2.39-1.67 (m, 9H), 1.24-1.03 (m, 22H), 0.98 (s, 9H)。
34	**I-32**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(1-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]-2,5,8,11-四氧雜四癸-14-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	$[(M+23)]^+$ = 1649.8	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 7.79-7.43 (m, 5H), 7.26-7.18 (m, 4H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.06-6.98 (m, 4H), 6.90 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 5.71-5.58 (m, 5H), 5.18 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.70 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.64-4.47 (m, 6H), 4.45-4.30 (m, 3H), 3.98-3.83 (m, 5H), 3.59-3.43 (m, 6H), 3.38-3.20 (m, 6H), 3.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.73-2.40 (m, 9H), 2.35 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.19-1.70 (m, 12H), 1.23-1.02 (m, 21 H), 0.96 (s, 9H)。

35	**I-33**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[2-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)乙氧基]乙氧基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1584.9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 7.67-7.54 (m, 4H), 7.37-7.23 (m, 5H), 7.18-6.88 (m, 7H), 6.10 (d, J = 40.0 Hz, 2H), 5.72-5.63 (m, 4H), 5.16 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.66-4.48 (m, 5H), 4.46-4.33 (m, 2H), 4.07 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 4.02-3.92 (m, 3H), 3.71-3.56 (m, 10H), 3.47-3.31 (m, 5H), 3.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56-2.43 (m, 7H), 2.38 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.18-2.04 (m, 4H), 1.86-1.70 (m, 5H), 1.25-1.02 (m, 24H), 0.97 (s, 9H)。
36	**I-34**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)丁基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1510.9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.58-7.47 (m, 3H), 7.39-7.30 (m, 4H), 7.28 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.07-6.94 (m, 3H), 6.92 (dd, J = 15.7, 7.7 Hz, 2H), 6.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.80-5.65 (m, 4H), 5.23-5.10 (m, 2H), 4.72 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.65-4.50 (m, 5H), 4.38 (dd, J = 13.8, 5.6 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.83 (q, J = 15.3 Hz, 2H), 3.69-3.54 (m, 2H), 3.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.32-3.21 (m, 3H), 3.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.64-2.42 (m, 10H), 2.07-1.83 (m, 6H), 1.79-1.57 (m, 5H), 1.24-1.03 (m, 21H), 0.97 (s, 9H)。

37	**I-35**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1497	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57-7.48 (m, 3H), 7.35 (s, 4H), 7.30-7.21 (m, 4H), 7.17-7.00 (m, 6H), 6.91 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 65.0 Hz, 2H), 5.80-5.63 (m, 4H), 5.33-5.10 (m, 2H), 4.72 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.64-4.49 (m, 5H), 4.45-4.30 (m, 2H), 3.99-3.88 (m, 4H), 3.83 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 11.1, 3.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.66 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.58-2.55 (m, 3H), 2.43 (s, 1H), 2.36 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.20-2.10 (m, 4H), 2.02 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 1.95-1.86 (m, 3H), 1.76 (s, 2H), 1.24-1.03 (m, 21H), 0.98 (s, 9H), 0.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H)。
38	**I-36**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-([5-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]戊基]氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1352.8	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58-7.43 (m, 4H), 7.25 (dd, J = 7.8, 3.5 Hz, 2H), 7.16-6.96 (m, 6H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.28-6.00 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 12.5, 5.0 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.25-5.09 (m, 2H), 4.59 (dd, J = 11.5, 4.7 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.39-3.20 (m, 10H), 3.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.95-2.77 (m, 2H), 2.76-2.62 (m, 5H), 2.58 (s, 3H), 2.38 (s, 1H), 2.14-2.02 (m, 4H), 1.95 (s, 1H), 1.85-1.73 (m, 3H), 1.62-1.50 (m, 4H), 1.43 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 1.24 (s, 18H), 1.21-1.16 (m, 3H)。

39	**I-37**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲氧基)乙氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1539.9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 4H), 7.28 (s, 2H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.12-6.98 (m, 4H), 6.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.76 (ddd, J = 12.5, 5.0, 2.2 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 2H), 5.20 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.71 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.54-4.46 (m, 3H), 4.41 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 15.0, 5.3 Hz, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.97-3.86 (m, 3H), 3.69-3.55 (m, 7H), 3.46 (q, J = 6.5, 5.2 Hz, 2H), 3.38-3.28 (m, 3H), 3.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.52-2.46 (m, 4H), 2.37 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.10-1.92 (m, 4H), 1.88-1.81 (m, 3H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.24-1.03 (m, 21H), 0.97 (s, 9H)。
40	**I-38**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(5-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]戊基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1352.8	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.17-7.00 (m, 6H), 6.96 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (q, J = 8.3, 7.4 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.25-6.17 (m, 1H), 6.17-6.03 (m, 1H), 5.76 (dd, J = 12.5, 5.1 Hz, 2H), 5.67 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 2H), 5.34-5.08 (m, 3H), 4.61 (dd, J = 10.3, 5.9 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 17.8, 11.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.66-3.52 (m, 4H), 3.48-3.26 (m, 6H), 3.25-3.18 (m, 1H), 3.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.95 (td, J = 14.4, 11.6, 7.2 Hz, 2H), 2.90-2.69 (m, 3H), 2.60 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.37 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.23-2.02 (m, 4H), 2.01-1.71 (m, 4H), 1.61-1.46 (m, 5H), 1.38-1.27 (m, 3H), 1.24 (s, 18H), 1.21-1.12 (m, 4H)。

41	**I-39**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(2-[3-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]乙氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1382.9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-7.44 (m, 4H), 7.33-6.76 (m, 10H), 6.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.71-5.58 (m, 4H), 5.19 (dq, J = 13.9, 7.2, 6.7 Hz, 2H), 4.98 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.78-3.41 (m, 12H), 3.43-3.17 (m, 6H), 3.17-2.91 (m, 4H), 2.92-2.51 (m, 7H), 2.47-1.68 (m, 12H), 1.27-1.03 (m, 21H)。
42	**I-40**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(3-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]丙氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1383	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72-7.50 (m, 4H), 7.28-7.19 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 2H), 7.10-6.82 (m, 7H), 6.74-6.67 (m, 1H), 6.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.72-5.55 (m, 4H), 5.31-5.04 (m, 3H), 4.68-4.34 (m, 3H), 3.97 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.62-3.48 (m, 7H), 3.46-2.62 (m, 13H), 2.58 (s, 3H), 2.38 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.27-2.01 (m, 4H), 1.89-1.51 (m, 8H), 1.24 (s, 18H), 1.18 (s, 3H)。
43	**I-41**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(4-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]丁氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1396.9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.67-7.49 (m, 4H), 7.35-7.13 (m, 4H), 7.11-6.65 (m, 9H), 6.22-6.01 (m, 3H), 5.72-5.41 (m, 4H), 5.32-5.02 (m, 3H), 4.66-4.35 (m, 4H), 3.68-3.55 (m, 6H), 3.52-2.54 (m, 21H), 2.46-1.80 (m, 12H), 1.24-1.03 (m, 21H)。

44	**I-42**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1412.9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61-7.41 (m, 4H), 7.21 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.16-7.00 (m, 5H), 6.92-6.84 (m, 3H), 6.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.27-5.94 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 12.5, 5.0 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.3, 5.0 Hz, 2H), 5.17-5.01 (m, 3H), 4.56 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.73-3.58 (m, 10H), 3.53-3.49 (m, 3H), 3.48 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.21-3.07 (m, 2H), 3.01 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.95-2.72 (m, 3H), 2.65 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.61-2.52 (m, 3H), 2.38 (s, 1H), 2.16-1.91 (m, 5H), 1.89-1.53 (m, 7H), 1.24-1.03 (m, 21H)。
45	**I-43**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[(5-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]戊基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1410.9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.72-7.40 (m, 4H), 7.28-7.19 (m, 2H), 6.99-6.72 (m, 9H), 6.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.76 (dd, J = 12.5, 5.0 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 2H), 5.37-5.03 (m, 3H), 4.71-4.49 (m, 2H), 4.40 (dd, J = 11.7, 3.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.63-3.51 (m, 1H), 3.52-3.25 (m, 10H), 3.24-3.07 (m, 2H), 3.06-2.70 (m, 5H), 2.65 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.37 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.25-2.01 (m, 5H), 1.99-1.72 (m, 6H), 1.62-1.51 (m, 3H), 1.48 (s, 2H), 1.24 (s, 18H), 1.19 (s, 3H)。
46	**I-44**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丙氧基]己基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1424.9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25-7.17 (m, 5H), 7.15-7.12 (m, 5H), 7.11-6.93 (m, 5H), 6.93-6.79 (m, 2H), 6.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.23-6.05 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 12.5, 5.0 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 2H), 5.41-5.05 (m, 3H), 4.68-4.50 (m, 2H), 4.41 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.44-3.35 (m, 7H), 3.30-3.18 (m, 3H), 3.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.07-2.96 (m, 2H), 2.95-2.69 (m, 3H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.43-2.01 (m, 6H), 1.86-1.51 (m, 5H), 1.42-1.28 (m, 4H), 1.24-1.02 (m, 20H)。

47	**I-45**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[(7-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]庚基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1438.9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.8, 3.9 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 7.7, 5.0 Hz, 2H), 7.06-6.92 (m, 4H), 6.88-6.77 (m, 3H), 6.74 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.76 (dd, J = 12.5, 5.0 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.3, 5.0 Hz, 2H), 5.20-5.01 (m, 3H), 4.66-4.51 (m, 3H), 4.42 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.42-3.18 (m, 14H), 3.12 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.97-2.79 (m, 3H), 2.74-2.68 (m, 3H), 2.65 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.36 (s, 1H), 2.22 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.87-1.54 (m, 6H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.24-1.03 (m, 21H)。
48	**I-46**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(4-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]丁氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1396.8	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.69-7.52 (m, 4H), 7.12-6.93 (m, 6H), 6.81-6.51 (m, 4H), 6.11 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.73-5.43 (m, 4H), 5.21 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.42 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.55-3.18 (m, 15H), 3.13 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.97-2.55 (m, 10H), 2.45-1.75 (m, 15H), 1.25-1.04 (m, 22H)。
49	**I-47**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[(5-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]戊基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1411	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.73-7.46 (m, 4H), 7.24 (dd, J = 7.8, 5.9 Hz, 2H), 7.18-6.99 (m, 6H), 6.93-6.83 (m, 3H), 6.73 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 6.26-6.04 (m, 2H), 5.72-5.61 (m, 4H), 5.45-5.09 (m, 3H), 4.71-4.50 (m, 2H), 4.41 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.11-3.89 (m, J = 5.8 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.52-3.18 (m, 14H), 3.11 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.95-2.78 (m, 2H), 2.78-2.60 (m, 5H), 2.57-2.42 (m, 3H), 2.36 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.24-2.03 (m, 5H), 2.00-1.71 (m, 6H), 1.63-1.50 (m, 4H), 1.48 (tt, J = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 1.22-1.01 (m, 20H)。

50	**I-48**	[4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙醯胺基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基膦酸	1211.7	(400 MHz, D_2O) δ 7.49-7.32 (m, 4H), 7.17-6.10 (m, 11H), 4.99-4.75 (m, 2H), 4.24-4.03 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.65-2.75 (m, 16H), 2.81-2.52 (m, 4H), 2.52-1.29 (m, 20H), 0.97 (s, 3H)。
51	**I-49**	([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[2-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]乙醯胺基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基)膦酸	1241.9	(400 MHz, D_2O) δ 7.58-7.45 (m, 4H), 7.06-6.74 (m, 10H), 6.21 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.14-5.10 (m, 1H), 5.01-4.90 (m, 1H), 4.47-4.36 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65-3.47 (m, 6H), 3.46 (s, 2H), 3.37-3.28 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.42-2.32 (m, 2H), 2.34-2.22 (m, 3H), 2.15 (s, 2H), 2.04 (s, 2H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.86-1.58 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 3H), 1.20 (s, 1H), 1.08-1.04 (m, 2H), 1.03-0.96 (m, 3H)。
52	**I-50**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(5-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]戊基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1353.9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (dd, J = 10.7, 5.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 7.8, 3.2 Hz, 2H), 7.06-6.96 (m, 4H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 3H), 6.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.76 (dd, J = 12.5, 5.0 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 2H), 5.23 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.54 (dd, J = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 11.5, 5.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.46-3.33 (m, 8H), 3.30 (s, 2H), 3.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.80-2.64 (m, 3H), 2.62-2.50 (m, 5H), 2.37 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.15-2.02 (m, 6H), 1.99-1.83 (m, 3H), 1.60-1.46 (m, 4H), 1.41 (q, J = 7.6, 7.1 Hz, 2H), 1.24 (s, 18H), 1.19-1.09 (m, 3H)。

53	**I-51**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[(6-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]己基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1425	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74-7.50 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.19-6.95 (m, 6H), 6.94-6.80 (m, 3H), 6.74 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.76 (dd, J = 12.5, 5.0 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 2H), 5.29-5.07 (m, 3H), 4.60 (td, J = 11.2, 10.3, 5.0 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.49-3.21 (m, 14H), 3.12 (dt, J = 17.6, 4.6 Hz, 1H), 2.96-2.61 (m, 7H), 2.58 (s, 3H), 2.38 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.27-2.02 (m, 5H), 1.86-1.52 (m, 8H), 1.42-1.30 (m, 5H), 1.24-1.01 (m, 21H)。
54	**I-52**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[(8-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]辛基)氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1452.7	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 7.9, 2.8 Hz, 2H), 7.07-6.93 (m, 4H), 6.88-6.78 (m, 3H), 6.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.76 (dd, J = 12.5, 5.0 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 2H), 5.23-5.03 (m, 3H), 4.66-4.52 (m, 2H), 4.42 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.48-3.20 (m, 14H), 3.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.97-2.80 (m, 2H), 2.69-2.59 (m, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.37 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.08-1.91 (m, 3H), 1.87-1.70 (m, 6H), 1.66-1.50 (m, 4H), 1.35-1.27 (m, 8H), 1.24-1.01 (m, 20H)。
55	**I-53**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(3-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]丙氧基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1382.7	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.16-6.92 (m, 6H), 6.88-6.76 (m, 3H), 6.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.76 (dd, J = 12.5, 5.0 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 2H), 5.20-5.01 (m, 3H), 4.59 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.65-5.51 (m, 5H), 3.49-3.21 (m, 10H), 3.13 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.70-2.61 (m, 5H), 2.58 (s, 3H), 2.38 (s, 1H), 2.11 (s, 4H), 1.98-1.72 (m, 8H), 1.27-1.03 (m, 21H)。

56	**I-55**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1412.8	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.09-6.61 (m, 6H), 6.88-6.75 (m, 3H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.76 (dd, J = 12.5, 5.0 Hz, 2H), 5.68 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 2H), 5.20-5.02 (m, 3H), 4.66-4.52 (m, 2H), 4.41 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.06 (h, J = 6.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.76-3.69 (m, 4H), 3.65-3.52 (m, 5H), 3.49-3.43 (m, 4H), 3.42-3.20 (m, 6H), 3.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.69-2.60 (m, 5H), 2.58 (s, 3H), 2.38 (s, 1H), 2.17-2.03 (m, 4H), 2.00-1.73 (m, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 1.28 (s, 2H), 1.24-1.02 (m, 20H)。
57	**I-56**	[4-[(1*E*)-1-[[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙醯胺基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-1-側氧基己-2-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基膦酸	1192.7	(400 MHz, D_2O) δ 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.18 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.35-4.03 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.60-3.52 (m, 5H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.19 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 3.10 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.84-2.67 (m, 2H), 2.57 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.48 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.40 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.76 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.70-1.61 (m, 6H), 1.56-1.42 (m, 2H), 1.31-1.13 (m, 4H), 1.03 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.75 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.58-0.41 (m, 2H)。

58	**I-57**	[4-[(1*E*)-1-[[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[2-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]乙醯胺基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-1-側氧基己-2-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基膦酸	1235.8	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.07-6.93 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 5.31-5.30 (m, 1H), 4.58-4.44 (m, 4H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.69-3.62 (m, 6H), 3.60 -3.58 (m, 2H), 3.55-3.46 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.86-2.71 (m, 4H), 2.60 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.52-2.49 (m, 3H), 2.34-2.23 (m, 2H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 3H), 1.79-1.73 (m, 4H), 1.71-1.54 (m, 2H), 1.43-1.35 (m, 4H), 1.20-1.15 (m, 3H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 0.67 (q, J = 7.8 Hz, 1H)。
59	**I-58**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙醯胺基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-1-側氧基己-2-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1421.1	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 4H), 7.15-7.10 (m, 3H), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92-6.83 (m, 2H), 6.85-6.75 (m, 2H), 6.69-6.65 (m, 1H), 6.51-6.47 (m, 1H), 6.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.81-5.72 (m, 2H), 5.68-5.41 (m, 2H), 5.31-5.12 (m, 1H), 4.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.30-4.27 (m, 2H), 4.11-4.02 (m, 3H), 3.98 (s, 1H), 3.78 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.54-3.46 (m, 3H), 3.35-3.28 (m, 5H), 2.88 (d, J = 20.3 Hz, 2H), 2.73-2.68 (m, 3H), 2.63-2.55 (m, 4H), 2.48-2.35 (m, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.10-1.89 (m, 7H), 1.83 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.38-1.29 (m, 4H), 1.24-1.20 (m, 22H), 1.19-1.13 (m, 3H), 1.06 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 0.91-0.86 (m, 3H), 0.67 (s, 1H)。

60	**I-59**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[2-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]乙醯胺基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-1-側氧基己-2-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1463.9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23-7.08 (m, 4H), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.86-6.82 (m, 3H), 6.80-6.72 (m, 1H), 6.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.32-6.30 (m, 1H), 6.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.80-5.71 (m, 2H), 5.68-5.55 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.23 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.13-3.91 (m, 5H), 3.78 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 4H), 3.32 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.97-2.78 (m, 2H), 2.78-2.52 (m, 8H), 2.51-2.02 (m, 6H), 1.87-1.45 (m, 8H), 1.37-1.28 (m, 5H), 1.23-1.16 (m, 23H)。
61	**I-60**	2,2-二甲基丙酸[[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[16-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]-4,7,10,13-四氧雜十六烷-1-基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基)([[(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基])磷醯基]氧基]甲酯	1456.7	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.12-7.05 (m, 3H), 7.04-6.97 (m, 4H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.81-5.66 (m, 4H), 5.31 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.53-4.43 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.76-3.63 (m, 8H), 3.61-3.53 (m, 5H), 3.51-3.44 (m, 5H), 3.40 (s, 3H), 3.25-3.12 (m, 2H), 3.04-2.87 (m, 2H), 2.77-2.67 (m, 4H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.36-2.22 (m, 4H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.99 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.86-1.72 (m, 4H), 1.68 (s, 1H), 1.23-1.01 (m, 21H)。

62	**I-61**	2,2-二甲基丙酸[[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙醯胺基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基)([[(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基])磷醯基]氧基]甲酯	1337.7	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.10-7.07 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 6H), 6.41 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.75-5.34 (m, 4H), 5.29-5.22 (m, 1H), 5.18-5.16 (m, 1H), 4.66 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.57-4.44 (m, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.60-3.46 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 4H), 3.07-2.97 (m, 3H), 2.85 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 6H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.34-2.19 (m, 4H), 1.98 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.64-1.59 (m, 3H), 1.23-1.15 (m, 22H)。
63	**I-62**	([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙醯胺基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基)膦酸	1109.5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.08-6.96 (m, 7H), 6.37 (s, 1H), 5.28-5.10 (m, 4H), 4.50 (s, 3H), 4.02 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.23-3.10 (m, 4H), 3.05-2.97 (m, 3H), 2.86 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.58-2.50 (m, 6H), 2.33-1.88 (m, 9H), 1.72-1.57 (m, 3H), 1.30-1.21 (m, 3H)。
64	**I-63**	([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[15-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]-3,6,9,12-四氧雜十五烷醯胺基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基)膦酸	1285.6	(400 MHz, D_2O) δ 7.62-7.41 (m, 4H), 7.04-6.67 (m, 10H), 6.21 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.24-4.03 (m, 3H), 3.85 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 3.62-3.33 (m, 13H), 3.13-2.96 (m, 10H), 2.67-2.58 (m, 3H), 2.56-2.26 (m, 8H), 2.26-1.42 (m, 11H), 0.99-0.92 (m, 3H)。

65	**I-64**	2,2-二甲基丙酸[[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙醯胺基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基)([[(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基])磷醯基]氧基]甲酯	1425.7	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.70-7.54 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.03-6.95 (m, 3H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.41-6.34 (m, 1H), 5.80-5.52 (m, 3H), 5.34-5.25 (m, 1H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.63 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.52-4.40 (m, 2H), 4.02-3.87 (m, 4H), 3.68-3.63 (m, 2H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.59-3.36 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.30-3.08 (m, 3H), 3.01-2.83 (m, 2H), 2.83-2.67 (m, 4H), 2.58 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.53-2.42 (m, 3H), 2.32-2.17 (m, 4H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.99-1.74 (m, 5H), 1.67 (s, 1H), 1.32-1.23 (m, 4H), 1.21 (s, 18H)。
66	**I-65**	([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙醯胺基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基)膦酸	1153.7	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.09-6.96 (m, 5H), 6.37 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.01 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.27 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.24-3.13 (m, 2H), 2.97 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.79-2.68 (m, 3H), 2.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.53-2.46 (m, 3H), 2.38-2.11 (m, 5H), 2.03-1.93 (m, 3H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.19-1.03 (m, 4H)。
67	**I-66**	([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[3-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙醯胺基]丙基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基)膦酸	1197.6	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 2H), 7.14-7.06 (m, 3H), 7.05-6.98 (m, 4H), 6.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.39-6.34 (m, 1H), 5.39-5.25 (m, 1H), 5.13 (dt, J = 10.9, 3.6 Hz, 1H), 4.67-4.55 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.01 (m, 3H), 3.73-3.62 (m, 4H), 3.60-3.39 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.31-3.10 (m, 4H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.86-2.67 (m, 4H), 2.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.52 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 2.37-2.09 (m, 3H), 2.04-1.85 (m, 3H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 1H), 1.29 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.22-1.12 (m, 3H)。

68	**I-67**	[4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[2-[2-(2-[3-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]乙醯胺基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基膦酸	1255.7	(400 MHz, D_2O) δ 7.71-7.29 (m, 4H), 7.11-6.15 (m, 11H), 4.99-4.85 (m, 2H), 4.24-4.13 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.66-3.28 (m, 9H), 3.28-2.83 (m, 12H), 2.83-2.55 (m, 4H), 2.53-1.40 (m, 19H), 0.97 (s, 3H)。
69	**I-68**	2,2-二甲基丙酸[[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙醯胺基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基)([[(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基])磷醯基]氧基]甲酯	1381.7	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.18-7.08 (m, 3H), 7.08-6.93 (m, 5H), 6.41 (s, 1H), 5.75-5.63 (m, 4H), 5.31 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.55-4.43 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.61-3.51 (m, 3H), 3.44 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.27 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.24-3.10 (m, 2H), 3.00 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.84-2.70 (m, 4H), 2.62 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 2.26-2.19 (m, 4H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 3H), 1.82 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.69 (q, J = 9.3, 5.0 Hz, 1H), 1.24-1.13 (m, 20H)。
70	**I-69**	2,2-二甲基丙酸[[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[2-[2-(2-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]乙氧基)乙氧基]乙醯胺基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基)([[(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基])磷醯基]氧基]甲酯	1470.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 3H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 3H), 7.13-6.93 (m, 7H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.77-5.65 (m, 4H), 5.33-5.28 (m, 1H), 5.13-5.05 (m, 1H), 4.48 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.44-4.34 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.63-3.54 (m, 6H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.47-3.36 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.23-3.01 (m, 4H), 2.86-2.83 (m, 2H), 2.77-2.56 (m, 5H), 2.57-2.50 (m, 3H), 2.17-1.93 (m, 5H), 1.86-1.64 (m, 5H), 1.56 (s, 1H), 1.28-1.18 (m, 2H), 1.15 (s, 18H), 1.11 (s, 1H), 1.07 (s, 3H)。

71	**I-70**	2,2-二甲基丙酸[[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[15-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]-3,6,9,12-四氧雜十五烷醯胺基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基)([[(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基])磷醯基]氧基]甲酯	1514.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.22-6.95 (m, 10H), 6.86-6.84 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.71-5.66 (m, 4H), 5.34-5.30 (m, 1H), 5.09 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.48-4.46 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.58-3.50 (m, 10H), 3.49-3.41 (m, 4H), 3.39 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 3.12-3.07 (m, 4H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.77-2.60 (m, 4H), 2.55-2.48 (m, 5H), 2.12-1.97 (m, 6H), 1.77-1.69 (m, 5H), 1.56 (s, 1H), 1.24 (s, 18H), 1.08 (s, 3H)。
72	**I-71**	2,2-二甲基丙酸[([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基([(2,2-二甲基丙醯基)氧基]甲氧基)磷醯基)氧基]甲酯	1494.9	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43-7.30 (m, 5H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.06-6.90 (m, 6H), 6.88 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.82-5.61 (m, 4H), 5.33-5.10 (m, 2H), 4.68 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.64-4.44 (m, 5H), 4.43-4.28 (m, 2H), 4.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.60-3.50 (m, 3H), 3.32-3.21 (m, 3H), 3.09 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.63-2.27 (m, 10H), 2.21-1.68 (m, 8H), 1.56-1.40 (m, 4H), 1.23-1.04 (m, 23H), 0.93 (s, 9H)。
73	**I-80**	[4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]甲基膦酸二銨	1215.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.58 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.42-7.35 (m, 8H), 7.21-7.15 (m, 6H), 7.11-7.05 (m, 3H), 7.06-6.90 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.25-4.99 (m, 2H), 4.63-4.14 (m, 8H), 3.91-3.74 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.89-2.76 (m, 2H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.20-1.85 (m, 6H), 1.83-172 (s, 1H), 1.68-1.40 (m, 7H), 1.06 (m, 3H), 0.96 (s, 9H)。

74	**I-82**	(2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-基)甲基膦酸二銨	1214.7	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.51-7.35 (m, 5H), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.16-7.07 (m, 5H), 7.06-7.01 (m, 1H), 5.18-5.14 (m, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.53-4.46 (m, 3H), 4.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.91 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.66-3.53 (m, 1H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.17-3.14 (m, 1H), 3.12-2.99 (m, 2H), 2.62-2.55(m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.40-2.15 (m, 7H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.75-1.57 (m, 5H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H)。
75	**I-83**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1229.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.59 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.98-7.86 (m, 4H), 7.47-7.34 (m, 4H), 7.25-7.13 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 4H), 7.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.13-5.07 (m, 2H), 4.71-4.60 (m, 1H), 4.55 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.47-4.32 (m, 4H), 4.26-4.23 (m, 2H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.51-3.39 (m, 2H), 3.26-3.04 (m, 2H), 2.88 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.37-1.94 (m, 6H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.61-1.41 (m, 6H), 1.08-1.02 (m, 3H), 0.94 (s, 9H)。
76	**I-84**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丁基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1029.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98-7.86 (m, 2H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 3H), 7.14-7.04 (m, 4H), 7.04-6.93 (m, 3H), 6.88-6.80 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.35-5.27 (m, 1H), 5.16-5.08 (m, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.26-2.99 (m, 2H), 2.98-2.80 (m, 2H), 2.76-2.53 (m, 7H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.13-1.96 (m, 3H), 1.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.66-1.47 (m, 5H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

77	**I-85**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[2-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1243.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (s, 1H), 9.03-8.90 (m, 2H), 8.64-8.51 (m, 1H), 7.98-7.83 (m, 3H), 7.52-7.31 (m, 6H), 7.29-6.86 (m, 9H), 6.71 (s, 1H), 5.14-5.04 (m, 2H), 4.72-4.13 (m, 9H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.66 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.56-3.43 (m, 2H), 3.23-3.04 (m, 2H), 2.89 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35-1.96 (m, 7H), 1.93-1.70 (m, 2H), 1.62-1.42 (m, 5H), 1.33-1.21 (m, 3H), 1.14-1.05 (m, 3H), 0.93 (s, 9H)。
78	**I-86**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊-1-炔-1-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1238.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (s, 1H), 9.09-8.77 (m, 3H), 8.57 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.01-7.86 (m, 3H), 7.46-7.35 (m, 7H), 7.35-7.21 (m, 5H), 7.18 (s, 2H), 7.08 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.11 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.71-4.63 (m, 1H), 4.56 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 4H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 3.85-3.63 (m, 2H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.30-3.07 (m, 2H), 2.84 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.45-2.38 (m, 5H), 2.37-2.15 (m, 4H), 2.12-1.97 (m, 3H), 1.92 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.87-1.70 (m, 3H), 1.61-1.49 (m, 1H), 1.12-1.04 (m, 3H), 0.95 (s, 9H)。
79	**I-87**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[6-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]乙基)萘-2-基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1251.3	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.13-8.01 (m, 2H), 7.80-7.68 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.55-7.38 (m, 6H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04-6.88 (m, 2H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.73-4.43 (m, 6H), 4.40-4.27 (m, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.52-3.37 (m, 1H), 3.27-3.13 (m, 2H), 3.07 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.78-2.57 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.45-2.17 (m, 4H), 2.14-1.98 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)。

80	**I-88**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[5-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]戊醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1113.3	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13-11.98 (m, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.85-8.70 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.28-8.16 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.37-7.19 (m, 11H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 6.82-6.76 (m, 1H), 6.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.42-5.31 (m, 1H), 5.03-4.86 (m, 1H), 4.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.41-4.32 (m, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.96 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.01-2.85 (m, 3H), 2.83-2.55 (m, 3H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.23-2.04 (m, 3H), 2.05-1.94 (m, 4H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.84-1.58 (m, 7H)。
81	**I-89**	[4-[(1*E*)-1-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[8-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3*H*-異吲哚-4-基]辛-7-炔醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]甲基膦酸二銨	1123.6	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41-7.21 (m, 14H), 6.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.29-5.08 (m, 3H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.60-4.33 (m, 4H), 4.19-4.10 (m, 1H), 3.76 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 3.68-3.40 (m, 4H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.96-2.73 (m, 2H), 2.63-2.31 (m, 7H), 2.30-2.10 (m, 3H), 2.08-1.81 (m, 4H), 1.82-1.63 (m, 5H), 1.62-1.48 (m, 2H)。
82	**I-90**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1255.4	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 8.99 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 8.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.99-7.88 (m, 3H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 4H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.14-7.08 (s, 4H), 7.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.12 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 4.72-4.66 (s, 1H), 4.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.42-4.33 (m, 4H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.68-3.62 (m, 2H), 2.89 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.37-3.30 (s, 2H), 2.29-1.94 (m, 7H), 1.88-1.68 (m, 2H), 1.61-1.44 (m, 5H), 1.28-1.18 (m, 4H), 1.16-1.05 (m, 4H), 0.94 (s, 9H)。

83	**I-91**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[8-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]辛醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1155.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28-11.94 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.86-8.69 (m, 2H), 8.49-8.39 (m, 1H), 8.26-8.14 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 1H), 7.38-7.20 (m, 11H), 6.98-6.90 (m, 2H), 6.90-6.68 (m, 2H), 6.14-6.06 (m, 1H), 5.40-5.31 (m, 1H), 5.03-4.85 (m, 1H), 4.51-4.15 (m, 4H), 4.07-3.60 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.35-3.21 (m, 2H), 2.96-2.81 (m, 3H), 2.78-2.57 (m, 3H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.23-2.04 (m, 3H), 2.04-1.87 (m, 3H), 1.87-1.68 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 6H), 1.42-1.30 (m, 6H)。
84	**I-92**	三氟乙酸; [4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基膦酸	1278.9	(400 MHz, CD_3OD) δ 9.07 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.64 (q, J = 8.5 Hz, 4H), 7.41 (q, J = 8.1 Hz, 4H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.17-7.11 (m, 3H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.16 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 16.7 Hz, 2H), 4.60-4.44 (m, 4H), 4.05 -3.97 (m, 1H), 3.91 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.49 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.42-2.14 (m, 6H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 5H), 1.43-1.27 (m, 5H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H)。
85	**I-93**	[4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基膦酸二銨	1265.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 7.62-7.58 (m, 4H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18-7.03 (m, 11H), 6.70 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.18-5.05 (m, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 4.60-4.33 (m, 5H), 4.28 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 2H), 3.22-3.00 (m, 2H), 2.87 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.24-1.94 (m, 6H), 1.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.60-1.48 (m, 5H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)。

86	**I-94**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1243.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.90 (s, 1H), 9.01-8.97 (m, 3H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.00-7.79 (m, 3H), 7.50-7.31 (m, 6H), 7.16-6.98 (m, 9H), 6.70 (s, 1H), 5.12 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.48-4.36 (m, 3H), 4.32-4.18 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.30-3.07 (m, 2H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.48-2.43 (m, 4H), 2.36-2.20 (m, 4H), 2.20-1.96 (m, 5H), 1.84-1.68 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 6H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)。
87	**I-95**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1228.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.89 (s, 1H), 9.10-8.85 (m, 2H), 8.65-8.50 (m, 1H), 7.98-7.85 (m, 2H), 7.76-7.66 (m, 1H), 7.46-7.32 (m, 6H), 7.22-6.94 (m, 7H), 6.72 (s, 1H), 5.16-5.06 (m, 1H), 4.74-4.63 (m, 1H), 4.55 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.46-4.38 (m, 5H), 4.23 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.72-3.59 (m, 2H), 3.55-3.30 (m, 2H), 3.01-2.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.34-1.97 (m, 5H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.69 -1.33 (m, 7H), 1.24 (s, 3H), 1.17-1.03 (m, 9H), 1.02-0.74 (m, 3H)。
88	**I-96**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁-1-炔-1-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1224.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (s, 1H), 9.09-8.77 (m, 2H), 8.57 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.01-7.86 (m, 1H), 7.46-7.35 (m, 5H), 7.35-7.21 (m, 5H), 7.20-6.95 (m, 2H), 6.99 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.11 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.71-4.63 (m, 1H), 4.56 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 5H), 4.27-4.20 (m, 1H), 3.78-3.63 (m, 2H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.18-3.07 (m, 2H), 2.84 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.37- 2.15 (m, 2H), 2.12 -1.97 (m, 4H), 1.92 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.87-1.70 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 1H), 1.26-1.21 (m, 5H), 1.12-1.04 (m, 3H), 0.95 (s, 9H)。

89	**I-97**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[8-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]辛醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1156.1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13-12.01 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.87-8.67 (m, 2H), 8.44 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.26-8.17 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.37-7.22 (m, 11H), 7.03-6.96 (m, 2H), 6.87-6.72 (m, 2H), 6.13-6.06 (m, 1H), 5.37-5.25 (m, 1H), 5.02-4.85 (m, 1H), 4.52-4.14 (m, 3H), 4.13-3.64 (m, 2H), 3.35-3.27 (m, 6H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.77-2.54 (m, 5H), 2.48-2.29 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 3H), 2.04-1.86 (m, 4H), 1.86-1.69 (m, 3H), 1.69-.47 (m, 5H), 1.41-1.20 (m, 6H)。
90	**I-99**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚-6-炔醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1138.0	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10-11.98 (m, 1H), 11.12 (s, 1H), 8.88-8.69 (m, 2H), 8.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.28-8.15 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 1H), 7.38-7.19 (m, 12H), 7.09 (s, 2H), 6.85-6.71 (m, 1H), 6.15-6.06 (m, 1H), 5.41-5.34 (m, 1H), 5.06-4.85 (m, 1H), 4.52-4.16 (m, 3H), 4.16-3.63 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.02-2.83 (m, 1H), 2.80-2.53 (m, 5H), 2.47 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.21-2.08 (m, 3H), 2.06-1.96 (m, 3H), 1.95-1.86 (m, 3H), 1.84-1.56 (m, 8H)。
91	**I-100**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(6-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]己基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1257.7	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (s, 1H), 9.03-8.94 (m, 2H), 8.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.06-7.74 (m, 2H), 7.59-7.29 (m, 6H), 7.29-6.90 (m, 7H), 6.71 (s, 1H), 5.21-4.99 (m, 2H), 4.77-4.49 (m, 2H), 4.49-4.13 (m, 6H), 3.92-3.46 (m, 6H), 3.26-2.69 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.32-2.18 (m, 2H), 2.16-1.97 (m, 4H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.82-1.71 (s, 1H), 1.56-1.43 (m, 5H), 1.30-1.14 (m, 5H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 0.94 (s, 9H)。

92	**I-101**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1215.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (s, 1H), 9.13-8.87 (m, 2H), 8.59 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.99-7-87 (m, 2H), 7.67-7.33 (m, 6H), 7.33-6.89 (m, 8H), 6.71 (s, 1H), 5.20-5.10 (m, 2H), 4.72-4.52 (m, 2H), 4.52-4.31 (m, 5H), 4.27-4.17 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.68 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.29-2.62 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.37-1.87 (m, 8H), 1.81-1.67 (m, 3H), 1.54 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.34-1.00 (m, 6H), 0.95 (s, 9H)。
93	**I-102**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[8-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3*H*-異吲哚-4-基]辛-7-炔醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1-甲基吲哚-5-羰基膦酸二銨	1150.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.88-8.74 (m, 2H), 8.39-8.03 (m, 2H), 7.76-7.42 (m, 5H), 7.34-7.16 (m, 14H), 6.83-6.68 (m, 1H), 6.14-6.04 (m, 1H), 5.17-5.08 (m, 1H), 4.97-4.77 (m, 1H), 4.56-4.13 (m, 5H), 4.03-3.85 (m, 3H), 3.82-3.68 (m, 1H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.72-2.55 (m, 2H), 2.47-2.28 (m, 2H), 2.21-1.36 (m, 21H)。
94	**I-103**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1141.9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35-11.96 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.85-8.75 (m, 2H), 8.43 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.27-8.18 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.49-7.38 (m, 1H), 7.38 -7.20 (m, 11H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.90-6.70 (m, 2H), 6.14-5.07 (m, 1H), 5.40-5.28 (m, 1H), 5.02-4.83 (m, 1H), 4.49-4.34 (m, 2H), 4.32-4.16 (m, 1H) 4.06-3.90 (m, 2H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.65-3.35 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.77-2.54 (m, 4H), 2.49-2.32 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 3H), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.85-1.71 (m, 4H), 1.69-1.53 (m, 3H), 1.45-1.28 (m, 3H)。

95	**I-104**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[8-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]辛-7-炔醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1151.8	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13-12.02 (m, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.85-8.72 (m, 2H), 8.45-8.40 (m, 1H), 8.26-8.15 (m, 1H), 8.03-7.84 (m, 1H), 7.57-7.37 (m, 2H), 7.37-7.20 (m, 11H), 7.08 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 6.82-6.65 (m 1H), 6.14-6.08 (m, 1H), 5.42-5.33 (m, 1H), 5.03-4.88 (m, 1H), 4.50-4.11 (m, 3H), 4.00-3.54 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.86 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.73-2.56 (m, 3H), 2.46-2.34 (m, 3H), 2.27-1.13 (m, 18H)。
96	**I-105**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己-5-炔醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1124.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.30-11.89 (m, 1H), 11.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.86-8.70 (m, 2H), 8.52-8.37 (m, 1H), 8.27-8.18 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 1H), 7.38-7.20 (m, 12H), 7.15-7.00 (m, 2H), 6.84-6.69 (m, 1H), 6.13-6.05 (m, 1H), 5.42-5.28 (m, 1H), 5.07-4.85 (m, 1H), 4.53-4.14 (m, 3H), 4.04-3.68 (m, 4H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.96-2.78 (m, 2H), 2.76-2.56 (m, 3H), 2.21-1.82 (m, 10H), 1.81-1.59 (m, 4H)。
97	**I-106**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[8-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3*H*-異吲哚-4-基]辛-7-炔醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1123.2	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.76-7.69 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 6H), 7.30-7.21 (m, 5H), 7.02 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.27-5.00 (m, 3H), 4.58- 4.39 (m, 4H), 4.39-3.90 (m, 2H), 3.89-3.66 (m, 2H), 3.64-3.45 (m, 1H), 3.20-3.04 (m, 2H), 2.94-2.61 (m, 4H), 2.58-2.48 (m, 3H), 2.39 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.32-1.87 (m, 8H), 1.85-1.53 (m, 7H)。

98	**I-107**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1127.9	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19-12.01 (m, 1H), 11.08 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.84-8.69 (m, 2H), 8.43 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.30-8.18 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 1H), 7.35-7.21 (m, 12H), 7.05-6.93 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 6.08 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.36-5.28 (m, 1H), 5.01-4.86 (m, 1H), 4.50-4.12 (m, 3H), 3.91 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.84-3.68 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 5H), 2.89 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 2.75-2.53 (m, 5H), 2.19-2.08 (m, 3H), 2.04-1.88 (m, 4H), 1.83-1.68 (m, 3H), 1.67-1.55 (s, 5H), 1.41-1.36 (s, 2H)。
99	**I-109**	二氟([4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]-1-(甲基胺甲醯基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基])甲基膦酸二銨	1265.6	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (dt, J = 14.7, 7.2 Hz, 2H), 6.38 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.16-5.12 (m, 1H), 4.72-4.62 (m, 2H), 4.62-4.44 (m, 5H), 4.36 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.03-3.88 (m, 2H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.60-3.47 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.29-3.13 (m, 3H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.55 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.37-2.15 (m, 7H), 2.15-1.96 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 5H), 1.34-1.29 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H)。
100	**I-110**	[4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丙氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基膦酸二銨	980.2	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.12-6.93 (m, 6H), 6.36 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 10.9, 3.4 Hz, 1H), 4.70-4.56 (m, 2H), 3.93 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.58-3.49 (m, 2H), 3.47-3.33 (m, 6H), 3.30-3.05 (m, 2H), 3.02-2.88 (m, 1H), 2.87-2.71 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.40-2.25 (m, 3H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.89 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.77-1.58 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

101	**I-111**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[8-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3*H*-異吲哚-4-基]辛-7-炔醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1137.0	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (q, J = 2.3 Hz, 1H), 8.13-8.08 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.63- 7.58 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.41-7.22 (m, 11H), 6.16 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.24-5.07 (m, 2H), 4.60 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.55-4.42 (m, 4H), 4.38-3.90 (m, 2H), 3.74 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.67-3.49 (m, 1H), 2.97-2.81 (m, 1H), 2.81-2.59 (m, 3H), 2.57-2.48 (m, 3H), 2.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.30-2.05 (m, 4H), 2.03-1.88 (m, 3H), 1.88-1.55 (m, 8H)。
102	**I-112**	[4-[(1*E*)-1-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基膦酸	1164.6	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.72-7.56 (m, 4H), 7.38-7.20 (m, 10H), 7.07-6.92 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 6.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.38-5.32 (m, 1H), 5.06-4.90 (m, 1H), 4.57-4.20 (m, 3H), 4.05-3.77 (m, 2H), 3.71-3.48 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 4H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.87-2.75 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52-2.39 (m, 1H), 2.39-2.07 (m, 6H), 2.01-1.75 (m, 5H), 1.75-1.58 (m, 4H), 1.57-1.31 (m, 4H)。
103	**I-113**	[4-[(1*E*)-1-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[8-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]辛醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基膦酸	1178.7	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.68-7.55 (m, 4H), 7.39-7.22 (m, 10H), 7.06-6.92 (m, 3H), 6.39-6.32 (m, 1H), 6.15 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.36-5.26 (m, 1H), 5.09-4.94 (m, 2H), 4.50-4.23 (m, 3H), 4.03-3.47 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.87-2.76 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 4H), 2.43-2.30 (m, 2H), 2.30-2.05 (m, 4H), 2.03-1.89 (m, 4H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 4H), 1.49-1.32 (m, 6H)。
104	**I-114**	[4-[(1*E*)-1-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基膦酸	1150.5	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.69-7.55 (m, 4H), 7.40-7.21 (m, 10H), 7.09-6.93 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 6.18-6.07 (m, 1H), 5.38-5.27 (m, 1H), 5.04-4.93 (s, 1H), 4.53-4.23 (m, 3H), 4.07-3.47 (m, 3H), 3.46-3.34 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 3.01-2.52 (m, 8H), 2.48-2.03 (m, 9H), 2.01-1.61 (m, 9H), 1.50-1.38 (m, 2H)。

105	**I-115**	((4-((E)-4-(((5S,8S,10aR)-8-(((S)-5-胺基-1-(二苯甲基胺基)-1,5-二側氧基戊-2-基)胺甲醯基)-3-(8-(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-4-基)辛-7-炔醯基)-6-側氧基十氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮唑-5-基)胺基)-4-oxo丁-2-烯-2-基)苯基)二氟甲基)膦酸	1160.6	(400 MHz, CD_3OD) δ 7.77-7.72 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 3H), 7.38-7.21 (m, 10H), 6.38-6.29 (m, 1H), 6.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.22-5.11 (m, 1H), 5.09-4.93 (m, 1H), 4.53-4.42 (m, 4H), 4.32-4.01 (m, 1H), 3.86 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.80-3.64 (m, 1H), 3.65-3.49 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 2H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.57-2.46 (m, 6H), 2.46-2.30 (m, 2H), 2.30-2.07 (m, 4H), 2.01-1.86 (s, 3H), 1.82-1.68 (m, 5H), 1.65-1.54 (m, 2H)。
106	**I-117**	(2-(((3S,6S)-6-(((2R,3S)-6-胺基-2-((4-(6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羥基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苯甲基)胺甲醯基)吡咯啶-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基)胺基)-6-側氧基己基)苯甲基)氧基)-6-側氧基己-3-基)胺甲醯基)-4-側氧基-1,2,3,4,6,7-六氫氮呯并[3,2,1-hi]吲哚-3-基)胺甲醯基)-1H-吲哚-5-羰基)膦酸	1242.6	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 8.90-8.86 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.85 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.49-7.33 (m, 6H), 7.29-6.61 (m, 8H), 5.15-5.05 (m, 2H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.49-4.30 (m, 5H), 4.22 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.89-3.75 (m, 3H), 3.68-3.56 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 3.26-3.04 (m, 2H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.37-1.95 (m, 6H), 1.92-1.73 (m, 2H), 1.62-1.42 (m, 5H), 1.32-1.15 (m, 5H), 1.12-1.00 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)。
107	**I-118**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1057.5	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 9.12-9.05 (m, 1H), 8.26-7.80 (m, 2H), 7.66-7.35 (m, 2H), 7.35-6.51 (m, 13H), 5.42-5.27 (m, 1H), 5.13-4.98 (m, 1H), 4.72-4.60 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.86-3.72 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.31-3.00 (m, 5H), 2.97-2.79 (m, 2H), 2.76-2.55 (m, 5H), 2.39-1.88 (m, 5H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.59-1.52 (m, 5H), 1.32-1.22 (m, 5H), 1.07 (d, J = 8.4 Hz, 3H)。

108	**I-119**	[4-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基膦酸	1251.60	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.93-8.86 (m, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.50-7.39 (m, 4H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.15-7.06 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 10.9, 3.4 Hz, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 4.60-4.40 (m, 5H), 4.42-4.34 (m, 2H), 4.06-3.97 (m, 2H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.61-3.44 (m, 2H), 3.28-3.15 (m, 1H), 3.06-3.29 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.55 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.45-2.13 (m, 7H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 6H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H)
109	**I-120**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[8-[2-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3*H*-異吲哚-4-基]辛-7-炔醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1150.75	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96-11.83 (m, 1H), 9.16-8.58 (m, 2H), 8.50-7.89 (m, 2H), 7.75-7.39 (m, 5H), 7.39-7.19 (m, 12H), 6.80-6.76 (m, 1H), 6.11-6.09 (m, 1H), 5.21-5.18 (m, 1H), 4.97-4.95 (m, 1H), 4.57-4.22 (m, 5H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.16-2.89 (m, 4H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.42-1.30 (m, 1H), 2.35-2.33 (m, 3H), 2.21-1.84 (m, 10H), 1.84-1.33 (m, 10H)
110	**I-121**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1228.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (s, 1H), 9.02-8.91 (m, 2H), 8.68-8.64 (m, 1H), 7.98-7.85 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 6H), 7.26-6.90 (m, 9H), 6.70 (s, 1H), 5.47-5.43 (m, 1H), 5.14-5.09 (m, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.50-4.32 (m, 6H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.95-3.91(m, 1H), 3.85-3.72(m, 1H), 3.51-3.45 (m, 4H), 3.25-3.10 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 4H), 1.80-1.65 (m, 3H), 1.60-1.48 (m, 6H), 1.28-1.23 (m, 3H), 1.03-1.01 (m, 3H), 0.91 (s, 9H)

111	**I-122**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]丁醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	$[(M-1)]^-$ = 1097.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28-11.99 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.85-8.70 (m, 2H), 8.47-8.42 (m, 1H), 8.26-8.14 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.36-7.22 (m, 11H), 7.01-6.85 (m, 3H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.17-6.04 (m, 1H), 5.42-5.29 (m, 1H), 5.05-4.88 (m, 1H), 4.52-4.13 (m, 4H), 4.10-3.90 (m, 2H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.04-2.76 (m, 5H), 2.75-2.55 (m, 3H), 2.23-2.07 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.94-1.85 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 4H)
112	**I-123**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]己醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	$[(M-1)]^-$ = 1125.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24-12.91 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.90-8.71 (m, 2H), 8.46-8.13 (m, 2H), 8.00-7.93(m, 1H), 7.54-7.20 (m, 13H), 7.02-6.76 (m, 4H), 6.12-6.07 (m, 1H), 5.40-5.32 (m, 1H), 5.01-4.84 (m, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.83-3.71 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.13-3.00 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 3H), 2.75-2.60 (m, 3H), 2.25-1.86 (m, 8H), 1.84-1.70 (m, 3H), 1.69-1.54 (m, 5H), 1.52-1.36 (m, 2H), 1.26-1.12 (m, 2H)
113	**I-124**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1141.30	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17-11.96 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.84-8.75 (m, 2H), 8.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.24-8.16 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.40-7.20 (m, 11H), 6.99-6.89 (m, 2H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.12-6.08 (m, 1H), 5.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.06-4.88 (m, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 4.38 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 4.02-3.86 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.88-2.76 (m, 4H), 2.66-2.58 (m, 3H), 2.18-2.08 (m, 3H), 2.04-1.89 (m, 4H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 6H), 1.50-1.31 (m, 4H), 1.25-1.15 (m, 1H)。

114	**I-125**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[9-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]壬醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1169.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13-12.08 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.85-8.72 (m, 2H), 8.43 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.27-8.19 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.62-7.16 (m, 13H), 6.96 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.93-6.66 (m, 2H), 6.14-6.06 (m, 1H), 5.36-5.34 (m, 1H), 4.96-3.92 (m, 1H), 4.49-4.40 (m, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 4.04-3.86 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 3H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.18-2.11 (m, 4H), 2.05-1.86 (m, 4H), 1.82-1.74 (m, 3H), 1.70-1.44 (m, 6H), 1.38-1.30 (m, 7H), 1.25-1.13 (m, 2H)
115	**I-126**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[7-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]乙基)萘-2-基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1251.85	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (s, 1H), 9.01-8.96 (m, 2H), 8.59-5.57 (m, 1H), 8.07-7.60 (m, 6H), 7.49-7.15 (m, 8H), 7.11-6.66 (m, 4H), 5.13-5.10 (m, 1H), 4.68-4.66 (m, 1H), 4.63-4.54 (m, 2H), 4.49-4.40 (m, 2H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.84-3.82 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.55-3.46 (m, 6H), 3.14-3.10 (m, 3H), 3.01-2.89 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.59-1.57 (m, 1H), 1.32-1.18 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.89 (m, 9H)
116	**I-127**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[6-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)萘-2-基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1264.60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01-11.80 (m, 1 H), 9.09-8.91 (m, 2H), 8.58 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.75 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.50-7.15 (m, 11H), 7.03-6.98 (m, 3H), 6.69 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 5.38-5.29 (m, 1H), 5.12 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.58 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 4.49-4.40 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.50-3.35 (m 4H), 2.95-2.82(m, 1H), 2.76-2.74 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.39-2.22 (m, 4H), 2.05-1.98 (m, 3H), 1.97-1.75 (m, 4H), 1.76-1.50 (m, 2H), 1.46-1.11 (m, 10H), 1.01-0.82 (m, 7H)

117	**I-129**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[(1*E*)-5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊-1-烯-1-基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1240.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 9.01-8.92 (m, 2H), 8.86-8.84 (m, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.01-7.84 (m, 3H), 7.54-7.35 (m, 7H), 7.35-7.23 (m, 3H), 7.22-7.19 (m, 3H), 7.11-6.97 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 6.45-6.18 (m, 2H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.57 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.50-4.32 (m, 6H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 2H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.30-3.00 (m, 1H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.72-2.56 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38-2.11 (m, 6H), 2.09-1.99 (m, 3H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.85-1.45 (m, 2H), 1.42-1.12 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)
118	**I-130**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[(1*E*)-4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁-1-烯-1-基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1227.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 8.99-8.90 (m, 3H), 8.58 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.07 -7.80 (m, 3H), 7.48-7.34 (m, 7H), 7.34-7.14 (m, 6H), 7.14-7.04 (m, 2H), 7.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.41-6.36 (m, 1H), 6.32-6.15 (m, 1H), 5.13-5.10 (m, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.57 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.49-4.30 (m, 6H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 2H), 3.22-3.06 (m, 5H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.76-2.60 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.36-2.14 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 3H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.25-1.15 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)。

119	**I-133**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[5-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)萘-2-基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1H-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1264.70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (s, 1H), 8.99-8.93 (m, 3H), 8.59 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.94 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 8H), 7.32 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.73-4.53 (m, 4H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.21-3.13 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.37-2.17 (m, 3H), 2.16-1.97 (m, 3H), 1.97-1.72 (m, 3H), 1.66-1.45 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 6H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H)
120	**I-136**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[5-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]乙基)萘-2-基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1250.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.85 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.94-8.91 (m, 2H), 8.63-8.61 (m, 1H), 8.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 11H), 7.30-7.05 (m, 2H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 4.70-4.61 (m, 4H), 4.50-4.37 (m, 3H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.55-3.51(m, 2H), 3.25-3.18 (m, 2H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.24-2.21 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.91-1.75 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.58-1.56 (m, 1H), 1.26-1.22 (m, 3H), 1.17-1.12 (m, 4H), 0.94 (s, 9H)

121	**I-137**	2-[[(2*S*)-1-[(1*R*,2*S*,5*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1222.95	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.85 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.72-8.70 (m, 1H), 8.58-8.56 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 8H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.20-5.17 (m, 1H), 4.70-4.68 (m, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.51-4.39 (m, 5H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 5H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35-2.32 (m, 3H), 2.20-2.01 (m, 3H), 1.95-1.83 (m, 3H), 1.82-1.75 (m, 4H), 1.69-1.52 (m, 6H), 1.25-1.24 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.94-0.90 (m, 12H), 0.77-0.73 (m, 1H), 0.62-0.57 (m, 1H)
122	**I-138**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-([[4-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯基]甲基]胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1214.60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.96-8.89 (m, 1H), 8.60-8.57 (m, 1H), 8.36-8.34 (m, 1H), 8.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 2H), 7.53-7.42 (m, 6H), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.13-7.04 (m, 6H), 7.14-7.00 (m, 1H), 6.81-6.69 (m, 1H), 5.20-5.02 (m, 2H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.52-4.40 (m, 2H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.30-4.18 (m, 5H), 3.68-3.65 (m, 2H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.32-3.28 (m, 2H), 3.15-3.11 (m, 2H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.01 (m, 6H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 3H), 0.95 (s, 9H)
123	**I-139**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-([[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲基]胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1227.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01-11.92 (m, 1H), 9.03-8.96 (m, 1H), 8.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.92-8.86 (m, 2H), 8.63-8.58 (m, 1H), 8.01-7.90 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 6H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 7H), 7.04-6.93 (m,1H), 6.82-6.74(m, 1H), 5.15 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.76-4.57 (m, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 2H), 4.38-4.31 (m, 1H), 4.27-4.14 (m, 4H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 4H), 3.27-3.04 (m, 4H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.22 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 4H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 4H), 1.22-1.19 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)

124	**I-140**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-([[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]甲基]胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	[(M - 1)]⁻ = 1239.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01-11.94 (m, 1H), 9.02-8.96 (m, 2H), 8.92-8.86 (m, 1H), 8.63-8.56 (m, 1H), 8.41-8.33 (m, 1H), 8.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01-7.94 (m, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.49-7.36 (m, 6H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 6H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.46-4.42 (m, 2H), 4.38-4.31 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 4H), 3.68-3.63 (m, 3H), 3.20-3.18 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28-2.23 (m, 3H), 2.15-2.03 (m, 4H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.54-1.48 (m, 4H), 1.26-1.24 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)
125	**I-141**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1228.65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02-11.96 (m, 1H), 9.19-8.57 (m, 2H), 8.45-8.40 (m, 1H), 8.07-7.75 (m, 3H), 7.59-7.28 (m, 7H), 7.25-6.85 (m, 7H), 6.79-6.49 (m, 2H), 5.32-4.76 (m, 3H), 4.69-4.61 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 4.46-4.12 (m, 5H), 3.91-3.74 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 3H), 3.33-3.04 (m, 4H), 3.01-2.78 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.18-1.94 (m, 5H), 1.86-1.68 (m, 2H), 1.63-1.43 (m, 5H), 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)
126	**I-142**	[3-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基膦酸二銨	1251.65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ9.00-8.99 (m, 1H), 8.59-8.55 (m, 2H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.47-7.33 (m, 6H), 7.27-7.02 (m, 5H), 6.98-6.66 (m, 1H), 6.74-6.72 (m, 1H), 6.47-6.45 (m, 1H), 5.20-4.98 (m, 2H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.51-4.28 (m, 6H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.71-3.60 (m, 3H), 3.19-2.98 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.52-2.48 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.20-1.99 (m, 8H), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 6H), 1.07 (d, J = 6.1Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)

127	**I-143**	[3-[(1*E*)-1-[[(8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-5-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基膦酸	1164.85	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.15-11.04 (m, 1H), 8.82-8.72 (m, 1H), 8.52-8.00 (m, 2H), 7.71-7.56 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.44 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.36-7.10 (m, 11H), 7.06-6.38 (m, 4H), 6.11-6.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.62-5.23 (m, 2H), 4.83-4.56 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 2H), 4.17-4.02 (m, 1H), 3.87-3.71 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.27-2.99 (m, 1H), 2.99-2.82 (m, 2H), 2.76-2.56 (m, 5H), 2.46 (m, 2H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.21-2.04 (m, 4H), 2.03-1.85 (m, 4H), 1.83-1.66 (m, 3H), 1.66-1.40 (m, 6H), 1.40-1.15 (m, 5H)
128	**I-144**	[3-[(1*E*)-1-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]丙-1-烯-2-基]苯基]二氟甲基膦酸二銨	1265.70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 5H), 7.21-7.16 (m, 3H), 7.13-7.05 (m, 4H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.10-5.08 (m, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 4.53-4.45 (m, 5H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.86-3.84(m, 1H), 3.62-3.58 (m, 3H), 3.32-3.30 (m, 3H), 3.20-3.10 (m, 4H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.17-1.98 (m, 7H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.62-1.42 (m, 5H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)
129	**I-150**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[7-[3-甲基-1-(1-甲基-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1155.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19-12.01 (m, 1H), 8.82-8.75 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.29-8.13 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44-7.18 (m, 14H), 7.07-6.93 (m, 2H), 6.90-6.68 (m, 2H), 6.14-6.08 (m, 1H), 5.40 (dd, J = 12.7, 5.2 Hz, 1H), 4.99-4.84 (m, 1H), 4.48-4.35 (m, 2H), 4.22-4.18 (m, 1H), 4.08-3.86 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.30-3.09 (m, 5H), 3.04 (s, 3H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.84-2.57 (m, 4H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.25-1.85 (m, 4H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.70-1.47 (m, 6H), 1.43-1.32 (m, 6H)

130	**I-157**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[2-(4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]哌嗪-1-基)乙醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	$[(M-1)]^-$ =1167.75	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15-11.90 (m, 1H), 11.09 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.85-8.66 (m, 1H), 8.30-7.97 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 15H), 7.15-6.96 (m, 2H), 6.15-6.09 (m, 1H), 5.42-5.36 (m, 1H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.48-4.34 (m, 5H), 4.28-4.18 (m, 4H), 3.10-2.81 (m, 5H), 2.78-2.53 (m, 7H), 2.23-1.87 (m, 9H), 1.85-1.50 (m, 6H), 1.35-1.02 (m, 2H)
131	**I-167**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[3-[(1*r*,4*r*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]丙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1182.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12-11.90 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.93 - 8.69 (m, 2H), 8.47-8.39 (m, 1H), 8.24-8.14 (m, 1H), 8.01-7.93 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.44-7.19 (m, 12H), 7.04-6.93 (m, 2H), 6.84-6.75 (m, 1H), 6.14-6.05 (m, 1H), 5.38-5.30 (m, 1H), 5.03-4.86 (m, 1H), 4.49 - 4.28 (m, 3H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.99-3.82 (m, 2H), 3.81-3.69 (m, 1H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.78-2.59 (m, 4H), 2.25-1.87 (m, 8H), 1.85-1.72 (m, 5H), 1.70-1.38 (m, 8H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.30-1.11 (m, 3H), 1.05-0.78 (m, 4H)
132	**I-168**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-(4-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌嗪-1-基]丁醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1183.65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ11.79 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 9.91-9.71 (m, 1H), 9.49-9.25 (m, 1H), 8.61-8.42 (m, 1H), 8.27-8.16 (m, 1H), 7.89-7.70 (m, 2H), 7.55-7.08 (m, 12H), 6.99-6.88 (m, 2H), 6.73-6.61 (m, 1H), 6.13-6.05 (m, 1H), 5.32-5.23 (m, 1H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.36-4.20 (m, 3H), 4.13-4.00 (m, 1H), 3.94-3.58 (m, 5H), 3.24-2.98 (m, 7H), 2.95-2.78 (m, 3H), 2.72-2.56 (m, 4H),2.39-2.24 (m, 2H), 2.18-1.90 (m, 9H), 1.78-1.58 (m, 4H), 1.53-1.32 (m, 2H), 1.26-1.21 (m, 1H)
133	**I-175**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-(3-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌嗪-1-基]丙醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1170.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 9.26-8.61 (m, 3H), 8.21-8.15 (m, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.48-7.22 (m, 13H), 6.99-6.70 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 5.11-4.91 (m, 2H), 4.44-4.32 (m, 3H), 4.00-3.67 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.16-3.03 (m, 6H), 2.95-2.86 (m, 3H), 2.80-2.56 (m, 6H), 2.27-1.84 (m, 7H), 1.74-1.66 (m, 5H)。

【1169】 根據**實例1**之程序，但使用替代(2-((4-硝基苯氧基)羰基)-1*H*-吲哚-5-羰基)膦酸(中間物M)之2-(2,3,4,5,6-五氟苯氧基羰基)-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸(中間物M3)及對應基質合成**表74**中之以下化合物。

表74.例示性STAT3降解劑之表徵資料

134	**I-128**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-(4-[1-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌啶-4-基]丁醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1182.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.18-11.98 (m, 1H), 11.09-11.1 (m, 1H), 8.85-8.74 (m, 2H), 8.48-8.42 (m, 1H), 8.29-8.11 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60-7.14 (m, 13H), 6.98-6.89 (m, 1H), 6.87-6.80 (m, 2H), 6.66-6.59 (m, 1H), 6.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 5.04-4.94 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.40-4.16 (m, 2H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.58-3.51 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 2.96-2.83 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 4H), 2.22-2.05 (m, 3H), 1.98-1.93 (m, 4H), 1.80-1.74 (m, 8H), 1.36-1.28 (m, 6H)
135	**I-132**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-(6-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]胺基]己醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1142.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.20-12.01 (m, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.92 - 8.70 (m, 2H), 8.43 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.25-8.14 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.47-7.18 (m, 14H), 6.87 - 6.60 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.12-6.09 (m, 1H), 5.33-5.17 (m, 1H), 4.97-4.86 (m, 1H), 4.51-4.14 (m, 3H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.27-3.13 (m, 3H), 3.12-2.96 (m, 3H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.73-2.56 (m, 2H), 2.20-2.07 (m, 3H), 2.03-1.85 (m, 4H), 1.82-1.72 (m, 4H), 1.68-1.56 (m, 6H), 1.47-1.42 (m, 2H), 1.25-1.17 (m, 1H)。

136	**I-134**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[7-[3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲唑-5-羰基膦酸	1141.65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27-11.98 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.81-8.76 (m, 2H), 8.43 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.26-8.19 (m, 1H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.57-7.39 (m, 2H), 7.38-7.20 (m, 11H), 7.09-6.96 (m, 2H), 6.93-6.86 (m, 1H), 6.81-6.67 (m, 1H), 6.12-6.10 (m, 1H), 5.41-5.29 (m, 1H), 5.04-4.92 (m, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.42-4.35 (m, 2H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.96-3.77 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 3H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.38-1.32 (m, 4H), 1.21-1.16 (m, 1H)
137	**I-135**	2-[[(5*S*, 8*S*, 10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-(4-[1-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]氮雜環丁烷-3-基]丁醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲唑-5-羰基膦酸	1154.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.82-8.78 (m 2H), 8.46 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.26-8.18 (m, 1H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.37-7.21 (m, 12H), 6.94-6.83 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.12-6.08 (m, 2H), 5.31-5.23 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.42-4.28 (m, 2H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 4H), 3.85-3.73 (m, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.72-2.64 (m, 3H), 2.22-2.06 (m, 4H), 2.03-1.89 (m, 4H), 1.86-1.72 (m, 4H), 1.65-1.59 (m, 6H)
138	**I-145**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[3'-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲基)-[1,1'-聯苯]-4-基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲唑-5-羰基膦酸	1262.95	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.66 (t, J J = 6.0 Hz, 1H) 8.11-8.09 (m, 1H), 8.02 (d, J J = 9.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 3H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.42-7.35 (m, 4H), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.02-7.00 (m, 2H), 5.18-5.16 (m, 1H), 4.82-4.76 (m, 2H), 4.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.61-4.52 (m, 5H), 4.45-4.36 (m, 1H), 4.05-4.03 (m, 1H), 3.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.45-2.17 (m, 5H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.74-1.72 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H)

139	**I-146**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[[(1*r*,3*r*)-3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]環丁基]甲基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1240.70	(400 MHz, CD_3OD) δ 9.00-8.95 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.14-7.06 (m, 4H), 5.20-5.18 (m, 1H), 4.83-4.76 (m, 1H), 4.69-4.59 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.52-4.45 (m, 3H), 4.36 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 3.66-3.40 (m, 3H), 3.24 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.45-2.20 (m, 7H), 2.20-1.85 (m, 5H), 1.71-1.69 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H)
140	**I-147**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-(8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]辛醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1H-吲哚-5-羰基膦酸	1354.53	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.18-12.01 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.8.-8.76 (m, 2H), 8.58-8.56 (m, 1H), 8.42 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.27-8.13 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 8H), 7.31-7.27 (m, 8H), 6.80-6.70 (m, 1H), 6.11 (dd, *J* = 8.5, 4.7 Hz, 1H), 5.00-4.95 (m, 2H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.48-4.34 (m, 5H), 4.28-4.18 (m, 2H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 4H), 3.32-3.27 (m, 4H), 2.94-2.57 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 5H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.85-1.61 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 1H), 1.32-1.27 (m, 11H), 0.94 (s, 9H)。
141	**I-148**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-(10-[[(2S)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]癸醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	$[(M - 1)]^-$ = 1381.65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08-11.91 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.87-8.76 (m, 2H), 8.61-8.55 (m, 1H), 8.27-8.13 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.50-7.18 (m, 17H), 6.81-6.53 (m, 1H), 6.14-6.06 (m, 1H), 5.15-4.87 (m, 2H), 4.58-4.17 (m, 9H), 3.96-3.72 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 3H), 3.25-2.18 (m, 2H), 2.62-2.59 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 9H), 1.93- 1.89 (m, 4H), 1.53-1.49 (m, 5H), 1.32-1.25 (m, 10H), 0.94 (s, 9H)

142	**I-149**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*S*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1243.70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98-11.90 (m, 1H), 9.04-8.87 (m, 3H), 8.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.46-7.39 (m, 7H), 7.34-7.14 (m, 4H), 7.14-6.92 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 5.13 (dd, *J* = 10.6, 3.0 Hz, 1H), 4.96-4.91 (m, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.49-4.29 (m, 4H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.84-3.78(m, 1H), 3.53-3.42 (m, 3H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.30-3.04 (m, 2H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.35-2.24 (m, 4H), 2.20-1.94 (m, 4H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.57-1.45 (m, 5H), 1.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)
143	**I-151**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]胺基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1229.45	(400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 12.06 (s, 1H), 8.99-8.97 (m, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.58 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.56-7.37 (m, 6H), 7.19-7.17 (m, 3H), 7.13-7.06 (m, 4H), 7.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.24-6.13 (m, 2H), 5.16-5.09 (m, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.49-4.33 (m, 7H), 4.27-4.20 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 3H), 3.25-3.17 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 2H), 3.07-2.90 (m, 3H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.26-2.22 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 3H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.67-1.52 (m, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)
144	**I-152**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1215.20	(400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 12.07 (s, 1H), 9.00-8.98 (m, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.57 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.58-7.34 (m, 6H), 7.25 (s, 1H), 7.10-7.07 (m, 4H), 6.99 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.08 (dd, *J* = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.71-4.67 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.49-4.38 (m, 2H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.70-3.63 (m, 3H), 3.27-3.04 (m, 4H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.48-2.46 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.36-2.16 (m, 3H), 2.17-1.95 (m, 4H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.77-1.59 (m, 1H), 1.57-1.46 (m, 5H), 1.28-1.20 (m, 3H), 0.93 (s, 9H)。

145	**I-153**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[(9-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]壬基)氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1194.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (s, 1H), 8.99-8.97 (m, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.04-7.80 (m, 3H), 7.56-7.34 (m, 7H), 7.21 (s, 1H), 7.11-7.09 (m, 2H), 7.04-6.93 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.74-4.62 (m, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.47-4.38 (m, 2H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.53-3.44 (m, 2H), 3.36-3.24 (m, 3H), 3.24-3.07 (m, 1H), 2.92-1.86 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38-2.17 (m, 3H), 2.17-1.97 (m, 4H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.63-1.36 (m, 5H), 1.29-1.20 (m, 13H), 0.94 (s, 9H)
146	**I-154**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[(8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]辛基)氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1180.70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (s, 1H), 9.00-8.96 (m, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.01-7.93 (m, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 7.04-6.95 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.48-4.40 (m, 2H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 3H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.17 (m, 3H), 2.14-1.96 (m, 4H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 1H), 1.60-1.33 (m, 6H), 1.32-1.17 (m, 10H), 0.94 (s, 9H)
147	**I-155**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[(7-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]庚基)氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1166.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ12.05 (s, 1H), 8.91-8.97 (m, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.00-7.81 (m, 3H), 7.55-7.35 (m, 6H), 7.21 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 1H), 6.71-6.55 (m, 1H), 5.11-4.99 (m, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.47-4.40 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.57-3.43 (m, 2H), 3.26-3.00 (m, 2H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.69-2.67 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35-2.17 (m, 3H), 2.16-1.97 (m, 4H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.78-1.62 (m, 1H), 1.61-1.31 (m, 6H), 1.28-1.22 (m, 8H), 1.09-1.02 (m, 1H), 0.96 (s, 9H)

148	**I-156**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[3-(2-[2-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]乙基]苯基)丙醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1189.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 1H), 8.79-8.61 (m, 2H), 8.45-8.35 (m, 1H), 8.31-8.28 (m, 1H), 8.01-7.93 (m, 1H), 7.41-7.19 (m, 16H), 7.23-7.09 (m, 3H), 7.04-6.93 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 1H), 6.83-6.68 (m, 1H), 6.12-6.09 (m, 1H), 5.37-5.33 (m, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.45-4.41 (m, 3H), 4.12-3.40 (m, 10H), 3.35-3.25 (m, 3H) 3.05-2.95 (m, 5H), 2.78-2.68 (m, 3H), 2.15-2.05 (m, 3H), 2.01-1.82 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 3H)
149	**I-158**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[2-(4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]哌啶-1-基)乙醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1168.70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38-11.81 (m, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.33-9.28 (m, 1H), 8.95-8.55 (m, 3H), 8.30-8.26 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.51-7.40 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.30-7.17 (m, 7H), 7.08-6.98 (m, 2H), 6.90-6.67 (m, 2H), 6.11-6.07 (m, 1H), 5.37-5.33 (m, 1H), 5.24-5.18 (m, 1H), 4.51-4.22 (m, 5H), 4.18-3.63 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.29-3.10 (m, 3H), 3.06-2.81 (m, 3H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.27-1.49 (m, 17H), 1.39-1.04 (m, 1H)
150	**I-159**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[(8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]辛-2-炔-1-基)氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1176.65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12-11.96 (m, 1H), 9.04-8.96 (m, 1H), 8.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.93-8.86 (m, 1H), 8.62-8.54 (m, 1H), 8.03-7.94 (m, 2H), 7.91-7.86 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 6H), 7.22 (s, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.76-6.68 (m, 1H), 5.08 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.74-4.65 (m, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 2H), 4.41-4.33 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 2H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.73-3.62 (m, 2H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.23-3.07 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 4H), 2.15-1.99 (m, 4H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.62-1.38 (m, 6H), 1.38-1.15 (m, 4H), 0.95 (s, 9H)

151	**I-160**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[4-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]乙基)哌啶-1-基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1284.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95-11.87 (m, 1H), 8.99-8.92 (m, 2H), 8.62-8.54 (m, 1H), 8.04-7.91 (m, 2 H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.52-7.35 (m, 6H), 7.24-7.04 (m, 4H), 7.04-6.96 (m, 3H), 6.85-6.78 (m, 2H), 6.72- 6.65 (m, 1H), 5.24-5.03 (m, 2H), 4.74-4.61 (m, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 4H), 4.38-4.29 (m, 4H), 4.27-4.19 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.70-2.67 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.29-2.11 (m, 4H), 2.13-1.97 (m, 4H), 1.97-1.82 (m, 2H), 1.83-1.62 (m, 4H), 1.61-1.27 (m, 4H), 1.27-1.12 (m, 3H), 1.12-1.04 (m, 3H), 0.95 (s, 9H)
152	**I-161**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]哌啶-1-基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1256.00	(400 MHz, CD_3OD) δ 12.12-11.96 (m, 1H), 9.02-8.96 (m, 2H), 8.55-8.43 (m, 2H), 7.94-7.86 (m, 3H), 7.49-7.38 (m, 6H), 7.29-6.51 (m, 9H), 5.15-5.06 (m, 2H), 4.82-4.15 (m, 8H), 3.94-3.82 (m, 1H), 3.67 (m, 4H), 2.94 -2.60 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.36-1.85 (m, 3H), 1.84-1.73 (m, 5H), 1.72-1.62 (m, 4H), 1.44-1.35 (m, 2H), 1.27-1.18 (m, 3H), 1.12-1.06 (m, 3H), 0.95 (s, 9H)
153	**I-162**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲基)哌啶-1-基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1269.65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98-11.89 (m, 1H), 9.02-8.89 (m, 2H), 8.64-8.56 (m, 1H), 8.47-7.53 (m, 3H), 7.50-7.32 (m, 6H), 7.32-6.90 (m, 7H), 6.88-6.79 (m, 2H), 6.73-6.66 (m, 1H), 5.43-4.97 (m, 2H), 4.71-4.52 (m, 2H), 4.48-4.40 (m, 2H), 4.38-4.14 (m, 4H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.69-3.56 (m, 4H), 3.54-3.40(m, 3H), 3.22-3.09 (m, 2H) 2.91-2.87 (m, 1H), 2.71-2.54 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 4H), 2.18-1.88 (m, 6H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.73-1.43 (m, 4H), 1.41-1.15 (m, 3H), 1.09-1.01 (m, 4H), 0.96 (s, 9H)

154	**I-163**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲基)環丁基]甲基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1255.80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ12.12-11.98 (m, 1H), 9.03-8.96 (m, 2H), 8.85-8.79 (m, 1H), 8.56-8.47 (m, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 7.20-6.96 (m, 8H), 6.73-6.65 (m, 1H), 5.16-5.08 (m, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.49-4.33 (m, 4H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.71-3.59 (m, 2H), 3.58-3.44 (m, 2H), 3.45-3.41 (m, 4H), 3.28-3.16 (m, 2H), 3.16-3.05 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.40-2.36 (m, 1H), 2.33-2.15 (m, 4H), 2.11-1.98 (m, 3H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 3H), 1.59-1.55 (m, 1H), 1.44-1.40 (m, 1H), 1.12-1.04 (m, 3H), 0.93 (s, 9H)
155	**I-164**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	$[(M - 1)]^-$ = 1212.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.96-8.88 (m, 2H), 8.61-8.55 (m, 1H), 8.12-8.05 (m, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 6H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.79-6.69 (m, 4H), 5.13-5.03 (m, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.48-4.39 (m, 2H), 4.38-4.32 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 3H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35-2.22 (m, 3H), 2.16-2.01 (m, 4H), 1.95-1.78 (m, 2H),1.77-1.65 (m, 2H), 1.59-1.46 (m, 4H), 1.32-1.19 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)。

156	**I-165**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-乙醯基-8-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1252.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24-11.96 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.87-8.79 (m, 1H), 8.61-8.46 (m, 2H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.92-7.76 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.47-7.35 (m, 5H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 3H), 6.79-6.55 (m, 1H), 5.19-4.95 (m, 2H), 4.61-4.51 (m, 1H), 4.48-4.38 (m, 4H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.30-4.18 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.70-3.64 (m, 3H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.37-3.29 (m, 3H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.23-2.09 (m, 5H), 2.08-1.97 (m, 3H), 1.95-1.71 (m, 4H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.59-1.38 (m, 5H), 1.13-1.02 (m, 3H), 0.94 (s, 9H)
157	**I-166**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[2-[(1*r*,4*r*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1167.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16-11.95 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.84-8.69 (m, 2H), 8.46-8.32 (m, 1H), 8.25-8.13 (m, 1H), 7.99-7.89 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.44-7.20 (m, 11H), 7.03-6.91 (m, 2H), 6.87-6.70 (m, 2H), 6.15-6.03 (m, 1H), 5.37-5.27 (m, 1H), 4.96-4.86 (m, 1H), 4.45-4.38 (m, 2H), 3.94-3.70 (m, 5H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.33-3.31(m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.74-2.70 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.46-2.31 (m, 2H), 2.30-1.85 (m, 7H), 1.81-1.58 (m, 8H), 1.50-1.39 (m, 1H), 1.06-0.90 (m, 4H)
158	**I-169**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1S)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-(4-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌啶-1-基]丁醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1183.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88-11.82 (m, 1H), 1118-11.06 (m, 1H), 9.49-9.38 (m, 1H), 8.63-8.51 (m, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49-7.18 (m, 14H), 7.01-6.92 (m, 4H), 6.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 12.6, 5.2 Hz, 1H), 5.14-5.06 (m, 1H), 4.50-4.20 (m, 4H), 4.20-3.58 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.24-2.75 (m, 10H), 2.75- 2.57 (m, 3H), 2.46-2.25 (m, 4H), 2.23- 1.82 (m, 10H), 1.74 (m, 4H), 1.41 (m, 1H)

159	**I-170**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-[4-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]乙基)苯基]丙氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1214.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92-11.84 (m, 1H), 8.99-8.93 (m, 3H), 8.68-8.62 (m, 1H), 8.02-7.91 (m, 3H), 7.46-7.35 (m, 6H), 7.28-7.19 (m, 1H), 7.16-7.03 (m, 5H), 6.98-6.62 (m, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 5.12-5.04 (m, 2H), 4.72-4.64 (m, 2H), 4.58-4.52 (m, 2H), 4.49-4.39 (m, 4H), 3.82-3.77 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.27-4.17(m, 2H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 5H), 2.81-2.72 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.44-2.42 (m, 3H), 2.07-2.02 (m, 4H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 4H), 1.61-1.56 (m, 1H), 0.89 (s, 9H)
160	**I-171**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[[(2*Z*)-8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]辛-2-烯-1-基]氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	$[(M - 1)]^-$ = 1176.70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05-8.96 (m, 2H), 8.73-8.19 (m, 2H), 7.96-7.82 (m, 3H), 7.64-7.35 (m, 8H), 7.25-7.00 (m, 3H), 6.82-6.62 (m, 1H), 5.56-5.39 (m, 4H), 4.82-4.12 (m, 8H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.73-3.64 (m, 3H), 3.34-3.15 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.30-1.80 (m, 12H), 1.58-1.21 (m, 4H), 0.95 (s, 9H)
161	**I-172**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-乙醯基-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[(7-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]庚基)胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1202.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04-8.92 (m, 2H), 8.59-8.53 (m, 1H), 8.20-8.12 (m, 2H), 7.91-7.15 (m, 10H), 7.01-6.43 (m, 2H), 5.10-5.06 (m, 2H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 4H), 4.28-4.19 (m, 3H), 3.91-3.53 (m, 6H), 3.05-3.01 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.32-2.01 (m, 9H), 1.96-1.67 (m, 6H), 1.54-1.12 (m, 12H), 0.93 (s, 9H)

162	**I-173**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-乙醯基-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[(8-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]辛基)胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1216.65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12-11.98 (m, 1H), 9.05-8.95 (m, 2H), 8.63-8.44 (m, 1H), 8.18-8.09 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89-7.79 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 6H), 7.31-7.24 (m, 2H), 6.82-6.76 (m, 1H), 5.08-4.92 (m, 2H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.51-4.38 (m, 3H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.29-4.14 (m, 3H), 3.92-3.61 (m, 6H), 3.11-2.98 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.18 (m, 4H), 2.13-2.00 (m, 6H), 1.96-1.60 (m, 7H), 1.57-1.33 (m, 5H), 1.25-1.21 (m, 8H), 0.94 (s, 9H)
163	**I-174**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1355.25	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.18-12.01 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.8.-8.76 (m, 2H), 8.58-8.56 (m, 1H), 8.42 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.27-8.13 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 8H), 7.31-7.27 (m, 8H), 6.80-6.70 (m, 1H), 6.11 (dd, J = 8.5, 4.7 Hz, 1H), 5.00-4.95 (m, 2H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.48-4.34 (m, 5H), 4.28-4.18 (m, 2H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 4H), 3.32-3.27 (m, 4H), 2.94-2.57 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 5H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.85-1.61 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 1H), 1.32-1.27 (m, 11H), 0.94 (s, 9H)
164	**I-176**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲基)環丁基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1240.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 9.02-8.84 (m, 3H), 8.64-8.53 (m, 1H), 8.08-7.84 (m, 3H), 7.45-7.37 (m, 6H), 7.34-7.05 (m, 11H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 9.4, 4.0 Hz, 1H), 4.47-4.36 (m, 5H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 2H), 3.70-3.63 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 3H), 3.21-3.07 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.74-2.54 (m, 1H), 2.46-2.44 (m, 3H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.28-1.99 (m, 7H), 1.96-1.67 (m, 4H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.09-1.07 (m, 3H), 0.96-0.94 (m, 9H)。

165	**I-177**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1S)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-(3-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌啶-1-基]丙醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1168.70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06-11.90 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 9.15-9.01 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.26-8.15 (m, 1H), 7.98-7.75 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.37-7.25 (m, 12H), 7.18-6.81 (m, 4H), 6.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.38-5.31 (m, 1H), 5.22-5.16 (m, 1H), 4.42-4.33 (m, 4H), 4.02-3.51 (m, 6H), 3.30 (s, 3H), 3.10-2.82 (m, 7H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.30-1.82 (m, 12H), 1.78-1.54 (m, 6H)
166	**I-178**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[(4-[[1-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲基)哌啶-4-基]甲基]苯基)甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1283.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07-11.85 (m, 1H), 8.99-8.93 (m, 2H), 8.64-8.58 (m, 1H), 8.04-7.67 (m, 2H), 7.60-7.42 (m, 6H), 7.31-6.52 (m, 10H), 5.16-5.10 (m, 2H), 4.78-4.65 (m, 1H), 4.56-4.22 (m, 8H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.72-3.56 (m, 2H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.92-2.66 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.46-2.44 (m, 5H), 2.35-2.14 (m, 1H), 2.16-1.85 (m, 7H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.61-1.45 (m, 5H), 1.25-1.19 (m, 2H), 1.10-1.06 (m, 3H), 0.94 (s, 9H)
167	**I-179**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-([[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲基](甲基)胺基)丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	$[(M - 1)]^-$ = 1225.45	(400 MHz, CD_3OD) δ 9.02-8.98 (m, 1H), 8.91-8.86 (m, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.53-7.38 (m, 5H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 3H), 7.09-7.03 (m, 2H), 5.22-5.05 (m, 1H), 4.74-4.44 (m, 6H), 4.41-4.21 (m, 2H), 4.20-4.02 (m, 1H), 3.96-3.77 (m, 2H), 3.65-3.47 (m, 2H), 3.28-3.09 (m, 4H), 2.82-2.53 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.39-2.19 (m, 5H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.98-1.68 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 4H), 1.55-1.42 (m, 3H), 1.42-1.27 (m, 1H), 1.05 (s, 9H)

168	**I-180**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-乙醯基-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[(9-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]壬基)胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1230.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03-11.96 (m, 1H), 9.01-8.77 (m, 2H), 8.62-8.45 (m, 1H), 8.22-7.93 (m, 1H), 7.90-7.82 (m, 3H), 7.46-7.33 (m, 6H), 7.33-7.16 (m, 2H), 6.85-6.70 (m, 1H), 5.14-5.02 (m, 2H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.46-4.42 (m, 3H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.27-4.18 (m, 3H), 3.91-3.49 (m, 6H), 3.06-2.99 (m, 3H), 2.47-2.43 (m, 3H), 2.32-2.15 (m, 5H), 2.17-2.00 (m, 5H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.86-1.59 (m, 3H), 1.57-1.32 (m, 6H), 1.25-1.21 (m, 11H), 0.94 (s, 9H)
169	**I-181**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1R)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1141.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.25-11.96 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.67 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.61-8.57 (m, 1H), 8.46-8.42 (m, 1H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.43-7.27 (m, 4H), 7.30-7.16 (m, 5H), 7.20-7.09 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 3H), 6.90-6.81 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.25-6.76 (m, 1H), 5.36-5.30 (m, 1H), 4.89-4.62 (m, 1H), 4.52-4.14 (m, 3H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.37-3.28 (m, 6H), 3.15-3.00 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.73-2.55 (m, 4H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 3H), 1.97 (m, 6H), 1.80-1.45 (m, 4H), 1.37-1.33 (m, 4H)
170	**I-182**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	[(M - 1)]$^-$ = 1144.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.94-8.90 (m, 1H), 8.87-8.70 (m, 2H), 8.23-8.19 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57-7.39 (m, 2H), 7.39-7.16 (m, 11H), 7.06-6.95 (m, 2H), 6.95-6.87 (m, 3H), 6.77-6.75 (m, 1H), 6.10-6.06 (m, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.41-3.32 (m, 3H), 3.31-3.02 (m, 3H), 2.95-2.86 (m, 3H), 2.77-2.65 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 3H), 2.22-2.18 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 3H), 1.95-1.70 (m, 2H), 1.66-1.49 (m, 4H), 1.35-1.30 (m, 6H)

171	**I-183**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(3*S*,4*R*)-4-[(4-溴苯基)甲氧基]-1-胺基甲醯戊-3-基]胺甲醯基]-3-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1144.55, 1146.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15-11.92 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.89-8.64 (m, 2H), 8.40-7.69 (m, 2H), 7.59-7.35 (m, 4H), 7.32-6.93 (m, 5H), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.79-6.55 (m, 1H), 5.35-5.24 (m, 1H), 5.04-4.88 (m, 1H), 4.62-4.28 (m, 4H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.94-3.75 (m, 4H), 3.47-3.36 (m, 3H), 3.33-3.27 (m, 3H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 3H), 2.49-2.26 (m, 1H), 2.24-1.86 (m, 5H), 1.85-1.62 (m, 4H), 1.60-1.50 (m, 5H), 1.43-1.23 (m, 4H), 1.15-0.98 (m, 4H)
172	**I-184**	2-[[(5*S*8*S*,10*aR*)-8-[[(3*S*,4*R*)-4-(苯甲氧基)-1-胺基甲醯戊-3-基]胺甲醯基]-3-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1066.85	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.30-11.92 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.49 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.01-7.76 (m, 2H), 7.57-7.40 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 5H), 7.23-7.08 (m, 1H), 7.03-6.95 (m, 2H), 6.85 (dd, *J* = 7.8, 6.1 Hz, 1H), 6.79-6.53 (m, 1H), 5.35-5.25 (m, 1H), 5.03-4.88 (m, 1H), 4.54-4.35 (m, 2H), 4.34-4.16 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.84-3.69 (m, 2H), 3.52-3.35 (m, 4H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.98-2.81 (m, 1H), 2.75-2.54 (m, 5H), 2.48-2.27 (m, 1H), 2.24-2.05 (m, 3H), 2.05-1.89 (m, 3H), 1.89-1.71 (m, 3H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.62-1.45 (m, 5H), 1.43-1.28 (m, 4H), 1.12-1.00 (m, 4H)
173	**I-185**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1229.90	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.18-7.02 (m, 4H), 6.78-6.68 (m, 3H), 5.17 (dd, *J* = 10.8, 3.3 Hz, 1H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.80-4.75 (m, 3H), 4.62-4.56 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.88 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.62-3.45 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.03 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.58-2.52 (m, 4H), 2.10-1.85 (m, 4H), 1.58-1.56 (m, 4H), 1.50-1.45 (m, 3H), 1.31-1.26 (m, 3H), 1.03 (s, 9H)

174	**I-186**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[2-氟-4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1H-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1246.70	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.95-8.85 (m, 2H), 8.60-8.53 (m, 1H), 7.99-7.83 (m, 3H), 7.45-7.38 (m, 5H), 7.35-7.05 (m, 5H), 7.00 (dd, *J* = 9.2, 6.1 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.20-5.05 (m, 2H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.53-4.30 (m, 4H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.50-3.41 (m, 3H), 3.20-3.04 (m, 3H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.37-1.83 (m, 7H), 1.76 (s, 2H), 1.56-1.47 (m, 6H), 1.27-1.12 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 3H), 0.94 (s, 9H)
175	**I-187**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-([[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲基]胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1227.35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.89 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.94-8.91 (m, 1H), 8.63-8.58 (m, 1H), 8.45-8.39 (m, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, 5H), 7.30-6.95 (m, 3H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.08-6.96 (m, 6H), 6.80 (s, 1H), 5.17 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.51-4.32 (m, 3H), 4.29-4.21 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.53-3.47 (m, 4H), 3.25-2.94 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 3H), 2.19-2.04 (m, 4H), 1.94-1.87 (m, 3H), 1.59-1.45 (m, 4H), 0.95 (s, 9H)
176	**I-188**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[3-氟-4-(4-[[(2*S*)-1-[(2S,4R)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1260.75	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.89 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.99-8.86 (m, 2H), 8.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.97-7.82 (m, 3H), 7.49-7.37 (m, 5H), 7.21-7.13 (m, 2H), 7.12-6.92 (m, 6H), 6.70 (s, 1H), 5.18-5.10 (m, 2H), 4.95-4.89 (m, 1H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 3H), 4.28 (s, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.48-3.44 (m, 2H), 3.25-3.05 (m, 2H), 2.88 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26-2.22 (m, 3H), 2.19-1.97 (m, 5H), 1.79-1.75 (m, 3H), 1.52-1.47 (m, 4H), 1.40-1.36 (m, 3H), 1.26-1.24 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.94 (s, 9H)

177	**I-189**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1232.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.89 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.98 -8.94 (m, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.00-7.93 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 6H), 7.28 (s, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 3H), 6.84-6.08 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 5.09 (dd, *J* = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.02-3.92 (m, 3H), 3.63-3.59 (m, 3H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.89 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.63-2.57 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.20 -2.10 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)。
178	**I-190**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(吡啶-2-基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1036.60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.89-8.80 (m, 1H), 8.59 -8.52 (m, 2H), 8.51-8.47 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 3H), 7.03-6.94 (m, 2H), 6.88 -6.74 (m, 2H), 5.35-5.51 (m, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.94 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.70-2.64(m, 1H), 2.62-2.58 (m, 5H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 10H), 1.76-1.72 (m, 3H), 1.48 -1.42 (m, 8H), 1.37-1.32 (m, 2H)。

179	**I-191**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1H-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1263.85	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (s, 1H), 9.04 - 8.88 (m, 3H), 8.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 6H), 7.28 (s, 2H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 7.02-7.97 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H) 6.77 (s, 1H), 5.10 (dd, *J* = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 4.96-4.91 (m, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.05-3.96 (m, 3H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.55- 3.43 (m, 1H), 3.23-3.10 (m, 1H), 2.98 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.56- 2.43 (m, 6H), 2.31-2.23 (m, 3H), 2.23- 1.97 (m, 3H), 1.85-1.74 (m, 4H), 1.58-1.48 (m, 4H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.35-1.23(m, 2H) 0.95 (s, 9H)。
180	**I-192**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-(4-[2-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]乙基]哌啶-1-羰基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1168.80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.82-8.76 (m, 2H), 8.70-8.60 (m, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.38-7.20 (m, 12H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 26.1 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.38-5.30 (m, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.40-4.32 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.33-3.30 (m, 7H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 3H), 2.24-1.95 (m, 6H), 1.90-1.1.64 (m, 8H), 1.60-1.14 (m, 7H)
181	**I-193**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-7-([5-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]戊基]氧基)-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1134.65	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 8.93-8.87 (m, 1H), 8.80-8.77 (m, 1H), 8.43-8.38 (m, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.41-7.21 (m, 14H), 7.06-6.96 (m, 2H), 6.88-6.77 (m, 2H), 6.13-6.10 (m, 1H), 5.47 -5.37 (m, 1H), 4.99-4.95 (m, 1H), 4.49-4.34 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.72-3.85 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.17-1.22 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 6H), 1.81-1.77 (m, 3H), 1.63-1.56 (m, 6H), 1.39-1.31 (m, 5H)。

182	**I-194**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1200.85	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95-11.88 (m, 1H), 9.01-8.94 (m, 2H), 8.96-8.89 (m, 1H), 8.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.02-7.95 (m, 1H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 4H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.79-6.71 (m, 4H), 5.10 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.70-3.66 (m, 1H), 4.55 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 4.29 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 4.05-3.85 (m, 4H), 3.69 -3.57 (m, 3H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.27-3.07 (m, 3H), 2.89 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.65-2.61 (m,1H), 2.46 (s, 3H), 2.34-2.08 (m, 6H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.90-1.67 (m, 5H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)
183	**I-195**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1169.85	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16-12.08 (m, 1H), 11.12-11.04 (m, 1H), 8.85-8.78 (m, 1H), 8.60-8.51 (m, 2H), 8.31-8.25 (m, 1H), 8.02-7.93 (m, 3H), 7.69-7.44 (m, 4H), 7.34-7.21 (m, 1H), 7.05-6.90 (m, 2H), 6.89- 6.56 (m, 2H), 5.34 (dd, J = 12.6, 5.2 Hz, 1H), 5.02-4.89 (m, 1H), 4.64-4.35 (m, 6H), 4.35-4.14 (m, 4H), 4.14-3.73 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.01-2.84 (m, 1H), 2.76-2.63 (m, 6H), 2.31-1.62 (m, 12H), 1.57-1.30 (m, 8H)
184	**I-196**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[(4-異丙基苯基)甲基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1133.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12-11.95 (m, 1H), 11.14-11.06 (m, 1H), 8.86-8.81 (m, 1H), 8.59-8.13 (m, 3H), 8.03-7.93 (m, 1H), 7.61-7.42 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 1H), 7.21-7.10 (m, 4H), 7.07- 6.93 (m, 2H), 6.90-6.69 (m, 2H), 5.34 (dd, J = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 5.02-4.91 (m, 1H), 4.58-4.41 (m, 2H), 4.36-4.22 (m, 4H), 4.10-3.44 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.01-2.78 (m, 2H), 2.76-2.55 (m, 6H), 2.20-2.08 (m, 4H), 2.06-1.85 (m, 6H), 1.87-1.60 (m, 4H), 1.60-1.30 (m, 8H), 1.18 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 6H)

185	**I-197**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[(萘-1-基甲基)胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1141.75	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23-12.08 (m, 1H), 11.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.53-8.45 (m, 2H), 8.33-8.18 (m, 1H), 8.12- 7.80 (m, 4H), 7.58-7.48 (m, 3H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.29-7.20 (m 1H), 7.05-6.93 (m, 2H), 6.90-6.65 (m, 2H), 5.33 (dd, J = 12.7, 5.7 Hz, 1H), 5.01-4.85 (m, 1H), 4.82-4.74 (m, 2H), 4.63-4.56 (m, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.21-4.07 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 2H), 3.77-3.70(m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.79-2.55 (m, 6H), 2.20-2.09 (m, 3H), 2.07-1.92 (m, 4H), 1.89-1.57 (m, 5H), 1.55-1.46 (m, 2H), 1.50-1.28 (m, 9H)
186	**I-198**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-[5-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]戊基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1118.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ12.13-11.08 (m, 1H), 11.12-11.06 (m, 1H), 8.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.87-8.74 (m, 2H), 8.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.37-7.16 (m, 11H), 7.08-6.96 (m, 2H), 6.94-6.85 (m, 3H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 5.15-5.10 (m, 1H), 4.69-4.58 (m, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.19-3.04 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.77-2.57 (m, 5H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.13-1.97 (m, 3H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.84-1.69 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 6H), 1.40-1.34 (m, 2H)
187	**I-199**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[4-氯-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1262.90	(400 MHz, DMSO-d_6) δ11.95-11.90 (m, 1H), 9.02-8.95 (m, 2H), 8.94-8.86 (m, 1H), 8.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 -7.92 (m, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.47-7.31 (m, 6H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.09-7.07 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.93-6.86(m, 1H), 6.83-6.74 (m, 2H), 5.13-5.05 (m, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 4.71-4.65(m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.02-3.84 (m, 3H), 3.62-3.58 (m, 3H), 3.51-3.39 (m, 3H), 3.24-3.07 (m, 3H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27-2.21 (m, 3H), 2.18-2.08 (m, 4H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.57-1.44 (m, 4H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.34-1.22 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)

188	**I-200**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1262.80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95-11.86 (m, 1H), 9.01-8.89 (m, 3H), 8.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 6H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 2H), 7.06-6.95 (m, 2H), 6.85-6.78 (m, 2H), 5.09-5.07 (m, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.68-4.66 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.45-4.43 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 2H), 4.02-3.93 (s, 1H), 3.66-3.54 (m, 3H), 3.52-3.41 (m, 4H), 3.16-3.14 (m, 3H), 2.98-2.96 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32-1.98 (m, 7H), 1.89-1.70 (m, 3H), 1.51-1.49 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.26-1.24 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
189	**I-201**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*R*)-1-胺甲醯基-5-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1227.65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14-12.05 (m, 1H), 9.05-8.92 (m, 2H), 8.82-8.73 (m, 2H), 8.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.01-7.73 (m, 3H), 7.59-7.32 (m, 7H), 7.30-7.06 (m, 4H), 7.06-6.91 (m, 6H), 6.72-6.70 (m, 1H), 5.10-5.07 (m, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.74-4.64 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.71-3.44 (m, 4H), 3.26-3.05 (m, 2H), 3.05-2.89 (m, 1H), 2.48-2.43 (m, 5H), 2.38- 2.16 (m, 4H), 2.16-1.95 (m, 4H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 3H), 1.55-1.47 (m, 5H), 1.39-1.36 (m, 3H), 1.29-1.18 (m, 2H), 0.94-0.93 (m, 9H)
190	**I-202**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[(1*s*,4*s*)-4-[2-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]乙基]環己羰基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1167.65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11-11.98 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.81-8.78 (m, 2H), 8.45-8.41 (m, 1H), 8.25-8.21 (m, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.42-7.24 (m, 13H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.88-6.72 (m, 2H), 6.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.38-5.30 (m, 1H), 5.01-4.79 (m, 1H), 4.46-4.35 (m, 2H), 4.29-4.10 (m, 2H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.74-2.60 (m, 4H), 2.57-2.54 (m, 2H), 2.24-1.98 (m, 6H), 1.94-1.62 (m, 12H), 1.55-1.02 (m, 7H)

191	**I-203**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[(1*r*,4*r*)-4-[2-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]乙基]環己羰基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1167.60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12-11.98 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.81-8.75 (m, 2H), 8.42-8.39 (m, 1H), 8.26-8.22 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.46-7.19 (m, 12H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.78-6.72 (m, 1H), 6.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.37-5.32 (m, 1H), 5.01-4.79 (m, 1H), 4.47-4.33 (m, 2H), 4.24-4.11 (m, 1H), 4.01-3.90 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.61-3.40 (m, 4H), 3.26-3.14 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.75-2.59 (m, 5H), 2.23-1.88 (m, 7H), 1.82-1.63 (m, 15H)
192	**I-204**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-氯-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1262.55.	(300 MHz, DMSO-d_6) *δ* 12.05 (s, 1H), 9.06 -8.77 (m, 3H), 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.58-7.33 (m, 6H), 7.25 (s, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.91-6.79 (m, 2H), 6.76-6.73 (m, 2H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.03-3.91 (m, 3H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.56-3.03 (m, 9H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.37-2.19 (m, 2H), 2.19-1.95 (m, 3H), 1.91-1.63 (m, 3H), 1.61-1.48 (m, 4H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.34-1.16 (m, 3H), 0.94 (s, 9H)
193	**I-205**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-2-甲基苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1242.65	(300 MHz, DMSO-d_6) δ11.93 (s, 1H), 9.04 -8.83 (m, 3H), 8.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.53-7.17 (m, 11H), 7.13-6.98 (m, 4H), 6.79-6.73 (m, 3H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 4.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.70-3.56 (m, 2H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.26-3.11 (m, 3H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 3H), 2.19-2.13 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 3H), 1.59-1.46 (m, 4H), 1.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.34-1.26 (m, 2H), 0.95 (s, 9H)

194	**I-206**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1241.00	(400 MHz, DMSO-d_6) δ11.90 (s, 1H), 9.03-8.86 (m, 3H), 8.81 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.01-7.86 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.38-7.21 (m, 6H), 7.16 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.99 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82-6.67 (m, 4H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.55 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43-4.35 (m, 2H), 4.05-3.94 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.68-3.62 (m, 3H), 3.54-3.38 (m, 2H), 3.29-3.06 (m, 3H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 3H), 2.19-2.07 (m, 3H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 4H), 1.35-1.05 (m, 7H), 0.94 (s, 9H)
195	**I-207**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	$[(M-1)]^-$ = 1244.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ11.88 (s, 1H), 9.00-8.93 (m, 3H), 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.46-7.34 (m, 12H), 7.27 (s, 1H), 7.16-6.93 (m, 5H), 6.77-6.74 (m, 2H), 5.15-5.04 (m, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 3H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.27-3.06 (m, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.37-1.97 (m, 6H), 1.95-1.64 (m, 3H), 1.58-1.47 (m, 4H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.29-1.23 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
196	**I-208**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-(5-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環丁基]戊醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1167.60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ12.13-11.95 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.93-8.70 (m, 2H), 8.46-8.42 (m, 1H), 8.30-8.18 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57-7.41 (m, 2H), 7.41-7.19 (m, 11H), 7.14-6.95 (m, 2H), 6.92-6.64 (m, 2H), 6.14-6.09 (m, 1H), 5.39-5.30 (m, 1H), 5.02-4.88 (m, 1H), 4.58-4.12 (m, 4H), 4.12-3.53 (m, 4H), 3.33-3.15 (m, 4H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.80-2.58 (m, 3H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.32-1.88 (m, 10H), 1.84-1.56 (m, 8H), 1.51-1.17 (m, 4H)

197	**I-209**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1241.60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15-11.74 (m, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.08-8.86 (m, 3H), 8.41-8.37 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.34 (m, 8H), 7.22-7.10 (m, 4H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.22-5.18 (m, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.53-4.45 (m, 2H), 4.33-4.27 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.25-3.00 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 4H), 2.19-2.10 (m, 3H), 2.08-1.76 (m, 5H), 1.59-1.48 (m, 4H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.32-1.24 (m, 3H), 0.95 (s, 9H)
198	**I-210**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1228.80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ12.04 (s, 1H), 8.99-8.96 (m, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.59-5.55 (m, 1H), 8.05-7.96 (m, 2H), 7.86 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.54-7.35 (m, 6H), 7.21 (s, 1H), 7.14-7.05 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 2H), 6.67-6.64 (m, 2H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.71-4.65 (m,1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.49-4.30 (m, 4H), 4.28-4.10 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.52-3.29 (m, 4H), 3.23-3.03 (m, 3H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.37-2.17 (m, 3H), 2.17-1.97 (m, 4H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.61-1.38 (m, 6H), 1.32-1.21 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)
199	**I-211**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	$[(M-1)]^-$ = 1212.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ12.10-11.83 (m, 1H), 9.01-8.90 (m, 3H), 8.43-8.38 (m, 1H), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.29 (m, 6H), 7.27 (s, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 4H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 4.70-4.66 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.55-4.51 (m, 1H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.92 - 3.88 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.52-3.40 (m, 3H), 3.26-3.08 (m, 3H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.29-2.25 (m, 5H), 2.16-2.12 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.92-1.65 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 5H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)

200	**I-212**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-4-甲基苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1242.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), 9.00-8.96 (m, 2H), 8.86-8.82 (m, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.55-7.31 (m, 6H), 7.25 (s, 1H), 7.10-6.92 (m, 2H), 7.00-6.88 (m, 2H), 6.75-6.73 (m, 1H), 6.70- 6.60 (m, 2H), 5.09-4.98 (m, 1H), 4.93-4.76 (m, 1H), 4.69-4.49 (m, 1H), 4.53-4.35 (m, 1H), 4.46- 4.42 (m, 1H), 4.37-4.26 (m, 2H), 3.99-3.79 (m, 2H), 3.87-3.68 (m, 3H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.46- 3.26 (m, 1H), 3.29-3.04 (m, 2H), 2.88-2.86 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.28-2.26(m, 4H), 2.20-2.06 (m, 6H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.63-1.43 (m, 5H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.36-1.27 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)
201	**I-213**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-5-甲基苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	[(M -1)]$^-$ = 1240.35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ12.03 (s, 1H), 8.98-8.92 (m, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.00-7.91 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.55-7.33 (m, 6H), 7.24 (s, 1H), 7.14-6.93 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.60-6.49 (m, 3H), 5.14-5.03 (m, 2H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.71-4.67 (m 1H), 4.56-4.37 (m, 3H), 4.33-4.18 (m, 1H), 4.04-3.79 (m, 5H), 3.66 - 3.53 (m, 2H), 3.52-3.37 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.25-2.22 (m, 6), 2.15-1.94 (m, 3H), 1.86-1.66 (m, 2H), 1.49-1.47 (m, 6H), 1.37 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.31-1.20 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
202	**I-214**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-2-甲基苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1242.80	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.25-11.90 (m, 1H), 9.03-8.91 (m, 3H), 8.39-8.35 (m, 1H), 8.16-8.11 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.59-7.35 (m, 6H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 4H), 6.70-6.66 (m, 3H), 5.13-5.08 (m, 2H), 4.95-4.89 (m, 1H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.61-3.59 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.46-2.42 (m, 4H), 2.26-2.00 (m, 12H), 1.84-1.73 (m, 4H), 1.58-1.50 (m, 5H), 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.28-1.22 (m, 4H), 0.93 (s, 9H)

203	**I-215**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[4-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1247.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 9.01-8.94 (m, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.00-7.93 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.52-7.38 (m, 6H), 7.25 (s, 1H), 7.13-6.96 (m, 4H), 6.81 (dd, *J* = 6.2, 3.1 Hz, 1H), 6.78-6.70 (m, 2H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.52-3.23 (m, 4H), 3.17-3.07 (m, 4H), 2.87 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 3H), 2.16-2.07 (m, 3H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.60-1.44 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32-1.23 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
204	**I-216**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-氟-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1246.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 9.01-8.94 (m, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.17-8.08 (m, 1H), 8.00-7.93 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.65-6.57 (m, 3H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.75-4.66 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.08-3.83 (m, 4H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.30-3.02 (m, 3H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34-2.19 (m, 3H), 2.18-2.06 (m, 4H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.62-1.45 (m, 5H), 1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.29-1.25 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)

205	**I-217**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	$[(M+18)]^+$ = 1246.36	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 9.04-8.82 (m, 3H), 8.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.02-7.93 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.59-7.29 (m, 6H), 7.24 (s, 1H), 7.13-6.91 (m, 5H), 6.82-6.73 (m, 2H), 5.09-5.06 (m, 1H), 4.99-4.83 (m, 1H), 4.74-4.62 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.29-4.26 (m, 1H), 4.04-3.89 (m, 3H), 3.64-3.35 (m, 5H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.13-2.09 (m, 6H), 1.86-1.65 (m, 3H), 1.58-1.42 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.29-1.25 (m, 2H), 0.92 (s, 9H)
206	**I-218**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)-3-甲基苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1256.25	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.90 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.97-8.84 (m, 2H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.47-7.35 (m, 6H), 7.18 (s, 1H), 7.14-6.95 (m, 6H), 6.69 (s, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.45-4.43 (m, 1H), 4.37-4.35 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.51-3.42 (m, 3H), 3.22-3.07 (m, 3H), 2.89 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.35-2.32 (m, 3H), 2.32-2.11 (m, 5H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.83-1.75 (m, 3H), 1.60-1.44 (m, 6H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)
207	**I-219**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1242.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06 (s, 1H), 9.02-8.94 (m, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.04-7.93 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.15-7.02 (m, 3H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.67-6.66 (m, 2H), 5.12-5.08 (m, 2H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.46-4.34 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.22-3.10 (m, 3H), 2.79 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 4H), 2.16-1.97 (m, 5H), 1.94-1.73 (m, 2H), 1.71-1.41 (m, 6H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)。

208	**I-220**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-([[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]甲基]胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1255.55	(400 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.05 (dd, *J* = 15.9, 8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 4H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.18-6.95 (m, 7H), 5.21-5.19 (m, 1H), 4.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.78-4.76 (m, 1H), 4.63-4.54 (m, 2H), 4.40-4.38 (m, 2H), 4.35-4.30 (m, 2H), 3.87 (d, J *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 3.62-3.51(m, 2H), 3.23-3.21 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.53-2.50 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.34-2.28 (m, 3H), 2.25-2.07 (m, 4H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 4H), 1.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.29-1.21 (m, 2H), 1.02 (s, 9H)。
209	**I-221**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2S)-4-胺甲醯基-1-[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1200.75	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.57-8.55 (m, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 6H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.9, 7.3 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.79-6.69 (m, 4H), 5.10-5.08 (m, 2H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.47-4.39 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 3H), 3.71-3.61 (m, 3H), 3.51-3.40 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.88 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.69-2.67 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35-2.33 (m, 1H), 2.31-1.99 (m, 7H), 1.96-1.62 (m, 3H), 1.60-1.47 (m, 5H), 0.94 (s, 9H)。
210	**I-222**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-([[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]甲基]胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1H-吲哚-5-羰基膦酸	1241.55	(400 MHz, CD3OD) *δ* 8.94 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.07(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.09-6.98 (m, 4H), 5.21(dd, *J* = 10.8, 3.5 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.63-4.48 (m, 3H), 4.43-4.39 (m, 1H), 4.37-4.31 (m, 3H), 3.92 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.81(dd, *J* = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.26-3.22 (m, 2H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.54-2.50 (m, 2H), 2.49-2.45 (m, 3H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.33-2.29 (m, 3H), 2.27-2.19 (m, 3H), 2.15-1.97(m, 3H), 1.60-1.55 (m, 4H),1.33-1.23 (m, 2H), 1.04 (s, 9H)

212	**I-223**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-([4-[3-(1-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]環丙基)乙基]苯基]甲氧基)戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1255.65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ11.86 (s, 1H), 8.99-8.96 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 7.95-7.86 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 7H), 7.16-6.95 (m, 9H), 6.75-6.69 (m, 2H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.43-4.32 (m, 3H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.48-3.40 (m, 3H), 3.20-3.03 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.43-2.41 (m, 4H), 2.30-2.14 (m, 2H), 2.06-2.14 (m, 3H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 4H), 1.45-1.40 (m, 3H), 1.24 (s, 1H), 1.08-1.04 (m, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.89-0.81 (m, 4H), 0.62-0.48 (m, 2H)
213	**I-224**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*R*)-1-胺甲醯基-5-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1212.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (s, 1H), 9.01-8.88 (m, 3H), 8.60-8.56 (m, 1H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 6H), 7.21 (s, 1H), 7.14-7.10 (m, 3H), 7.02-6.93 (m, 4H), 6.71 (s, 1H), 5.08 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.74-4.64 (m, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.48-4.38 (m, 2H), 4.38-4.33 (m, 1H), 4.23 (dd, J = 15.8, 5.4 Hz, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.58-3.43 (m, 4H), 3.23-3.07 (m, 3H), 2.95 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 3H), 2.17-2.00 (m, 4H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 4H), 1.57-1.44 (m, 4H), 1.31-1.21 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)
215	**I-225**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[2-氟-4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1261.90	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.89 (s, 1H), 9.01-8.85 (m, 3H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.99-7.81 (m, 3H), 7.47-7.35 (m, 6H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.20-6.89 (m, 6H), 6.69 (s, 1H), 5.11 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.56-4.37 (m, 4H), 4.28 (s, 1H), 3.78-374 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.49-3.44 (m, 3H), 3.22-3.04 (m, 2H), 2.89 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.38-1.93 (m, 6H), 1.84-1.74(m, 2H), 1.61-1.42 (m, 8H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)

216	**I-226**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)-2-甲基苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1256.75	(400 MHz, CD3OD) δ8.98-8.84 (m, 2H), 8.13-7.89 (m, 1H), 7.59-7.30 (m, 6H), 7.21-6.97(m, 5H), 6.93-6.90 (m, 1H), 5.18 (dd, *J* = 10.8, 3.3 Hz, 1H), 5.02-5.00 (m, 1H), 4.81-4.79 (m, 1H), 4.65-4.40 (m, 5H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.89 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.25-3.23 (m, 2H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.57-5.54 (m, 2H), 2.49 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.45-2.16 (m, 10H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.65 (d, *J* = 25.1 Hz, 5H), 1.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H)
217	**I-227**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯氧基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1230.35	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.93 (s, 1H), δ 8.86 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 4H), 7.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.15-7.03 (m, 5H), 5.19 (dd, *J* = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 4.65-4.48 (m, 5H), 4.06-3.92 (m, 2H), 3.83 (dd, *J* = 10.8, 3.9 Hz, 1H), 3.64-3.46(m, 4H), 3.23-3.21 (m, 2H), 3.09-3.05 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 4H), 1.96(s, 1H), 1.68-1.55 (m, 5H), 1.40-1.31 (m, 2H), 1.20(d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H)
218	**I-228**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-3-(4-[3-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環丁基]丁醯基)-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1153.65	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16-11.95 (m, 1H), 11.25 (s, 1H), 8.85-8.75 (m, 2H), 8.51-8.13 (m, 2H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.41-7.19 (m, 11H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.99-6.73 (m, 4H), 6.19-5.99 (m, 1H), 5.34-5.30 (m, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.63-4.55 (m, 2H), 4.23-4.19 (m, 1H), 4.18-4.11 (m, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.95-2.62 (m, 4H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 2H), 2.22-1.95 (m, 8H), 1.94-1.73 (m, 3H), 1.67-1.58 (m, 4H), 1.45-1.37 (m, 2H), 1.35-1.11 (m, 1H)

219	**I-229**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]-十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1132.20	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.86-8.74 (m, 2H), 8.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.36-7.16 (m, 13H), 7.07-6.96 (m, 2H), 6.94-6.84 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 5.17-5.06 (m, 1H), 4.67-4.63 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.20-3.01 (m, 1H), 2.97-2.82 (m, 2H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.66-2.56 (m, 3H), 2.28-2.14 (m, 2H), 2.14-1.95 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.84-1.68 (m, 1H), 1.68-1.48 (m, 4H), 1.37-1.34 (m, 5H)
220	**I-230**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*R*)-3-胺甲醯基-1-[[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[2-[(1*S*,4*S*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1H-吲哚-5-羰基膦酸	1169.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03-11.96 (m, 1H), 11.21-10.76 (m, 1H), 8.87-8.82 (m, 1H), 8.67-8.31 (m, 2H), 8.28-8.24 (m, 1H), 8.03-7.94 (m, 1H), 7.82-7.74 (m 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.44-7.04 (m, 4H), 7.03-6.91 (m, 1H), 6.89-6.71 (m, 2H), 5.38-5.29 (m, 1H), 5.07-4.74 (m, 1H), 4.53-4.42 (m, 2H), 4.29-4.16 (m, 2H), 3.95-3.62 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.28-3.15 (m, 6H), 3.15-3.04 (m, 2H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.77-2.53 (m, 6H), 2.41-2.27 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 3H), 2.08-1.83 (m, 5H), 1.78-1.72 (m, 3H), 1.48-1.39 (m, 8H)
221	**I-231**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-8-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	[(M - 1)]$^-$ = 1239.95	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01-8.97 (m, 1H), 8.93-8.90 (m, 1H), 8.49-8.47 (m, 1H) 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.46-7.34 (m, 6H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.81-6.67 (m, 3H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.93-4.91 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.46-4.36 (m, 2H), 4.31-5.27 (m, 2H), 4.03-3.85 (m, 4H), 3.71-3.69 (m, 2H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.49-3.41 (m, 3H) 2.59-2.56 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.28-2.11 (m, 8H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.91-1.65 (m, 9H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)

222	**I-232**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[(4-異丙基苯基)甲基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-6-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1098.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.01-8.93 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.36-8.32 (m, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.14-7.09 (m, 4H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.95-6.84 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.67 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.26-4.13 (m, 3H), 3.48-3.37 (m, 3H), 3.48-3.27 (m, 3H), 3.20-3.04 (m, 3H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.74-2.57 (m, 4H), 2.24-2.18 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 4H), 1.39-1.31 (m, 4H), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)
223	**I-233**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-8-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1271.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02-11.82 (m, 1 H), 8.99 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.09-8.01 (m, 1H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 5H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.47-4.33 (m, 2H), 4.30-4.25 (m, 2H), 4.11-4.00 (m, 2H), 3.97-3.83 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.45-3.29 (m, 2H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 4H), 2.20-2.11 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.83-1.65 (m, 4H), 1.62-1.45 (m, 6H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)
224	**I-237**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*R*)-1-胺甲醯基-6-[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]己-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1226.55	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 9.03-8.90 (m, 3H), 8.49-8.37 (m, 1H), 8.06-7.71 (m, 3H), 7.50-7.33 (m, 6H), 7.28-6.94 (m, 8H), 6.72 (s, 1H), 5.11-5.01 (m, 1H), 4.99-4.88 (m, 1H), 4.75-4.69 (m, 1H), 4.58-4.39 (m, 2H), 4.31-1.27 (m, 1H), 3.80-3.44 (m, 4H), 3.43-3.23 (m, 5 H), 3.20-3.07 (m, 3H), 2.94-2.70 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.33-2.14 (m, 3H), 2.09-1.96 (m, 3H), 1.88-1.70 (m, 1H), 1.69-1.44 (m, 12H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)

225	**I-238**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)吡啶-2-基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1199.50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (s, 1H), 9.02-8.95 (m, 1H), 8.93-8.88 (m, 1H), 8.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 8.42 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.38-8.33 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 6H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 7.01-6.90 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.17-5.06 (m, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.70-4.67 (m, 2H), 4.53-4.50 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.46-4.43 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.61-3.60 (m, 3H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.81-2.61 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.32-1.17 (m, 4H), 2.16-1.98 (m, 4H), 1.96-1.72 (m, 4H), 1.68-1.44 (m, 4H), 1.39-1.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.31-1.24 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
226	**I-239**	2-[[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1231.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.93-8.83 (m, 1H), 8.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.48-7.30 (m, 6H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.95-6.89 (m, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.87-4.83 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 4H), 3.50-3.30 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 3H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.95-1.78 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 4H), 1.56-1.52 (m, 6H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.02-0.88 (m, 15H)

227	**I-240**	2-[[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1216.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86-11.67 (m, 1H), 10.16-10.00 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.93-8.88 (m, 1H), 8.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.00-7.83 (m, 3H), 7.44-7.37 (m, 5H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.98-4.90 (m, 2H), 4.54 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.37-4.24 (m, 2H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.23-3.20 (m, 2H), 2.69-2.64 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.32-2.29 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 3H), 1.82-1.63 (m, 3H), 1.62-1.56 (m, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.96-0.92 (m, 15H)
228	**I-241**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-8-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1257.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06-11.86 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.90-8.80 (m, 1H), 8.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.12-8.02 (m, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.44-7.42 (m, 4H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.81-6.71 (m, 1H) 5.12-5.04 (m, 2H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.47-4.33 (m, 2H), 4.28-4.25 (m, 2H), 4.13-3.81 (m, 4H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.41-3.25 (m, 4H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.29-2.25 (m, 1H), 2.23-2.10(m, 4H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 3H), 1.38-1.32 (m, 5H), 1.27-1.22 (m, 3H), 0.95 (s, 9H)

229	**I-243**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1248.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.89 (s, 1H), 9.03-8.90 (m, 3H), 8.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.50-7.30 (m, 6H), 7.28 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.92 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.10 (dd, *J* = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 4.98-4.88 (m, 1H), 4.76-4.63 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.05-3.93 (m, 3H), 3.62-3.61 (m, 2H), 3.55-3.40 (m, 3H), 3.31-3.20 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H), 2.98 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.39-2.11 (m, 7H), 2.12-1.97 (m, 1H), 1.93-1.70 (m, 3H), 1.58-1.54 (m, 4H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)
230	**I-244**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[5-氯-2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1280.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (s, 1H), 10.27 (br, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.98-8.95 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 6H), 7.27 (s, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.73-4.65 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.53 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.28-2.22 (m, 3H), 2.16-2.10 (m, 3H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 5H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 5H), 1.54-1.45 (m, 3H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.28-1.22 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
231	**I-245**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-[(4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基)甲基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1158.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.00-8.90 (m, 1H), 8.86-8.69 (m, 2H), 8.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.41-7.10 (m, 12H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.93-6.69 (m, 4H), 6.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.37-5.32 (m, 1H), 5.12 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 3.32-3.30 (m, 6H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.74-2.58 (m, 3H), 2.39-2.36 (m, 1H), 2.29-2.11 (m, 3H), 2.12-1.97 (m, 3H), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 1.55-1.36 (m, 5H), 0.98-0.85 (m, 2H)

232	**I-246**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[(3-胺甲醯基-1-[[2-氯-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]胺甲醯基]丙基)胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1262.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.89 (s, 1H), 9.48 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.50-8.37 (m, 2H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 4H), 7.39-7.33 (m, 4H), 7.28-7.14 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 3H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.19 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.52 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.49-4.39 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.55-3.41 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.20-3.12 (m, 3H), 3.03 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 2.75-2.62 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.38-2.12 (m, 4H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.59-1.44 (m, 5H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)
233	**I-247**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[2-氯-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1249.60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.01-8.89 (m, 3H), 8.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 7H), 7.35-7.20 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 3H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.19 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 1H), 3.14-3.10 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.38-2.13 (m, 7H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)
234	**I-248**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1213.60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ11.85 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.01-8.90 (m, 3H), 8.39 (dd, J = 17.8, 7.5 Hz, 2H), 7.96-7.84 (m, 2H), 7.47-7.30 (m, 9H), 7.24-7.05 (m, 6H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.91-6.75 (m, 2H), 5.18 (dd, *J* = 10.6, 3.0 Hz, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.57-4.39 (m, 2H), 4.35-4.25 (m, 2H), 3.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.28-2.95 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.31-1.98 (m, 7H), 1.92-1.70 (m, 6H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)

235	**I-249**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[2-氯-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1275.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ12.14 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.00-8.97 (m, 2H), 8.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.17-7.07 (m, 4H), 7.05-6.91 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.20 (dd, *J* = 10.6, 2.9 Hz, 1H), 4.98-4.88 (m, 1H), 4.77-4.65 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.45-4.40 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.58-3.41 (m, 1H), 3.27-3.14 (m, 2H), 3.05 (dd, *J* = 17.2, 14.5 Hz, 1H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.35-2.10 (m, 6H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 6H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.33-1.24 (m, 1H), 0.94 (s, 9H)
236	**I-250**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1260.65	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.03-8.96 (m, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.43-8.39 (m, 2H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 3H), 7.45-7.36 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 3H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.19 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.55-4.40 (m, 3H), 4.30 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.31-3.10 (m, 3H), 3.01 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.62-2.57 (m, 3H), 2.54-2.44 (m, 3H), 2.26-2.21 (m, 4H), 2.07-1.98(m, 2H), 1.94-1.77 (m, 3H), 1.62-1.46 (m, 6H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.33-1.24 (m, 3H), 0.94 (s, 9H)

237	**I-251**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-4-甲基苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	[(M - 1)]⁻ = 1258.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.97-8.90 (m, 2H), 8.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 5H), 7.26 (s, 2H), 7.13-7.04 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.13-5.05 (m, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.96-3.92 (m, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.22-3.19 (m, 1H), 3.16-3.13 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.58-2.55 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.32-2.18 (m, 6H), 2.16-2.06 (m, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.48-1.44 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.36-1.29 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
238	**I-252**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2,4-二氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1265.00	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.90 (s, 1H), 9.04-8.88 (m, 3H), 8.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.51-7.35 (m, 7H), 7.28 (s, 1H), 7.13-6.89 (m, 5H), 6.77 (s, 1H), 5.09 (dd, *J* = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 3H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.54-3.39 (m, 2H), 3.28-3.06 (m, 2H), 2.90-2.86 (m, 1H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 3H), 2.17-2.00 (m, 5H), 1.92-1.61 (m, 3H), 1.61-1.42 (m, 5H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.34-1.21 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
239	**I-253**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1234.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.90 (s, 1H), 9.05-8.84 (m, 3H), 8.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 18.9, 9.0 Hz, 2H), 7.49-7.34 (m, 7H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.97-4.87 (m, 1H), 4.68 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.11-3.87 (m, 4H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.26-3.05 (m, 2H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.71-2.66 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.40-2.08 (m, 7H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.95-1.65 (m, 5H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)

240	**I-254**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[4-胺甲醯基-1-([2-氟-3-[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]氧基)丁基]苯基](甲基)胺基)丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	[(M - 1)]$^-$ = 1260.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.89 (s, 1H), 9.03-8.82 (m, 3H), 8.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.51-7.29 (m, 7H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.16-6.84 (m, 5H), 6.84-6.64 (m, 3H), 5.00-4.85 (m, 2H), 4.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.17 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.02-3.92 (m, 3H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.37-2.98 (m, 6H), 2.74 (s, 3H), 2.60-2.56 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.32-2.19 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 4H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.68-1.47 (m, 6H), 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)
241	**I-256**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]甲基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1172.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13 (s, 1H), 9.02-9.00 (m, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.60-7.36 (m, 6H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 2H), 7.05-6.96 (m, 1H), 6.88-6.86 (m, 2H), 6.82-6.74 (m, 2H), 5.13-5.09 (m, 2H), 4.98-4.89 (m, 1H), 4.74-4.67 (m, 1H), 4.58-4.40 (m, 2H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 3H), 3.55-3.36 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.90-2.86 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.31-2.12 (m, 6H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.94-1.62 (m, 3H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)

242	**I-257**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[3-氯-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	$[(M - 1)]^-$ = 1274.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.99-8.95 (m, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.02-6.92 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.19-5.11 (m, 2H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.73-4.65 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.30-4.26 (m, 3H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.28-3.06 (m, 3H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.37-1.72 (m, 10H), 1.62-1.43 (m, 5H), 1.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.28-1.22 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
243	**I-258**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-5-甲基苯基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1255.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.03-8.92 (m, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.38-3.35 (m, 2H), 7.96 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.20-5.11 (m, 2H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.32-4.27 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.53-3.43 (m, 1H), 3.29-3.05 (m, 3H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.47-2.44 (m, 5H), 2.30-2.20 (m, 6H), 2.19-2.08 (m, 3H), 2.06-1.72 (m, 4H), 1.61-1.42 (m, 5H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.29-1.22 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)

244	**I-259**	6342-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-2-甲基苯基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1256.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.06-8.92 (m, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.56-7.35 (m, 7H), 7.19-6.93 (m, 6H), 6.81 (s, 1H), 5.20 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.98-4.89 (m, 1H), 4.74-4.67 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.47-4.39 (m, 2H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.58-3.00 (m, 7H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.37-2.09 (m, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.03-1.72 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 6H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.35-1.18 (m, 2H), 0.95 (s, 9H)
245	**I-260**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[3-(2-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]乙基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1186.50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (s, 1H), 9.00-8.92 (m, 2H), 8.43 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02-7.84 (m, 2H), 7.50-7.35 (m, 6H), 7.29 (s, 1H), 7.22-7.05 (m, 3H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.88-6.67 (m, 5H), 5.11 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.98-4.89 (m, 1H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 3H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.55-3.34 (m, 1H), 3.24-3.08 (m, 3H), 2.98-2.70 (m, 3H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.34-1.98 (m, 6H), 1.88-1.68 (m, 4H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H)
246	**I-261**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1218.40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 9.02-8.99 (m, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.22-8.10 (m, 1H), 7.93 (dd, *J* = 20.5, 9.0 Hz, 2H), 7.58-7.35 (m, 6H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.16-6.94 (m, 5H), 6.90-6.70 (m, 2H), 5.10 (dd, *J* = 11.1, 2.8 Hz, 1H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 3H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.57-3.01 (m, 7H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.37-2.00 (m, 6H), 1.94-1.61 (m, 5H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)

247	**I-262**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-8-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-5-甲基苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1284.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.92-8.80 (m, 1H), 8.52-8.40 (m, 2H), 8.11-8.04 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.49-7.34 (m, 7H), 7.34-7.23 (m, 1H), 6.84-6.80 (m, 2H), 6.62-6.60 (m, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.48-4.34 (m, 2H), 4.29-4.23 (m, 2H), 4.10-3.80 (m, 4H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.43-3.32 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.17 (m, 8H), 2.17-1.98 (m, 6H), 1.96-1.62 (m, 8H), 1.62-1.43 (m, 6H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.32-1.20 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
248	**I-263**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-3-乙醯基-8-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1255.45	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.21-12.01 (m, 1H), 9.05-8.98 (m, 1H), 8.87-8.78 (m, 1H), 8.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.53-7.36 (m, 6H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 2H), 5.08-5.04 (m, 2H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 2H), 4.31-4.26 (m, 2H), 4.05-4.01 (m, 3H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 3H), 3.64-3.58 (m, 4H), 3.49-3.45 (m, 3H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 6H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.87-1.68 (m, 5H), 1.54-1.50 (m, 4H), 1.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)
249	**I-264**	63 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[3-氟-5-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸7	1259.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12-12.08 (m, 1H), 10.19-10.12 (m, 1H), 9.06-8.92 (m, 2H), 8.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.45-8.38 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.46-7.30 (m, 6H), 7.18-7.05 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.86-6.76 (m, 1H), 6.76-6.68 (m, 1H), 5.19-5.12 (m, 2H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.74-4.64 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.56-3.42 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 3.04-2.98 (m), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 4H), 2.18-2.08 (m, 3H), 2.05-1.73 (m, 4H), 1.58-1.46 (m, 6H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.29-1.20 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)

250	**I-265**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[(4-胺甲醯基-1-[[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯基]胺基]丁-2-基)胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1246.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01-11.85 (m, 1H), 9.08-8.89 (m, 3H), 8.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.09-8.03 (m, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.47-7.38 (m, 6H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.17-7.07 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.79-6.73 (m, 1H), 6.67-6.60 (m, 1H), 6.42-6.36 (m, 1H), 5.36-5.22 (m, 1H), 5.14-5.02 (m, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.54-4.41 (m, 2H), 4.30-4.25 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.51-3.20 (m, 3H), 3.19-3.07 (m, 5H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.13-2.06 (m, 3H), 2.04-2.00 (m, 4H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.52-1.47 (m, 5H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.26-1.22 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
251	**I-266**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-5-甲基苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1260.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95-11.88 (m, 1H), 9.02-8.89 (m, 3H), 8.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.52-7.33 (m, 6H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.87-6.72 (m, 2H), 6.66-6.55 (m, 1H), 5.09 (dd, *J* = 10.7, 2.8 Hz, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 3H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.49-3.41 (m, 3H), 3.30-3.26 (m, 3H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 7H), 2.17-1.98 (m, 4H), 1.90-1.64 (m,4H), 1.61-1.42 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.29-1.22 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
252	**I-267**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2,5-二氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1264.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92-11.85 (m, 1H), 8.99-8.89 (m, 3H), 8.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.31 (m, 6H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 2H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.81-6.64 (m, 2H), 5.09 (dd, *J* = 10.8, 2.9 Hz, 1H), 4.98-4.86 (m, 1H), 4.74-4.65 (m, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.06-3.91 (m, 4H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.51-3.38 (m, 1H), 3.25-3.07 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.10 (m, 4H), 2.19-2.09 (m, 3H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.62-1.64 (m, 5H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.33-1.21 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)

253	**I-268**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[4-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4R)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)吡啶-2-基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1199.50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97-11.91 (m, 1H), 9.68-9.62 (m, 1H), 9.04-8.89 (m, 3H), 8.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.45-8.34 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 6H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.19-7.03 (m, 3H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.82-6.75 (m, 1H), 5.11 (dd, *J* = 10.8, 2.9 Hz, 1H), 4.99-4.87 (m, 1H), 4.72-4.66 (m, 2H), 4.58-4.39 (m, 2H), 4.33-4.26 (m, 1H), 3.75-3.45 (m, 4H), 2.87-2.61 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.31-2.19 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 4H), 1.99-1.75 (m, 4H), 1.72-1.59 (m, 5H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.35-1.21 (m, 2H), 0.95 (s, 9H)
254	**I-269**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-7-([6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己基]氧基)-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1148.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11-12.05 (m, 1H), 11.12-11.06 (m, 1H), 8.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.02-7.91 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 12H), 7.08-6.96 (m, 3H), 6.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.76-6.71 (m, 1H), 6.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.38-5.32 (m, 1H), 5.08 (dd, *J* = 11.1, 4.9 Hz, 1H), 4.77-4.65 (m, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.54-3.39 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.97-2.76 (m, 3H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 3H), 2.24-2.09 (m, 4H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 3H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.53-1.46 (m, 2H), 1.42-1.26 (m, 2H)
255	**I-270**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-7-[4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]丁氧基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1120.40	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15-12.06 (m, 1H), 11.12-11.06 (m, 1H), 8.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.85-8.76 (m, 2H), 8.37-8.17 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.61-7.43 (m, 2H), 7.41-7.19 (m, 11H), 7.11-6.98 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.83-6.62 (m, 2H), 6.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.44-5.28 (m, 1H), 5.08 (dd, *J* = 11.1, 4.9 Hz, 1H), 4.79-4.58 (m, 1H), 4.41-4.26 (m, 1H), 4.10-3.97 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.23-3.05 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.79-2.58 (m, 4H), 2.32-1.94 (m, 6H), 1.92-1.67 (m, 6H)

256	**I-271**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[4-[(1*r*,4*s*)-4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環己基]丁醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1181.60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17-11.98 (m, 1H), 11.12-11.06 (m, 1H), 8.85-8.71 (m, 2H), 8.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.26-8.21 (m, 1H), 8.04-7.96 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.39-7.20 (m, 11H), 7.10-6.96 (m, 2H), 6.95-6.86 (m, 1H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.11 (dd, *J* = 8.5, 3.3 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 13.1, 5.0 Hz, 1H), 5.05-4.92 (m, 1H), 4.55-4.14 (m, 3H), 3.89 (m, 2H), 3.58-3.42(m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.76- 2.55 (m, 6H), 2.25-1.82 (m, 5H), 1.82-1.41 (m, 18H)
257	**I-272**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-1-[3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-(acetyloxy)-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)-2-氟苯氧基]-4-胺甲醯基丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1288.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96-11.92 (m, 1H), 8.97 (d, *J* = 17.8 Hz, 2H), 8.94-8.88 (m, 1H), 8.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 4H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.13-7.04 (m, 2H), 7.03-6.92 (m, 3H), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.79-6.72(m, 1H), 5.23-5.17 (m, 1H), 5.09 (dd, J = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 4.72-4.64 (m 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 4.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.03-3.91 (m, 4H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.28-3.15 (m, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.18 (m, 5H), 2.19-2.06 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.62-1.44 (m, 5H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.32-1.24 (m, 2H), 0.95 (s, 9H)
258	**I-273**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[3-[(1*s*,4*s*)-4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環己基]丙醯基]-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1167.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.18-12.13 (m, 1H), 11.12-11.06 (m, 1H), 8.86-8.72 (m, 2H), 8.54-8.45 (m, 1H), 8.24-8.18 (m, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.57-7.40 (m, 2H), 7.38-7.18 (m, 11H), 7.09-6.95 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.78-6.69 (m, 1H), 6.11 (dd, *J* = 8.5, 3.3 Hz, 1H), 5.37-5.29 (m, 1H), 5.08 (dd, *J* = 11.1, 4.9 Hz, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 2H), 4.22-4.20 (m, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.77-3.65 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.96-2.81 (m, 1H), 2.77-2.57 (m, 3H), 2.20-2.06 (m, 4H), 2.05-1.96 (m, 4H), 1.95-1.85 (m, 6H), 1.85-1.62 (m, 2H), 1.51-1.48 (m, 6H), 1.29-1.25 (m, 2H), 1.09-1.07 (m, 2H)

259	**I-274**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[4-[(1*s*,4*r*)-4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環己基]丁醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1181.55	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.88-8.85 (m, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.44-7.18 (m, 11H), 7.06-6.95 (m, 2H), 6.89-6.80 (m, 1H), 6.20-6.14 (m, 1H), 5.34-5.24 (m, 1H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.53-4.50 (m, 2H), 4.36-7.34 (m, 1H), 4.05-3.6 (m, 1H), 3.85-3.83 (m, 2H), 3.56-3.54 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 1H), 2.42-2.39 (m, 2H), 2.29-2.13 (m, 4H), 2.05-1.66 (m, 11H), 1.56-1.44 (m, 2H), 1.38-1.33 (m, 3H), 1.15-1.32 (m, 2H)
260	**I-275**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-8-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1270.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ12.09-11.79 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.92-8.78 (m, 1H), 8.52-8.38 (m, 1H), 8.12-8.02 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 7H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.84-6.79 (m, 2H), 5.07-4.99 (m, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.48-4.34 (m, 2H), 4.31-4.21 (m, 2H), 4.09-3.96(m, 2H), 3.95-3.81 (m, 2H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.46-3.27 (m, 3H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.16-1.98 (m, 6H), 1.96-1.62 (m, 7H), 1.60-1.44 (m, 5H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.31-1.23 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)
261	**I-276**	2-[[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]胺甲醯基]-1H-吲哚-5-羰基膦酸二銨	$[(M - 1)]^-$ = 1213.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ11.84 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75-8.69 (m, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.47-7.29 (m, 6H), 7.20 (s, 1H), 7.04-6.95 (m, 2H), 6.86-6.75 (m, 2H), 4.94-4.79 (m, 2H), 4.51 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.35-4.24 (m, 2H), 4.06-3.98 (m, 1H), 4.00-3.87 (m, 2H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 3H), 3.47-3.34 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 3H), 2.07-1.97 (m, 3H), 1.93 -1.74 (m, 5H), 1.72-1.62 (m, 3H), 1.61-1.44 (m, 6H), 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94-0.90 (m, 15H)

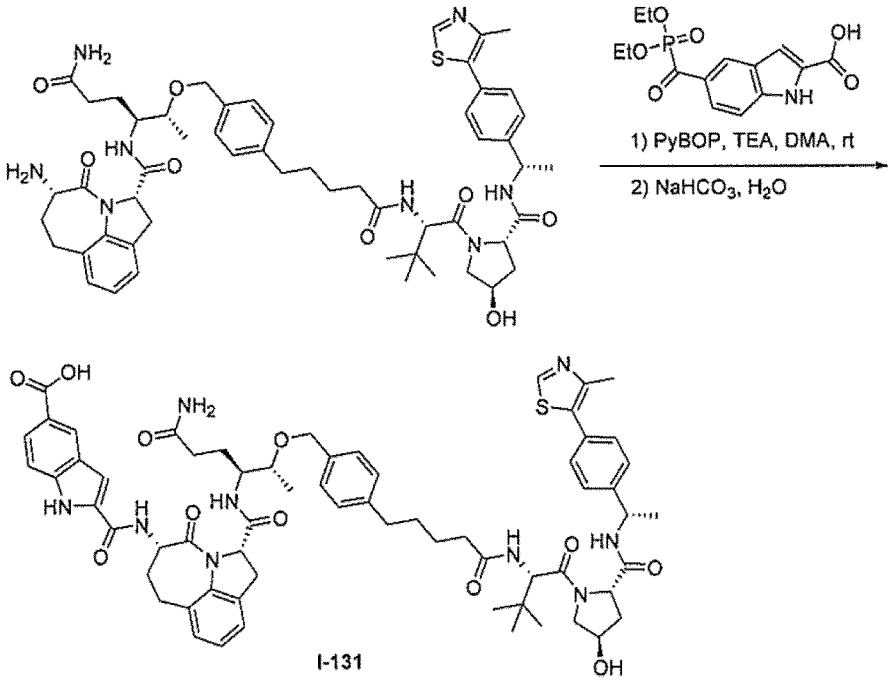
267	**I-277**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(吡啶-2-基)丙基]胺甲醯基]-6-[6-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]己基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1000.35	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.58-8.46 (m, 2H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.95-6.83 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 5.38-5.30 (m, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 4.85-4.74 (m, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.23-3.06 (m, 3H), 2.96-2.79 (m, 2H), 2.76-2.58 (m, 4H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.30-2.13 (m, 2H), 2.07-1.85 (m, 5H), 1.66-1.49 (m, 4H), 1.38-1.27 (m, 4H)
268	**I-278**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[3-[(1*r*,4*r*)-4-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]環己基]丙醯基]-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1167.55	(400 MHz, DMSO-d_6) δ12.22-12.02 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.90-8.63 (m, 3H), 8.47-8.41(m, 1H), 8.26-8.17 (m, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.38-7.20 (m, 10H), 7.11-7.05 (m, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 1H), 6.81-6.71 (m, 1H), 6.13-6.07 (m, 1H), 5.37-5.29 (m, 1H), 5.05-4.87 (m, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 4.41-4.32 (m, 1H), 4.27-4.17 (m, 1H), 4.06-3.89 (m, 1H), 3.86-3.75 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.57-3.45 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.76-2.54 (m, 5H), 2.24-1.87 (m, 8H), 1.85-1.56 (m, 16H)
269	**I-279**	2-[[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(5-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]戊基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-4-甲基-1-側氧基戊-2-基]胺甲醯基]-1H-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1228.65	(400 MHz, CD3OD) δ 9.00-8.96 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.13-8.06 (m, 1H), 7.52-7.39 (m, 5H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 5.06-4.91 (m, 2H), 4.67-4.56 (m, 2H), 4.46-4.42 (m, 2H), 4.29-4.20 (m, 1H), 4.14-3.95 (m, 3H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.63-3.34 (m, 4H), 2.67-2.65 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.42-2.18 (m, 6H), 2.17-1.90 (m, 4H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.74-1.60 (m, 4H), 1.54-1.48 (m, 3H), 1.42-1.27 (m, 2H), 1.09-0.99 (m, 13H)

270	**I-280**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1227.60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ11.88 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.08-8.86 (m, 3H), 8.47-8.29 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.87-7.78 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 7H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.22-7.08 (m, 4H), 7.06-6.95 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.25-5.12 (m, 2H), 4.97-4.86 (m, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.57-4.40 (m, 2H), 4.36-4.27 (m, 2H), 3.65-3.50 (m, 4H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36-2.22 (m, 4H), 2.21-2.10 (m, 3H), 2.06-1.77 (m, 5H), 1.58-1.47 (m, 4H), 1.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.29-1.15 (m, 2H), 0.95 (s, 9H)
271	**I-281**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-[4-([[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]氧基)丁基]苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1H-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1248.85	(400 MHz, DMSO-d_6) δ11.90 (s, 1H), 9.03-8.93 (m, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 4H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.03-6.90 (m, 4H), 6.88-6.79 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.95-4.86 (m, 1H), 4.76-4.64 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.17 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.05-3.93 (m, 5H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.50-3.43 (m, 3H), 3.22-3.09 (m, 3H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32-2.19 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.88-1.66 (m, 3H), 1.65-1.50(m, 4H), 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)
272	**I-283**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	[(M - 1)]- = 1244.65	(300 MHz, DMSO-d_6) *δ* 11.89 (s, 1H), 9.01-8.90 (m, 3H), 8.84 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.99-7.83 (m, 1H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 4H), 7.25-7.14 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.96-6.87 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.63-4.56 (m, 1H), 4.46-4.38 (m, 2H), 4.08-3.92 (m, 3H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.22-3.10 (m, 3H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.79-2.59 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.39-2.09 (m, 7H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.96-1.66 (m, 6H), 1.29-1.10 (m, 4H), 0.97 (s, 9H)

273	**I-284**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-8-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氯-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-([1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]環丙基]胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1H-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1269.50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ12.08-11.74 (m, 1H), 9.001 (s, 1H), 8.95-8.90 (m, 1H), 8.86-8.79 (m, 1H), 8.56-8.47 (m, 1H), 8.13-7.92 (m, 3H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 5H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.07-6.97 (m, 1H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 4.44-4.21 (m, 4H), 4.14-3.99 (m, 2H), 3.98-3.83 (m, 3H), 3.77-3.64 (m, 5H), 2.76-2.62 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.40-2.28 (m, 2H),2.27-2.08 (m, 7H), 2.07-1.85 (m, 5H), 1.85-1.63 (m, 6H), 1.26-1.16 (m, 4H), 0.96 (s, 9H)
274	**I-285**	(2-(((5*S*,8*S*,10*aR*)-8-(((*S*)-5-胺基-1-((4-(甲磺醯基)苯甲基)胺基)-1,5-二側氧基戊-2-基)胺甲醯基)-3-((1*s*,4*S*)-4-(2-(1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)環己烷-1-羰基)-6-側氧基十氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基)胺甲醯基)-1*H*-吲哚-5-羰基)膦酸	[(M - 1)]$^-$ = 1168.05	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.21-12.0 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.61- 8.43 (m, 2H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.60-7.38 (m, 4H), 7.06-6.95 (m, 2H), 6.94-6.76 (m, 2H), 5.34 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.45 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.25-4.21 (m, 2H), 3.59-3.48 (m, 3H), 3.42-3.31 (m, 5H), 3.30 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.98-2.81 (m, 2H), 2.78-2.61 (m, 3H), 2.28-2.11 (m, 4H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.89-1.65 (m, 10H), 1.51-1.44 (m, 3H), 1.35-1.20 (m, 2H)。
275	**I-286**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[2-[(1r,4r)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸; 三氟乙酸	1170.35	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23-12.01 (m, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.61- 8.50 (m, 1H), 8.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 15.8, 7.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.3, 2.9 Hz, 2H), 7.60-7.40 (m, 4H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.06 - 6.91 (m, 2H), 6.87 - 6.68 (m, 2H), 5.35 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 5.01-4.84 (m, 1H), 4.51-4.35 (m, 4H), 4.31-4.11 (m, 4H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.77-2.63 (m, 3H), 2.31-1.95 (m, 8H), 1.93-1.60 (m, 12H), 1.53-1.46 (m, 1H), 1.09-0.87 (m, 4H)

276	**I-288**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-3-[7-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]庚醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啶-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	1143.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.21-12.01 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.87-8.79 (m, 1H), 8.59-8.53 (m, 1H), 8.48-8.40 (m, 1H), 8.29 (dd, *J* = 22.4, 7.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 2H), 5.35 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 5.01-4.94 (m, 1H), 4.48-4.37 (m, 3H), 4.29-4.20 (m, 2H), 3.96-3.73 (m, 4H), 3.65-3.50 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.77-2.57 (m, 5H), 2.22-2.09 (m, 3H), 2.03 -1.77 (m, 6H), 1.71-1.51 (m, 6H), 1.43-1.28 (m, 4H)

實例 277. 2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(3*S*,4*R*)-1-胺甲醯基-4-[[4-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5 yl)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)苯基]甲氧基]戊-3-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-甲酸銨(I-131)



【1170】在 25 ℃ 下向 (2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[5-[4-([[(2*R*,3*S*)-3-[[(2*S*,11*S*)-11-胺基-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-2-基]甲醯胺基]-5-胺基甲醯戊-2-基]氧基]甲基)苯基]戊醯胺基]-3,3-

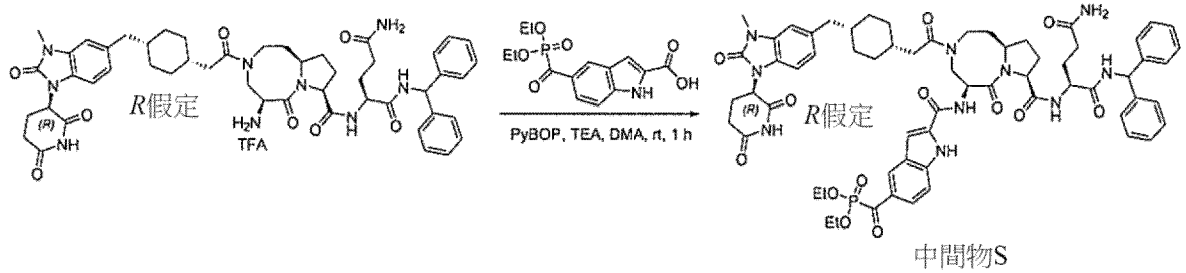
二甲基丁醯基]-4-羥基-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯啶-2-甲醯胺(200.00 mg，0.202 mmol)及5-[(二乙氧基磷醯基)羰基]-1*H*-吲哚-2-甲酸(78.75 mg，0.242 mmol)於DMA (5.00 mL)中之溶液中添加TEA (61.25 mg，0.605 mmol)及PyBOP (136.50 mg，0.262 mmol)。在25℃下攪拌溶液4小時。向以上所得溶液中添加$NaHCO_3$ (84.75 mg，1.009 mmol)於H_2O (5.00 mL)中之溶液。在25℃下再攪拌所得混合物16小時。粗反應物溶液係藉由製備型HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30×150 mm，5 μm；流動相A：水(加上10 moL/L NH_4HCO_3)，流動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：5 B至35 B於7分鐘內；偵測器：220/254 nm；所需溶離份係在6.3分鐘處收集，濃縮且凍乾，獲得呈白色固體狀之標題化合物(30.5 mg，13%)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 4H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.18-6.99 (m, 5H), 5.21-5.17 (m, 1H), 5.01 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.68-4.54 (m, 2H), 4.54-4.40 (m, 3H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.68-3.45 (m, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.18-3.02 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.46-2.14 (m, 6H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.78-1.54 (m, 5H), 1.51 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.41-1.29 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H)；LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 1178.65。

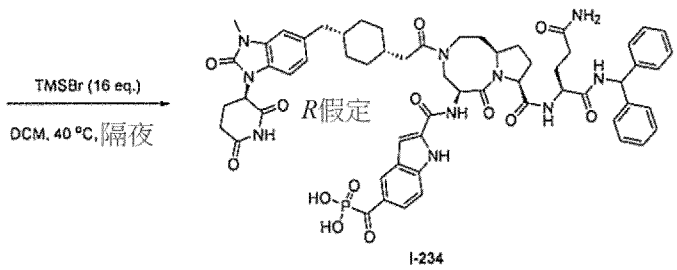
【1171】 根據製備**I-131**之程序合成**表75**中之以下化合物。

表75.例示性STAT3降解劑之表徵資料

實例	I-#	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H NMR
278	**I-287**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-甲酸	[(M - H)]$^-$ = 1103.50	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.21-12.01 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.60-8.51 (m, 1H), 8.48-8.44 (m, 1H), 8.36-8.32 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.84-6.80 (m, 2H), 5.33 (dd, *J* = 12.7, 5.8 Hz, 1H), 5.03-4.98 (m, 1H), 4.46-4.40 (m, 3H), 4.30-4.23 (m, 2H), 3.99-3.75 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.86-2.59 (m, 5H), 2.16-2.05 (m, 3H), 2.04-2.70 (m, 10H), 1.55-1.35 (m, 8H)

實例279. (2-(((5*S*,8*S*,10*aR*)-8-(((*S*)-5-胺基-1-(二苯甲基胺基)-1,5-二側氧基戊-2-基)胺甲醯基)-3-(2-((1*S*,4*R*)-4-((1-((*R*)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)環己基)乙醯基)-6-側氧基十氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基)胺甲醯基)-1*H*-吲哚-5-羰基)膦酸(I-234)



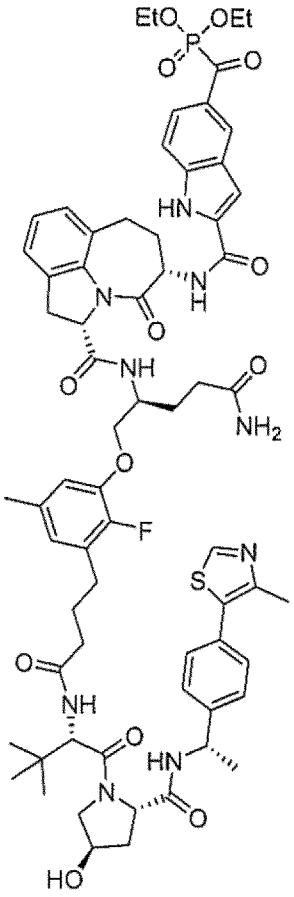


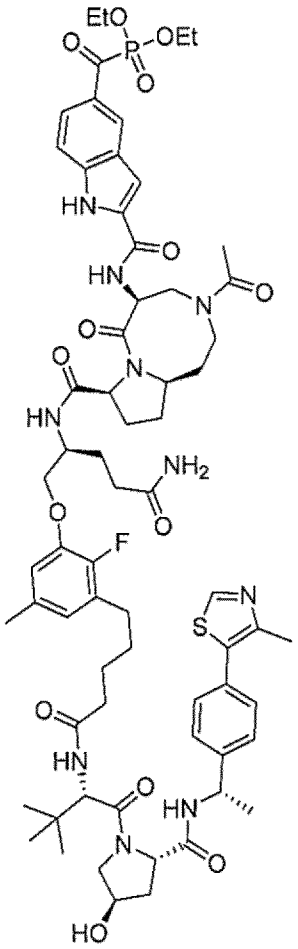
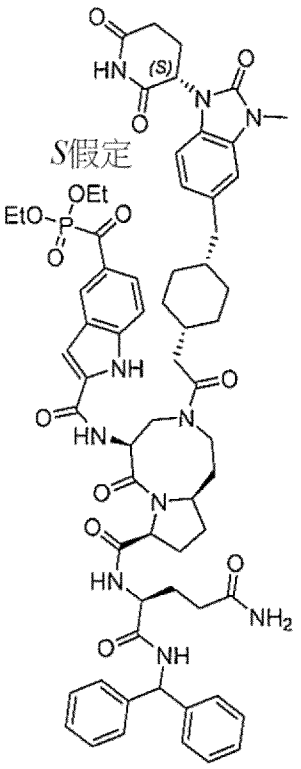
【1172】 步驟1. (2-(((5S,8S,10aR)-8-(((S)-5-胺基-1-(二苯甲基胺

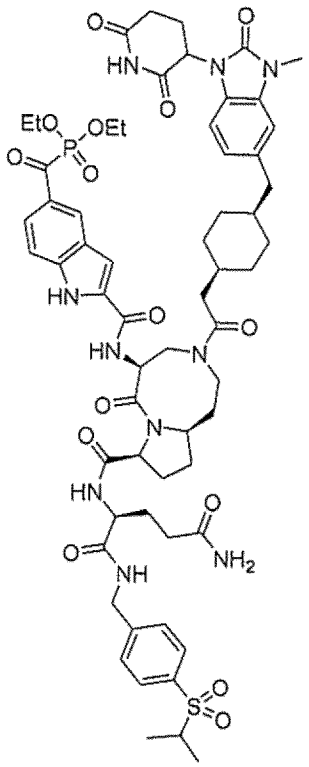
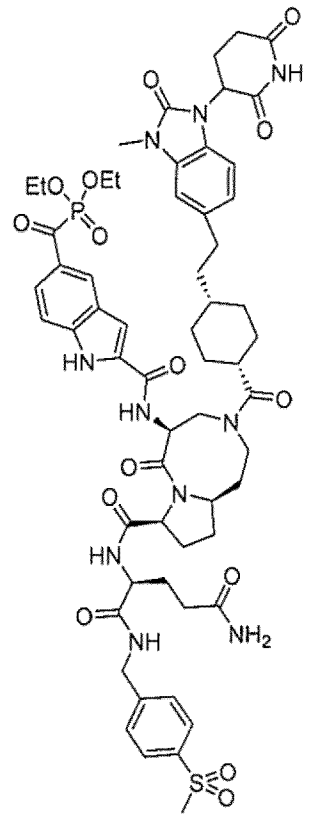
基)-1,5-二側氧基戊-2-基)胺甲醯基)-3-(2-((1S,4R)-4-((1-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)環己基)乙醯基)-6-側氧基十氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啐-5-基)胺甲醯基)-1H-吲哚-5-羰基)膦酸二乙酯。在室溫下向(2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-胺基-6-側氧基-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啐-8-基]甲醯胺基]-N-(二苯甲基)戊二醯胺(500 mg，0.55 mmol)及5-[(二乙氧基磷醯基)羰基]-1H-吲哚-2-甲酸(213 mg，0.66 mmol)於DMA (8 mL)中之攪拌混合物中添加PyBOP (426 mg，0.82 mmol)及TEA (276 mg，2.73 mmol)。在再攪拌1小時之後，所得混合物係藉由反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash TM C18-I，20-40 μm，330 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L FA)；溶離劑B：ACN；梯度：35%-55% B於25分鐘內；流動速率：80 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份係在53% B處收集且減壓濃縮，獲得呈白色固體狀之標題化合物(520 mg，78%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34-12.18 (m, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.90-8.69 (m, 2H), 8.50 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33-8.12 (m, 1H), 7.96 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.66-7.54 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39-7.19 (m, 13H), 7.04-6.91 (m, 2H), 6.88-6.75 (m, 2H), 6.11 (dd, J = 8.5, 3.3 Hz, 1H), 5.37-5.31 (m, 1H), 5.01-4.87 (m, 1H), 4.51-4.32 (m, 3H), 4.26-4.13 (m, 5H), 4.06-3.94 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.98 -2.81 (m, 1H), 2.76-2.54 (m, 5H), 2.22-1.56 (m, 10H), 1.48-1.42 (m, 7H), 1.35-1.28 (m, 8H)；LC/MS (ESI, *m/z*): [(M + H)]+ = 1223.40。

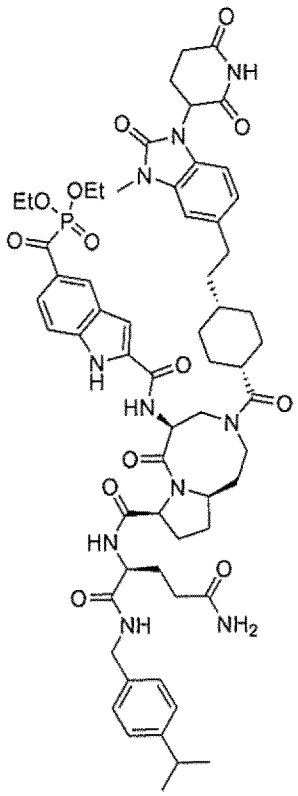
【1173】 根據製備中間物S之程序製備**表76**中之中間物。

表76.根據上文製備之中間物的表徵資料。

中間物	結構	化學名稱	MS: [(M + 1)]$^+$	^{1}H-NMR
S1		2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)-5-甲基苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二乙酯	1288.50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24 (s, 1H), 9.04-8.95 (m, 2H), 8.77-8.72 (m, 1H), 8.45-8.33 (m, 1H), 8.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74-6.60 (m, 1H), 6.59 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.10-5.03 (m, 1H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.74-4.63 (m, 1H), 4.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.30-4.14 (m, 5H), 4.04-3.88 (m, 3H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.97-2.77 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.06-1.92 (m, 4H), 1.86-1.66 (m, 6H), 1.36 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 0.94 (s, 9H)

S2		2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-8-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)-5-甲基苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啶-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二乙酯	1326.60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43-12.10 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.78-8.71 (m, 1H), 8.50 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.09-7.90 (m, 2H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.59-7.47 (m, 2H), 7.40 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 7.22 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.86-6.75 (m, 2H), 6.68-6.57 (m, 1H), 5.08 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.04-4.95 (m, 1H), 4.92 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.55-4.31 (m, 4H), 4.30-4.11 (m, 6H), 4.09-3.93 (m, 2H), 3.92-3.66 (m, 4H), 3.65-3.53 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.21-2.05 (m, 7H), 2.04-1.92 (m, 3H), 1.91-1.61 (m, 7H), 1.58-1.45 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.33-1.24 (m, 7H), 0.92 (s, 9H)
S3		2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二乙酯	1223.85	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35-12.18 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.90-8.69 (m, 2H), 8.51 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.27-8.16 (m, 1H), 7.97 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.42-7.14 (m, 13H), 7.07-6.91 (m, 2H), 6.91-6.66 (m, 2H), 6.12 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.38-5.31 (m, 1H), 5.00-4.88 (m, 1H), 4.55-4.32 (m, 3H), 4.26-4.15 (m, 5H), 3.97-3.75 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.78-2.55 (m, 5H), 2.25-1.57 (m, 10H), 1.52-1.40 (m, 7H), 1.35-1.28 (m, 8H)

S4		2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-([[4-(丙烷-2-磺醯基)苯基]甲基]胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二乙酯	1253.60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34-12.17 (m, 1H), 11.09 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.75 (dd, *J* = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 8.58-8.52 (m, 2H), 8.30 (dd, *J* = 17.7, 7.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 3H), 7.27 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 7.04-6.93 (m, 2H), 6.89-6.77 (m, 2H), 5.37-5.31 (m, 1H), 4.99-4.87 (m, 1H), 4.49-4.37 (m, 3H), 4.32-4.14 (m, 6H), 4.02-3.72 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.90 (t, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.78-2.54 (m, 6H), 2.24-2.11 (m, 3H), 2.07-1.60 (m, 10H), 1.48-1.45 (m, 8H), 1.30 (t, *J* = 7.0, 6H), 1.14 (dd, *J* = 6.8, 2.1 Hz, 6H)
S5		2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-[[(4-甲烷磺醯基苯基)甲基]胺甲醯基]丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[(1s,4s)-4-[2-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]乙基]環己羰基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二乙酯	1225.50	(300 MHz, DMSO-d_6) *δ* 12.31 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.87-8.71 (m, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.55-8.41 (m, 1H), 8.32 (q, *J* = 11.5, 10.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 3H), 7.32-7.17 (m, 1H), 7.08-6.91 (m, 2H), 6.91-6.76 (m, 2H), 5.34 (dd, *J* = 12.6, 5.6 Hz, 1H), 5.04-4.91 (m, 1H), 4.89-4.75 (m, 1H), 4.43 (dd, *J* = 20.0, 7.0 Hz, 3H), 4.31-4.10 (m, 7H), 3.94 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.87-3.71 (m, 1H), 3.46 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.06-2.81 (m, 2H), 2.78-2.54 (m, 4H), 2.28-2.10 (m, 4H), 2.01-1.78 (m, 6H),

				1.72-1.45 (m, 11H), 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H)
S6		(2-(((5*S*,8*S*,10*aR*)-8-(((*S*)-5-胺基-1-((4-異丙基苯甲基)胺基)-1,5-二側氧基戊-2-基)胺甲醯基)-3-((1*r*,4*R*)-4-(2-(1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)環己烷-1-羰基)-6-側氧基十氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啐-5-基)胺甲醯基)-1*H*-吲哚-5-羰基)膦酸二乙酯	1189.50	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32-12.12 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.77-8.70 (m, 1H), 8.47-8.39 (m, 1H), 8.37-8.30 (m, 1H), 8.28-8.18 (m, 1H), 7.99-7.89 (m, 1H), 7.64-7.54 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.15 (s, 4H), 7.08-6.81 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 5.39-5.27 (m, 1H), 5.01-4.90 (m, 1H), 4.88-4.69 (m, 1H), 4.49-4.37 (m, 1H), 4.28-4.10 (m, 9H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.80-3.69 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.93-2.73 (m, 2H), 2.66-2.56 (m, 3H), 2.24-2.08 (m, 4H), 2.03-1.72 (m, 6H), 1.71-1.46 (m, 11H), 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.19-1.13 (m, 6H)。

【1174】 步驟2：(2-(((5S,8S,10aR)-8-(((S)-5-胺基-1-(二苯甲基胺基)-1,5-二側氧基戊-2-基)胺甲醯基)-3-(2-((1S,4R)-4-((1-((R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)環己基)乙醯基)-6-側氧基十氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啐-5-基)胺甲醯基)-1H-吲哚-5-羰基)膦酸。在室溫下向2-[[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[2-[(1s,4s)-4-([1-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啐-5-基]胺甲醯基]-1H-吲哚-5-羰基膦酸二乙酯 (500 mg, 0.41 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加溴三甲基矽烷(1.0 g，6.54 mmol)。將所得混合物在40℃下在空氣氛圍下攪拌16小時。將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。殘餘物藉由

反相急驟層析在以下條件下純化：管柱：WelFlash TM C18-I，20-40 μm，120 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L FA)；溶離劑B：ACN；梯度：15%-35% B於25分鐘內；流動速率：60 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份係在36% B處收集，減壓濃縮且凍乾，獲得呈白色固體狀之標題化合物(104 mg，22%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.3-11.95 (m, 1H), 11.11-11.07 (m, 1H), 8.85-8.75 (m, 2H), 8.51-8.45 (m, 1H), 8.29-8.17 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.47-7.38 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 12H), 7.06-6.94 (m, 2H), 6.88-6.71 (m, 2H), 6.13-6.08 (m, 1H), 5.39-5.29 (m, 1H), 4.99-4.88 (m, 1H), 4.46 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.42-4.30 (m, 1H), 4.22-4.13 (s, 1H), 3.95 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.64-3.51 (m, 1H), 3.34-3.24 (m, 4H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.76-2.57 (m, 5H), 2.19-1.66 (m, 13H), 1.46-1.35 (m, 9H)；LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 1168.40。

【1175】 根據製備**I-234**之程序合成**表77**中之以下化合物。

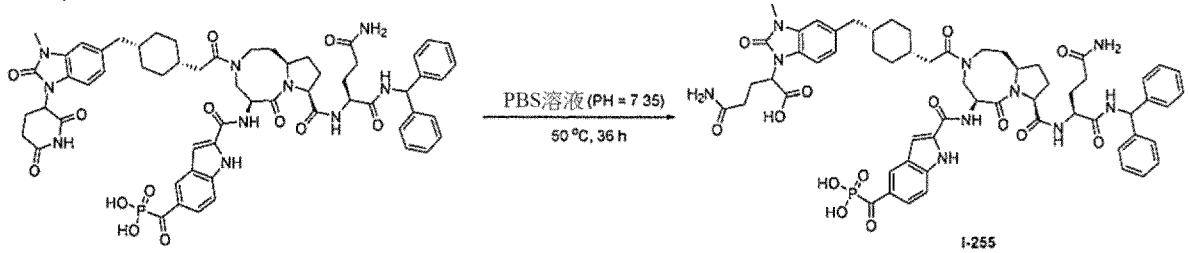
表77.例示性STAT3降解劑之表徵資料

實例	I-#	化學名稱	MS: $[(M + 1)]^+$	^{1}H NMR
280	**I-235**	2-[[(2*S*,11*S*)-2-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(3-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丙基)-5-甲基苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-12-側氧基-1-氮雜三環[6.4.1.0^[4,13]]十三-4(13),5,7-三烯-11-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1232.45	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (s, 1H), 8.98-8.92 (m, 2H), 8.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.46-7.23 (m, 8H), 7.13-7.04 (m, 2H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.81-6.73 (m, 2H), 6.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 4.88 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.41-4.29 (m, 3H), 3.98-3.78 (m, 4H), 3.56-3.42 (m, 4H), 3.22-3.08 (m, 4H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 4H), 2.18-1.99 (m, 7H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.73-1.56 (m, 3H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H)

281	**I-236**	2-[[(5*S*,8*S*,10a*R*)-3-乙醯基-8-[[(2*S*)-4-胺甲醯基-1-[2-氟-3-(4-[[(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-羥基-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]胺甲醯基]吡咯啶-1-基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺甲醯基]丁基)-5-甲基苯氧基]丁-2-基]胺甲醯基]-6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸二銨	1269.60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10-11.79 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.96-8.90 (m, 1H), 8.68-8.55 (m, 1H), 8.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.19-8.00 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.47-7.38 (m, 5H), 7.33 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 6.87-6.76 (m, 2H), 6.63-6.56 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.06-4.90 (m, 2H), 4.47-4.32 (m, 1H), 4.30-4.21 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.09-3.93 (m, 3H), 3.92-3.79 (m, 3H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.56-3.42 (m, 2H), 3.26-3.08 (m, 4H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.29-2.06 (m, 12H), 2.04-1.80 (m, 5H), 1.79-1.59 (m, 3H), 1.54-1.44 (m, 4H), 1.41 (d, *J* = 7.0, 3H), 0.94 (s, 9H)
282	**I-242**	(2-(((5*S*,8*S*,10*aR*)-8-(((*S*)-5-胺基-1-(二苯甲基胺基)-1,5-二側氧基戊-2-基)胺甲醯基)-3-(2-((1*R*,4*R*)-4-((1-((S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)環己基)乙醯基)-6-側氧基十氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基)胺甲醯基)-1*H*-吲哚-5-羰基)膦酸	1168.40	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.3-11.95 (m, 1H), 11.11-11.07 (m, 1H), 8.85-8.75 (m, 2H), 8.51-8.45 (m, 1H), 8.29-8.17 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.47-7.38 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 12H), 7.06-6.94 (m, 2H), 6.88-6.71 (m, 2H), 6.13-6.08 (m, 1H), 5.39-5.29 (m, 1H), 4.99-4.88 (m, 1H), 4.46 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.42-4.30 (m, 1H), 4.22-4.13 (s, 1H), 3.95 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.64-3.51 (m, 1H), 3.34-3.24 (m, 4H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.76-2.57 (m, 5H), 2.19-1.66 (m, 13H), 1.46-1.35 (m, 9H)
283	**I-282**	2-[[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1S)-3-胺甲醯基-1-([[4-(丙烷-2-磺醯基)苯基]甲基]胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[2-[(1*s*,4*s*)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基]胺甲醯基]-1*H*-吲哚-5-羰基膦酸	$[(M - H)]^-$ = 1195.60	(300 MHz, DMSO-d_6) δ12.26-11.97 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.92-8.77 (m, 1H), 8.61-8.46 (m, 2H), 8.37-8.25 (m, 1H), 8.01-7.94 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 7.58 -7.50 (m, 3H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.33-7.24 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 2H), 6.89-6.72 (m, 2H), 5.41-5.27 (m, 1H),5.08-4.84 (m, 1H), 4.53-4.37 (m, 3H), 4.33-4.14 (m, 2H), 4.03 -3.75 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.00-2.84 (m, 1H), 2.77-2.58 (m, 5H), 2.32-2.11 (m, 4H), 2.09-1.96 (m, 4H), 1.94 -1.57 (m, 7H), 1.56-1.22 (m, 9H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)

284	**I-294**	(2-(((5*S*,8*S*,10*aR*)-8-(((*S*)-5-胺基-1-((4-(甲磺醯基)苯甲基)胺基)-1,5-二側氧基戊-2-基)胺甲醯基)-3-((1*r*,4*R*)-4-(2-(1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙基)環己烷-1-羰基)-6-側氧基十氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基)胺甲醯基)-1*H*-吲哚-5-羰基)膦酸	$[(M - H)]^-$ = 1167.10	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23-12.02 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.60-8.52 (m, 1H), 8.44 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 14.7, 7.5 Hz, 1H), 7.99-7.91 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.55-7.45 (m, 4H), 7.29-7.20 (m, 1H), 7.08-6.96 (m, 2H), 6.96-6.87 (m, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 5.35 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 5.03-4.98 (m, 1H), 4.79-4.90 (m, 1H), 4.55-4.37 (m, 3H), 4.24-4.15 (m, 3H), 3.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.47-3.30 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.79-2.55 (m, 4H), 2.26-2.04 (m, 4H), 2.04-1.85 (m, 4H), 1.84-1.73 (m, 5H), 1.70-1.56 (m, 10H)
285	**I-295**	(2-(((5*S*,8*S*,10*aR*)-8-(((*S*)-5-胺基-1-((4-異丙基苯甲基)胺基)-1,5-二側氧基戊-2-基)胺甲醯基)-3-((1*r*,4*R*)-4-(2-(1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)環己烷-1-羰基)-6-側氧基十氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-5-基)胺甲醯基)-1*H*-吲哚-5-羰基)膦酸	1133.60	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17-11.97 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.45-8.39 (m, 1H), 8.38-8.29 (m, 1H), 8.28-8.18 (m, 1H), 8.01-7.94 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.29 -7.20 (m, 1H), 7.17 (s, 4H), 7.08-6.98 (m, 2H), 6.95-6.85 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.39-5.30 (m, 1H), 5.05-4.93 (m, 1H), 4.91-4.75 (m, 1H), 4.49-4.40 (m, 1H), 4.28-4.16 (m, 4H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.84-3.71(m, 2H), 3.48-3.46 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 3H), 2.23-2.04 (m, 5H), 2.04-1.85 (m, 4H), 1.83-1.73 (m, 3H), 1.72 -1.46 (m, 11H), 1.22-1.13 (m, 6H)。

實例286. 4-胺甲醯基-2-(3-甲基-2-側氧基-5-[[(1*s*,4*s*)-4-[2-[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-5-[5-(膦醯基羰基)-1*H*-吲哚-2-醯胺基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮唑-3-基]-2-側氧基乙基]環己基]甲基]-1,3-苯并二唑-1-基)丁酸(I-255)



【1176】4-胺甲醯基-2-(3-甲基-2-側氧基-5-[[(1*s*,4*s*)-4-[2-

[(5*S*,8*S*,10*aR*)-8-[[(1*S*)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-5-[5-(膦醯基羰基)-1*H*-吲哚-2-醯胺基]-八氫吡咯并[1,2-*a*][1,5]二氮啶-3-基]-2-側氧基乙基]環己基]甲基]-1,3-苯并二唑-1-基)丁酸。在50℃下在空氣氛圍下將2-[[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-胺甲醯基-1-(二苯基甲基胺甲醯基)丙基]胺甲醯基]-6-側氧基-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]甲基]環己基]乙醯基]-八氫吡咯并[1,2-a][1,5]二氮啶-5-基]胺甲醯基]-1H-吲哚-5-羰基膦酸(400 mg)於PBS溶液(PH=7.35)中之混合物攪拌7天。藉由反相急驟層析在以下條件下純化所得溶液：管柱：WelFlash TM C18-I，20-40 μm，120 g；溶離劑A：水(加上10 mmol/L NH4HCO3)，溶離劑B：ACN；梯度：15%-35% B於25分鐘內；流動速率：60 mL/min；偵測器：220/254 nm；所需溶離份係在30% B處收集，減壓濃縮且凍乾，獲得呈白色固體狀之標題化合物(200 mg)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.89 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.82-8.78 (m, 1H), 8.64-8.48 (m, 1H), 8.32-8.23 (m, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56-7.40 (m, 2H), 7.40-7.17 (m, 15H), 7.01-6.62 (m, 5H), 6.11 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.06-4.61 (m, 3H), 4.47 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.29-4.17 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.81-3.65 (m, 1H), 3.40-3.21 (m, 5H), 2.63-2.56 (m, 3H), 2.44-2.31 (m, 1H), 2.27-1.88 (m, 10H), 1.88-1.55 (m, 4H), 1.51-1.33 (m, 9H)；LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M - H)]^-$ = 1183.65。

實例287. 藉由西方墨點分析定量A549細胞中之STAT3降解

【1177】使用SDS-PAGE及西方墨點分析來定量地量測A549中總細胞STAT3蛋白之降解。將A549細胞(5×10^5個細胞/孔，2 mL)接種至6孔盤

中且在培育箱中在5% CO_2下培育隔夜以達到約80%匯合度。次日，用1 ml新鮮培養基更換該培養基。接著，將1 mL含有2×化合物溶液之培養基添加至孔中，以使得最終濃度為30 μM、10 μM、3 μM、1 μM、0.3 μM及0 μM (DMSO)。培養基經充分混合且在37℃下於5% CO_2下培育24小時。接著，自分析盤移除培養基且細胞用冰冷的PBS洗滌兩次。為了製備細胞溶解物，將具有蛋白酶/磷酸酶抑制劑(Roche 05892791001/Roche 04906837001)的200 μl預冷的RIPA溶解緩衝液(Boston BioProducts BP-115D)直接添加至孔中，以使細胞在冰上溶解20分鐘。接著將細胞溶解物轉移至離心管中。藉由將溶解物以13000 rpm離心20分鐘而移除溶解物之不溶性部分。接著收集上清液且與5×加樣緩衝液(Beyotime Bio P0015)混合以製備用於SDS-PAGE分析之最終樣品。將樣品在100℃下加熱10分鐘且冷卻至室溫，隨後以13000 rpm離心20分鐘。為了藉由SDS-PAGE分析樣品，將10 μl樣品負載至SDS-PAGE凝膠(Novex，WG1403BOX)上，且將SDS-PAGE凝膠在80 V下運行20分鐘，接著在120 V下運行1.5小時。接著使用濕轉移法在250 mA下持續1.5小時將SDS-PAGE凝膠轉移至硝化纖維素膜。膜接著用LI-COR阻斷緩衝液(LI-COR，927-50000)阻斷1小時且用一級抗體(小鼠抗STAT3 (124H6) (CST#9139S) 1:2000或小鼠抗β-肌動蛋白(8H10D10) (CST#3700) 1:10000)在4℃下探測隔夜。接著將膜用TBST緩衝液洗滌三次且用二級抗體(抗小鼠IgG (LI-COR，926-68070)，1:5000)在室溫下探測1小時。接著將膜在LI-COR Odyssey儀器上掃描且使用Image Studio版本5.2定量。藉由使用GraphPad Prism版本8.0，使用S形方程式擬合劑量依賴性降解資料來計算50%降解處之濃度(DC_{50})。

【1178】 在**表78**中呈現針對本發明化合物的A549細胞中之STAT3蛋

白降解。STAT3 DC_{50}之結果包括：測試化合物直至30 μM且在30 μM或更低處可見>50%降解(<30 μM)；測試化合物直至30 μM且在所有濃度下可見<50%降解(>30 μM)；測試化合物直至10 μM且在所有濃度下可見<50%降解(>10 μM)。

表78.西方墨點降解結果。

I-#	A549 DC_{50} (μM)
I-1	<30
I-2	>30
I-3	>30
I-4	>30
I-5	>30
I-6	>30
I-7	<30
I-8	<30
I-9	>30
I-10	>30
I-11	>30
I-12	>30
I-13	<30
I-15	>30
I-16	>30
I-17	>30
I-21	>30
I-22	>30
I-23	>30
I-26	>10
I-27	>10
I-28	<30
I-29	>10
I-30	>10
I-31	>30
I-32	>10
I-33	>10
I-34	<30
I-35	<30

I-36	>10
I-37	>10
I-38	>10
I-39	>30
I-43	>30
I-44	>30
I-54	>30
I-55	>30
I-58	>30
I-59	>30
I-60	>30
I-61	>30
I-68	>30
I-69	>30
I-71	<30
I-80	> 30
I-82	> 30
I-83	< 30
I-84	>30
I-85	< 30
I-86	< 30
I-87	< 30
I-88	>30
I-89	< 30
I-90	< 30
I-91	< 30
I-92	> 30
I-93	< 30
I-94	< 30
I-95	< 30
I-96	>30
I-97	< 30
I-99	< 30
I-100	< 30
I-101	< 30
I-102	< 30
I-103	< 30
I-104	< 30
I-105	< 30

I-106	>30
I-107	< 30
I-109	>30
I-110	> 30
I-111	< 30
I-112	< 30
I-113	>30
I-114	>30
I-115	< 30
I-117	< 30
I-118	>30

實例288. HiBiT分析方案

【1179】 化合物製備及細胞接種：將轉染之A549細胞自培養皿收集至細胞培養基中且對細胞數目進行計數。細胞用培養基稀釋至所需密度且將30 μL細胞懸浮液(約2000個細胞/孔)添加至如所指示之384孔細胞培養盤之各孔中且轉移至37℃ 5% CO_2培育箱中後維持24小時。將化合物溶解為10 mM儲備溶液且將12 μL儲備溶液轉移至384 LDV-盤中。藉由使用TECAN (EVO200)液體處理器將4 μL化合物轉移至8 μL DMSO中來進行3倍、10點稀釋。藉由使用Echo550將來自化合物源盤之30 μL稀化合物轉移至如所指示之細胞盤中且轉移至37℃ 5% CO_2培育箱中24小時。

【1180】 偵測：將盤自培育箱移除且在室溫下平衡15分鐘。在實驗之前將Nano-Glo Hibit Lytic偵測試劑(Promega目錄號N3040)解凍且平衡至室溫。將30 μL Nano-Glo Hibit Lytic偵測試劑添加至待偵測之各孔中。將盤在室溫下保持10分鐘，接著在EnSpire上讀取。

【1181】 資料分析：藉由下式計算剩餘活性：剩餘活性(%)=100% × (Lumsample-LumNC)/(LumPC-LumNC)。藉由使用Xlfit (v5.3.1.3)、方程式201擬合曲線來計算IC_{50}：擬合 = (A+((B-A)/(1+((x/C)^D)))) ；A：底部；B：頂部；C：IC_{50}；及D：斜率。

【1182】針對本發明化合物之STAT3 HiBiT降解結果呈現於**表79**中。STAT3 DC_{50}之字母代碼包括：A (<0.01 μM)，B (0.01-0.1 μM)，C (0.1-1.0 μM)，及D (>1.0 μM)。

表79. STAT3 HiBiT降解結果

I-#	STAT3 HiBiT A549降解 24小時：平均外部-Abs DC50 (μM)
I-119	D
I-120	D
I-121	D
I-122	D
I-123	D
I-124	D
I-125	C
I-126	D
I-127	C
I-128	C
I-129	C
I-130	D
I-131	D
I-132	C
I-133	C
I-134	D
I-135	C
I-136	D
I-137	B
I-138	D
I-139	D
I-140	D
I-141	B
I-142	D
I-143	D
I-144	D
I-145	D
I-146	C
I-147	D

I-148	D
I-149	D
I-150	D
I-151	C
I-152	D
I-153	D
I-154	D
I-155	D
I-156	C
I-157	C
I-158	D
I-159	C
I-160	D
I-161	D
I-162	D
I-163	D
I-164	B
I-165	C
I-166	B
I-167	C
I-168	D
I-169	C
I-170	D
I-171	C
I-172	D
I-173	D
I-174	B
I-175	C
I-176	D
I-177	C
I-178	D
I-179	C
I-180	D
I-181	D
I-182	C
I-183	C
I-184	C
I-194	B

I-195	B
I-196	B
I-197	C
I-198	C
I-199	B
I-200	D
I-202	B
I-203	B
I-204	B
I-205	B
I-206	B
I-207	C
I-208	C
I-209	B
I-210	D
I-211	B
I-212	B
I-213	A
I-214	D
I-215	B
I-216	B
I-217	A
I-218	A
I-219	C
I-220	C
I-221	B
I-222	D
I-223	C
I-224	D
I-225	C
I-226	B
I-227	C
I-228	C
I-229	B
I-230	D
I-231	B
I-232	B
I-233	A
I-234	B

I-235	D
I-236	C
I-237	B
I-238	C
I-239	A
I-240	B
I-241	A
I-243	A
I-244	A
I-245	C
I-246	B
I-247	B
I-248	B
I-249	B
I-250	B
I-251	A
I-252	A
I-253	A
I-254	C
I-255	D
I-256	D
I-257	B
I-258	A
I-259	C
I-260	D
I-261	A
I-262	A
I-263	A
I-264	B
I-265	B
I-266	A
I-267	A
I-268	C
I-269	D
I-270	C
I-271	C
I-272	A
I-273	C
I-274	C

I-275	A
I-276	A
I-277	B
I-278	C
I-279	A
I-280	B
I-281	A
I-283	B
I-284	B
I-285	B
I-286	B
I-287	D
I-288	B
I-289	A
I-290	A
I-292	A
I-293	B
I-294	A
I-295	A

實例289. 螢光偏振分析

【1183】 圖1展示**I-1**結合至STAT3及E3連接酶兩者。

實例290. AlphaLISA分析

【1184】 圖2展示**I-1**促進STAT3-降解劑-E3連接酶三元複合物形成及STAT3泛素化。

實例291.活細胞降解動力學

表80.活細胞降解材料

試劑	供應商	目錄號
FuGENE HD轉染試劑(1 mL)	Promega	E2311
384孔盤，白色，平底	Grenier Bio-One	781080
Endurazine (1 mL)	Promega	N2571

【1185】 將700,000個A549 HiBiT細胞接種於60 mm培養皿中且在37℃下靜置隔夜。細胞經包含6.5 μg 質體DNA+19.5 μL FuGENE HD轉

染試劑之LgBiT載體/60 mm培養皿(視需要按比例增大/減小)轉染。轉染後24小時之後，將細胞用胰蛋白酶處理且以每孔2,000個細胞(40 μL)接種於384孔盤中。細胞不接種於2個最外行/列中，以避免蒸發。外孔用PBS填充。在允許細胞沈降隔夜之後，藉由首先在培養基中以1:10稀釋且藉由在1號盤中添加約4.4 μL稀Endurazine在40 μL細胞中以1:10進一步稀釋而將Endurazine 1:100添加至細胞中。將細胞在37℃下培育2.5小時。用Tecan HPd300分配器(最終DMSO=0.1%)將化合物添加至兩個盤(10點，1:3稀釋；30 μM最高劑量)。在t=0、30分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、8小時、16小時、24小時、48小時處讀取1號盤發光。在讀取之間將盤傳回至培育箱。

【1186】 圖3之A部分展示**I-103**引起STAT3之快速及強力降解。圖21展示**I-174**及**I-94**引起STAT3之快速及強力降解。

實例292. STAT3 MSD分析方案

【1187】 用Echo (Labcyte 550)將100 nl化合物自含有1 mM最高濃度之3倍連續稀釋液的源盤添加至中間盤中。將細胞接種至96孔盤中(4×10^4個細胞/孔/100 μl培養基)，充分混合且培育24小時。自培養物抽吸培養基且將具有蛋白酶/磷酸酶抑制劑(Roche 05892791001/Roche 04906837001)之60 μL預冷之PIPA溶解緩衝液(Boston BioProducts BP-115D)添加至孔中以使細胞在4℃下溶解20分鐘。MSD盤(L15XA)在PBS中塗佈有2 μg/ml捕捉抗體(ab119352)且在4℃下隔夜培育。次日，將盤用TBST (CST#9997S)(每孔150 μL)洗滌三次。MSD盤用每孔150 μL阻斷緩衝液阻斷且在室溫及600 rpm下振盪1小時。阻斷緩衝液為含3% Blocker A (MSD，R93BA-4)之TBST。MSD盤用每孔150 μL之TBST洗滌三次，

且將70 μL細胞溶解物添加至孔中，且在室溫及600 rpm下振盪1小時。MSD盤用每孔150 μL之TBST洗滌三次，且添加每孔25 μL之偵測抗體(ab68153)至1 μg/ml稀釋於1%阻斷緩衝液中之最終濃度，且在室溫及600 rpm下振盪1小時。MSD盤用每孔150 μL之TBST洗滌三次，且添加每孔25 μL之SULFO-TAG抗兔抗體(MSD，R32AB-1)至1 μg/ml稀釋於1%阻斷緩衝液中之最終濃度，且在室溫及600 rpm下振盪1小時。MSD盤用每孔150 μL之TBST洗滌三次，且每孔添加150 μL用水稀釋4×之2× MSD讀取緩衝液(MSD，R92TC-2)。最後，讀取MSD儀器。

【1188】圖3及圖5之B部分展示MOLM-16 (DC_{50}=4 nM)及SU-HDL-1細胞(DC_{50}=28 nM)上之**I-103**之MSD分析劑量-反應曲線及DC_{50}。圖9展示**I-111**降解突變STAT3血紅素細胞株(DC_{50}=68 nM)。圖11展示**I-83**降解突變STAT3 HEK293細胞株。圖12展示**I-83**降解突變STAT3血紅素細胞株。圖14展示多個ALK+ ALCL細胞株中之**I-174**及**I-94**之MSD分析劑量反應曲線。

【1189】各種ALK+ ALCL細胞株中之STAT3 MSD DC_{50}結果(μM，% A_{max}，24小時)呈現於下**表81**中。

表81. ALK+ ALCL細胞株中之MSD DC_{50}結果

I-#	SU-DHL-1	SUP-M2	KI-JK	DEL	KARPAS-299	SR-786
I-94	0.015 (>95)	0.062 (95)	0.039 (95)	0.028 (97)	0.013 (99)	0.009 (99)
I-174	0.015 (>95)	0.086 (95)	0.047 (97)	0.016 (95)	ND	ND

實例293. STAT3 RT-qPCR分析方案

【1190】持續設計之時間用化合物處理SU-DHL-1細胞。將0.3-0.6 mL具有2-巰基乙醇之溶解緩衝液添加至收集之細胞集結粒或單層細胞中。細胞經渦旋直至細胞分散且細胞呈現溶解。將一體積之70%乙醇添加

至各體積之細胞勻漿中且渦旋。將700 μL樣品轉移至旋轉筒且在室溫下以12000g離心15秒。丟棄流過物且重複該過程直至已處理全部樣品。將700 μl洗滌緩衝液添加至旋轉筒中且在室溫下以12000g離心15秒，且丟棄流過物。將500 μL具有乙醇之洗滌緩衝液II添加至旋轉筒中且在室溫下以12000g離心15秒，且丟棄流過物。接著重複該過程。將旋轉筒以12000g離心2分鐘以乾燥具有結合之RNA的膜。將30-100 μL無RNA酶之水添加至旋轉筒中心且在室溫下培育1分鐘。將旋轉筒以12000g離心2分鐘以將RNA自膜溶離至回收管中，且儲存純化的RNA。使用Nano-Drop定量RNA之濃度。cDNA係藉由cDNA之反轉錄及qPCR由RNA形成，其中所關注基因及管家基因之引子係使用以下體積預先形成：

RNA:cDNA：

2× RT緩衝混合物	10 μL
20× RT酶混合物	1 μL
RNA	2 μg
總體積	**至20 μL**

qPCR：

2×TaqMan®通用PCR主混合物	5 μL
20×GADPH(ACTB) TaqMan 探針/引子	1 μL
cDNA模板	1 μL
無核酸酶之水	3 μL
總體積	**10 μL**

【1191】 圖5之A部分展示**I-103**下調STAT3、SOCS3及PDL-1之STAT3依賴性基因表現。圖15展示**I-174**及**I-94**下調STAT3、SOCS3及PDL-1之STAT3依賴性基因表現。

【1192】 STAT3基因表現抑制結果呈現於下**表82**中。

表82. STAT3基因表現抑制結果

I-#	mRNA (RT-qPCR) IC_{50} (μM)，24小時	
	SOCS3	PD-L1
I-94	0.066	0.030
I-174	0.022	0.029

實例294.細胞活力方案

【1193】 使用獲自Promega之CellTiter-Glo®發光細胞活力分析套組(目錄號G7572)遵循製造商推薦的程序定量地測定化合物介導的對MOLM-16及SU-HDL-1細胞之活力效應。

【1194】 第0天：將60 nL化合物/DMSO在推薦之盤圖上衝壓至細胞盤。觀測到化合物沈澱。將細胞以800 rpm離心5分鐘，懸浮於培養基中，且用Countess (Invitrogen)計數。將細胞密度調節至推薦濃度。根據盤圖將30 μL細胞溶液(2000個細胞/孔)添加至分析盤中。將30 μL培養基添加至盤圖上之第2行及第23行。除了參考化合物太平洋紫杉醇之外的化合物之最終濃度為始於10 μM，3倍稀釋及11個劑量(太平洋紫杉醇開始於500 nM)。最終DMSO濃度為0.2%。將分析盤在37℃、5% CO_2下培育4天。

【1195】 第4天：將分析盤平衡至室溫後維持約10分鐘。觀測到化合物沈澱(96小時)。為了測定細胞活力，將30 μL CellTiter Glo試劑添加至各孔中且將分析盤在1000 rpm下離心30秒，在室溫下培育10分鐘，且藉由使用多模式盤讀取器(EnVision 2105，PerkinElmer)偵測發光進行分析。接著藉由獲自GraphPad之軟體Prism 7.0分析資料，且使用三參數邏輯方程式擬合劑量反應曲線以計算EC_{50}。

【1196】 圖5之B部分展示**I-103**抑制MOLM-16及SU-DHL-1細胞增殖。圖16展示**I-174**及**I-94**抑制SU-DHL-1、SUP-M2、KI-JK、DEL及KARPAS-299細胞增殖。

【1197】 不同細胞株之生長抑制結果提供於下**表83**中。

表83.不同細胞株之細胞活力結果

I-#	細胞株	腫瘤類型	CTG，IC_{50} μM (最大抑制%)，第4天
I-94	SU-DHL-1	ALCL (ALK+)	0.321 (89)
I-94	SUP-M2	ALCL (ALK+)	0.125 (>95)
I-94	KI-JK	ALCL (ALK+)	0.102 (110)
I-94	DEL	ALCL (ALK+)	0.038 (>95)
I-94	KARPAS-299	ALCL (ALK+)	0.047 (85)
I-94	SR-786	ALCL (ALK+)	0.25 (85)
I-103	SUP-M2	ALCL (ALK+)	0.61 (>95)
I-103	DEL	ALCL (ALK+)	0.11 (>95)
I-103	KARPAS-299	ALCL (ALK+)	0.14 (50-55)
I-103	SR-786	ALCL (ALK+)	3.8 (75)
I-111	A3/KAW	DLBCL	1.9 (50-55)
I-174	SU-DHL-1	ALCL (ALK+)	0.015 (>95)
I-174	SUP-M2	ALCL (ALK+)	0.086 (95)
I-174	KI-JK	ALCL (ALK+)	0.047 (97)
I-174	DEL	ALCL (ALK+)	0.016 (95)
I-174	KARPAS-299	ALCL (ALK+)	0.084 (90)

實例295.檢查化合物對SU-DHL-1細胞中之細胞增殖、細胞週期、細胞凋亡及細胞死亡之效應的方案

【1198】 評估**I-103**以確定其對活力、細胞週期、細胞增殖、細胞凋亡及STAT-3表現之效應。培養SU-DHL-1細胞直至獲得足夠細胞數目。時間點為交錯的，以同時收穫所有細胞。在第1天，將細胞以12,000個細胞/孔接種於五個相同的96孔盤中。將5 μM、0.5 μM及0.05 μM之測試化合

物及對照添加至指定用於96小時時間點之孔中。針對72、48及24小時時間點在第2-4天重複測試化合物添加。

【1199】在第5天，針對以上列出之五個讀數中之每一者評估細胞。藉由優先用3 μM DAPI染色死細胞來測定細胞活力。使用Foxp3/Transcription Factor Staining Buffer Set，藉由經固定及滲透化細胞之Ki-67表現來量測細胞增殖。用PI/RNA酶染色溶液對乙醇固定之細胞進行細胞週期分析。胱天蛋白酶-3及PARP內部染色用於確定細胞凋亡水準。如下所述地測定STAT-3表現量，將細胞用1.6% PFA固定且用甲醇滲透以用STAT-3抗體對細胞染色。藉由流式細胞測量術分析所有盤。

【1200】**定義：**

Non-TC　非組織培養處理

DPBS　杜爾貝科氏磷酸鹽緩衝鹽水

PFA　多聚甲醛

BSA　牛血清白蛋白

FBS　胎牛血清

PARP　聚(ADP-核糖)聚合酶

PE　藻紅素

【1201】**表84**展示方案中所用之試劑。

表84.試劑

試劑	供應商	目錄號	批號
DPBS	Hyclone	SH30028.02	AE288871274
DAPI	Biolegend	422801	B259697
純乙醇	Fisher	BP2818-500	174903
FXCycle PI/RNA酶套組	ThermoFisher	F10797	2091866
BD染色緩衝液BSA	BD	554657	9092855
AF647分裂之PARP	BD	558710	9070703

試劑	供應商	目錄號	批號
PE活性凋亡蛋白酶-3	BD	550914	9073513 (固定/滲透化);
FoxP3內部	eBioscience	00-5523-00	2115573
Ki67-APC，100次測試	BioLegend	350514	B258553
FBS	Peak Serum	PS-500A	031C141
100%甲醇	Fisher	A452-4	190931
CST小鼠抗stat3	CST	9139S	12
PE山羊抗小鼠	Biolegend	405307	B288930
RPMI 1640	Gibco	A10491-01	2120437
96孔盤	Falcon	351177	9091006
10% BSA	Miltenyi	130-091-376	5170608271
兔α-凋亡蛋白酶-3	BD	51-68655X	8235860
PFA，4%於PBS中	Alfa Aesar	J61899	Q15F500

【1202】 方法：

【1203】 細胞培養：根據針對培養基、繼代頻率及接種密度之DSMZ建議培養SU-DHL-1細胞。簡言之，細胞以0.3×10^6個細胞/毫升接種且每2-3天繼代，不要超過1.5×10^6/mL之細胞密度。在補充有10% FBS之RPMI 1640培養基中培養SU-DHL-1細胞。

【1204】 共培養細胞及測試化合物：收穫SU-DHL-1細胞且將濃度調節至6.67×10^4個細胞/毫升。根據以下盤圖(圖1)將細胞添加至孔中。各孔接收180 μL細胞，總共12,000個細胞/孔，如藉由在起始此實驗之前進行的最佳接種密度中試所測定。

【1205】 製備**I-103**之20 mM DMSO儲備溶液。**I-103**首先在DMSO中以1000×製備，且接著在補充有10% HI-FBS之RPMI中進一步稀釋至10×。根據盤圖將**I-103**以20 μL之體積添加至適當孔中。如下表(**表85**)中所述地製備對照。第2-4天之藥物添加遵循相同方案。

表85.測試化合物及對照之製備

	在DMSO中以1000×製備		在RPMI+10% HI-FBS中以10×製備	
最終1×藥物濃度.	**1000×藥物濃度**		**10×藥物濃度**	**所需體積/化合物/濃度/時間點=200 µL**
5 µM	**5 mM**	**3 µL 20 mM儲備液 + 9 µl DMSO**	50 µM	3 µL 5 mM stock + 297 µL培養基
0.5 µM	0.5 mM	5 µL 5 mM儲備液 + 45 µl DMSO	5 µM	5 µL 0.5 mM儲備液 + 495 µL培養基
0.05 µM	0.05 mM	5 µL 0.5 mM儲備液 + 45 µl DMSO	0.5 µM	5 µL 0.01 mM儲備液 + 495 µL培養基
太平洋紫杉醇：				
25 nM	25 µM	2 µL 10 mM儲備液 + 798 µl DMSO	2.5 µM	20 µL 1000×儲備液 + 1.980 µL培養基
			DMSO:	
			1% DMSO對照儲備液(0.1% DMSO最終濃度)	5 µL DMSO + 495 µL培養基

【1206】 在與測試化合物一起培養之後評估細胞：在96小時培育結束時，針對一個特定終點讀數評估各盤。

【1207】 ***讀數1：活力***

【1208】 將活力盤自培育箱移出，離心且用200 µL DPBS洗滌。將細胞離心且將上清液傾析。將細胞集結粒再懸浮於120 µL之3 µM DAPI溶液中。將細胞在室溫下避光培育10分鐘。培育後，將細胞再次離心，傾析且再懸浮於120 µL BD染色緩衝液中且藉由流式細胞測量術分析，以測定細胞活力。

【1209】 ***讀數2：細胞週期***

【1210】 將PI/RNA酶盤自培育箱移出，離心且用200 µL DPBS洗滌。將細胞離心且將上清液傾析。將細胞集結粒再懸浮於60 µL DPBS中。純乙醇以每孔140 µL添加且充分混合以固定細胞。將細胞在4℃下培育10分鐘。培育後，將細胞離心且用DPBS洗滌兩次。將細胞再懸浮於

100 μL FXCycle PI/RNA酶中且在室溫下避光培育25分鐘。在不洗滌的情況下藉由流式細胞測量術分析細胞。

【1211】 ***讀數3：增殖***

【1212】 將Ki-67盤自培育箱移出，離心且用200 μL DPBS洗滌。將細胞離心且將上清液傾析。將細胞集結粒再懸浮於200 μL之FoxP3 Fix/Perm緩衝液中。將細胞在室溫下避光培育30分鐘。培育後，將細胞用1×滲透緩衝液洗滌兩次。在最終洗滌之後，將細胞再懸浮於200 μL BD染色緩衝液中且儲存於4℃下直至藉由流式細胞測量術進行分析。此時，將細胞離心且再懸浮於200 μL之1×滲透緩衝液中。再次將細胞離心，接著再懸浮於稀Ki-67抗體中且在室溫下避光培育1小時。在與Ki-67抗體一起培育之後，用1×滲透緩衝液使各孔之體積達到200 μL。將細胞離心以移除未結合之抗體。接著用1×滲透緩衝液洗滌該盤。在最終離心之後，將1×滲透緩衝液傾析，且將細胞再懸浮於120 μL BD染色緩衝液中且藉由流式細胞測量術分析。

【1213】 ***讀數4：細胞凋亡***

【1214】 將凋亡蛋白酶-3/PARP盤自培育箱移出，離心且用200 μL冷DPBS洗滌。將上清液傾析且將細胞集結粒再懸浮於100 μL BD Cytofix/Cytoperm溶液中。將細胞在冰上避光培育20分鐘。培育後，將細胞用BD滲透/洗滌緩衝液洗滌兩次。在最終洗滌之後，將細胞再懸浮於200 μL BD染色緩衝液中且儲存於4℃下直至藉由流式細胞測量術進行分析。此時，將細胞離心且用200 μL之1× BD滲透/洗滌緩衝液洗滌。在離心之後，將上清液傾析且將細胞再懸浮於60 μL之稀凋亡蛋白酶-3及PARP抗體混合液中。將盤在室溫下避光培育30分鐘。在抗體培育之後，用1×

BD滲透/洗滌緩衝液使各孔之體積達到200 μL。將細胞離心以移除未結合之抗體。接著用1× BD滲透/洗滌緩衝液洗滌該盤。在最終離心之後，將1× BD滲透/洗滌緩衝液傾析，且將細胞再懸浮於120 μL BD染色緩衝液中且藉由流式細胞測量術分析。

【1215】 ***讀數5：STAT-3表現***

【1216】 將STAT-3盤自培育箱移出，離心且再懸浮於200 μL之1.6% PFA中。將細胞在室溫下避光培育10分鐘。在培育之後，將細胞離心且用含0.5% BSA之DPBS洗滌兩次。在最終洗滌之後，將上清液傾析且將細胞集結粒在-80°下冷凍直至藉由流式細胞測量術進行分析。此時，將細胞在室溫下解凍且用含0.5% BSA之DPBS洗滌。在離心之後，將上清液傾析且將細胞用100 μL之100%冷甲醇滲透。將盤在4℃下避光培育10分鐘。在抗體培育之後，將盤用含0.5% BSA之DPBS洗滌三次。在最終離心之後，將上清液傾析且將細胞再懸浮於50 μL之稀STAT-3一級抗體中且在室溫下避光培育1小時。在一級抗體培育之後，將細胞用含0.5% BSA之DPBS洗滌兩次。接著將細胞用PE-山羊抗小鼠IgG二級抗體在室溫下避光染色一小時。在與二級抗體一起培育之後，將細胞用含0.5% BSA之DPBS洗滌三次，且接著再懸浮於120 μL BD含0.5% BSA之DPBS中且藉由流式細胞測量術進行分析。

【1217】 **結果：**

【1218】 結果描繪於圖7中。圖7A描繪STAT3在24小時處減少。圖7B描繪用**I-103**對增殖之時間依賴性抑制。**I-103**處理在48小時處誘發細胞凋亡，其導致細胞死亡，如圖7C及圖7D中所描繪。圖7C描繪活化凋亡蛋白酶3在用**I-103**處理的情況下增加。圖7D描繪在48、72及96小時處可見

的subG1細胞增加(PI/RNA酶分析，FACS)。

實例296.凋亡蛋白酶活性分析

【1219】 細胞凋亡測定係使用凋亡蛋白酶3/7-Glo分析來測定。

【1220】 **方法概述**

1-製備凋亡蛋白酶-Glo® 3/7試劑(Promega目錄號G8090)

● 在使用之前使凋亡蛋白酶-Glo® 3/7緩衝液平衡且將凋亡蛋白酶-Glo® 3/7受質凍乾至室溫。

● 將凋亡蛋白酶-Glo® 3/7緩衝液瓶之內容物轉移至含有凋亡蛋白酶-Glo® 3/7受質之琥珀瓶中。

● 藉由渦旋或倒置內容物進行混合，直至受質徹底溶解以形成凋亡蛋白酶-Glo® 3/7試劑

● 等分且儲存於-20下

2-若解凍試劑，則使其平衡至室溫。充分混合。

3- 自培育箱移出含有經處理細胞之白色壁384孔盤且使盤平衡至室溫。

4-將凋亡蛋白酶-Glo® 3/7試劑與培養基以1:1比率添加至盤之各孔中。由於此分析之靈敏度，注意不要使移液管尖端與含有樣品之孔接觸，以避免交叉污染。用盤密封層或蓋將盤覆蓋。

5-使用盤振盪器以300-500 rpm平緩地混合孔之內容物，持續30秒。在室溫下培育30-60分鐘。注意：溫度波動將影響發光讀取。

6-如由光度計製造商所指導地在盤讀取光度計中量測各樣品之發光。

【1221】 SU-DHL-1細胞中之STAT3水準、凋亡蛋白酶活性及生長

抑制展示於圖8及**表86**中。圖17展示使用**I-174**使STAT3減少90%，且**I-94**係誘導SU-DHL-1細胞凋亡及抑制細胞生長必需的。

表86. I-103之SU-DHL-1 STAT3水準、細胞凋亡及生長抑制結果

分析	**SU-DHL-1**
24小時處之STAT3水準，MSD DC_{90} (μM)	0.15
48小時處之細胞凋亡，凋亡蛋白酶3/7-Glo IC_{50} (μM)	0.38
96小時處之生長抑制，CTG IC_{50} (μM)	0.167

實例297. SU-DHL-1細胞中之洗出研究

【1222】 在洗出方案中測試**I-103**及**I-174**。

【1223】 **複合洗出方案**

第-2及-1天

- 在T75燒瓶中接種細胞懸浮液且用0.1% DMSO及1 μM化合物處理24及48小時。

第0天

- 在24及48小時之後自錐形管中之燒瓶收集細胞懸浮液，以1,000 rpm短暫離心5分鐘。
- 移除上清液。用PBS洗滌，以1,000 rpm短暫離心5分鐘，再重複PBS洗滌一次。
- 在384孔盤中以2,000個細胞/孔接種細胞以經由CellTiterGlo (CTG)量測生長抑制，及在96孔盤中以10,000個細胞/孔接種細胞以經由MSD量測STAT3水準。
- 對於CTG量測T0且收集集結粒以藉由MSD量測STAT3水準

第1-4天

- 在洗出後4天內每天量測CTG。

● 收集集結粒且在洗出後4天內每天藉由MSD量測STAT3水準。生長抑制係標準化至T0且圖示為對照%。

【1224】 圖10及圖18描繪洗出研究之結果。圖10A描繪在用**I-103**進行24小時處理之後的洗出結果。圖10B在用**I-103**進行48小時處理之後的洗出結果。圖18描繪在用**I-174**進行24及48小時洗出之後的結果。STAT3之持續降解對SU-DHL-1細胞之活力產生深遠影響。

實例298.深度串聯質量標籤蛋白質體學方案

【1225】 將總蛋白自細胞(例如Molm-16及SU-DHL-1)分離且用降解劑處理8小時。媒劑(DMSO)處理之細胞用作對照。在4C下於8M脲、75mM NaCl、含1mM EDTA之50mM Tris HCl (pH 8)、10 mM NaF、磷酸酶抑制劑混合液2 (1:100；Sigma，P5726)及混合液3 (1:100；Sigma，P0044)、2 μg/mL抑肽酶(Sigma，A6103)、10 μg/mL抗纖維蛋白溶酶肽(Roche，11017101001)及1 mM PMSF (Sigma，78830)中製備蛋白溶解物，每種病況2個生物複本。溶解物在20,000 rcf下離心10分鐘且將上清液(含有提取之蛋白)轉移至清潔微量離心管中。使用Pierce BCA分析測定蛋白濃度。將蛋白溶解物在室溫下用5 mM二硫蘇糖醇(Thermo Scientific，20291)還原45分鐘且再用10 mM碘乙醯胺(Sigma，A3221)烷基化45分鐘。將蛋白消化物用50 mM Tris HCl (pH 8)1:4稀釋，隨後用LysC (Wako，100369-826)消化2小時且用胰蛋白酶(Promega，V511X)消化隔夜。在1:50酶:蛋白比及室溫下進行兩個溶解步驟。消化之樣品用甲酸(FA；Fluka，56302)酸化至1%之最終濃度(最終pH為＜3)，且接著在2,000 rcf下離心5分鐘以清除沈澱之脲。肽溶解物在C18 SepPak管柱(Waters，100mg/1cc)上去鹽且使用SpeedVac濃縮器(Savant SC210A)乾

燥。去鹽肽接著根據製造商說明書用串聯質量標籤(TMT，Thermo Fisher Scientific)試劑標記。將TMT標記淬滅且將TMT11-plex合併，在C18 SepPak管柱(Waters，500mg/6cc)上去鹽且藉由高pH反相離線層析分級分離為24份。簡言之，將去鹽TMT標記之肽負載於4.6 mm×250 mm管柱RP Zorbax 300A Extend-C18管柱(Agilent，3.5 μm珠粒尺寸)上，且使用鹼性反相層析在Agilent 1100 Series HPLC儀器上分離。收集96個溶離份且隨後如先前所述地連接為24份。將各溶離份乾燥且再懸浮於3% MeCN/0.1% FA中直至1 μg/μL之肽濃度，以進行蛋白質體之LC-MS/MS分析。使用奈米流Proxeon EASY-nLC 1200 UHPLC系統(Thermo Fisher Scientific)進行在線分級分離且將分離之肽在台式Orbitrap Q Exactive plus質譜儀(Thermo Fisher Scientific)上進行分析。使用Spectrum Mill套裝軟體(Agilent Technologies)分析所有資料。針對個別光譜解釋之標識係使用Spectrum Mill自動驗證模組自動指定為確定分配，以使用基於目標-誘餌之假發現率(FDR)估計值在光譜及蛋白水準施加評分臨限值。總計定量10,992個蛋白。在Perseus軟體(由Max Planck Institute of Biochemistry, Munich, Germany開發)中進行下游生物資訊學分析。

【1226】 相對於>10,000種其他偵測之蛋白(包括所有其他STAT家族成員)，Molm-16及SU-DHL-1細胞中之降解針對STAT3具有高選擇性，如由深度串聯質量標籤蛋白質體學所評估。圖4及圖13分別展示**I-103**及**I-174**之蛋白質體散佈圖。

實例299.異種移植腫瘤研究

【1227】 動物：50隻稱重18至20公克之6-8週齡雌性NOD SCID小鼠。各研究中使用25隻小鼠。

【1228】 隔離：動物在研究之前隔離7天。由獸醫評估動物之一般健康，且進行完整健康檢查。在研究之前排除異常動物。

【1229】 收容：動物護理及收容之通用程序係根據標準，生命科學委員會(Commission on Life sciences)，國家研究委員會(National Research Council)，Pharmaron, Inc之標準操作程序(SOP)。小鼠保持於恆定溫度及濕度下之層流室中，各籠中具有3-5隻小鼠。將動物收容在聚碳酸酯籠子(300×180×150 mm^3)中的環境監測、通風良好的室內，維持(22±3℃)之溫度及40% 80%之相對濕度。螢光照明每天提供照明大約12小時。寢具材料為軟木，其每週更換一次。

【1230】 動物標識：向各動物分配標識號；應用以下鑑別方法。各籠牌標記有諸如以下之資訊：研究編號、組、性別、劑量、動物編號、起始日期、研究主管及電話號碼。個別動物係藉由耳部編碼鑑別。

【1231】 飲食：動物在除了由方案指定之時段以外的整個研究時段期間自由獲取照射滅菌之乾顆粒食物。在隔離及研究時段期間，所有動物可任意獲得瓶裝無菌飲用水。瓶及具有附接吸管之塞子在使用之前經高壓滅菌。對來自動物設施之水樣品進行分析，且水分析之結果將保留於設施記錄中且由獸醫或指定人員查閱，以確保不存在可干擾或影響研究結果之已知污染物。

【1232】 腫瘤接種方法：各小鼠在補充有10% FBS、100 U/ml青黴素及100 mg/ml鏈黴素之0.1 ml RPMI1640培養基中皮下接種SU-DHL-1腫瘤細胞(1×10^7+Matrigel)或SUP-M2腫瘤細胞(5×10^6+Matrigel)，以產生腫瘤。接著將小鼠分至各組以使得各治療組及時間點之平均腫瘤體積相同。根據**表87** (SU-DHL1)及**表88** (SUP-M2)中所示之研究設計向荷瘤小

鼠投與治療。媒劑為調節至pH 7.4之25% HP-β-CD/水。

表87.組及治療(SU-DUL-1)

組編號	動物/組	藥物	劑量 (mg/kg)	劑量體積 (mL/kg)	途徑	方案
1	5	媒劑	-	5	IP	2天給藥/5天停藥 ×2週
2	5	**I-174**	2.5	5	IP	2天給藥/5天停藥 ×2週
3	5	**I-174**	5	5	IP	2天給藥/5天停藥 ×2週
4	5	**I-174**	10	5	IP	2天給藥/5天停藥 ×2週
5	5	**I-174**	25	5	IP	2天給藥/5天停藥 ×2週

表88.組及治療(SUP-M2)

組編號	動物/組	藥物	劑量 (mg/kg)	劑量體積 (mL/kg)	途徑	方案
1	5	媒劑	-	5	IV	2天給藥/5天停藥 ×2週
2	5	**I-174**	3	5	IV	2天給藥/5天停藥 ×2週
3	5	**I-174**	10	5	IV	2天給藥/5天停藥 ×2週
4	5	**I-174**	30	5	IV	2天給藥/5天停藥 ×2週
5	5	**I-174**	30	5	IV	QW × 2週

【1233】 量測參數：不僅對研究動物監測腫瘤生長，且亦監測行為，諸如活動性、食物及水消耗(僅藉由籠側檢查)、體重(BW)、眼部/毛髮纏結及任何其他異常效應。記錄任何死亡及/或異常臨床徵象。若觀測到異常臨床症狀或若觀測到耐受性問題，則立即告知主持者。每週量測及記錄所有動物之體重兩次。每週兩次用卡尺進行腫瘤尺寸量測且進行記錄。使用下式估計腫瘤體積(mm3)：TV=a × b2/2，其中「a」及「b」分別為腫瘤之長及短直徑。

【1234】 結果：圖19展示**I-174**之間歇給藥在ALK+ ALCL異種移植模型SU-DHL-1中達成腫瘤消退。圖20展示**I-174**之間歇給藥在ALK+ ALCL異種移植模型SUP-M2中達成腫瘤消退。

【1235】 根據以上方案之額外本發明化合物於SUDHL-1異種移植腫瘤研究中之結果展示於**表89**中。腫瘤體積之字母代碼包括A＜500 mm^3，B=500-1000 mm^3，C=>1000 mm^3。

表89. 2.5-30 mg/kg及2天給藥/5天停藥

化合物	途徑	5天	10天	15天	20天
媒劑	IV	B	B	C	C
I-94	IV	A	B	C	C
I-103	IP	A	A	A	A
I-174	IV	A	A	A	A
I-174	IP	A	A	A	A
I-195	IP	A	A	A	A
I-196	IP	A	A	A	A
I-233	IV	A	A	A	A
I-241	IV	A	A	A	A
I-261	IP	A	A	A	A
I-262	IV	A	A	A	A
I-275	IP	A	A	A	A

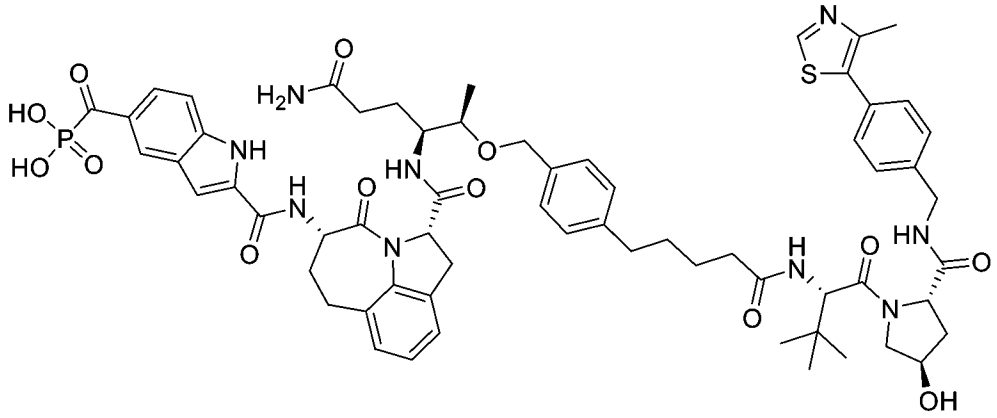
【1236】 儘管吾人已描述多個本發明實施例，但顯而易知，可改變吾人之基礎實例以提供利用本發明化合物及方法之其他實施例。因此，應瞭解，本發明之範疇應由隨附申請專利範圍而非作為實例之特定實施例界定。

【發明申請專利範圍】

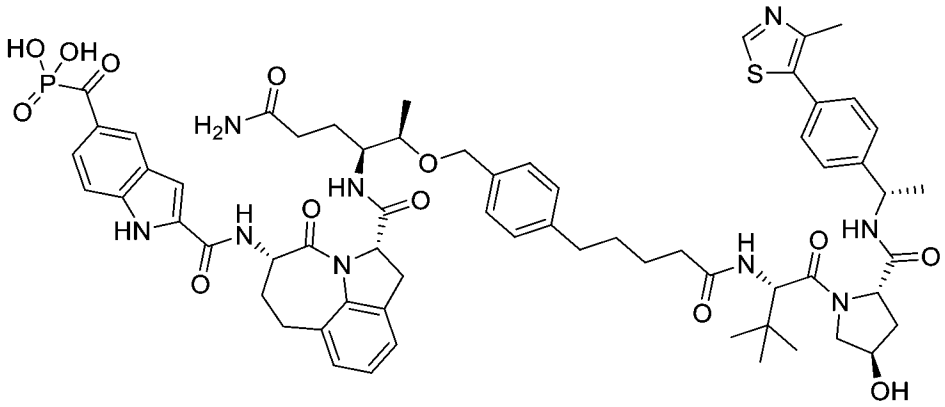
【請求項1】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自由以下組成之群：

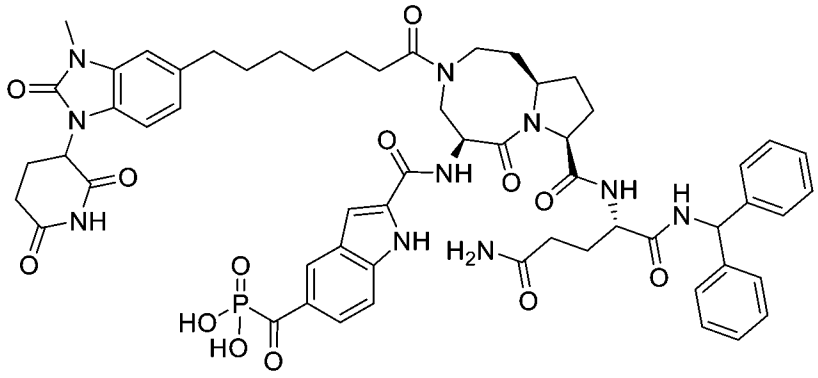
I-83



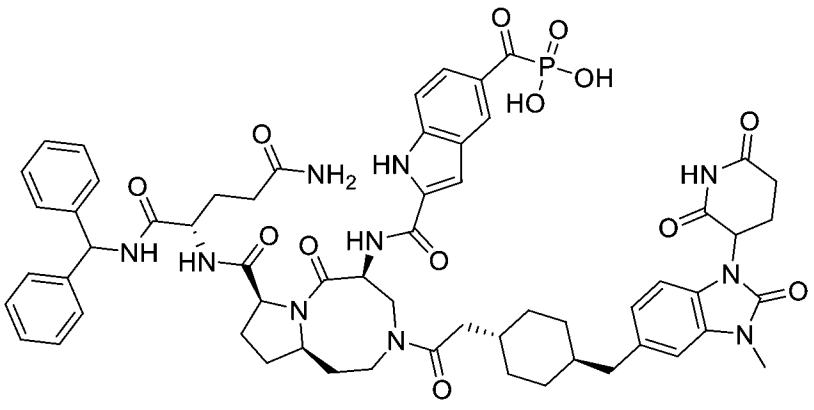
I-94



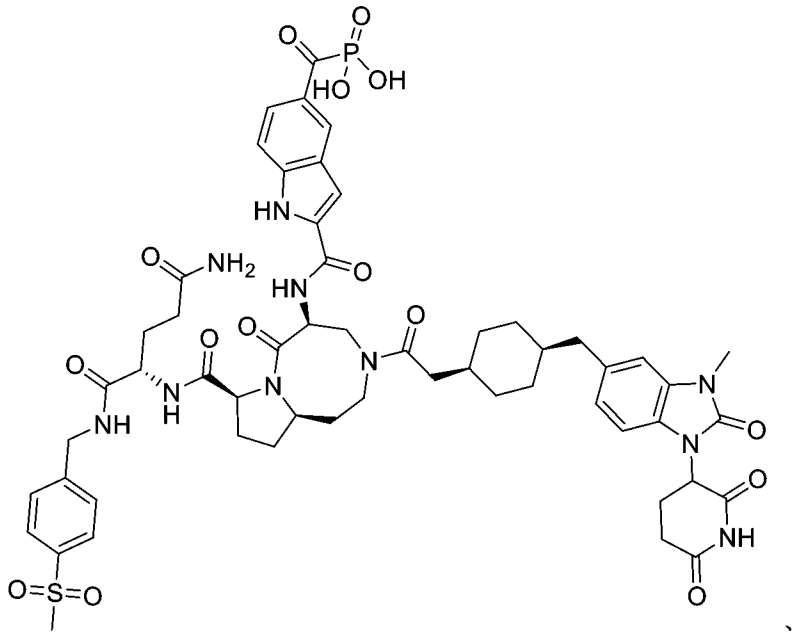
I-103



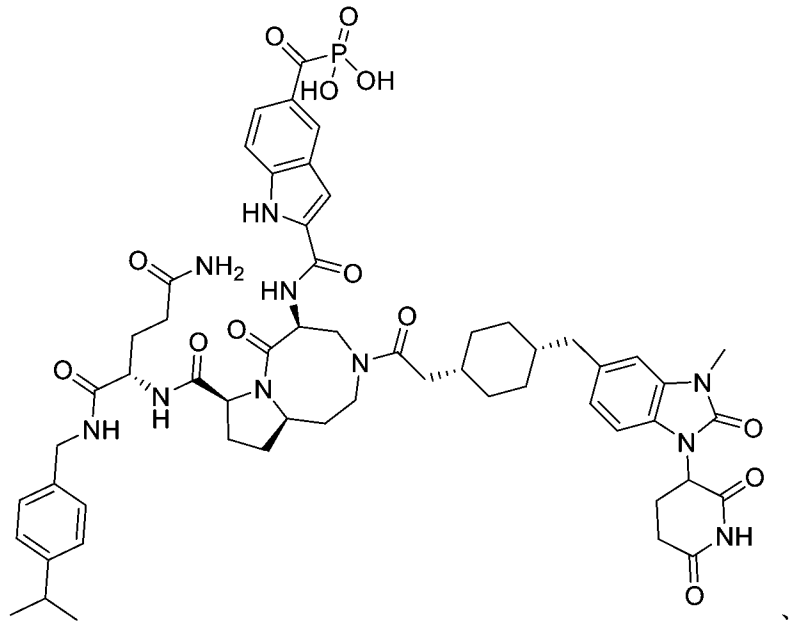
I-166



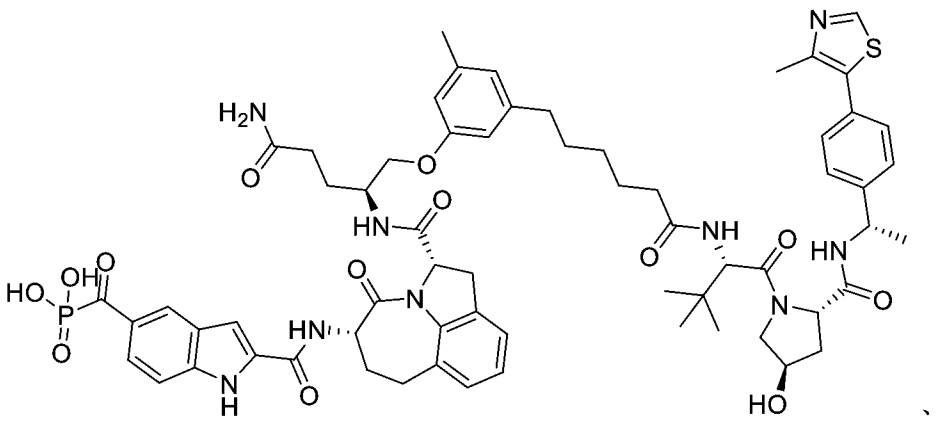
I-195



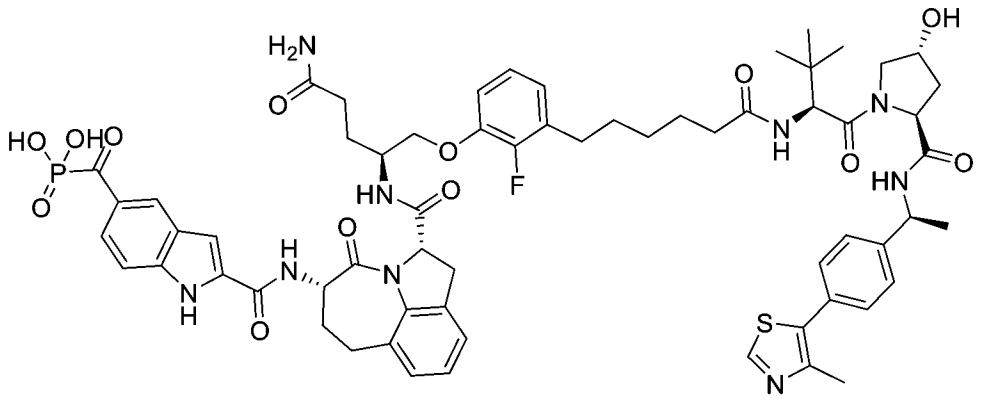
I-196



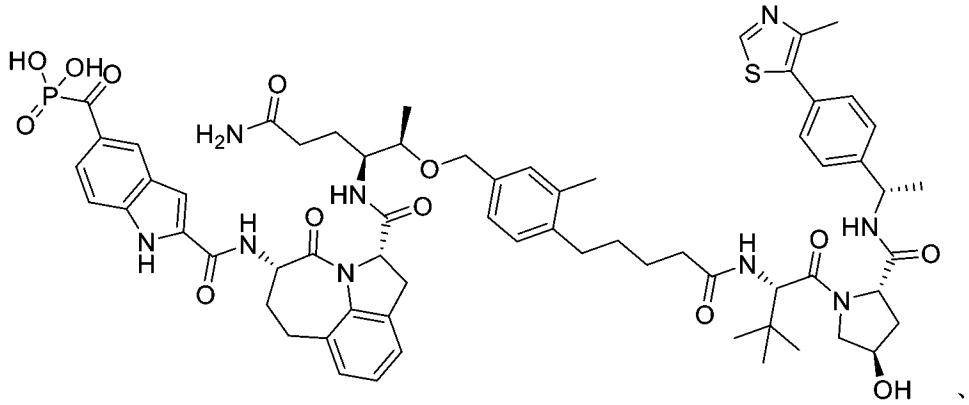
I-213



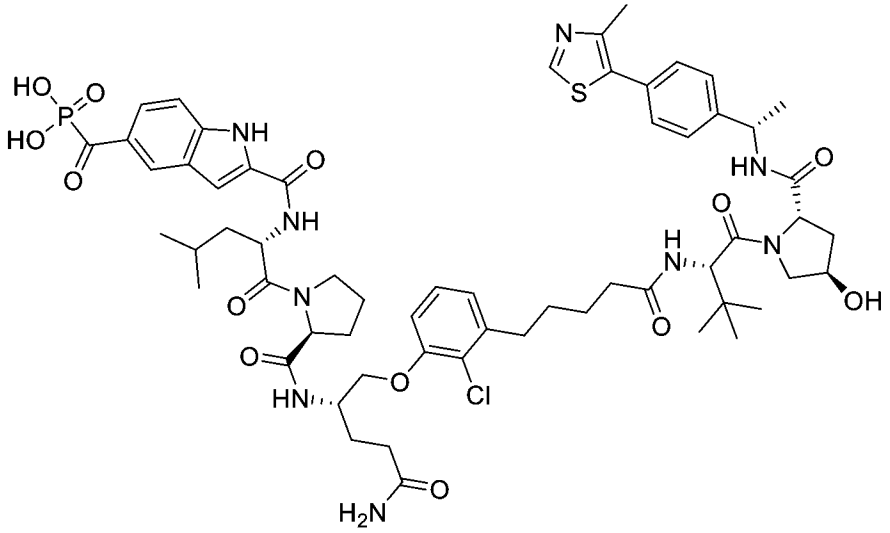
I-217



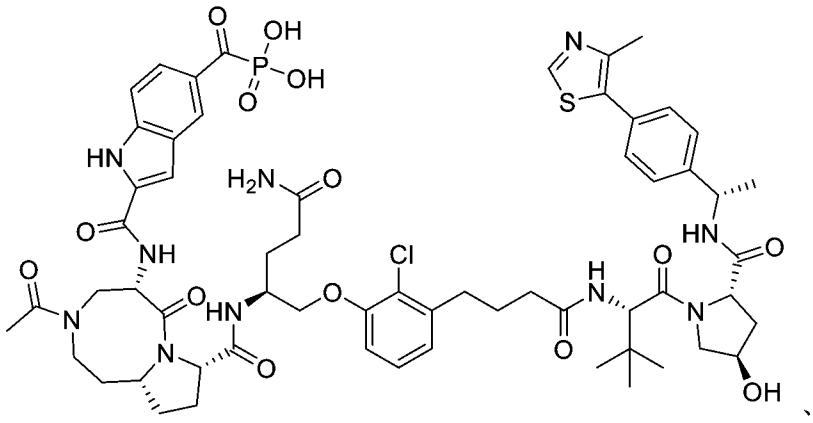
I-218



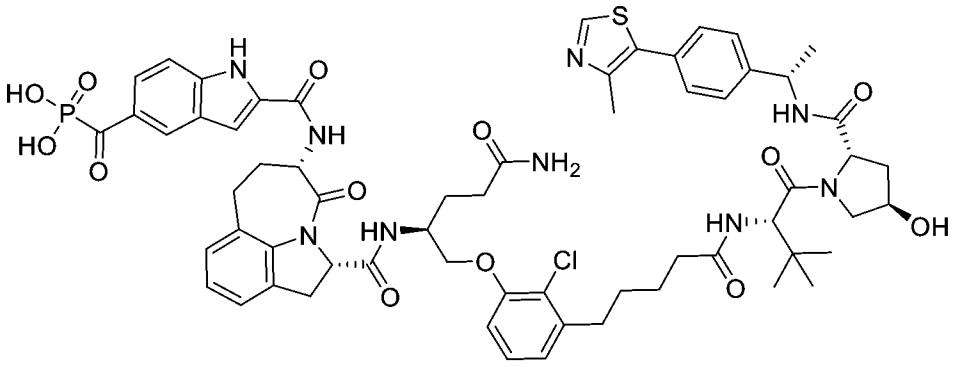
I-239



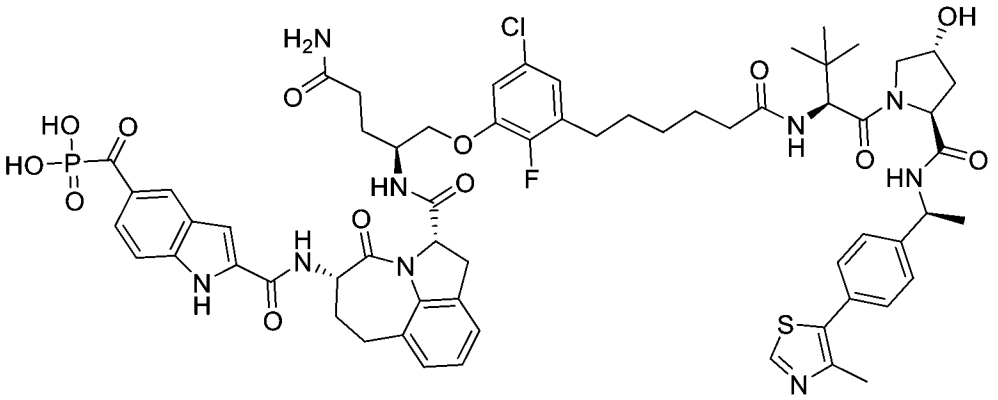
I-241



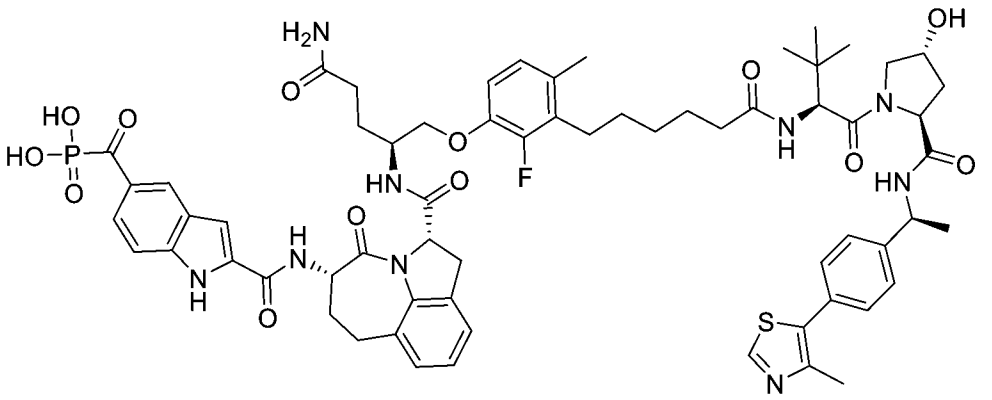
I-243



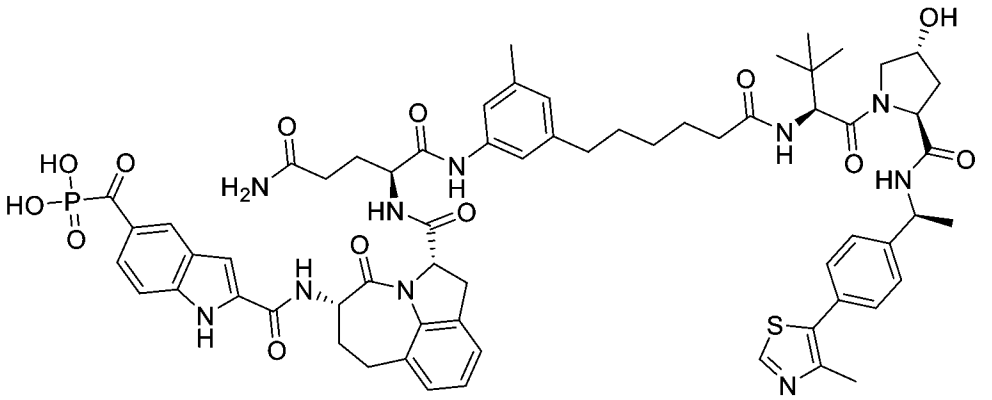
I-244



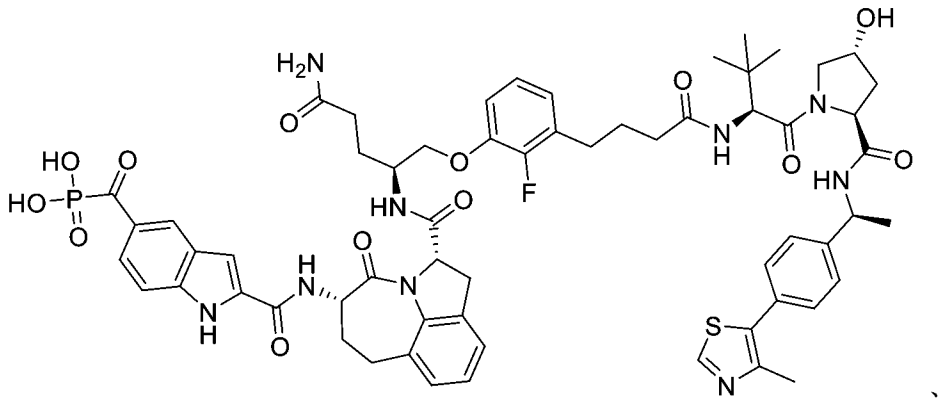
I-251



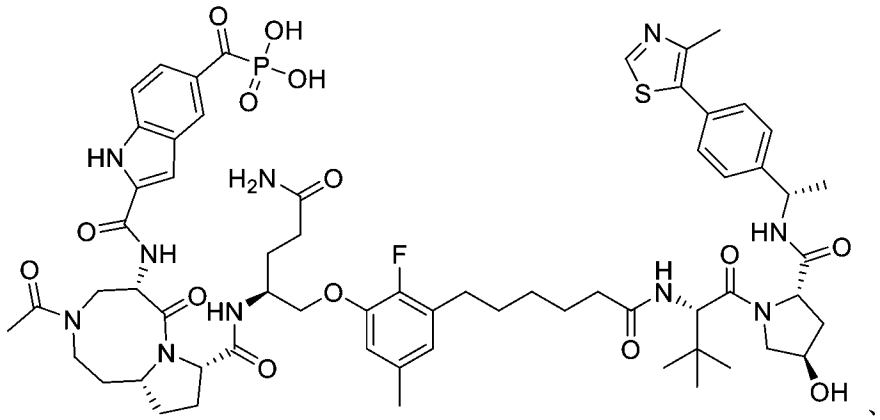
I-258



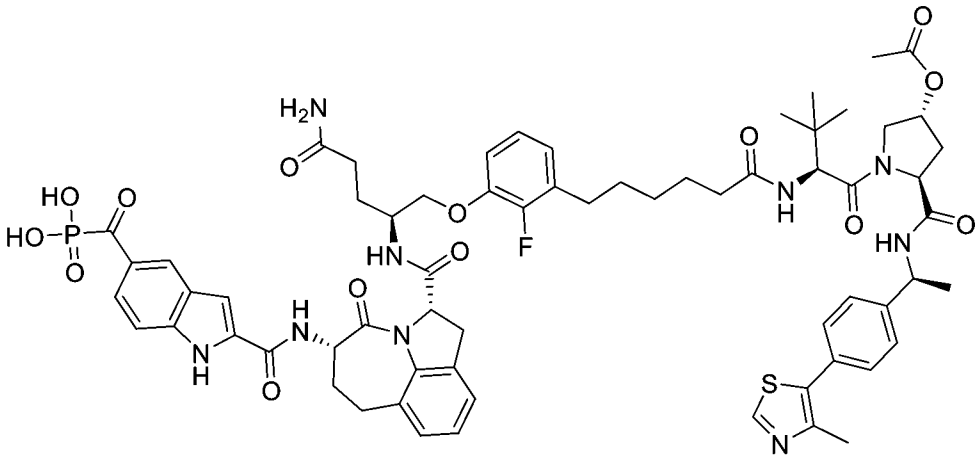
I-261



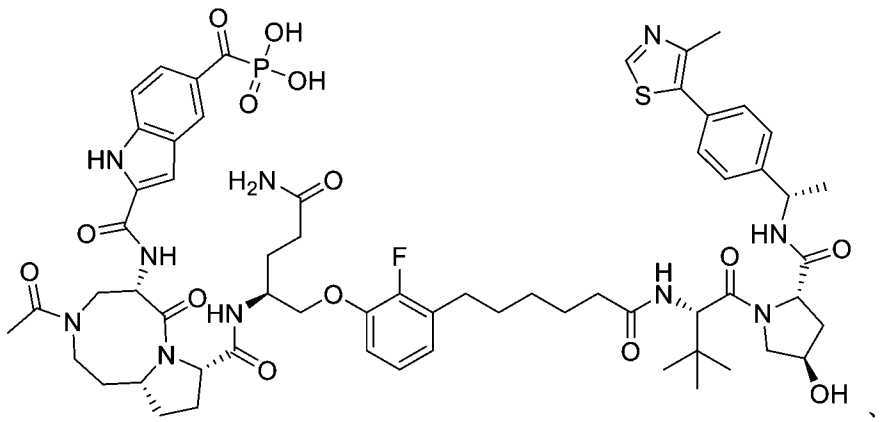
I-262



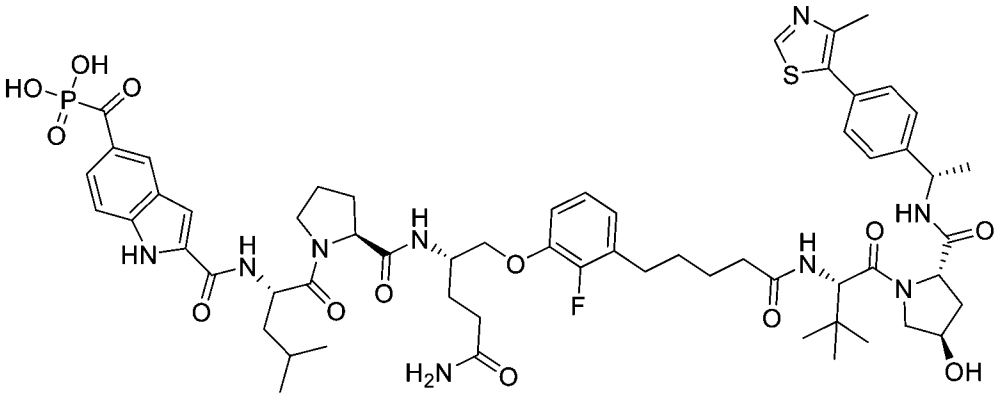
I-272



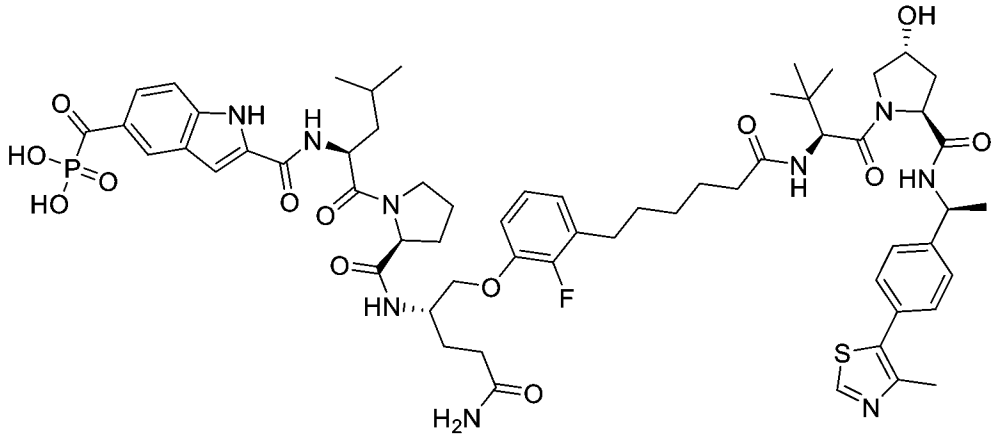
I-275



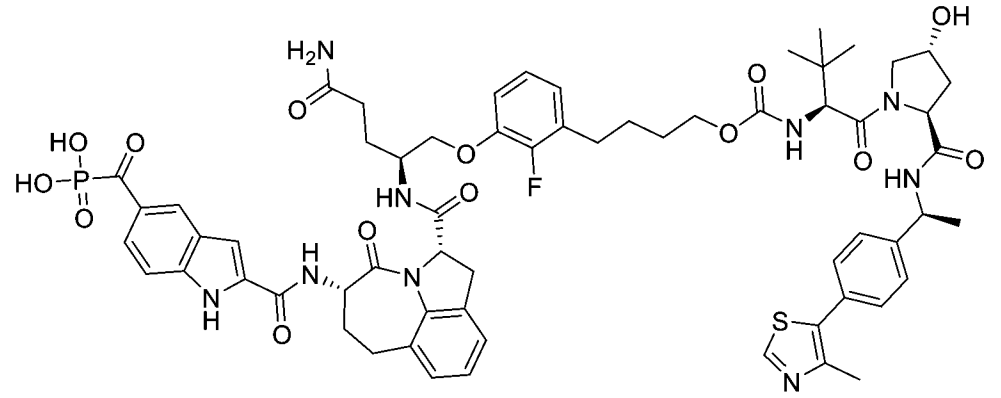
I-276



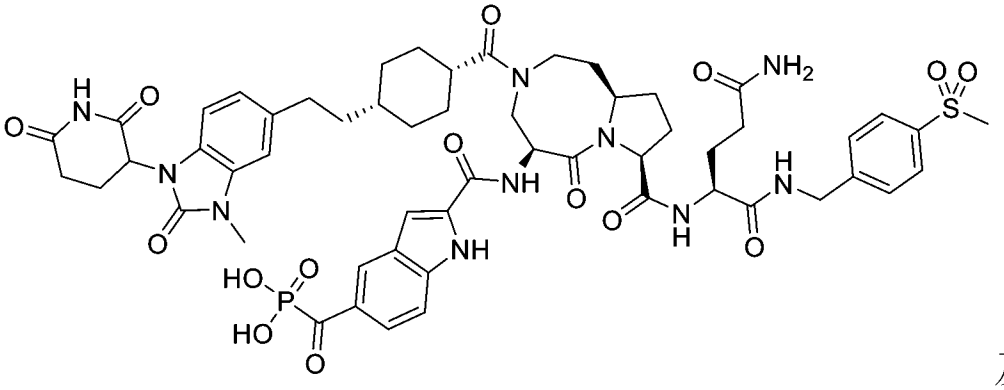
I-279



I-281

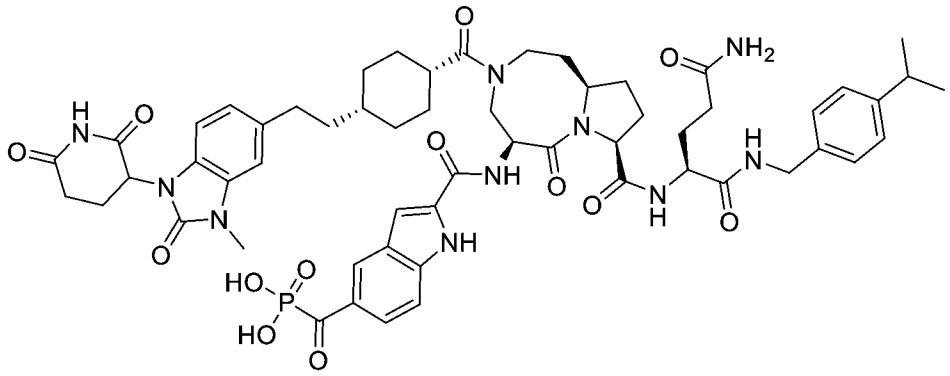


I-294



及

I-295

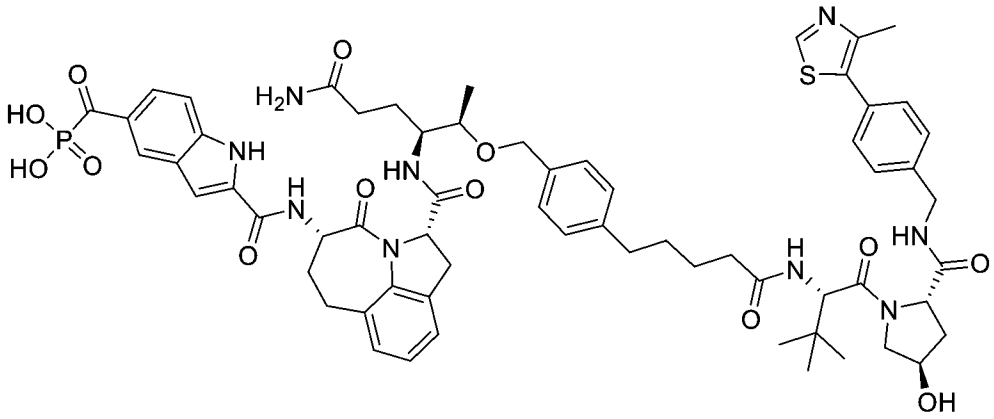


或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

I-83

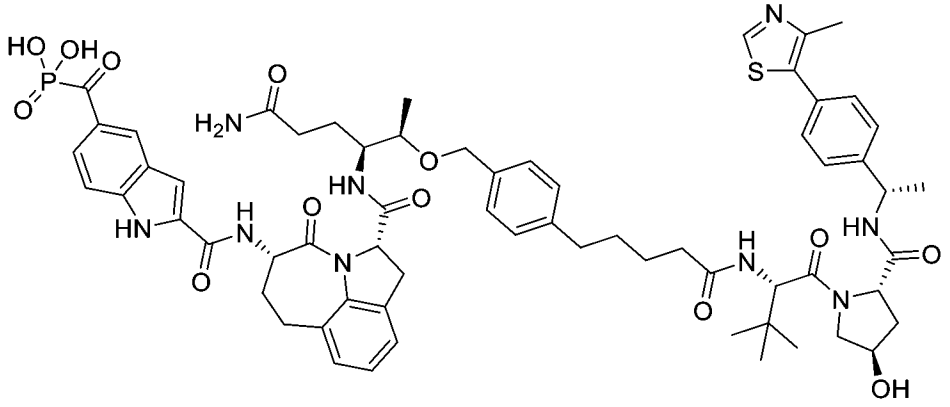


或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

I-94

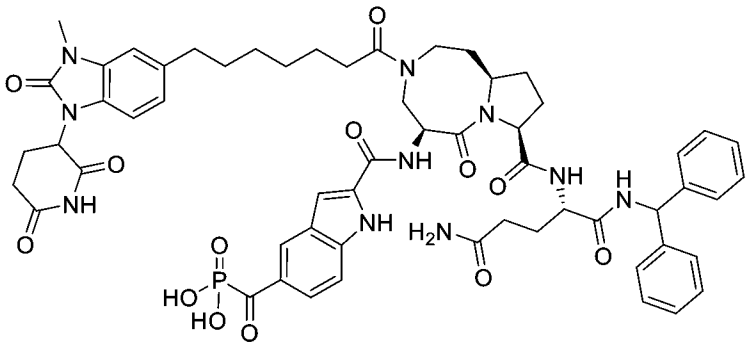


或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項4】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

I-103

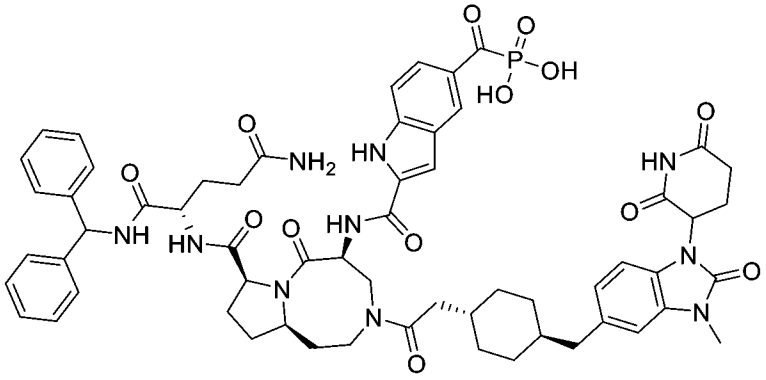


或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項5】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

I-166

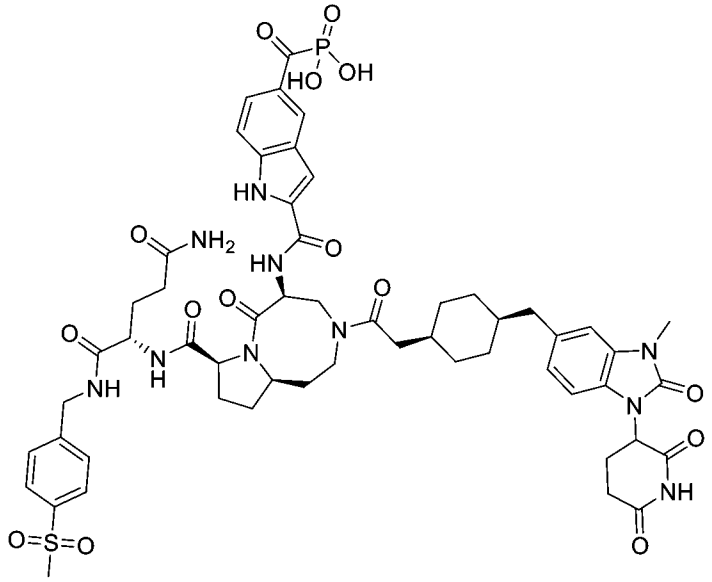


或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項6】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

I-195

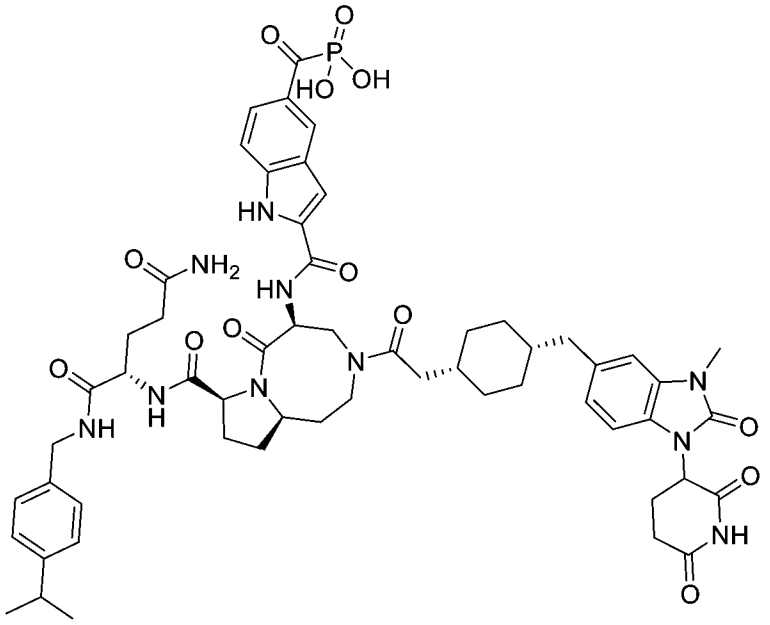


或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項7】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

I-196

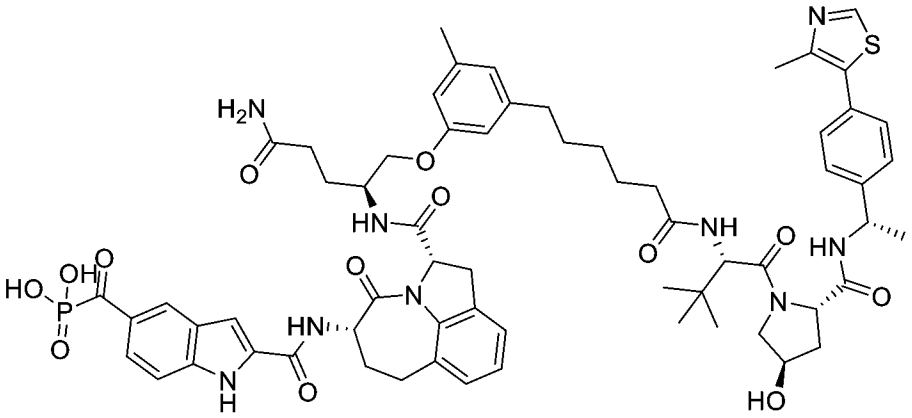


或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項8】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

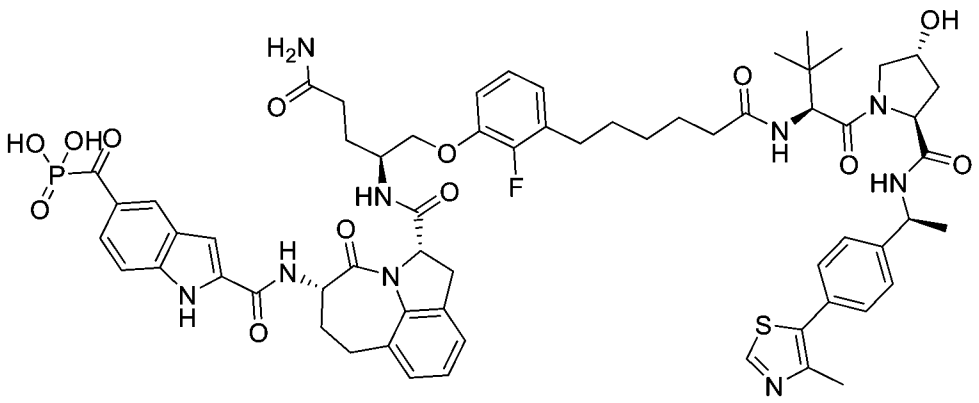
I-213



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項9】

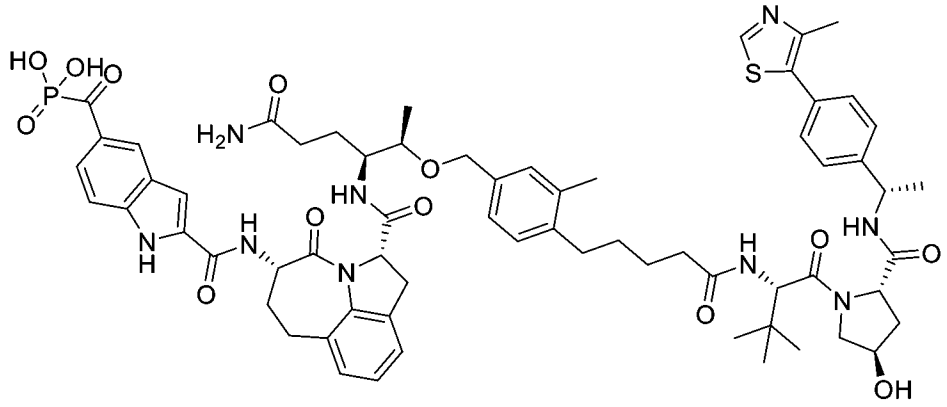
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

I-217 

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項10】

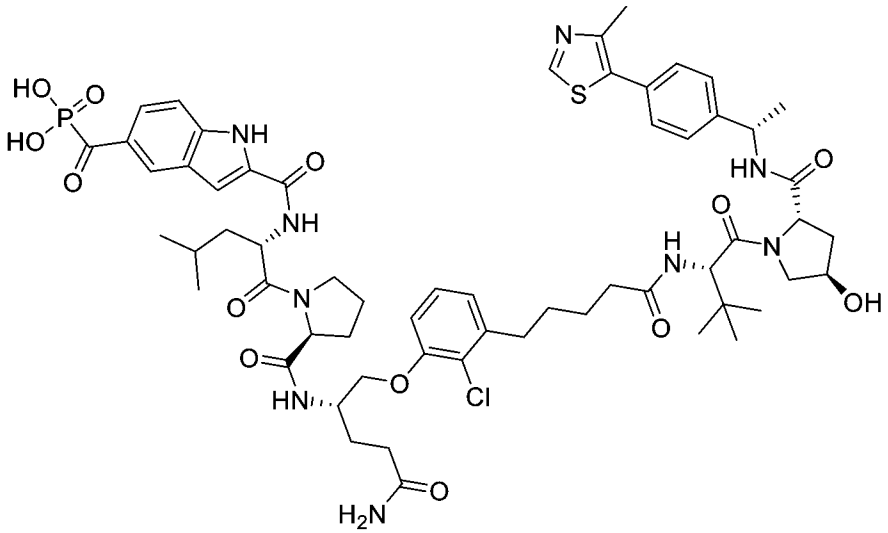
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

I-218 

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項11】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

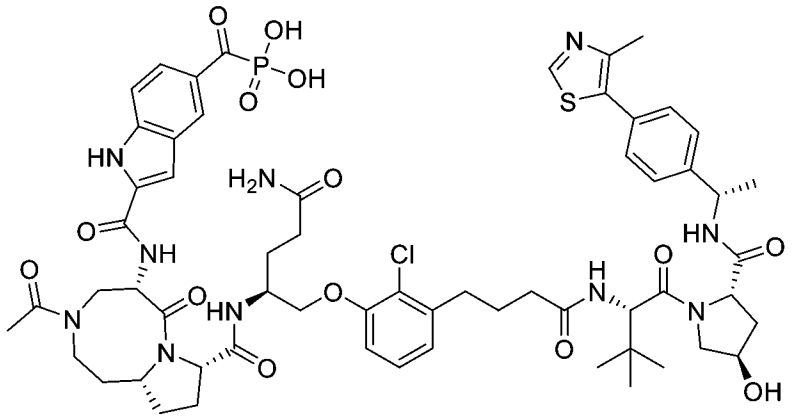
I-239 

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項12】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

I-241

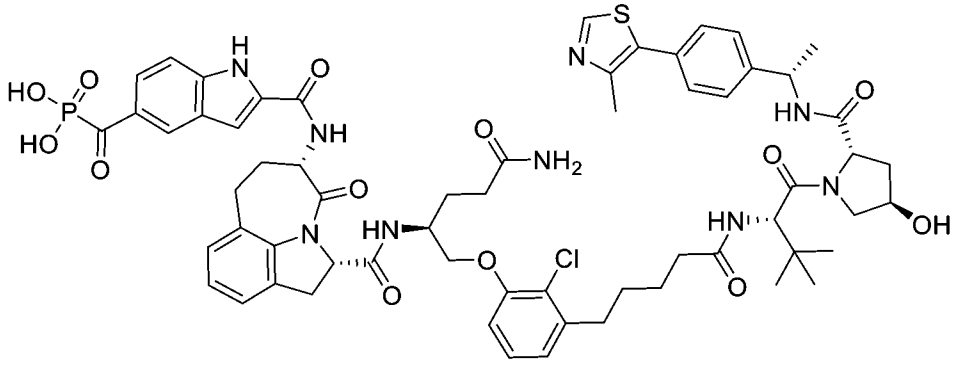


或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項13】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

I-243

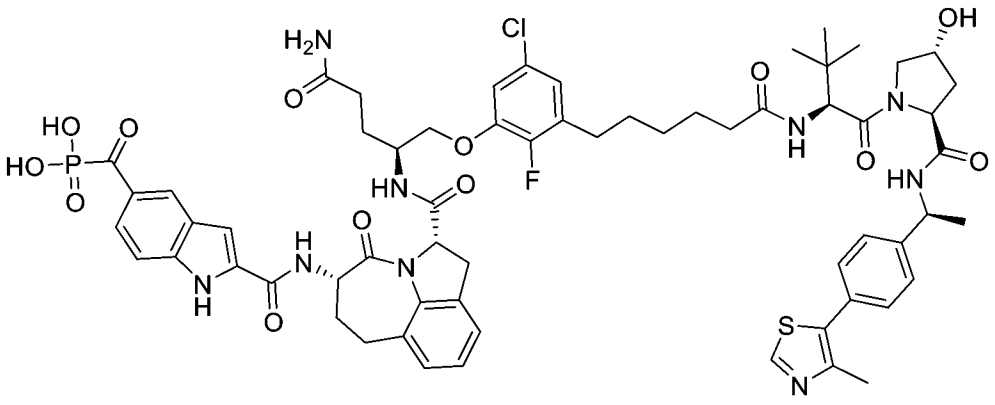


或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項14】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

I-244

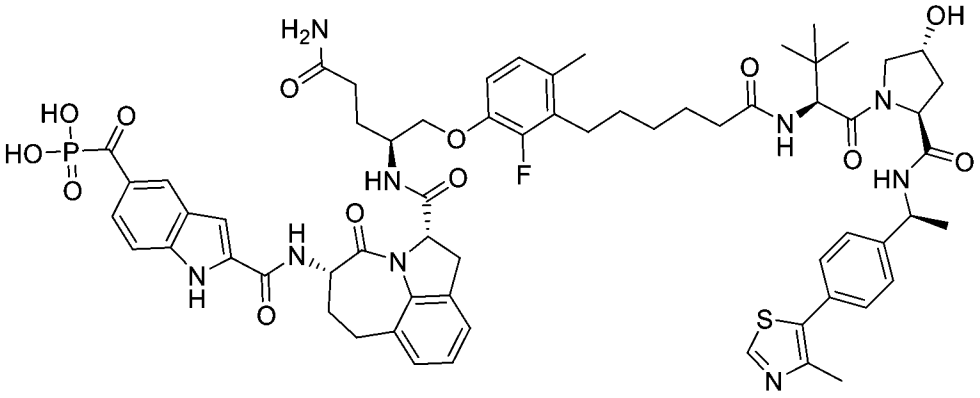


或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項15】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

I-251

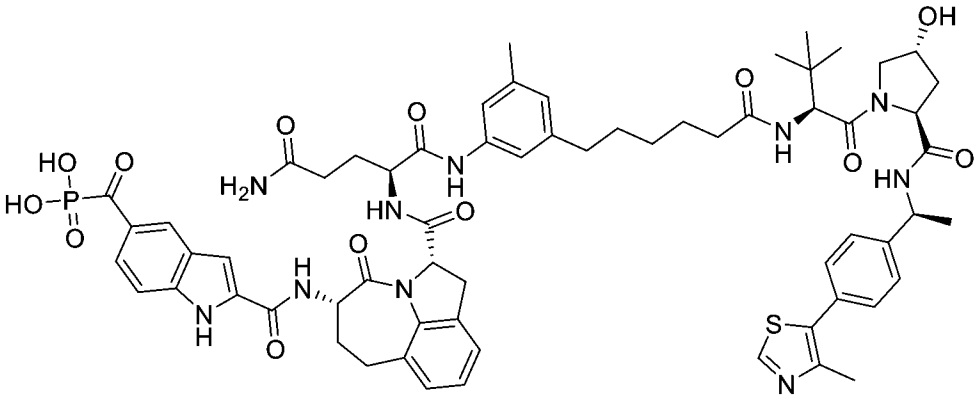


或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項16】

如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

I-258

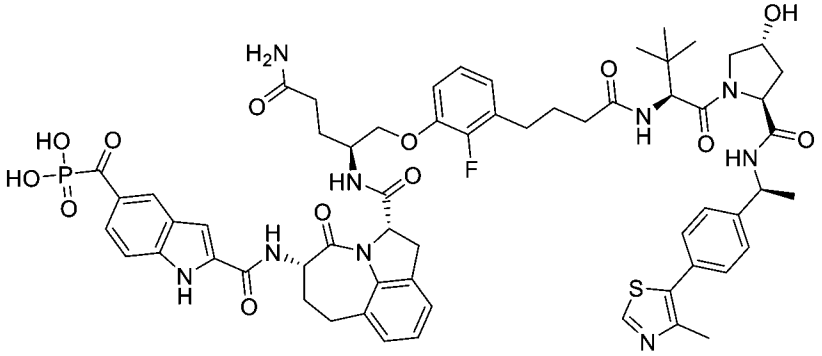


或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項17】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

I-261

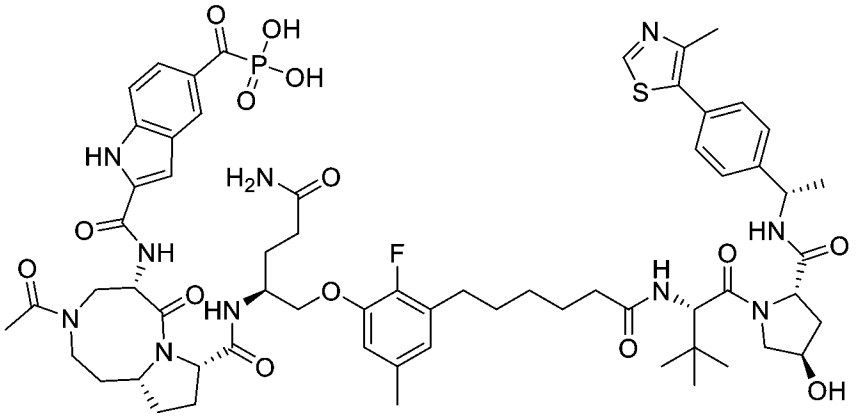


或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項18】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

I-262

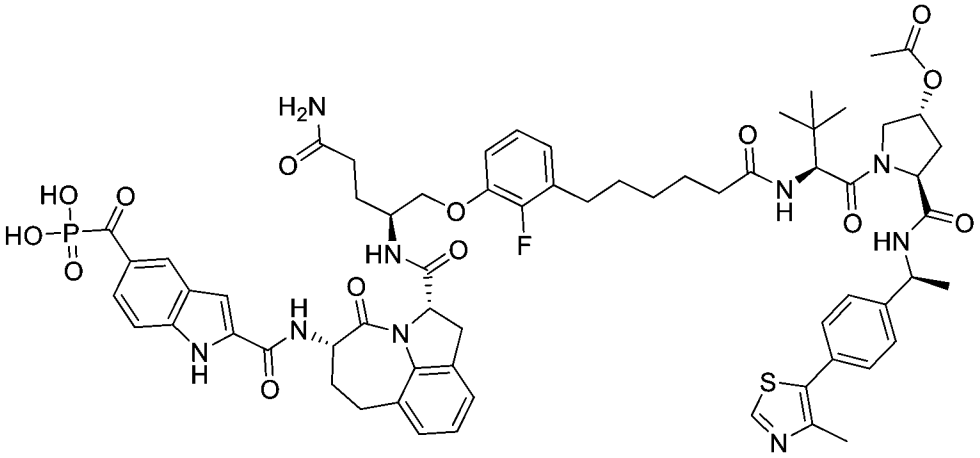


或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項19】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

I-272

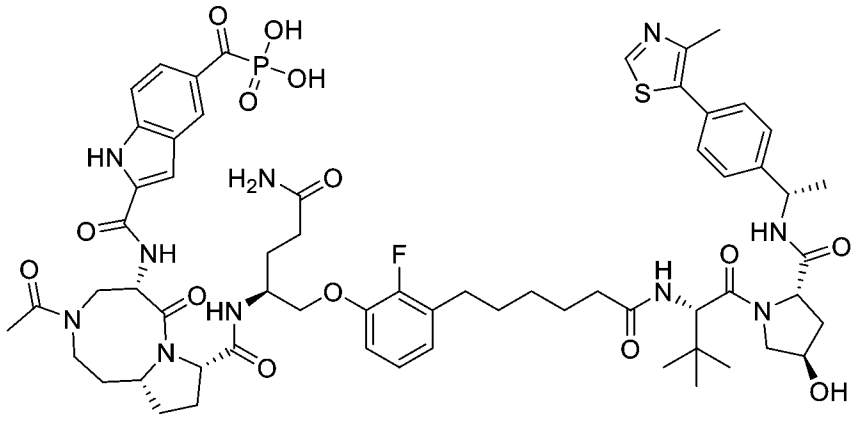


或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項20】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

I-275

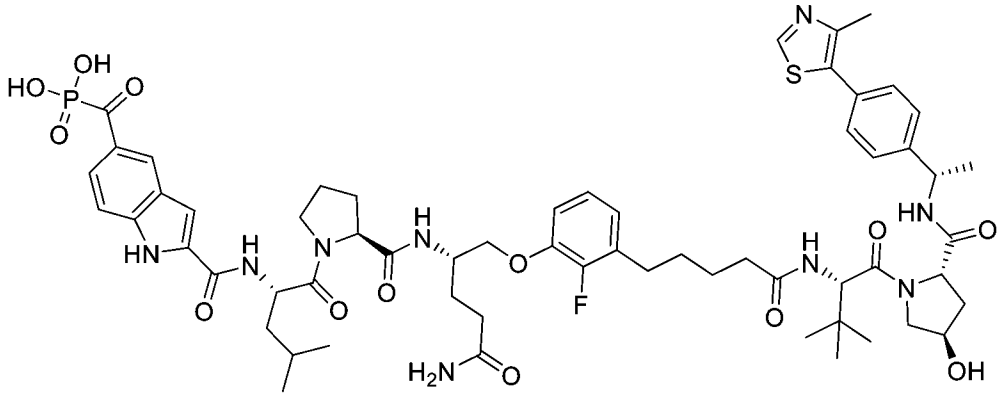


或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項21】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

I-276

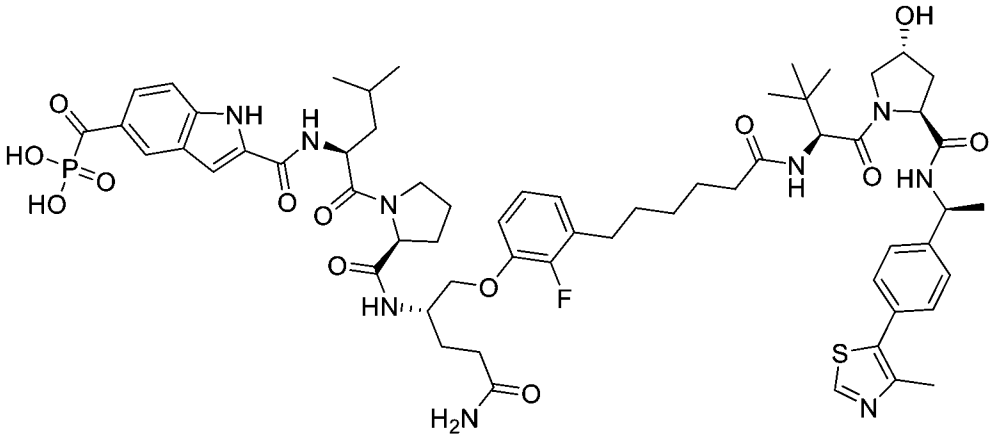


或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項22】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

I-279

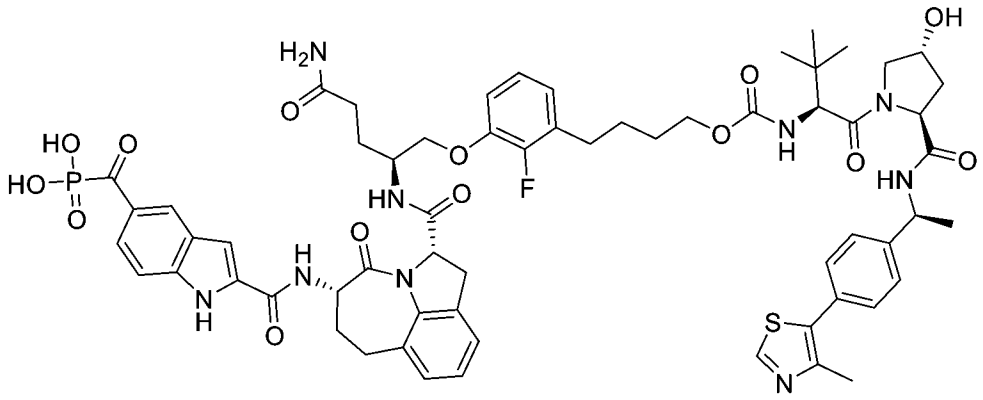


或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項23】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

I-281

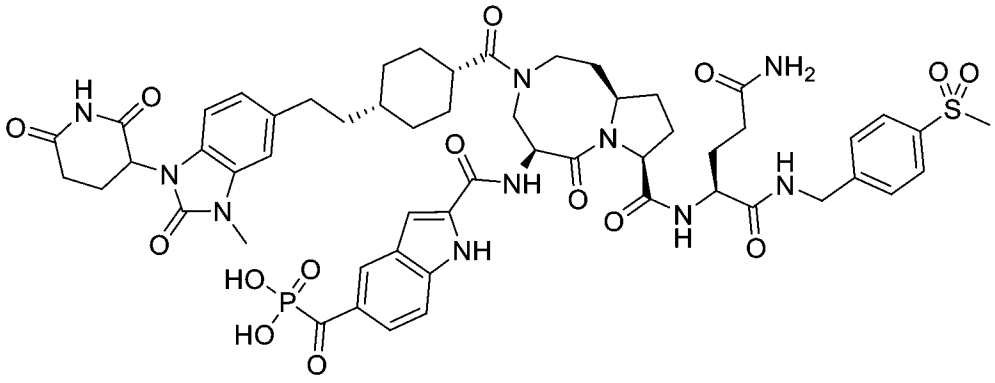


或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項24】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

I-294

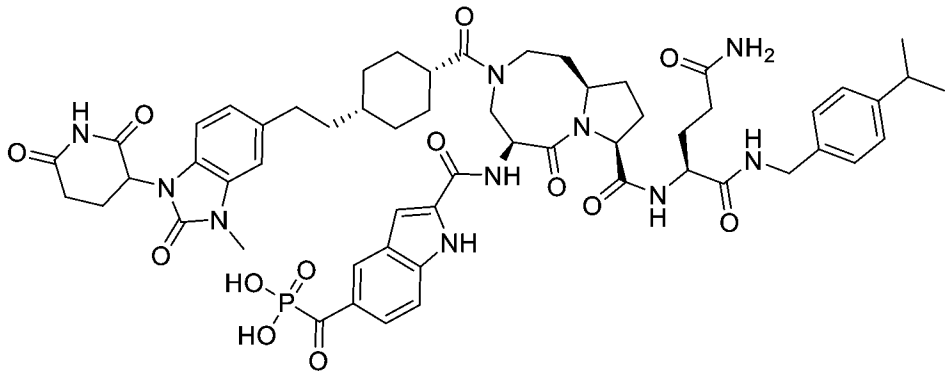


或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項25】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

I-295



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項26】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【請求項27】

一種如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項26之醫藥組合物之用途，其係用於製備降解生物樣品中之STAT3蛋白之醫藥品。

【請求項28】

一種如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項26之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療患者之淋巴瘤之醫藥品。

【請求項29】

如請求項28之用途，其中該醫藥品係用於治療患者之大顆粒淋巴細胞性(LGL)白血病(T及NK細胞)。

【請求項30】

如請求項28之用途，其中該醫藥品係用於治療患者之皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)。

【請求項31】

如請求項28之用途，其中該醫藥品係用於治療患者之外周T細胞淋巴瘤(PTCL)。

【請求項32】

一種如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項26之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療患者之實體腫瘤之醫藥品。

【請求項33】

如請求項32之用途，其中該實體腫瘤係前列腺癌、腎癌、肝癌、胰臟癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸癌、甲狀腺癌、神經膠母細胞瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、卡索氏病(Castleman's disease)、子宮平滑肌肉瘤、黑色素瘤。

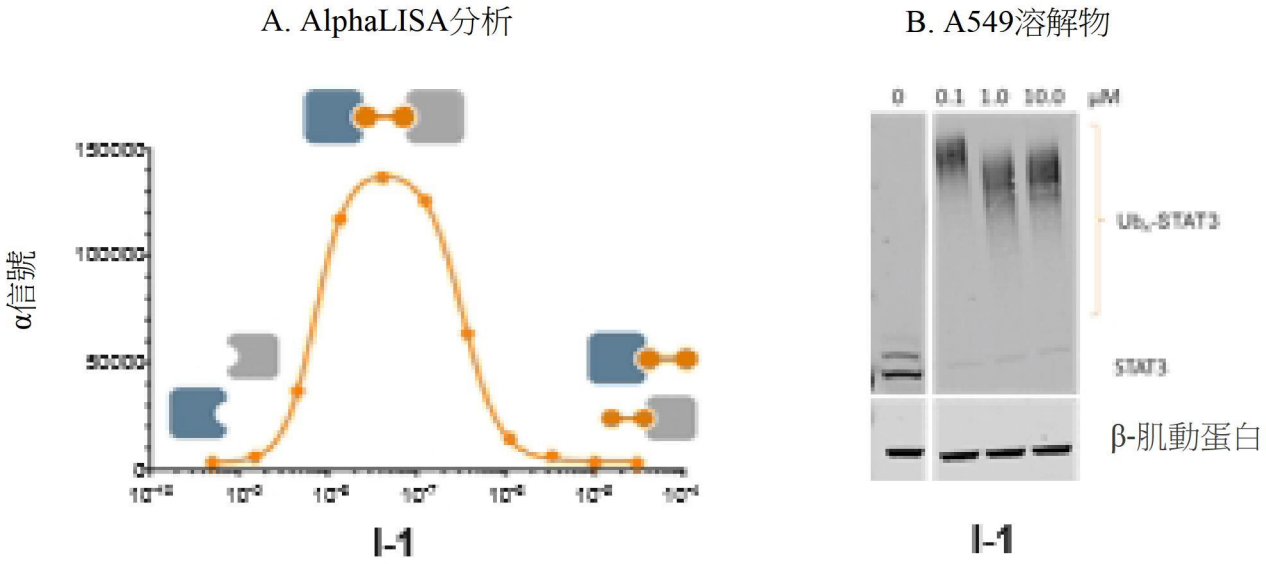
【發明圖式】

I-1結合STAT3及E3連接酶兩者

結合分析		I-1
E3結合IC_{50} (μM)	-STAT3	0.37
STAT3結合IC_{50} (μM)	-E3	0.39
	+E3	0.061

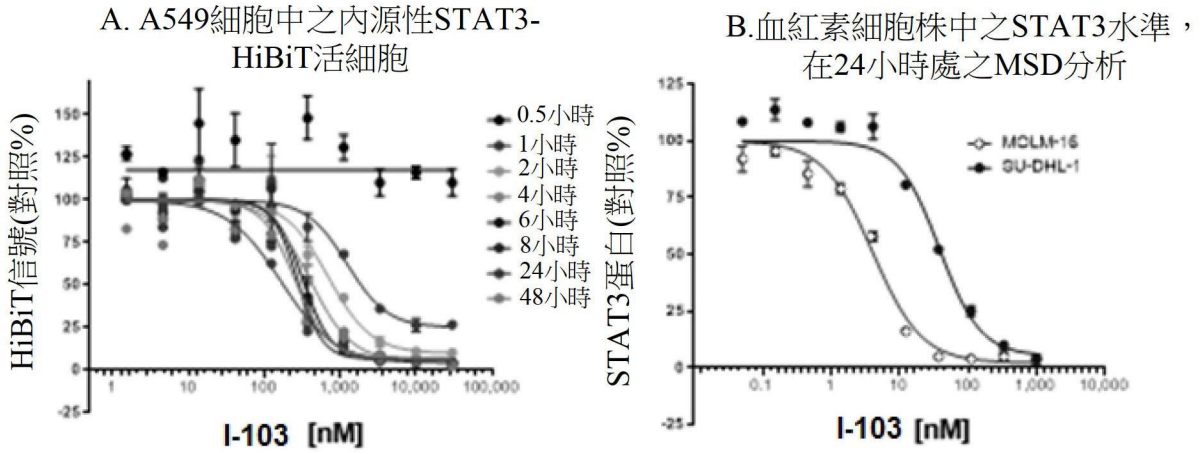
【圖1】

三元複合物形成及STAT3泛素化



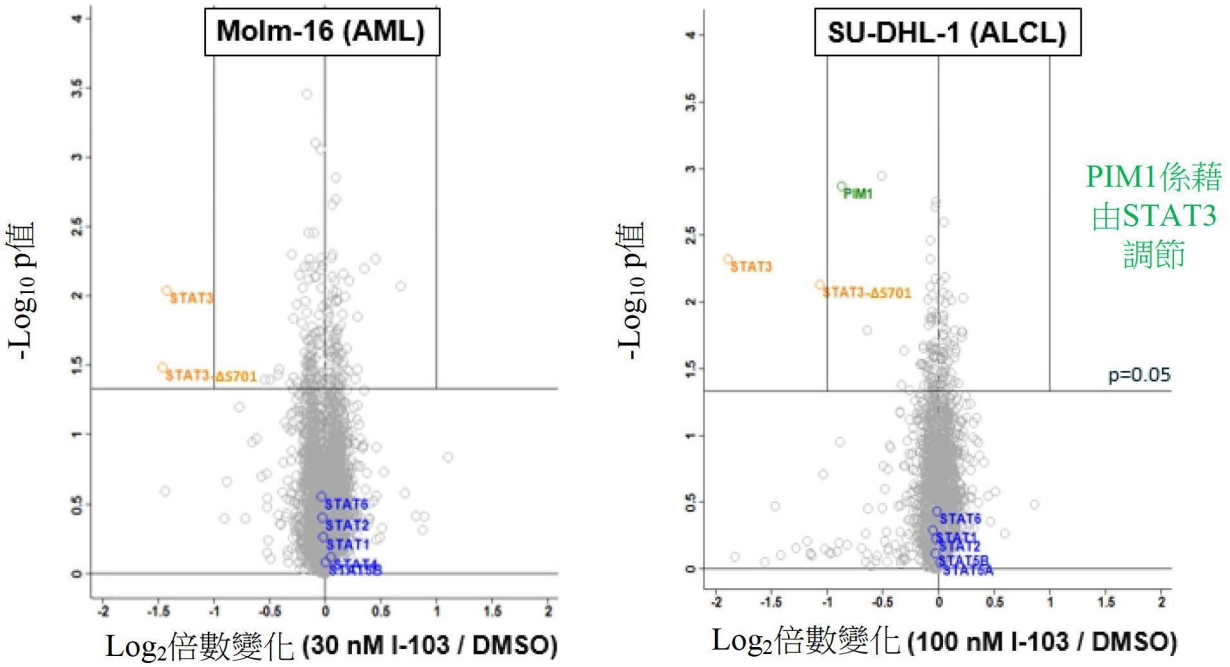
【圖2】

在多種細胞系統中藉由I-103之STAT3降解



【圖3】

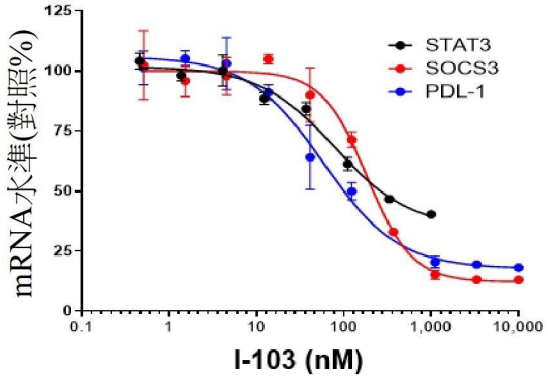
8小時處之深度串聯質量標籤蛋白質體學(監測>10,000個蛋白)



【圖4】

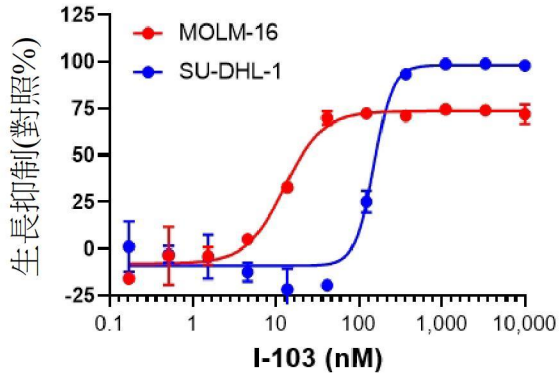
I-103下調STAT3依賴性基因表現且抑制細胞增殖

A. SU-DHL-1細胞中之RT-qPCR，24小時



基因	mRNA IC_{50} (nM)/最大抑制%，24小時
STAT3	141 / 62
SOCS3	185 / 87
PDL-1	58 / 82

B.活力，CellTiterGlo，4天

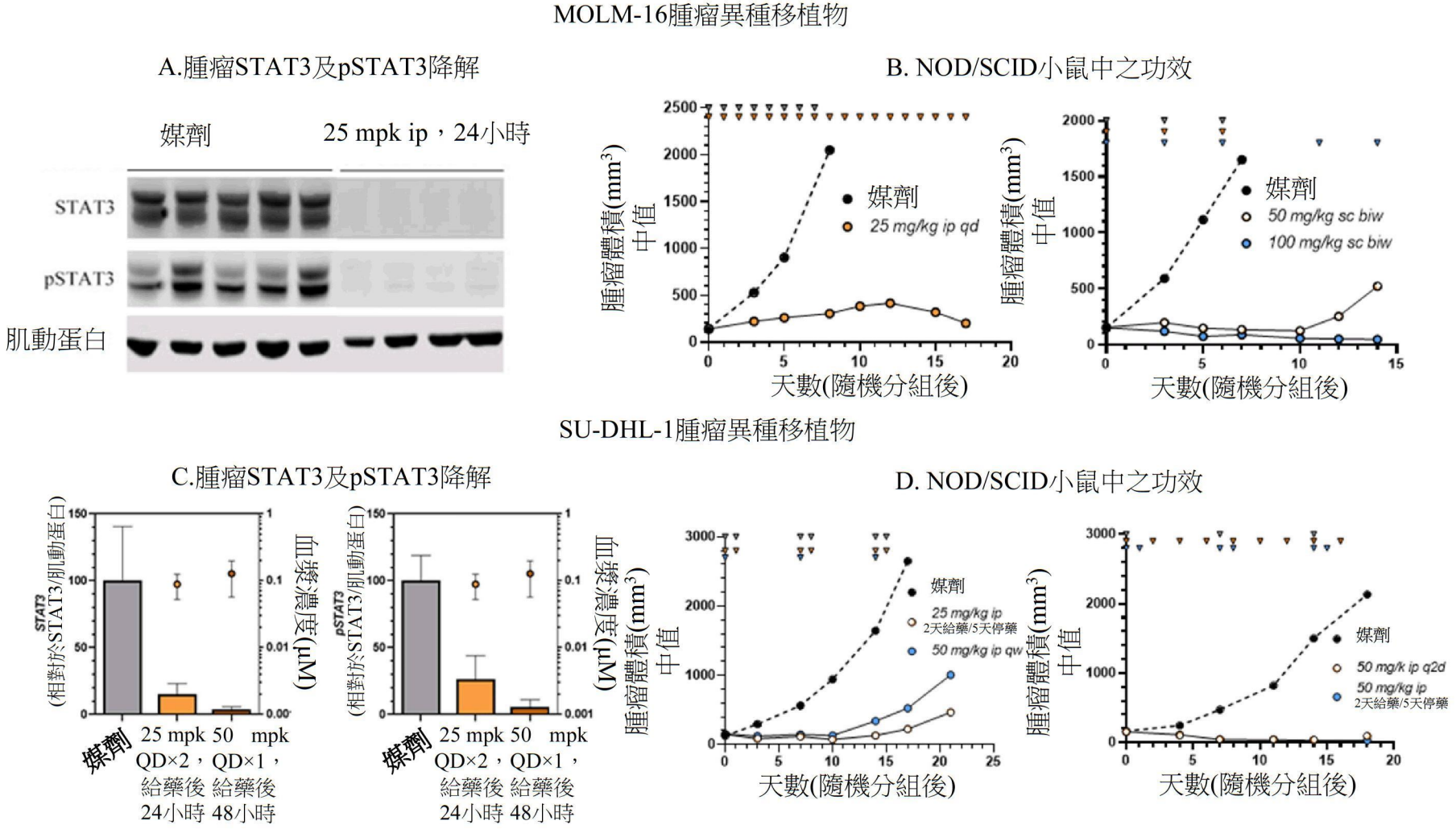


分析	MOLM-16	SU-DHL-1
第4天時之CTG IC_{50} (nM)	16	167
24小時處之STAT3 MSD DC_{50} (nM)	4	28

【圖5】

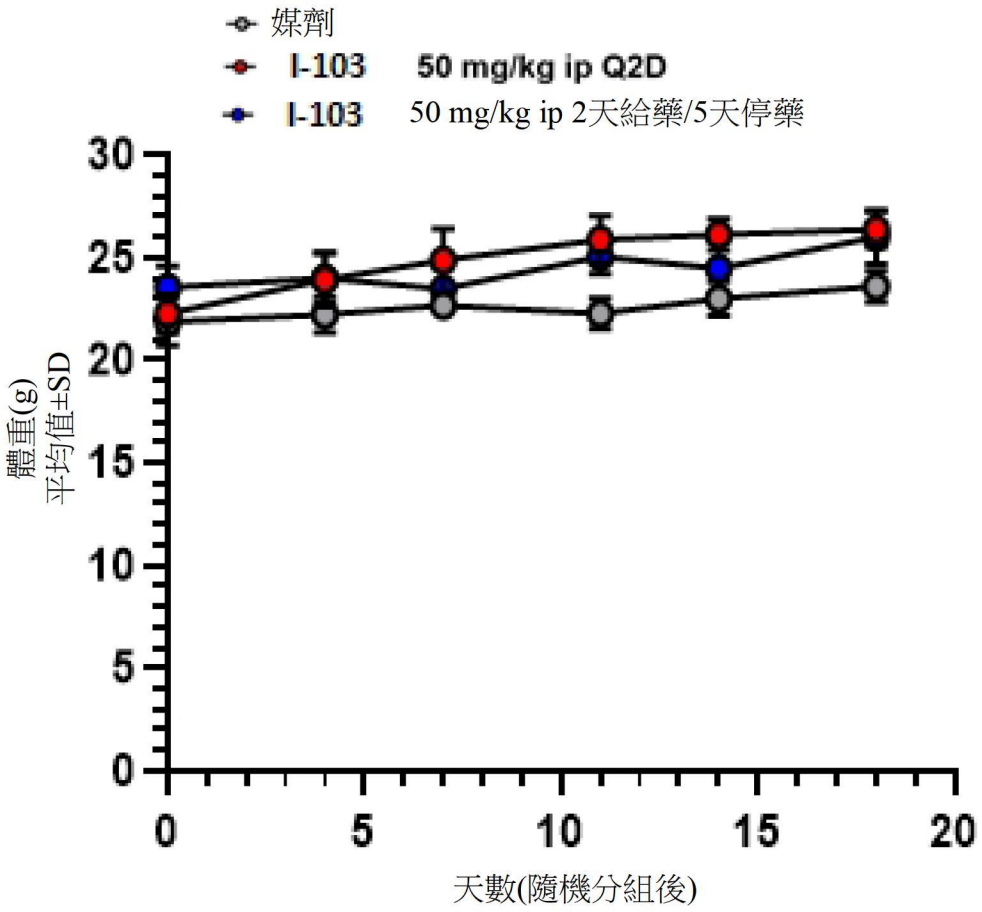
109111554
C228957DA.pdf
表單編號 A0202
第 4 頁，共 19 頁(發明圖式)

I-103在耐受劑量下促進白血病及淋巴瘤之異種移植物模型中之消退



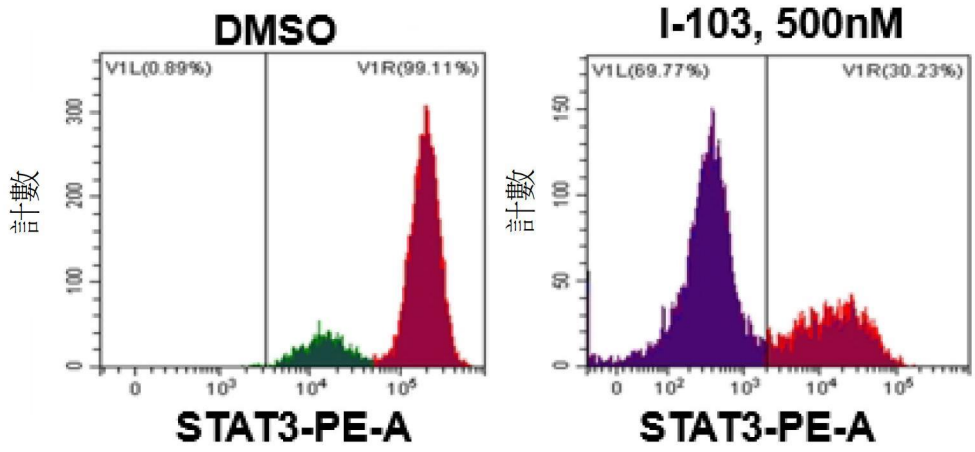
【圖6】

E. NOD/SCID小鼠中之體重變化

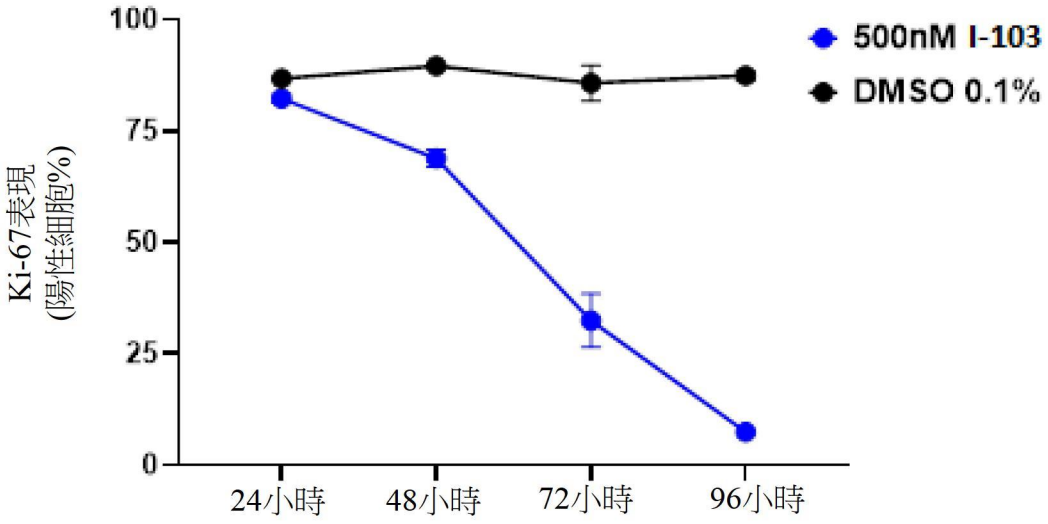


【圖6】(續)

A. 24小時處之STAT3減少

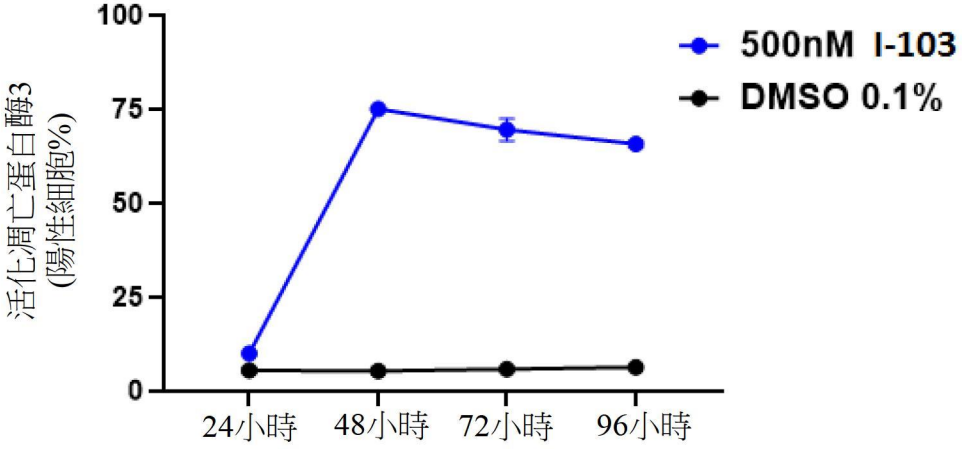


B.藉由I-103對增殖之時間依賴性抑制

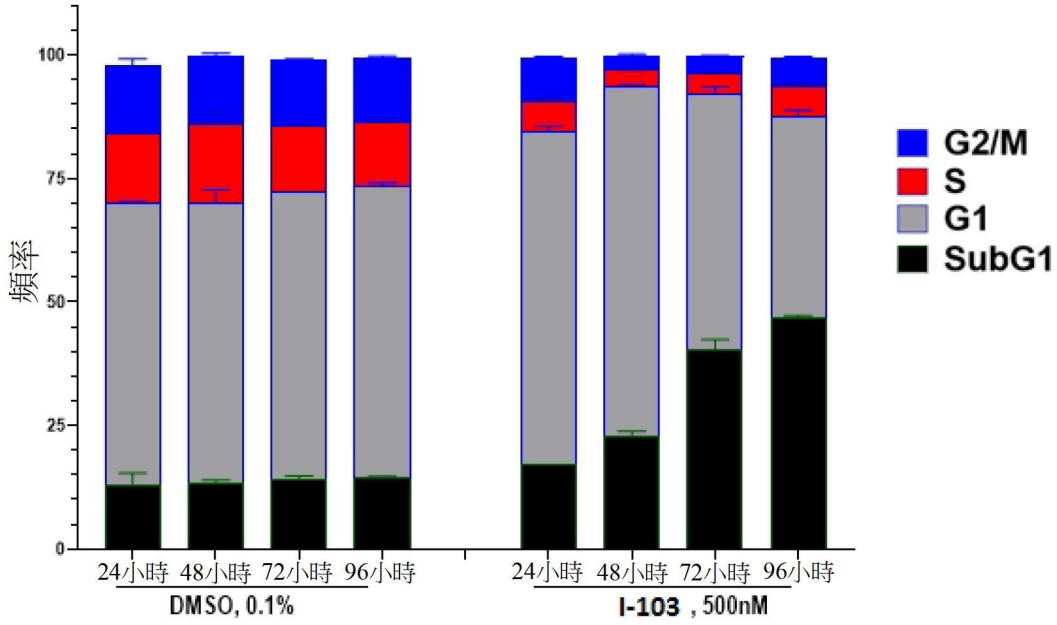


【圖7】

C. I-103處理誘導48小時處之細胞凋亡，導致細胞死亡

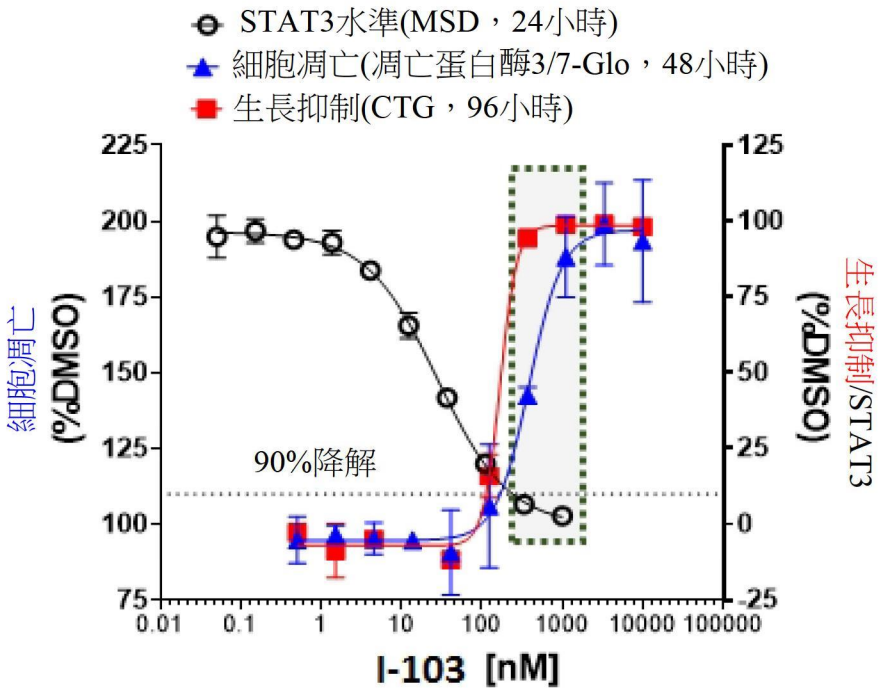


D.用I-103處理使得subG1細胞增加(PI/RNA酶分析，FACS)



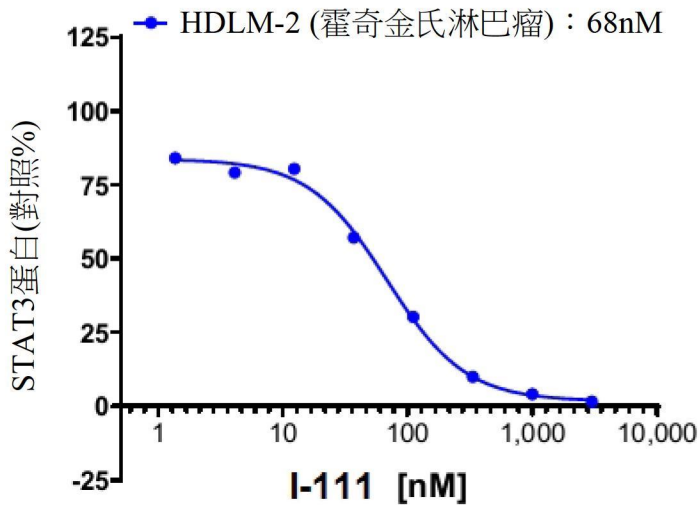
【圖7】(續)

STAT3減少90%對於誘導SU-DHL-1細胞凋亡及抑制細胞生長係必需的。



【圖8】

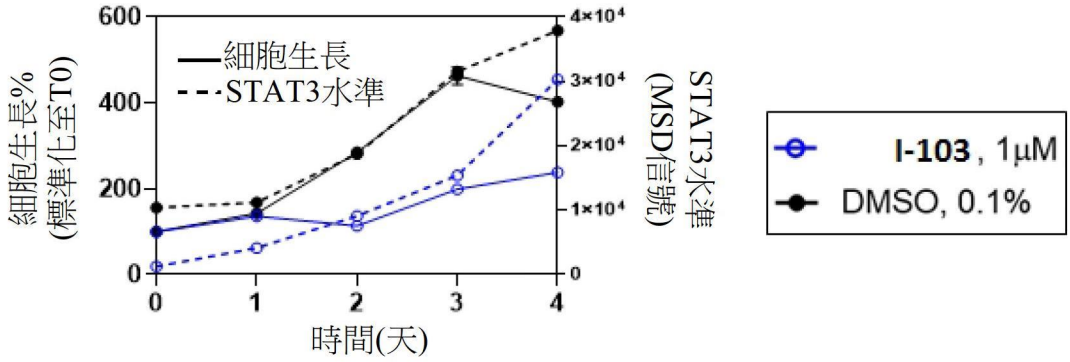
STAT3^{D661Y} (DC_{50}，WB，24小時)



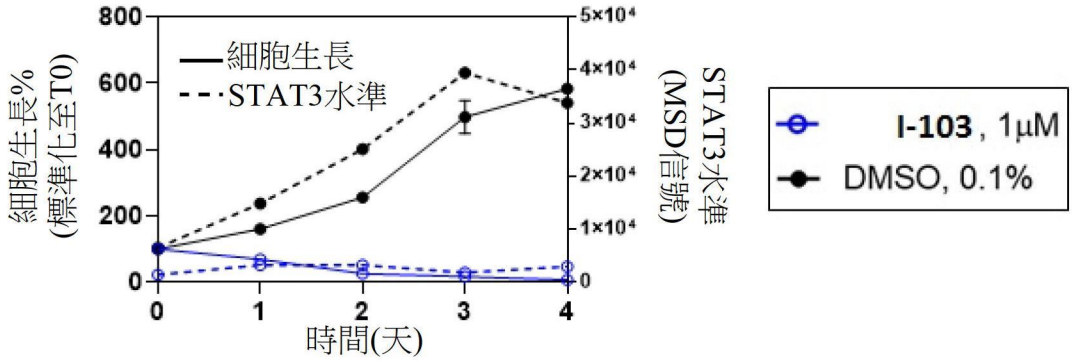
【圖9】

洗出研究表明使SU-DHL-1細胞死亡需要持續降解

A. 24小時處理→洗出(I-103)

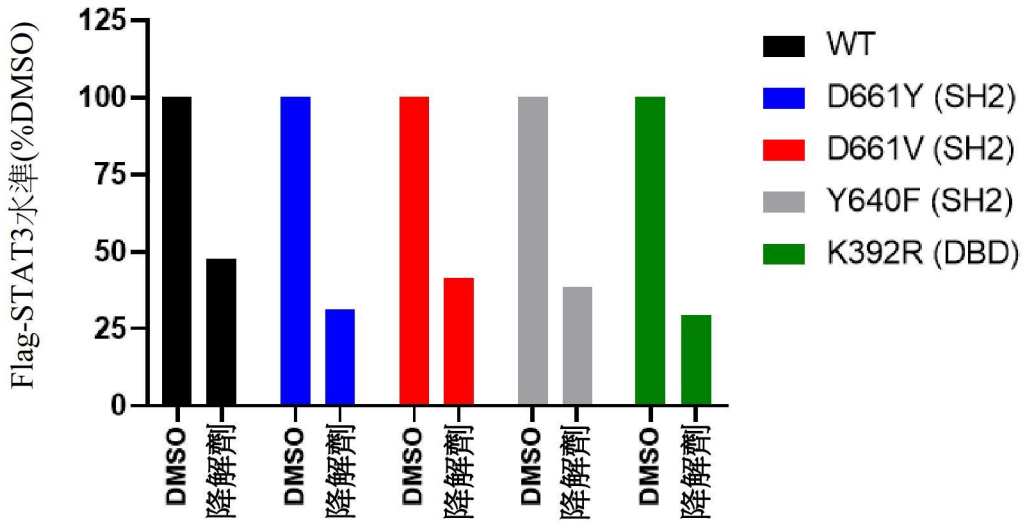


B. 48小時處理→洗出(I-103)



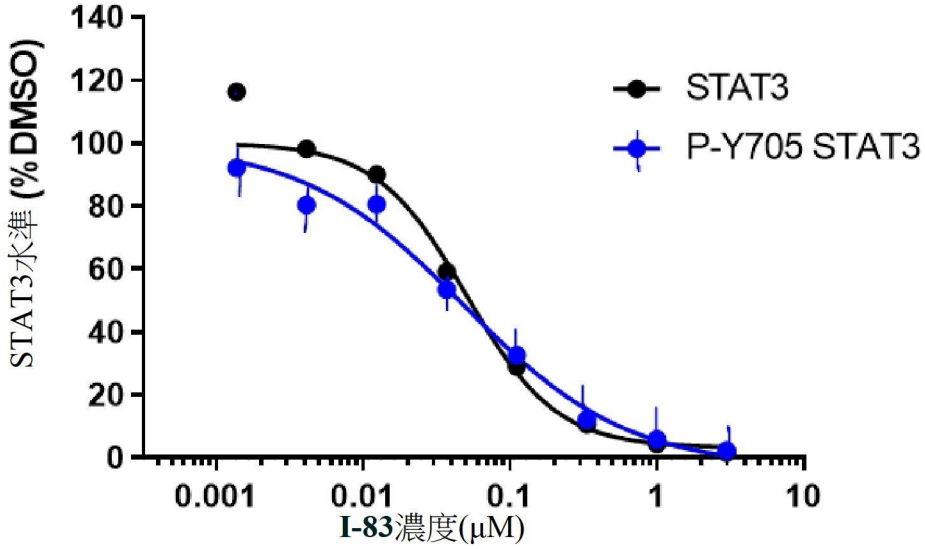
【圖10】

異位過度表現之HEK293細胞，3 μM **I-83**，24小時

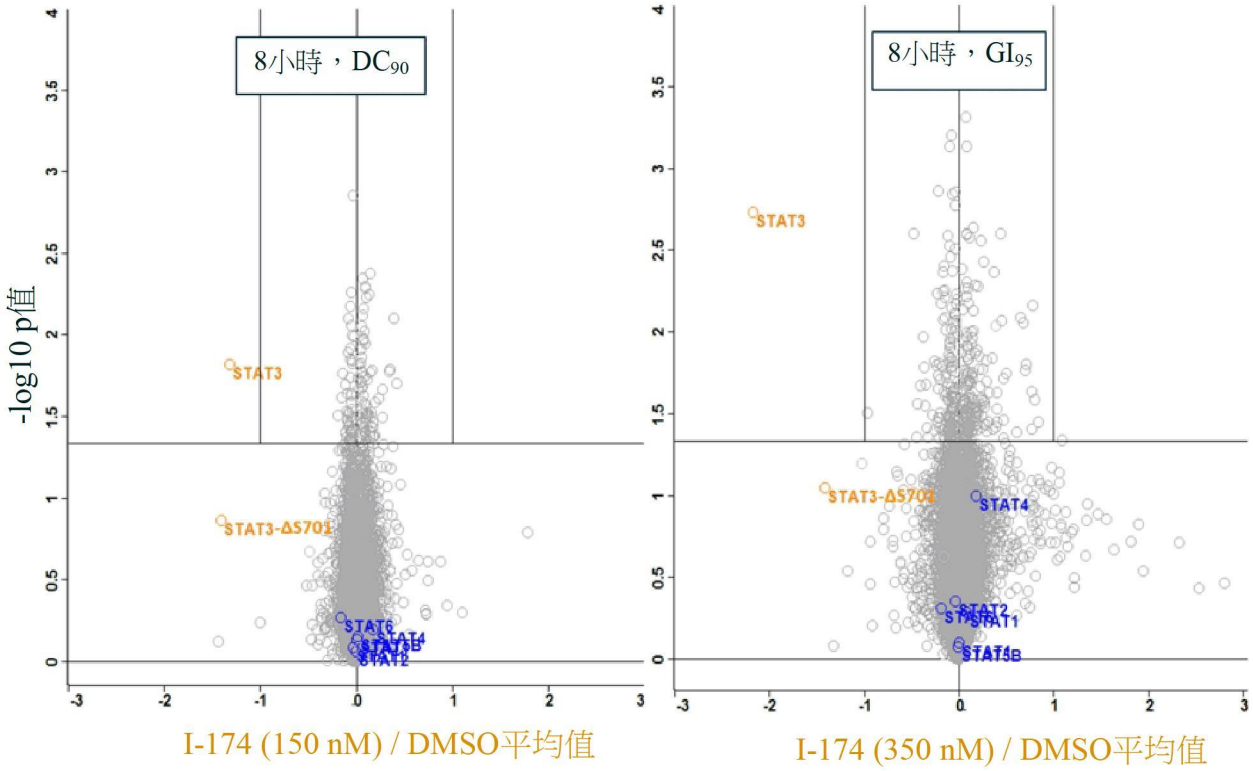


【圖11】

內源性STAT3^{D661Y}表現
HDLM-2細胞，24小時

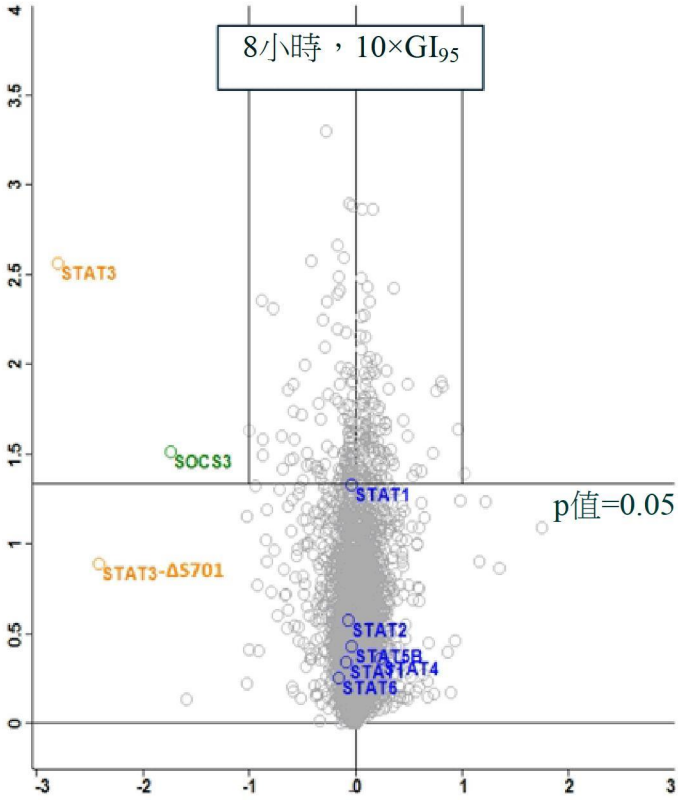


【圖12】



I-174 (150 nM) / DMSO平均值

I-174 (350 nM) / DMSO平均值

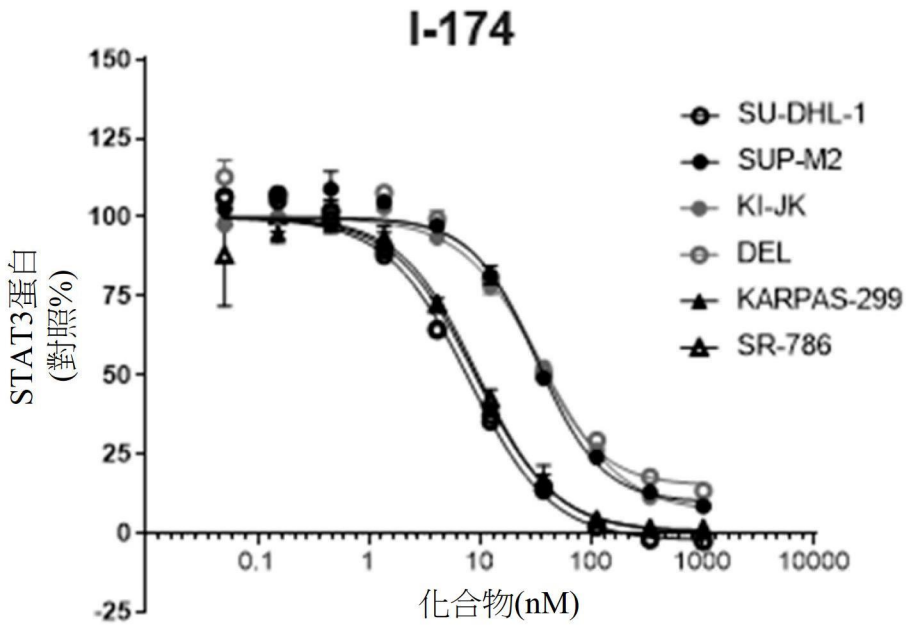


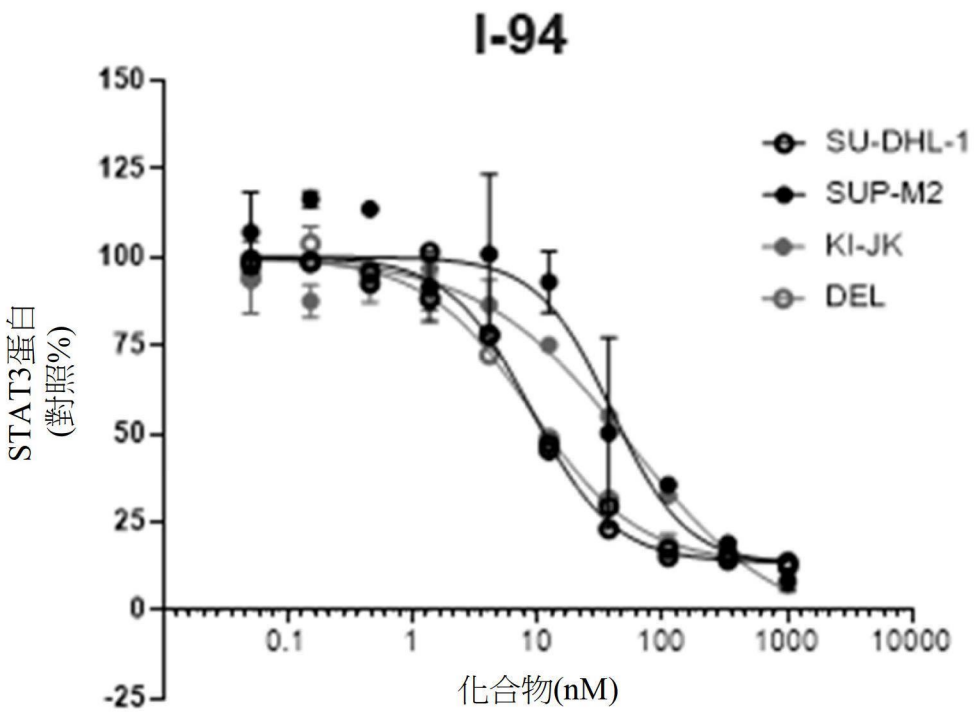
I-174 (3.5 μM) / DMSO平均值

● STAT家族成員 **STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5B, STAT6**

【圖13】

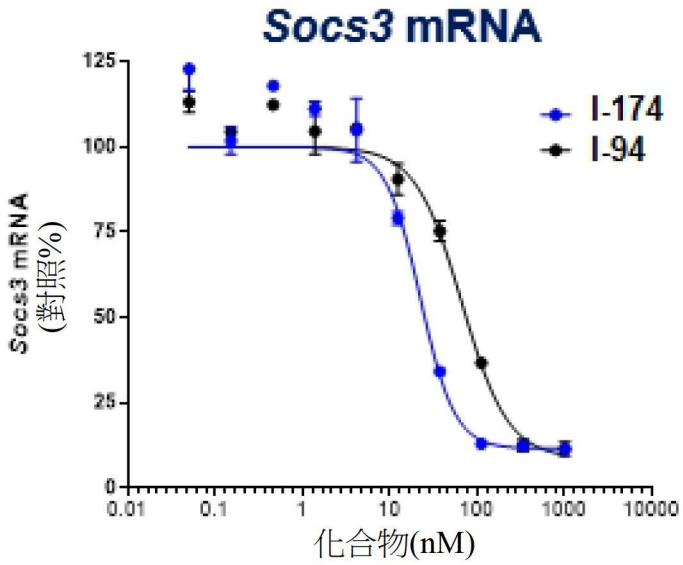
STAT3 MSD DC_{50} (mM) (% A_{max})，24小時



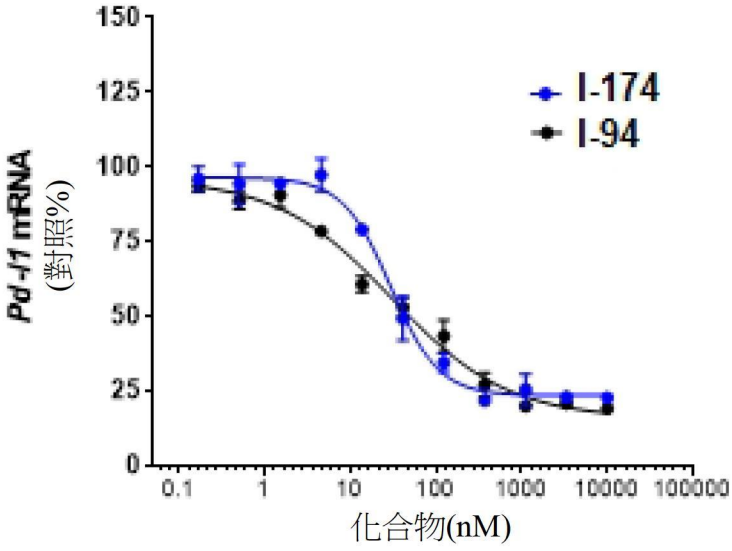


【圖14】

mRNA IC_{50} (μM)，24小時，RT-qPCR

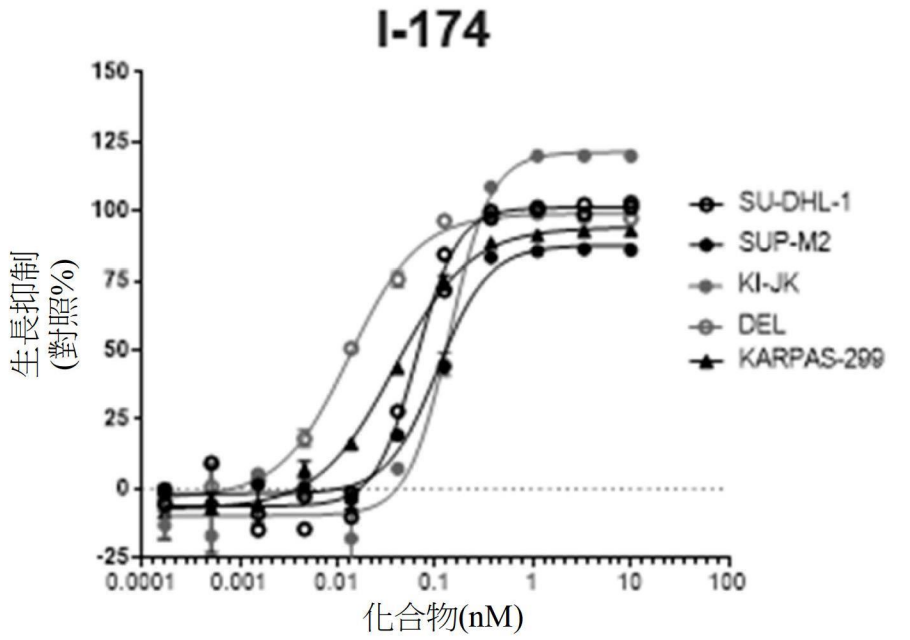


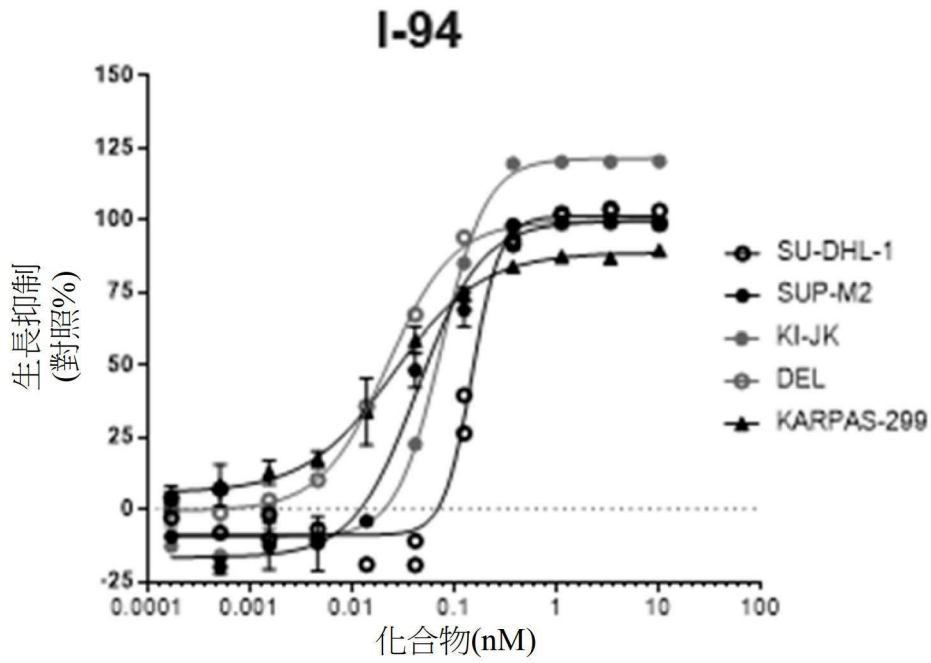
Pd-l1 mRNA (免疫檢查點調節)



【圖15】

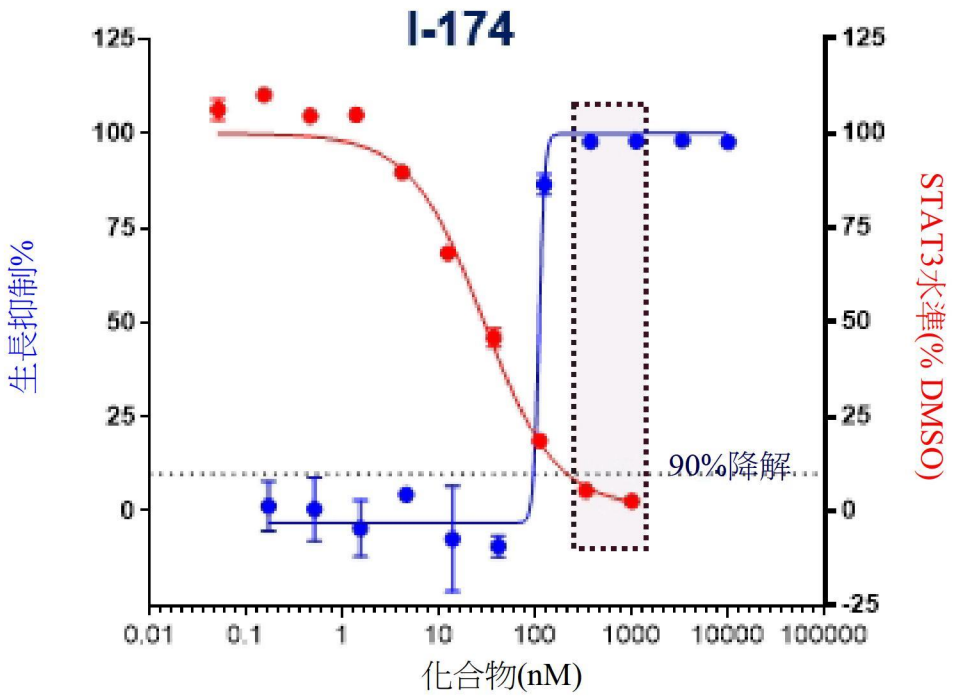
CTG IC_{50} (mM) (% A_{max})，4天

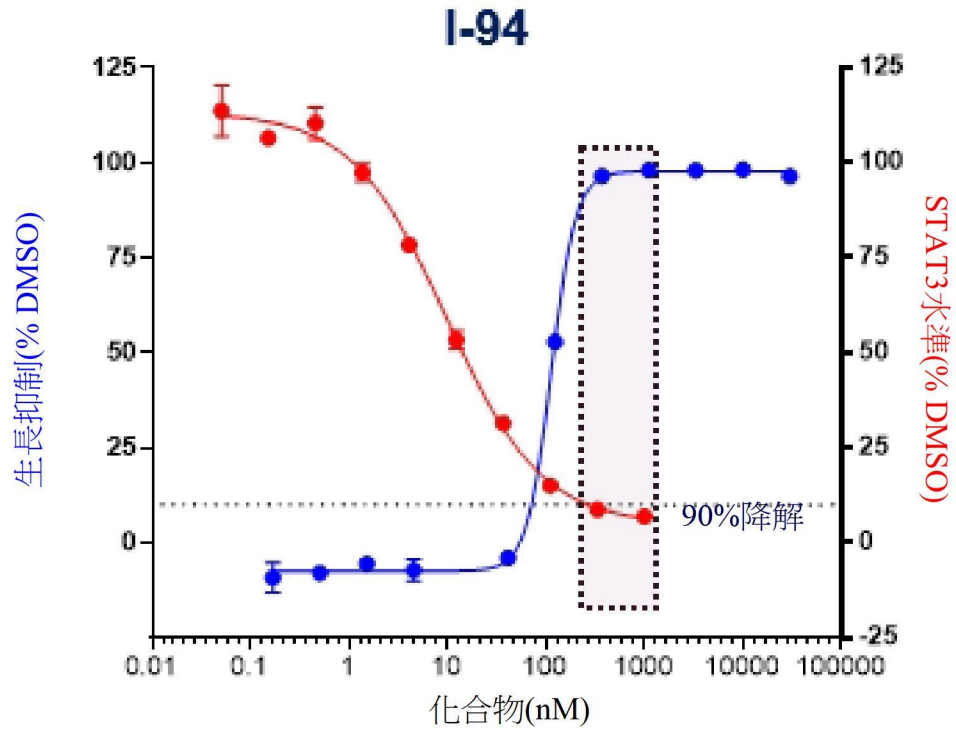




【圖16】

SU-DHL-1細胞中之生長抑制





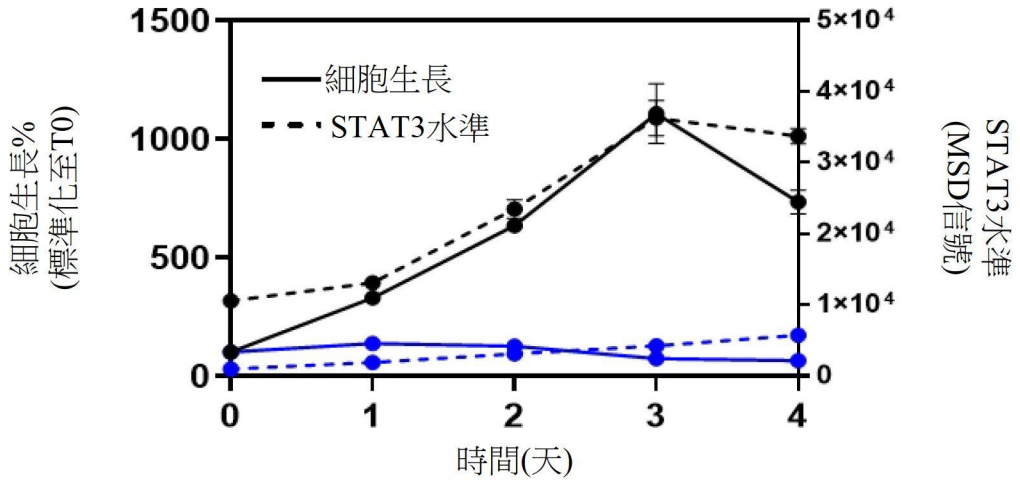
活力(CTG，4天)

STAT3水準(MSD，24小時)

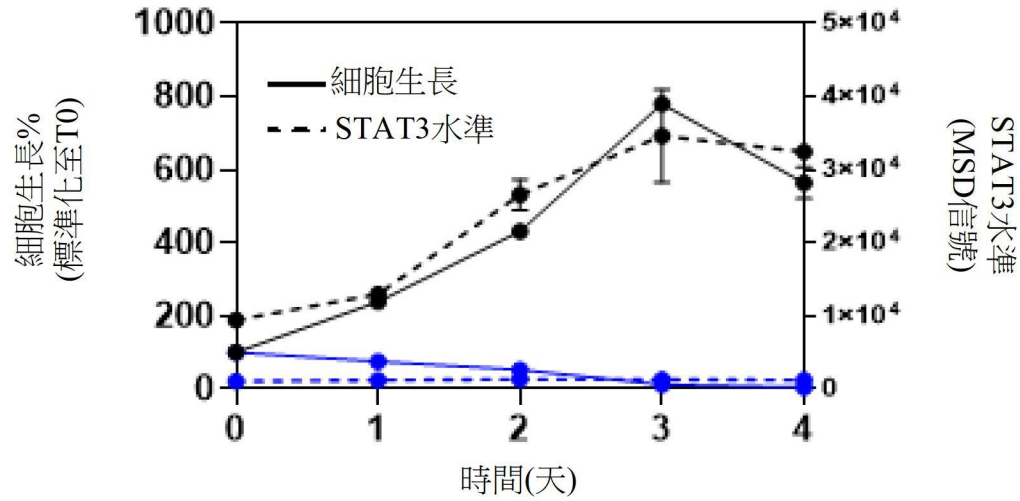
【圖17】

I-174 SU-DHL-1細胞活力

24小時處理→洗出

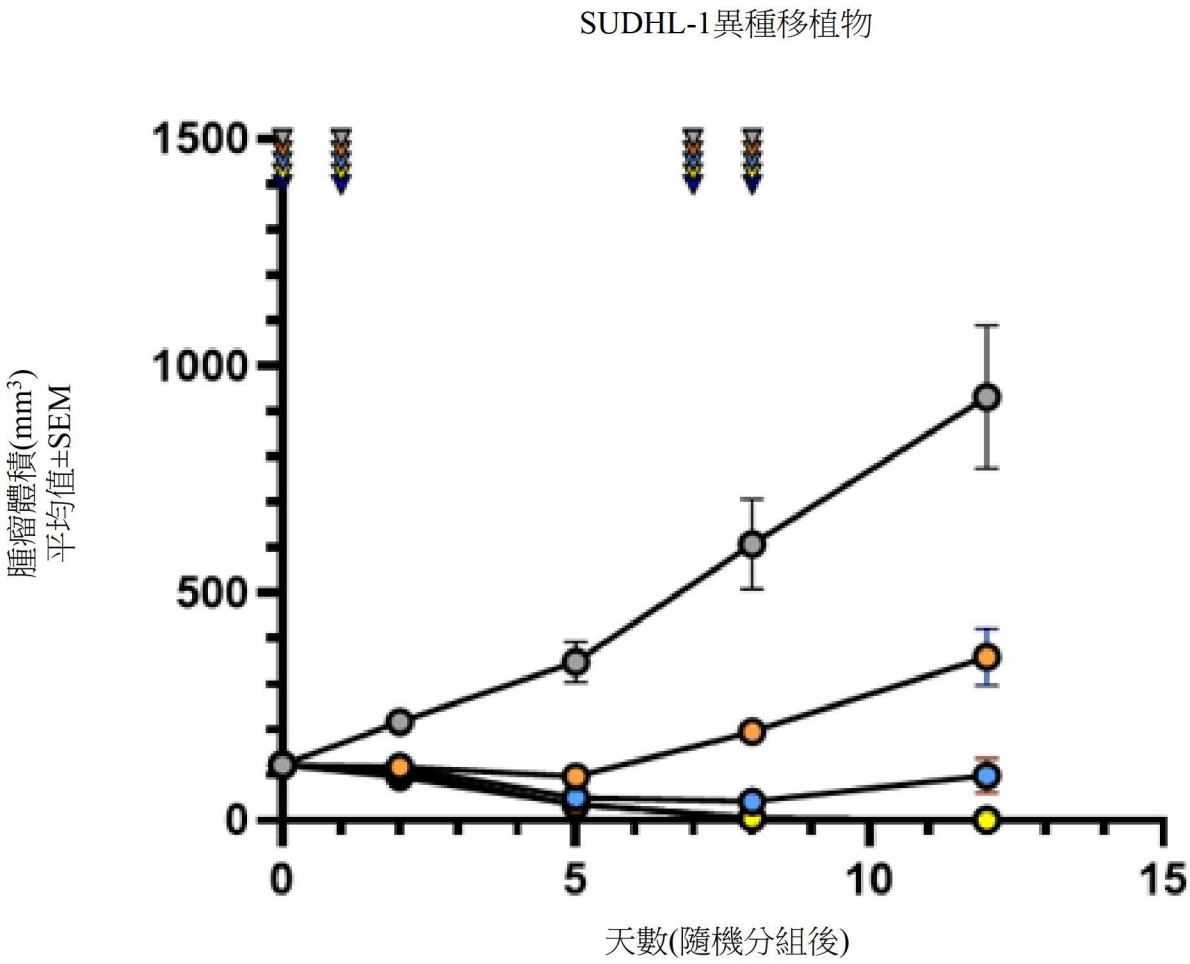


48小時處理→洗出



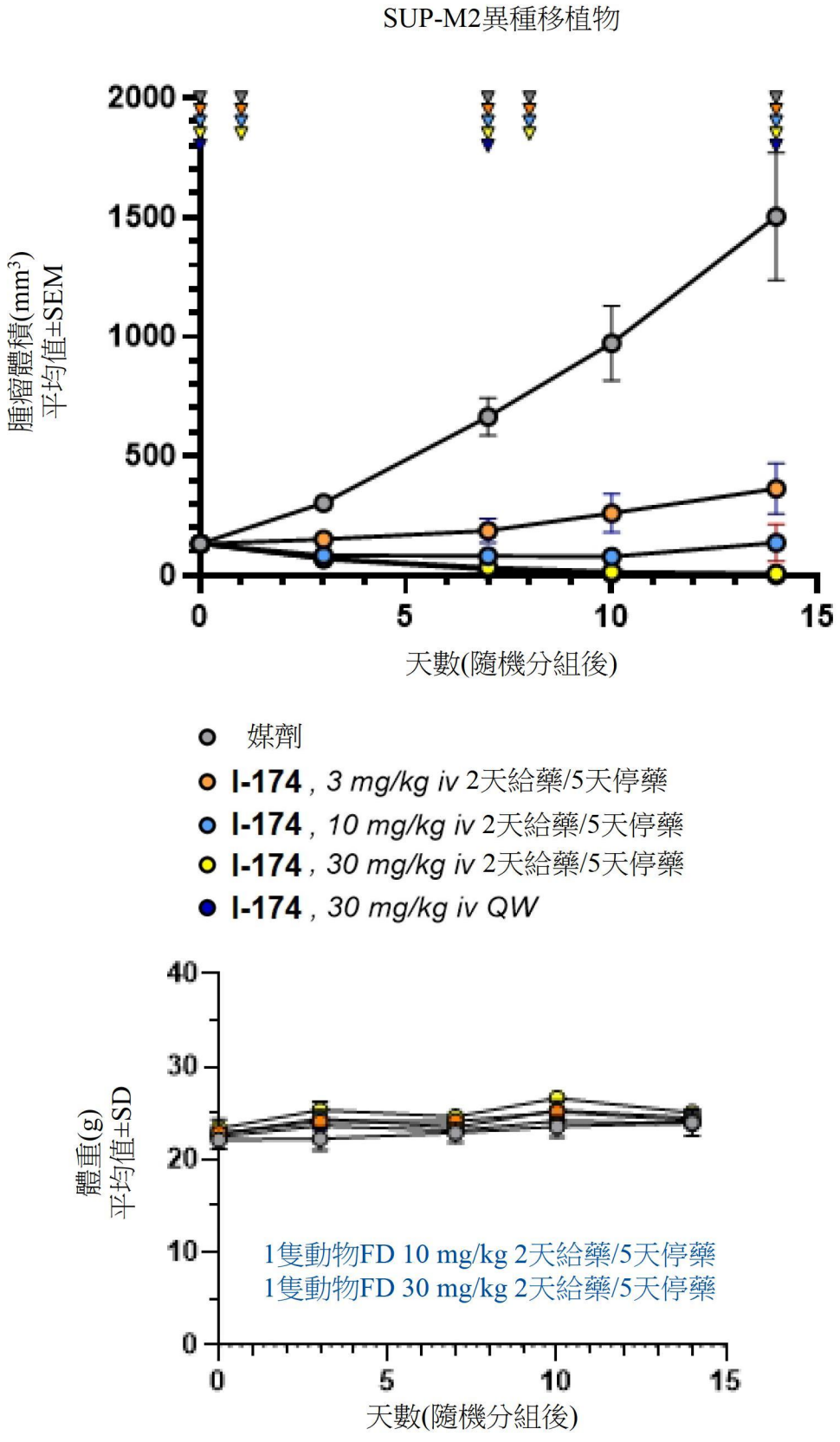
- 降解劑1，1 μM
- **DMSO**

【圖18】



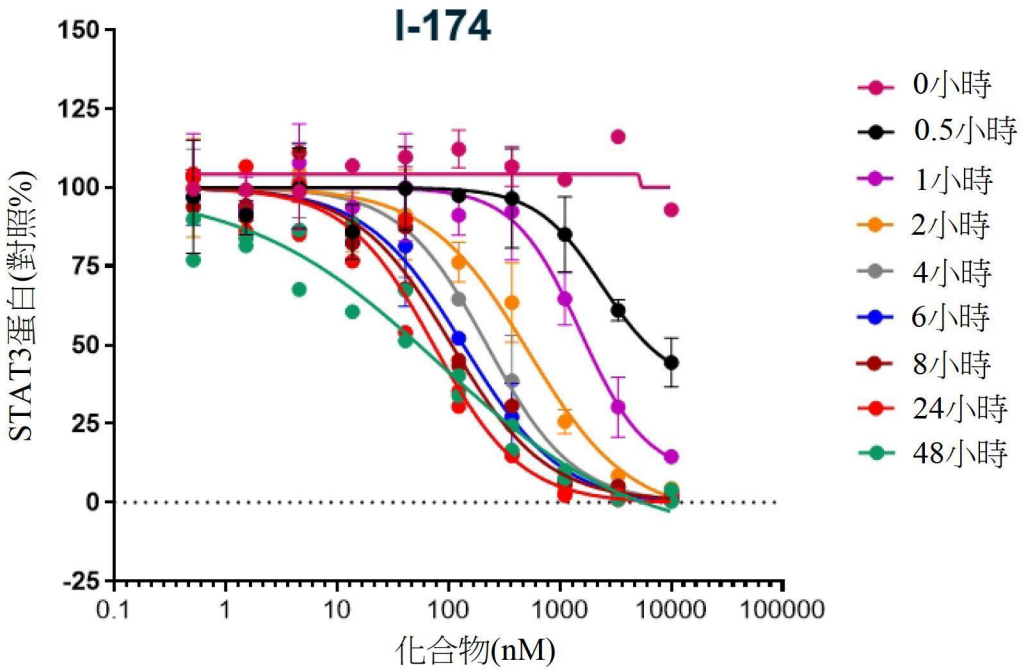
I-174	腫瘤STAT3 KD*
媒劑	-
2.5 mpk	89.0%
5 mpk	93.3%
10 mpk	95.0%
25 mpk	98.6%

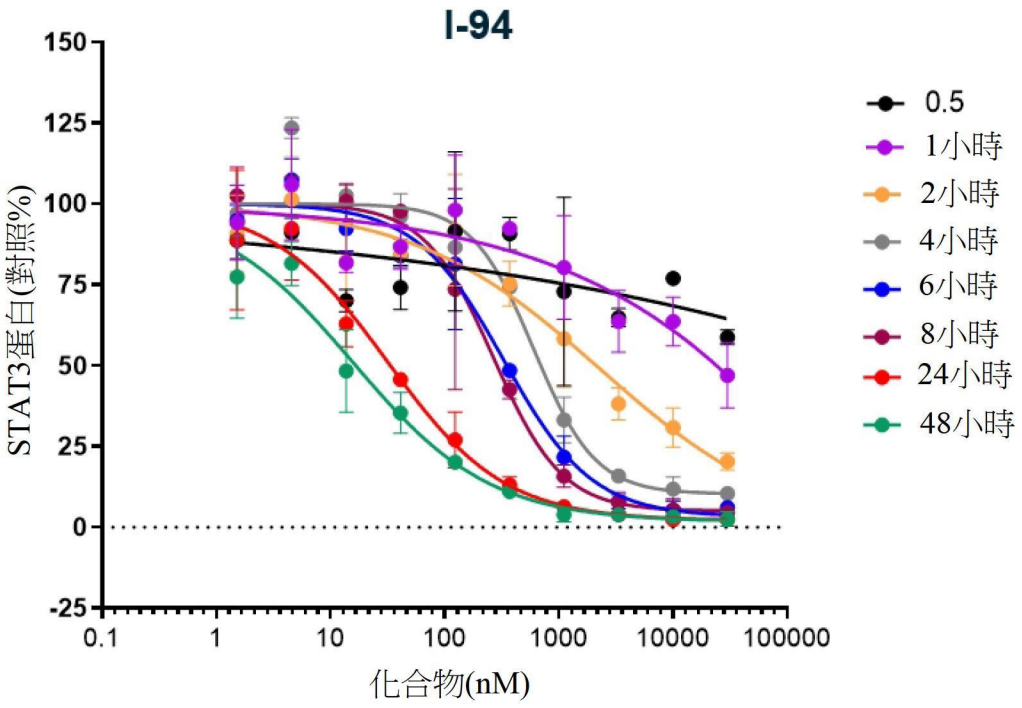
【圖19】


SUP-M2異種移植物
腫瘤體積(mm³)
平均值±SEM
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
天數(隨機分組後)
媒劑
I-174 , 3 mg/kg iv 2天給藥/5天停藥
I-174 , 10 mg/kg iv 2天給藥/5天停藥
I-174 , 30 mg/kg iv 2天給藥/5天停藥
I-174 , 30 mg/kg iv QW
體重(g)
平均值±SD
40
30
20
10
0
1隻動物FD 10 mg/kg 2天給藥/5天停藥
1隻動物FD 30 mg/kg 2天給藥/5天停藥
0
5
10
15
天數(隨機分組後)

【圖20】

A549細胞中之HiBiT-STAT3活細胞時程





【圖21】