200804312

（此處由本局於收文時黏貼條碼）

850818

發明專利說明書

（本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

C07D 249/08 (2006.01)
C07D 241/10 (2006.01)
C07D 209/10 (2006.01)

※申請案號：95129659

※申請日期：95 年 08 月 11 日　　※IPC 分類：

一、發明名稱：

(中) 充當生長激素促分泌素受體之格琳（Ｇｈｒｅｌｉｎ）類似物配體的新穎三唑衍生物

(英) Novel triazole derivatives as ghrelin analogue ligands of growth hormone secretagogue receptors

二、申請人：(共 4 人)

1.姓　名：（中）辛塔瑞斯有限公司
（英）ZENTARIS GMBH
代表人：（中）1.岡特　諾沃德2.賽門　高普夫特
（英）1.NAUWALD, GUNTER　2.GOEPFERT, SIMONE
地　址：（中）德國法蘭克福威思幕勒街五十號
（英）Weismullerstrasse 50, 60314 Frankfurt, Germany
國籍：（中英）德國　GERMANY

2.姓　名：（中）國家科學研究中心
（英）LE CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
代表人：（中）1.弗德瑞　法伯特
（英）1.FOUBERT, FREDERIC
地　址：（中）法國巴黎米契爾安治街三號
（英）3, Rue Michel Ange, F-75794 Paris, France
國籍：（中英）法國　FRANCE

3.姓　名：（中）蒙貝利耶第一大學
（英）UNIVERSITY OF MONTPELLIER I
代表人：（中）1.琴克勞德　羅西
（英）1.ROSSI, JEAN-CLAUDE
地　址：（中）法國蒙貝利耶亨利四世五號郵政信箱一〇七號
（英）5 Bd Henri IV, BP 107, 34006 Montpellier Cedex 5, France
國籍：（中英）法國　FRANCE

4.姓　名：（中）蒙貝利耶第二大學
（英）UNIVERSITY OF MONTPELLIER II

代表人：（中）1.賈克普斯　柏那菲
（英）1.BONNAFE, JACPUES
地　址：（中）法國蒙貝利耶尤金巴代庸廣場
（英）Place Eugene Bataillon, 34095 Montpellier Cedex 5, France
國籍：（中英）法國　FRANCE

三、發明人：(共 6 人)

1.姓　名：（中）丹尼爾　皮瑞索
（英）PERRISSOUD, DANIEL
國　籍：（中）法國
（英）FRANCE

2.姓　名：（中）琴　馬汀尼茲
（英）MARTINEZ, JEAN
國　籍：（中）法國
（英）FRANCE

3.姓　名：（中）亞萊　莫林
（英）MOULIN, ALINE
國　籍：（中）法國
（英）FRANCE

4.姓　名：（中）琴亞萊　菲瑞茲
（英）FEHRENTZ, JEAN-ALAIN
國　籍：（中）法國
（英）FRANCE

5.姓　名：（中）丹米恩　柏格林
（英）BOEGLIN, DAMIEN
國　籍：（中）法國
（英）FRANCE

6.姓　名：（中）路克　迪梅居
（英）DEMANGE, LUC
國　籍：（中）法國
（英）FRANCE

四、聲明事項:

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利□主張國際優先權：
【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數　順序註記】
1.美國　；2005/08/15；60/707,941 ☑有主張優先權
2.歐洲　；2005/08/16；05017732.8 ☑有主張優先權
3.美國　；2006/03/31；60/787,543 ☑有主張優先權

代表人：（中）1.賈克普斯　柏那菲
（英）1.BONNAFE, JACPUES
地　址：（中）法國蒙貝利耶尤金巴代庸廣場
（英）Place Eugene Bataillon, 34095 Montpellier Cedex 5, France
國籍：（中英）法國　FRANCE

三、發明人：(共 6 人)

1.姓　名：（中）丹尼爾　皮瑞索
（英）PERRISSOUD, DANIEL
國　籍：（中）法國
（英）FRANCE

2.姓　名：（中）琴　馬汀尼茲
（英）MARTINEZ, JEAN
國　籍：（中）法國
（英）FRANCE

3.姓　名：（中）亞萊　莫林
（英）MOULIN, ALINE
國　籍：（中）法國
（英）FRANCE

4.姓　名：（中）琴亞萊　菲瑞茲
（英）FEHRENTZ, JEAN-ALAIN
國　籍：（中）法國
（英）FRANCE

5.姓　名：（中）丹米恩　柏格林
（英）BOEGLIN, DAMIEN
國　籍：（中）法國
（英）FRANCE

6.姓　名：（中）路克　迪梅居
（英）DEMANGE, LUC
國　籍：（中）法國
（英）FRANCE

四、聲明事項:

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利□主張國際優先權：
【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數　順序註記】
1.美國　；2005/08/15；60/707,941 ☑有主張優先權
2.歐洲　；2005/08/16；05017732.8 ☑有主張優先權
3.美國　；2006/03/31；60/787,543 ☑有主張優先權

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於充當生長激素促分泌素受體之格琳（Ghrelin）類似物配體的新穎三唑衍生物。這些化合物用於調節哺乳動物之生長激素血漿含量以及用於治療及/或調節各種生理上及病理生理上病症，如生長延遲、肥胖症、食物攝入、能量平衡、腫瘤細胞增生、傷口/燒傷癒合、新陳代謝失調症及炎症。

【先前技術】

格琳爲在 Ser-3 上具有獨特辛醯基改質之 28 胺基酸肽（Kojima M 等人，Nature 1999, 402: 656-660）係被鑑定爲用於生長激素促分泌素受體型 1a（GHS-R 1a）（經 G-蛋白質偶合之受體）之內源性配體（Howard AD 等人，Science 1996, 273: 974-977）。格琳主要係於上腸道/胃內產生，但是亦可在腸、胰臟、腎臟、免疫系統、胎盤、睪丸、垂體腺、肺及下視丘測得少量格琳（van der Lely AJ 等人，Endocrine Rev. 2004, 25: 426-457；Cowley M 等人，Neuron 2003, 37: 649-661）。

在人類中，格琳經由與 GHRH 無關之路徑刺激生長激素（GH）及與 GHRH 協力於刺激 GH 分泌（Arvat E 等人，J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, 86: 1169-1174）。再者，其亦刺激 ACTH、泌乳素、皮質醇、醛固酮及腎上腺素分泌（Arvat E 等人，J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001,

86: 1169-1174；Nagaya N 等人，Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2001, 280: R1483-1487；Takaya K 等人，J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85: 4908-4911）。

格琳被認爲參與新陳代謝調整及 energy expenditure，所以格琳之表現及從胃分泌至一般循環預期會受到新陳代謝激素之影響。在肥胖的人上，血漿格琳含量係降低的，由此知肥胖個體中增高的胰島素或瘦體素含量降低格琳分泌（Tschop M et al, 糖尿病 2001, 50: 707-709）。

咸信人類及動物中生長激素的釋出係爲了治療特徵在於缺乏生長激素分泌之生理上或病理生理上病症以及治療可藉由生長激素之同化作用之改善的病症。

開始時，GH 之臨床上的應用僅限於治療缺乏 GH 之兒童，但是重組生長激素（rhGH）之商業化使得很多顯示 GH 之其他潛在臨床上的用途的研究變成可行（Strobl JS 等人，Pharmacol. Rev. 1994, 46: 1-34；Torosian MH, J. Pediatr. Endocrinol. 1993, 6: 93-97）。已顯示 rhGH 係有希望用於治療燒傷、傷口、骨折之病患，近來更有希望用於反轉糖皮質素、化療及 AIDS 之異化作用以及改善體質（Rudman D 等人，N. Engl. J. Med. 1990, 323: 1-6；Papadakis MA 等人，Ann. Intern. Med. 1996, 124: 708-716；Welle S 等人，J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996, 81: 3239-3243）。

（3）

在垂體內合成及儲存的 GH 係在二已知下視丘激素之控制下釋放，該二已知下視丘激素爲：生長激素釋放激素（GHRH）及 抑制激素體抑素（SRIF）。在多數情況下，GH 缺乏係與下視丘缺陷有關，而與垂體中缺乏 GH 無關。所以，在作爲 rhGH 之替代性治療上，缺乏 GH 病患亦可用會使垂體釋放內源性 GH 的任何化合物加以治療。此可用可刺激 GH 釋放之 GHRH 進行，亦可用生長激素促分泌素（GHS）進行。

顯示很多合成之肽及非肽 GHS，如 GHRPs 1、2 及 6、海沙瑞林（Hexarelin）、MK-0677、EP-01572，明確地結合至之後的孤生受體 “GHS 受體”- 其中之數個在格琳及格琳/GHS 受體之前就已被發現（進一步參見如下文獻：“Camanni F 等人, Front Neuroendocrinol. 1998, 19: 47-72”；“Casanueva FF 等人, Trends Endocrinol. Metab. 1999, 10: 30-38”；“van der Lely AJ 等人, Endocrine Rev. 2004, 25: 426-457” for further references）。GHS 亦顯示有效的 GH 釋放作用及具有所述之格琳的相同活性。

GHS 亦揭示於下列專利或專利申請案（未全部列出）：US 6,071,926、US 6,329,342、US 6,194,578、US 2001/0041673、US 6,251,902、US 2001/0020012、US 2002/0013320、US 2002/0002137、WO 95/14666、WO 96/15148、WO 01/96300。

雖經格琳/GHS 誘發之 GH 分泌係經由格琳/GHS 受體型 1a（GHS-R 1a）之活化媒介，然而迄今並沒有證據顯

示格琳及 GHS 之至少一些其他作用亦經由 GHS 受體家族之不同受體媒介或甚至經由在給定 GHS 受體上之不同結合位址媒介。

GHS 受體係集中於下視丘-垂體區，但亦顯示分布於其他中心及周圍組織（Hattori N 等人，J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, 86: 4284-4291；Gnanapavan S 等人，J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002, 87: 2988-2991；Muccioli G 等人，J. Endocrinol. 2000, 157: 99-106；Muccioli G 等人，Ann. Endocrinol. 2000, 61: 27-31；Muccioli G 等人，Eur. J. Pharmacol. 2002, 440: 235-254；Papotti M 等人，J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85: 3803-3807；Cassoni P 等人，J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, 86: 1738-1745；Guan XM 等人，Brain Res. Mol. Brain Res. 1997, 48: 23-29；Bluet-Pajot MT 等人，Endocrine 2001, 14: 1-8；Korbonits M 等人，J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998, 83: 3624-3630）。

已鑑定到兩種 GHS 型 1 受體，GHS-R 1a 及 GHS-R 1b，其在人類上推測係經由單一基因及替代性切片表現（van der Lely AJ 等人，Endocrine Rev. 2004, 25: 426-457；Howard AD 等人，Science 1996, 273: 974-977；Smith RG 等人，Endocr. Rev. 1997, 18: 621-645；Smith RG 等人，Endocrine 2001, 14: 9-14；McKee KK 等人，Mol. Endocrinol. 1997, 11: 415-423；Petersenn S, Minerva Endocrinol. 2002；27: 243-256）。在哺乳類，已報導鑑

定出一大部分的 GHS-R 1a 的序列（Petersenn S, Minerva Endocrinol. 2002；27: 243-256: 91,8%及 95,6%之間）。

腸動素受體被發現爲 GHS 受體家族之一員，其具有 52 %相似性（Smith RG 等人，Endocrine 2001, 14: 9-14；McKee KK 等人，Genomics 1997, 46: 426-434）。胃腸之腸動素受體 1a 及 GHS-R 1a 顯示高相似性（Smith RG 等人，Endocrine 2001, 14: 9-14；Feighner SD 等人，Science 1999, 284: 2184-2188）。

其他 GHS 受體家族成員爲神經調壓素受體、TRH 受體、GPR38（FM1）、GPR39（FM2）及 FM3（Smith RG 等人，Endocr. Rev. 1997, 18: 621-645；Smith RG 等人，Horm. Res. 1999, 51（Suppl. 3）: 1-8；Tan CP 等人，Genomics 1998, 52: 223-229；Howard AD 等人，Science 1996, 273: 974-977）。另外之 GHS 受體次型係存在於各種之中心及周圍組織（van der Lely AJ 等人，Endocrine Rev. 2004, 25: 426-457）。例如，已報導之心臟 GHS-R（Bodart V 等人，Circ. Res. 1999, 85: 796-802）係預測具有類似於 CD36 之序列，CD36 已知爲糖蛋白 IV 之多功能受體（Bodart V 等人，Circ. Res. 2002, 90: 844-849）。Cassoni 等人（J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, 86: 1738-1745）報導 GHS-R 次型存在於乳房瘤細胞，其可經結合至與 GHS-R 型 1 不同之位址的腺體活化。另外，由這些作者所收集到之數據支持如下假設：既使在周圍器官中 GHS-R 存在不同結合位址，其可能係基於周圍器官之內分

泌或非內分泌，亦可能基於其正常或瘤本質的原因。

到處存在之 GHS 結合位址意味著，在無關於其強烈生長激素促分泌素性質下，格琳以及合成 GHS 可用於數種重要生理上及病理生理上病症。

所以，其中所包括之潛在臨床應用：

a）能量平衡及/或食物攝入之短期、中期及/或長期調整（Tschop M 等人，Nature 2000, 407: 908-913; Asakawa A 等人，Gut 2003, 52: 947-952；US 2001/0020012; Kojima M 等人，Curr. Opin. Pharmacol. 2002, 2: 665-668；Horvath TL 等人，Curr. Pharm. Des. 2003, 9: 1383-1395; Wren AM 等人，J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, 86: 5992-5995）

GHS-R1a 之表現已被顯示係在下視丘室旁核之神經元。這些神經元將輸出訊號送至主要下視丘迴路以控制食物之攝入，如弓狀核神經產生調節劑 NPY。認爲經由格琳及/或 GHS 而刺激食物攝入係經由在弓狀核神經中 NPY 的增加媒介（Willesen MG 等人，Neuroendocrin. 1999, 70: 306-316）. 單一投服（腦血管或腹腔注射）抗-格琳 IgG 抑制瘦的大鼠之攝取（Bagnasco M 等人，Regul. Pept. 2003, 111: 161-167）。在五天期間每天兩次經由腦血管注射抗-格琳 IgG 降低體重（Murakami N 等人，J. Endocrinol. 2002, 174: 283-288）。

（7）

進來研究使用肽 GHS-R 1a 拮抗劑，[D-Lys-3]-GHRP-6，顯示在經節食誘發肥胖之小鼠中顯示食物攝入降低且體重增加（Asakawa A 等人，Gut, 2003, 52: 947-952）。肽化合物（其起先視爲生長激素促分泌素）係可在不誘發生長激素分泌下，在大鼠中刺激選擇性之食物攝入的事實建議：在下視丘存在與 GHS-R1a 不同之 GHS-R 次型（Torsello A 等人，Neuroendocrin. 2000, 72: 327-332；Torsello A 等人，Eur. J. Pharmacol. 1998, 360: 123-129）。

b）脂肪新生、多脂症 及/或肥胖症及體重減輕之治療（Tschop M 等人，Nature 2000, 407: 908-913；Asakawa A 等人，Gut 2003, 52: 947-952）

在可自由攝取食物之小鼠及大鼠長期投服格琳及/或 GHS 造成體重增加及降低脂肪的使用（Tschop M 等人，Nature 2000, 407: 908-913）。再者，已報導格琳及脫-辛醯基格琳會促進活體內脂肪新生（Thompson NM 等人，Endocrinol. 2004, 145: 234-242）及在大鼠脂肪細胞內經由非-型 GHS-R 1a 而抑制經異丙腎上腺素誘發之脂肪分解（Muccioli G 等人，Eur. J. Pharmacol. 2004, 498: 27-35）。在另一方面，亦有一報導說明 GHS-R1a 在大鼠脂肪細胞中的表現會隨著年紀增加及在脂肪新生期間增加（Choi K 等人，Endocrinol. 2003, 144, 754-

759）。

c）腫瘤細胞增生之治療

在下視丘-垂體軸上調節生長激素分泌之其他成員的情況下，證據顯示格琳及 GHS-受體在癌症上扮演重要的自我分泌/旁分泌的角色（Jeffery PL 等人，Cytokine Growth Factor Rev. 2003, 14: 113-122）。關於格琳的特定結合位址，肽-及非-肽 GHS 存在於腫瘤組織，如 前列腺癌細胞系 PC3（Jeffery PL 等人，J. Endocrinology 2002, 172: R7-R11）、甲狀腺組織（Cassoni P 等人，J. Endocrinol. 2000, 165: 139-146）、肺癌細胞 CALU-1（Ghè C 等人，Endocrinol. 2002, 143: 484-491）及乳癌（Cassoni P 等人，J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, 86: 1738-1745）。

在乳癌之情況下，GHS 特定結合位址被發現在腫瘤組織，然而正常乳房實質組織並沒有發現此受體。已報導合成 GHS 可抑制肺炎細胞 CALU-1 之增生（Ghè C 等人，Endocrinol. 2002, 143: 484-491）及可抑制乳癌細胞系之增生（Cassoni P 等人，J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, 86: 1738-1745）。

格琳及非醯基化格琳均結合至腫瘤組織。因爲非醯基化格琳無法結合 GHS-R1a，可能因爲 GHS 至腫瘤組織之結合位址與 GHS-R1a 不同。從這些數

據，可預測在腫瘤組織上之結合位址可辨識 GHS-R1a 之配體以及其他未鑑定出之化學結構。合成 GHS-R1a 配體因此具有抑制表現 GHS 受體次型之腫瘤細胞增生的潛力。

d）炎症/抗-發炎作用之治療

格琳促動劑生長激素-釋放肽-2（GHRP-2）在具有高代謝及惡病質之慢性關節炎顯示抗-發炎作用（Granado M 等人，Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2005, 288: E486-492）。這些數據建議 GHRP-2 之抗發炎作用經由免疫勝任細胞表現之格琳受體之活化媒介。

e）惡病質之治療

在惡病質之動物模式中（Roubenoff R 等人，Arthritis Rheum. 1997, 40(3): 534-539）顯示投服重組生長激素之抗惡病質功效（Ibanez de Caceres I 等人，J. Endocrin. 2000, 165(3): 537-544）。此發現與患有類風濕性關節炎之病患的數據一致（Roubenoff R 等人，J Clin Invest. 1994, 93(6): 2379-2386）。

f）胃切除術的治療（格琳替代療法）

胃激素格琳投服於進行過胃切除術或假手術之小鼠（Dornonville de la Cour C 等人，Gut 2005, 54(7): 907-913）。結果顯示格琳替代療法至少部分反轉胃切除術誘發之體重及體脂肪的減少。

g）術後（胃）腸閉塞之治療

評估在大鼠中格琳在胃腸道之功用。顯示格琳反轉經延遲之胃排空及爲用於治療/反轉術後胃腸閉塞之強烈促動劑（Trudel L 等人，Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002, 282(6): G948-G952）。

h）糖尿病（糖尿病型 I 及型 II）之治療

在缺乏瘦體素之小鼠中研究排除格琳之效果（Sun 等人，Cell Metabolism 2006, 3: 379-386）。結果顯示排除格琳加強胰島素分泌以響應葡萄糖之挑戰，此顯示抑制格琳或抵消其活性係治療糖尿病（包括次型 I 及 II）之一可行的方式（see also WO 03/051389）。

另外之應用領域包括加速重大手術病患之復原（如 US 6,194,578）；加速燒傷病患之復原（如 US 6,194,578）；減弱在重大手術後蛋白質之異化反應（如 US 6,194,578）；降低因爲急性或慢性疾病造成之惡病質及蛋白質損失（如 US 6,194,578）；治療接受醫療程序併合抗抑鬱劑之病患的中央神經系統失調症（如 US 2002/0002137 A1）；加速骨折修復及軟骨生長（如 US 6,194,578）；骨質疏鬆之治療或預防；免疫系統之刺激；加速傷口癒合（如 US 6,194,578）；與 Prader-Willi 徵候群有關之生長延遲的治療、Turner 氏徵候群及肥胖症；子宮內生長延遲、骨骼發育障礙、高皮質醇症及 Cushing 氏徵候群之治療；髖

臼發育不良（osteochondrodysplasias）、Noonan氏徵候群、神經分裂症、抑鬱症及阿滋海默氏症之治療；肺部機能障礙及呼吸器依賴性（呼吸器依賴性）之治療；高胰島素血症（包括胰島胚細胞病）之治療；用於誘導排卵之輔助治療；與年紀有關之胸腺機能降低之預防；改善肌肉強度及移動性（如US 6,194,578）；皮膚厚度之維持（如US 6,194,578）；睡眠品質之改善（如US 6,071,926）；僅充血性心臟衰竭之預防（如US 6,329,342；US 6,194,578）及充血性心臟衰竭之預防併合使用促皮質素釋放因子拮抗劑（如US 2001/0041673）；新陳代謝之恆定或腎臟之恆定（如在衰弱之老者上）（如US 6,194,578）；改善血糖之控制（如US 6,251,902）；系統性紅斑狼瘡及發炎性腸道疾病之治療（如US 2002/0013320）；治療或預防與年紀或肥胖症有關之虛弱（如US 6,194,578）；以及刺激成骨細胞。

並沒有忽略動物，其之潛在性應用：如刺激食物攝入（Wren AM等人，糖尿病2001, 50: 2540-2547）、刺激陪伴動物之免疫系統及家畜中年紀有關之失調症的治療及促進家畜之生長以及刺激羊隻之羊毛生長。

包含三唑部分之化合物基於其各種之生物活性，已被廣泛地用於醫療化學上。下列專利家族係有關於雜環化合物，該雜環化合物顯示用於不同醫療應用之某些生物作用。三唑部分係隱含性或明白地包含在內。然後，這些專利家族沒有任何一者提及GHS受體家族之格琳類似物配

體，也沒有提及GH促分泌素性質等。

WO 2004/111015揭示糖皮質素受體之調節劑。WO 2004/052280描述抗血管新生化合物作爲VEGF受體之酪胺酸激酶活性之抑制劑及其用於癌症之用途。WO 2004/096795亦揭示酪胺酸激酶抑制劑，較佳爲C-FMS抑制劑。WO 03/011831及WO 03/011210均描述作爲一氧化氮合成酶抑制劑之雜芳基雜烷基胺衍生物。WO 02/00651係關於因子XA抑制劑用於血栓性栓塞失調症之用途。WO 01/94318及WO 01/94317均描述經取代唑系衍生物之化合物群組及其合成而用於高總量篩選之藥物發現上。然而，其無法提供任何生物活性或任何醫療用途，也無法找到確定之化合物。WO 00/76971及WO 00/76970均申請絲胺酸蛋白酶抑制劑可用作抗血栓劑。WO 01/36395揭示三唑衍生物作爲法尼基（farnesyl）轉移酶抑制劑。WO 96/33176及US 5,703,092係關於作爲金屬蛋白酶及TNF抑制劑之氧肟酸化合物。WO 93/09095描述2-雜環乙胺衍生物及其於神經學及神經退化性失調症之用途。WO 2004/103270申請治療血栓之化合物，特別是因子XIa抑制劑。WO 98/38177、US 6,506,782、US 6,849,650及US 2003/0130188均描述作爲β-類澱粉肽釋放之抑制劑之雜環化合物或其合成以用於阿滋海默氏症。

文獻中亦已說明過雜環化合物可用作GHS。

例如，WO 00/54729揭示作爲GH促分泌素之雜環芳基化合物，其可刺激GH之內在產生及/或釋放，且亦可包

含三唑部分。另外，一種增加內源性 GH 含量或經由投服如 GHS 以增加 GH 之內在產生或釋放的方法已被提出說明。另外提供一種用於年長者以預防或治療骨質疏鬆（改善骨密度及/或強度）、或治療肥胖症、或增加肌肉質量及/或肌肉強度及功用或者藉由投服如 GHS 以反轉或預防年長者之虛弱。

然而，雖然 WO 00/54729 申請活體中 GH 之釋放，然而 WO 00/54729 並沒有實際證明此功效，其中可證明 GH 內在產生及/或釋放的任何活體外及活體內數據均沒有提供。

另外，WO 00/54729 並沒有說明及顯示所請化合物在任何生物標的之作用，即並沒有顯示/說明所請化合物爲，例如一受體家族中一或多種特定受體之配體，其中配體係可與受體結合及調節其活性。

再者，WO 00/54729 並沒有說明及證實所請化合物之抑制及/或拮抗活性。事實上，其所請化合物並沒有顯示可降低內源性 GH 之含量及/或抑制或降低 GH 之內在產生及/或釋放。也沒有說明及證實在任何所提及受體上有抑制作用，更沒有證實該抑制作用係顯而易知的。

US 6,525,203、US 6,518,292 及 US 6,660,760 爲 WO 00/54729 之專利家族的成員，然而，均沒有包括此處所請標的之三唑部分。關於生物活性，上述用於 WO 00/54729 之說明亦適用於 US 6,525,203、US 6,518,292 及 US 6,660,760。

WO 2004/021984 說明雜環芳基化合物 GH 促分泌素，其係用於刺激 GH 之內在產生或釋放。然而，所請化合物係由二-至四環芳基環組成，並沒有包含三唑。

類似於 WO 00/54729，WO 2004/021984 亦申請活體內 GH 之釋放，但是可證明 GH 內在產生及/或釋放的任何活體外及活體內數據均沒有提供。關於生物活性，上述用於 WO 00/54729 之說明亦適用。

WO 97/23508 申請作爲 GHS 之肽模擬劑本質之化合物，該化合物在活體外係直接作用於垂體細胞以自其釋放 GH 及顯示改良之性質，如改良對於蛋白水解之降解的抗性及改良之生物可利用性。另外，所請化合物亦可於活體內投服以增加 GH 之釋放。該化合物爲肽衍生物且並沒有明確地包含三唑部分。

然而，再一次地且類似於上述 WO 00/54729 及 WO 2004/021984，WO 97/23508 並沒有提供活體外或活體內數據以證實所請功效，如在垂體細胞上直接作用、自垂體釋放 GH 及改良之性質。另外，關於生物標的及抑制/拮抗活性方面，如上述於 WO 00/54729 之事實亦適用。

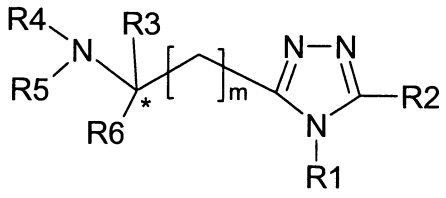
US 6,127,391、US 5,977,178 及 US 6,555,570 爲 WO 97/23508 之專利家族的成員，因此述於 WO 97/23508 之事實亦適用。

【發明內容】

本發明之目的爲提供用於治療哺乳動物中（特別是人

類）經由 GHS 受體媒介之生理上及/或病理生理上病症。本發明另一基本目的在於提供用於上述治療之化合物，其中該治療係可藉由調節 GHS 受體而達成。本發明另一目的爲提供用於這些治療之 GHS 受體拮抗劑。本發明另一目的爲提供用於這些治療之 GHS 受體促動劑。

令人驚訝地藉由提供如下式（I）化合物可達成本發明目的：



(I)

其中：

R1 及 R2 彼此獨立地選自“氫原子、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、芳基烷基磺醯基”，彼等在烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜環基及/或雜環基烷基上選擇性經高至 3 個取代基取代，該等取代基獨立地選自“鹵素、-F、-Cl、-Br、-I、$-N_3$、-CN、-NR7R8、-OH、$-NO_2$、烷基、芳基、芳基烷基、-O-烷基、-O-芳基、-O-芳基烷基”；R1 及 R2 較佳係選自“烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基”，選擇性經高至 3 個取代基取代，該等取代基獨立地選自“鹵素、-F、-Cl、-Br、-I、$-N_3$、-CN、-NR7R8、-OH、$-NO_2$、

烷基、芳基、芳基烷基、-O-烷基、-O-芳基、-O-芳基烷基”；

基團 R3 及 R4 中之一爲氫原子，而另一基團係選自“氫原子、烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、-烷基-O-芳基、-烷基-O-芳基烷基、-烷基-O-雜芳基、-烷基-O-雜芳基烷基、-烷基-O-雜環基、烷基-O-雜環基烷基、-烷基-CO-芳基、-烷基-CO-芳基烷基、-烷基-CO-雜芳基、-烷基-CO-雜芳基烷基、-烷基-CO-雜環基、-烷基-CO-雜環基烷基、-烷基-C(O)O-芳基、-烷基-C(O)O-芳基烷基、-烷基-C(O)O-雜芳基、-烷基-C(O)O-雜芳基烷基、-烷基-C(O)O-雜環基、-烷基-C(O)O-雜環基烷基、-烷基-CO-NH_2、-烷基-CO-OH、-烷基-NH_2、-烷基-NH-C(NH)-NH_2、烷基磺醯基、芳基磺醯基、芳基烷基磺醯基、烷基-S-烷基、烷基-S-H”，彼等在芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜環基及/或雜環基烷基上選擇性經高至 3 個取代基取代，該等取代基獨立地選自“鹵素、-F、-Cl、-Br、-I、-N_3、-CN、-NR7R8、-OH、-NO_2、烷基、芳基、芳基烷基、-O-烷基、-O-芳基、-O-芳基烷基”；以及較佳係選自“芳基烷基、雜芳基烷基、雜環基烷基、-烷基-O-芳基、-烷基-O-芳基烷基、-烷基-O-雜芳基、-烷基-O-雜芳基烷基、-烷基-O-雜環基、烷基-O-雜環基烷基、-烷基-CO-芳基、-烷基-CO-芳基烷基、-烷基-CO-雜芳基、-烷基-CO-雜芳基烷基、-烷基-CO-雜環基、烷基-

CO–雜環基烷基、–烷基–C(O)O–芳基、–烷基–C(O)O–芳基烷基、–烷基–C(O)O–雜芳基、–烷基–C(O)O–雜芳基烷基、–烷基–C(O)O–雜環基、–烷基–C(O)O–雜環基烷基、–烷基–CO–NH_2、–烷基–CO–OH、–烷基–NH_2、–烷基–NH–C(NH)–NH_2”，彼等在芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜環基及/或雜環基烷基上選擇性經高至 3 個取代基取代，該等取代基獨立地選自“鹵素、–F、–Cl、–Br、–I、–N_3、–CN、–NR7R8、–OH、–NO_2、烷基、芳基、芳基烷基、–O–烷基、–O–芳基、–O–芳基烷基”；

R5 係選自“氫原子、烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、–CO–烷基、–CO–環烷基、–CO–環烷基烷基、–CO–芳基、–CO–芳基烷基、–CO–雜芳基、–CO–雜芳基烷基、–CO–雜環基、–CO–雜環基烷基、–CO–C*(R9R10)–NH_2、–CO–CH_2–C*(R9R10)–NH_2、–CO–C*(R9R10)–CH_2–NH_2、烷基磺醯基、芳基磺醯基、芳基烷基磺醯基”，彼等選擇性經高至 3 個取代基取代，該等取代基獨立地選自“鹵素、–F、–Cl、–Br、–I、–N_3、–CN、–NR7R8、–OH、–NO_2、烷基、芳基、芳基烷基、–O–烷基、–O–芳基、–O–芳基烷基”；以及 R5 較佳係選自“氫原子、–CO–烷基、–CO–環烷基、–CO–芳基、–CO–雜芳基、–CO–芳基烷基、–CO–雜芳基烷基、–CO–雜環基、–CO–C*(R9R10)–NH_2、–CO–CH_2–C*(R9R10)–NH_2、–CO–C*(R9R10)–CH_2–NH_2”，彼等選擇性經高至 3 個取代基取代，該等取代基獨立地選

自“鹵素、-F、-Cl、-Br、-I、$-N_3$、-CN、-NR7R8、-OH、$-NO_2$、烷基、芳基、芳基烷基、-O-烷基、-O-芳基、-O-芳基烷基”；

R6 係選自“氫原子、烷基、環烷基、環烷基烷基”，以及較佳爲氫原子；

R7 及 R8 彼此獨立地選自“氫原子、烷基、環烷基、環烷基烷基”，以及較佳爲氫原子；

R9 及 R10 彼此獨立地選自“氫原子、烷基、天然α-胺基酸側鏈、非天然α-胺基酸側鏈”，以及較佳係選自“氫原子、烷基”；

m 爲 0、1 或 2，以及較佳爲 0；以及

* 係當對掌性時表示 R 或 S 構型之碳原子；

該化合物係用於製造用於治療或預防哺乳動物中經由 GHS 受體媒介之生理上及/或病理生理上病症。

提供上述式（I）較佳具體例化合物，其中

R3 係選自“-烷基-CO-芳基、-烷基-CO-芳基烷基、-烷基-CO-雜芳基、-烷基-CO-雜芳基烷基、-烷基-CO-雜環基、烷基-CO-雜環基烷基、-烷基-C(O)O-芳基、-烷基-C(O)O-芳基烷基、-烷基-C(O)O-雜芳基、-烷基-C(O)O-雜芳基烷基、-烷基-C(O)O-雜環基、-烷基-C(O)O-雜環基烷基、-烷基-$CO-NH_2$、-烷基-CO-OH、-烷基-$NH-C(NH)-NH_2$、烷基-S-烷基、烷基-S-H”，以及較佳係選自 “-烷基-CO-芳基烷基、-烷基-C(O)O-芳基烷基、-烷基-$CO-NH_2$、-烷基-CO-OH”；

（19）

該化合物係用於製造用於治療或預防哺乳動物中經由GHS受體媒介之生理上及/或病理生理上病症。

提供上述式（I）另一較佳具體例化合物，其中

R4為氫原子；

R5係選自“氫原子、烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、芳基烷基磺醯基、–CO–環烷基、–CO–環烷基-烷基、–CO–芳基、–CO–芳基烷基、–CO–雜芳基、–CO–雜芳基烷基、–CO–雜環基、–CO–雜環基烷基”；

惟若 R5 為“–CO–雜芳基烷基”，則“雜芳基”不為咪唑；以及

惟若 R5 為“–CO–雜環基”，且“雜環基”僅包含氮原子為雜原子，則“雜環基”包含至少兩個氮原子；以及

惟若 R5 為“–CO–雜環基烷基”，且“雜環基”僅包含氮原子為雜原子，則在“雜環基”包含一或兩個氮原子的情況下，沒有氮原子位於“雜環基”之位置 1 上，該“雜環基”之位置 1 係指“雜環基”上直接連接至羰基“–CO–”之原子；

其中，“烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、芳基烷基磺醯基、–CO–環烷基、–CO–環烷基烷基、–CO–芳基、–CO–芳基烷基、–CO–雜芳基、–CO–雜芳基烷基、–CO–雜環基、及/或–CO–雜環基烷基”係選擇性經高至 3 個取代基取代，該等取代基獨立地

選自“鹵素、-F、-Cl、-Br、-I、$-N_3$、-CN、-NR7R8、-OH、$-NO_2$、烷基、芳基、芳基烷基、-O-烷基、-O-芳基、-O-芳基烷基”；

惟若 R5 爲“-CO-環烷基”或“-CO-環烷基烷基”，則 R5 在“環烷基”之位置 1 上不經 NR7R8 取代；在 R5=“-CO-環烷基”之情況下，該“環烷基”之位置 1 係指“環烷基”上直接連接至羰基“-CO-”之 C 原子，在 R5=“-CO-環烷基烷基”的情況下，該“環烷基”之位置 1 係指“環烷基”上直接連接至“烷基”之 C 原子；以及

惟若 R5 爲“-CO-芳基”或“-CO-芳基烷基”，且“芳基”爲苯基/苯且僅經一個取代基取代，則此取代基不爲-NR7R8；

R6 爲氫原子；

R7 及 R8 彼此獨立地選自“氫原子、烷基、環烷基、環烷基烷基”，以及較佳爲氫原子；以及

m 爲 0、1 或 2，及更佳爲 0；

該化合物係用於製造用於治療或預防哺乳動物中經由 GHS 受體媒介之生理上及/或病理生理上病症。

在另一方面，令人驚訝地藉由提供式（I）化合物可達成本發明目的，在式（I）化合物中，

R1 係選自“氫、甲基、（2-甲氧基苯基）-甲基、（3-甲氧基苯基）-甲基、（4-甲氧基苯基）-甲基、（3-甲氧基苯基）-乙基、（4-甲氧基苯基）-乙基、苯基、苯基-甲基、苯基-乙基、（4-乙基苯基）-甲基、（4-甲基苯基）-

甲基、（4-氟苯基）-甲基、（4-溴苯基）-甲基、（2,4-二甲氧基苯基）-甲基、（3,5-二甲氧基苯基）-甲基、2,2-二苯基-乙基、萘-1-基-甲基、1*H*-吲哚-3-基-甲基、2-（1*H*-吲哚-3-基）-乙基、3-（1*H*-吲哚-3-基）-丙基、4-甲基-苯基、4-乙基-苯基、正己基、（3,4-二氯苯基）-甲基、（4-硝基-苯基）-甲基、（吡啶-2-基）-甲基、（吡啶-3-基）-甲基、（吡啶-4-基）-甲基、（噻吩-2-基）-甲基、（噻吩-3-基）-甲基、（呋喃-2-基）-甲基、（呋喃-3-基）-甲基”；

R2 係選自“甲基、1*H*-吲哚-3-基-甲基、2-（1*H*-吲哚-3-基）-乙基、3-（1*H*-吲哚-3-基）-丙基、2-苯基-乙基、3-苯基-丙基、4-苯基-丁基、2-甲氧基-苯基甲基、3-甲氧基-苯基甲基、4-甲氧基-苯基甲基、2-甲氧基-苯基乙基、3-甲氧基-苯基乙基、4-甲氧基-苯基乙基”；

R3 係選自”氫原子、甲基、丙-2-基、2-甲基-丙-1-基、丁-2-基、丁-1-基、$-CH_2-SH$、$-(CH_2)_2-S-CH_3$、1*H*-吲哚-3-基-甲基、苯基-甲基、2-苯基-乙基、$-CH_2-O-CH_2-$苯基、$-CH_2-CO-CH_2-$苯基、$-(CH_2)_2-CO-CH_2-$苯基、$-CH_2-C(O)O-$苯基、$-(CH_2)_2-C(O)O-$苯基、羥基-甲基、1-羥基-乙-1-基、$-CH_2-CO-NH_2$、$-(CH_2)_2-CO-NH_2$、（1-羥基-苯-4-基）-甲基、$-CH_2-CO-OH$、$-(CH_2)_2-CO-OH$、$-(CH_2)_4-NH_2$、（1*H*-咪唑-5-基）-甲基、$-(CH_2)_3-NH-C(NH)-NH_2$、$-(CH_2)_3-NH_2$、$-(CH_2)_3-NH-CO-NH_2$”，以及較佳係選自“1*H*-吲哚-3-基-甲基、$-CH_2-CO-CH_2-$苯基、-

$(CH_2)_2$–CO–CH_2– 苯基、–CH_2–C(O)O– 苯基、–$(CH_2)_2$–C(O)O–苯基”；

R4 爲氫原子；

R5 係選自“氫原子、–CO–CH_2–NH_2（Gly 殘基）、–CO–CH_2–CH_2–NH_2（β-Ala 殘基）、–CO–$CHCH_3$–NH_2（D-及/或 L-α-Ala 殘基）、–CO–（吡咯烷-2-基）（D- 及/或 L-Pro 殘基）、2-胺基-2-羰基-丙烷（2-胺基-異丁酸/Aib 殘基）、4-羰基-1*H*-哌啶、3-羰基-1*H*-哌啶、R-（3-羰基-1*H*-哌啶）、S-（3-羰基-1*H*-哌啶）、2-羰基-1*H*-哌啶、R-（2-羰基-1*H*-哌啶）、S-（2-羰基-1*H*-哌啶）、1-胺基-2-羰基-苯、羰基-環己烷、2-乙醯基-吡啶、3-乙醯基-吡啶、4-乙醯基-吡啶、2-丙醯基-吡啶、3-丙醯基-吡啶、4-丙醯基-吡啶、（R-1-胺基）-2-羰基-環己烷、（S-1-胺基）-2-羰基-環己烷、2-羰基-1*H*-咪唑、2-羰基-吡啶、3-羰基-吡啶、4-羰基-吡啶、2-胺基-3-羰基-吡啶、2-羰基-吡嗪、2-羰基-4-羥基-1*H*-吡咯烷、4-羰基-1*H*,3*H*-二氮雜環己烷、甲基磺醯基、苯基磺醯基、1-羰基-1-胺基-2-苯基乙烷、苯基甲基、1-羰基-4-疊氮基-苯、2-羰基-2,5-二氫-1H-吡咯、2-羰基-哌嗪、2-羰基-1H-吡咯烷、2-胺基乙烷、羰基-苯、2-羰基-吡嗪、3-羰基-吡嗪、4-羰基-氧雜環己烷、4-甲基-苯基磺醯基、苯基甲基-磺醯基”；

R6 爲氫原子；以及

m 爲 0；

該化合物係用於製造用於治療或預防哺乳動物中經由

GHS 受體媒介之生理上及/或病理生理上病症。

提供上述式（I）之較佳具體例化合物，其中

R3 係選自”$-CH_2-CO-CH_2-$苯基、$-(CH_2)_2-CO-CH_2-$苯基、$-CH_2-CO-NH_2$、$-(CH_2)_2-CO-NH_2$、$-CH_2-CO-OH$、$-(CH_2)_2-CO-OH$、$-(CH_2)_3-NH-C(NH)-NH_2$、$-CH_2-SH$、$-(CH_2)_2-S-CH_3$”；

該化合物係用於製造用於治療或預防哺乳動物中經由 GHS 受體媒介之生理上及/或病理生理上病症。

提供上述式（I）之另一較佳具體例化合物，其中

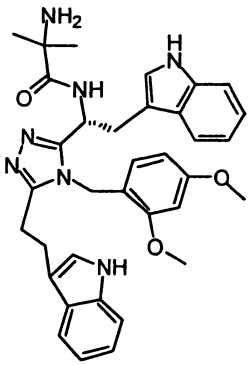
R5 係選自“氫原子、甲基磺醯基、苯基磺醯基、羰基-環己烷、（R-1-胺基）-2-羰基-環己烷、（S-1-胺基）-2-羰基-環己烷、2-羰基-吡啶、3-羰基-吡啶、4-羰基-吡啶、2-乙醯基-吡啶、3-乙醯基-吡啶、4-乙醯基-吡啶、2-丙醯基-吡啶、3-丙醯基-吡啶、4-丙醯基-吡啶、2-胺基-3-羰基-吡啶、2-羰基-1*H*-咪唑、2-羰基-吡嗪、4-羰基-1*H*,3*H*-二氮雜環己烷”；

該化合物係用於製造用於治療或預防哺乳動物中經由 GHS 受體媒介之生理上及/或病理生理上病症。

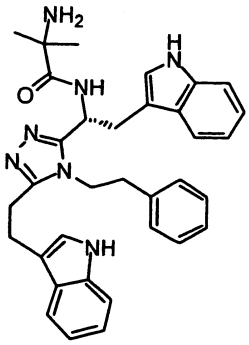
在另一方面，令人驚訝地藉由選自如下之化合物可達成本發明目的：

化合物 1 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

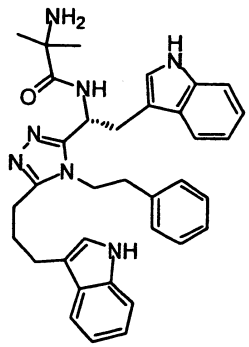
（24）



化合物 2 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



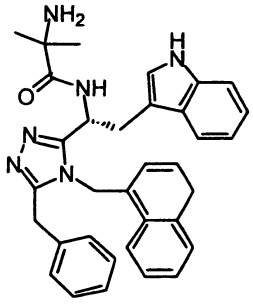
化合物 3 （*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



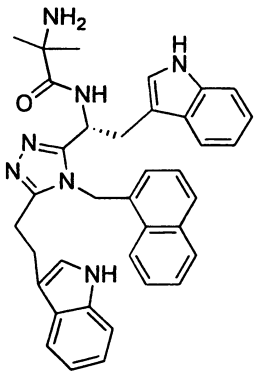
化合物 4 （*R*）-*N*-（1-（5-苄基-4-（萘-1-基甲基）-4*H*-

（25）

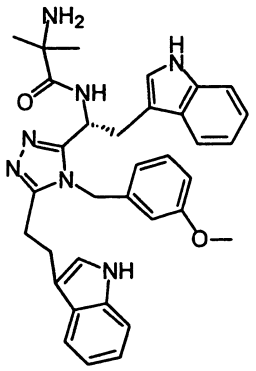
1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



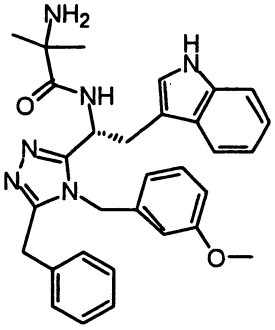
化合物 5 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（萘-1-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



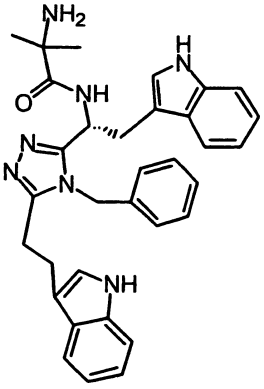
化合物 6 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（3-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



化合物 7 （*R*）-*N*-（1-（4-（3-甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

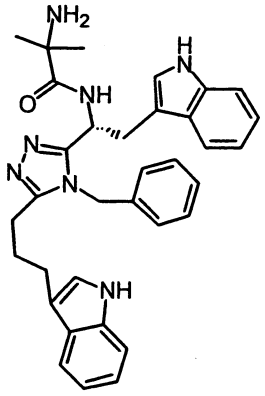


化合物 8 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

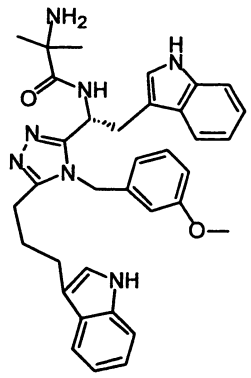


化合物 9 （*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

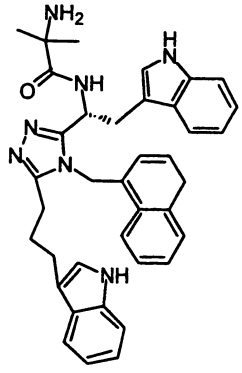
（27）



化合物 10　（*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-（3-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

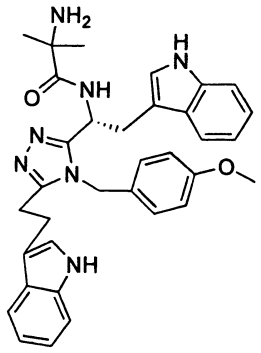


化合物 11　（*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-（萘-1-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

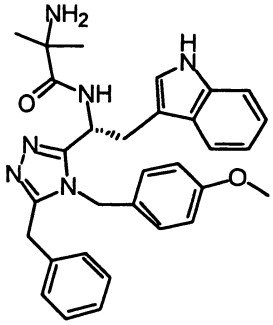


（28）

化合物 12　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

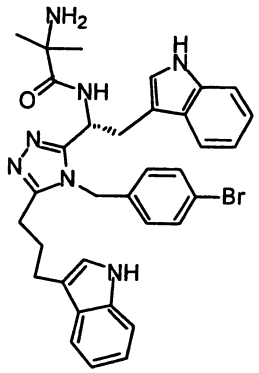


化合物 13　（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

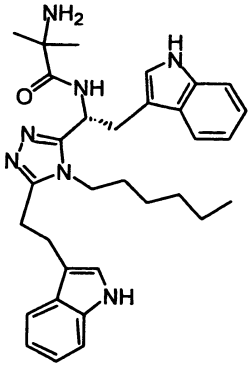


化合物 14　（*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-（4-溴苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

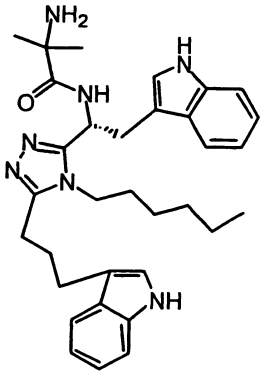
（29）



化合物 15　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-己基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

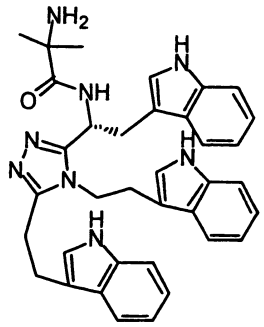


化合物 16　（*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-己基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

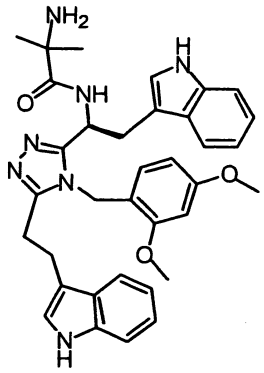


（30）

化合物 17　（*R*）-*N*-（1-（4,5-雙（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

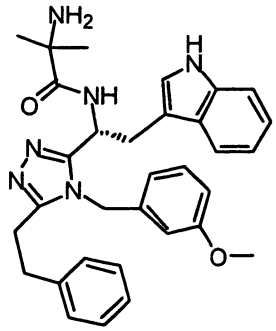


化合物 18　（*S*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

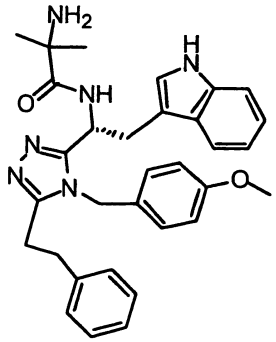


化合物 19　（*R*）-*N*-（1-（4-（3-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

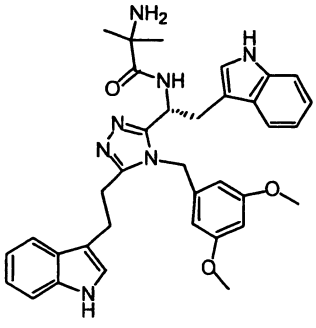
（31）



化合物 20　（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



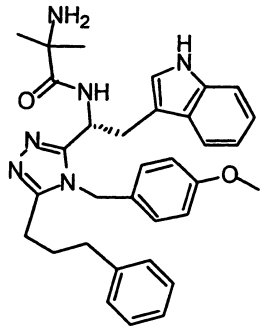
化合物 21　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（3,5-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



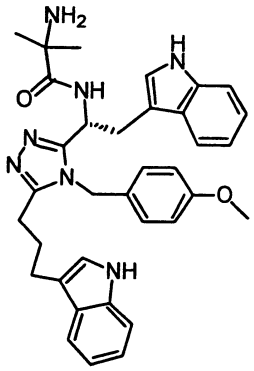
化合物 22　（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-（3-

（32）

苯基丙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

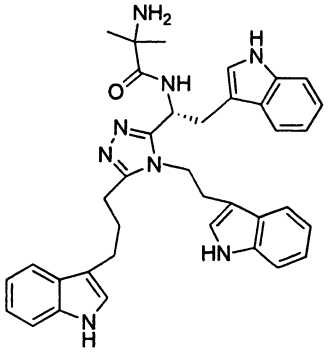


化合物 23　（*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

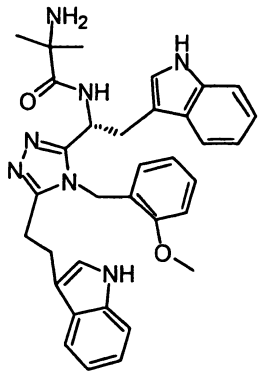


化合物 24　（*R*）-*N*-（1-（4-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

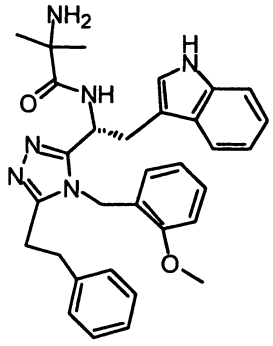
（33）



化合物 25　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2-甲氧基）苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

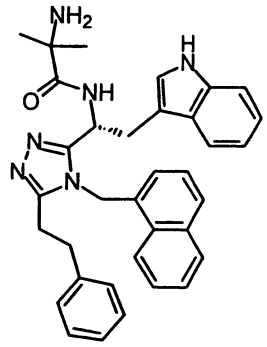


化合物 26　（*R*）-*N*-（1-（4-（2-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

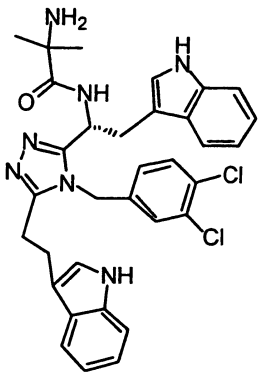


（34）

化合物 27　（*R*）-*N*-（2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（4-（萘-1-基甲基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

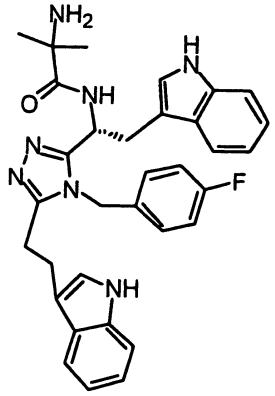


化合物 28　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（3,4-二氯苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

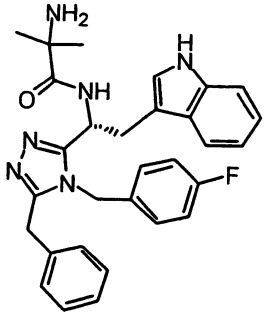


化合物 29　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-氟苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

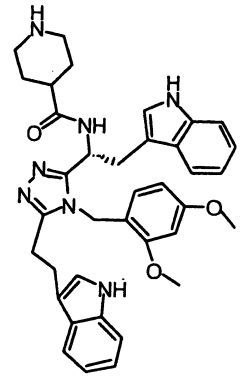
（35）



化合物 30　（*R*）-*N*-（1-（4-（4-氟苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

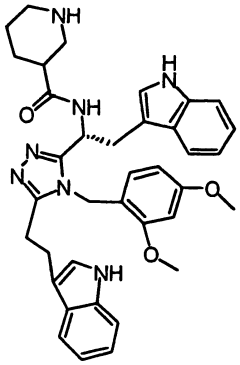


化合物 31　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

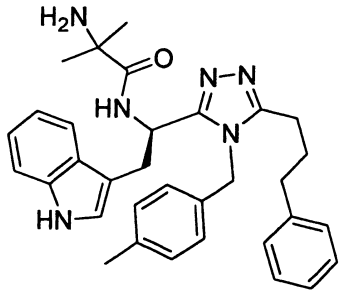


（36）

化合物 32　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-3-羧醯胺，

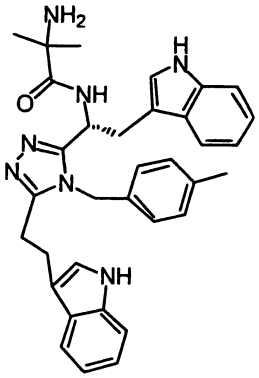


化合物 33　（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲基苄基）-5-（3-苯基丙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

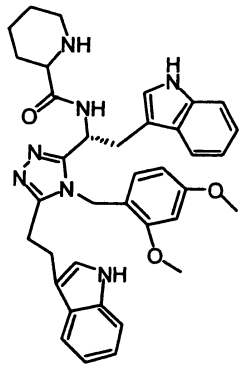


化合物 34　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

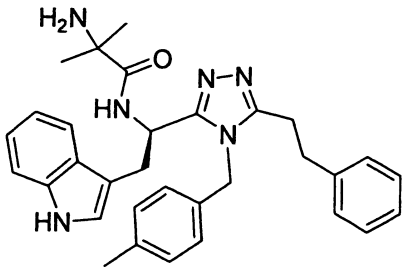
（37）



化合物 36　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-2-羧醯胺，



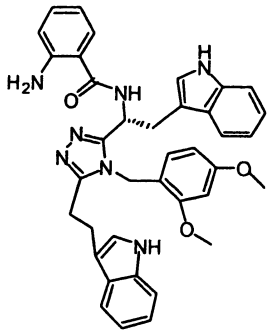
化合物 37　（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



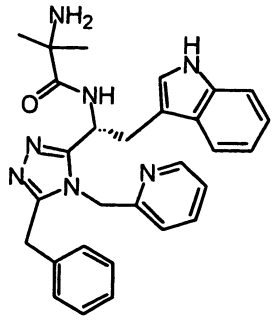
化合物 38　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙

（38）

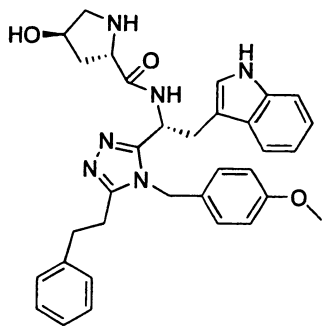
基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基苯醯胺，



化合物 39　（*R*）-*N*-（1-（5-苄基-4-（吡啶-2-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

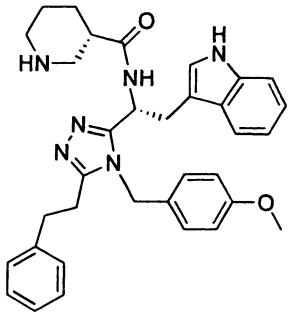


化合物 40　（2*S*,4*R*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-羥基吡咯烷-2-羧醯胺，

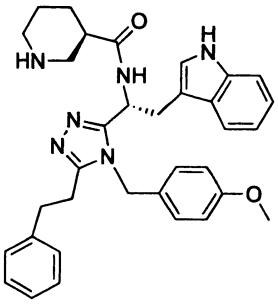


（39）

化合物 41　（*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-3-羧醯胺，

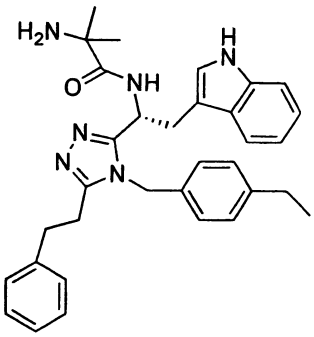


化合物 42　（*R*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-3-羧醯胺，

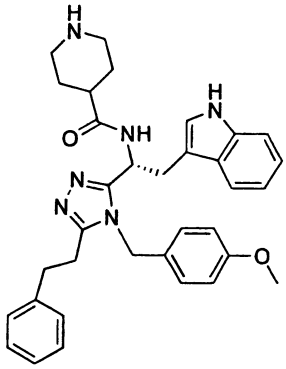


化合物 43　（*R*）-*N*-（1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

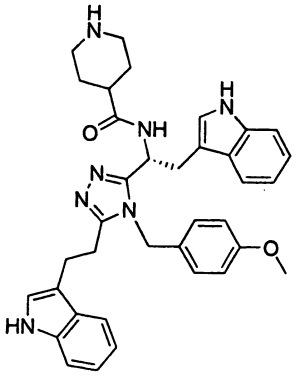
（40）



化合物 44　（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

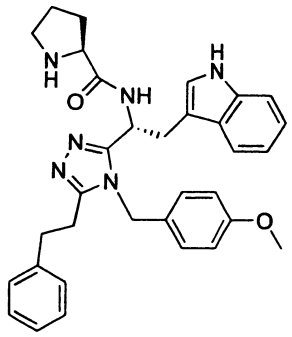


化合物 45　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

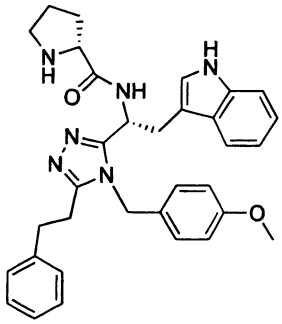


（41）

化合物 46　（*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，

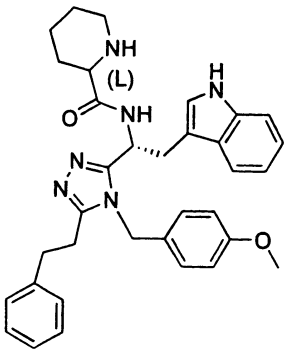


化合物 47　（*R*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，

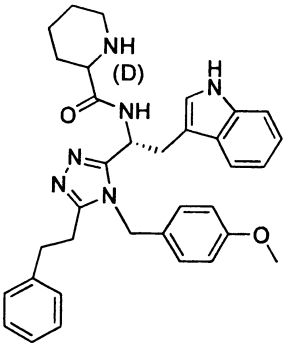


化合物 48　（*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-2-羧醯胺，

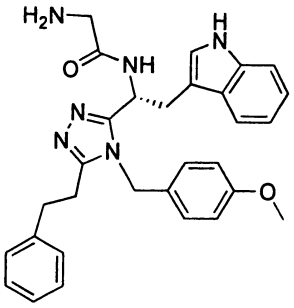
（42）



化合物 49 （*R*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-2-羧酰胺，



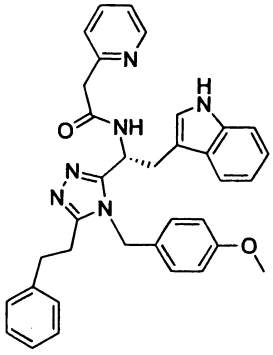
化合物 50 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基乙酰胺，



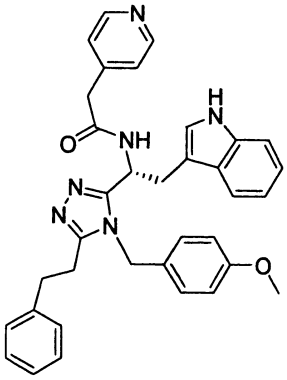
化合物 51 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙

（43）

基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙醯胺，

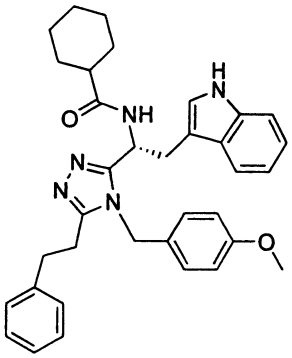


化合物 52　（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-4-基）乙醯胺，

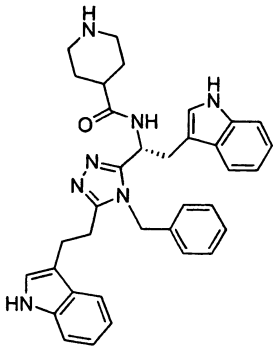


化合物 53　（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）環己烷羧醯胺，

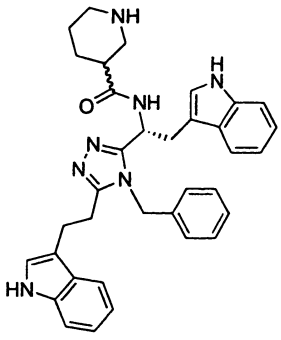
（44）



化合物 54　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，



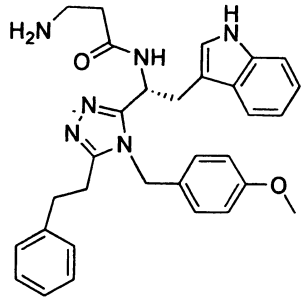
化合物 55　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-3-羧醯胺，



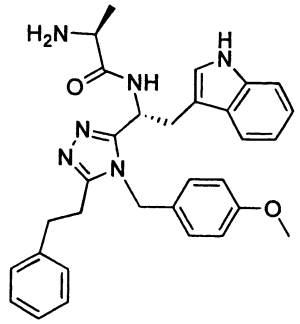
化合物 56　（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙

（45）

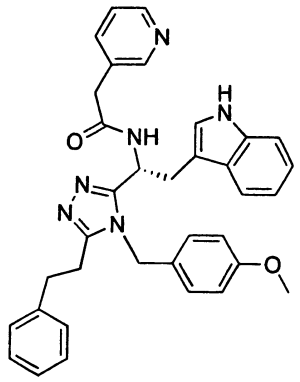
基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-3-胺基丙醯胺，



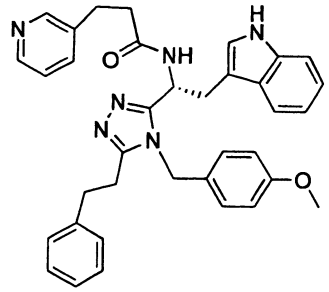
化合物 57 （*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基丙醯胺，



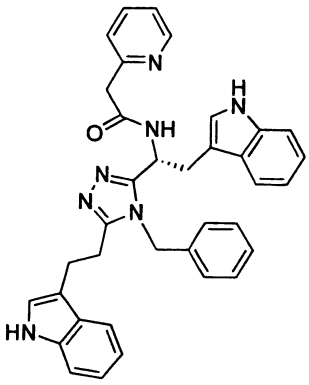
化合物 58 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-3-基）乙醯胺，



化合物 59　（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-3-（吡啶-3-基）丙醯胺，

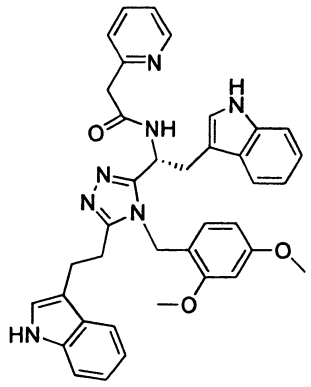


化合物 60　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙醯胺，

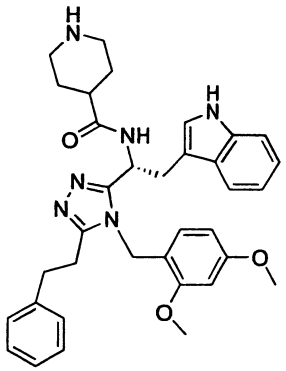


化合物 61　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙醯胺，

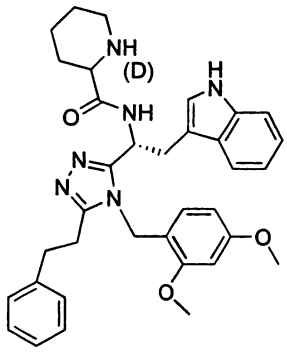
（47）



化合物 62　（*R*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

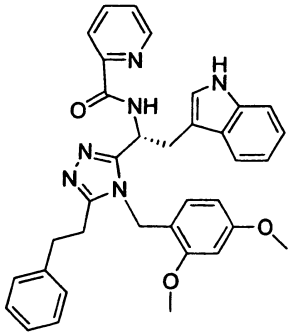


化合物 63　（*R*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-2-羧醯胺，

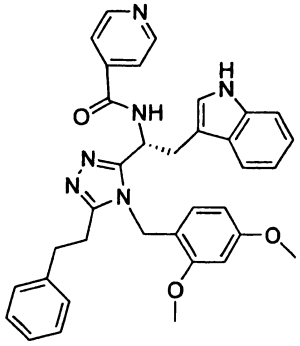


（48）

化合物 64　（*R*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

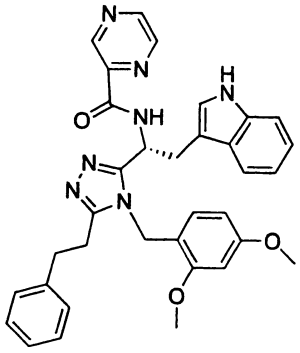


化合物 65　（*R*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）異菸鹼醯胺，

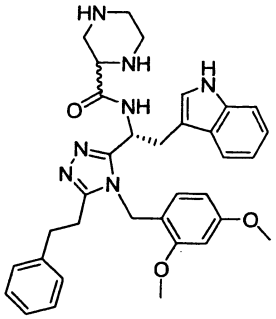


化合物 66　（*R*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡嗪-2-羧醯胺，

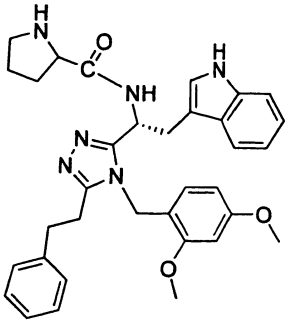
（49）



化合物 67 （*R*）-*N*-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌嗪-2-羧醯胺，



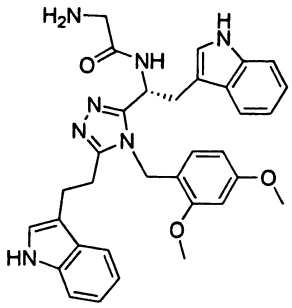
化合物 68 （*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，



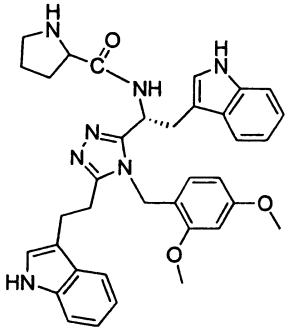
化合物 69 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙

（50）

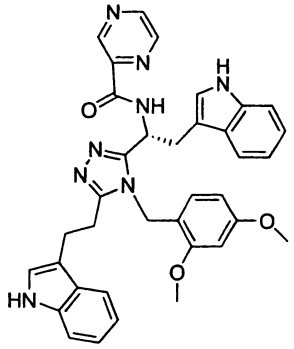
基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基乙醯胺，



化合物 70 （*S*）-*N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，

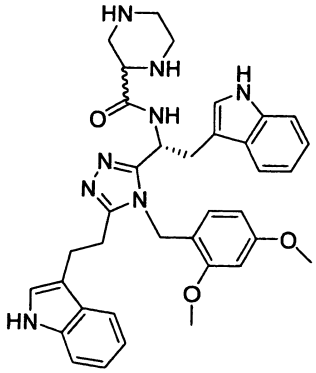


化合物 71 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡嗪-2-羧醯胺，

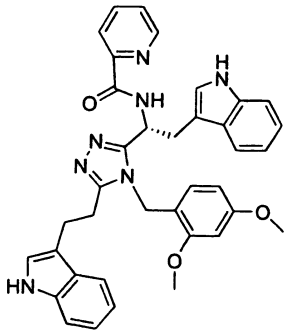


（51）

化合物 72　（*R*）-*N*-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌嗪-2-羧醯胺，

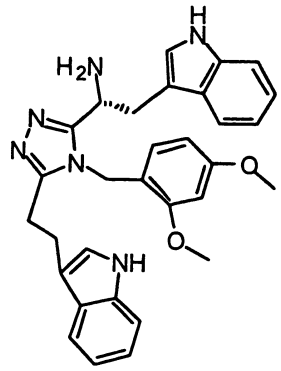


化合物 73　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

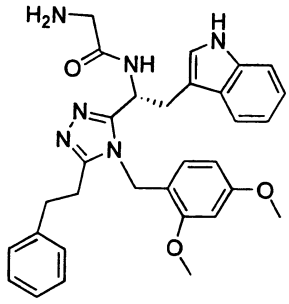


化合物 74　（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙胺，

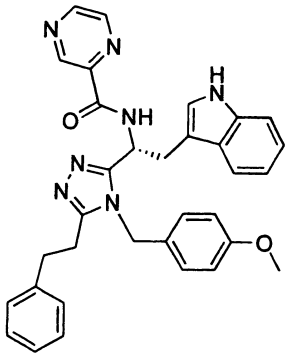
（52）



化合物 75　（*R*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基乙醯胺，



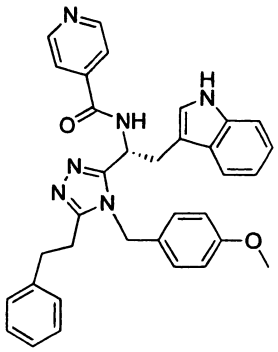
化合物 76　（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡嗪-2-羧醯胺，



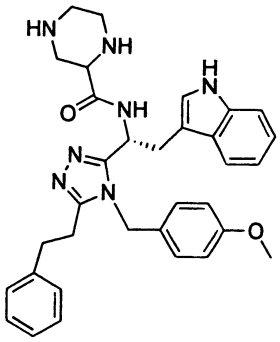
化合物 77　（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙

（53）

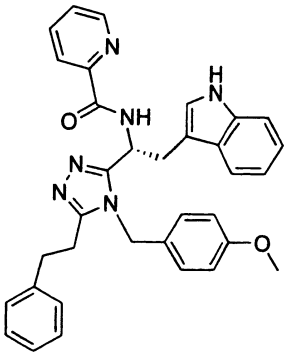
基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）異菸鹼醯胺，



化合物 78　（*R*）-*N*-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌嗪-2-羧醯胺，

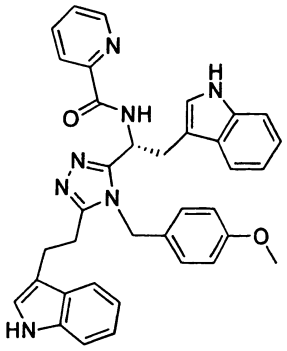


化合物 79　（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

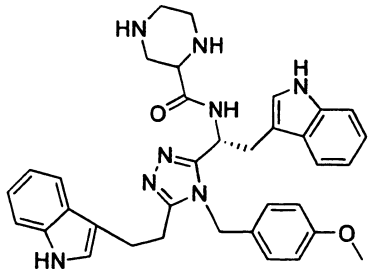


（54）

化合物 80　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

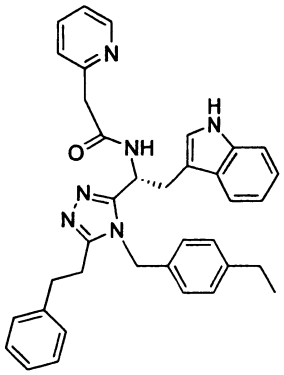


化合物 81　（*R*）-*N*-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌嗪-2-羧醯胺，

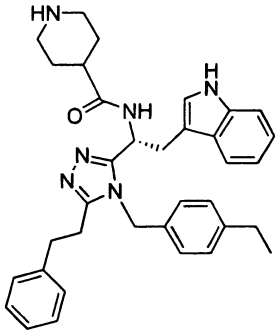


化合物 82　（*R*）-*N*-（1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙醯胺，

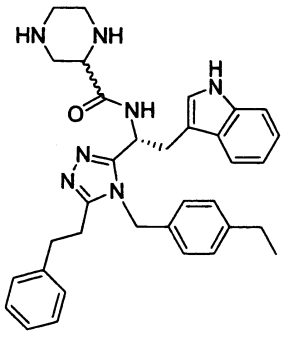
（55）



化合物 83 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，



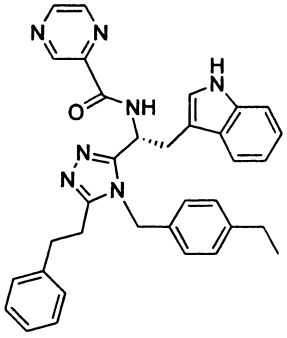
化合物 84 （*R*）-*N*-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌嗪-2-羧醯胺，



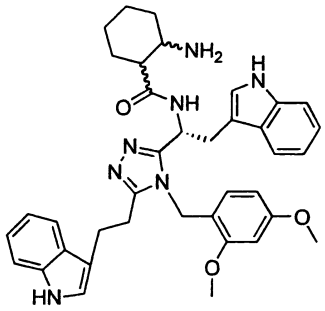
化合物 85 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙

（56）

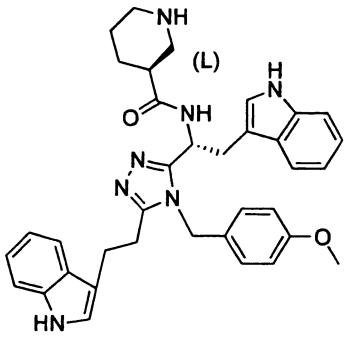
基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡嗪-2-羧醯胺，



化合物 86　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-順式-胺基環己烷羧醯胺，

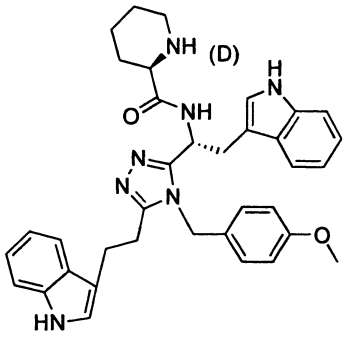


化合物 87　（*S*）-*N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-3-羧醯胺，

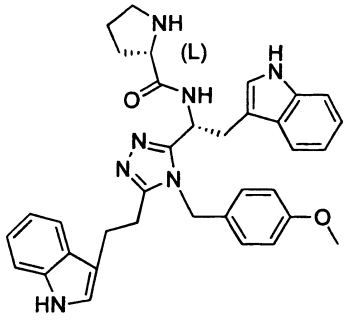


（57）

化合物 88　（*R*）-*N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-2-羧醯胺，

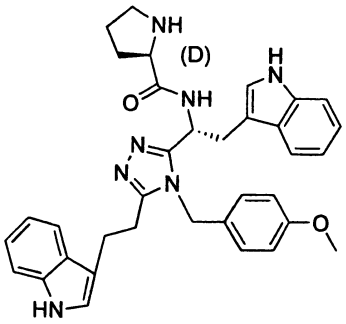


化合物 89　（*S*）-*N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，

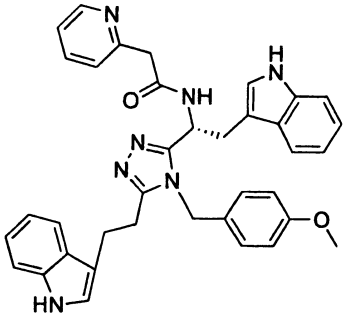


化合物 90　（*R*）-*N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，

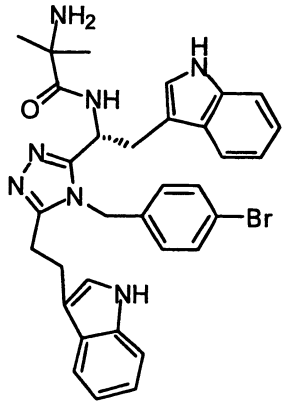
（58）



化合物 91 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙醯胺，



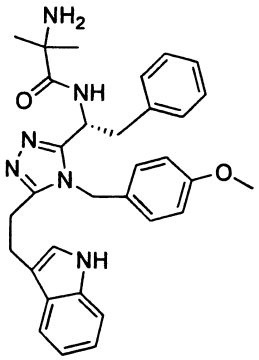
化合物 92 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-溴苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



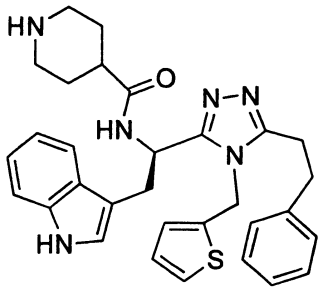
化合物 93 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙

（59）

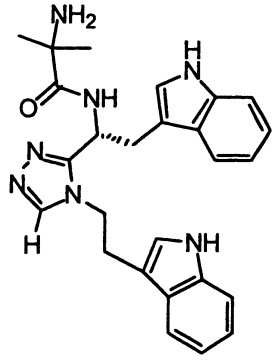
基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-苯基乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



化合物 94　（*R*）-*N*-（2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-（噻吩-2-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

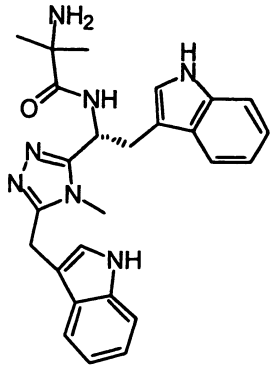


化合物 95　（*R*）-*N*-（1-（4-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

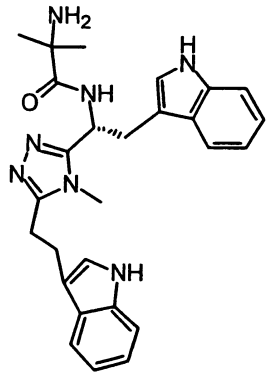


（60）

化合物 96　（*R*）-*N*-（1-（5-（（1*H*-吲哚-3-基）甲基）-4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

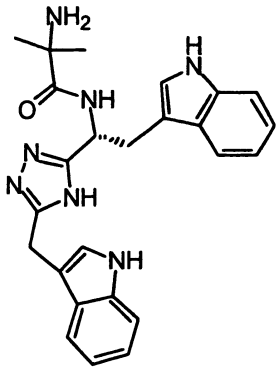


化合物 97　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

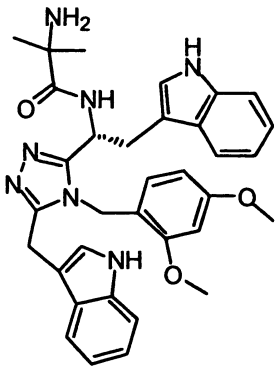


化合物 98　（*R*）-*N*-（1-（5-（（1*H*-吲哚-3-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

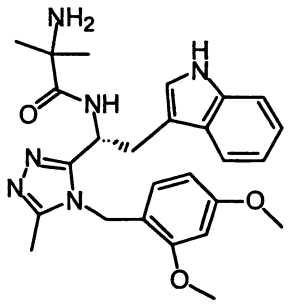
（61）



化合物 99　（*R*）-*N*-（1-（5-（（1*H*-吲哚-3-基）甲基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

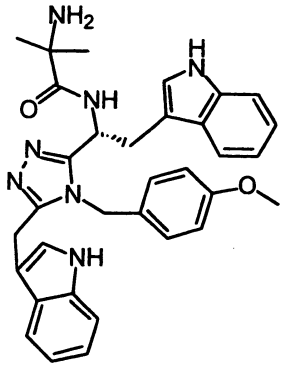


化合物 100　（*R*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

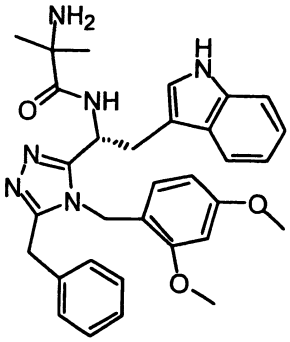


（62）

化合物 101 （*R*）-*N*-（1-（5-（（1*H*-吲哚-3-基）甲基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

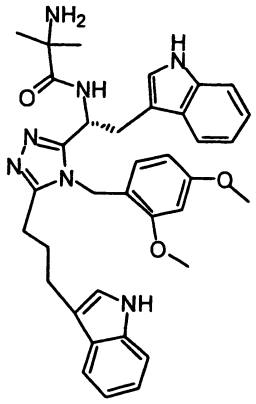


化合物 102 （*R*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

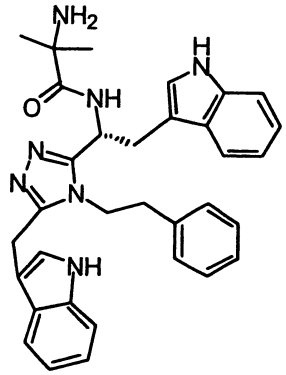


化合物 103 （*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

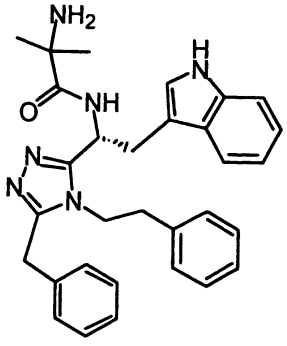
（63）



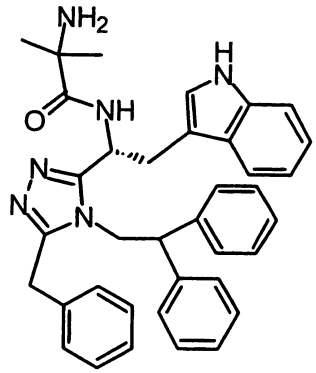
化合物 104 （*R*）-*N*-（1-（5-（（1*H*-吲哚-3-基）甲基）-4-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



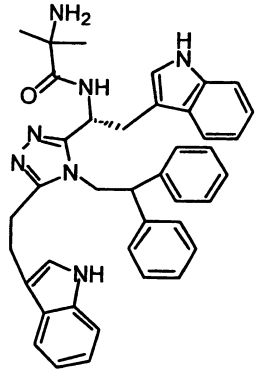
化合物 105 （*R*）-*N*-（1-（5-苄基-4-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



化合物 106　（*R*）-*N*-（1-（5-苄基-4-（2,2-二苯基乙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

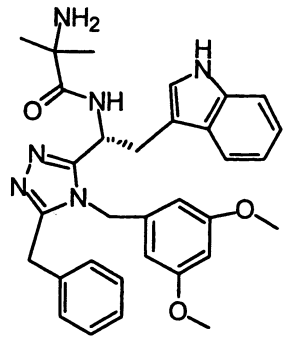


化合物 107　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,2-二苯基乙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

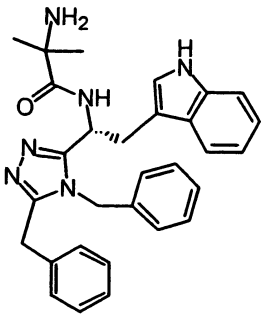


化合物 108　（*R*）-*N*-（1-（4-（3,5-二甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

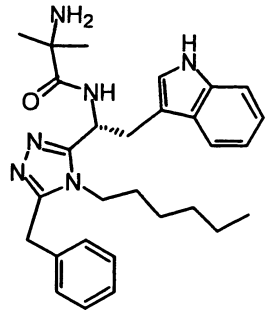
（65）



化合物 109 （*R*）-*N*-（1-（4,5-二苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

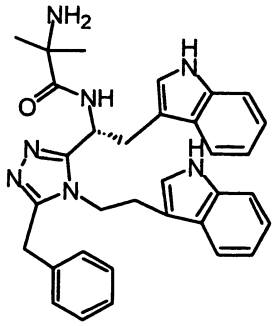


化合物 110 （*R*）-*N*-（1-（5-苄基-4-己基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

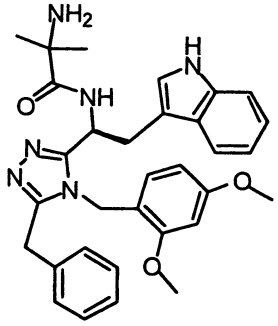


化合物 111 （*R*）-*N*-（1-（4-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙

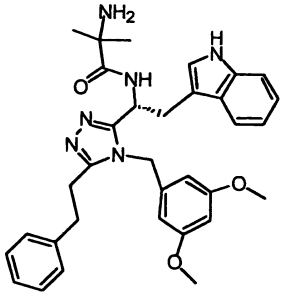
基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



化合物 112 （*S*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



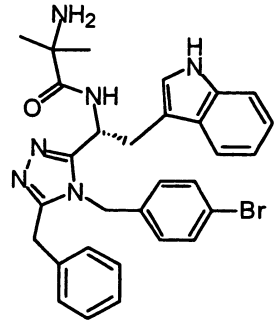
化合物 113 （*R*）-*N*-（1-（4-（3,5-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



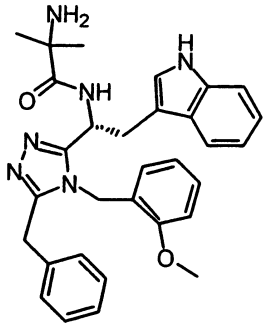
化合物 114 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-溴苄基）-5-苄基-4*H*-

（67）

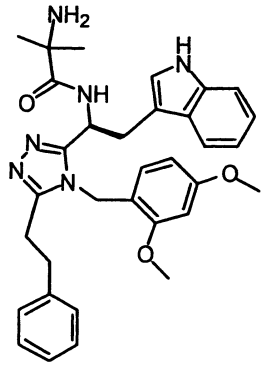
1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



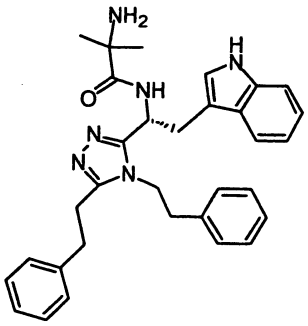
化合物 115 （*R*）-*N*-（1-（4-（2-甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



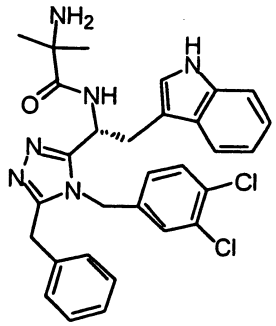
化合物 116 （*S*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



化合物 117　（*R*）-*N*-（1-（4,5-二苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

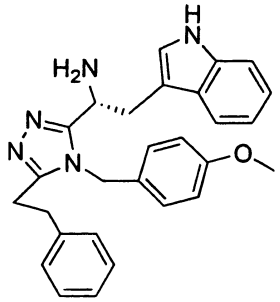


化合物 118　（*R*）-*N*-（1-（4-（3,4-二氯苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

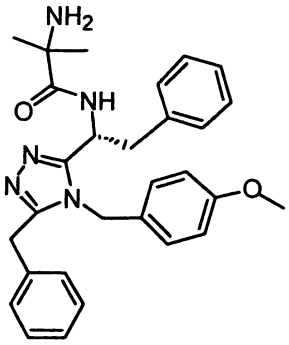


化合物 119　（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙胺，

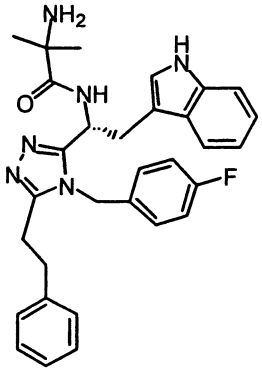
（69）



化合物 120 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-苯基乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



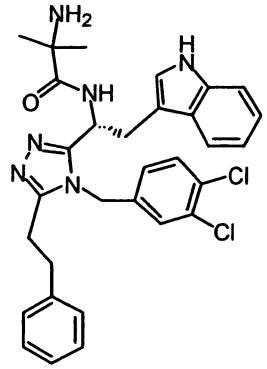
化合物 121 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-氟苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



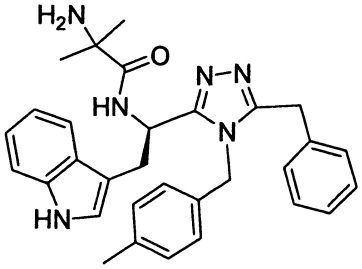
化合物 122 （*R*）-*N*-（1-（4-（3,4-二氯苄基）-5-苯乙

（70）

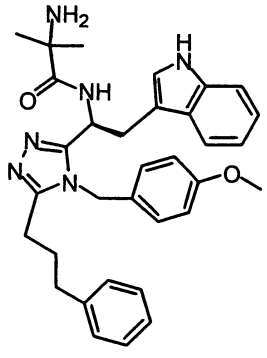
基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



化合物 124 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

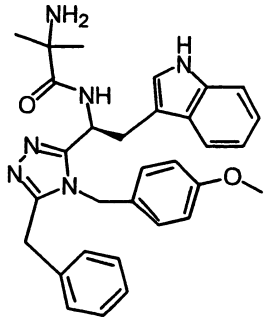


化合物 125 （*S*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-（3-苯基丙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

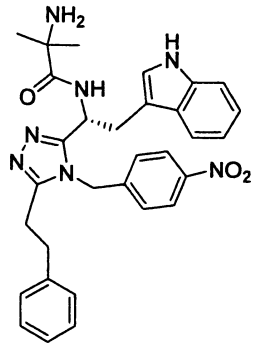


（71）

化合物 126　（*S*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

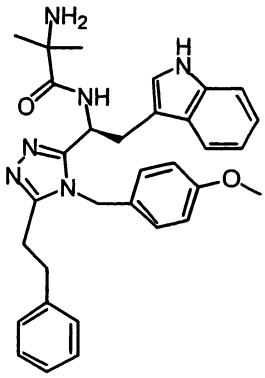


化合物 128　*N*-（（*R*）-1-（4-（4-硝基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

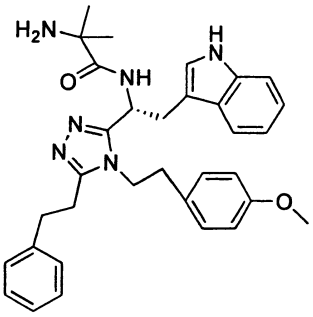


化合物 129　（*S*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

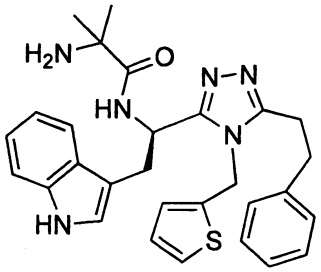
（72）



化合物 130 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苯乙基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



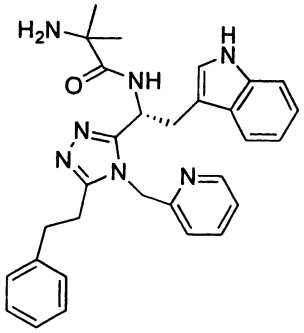
化合物 131 （*R*）-*N*-（2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-（噻吩-2-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



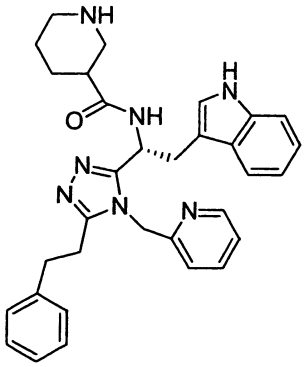
化合物 132 （*R*）-*N*-（2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-（吡啶-2-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-

（73）

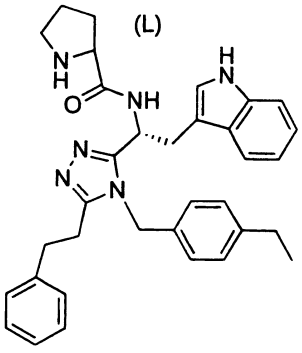
胺基-2-甲基丙醯胺，



化合物 133 （*R*）-*N*-（2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-（吡啶-2-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）哌啶-3-羧醯胺，

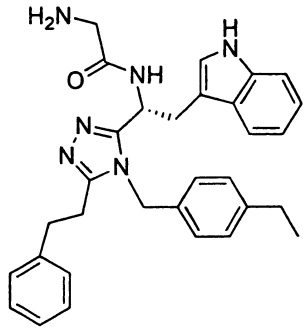


化合物 134 （*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，

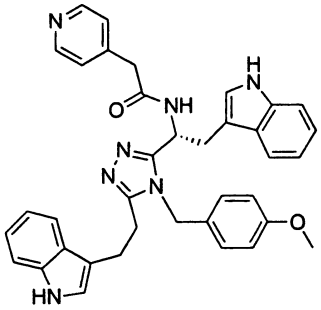


（74）

化合物 135 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基乙醯胺，

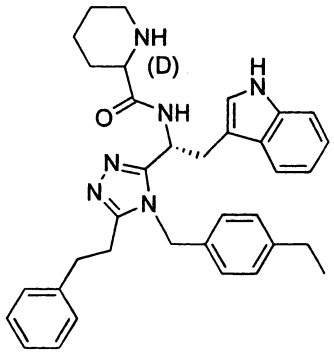


化合物 136 *N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-4-基）乙醯胺，

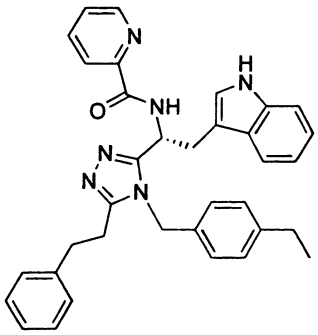


化合物 137 （2*R*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-2-羧醯胺，

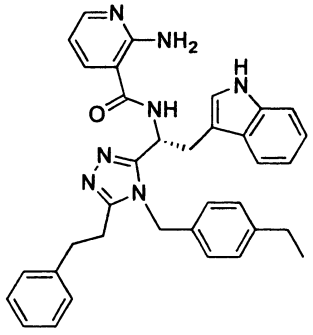
（75）



化合物 138 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，



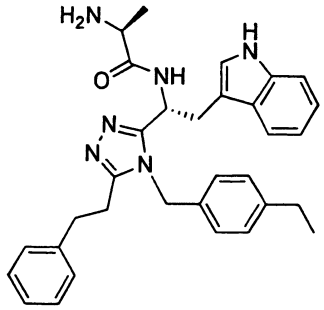
化合物 139 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基吡啶-3-羧醯胺，



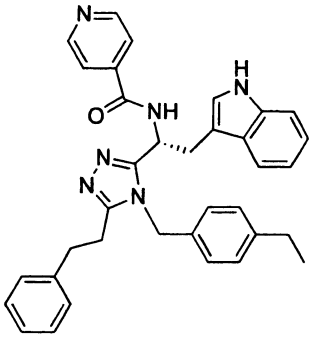
化合物 140 （2*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-

（76）

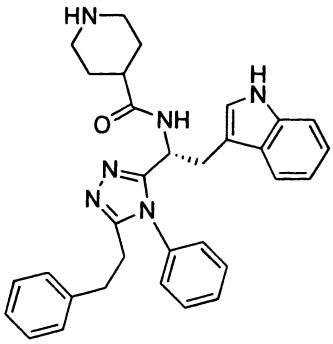
5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基丙醯胺，



化合物 141 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）異菸鹼醯胺，

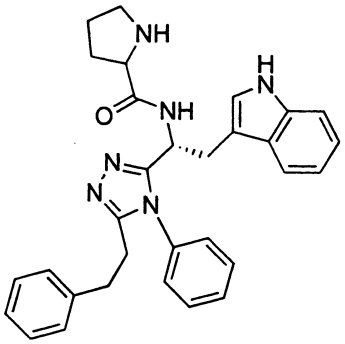


化合物 142 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

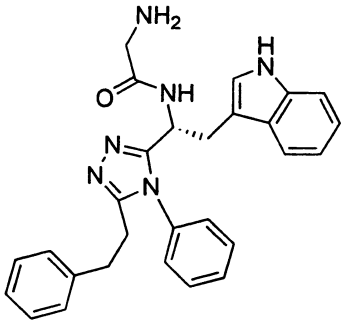


（77）

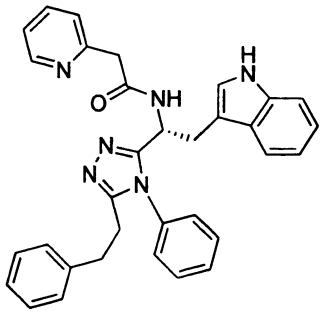
化合物 143 （2*S*）-N-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，



化合物 144 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-胺基乙醯胺，

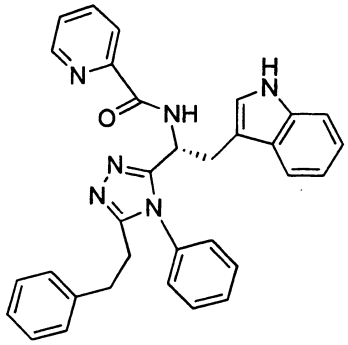


化合物 145 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙醯胺，

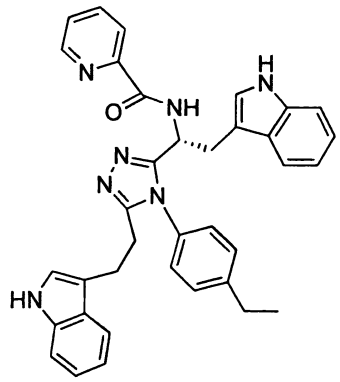


（78）

化合物 146 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

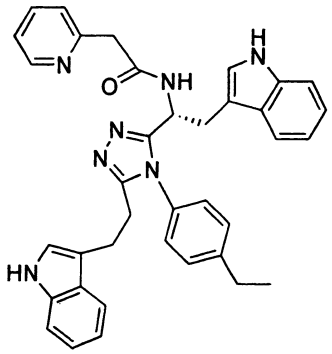


化合物 147 *N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-乙基苯基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

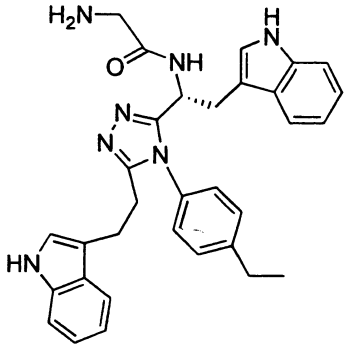


化合物 148 *N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-乙基苯基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙醯胺，

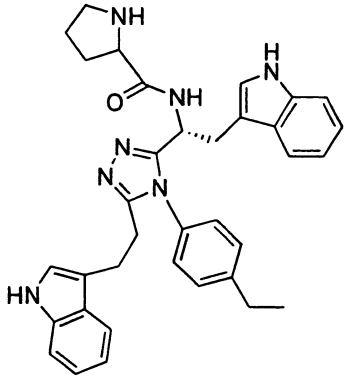
（79）



化合物 149 *N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-乙基苯基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基乙醯胺，

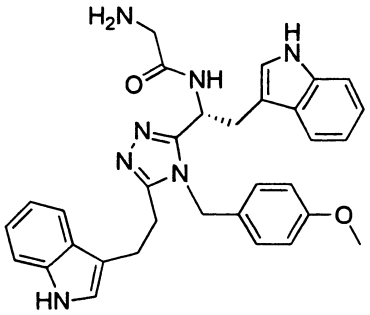


化合物 150 （2*S*）-*N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-乙基苯基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，

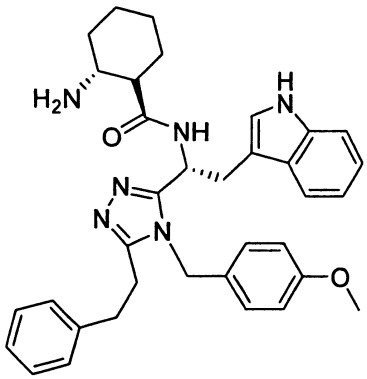


（80）

化合物 152 *N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基乙醯胺，

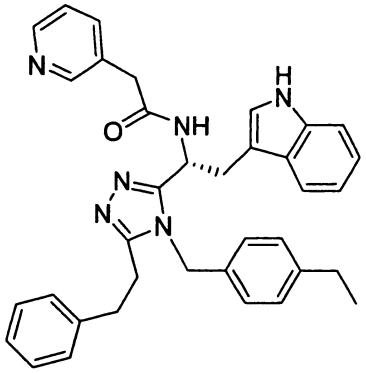


化合物 153 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-反式-胺基環己烷羧醯胺，

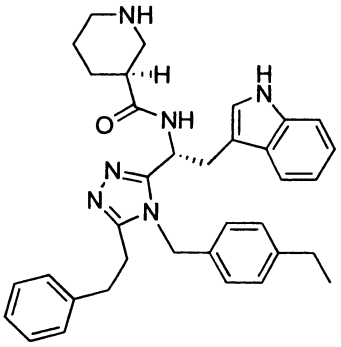


化合物 154 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-3-基）乙醯胺，

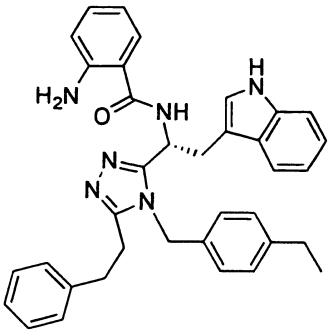
（81）



化合物 155 （3*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-3-羧酰胺，

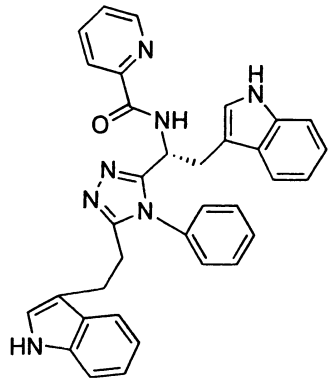


化合物 156 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基苯酰胺，

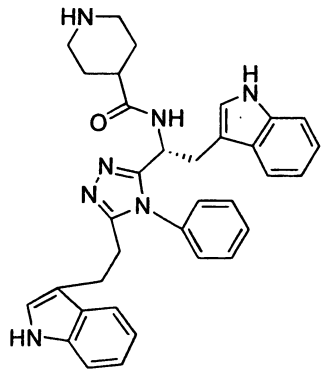


化合物 157 *N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙

基）-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

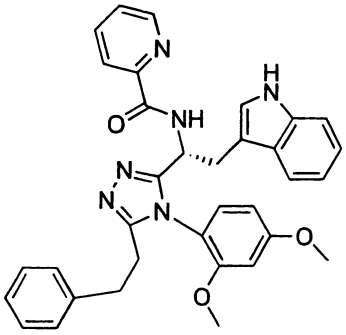


化合物 158 *N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

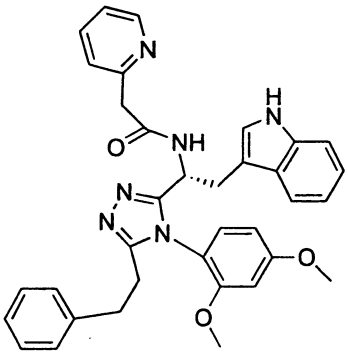


化合物 159 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（4-（2,4-二甲氧基苯基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

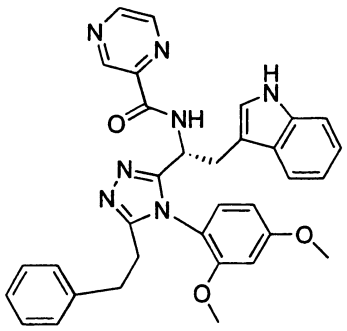
（83）



化合物 160 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（4-（2,4-二甲氧基苯基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙醯胺，



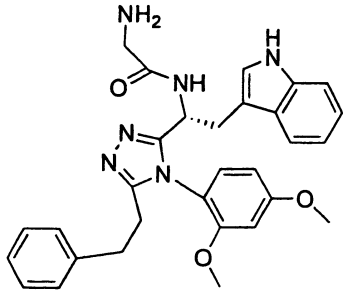
化合物 161 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（4-（2,4-二甲氧基苯基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）吡嗪-2-羧醯胺，



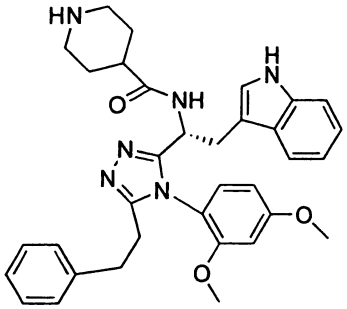
化合物 162 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（4-

（84）

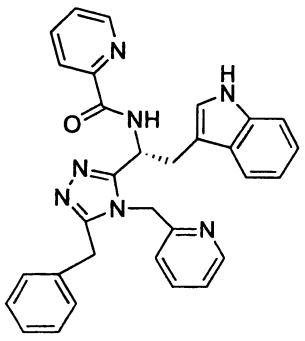
（2,4-二甲氧基苯基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-胺基乙醯胺，



化合物 163 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（4-（2,4-二甲氧基苯基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

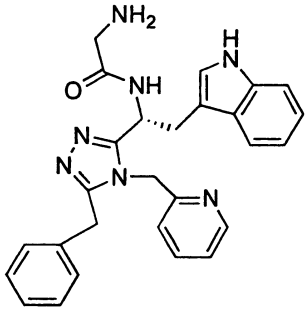


化合物 164 *N*-（（*R*）-1-（5-苄基-4-（（吡啶-2-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

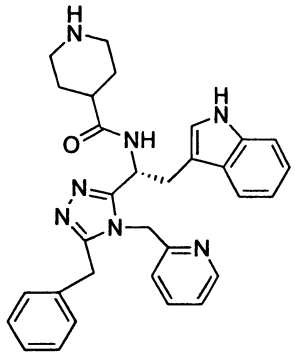


（85）

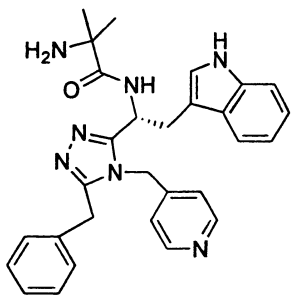
化合物 165 *N*-（（*R*）-1-（5-苄基-4-（（吡啶-2-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-乙醯胺，



化合物 166 *N*-（（*R*）-1-（5-苄基-4-（（吡啶-2-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

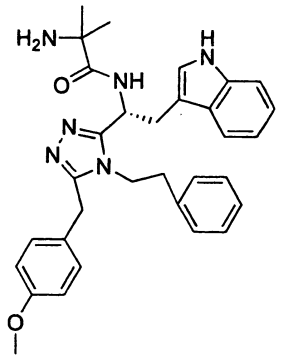


化合物 167 *N*-（（*R*）-1-（5-苄基-4-（（吡啶-4-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

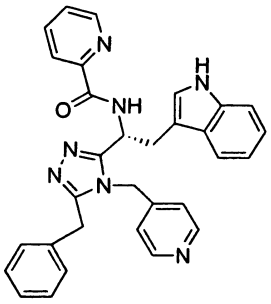


（86）

化合物 168 *N*-（（*R*）-1-（5-（4-甲氧基苄基）-4-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

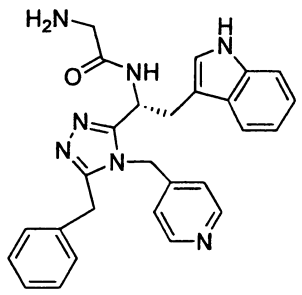


化合物 169 *N*-（（*R*）-1-（5-苄基-4-（（吡啶-4-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

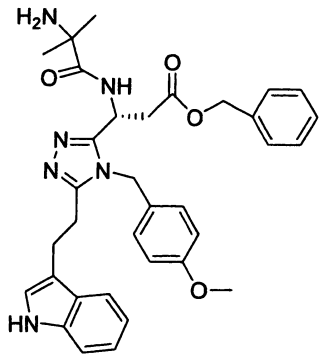


化合物 170 *N*-（（*R*）-1-（5-苄基-4-（（吡啶-4-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）2-胺基-乙醯胺，

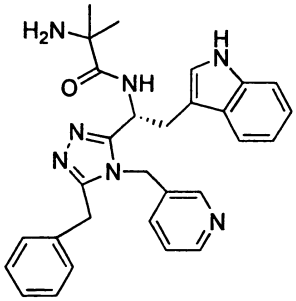
（87）



化合物 171 （*R*）-苄基-3-（2-胺基異丁醯胺基）-3-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-propanoate，



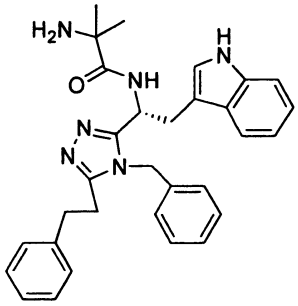
化合物 172 *N*-（（*R*）-1-（5-苄基-4-（（吡啶-3-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



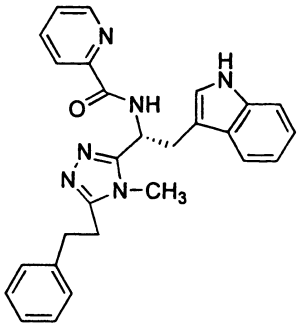
化合物 173 *N*-（（*R*）-1-（4-苄基-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙

（88）

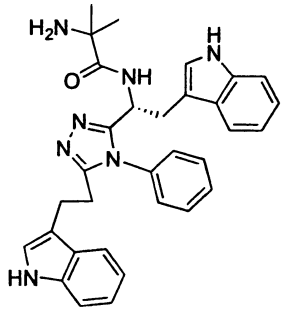
醯胺，



化合物 174 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（4-甲基-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，



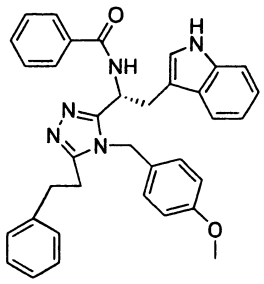
化合物 175 *N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



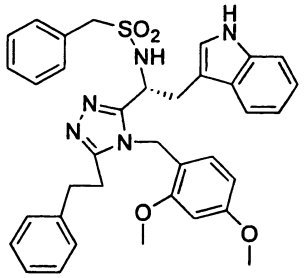
化合物 176 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）苯醯

（89）

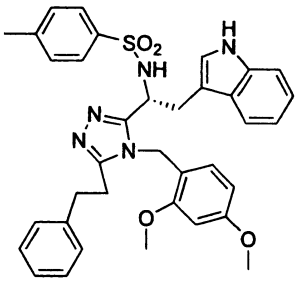
胺，



化合物 177 （*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-N-苯基甲磺醯胺，



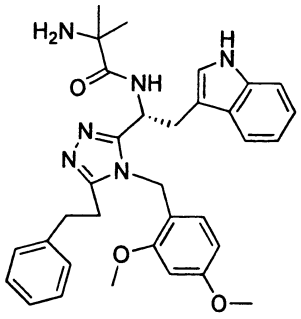
化合物 178 （*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-N-甲苯磺醯基乙胺，



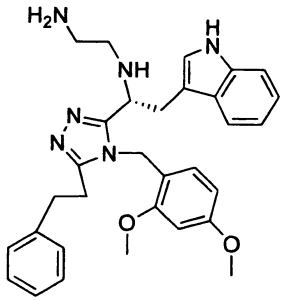
化合物 179 *N*-（（*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-

（90）

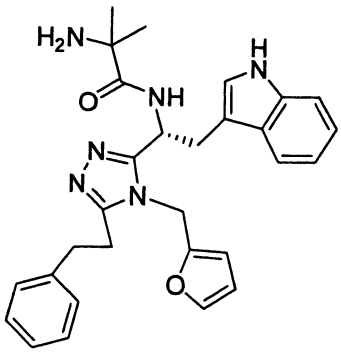
2-胺基-2-甲基丙醯胺，



化合物 180 *N*-1-（（*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）乙烷-1,2-二胺，

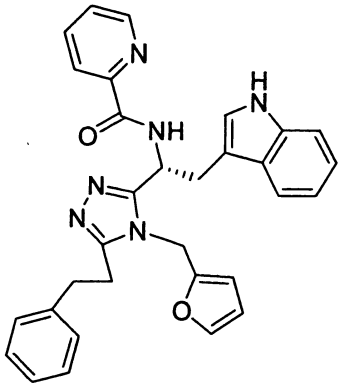


化合物 181 *N*-（（*R*）-1-（4-（（呋喃-2-基）甲基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

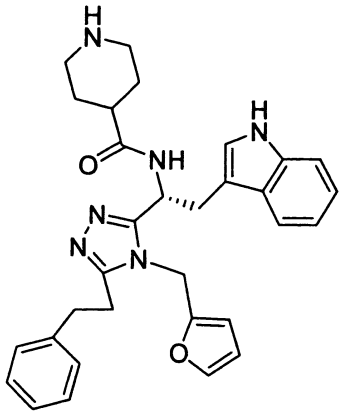


（91）

化合物 182 *N*-（（*R*）-1-（4-（（呋喃-2-基）甲基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

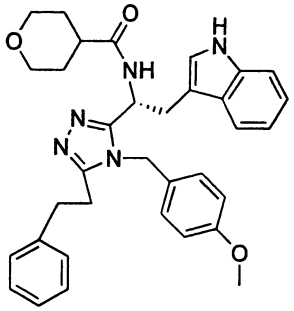


化合物 183 *N*-（（*R*）-1-（4-（（呋喃-2-基）甲基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

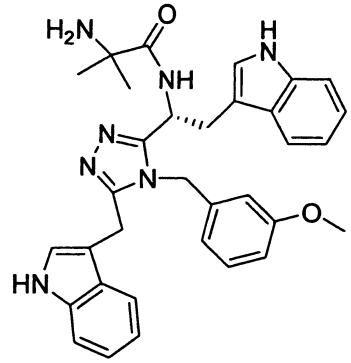


化合物 184 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-四氫-2*H*-吡喃-4-羧醯胺，

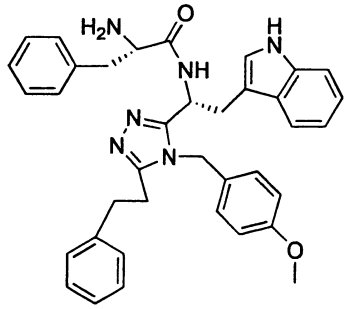
（92）



化合物 185 *N*-（（*R*）-1-（5-（（1*H*-吲哚-3-基）甲基）-4-（3-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，



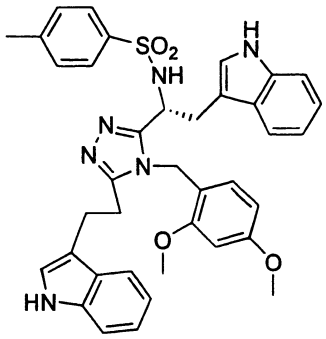
化合物 186 （2*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-3-苯基丙醯胺，



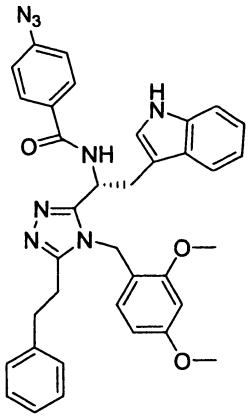
化合物 187 （*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-

（93）

4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-N-甲苯磺醯基乙胺，

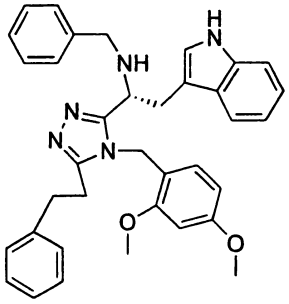


化合物 188 *N*-（（*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-疊氮基苯醯胺，

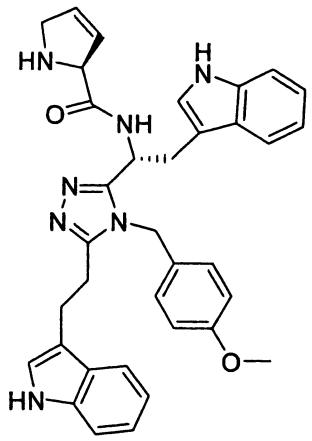


化合物 189 *N*-苄基-（*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙胺，

（94）



化合物 190 （2*S*）-*N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2,5-二氫-1*H*-吡咯-2-羧醯胺，



。

爲了避免無法肯定，若上述化合物之化學名稱及化學結構不一致，則係以化學結構來定義該化合物。

在較佳具體例中，這些化合物係用於製造用於哺乳動物中治療或預防經 GHS 受體媒介之生理上及/或病理生理上病症的藥劑。

在另一較佳具體例中，在此處所述之所有三唑化合物，即上述式（I）及不同 R 基團所涵蓋之總括及明確地於下文稱爲本發明化合物，可用於製造用於哺乳動物中治療或預防經 GHS 受體媒介之生理上及/或病理生理上病症的藥劑，及其中該治療係藉由調節 GHS 受體而達成。

（95）

在另一較佳具體例中，所有本發明化合物爲 GHS 受體之拮抗劑。

更佳地，GHS 受體之拮抗劑爲選自如下之化合物：、

化合物 1、3、12、13、14、18、20、22、23、33、36、37、38、41、46、47、48、49、50、51、52、53、57、58、59、60、61、63、64、65、66、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、79、80、82、85、86、87、88、89、90、91、93、101、102、109、114、116、119、134、135、136、137、138、139、140、145、146、147、148、150、152、153、154、156、157、159、160、161、164、171、174、176、178、179、182、184、186、188 及/或化合物 190。

在另一較佳具體例中，所有本發明化合物 GHS 受體之促動劑。

更佳地，GHS 受體之促動劑係選自如下之化合物：

化合物 2、4、5、6、7、8、9、10、11、15、16、17、19、21、24、25、26、27、28、29、30、31、32、34、39、40、42、43、44、45、54、55、56、62、67、78、81、83、84、87、92、94、99、103、104、105、106、107、108、110、111、115、117、118、121、122、124、130、131、142、155、158、163、173、175、180、181、183、185 及/或化合物 187。

除非於說明或申請專利範圍中另外說明，用於解釋上述式（I）化合物之名稱係具有如下意義：

名稱“經取代”爲所指基團具有一或多個取代基。其中基團具有複數個取代基及各種取代基之選取係被界定的，則個別取代基之選取係彼此無關地且不需要相同。名稱“未經取代”爲所指基團沒有取代基。名稱“選擇性經取代”爲所指基團係未經取代或經一或多個取代基取代。名稱“經高至 3 個取代基取代”爲所指基團經一個或兩個或三個取代基取代。

在本發明目的上，名稱“烷基”包括具有 C1-C12 碳原子之無環飽和烴基，其可爲直鏈或分枝的。名稱“烷基”較佳代表 1 至 8 碳原子（更佳 1 至 6 碳原子）之烷基鏈。適當烷基之例子爲甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、 第二-丁基、第三-丁基、正-戊基、第三-戊基、2-或 3-甲基-戊基、正己基、異己基、正-庚基、正-辛基、正-壬基、正-癸基、正-十一烷基、正-十二烷基。

名稱“環烷基”代表飽和或部分飽和非芳族環狀烴基，包含 1 至 3 環，包括單環烷基、雙環烷基及三環烷基，及包含共 3 至 20 碳原子形成所有環，較佳 3 至 10，最佳（C3-C8）-環烷基。適當環烷基之例子爲環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環癸基、環己烯基、環戊烯基、環辛二烯基。

名稱“環烷基烷基”係指環烷基係經由烷基連接，其中該烷基及環烷基具有此處所界定之意義，較佳爲（C3-C8）-環烷基-（C1-C4）-烷基。其之例子爲環丙基甲基、環己基甲基、環戊基乙基、環己烯基乙基。

在本發明發明目的上，名稱“烯基”包括具有 C2-C12 碳原子之無環未飽和或部分飽和烴基，其可爲直鏈或分枝的，且包含一或多個雙鍵。名稱“烯基”較佳代表 2 至 8（特別佳 2 至 6）碳原子之烯鏈。例子爲乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基及辛二烯基等。

名稱“炔基”係指具有 C2-C12 碳原子之無環未飽和或部分飽和烴基，其可爲直鏈或分枝的，且包含一或多個三鍵。名稱“炔基”較佳代表 2 至 8（特別佳 2 至 6）碳原子之炔鏈。例子爲丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基。

名稱“芳基”係指具有 3 至 14（較佳 5 至 14）碳原子之芳族烴基，其亦可稠合至另外的飽和、（部分）未飽和或芳族環狀系統。“芳基”之例子尤其是苯基、雙苯基、萘基及蒽基，以及茚滿基、茚基或 1,2,3,4-四氫萘基。

名稱“雜芳基”係指包括至少 1 及亦可 2、3、4 或 5 雜原子（較佳氮、氧及/或硫之 5-、6-或 7-員環狀芳基，其中雜原子可相同或不同。氮原子之數目較佳在 0 與 3 之間，氧及硫原子爲 0 及 1。名稱“雜芳基”異包括其中芳族環爲雙-或多環系統中之一部分的系統，如芳族環經由雜芳基之任何所欲及可能之環成員稠合至此處所定義之芳基、環烷基、雜芳基或雜環基。“雜芳基”之例子包含吡咯基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吲哚基、奎啉基、及異奎啉基。

名稱“芳基烷基”及“雜芳基烷基“係指經由烷基連接

之芳基或雜芳基，其中該烷基、芳基及雜芳基具有此處所定義之意義。較佳“芳基烷基”爲苯基-（C_1-C_4）-烷基，較佳爲苄基或苯基乙基。較佳“雜芳基烷基“爲吲哚基-（C_1-C_4）-烷基，較佳爲 1*H*-吲哚-3-基-甲基或 2（1*H*-吲哚-3-基）-乙基。

名稱“雜環基”係指可全爲碳原子之 3 至 14（較佳 5 或 6 至 14）環原子之單環-或多環系統。然而，環系統亦可包括 1、2、3、4 或 5 雜原子，特別是氮、氧及/或硫。環系統可爲飽和、單-或多未飽和的，但不爲芳族基。在由至少兩個環組成之環狀系統之情況下，該環可爲稠合或螺-或以其他方式連結。“雜環基”可在造成穩定結構之任何碳原子或雜原子上連結。例子包括吡咯烷基、硫雜吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧雜哌嗪基、氧雜哌啶基及嗎二唑基。

名稱“雜環基烷基”係指經由烷基連結之雜環基，其中該烷基及雜環基具有此處所定義之意義。

名稱“烷基磺醯基”、“芳基磺醯基”及“芳基烷基磺醯基”係指經由$-SO_2-$基團連結之烷基、芳基或芳基烷基，其中該烷基、芳基及芳基烷基具有此處所定義之意義。例子爲甲基磺醯基及苯基磺醯基。

名稱“鹵素”、“鹵素原子”或“鹵素取代基”（Hal-）係指一個，若適當則爲多個氟（F）、溴（Br）、氯（Cl）或碘（I）原子。“二鹵素”、“三鹵素”及“全鹵素”係分別指二、三及四取代基中各取代基獨立地選自氟、氯、溴及

碘。“鹵素”較佳爲氟、氯或溴原子。

在本發明之目的上，名稱“天然α-胺基酸側鏈”係指已知20種組成蛋白質（proteinogenic）之α-胺基酸的所有側鏈以及天然發生（即在任何生物系統）α-胺基酸的側鏈，例如硒半胱胺酸、吡咯賴胺酸、瓜胺酸、鳥胺酸、高半胱胺酸、*N*-甲基精胺酸、*N*-乙醯基賴胺酸、γ-羧基麩胺酸、5-羥基賴胺酸、3-甲基組胺酸及/或*N*,*N*,*N*-三甲基賴胺酸。在此方面，“側鏈”係指連接至α-碳原子之殘基，如Ala側鏈之情況下爲甲基或Phe側鏈之情況下爲苄基。

在本發明目的上，名稱“非天然α-胺基酸側鏈”係指不爲組成蛋白質（proteinogenic）也不是天然發生（即在任何生物系統）之已知α-胺基酸的所有側鏈。例子爲己胺酸、環己基甘胺酸、2-萘基丙胺酸、經取代α-胺基酸（如經鹵素取代Tyr或Phe）以及經保護α-胺基酸側鏈，其中保護基（如Fmoc、Boc、Z、CBZ、Aloc、三苯甲基、乙醯基及/或苄基）係直接連接/反應成一官能性（如胺基、羥基及/或羧基殘基）。在此關係上，“側鏈”係指“天然α-胺基酸側鏈”。

上述具有官能性（如胺基、羥基及/或羧基殘基）之基團R1至R10之具體例，如烷基$-CO-NH_2$、-烷基-CO-OH、-烷基$-NH_2$、-烷基$-NH-C(NH)-NH_2$,-CO-$C^*(R9R10)-NH_2$、$-CO-CH_2-C^*(R9R10)-NH_2$、$-CO-C^*(R9R10)-CH_2-NH_2$及/或2-胺基-2-羰基-丙烷（2-胺基-異丁酸/Aib殘基），可被如上所述保護基所保護。此類保

護基之實施具體例係在本發明之範疇及精神內。。

關於本發明化合物之所有立體異構物，混合物或純的或實質純的型式。本發明化合物可在包括 R 基團中之任一者的任何碳原子上具有不對稱中心。所以，本發明化合物可以如下型式存在：外消旋型式、純對映異構物及/或非對映異構物的型式或這些對映異構物及/或非對映異構物之混合物的型式。混合物可以具有立體異構物之任何所欲混合比例。所有這些不同立體化學型式及混合物係在本發明範疇內。

所以，例如，具有一或多個對掌中心及以外消旋物或非對映異構物混合物出現之本發明化合物係可以習知方法加以分離成其光學純異構物，及對映異構物或非對映異構物。本發明化合物可以如下方式分離：在對掌或非對掌相上進行管柱分離、從選擇性光學活性溶劑進行再結晶、使用選擇性活性酸或鹼、或者藉由使用光學活性試劑（例如，光學活性醇）進行衍生反應及隨後移除該基團。

本發明化合物可爲互變異構物。

本發明化合物可爲任何所欲前藥之型式，例如，酯類、碳酸鹽類或磷酸鹽類，其中前藥係僅經由新陳代謝才釋放出實質之生物活性型式。任何在活體內可轉變而提供生物活性劑（即本發明化合物）爲在本發明範疇及精神內之前藥。

在技藝中已知之各種前藥型式例如述於：

（i）The Practice of Medicinal Chemistry (Wermuth

CG 等人，Chapter 31, Academic Press 1996)；

（ii）Design of Prodrugs (編輯者:Bundgaard H, Elsevier 1985)；以及

（iii）A Textbook of Drug Design and Development (Krogsgaard-Larson P and Bundgaard H, eds., Chapter 5: 113 – 191, Harwood Academic Publishers 1991)。

所述參考文獻併入本文爲參考資料。

並知化學物質在體內轉變成可在適當時候誘發出所欲生物作用之代謝物，其在一些情況下係在更佳之型式。

在活體內從本發明化合物藉由新陳代謝而轉變成之任何生物活性化合物係在本發明範疇及精神內之代謝物。

本發明化合物在有足夠鹼基（如一級、二級或三級胺）時可用無機及有機酸轉變成鹽類。本發明化合物之藥學上可接受鹽類較佳係與如下之酸所形成者：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、磷酸、甲烷磺酸、對甲苯磺酸、碳酸、甲酸、乙酸、磺基乙酸、三氟乙酸、乙二酸、丙二酸、順丁烯二酸、丁二酸、酒石酸、消旋酒石酸、羥基丁二酸、茵波尼酸（embonic acid）、苯乙醇酸、反丁烯二酸、乳酸、檸檬酸、牛磺膽酸、戊二酸、硬脂酸、谷胺酸、或門冬胺酸。所形成鹽類，尤其是鹽酸鹽、氯化物、氫溴酸鹽、溴化物、碘化物、硫酸鹽、磷酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、碳酸鹽、碳酸氫鹽、甲酸鹽、乙酸鹽、磺基乙酸鹽、三氟甲烷磺酸鹽、乙二酸鹽、丙二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、羥基丁二酸鹽、茵波

尼酸鹽（embonates）、苯乙醇酸鹽、反丁烯二酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、戊二酸鹽、硬脂酸鹽、門冬胺酸鹽及谷胺酸鹽。從本發明化合物所形成之鹽之化學計量可爲 1 之整倍數或非整倍數。

本發明化合物在有足夠酸基（如羧基、磺酸、磷酸）時可用無機及有機鹼轉變成生理上可接受之鹽類。適當無機鹼之例子爲：銨、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣，適當有機鹼之例子爲：乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、伸乙基二胺、第三-丁基胺、第三-辛基胺、脫氫松基胺（dehydroabietylamine）、環己基胺、二苄基伸乙基-二胺及賴胺酸。從本發明化合物所形成之鹽之化學計量可爲 1 之整倍數或非整倍數。

本發明化合物可爲溶劑化物之型式，特別是水合物，其可藉由自溶劑結晶或自水溶液結晶而製得。可將 1、2、3 或任何數目之溶劑或水分子與本發明化合物結合而製得溶劑化物及水合物。

已知化學物質形成可以不同狀態存在之固態，稱爲多晶型型式或經改質者。多形物質之各種改質的物理性質可有很大差異。本發明化合物可以各種多晶型型式存在，且某些改質可爲亞穩的（metastable）。所有這些多晶型型式的本發明化合物係屬於本發明。

三唑衍生物（本發明化合物）在此處爲 GHS 受體之格琳類似物配體。所以，上述本發明化合物適合用於治療或預防經由 GHS 受體媒介之生理上及/或病理生理上病症

及/或受到這些受體之調節所影響及因而可加以預防、治療及/或緩和之生理上及/或病理生理上病症。

在本發明目的上，名稱“治療”係包括預防性治療或緩和。

在本發明目的上，名稱“格琳類似物配體”或“配體”係指結合至一受體（該受體在本發明爲 GHS 受體）且在此受體誘發活化、抑制及/或可想到的作用之任何化合物。名稱“格琳類似物配體”或“配體”因此包括促動劑、拮抗劑、部分促動劑/拮抗劑、反轉促動劑及其他可在該受體引起類似於促動劑、拮抗劑、部分促動劑/拮抗劑或反轉促動劑之作用之配體。

在本發明之目的上，名稱“GHS 受體拮抗劑”或“GHS 受體之拮抗劑”係指結合至 GHS 受體但不引發該受體之適當活化（如經 G-蛋白質偶合之受體（GPCRs）活化之特徵在於細胞內鈣增加）之本發明化合物。

本發明化合物在適當活化受體之能力的評估爲：比較 GHS-R 1a 經所試驗化合物之活化度（細胞內鈣之增加）與 GHS-R 1a 經 10^{-6}M 格琳（100%）及基準量（0%）之活化度（細胞內鈣之增加）。此評估可由熟悉此項技藝人士以其知識而輕易地進行。結果數據爲所試驗化合物之百分值。

無法顯示如上所述方式評估之 GHS-R 1a 活化度（細胞內鈣之增加）至少 20%之任何本發明化合物係被認爲無法誘發適當活化，因此爲 GHS 受體拮抗劑。較佳地這類

化合物在格琳上不顯示拮抗效果（對抗/降低）及/或其他經 GHS 刺激之細胞內鈣之增加，避免此類刺激或甚至作爲反轉促動劑（反轉促動劑爲一配體，其結合至相同受體結合位址以作爲促動劑或拮抗劑，但是會引起該受體之基礎/本質活性之抑制，基本上爲具有相反固有活性之促動劑）。此類化合物在 GH 分泌及/或在其他生理上或病理生理上病症或作用上（如食物攝入或脂質合成）可進一步顯示抑制活性。此類化合物之效用可被分離。因此，在抑制其他生理作用時，並沒有影響到所有 GHS 受體之 GH 分泌。其甚至可刺激其他生理作用。

在本發明之目的上，名稱“GHS 受體促動劑”或“GHS 受體之促動劑”係指結合至 GHS 受體且誘發該受體適當之活化之本發明化合物，該適當活化係藉由紀錄細胞內鈣之增加而加以評估，該細胞內鈣之增加係經 G-蛋白質偶合之受體之活化的特徵。

顯示上文所述方式評估之 GHS-R 1a 活化度（細胞內鈣之增加）至少 20%之本發明任何化合物被認爲可誘發適當活化，因此可用作 GHS 受體促動劑。此類化合物可在 GH 分泌上模擬格琳及/或 GHS 之功用，例如食物攝入或脂質合成。如同關於拮抗劑，促動劑化合物之功用係與 GH 分泌功用分開。此類化合物甚至可拮抗（對抗/降低）格琳及/或其他經 GHS 刺激之細胞內鈣之增加。

在本發明之目的上，名稱“GHS 受體”或 “GHS-R”係包括結合至少一種已知肽及/或非肽 GHS 及/或格琳之受

體。名稱“GHS 受體”或 “GHS-R”亦包括如此處所述在不同組織及/或器官內之結合至少一種已知肽及/或非肽 GHS 及/或格琳之 GHS 結合位址，其可能還未歸類爲 GHS-R 次型。

一給定之已知肽及/或非肽 GHS 及/或格琳之結合可經由熟悉此項技藝人士根據其專業知識加以證實，如藉由例行實驗之適當結合分析。

此類 GHS 受體可經由格琳（格琳反應型）刺激/活化或者無法經由格琳（格琳非反應型）刺激/活化- 分別關於醯化及非醯化格琳。此類受體之刺激/活化是可以（但並非必須）誘發 GH 產生及/或 GH 分泌及/或增加 GH 血漿含量。

較佳地，此類 GHS 受體係選自“GHS 型 1 受體、GHS-R 1a、GHS-R 1b、腸動素受體、腸動素受體 1a、神經調壓素受體、TRH 受體、GPR38（FM1）、GPR39（FM2）、FM3、GHS 結合位址、GHS-R 次型、心臟 GHS-R、乳房 GHS-R”。

更佳地，此類 GHS 受體係選自 “GHS 型 1 受體、GHS-R 1a、GHS-R 1b”，及更佳地爲 GHS-R 1a。

如此處所討論的，GHS 受體（包括 GHS 結合位址及 GHS-R 次型）已知集中於下視丘-垂體區域，但亦分布於其他中央及周圍組織。另外，其亦被表現於各種腫瘤組織，甚至被表現於生理正常狀態下不表現這些受體之器官的腫瘤組織。

在本發明之目的上，所有這些 GHS 受體（包括 GHS 結合位址及 GHS-R 次型）表現之器官及/或組織係包括在本發明之範疇內。在一給定器官及/或組織中 GHS 受體之表現（包括 GHS 結合位址及 GHS-R 次型）可被熟悉此項技藝人士根據其專業知識輕易地證實，例如藉由分子適當生物分析，如例行實驗之免疫螢光或免疫沉積分析。

較佳地，此類 GHS 受體係位於選自如下之組織及/或器官：“內分泌組織、外分泌組織、周圍組織、脂肪組織、腦、下視丘、視丘、海馬、紋狀體、腦皮層、垂體、中央神經系統、脊椎神經、腺體、腎上腺、甲狀腺、唾腺、乳腺、神經元、腸（bowel）、腸（intestine）、胃、心臟、肝臟、胰臟、腎臟、膽汁（bile）、膽汁（gall）、膀胱、前列腺、脾臟、肌肉、骨骼上肌肉、主動脈、動脈、靜脈、免疫細胞、白血球、淋巴細胞、T 細胞、B 細胞、粒細胞、單核細胞、巨噬細胞、樹狀細胞、肥胖細胞、NK 細胞、嗜中性細胞、嗜伊紅血球、嗜鹼細胞、淋巴結、骨骼、骨髓、扁桃腺、胸腺、胎盤、睪丸、卵巢、子宮、肺、脂肪細胞、腫瘤/癌細胞、癌細胞（carcinoma cell）、前列腺癌細胞、甲狀腺癌細胞、肺癌細胞、乳癌細胞”。

如上所述，本發明化合物爲 GHS 受體之格琳類似物配體，其可投服至各種哺乳動物，包括人類，以治療或預防於該哺乳動物中之生理上及/或病理生理上病症。

在本發明目的上，所有哺乳動物係被涵蓋在內。較佳

地，此類哺乳動物係選自“人類、家養動物（domestic animal）、牛、家畜（livestock）、寵物、母牛、羊、豬、山羊、馬、矮種馬、驢、驢騾（hinny）、馬騾（mule）、野兔、家兔（rabbit）、貓、狗、天竺鼠、倉鼠、大鼠、小鼠”。更佳地，此類哺乳動物爲人類。

令人驚訝地，爲 GHS 受體之非肽格琳類似物配體的本發明化合物對於 GHS 受體係有強烈結合親和力。例如，在結合至 GHS-R 1a 上，此類化合物較佳地呈現低於 1000 nM 之 IC_{50} 值。更佳地，在結合至 GHS-R 1a 上，此類化合物呈現低於 500 nM 之 IC_{50} 值，甚或更佳地低於 300 nM 之 IC_{50} 值，及最佳地低於 100 nM 之 IC_{50} 值。

相較於其他效力較低之結合劑而言，本發明化合物基於其與受體之令人驚訝的強烈結合，可有利的以較低劑量投服，並仍舊可達到相等甚或更佳之所欲生物功效。另外，此種劑量之降低可有利地使藥物副作用更低甚或無藥物副作用。再者，不論所用之劑量，本發明化合物之高結合特性係可使其本身不想要之副作用降低。

另外，本發明化合物之非肽本質對於胃腸道之酶所造成之降解具有抗性。因此，可有利地經由口服路徑加以投服。令人驚訝地，本發明化合物呈現改善之新陳代謝穩定性及/或改善之生物可利用性。所以，有利之劑量降低係可達成的，而劑量之降低則副作用較低或甚至無副作用。

本發明化合物可作爲 GHS 受體之拮抗劑或促動劑，如此處之說明及定義般。

例如，本發明之 GHS 受體拮抗劑可用於抑制經由格琳及/或其他 GHS 刺激之 GHS 受體，因此降低及/或阻斷 GH 的產生及/或分泌及/或 GH 血漿含量。另外，此種 GHS 受體拮抗劑亦可用於抑制或預防與 GH 產生及/或 GH 分泌無關之格琳的生理上或病理生理上功效。

所以，本發明之 GHS 受體拮抗劑係適用於治療及/或預防此處所揭示之生理上及病理生理上病症，特別是能量平衡之短期、中期及/或長期調整，食物攝入之短期、中期及/或長期調整（刺激及/或抑制），脂肪新生、多脂症及/或肥胖症、體重增加及/或減少之治療及腫瘤細胞增生之治療。

反觀本發明之 GHS 受體促動劑可用於，例如，GHS 受體之活化及 GH 產生及/或 GH 分泌之刺激/增加，因此與生長激素本身、格琳及/或已知 GHS 具有類似功效或可作爲生長激素、格琳及/或已知 GHS。

所以，本發明 GHS 受體促動劑係適用於治療及/或預防此處所揭示之各種生理上及病理生理上病症，特別是生長延遲、惡病質、炎症、發炎作用、術後胃腸閉塞、術後腸閉塞及/或胃切除術（格琳替代療法）。

在本發明之目的上，所有生理上及/或病理生理上病症係包括已知受到 GHS 受體媒介之病症。

較佳地，這些生理上及/或病理生理上病症係選自“急性疲勞徵候群及手術後之肌肉損失、脂肪新生、多脂症、與年紀有關之胸腺機能的降低、年長者中與年紀有關之機

能的降低（"ARFD"）、同伴動物之老化失調症、阿滋海默氏症、厭食症（如與惡病質或老化有關）；焦慮、血壓（降低）、體重增加/減少、骨折修復（加速）、骨頭重塑刺激、惡病質及慢性疾病（如癌症或 AIDS）導致之蛋白質損失、心臟機能障礙（如與心臟瓣膜疾病、心肌梗塞、心臟肥大或充血性心臟衰竭有關者）、心肌症、軟骨生長刺激、肺部機能障礙及呼吸器依賴性相關聯之異化失調症、糖皮質素之異化副作用、老化之異化狀態、中央神經系統失調症（併合抗抑鬱劑）、慢性透析、慢性疲勞徵候群（CFS）、認知機能改善（如在癡呆症、阿滋海默氏症）、複雜骨折（如牽引骨生成術）、與移植有關之併發症、充血性心臟衰竭（單獨/併合促皮質素釋放因子拮抗劑）、Crohn 氏症及潰瘍性結腸炎、Cushing 氏徵候群、癡呆症、抑鬱症、能量平衡之短期、中期及/或長期調整、食物攝入之短期、中期及/或長期調整（刺激及/或抑制）、衰弱（如在年長人類）、胃切除術（格琳替代療法）、術後胃腸閉塞（gastric postoperative ileus）、血糖控制之改善、在長者之生長激素釋放刺激、在有壓力病患之生長激素替代法、家畜之生長促進、與 Prader-Willi 徵候群及 Turner 氏徵候群有關之生長延遲、與 Crohn 氏症有關之生長延遲、生長延遲、頭髮/指甲生長之維持、髖部骨折、飢餓、高皮質醇症、高胰島素血症（包括胰島胚細胞病）、低體溫症、具有降低之 T4/T8 細胞比之個體的免疫缺陷、對於疫苗之免疫反應改善、同伴動物之免疫

系統刺激、免疫系統刺激、免疫抑制病患之免疫抑制、炎症或發炎作用、發炎性腸道疾病、心臟之胰島素抗性、型2糖尿病病患之胰島素抗性、包括NIDDM之胰島素抗性、糖尿病、型I糖尿病、型II糖尿病、子宮內生長延遲、腸激躁症、脂失養（如經HIV誘發者）、新陳代謝恆定之維持、家畜中牛奶生產之增加、肌肉質量/強度增加、肌肉移動性改善、肌肉強度改善、在年長人類中肌肉強度/機能之維持、肌肉萎縮、肌肉骨骼之損傷（如在年長者）、Noonan氏徵候群、肥胖症及與肥胖症有關之生長延遲、造骨細胞刺激、髖臼發育不良（osteochondrodysplasias）、骨質疏鬆、誘導排卵（輔助治療）、包括生長激素缺乏之小孩的身材短小、術後腸閉塞、在重大手術/外傷後之蛋白質異化反應衰減、蛋白質激酶B活性之增強、心理社會之剝奪、肺部機能障礙及呼吸器依賴性、肺機能之改善、搏動生長激素釋放之誘發、燒傷病患之恢復（加速）及降低燒傷病患之住院、腎衰竭或生長延遲造成之腎功能不全、虛弱長者之腎臟恆定之維持、肌肉減少症、神經分裂症、感覺機能之維持（如聽覺、視覺、嗅覺及味覺）、短腸症、與慢性疾病有關之身材短小、骨骼發育異常、皮膚厚度之維持、睡眠失調症、睡眠品質之改善、血小板過低、胸腺發展之刺激、牙齒修復或生長、腫瘤細胞增生、心室機能不良或再灌注事件、與AIDS有關之消耗、與慢性肝疾病有關之消耗、與慢性阻塞性肺病（COPD）有關之消耗、與多發性硬化症或其

他神經退化失調症有關之消耗、骨折導致之消耗、羊上之羊毛生長的刺激、傷口之癒合（加速）、傷口癒合之延遲”。更佳地，這些生理上及/或病理生理上病症係選自”生長延遲、惡病質、能量平衡之短期、中期及/或長期調整；食物攝入之短期、中期及/或長期調整（刺激及/或抑制）；脂肪新生、多脂症 及/或肥胖症；體重增加及/或減少；糖尿病、型 I 糖尿病、型 II 糖尿病、腫瘤細胞增生；炎症、發炎作用、術後胃腸閉塞、術後腸閉塞及/或胃切除術（格琳替代療法）”。

在本發明之另一方面上，本發明化合物可與至少一種另外之藥理活性物質組合使用。

此另外之藥理活性物質可爲其他本發明化合物及/或其他用於治療及/或預防上述生理上及/或病理生理上病症之“適當治療藥劑”。該另外之藥理活性物質可爲 GHS 受體拮抗劑及/或 GHS 受體促動劑，視組合用途之目的而定。另外之藥理活性物質之選取及組合可由熟悉該項技藝人士根據其專業知識輕易地進行及視組合用途之目的以及所要應付之生理上及/或病理生理上病症而定。

在較佳之具體例中，本發明化合物係以藥劑的形式用於治療及/或預防上述生理上及/或病理生理上病症，其中該藥劑係包括至少一種另外之藥理活性物質。

在另一較佳具體例中，本發明化合物係以藥劑的形式用於治療及/或預防上述生理上及/或病理生理上病症，其中該藥劑係在該治療之前及/或期間及/或之後與至少一種

另外之藥理活性物質一起使用。

上述之“適當治療藥劑”包括：“GHS、抗糖尿病藥劑；抗骨質疏鬆藥劑；抗肥胖藥劑；抗發炎藥劑；抗焦慮劑；抗抑鬱劑；抗高血壓藥劑；抗血小板藥劑；抗血栓藥劑及血栓溶解藥劑；強心配糖體（cardiac glycosides）；膽固醇/脂質降低藥劑；礦物性皮質素受體拮抗劑；磷酸二酯酶抑制劑；蛋白質酪胺酸激酶抑制劑；甲狀腺模擬劑（包括甲狀腺受體拮抗劑）；同化劑；HIV 或 AIDS 治療藥劑；阿滋海默氏症及其他認知失調症之治療藥劑；睡眠失調症之治療藥劑；抗增生藥劑；抗腫瘤藥劑；抗潰瘍及胃食道逆流症藥劑；黃體素受體促動劑（"PRA"）；雌激素；睪固酮；選擇性雌激素受體調節劑；選擇性雄性素受體調節劑；副甲狀腺素；及/或雙膦酸酯（鹽）類”，以及較佳地，“適當治療藥劑”係由這些藥劑中所選取。

與本發明化合物組合使用之適當 GHS 之例子包括述於 USP 4,411,890、WO 89/07110 及 WO 89/07111 中之 GHRP-6、GHRP-1；及述於 WO 01/96300 中之 B-HT920 或生長激素釋放因子及其類似物或生長激素及其類似物或體介素（包括 IGF-1 及 IGF-2）以及 GHS。

與本發明化合物組合使用之適當抗糖尿病藥劑之例子包括雙胍類（如 metformin）、葡萄糖苷酶抑制劑（如阿卡波糖（acarbose））、胰島素（包括胰島素促分泌素或胰島素敏化劑）、meglitinides（如 repaglinide）、磺醯基脲（如 glimepiride、glyburide 及 glipizide）、雙胍/格

列苯脲組合物（如 glucovance）、thiozolidinediones（如 troglitazone、rosiglitazone 及 pioglitazone）、PPAR-α促動劑、PPAR-γ促動劑、PPAR α/γ 雙促動劑、SGLT2 抑制劑、如 USP 6,548,529 揭示之脂肪酸結合蛋白質之抑制劑（aP2）、類生糖素肽-1（GLP-1）、及二肽基肽酶 IV（DP4）抑制劑。

與本發明化合物組合使用之適當抗骨質疏鬆藥劑之例子包括 alendronate、risedronate、raloxifene、抑鈣素、非類固醇黃體素受體促動劑、RANK 配體促動劑、鈣離子感應受體拮抗劑、TRAP 抑制劑、選擇性雌激素受體調節劑（SERM）、雌激素及 AP-1 抑制劑。

與本發明化合物組合使用之適當抗肥胖藥劑之例子包括內生性大麻素受體拮抗劑，例如 CB1 受體拮抗劑，諸如尼牟娜霸（rimonabant）（1H-吡唑-3-羧醯胺，5-（4-氯苯基）-1-（2,4-二氯苯基）-4-甲基-N-1-哌啶基-，單鹽酸鹽；CAS Registry Number: 158681-13-1；SR-141716A；USP 5,624,941）、aP2 抑制劑（如 USP 6,548,529 中所揭示）、PPAR γ 拮抗劑、PPAR δ促動劑、及 orlistat。

與本發明化合物組合使用之適當抗發炎藥劑之例子包括 prednisone、dexamethasone、Enbrel、環氧合酶抑制劑（即 COX-1 及/或 COX-2 抑制劑，如 NSAIDs、阿斯匹靈、indomethacin、ibuprofen、piroxicam、Naproxen、Celebrex、Vioxx）、CTLA4-Ig 促動劑/拮抗劑、CD40 配體拮抗劑、整合素拮抗劑、α4 β7 整合素拮抗劑、細胞黏

合抑制劑、干擾素 γ 拮抗劑、ICAM-1、腫瘤壞死因子（TNF）拮抗劑（例如 infliximab、OR1384）、前列腺素合成抑制劑、budesonide、clofazimine、CNI-1493、CD4 拮抗劑（例如 priliximab）、經 p38 有絲分裂促進劑活化之蛋白質激酶抑制劑、蛋白質酪胺酸激酶（PTK）抑制劑、IKK 抑制劑、及 irritable bowel syndrome 之治療藥劑（例如，例如，zelmac 及 Maxi-K 開啓劑（opener），如 USP 6,184,231 中所揭示）。

與本發明化合物組合使用之適當抗焦慮藥劑之例子包括 diazepam、lorazepam, buspirone、oxazepam、及羥嗪帕謀（hydroxyzine pamoate）。

與本發明化合物組合使用之適當抗抑鬱藥劑之例子包括 citalopram、fluoxetine、nefazodone、sertraline、及 paroxetine。

與本發明化合物組合使用之適當抗高血壓藥劑之例子包括β交感神經阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑（L-型及 T-型；例如，diltiazem、verapamil、nifedipine、amlodipine 及 mybefradii）、利尿劑（例如，chlorothiazide、hydrochlorothiazide、flumethiazide、hydroflumethiazide、bendroflumethiazide、methylchlorothiazide、trichloromethiazide、polythiazide、benzthiazide、ethacrynic acid tricrynafen、chlorthalidone、furosemide、musolimine、bumetanide、triamtrenene、amiloride、spironolactone）、腎素抑制劑、ACE 抑制劑

(例如，captopril、zofenopril、fosinopril、enalapril、ceranopril、cilazopril、delapril、pentopril、quinapril、ramipril、lisinopril)、AT-1受體拮抗劑(例如，losartan、irbesartan、valsartan)，ET受體拮抗劑(例如，sitaxsentan、atrsentan及揭示於USP 5,612,359及6,043,265之化合物)，雙ET/AII拮抗劑(例如，揭示於WO 00/01389之化合物)，中性內肽酶(NEP)抑制劑、vasopepsidase抑制劑(雙NEP-ACE抑制劑)(例如，omapatrilat及gemopatrilat)、及硝酸鹽。

與本發明化合物組合使用之適當抗血小板藥劑之例子包括GPIIb/lIIa阻斷劑(例如，abciximab, eptifibatide, tirofiban)、P2Y12拮抗劑(例如，clopidogrel、ticlopidine、CS-747)、凝血脂素受體拮抗劑(例如，ifetroban)、阿斯匹靈、及包括或不包括阿斯匹靈之PDE-III抑制劑(例如，dipyridamole)。

與本發明化合物組合使用之適當強心配糖體之例子包括digitalis及ouabain。

與本發明化合物組合使用之適當膽固醇/脂質降低藥劑之例子包括HMG-CoA還原酶抑制劑[例如，pravastatin lovastatin、atorvastatin、simvastatin、NK-104(亦稱itavastatin或nisvastatin或nisbastatin)及ZD-4522(亦稱rosuvastatin或atavastatin或visastatin)]、鯊烯合成酶抑制劑、纖維酸類(fibrates)、膽汁酸隔離劑、ACAT抑制劑、MTP抑制劑、脂氧合酶抑制劑、膽固醇吸收抑

制劑、及膽固醇酯轉換蛋白質抑制劑（例如，CP-529414）。

與本發明化合物組合使用之適當礦物性皮質素受體拮抗劑之例子包括spironolactone及eplerinone。

與本發明化合物組合使用之適當磷酸二酯酶抑制劑之例子包括：PDE III抑制劑（如cilostazol）及PDE V抑制劑（如sildenafil）。

與本發明化合物組合使用之適當甲狀腺模擬劑之例子包括：促甲狀腺素、多甲狀腺劑（polythyroid）、KB-130015、及dronedarone。

與本發明化合物組合使用之適當同化劑之例子包括睪固酮及SARMs。

與本發明化合物組合使用之適當HIV或AIDS藥劑之例子包括因滴娜米硫酸鹽（indinavir sulfate）、薩奎娜米（saquinavir）、薩奎娜米甲磺酸鹽（saquinavir mesylate）、amprenavir、ritonavir、lopinavir、ritonavir/lopinavir組合物、lamivudine、zidovudine、lamivudine/zidovudine組合物、zalcitabine、didanosine、stavudine、及眉琪朵醇乙酸鹽（megestrol acetate）。

與本發明化合物組合使用之阿滋海默氏症及認知失調症之適當治療藥劑之例子包括donepezil、tacrine、revastigmine、5HT6、γ分泌酶抑制劑、β分泌酶抑制劑、SK通道阻斷劑、Maxi-K阻斷劑、及KCNQs阻斷劑。

與本發明化合物組合使用之睡眠失調症之適當治療藥

劑之例子包括褪黑激素類似物、褪黑激素受體拮抗劑、ML1B促動劑、及GABA/NMDA受體拮抗劑。

與本發明化合物組合使用之適當抗增生藥劑之例子包括環孢靈A（cyclosporin A）、紫杉醇、FK 506、及adriamycin。

與本發明化合物組合使用之適當抗腫瘤藥劑之例子包括紫杉醇、adriamycin、epothilones、順鉑（cisplatin）及碳鉑（carboplatin）。

與本發明化合物組合使用之適當選擇性雌激素受體調節劑之例子包括tamoxifen及Raloxifene。

與本發明化合物組合使用之適當選擇性雄性素受體調節劑之例子包括下列文獻所揭示者： Edwards, J. P.等人, Bio. Med. Chem. Let., 9, 1003-1008 (1999)及Hamann, L. G.等人, J. Med. Chem., 12, 210-212 (1999)。

與本發明化合物組合使用之適當雙膦酸酯（鹽）之例子包括MK-217（alendronate）。

上述其他藥劑當與本發明化合物組合使用時，可例如根據Physicians' Desk Reference（PDR）中所示用量或者由熟悉此項技藝人士決定。

在一較佳具體例中，本發明化合物係以藥劑型式用於治療及/或預防上述生理上及/或病理生理上病症，其中該藥劑包括爲另外之藥理活性物質之內生性大麻素受體拮抗劑，較佳爲CB1受體拮抗劑，最佳爲尼牟娜霸（rimonabant）（1H-吡唑-3-羧醯胺，5-（4-氯苯基）-1-

（2,4-二氯苯基）-4-甲基-N-1-哌啶基-，單鹽酸鹽；CAS Registry Number: 158681-13-1；SR-141716A；USP 5,624,941）及爲本發明化合物之 GHS-R 拮抗劑。

在另一較佳具體例中，本發明化合物係以藥劑型式用於治療及/或預防上述生理上及/或病理生理上病症，其中該藥劑係在該治療之前及/或治療期間及/或治療之後與至少一種另外之藥理活性物質一起使用，其中該另外之藥理活性物質爲內生性大麻素 受體拮抗劑，較佳爲 CB1 受體拮抗劑，最佳爲尼牟娜霸（rimonabant）（1H-吡唑-3-羧醯胺，5-（4-氯苯基）-1-（2,4-二氯苯基）-4-甲基-N-1-哌啶基-，單鹽酸鹽；CAS Registry Number: 158681-13-1；SR-141716A；USP 5,624,941）及爲本發明化合物之 GHS-R 拮抗劑。

本發明化合物可以已知方式投服。投服之路徑因此可爲任何可有效將活化合物傳送至適當或所欲之作用位址的路徑，例如口服或非口服，特別是局部、經皮、經肺、經直腸、陰道、經鼻或非經腸或植入的方式。口服係較佳的。

本發明化合物係轉變成可投服之型式，且在適當時，係與藥學上可接受載劑或稀釋劑混合。適當賦形劑及載劑述於，例如，Ullman's Encyclopedia of Technical Chemistry, Vol. 4, (1953), 1-39;Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 52 (1963), 918 et seq.;H. v. Czetsch-Lindenwald, "Hilfsstoffe für Pharmazie and angrenzende

Gebiete";Pharm. Ind. 2, 1961, 72 et seq.;Dr. H.P. Fiedler, „Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik and angrenzende Gebiete“, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg, 1971。

口服之藥劑型式可爲，例如，固體型式，如錠劑、膠囊、明膠膠囊、塗覆錠劑、顆粒或粉末，但亦可爲可飲用溶液之型式。本發明化合物用於口服時，可與已知習用之生理上可忍受之賦形劑及載劑組合使用，該賦形劑及載劑，例如，阿拉伯膠、澱粉、糖（如甘露糖醇）、甲基纖維素、乳糖、明膠、表面活性劑、硬脂酸鎂、環糊精、水性或非水性載劑、稀釋劑、分散劑、乳化劑、潤滑劑、防腐劑及調味劑（如香精油）。本發明化合物亦可分散於微顆粒，如奈米顆粒、組成物（composition）。

非口服可以，例如，藉由靜脈、皮下、肌肉注射無菌水性或油性溶液、懸浮液或乳液進行，或者藉由植入或油膏、乳霜或栓劑進行。適當時候亦可以持續釋放型式投服。植入物亦可包括惰性物質，如生物可降解聚合物或合成聚矽氧，例如聚矽氧橡膠。陰道投服可，例如，用陰道環進行。子宮投服可，例如，藉由隔膜或其他適當子宮內裝置進行。另外提供之經皮投服特別是經由適合此目的之調配物及/或適當劑型，例如貼片，進行。

所用劑型可在一寬廣範圍內變化，端視所治療個體之生理上及/或病理生理上病症之類型及/或嚴重性、投服模式、年紀、性別、體重及敏感性而定。本發明化合物及/

或另外之藥理活性物質之“藥理上有效量”係在熟悉該項技藝人士之能力內可決定的。投服可在單一劑量或多次分開劑量之方式進行。

適當單位劑量爲病患體重每公斤，例如，病患體重每公斤計 0.001 mg 至 100 mg 之活性成份，即至少一本發明化合物，及適當時候，至少一另外之藥理活性物質。

在另一方面，本發明係關於一藥學組成物，其包括藥學上活性量之至少一選自如下化合物之三唑化合物：**化合物 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、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、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、119、120、121、122、124、125、126、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、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 及/或化合物 190。

在另一方面，此藥學組成物可另外包括至少一藥學上可接受載劑及/或賦形劑及/或可包括至少一另外之藥理上活性物質。

在一較佳具體例中，此另外之藥理上活性物質爲內生性大麻素受體拮抗劑，較佳 CB1 受體拮抗劑，最佳爲尼牟娜霸（rimonabant）[1H-吡唑-3-羧醯胺，5-（4-氯苯基）-1-（2,4-二氯苯基）-4-甲基-N-1-哌啶基-，單鹽酸鹽]。

關於本發明之藥學組成物，至少一種上述三唑化合物之存在量爲藥理上有效量，較佳在單一劑量中，如上述之單一劑量，且較佳儘可能以口服方式進行。另外，亦可參考已經提及之本發明化合物之可能用途及投服方式而進行。

一般合成流程圖

本發明化合物可根據如下一般合成流程圖，以及熟悉該項技藝人士所知之相關公開文獻（如 WO 00/54729 及其中所述參考文獻）所述製程而加以製備。

這些反應所示範性試劑及流程示於下文及實例。除非另外說明，化合物中之各種取代基（基團）具有此處式（I）所定義之意義。

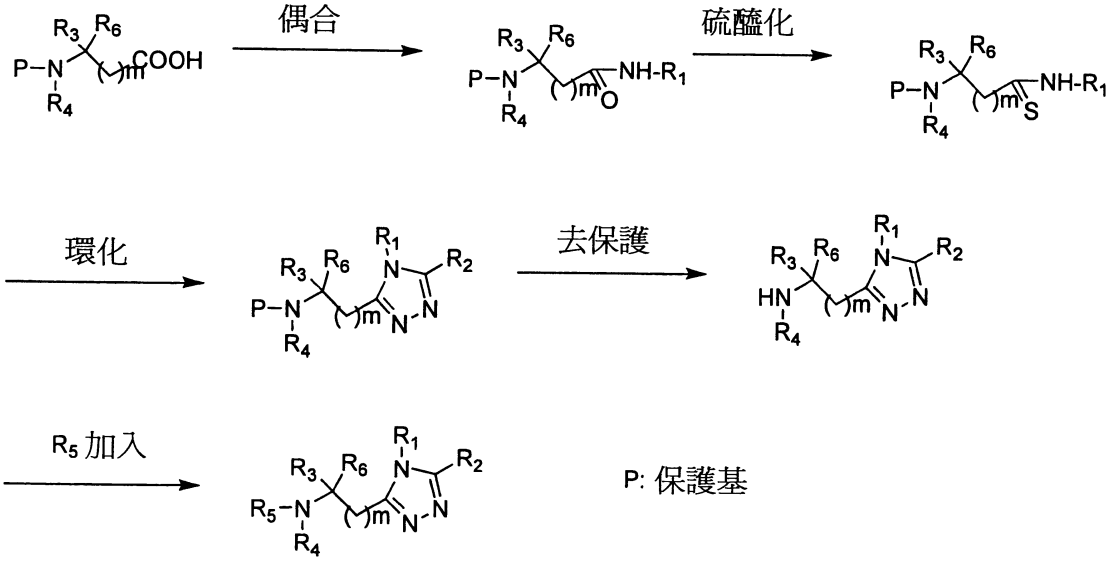
醯胺鍵之形成（肽之偶合）係在先前技藝已知之標準肽偶合製程進行的。最理想地，該反應係在如二氯甲烷

（DCM）於室溫下使用六氟磷酸-苯並三唑-1-基-氧基三（二甲基胺基）鏻（BOP）（Castro B 等人，Tetrahedron Lett. 1975, 14:1219-1222）及一鹼（例如 N-甲基-嗎啉或二異丙基乙胺）而進行之。

所形成醯胺之硫醯化（thionation）係使用 Lawesson 試劑進行的（Pons JF 等人，Tetrahedron Lett. 2000, 41: 4965-4968）。

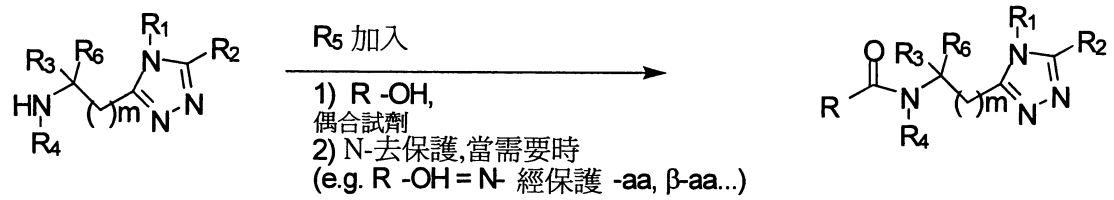
環化：將所製得硫醯胺置於 Hitosuyanagi 等人所述之條件（Hitotsuyanagi Y.等人，J. Org. Chem. 2002, 67: 3266-3271），該等條件係經由些微改變（5 當量醯肼及 1.1 當量乙酸汞（II）於乙腈中）。環化形成三唑一般在 3 小時內達成。當無法購得醯肼時，可從其酸或甲酯前驅物經由已知方法製得。

第三-丁氧基羰基（Boc）之去保護係在室溫下於酸性介質中如通常所述般進行。

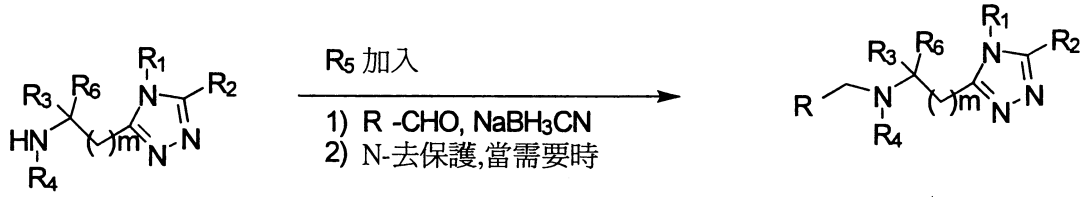


（123）

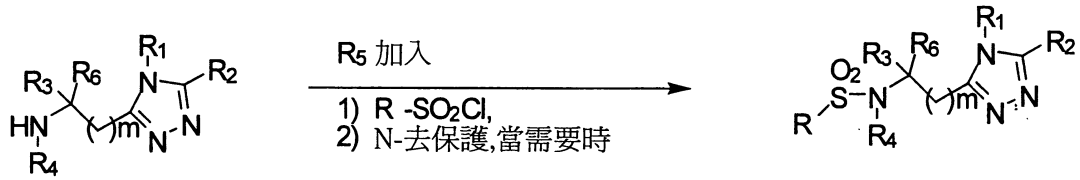
當 R5=–CO–烷基、–CO–環烷基、–CO–環烷基烷基、–CO–芳基、–CO–芳基烷基、–CO–雜芳基、–CO–雜芳基烷基、–CO–雜環基、–CO–雜環基烷基、–CO–C*(R9R10)–NH_2、–CO–CH_2–C*(R9R10)–NH_2、–CO–C*(R9R10)–CH_2–NH_2（R）：



當 R5=烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基（R）：



當 R5= 烷基–SO_2–、芳基–SO_2–、芳基烷基–SO_2–（R=烷基、芳基、芳基烷基）：



本發明化合物，特別是化合物 1 至 190，係從所畫化

學式使用 Chem Draw Ultra 8 軟體（CambridgeSoft Corporation, Cambridge, USA）命名。

所有引述之參考資料及專利的內容併入此處爲參考資料。本發明藉由下列實例更詳細解釋，但並不受到實例之限制。

【實施方式】

實例

I）本發明化合物之合成

實例 1:

（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺**（化合物 1）**

化合物 1 係從 Boc-（D）-Trp（10 毫莫耳）、（2,4-二甲氧基苯基）-甲胺、3-（1H-吲哚-3-基）丙烷醯肼及 Boc-2-胺基-2-甲基丙酸，根據該一般合成流程圖而製得，經由 HPLC 純化後之總產率爲 35%。

^{1}H NMR（400 MHz, 300°K, DMSO-d^6）：

δ 1.32（3H, s, CH_3 Aib）, 1.36（3H, s, CH_3 Aib）, 2.93（2H, m, $\underline{CH_2}$-CH_2-吲哚）, 2.97（2H, m, CH_2-$\underline{CH_2}$-吲哚）, 3.31（1H, dd, J=14.5, J=6.1, 1H CH_2 βTrp）, 3.38（1H, dd, J=14.5, J=9.1, 1H CH_2 βTrp）, 3.66（3H, s, *鄰*-OCH_3）, 3.72（3H, s, *對*-OCH_3）, 4.93（1H, d, J=16.9, 1H CH_2 *鄰,對*-二甲氧基苄基）, 5.10（1H, d, J=16.9, 1H

（125）

CH_2 *鄰,對-二甲氧基苄基*），5.23（1H, m, CαH Trp），6.31（1H, dd, J=8.5, J=1.7, H_5 *鄰,對-二甲氧基苄基*），6.45（1H, d, J=8.5, H_6 *鄰,對-二甲氧基苄基*），6.59（1H, d, J=1.7, H_3 *鄰,對-二甲氧基苄基*），6.88（1H, t, J=7.5, H_5 Trp），6.94（1H, t, J=7.5, H_5 吲哚），7.04（1H, t, H_6 Trp），7.06（1H, t, H_6 吲哚），7.08（1H, s, H_2 吲哚），7.11（1H, s, H_2 Trp），7.18（1H, d, J=7.9, H_4 Trp），7.33（3H, H_4, H_7 吲哚, H_7 Trp），8.05（2H, s, NH_2 Aib），8.95（1H, d, J=7.9, NH Trp），10.80（1H, s, NH 吲哚），10.82（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（400 MHz, DMSO-d^6）：

δ 22.4（CH_2-$\underline{C}H_2$ 吲哚），23.2（CH_3 Aib），23.3（CH_3 Aib），25.4（$\underline{C}H_2$-CH_2 吲哚），28.7（Cβ Trp），41.3（$\underline{C}H_2$- *鄰,對-二甲氧基苄基*），45.3（Cα Trp），55.2（*對-OCH_3*），55.4（*鄰-OCH_3*），56.3（Cq Aib），98.6（C_3 *鄰,對-二甲氧基苄基*），104.7（C_5 *鄰,對-二甲氧基苄基*），109.5（C_3 Trp），111.3（C_7 Trp, C_7 吲哚），112.9（C_3 吲哚），115.2（C_1 *鄰,對-二甲氧基苄基*），117.8（C_4 吲哚），117.9（C_4 Trp），118.2（C_5 Trp, C_5 吲哚），120.9（C_6 Trp, C_6 吲哚），122.4（C_2 吲哚），124.3（C_2 Trp），126.8（C_9 吲哚），126.9（C_9 Trp），127.5（C_6 *鄰,對-二甲氧基苄基*），136.0（C_8 Trp），136.2（C_8 吲哚），154.6（2Cq 三唑），157.3（C_2 *鄰,對-二甲氧基苄基*），160.4（C_4 *鄰,對-二甲氧基苄基*），

171.3（CO Aib）。

ESI-MS：實驗值：m/z 606.3 $[M+H]^+$ / 計算值：604.3 g/mol

實例 2:

（*R*）-*N*-（1-（5-苄基-4-（萘-1-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺

（化合物 4）

化合物 4 係從 Boc-（D）-Trp（10 毫莫耳）、萘-1-基-甲胺、2-苯基乙醯肼及 Boc-2-胺基-2-甲基丙酸，根據該一般合成流程圖而製得，經由 HPLC 純化後之總產率爲 42%。

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.18（3H, s, CH_3 Aib），1.24（3H, s, CH_3 Aib），3.17（1H, dd, J= 14 Hz 及 5 Hz, CH_2 βTrp），3.36（1H, dd, J= 14 及 9 Hz, CH_2 βTrp），4.05（2H, m, CH_2-苄基），4.90（1H, m, CH αTrp），5.65（1H, d, J= 18 Hz, C<u>H</u>$_2$-萘基），5.81（1H, d, J= 18 Hz, C<u>H</u>$_2$-萘基），6.12（1H, d, J_o= 7 Hz, H_2 萘基），6.38（1H, t, J_o= 7 Hz, H_5 Trp），6.47（1H, d, J_o= 8 Hz, H_4 Trp），6.85（1H, t, J_o= 8 Hz, H_6 Trp），7.03（1H, d, J_m= 2 Hz, H_2 Trp），7.05-7.12（5H, m, CHar 苄基），7.15（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），7.19（1H, d, J_o= 8 Hz, H_3 萘基），7.58（2H, m, H_6 及 H_7 萘基），7.81（1H, d, J_o= 8 Hz, H_4 萘基），7.89-8.01

（5H, m, NH_2 Aib, H_5 及 H_8 萘基），8.92（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.73（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）23.5（CH_3 Aib），23.6（CH_3 Aib），29.2（CH_2 βTrp），30.5（$\underline{C}H_2$-苄基），44.0（$\underline{C}H_2$-萘基），45.6（CH αTrp），56.6（Cq Aib），109.7（C_3 Trp），111.7（C_7 Trp），117.9（C_4 Trp），118.4（C_5 Trp），121.1（C_6 Trp），122.1（C_2 萘基），122.8（C_8 萘基），124.9（C_2 Trp），125.7（C_3 萘基），126.7（C_6 萘基），126.9（C_9 Trp），127.0（C_7 萘基），128.2（C_4 苄基），128.7-129.1（C_2, C_3, C_5 及 C_6 苄基，C_4 及 C_5 萘基），129.9（C_9 萘基），131.5（C_1 萘基），133.5（C_{10} 萘基），136.2（C_1 苄基），136.4（C_8 Trp），154.2（Cq 三唑），155.7（Cq 三唑），171.9（CO Aib）。

ESI-MS：實驗值：m/z 543.4 $[M+H]^+$ / 計算值：542.2 g/mol

實例 3：

（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（萘-1-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 5**）

化合物 5 係從 Boc-（D）-Trp（10 毫莫耳）、萘-1-基-甲胺、3-（1H-吲哚-3-基）丙烷醯肼及 Boc-2-胺基-2-甲基丙酸，根據該一般合成流程圖而製得，經由 HPLC 純

化後之總產率爲 33%。

^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）1.25（3H, s, CH_3 Aib），1.28（3H, s, CH_3 Aib），2.93（2H, m, C$\underline{H_2}$-CH_2-吲哚），3.01（2H, m, CH_2-C$\underline{H_2}$-吲哚），3.30（1H, dd, ^{3}J= 14.3 及 5.8 Hz, CH_2 βTrp），3.40（1H, dd, ^{3}J= 14.3 及 8.8 Hz, CH_2 βTrp），5.03（1H, m, CH αTrp），5.62（1H, d, J= 18.0 Hz, CH_2-萘基），5.76（1H, J= 18.0 Hz, CH_2-萘基），3.36（1H, d, J_o= 7.2 Hz, H_2 萘基），6.51（1H, t, J_o= 7.4 Hz, H_5 Trp），6.72（1H, d, J_o= 7.9 Hz, H_4 Trp），6.76（1H, t, J_o= 7.5 Hz, H_5 吲哚），6.92（1H, t, J_o= 7.5 Hz, H_6 Trp），7.0（1H, t, J_o= 7.5 Hz, H_6 吲哚），7.02（1H, d, J= 2.0 Hz, H_2 吲哚），7.09（1H, d, J= 2.0 Hz, H_2 Trp），7.13（1H, d, J_o= 7.9 Hz, H_4 吲哚），7.26（1H, J_o= 7.9 Hz, H_7 Trp），7.27（1H, t, J_o= 8.2 Hz, H_3 萘基），7.29（1H, d, H_7 吲哚），7.58-7.64（2, m, H_6及 H_7 萘基），7.88（1H, d, J_o= 8.2 Hz, H_4 萘基），7.93（1H, d, J_o= 7.9 Hz, H_8 萘基），7.98（3H, brs, NH_2 Aib），8.03（1H, d, J_o= 8.2 Hz, H_5 萘基），8.96（1H, d, J_o= 7.9 Hz, NH Trp），10.75（1H, brs, NH 吲哚），10.77（1H, brs, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）22.6（CH_2-$\underline{C}H_2$-吲哚），23.1（CH_3 Aib），23.2（CH_3 Aib），25.3（$\underline{C}H_2$-CH_2-吲哚），28.8（CH_2 βTrp），43.3（CH_2-萘基），45.3（CH αTrp），56.2（Cq Aib），

109.4（C_3 Trp），111.2（C_7 吲哚及 C_7 Trp），112.9（C_3 吲哚），117.5（C_4 Trp），117.8（C_4 吲哚），118.0（C_5 Trp），118.1（C_5 吲哚），120.7（C_6 Trp），120.8（C_6 吲哚），121.6（C_2 萘基），122.5（C_2 吲哚及 C_8 萘基），124.4（C_2 Trp），125.4（C_3 萘基），126.3（C_6 萘基），126.6（C_9 吲哚，C_9 Trp 及 C_7 萘基），127.9（C_4 萘基），128.6（C_5 萘基），129.5（C_9 萘基），131.4（C_1 萘基），133.1（C_{10} 萘基），135.9（C_8 Trp），136.1（C_8 吲哚），154.7（2 Cq 三唑），171.4（CO Aib）。

ESI-MS：實驗值：m/z 596.4 $[M+H]^+$ / 計算值：595.3 g/mol

實例 4：

（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（3-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺**（化合物 6）**

化合物 6 係從 Boc-（D）-Trp（10 毫莫耳）、（3-甲氧基苯基）-甲胺、3-（1H-吲哚-3-基）丙烷醯肼及 Boc-2-胺基-2-甲基丙酸，根據該一般合成流程圖而製得，經由 HPLC 純化後之總產率爲 25%。

^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d^6）：

δ（ppm）1.28（3H, s, CH_3 Aib），1.30（3H, s, CH_3 Aib），2.92（2H, m, $\underline{CH_2}$-CH_2-吲哚），2.98（2H, m, CH_2-$\underline{CH_2}$-吲哚），3.33（1H, dd, J=14.5, J= 6.2, 1H CH_2 βTrp），3.40

（1H, dd, J=14.5, J= 8.8, 1H CH_2 βTrp），3.66（3H, s, OCH_3），5.09（2H, m, CH_2 *間-甲氧基*苄基），5.22（1H, m, CαH Trp），6.38（1H, d, J=7.5, H_6 *間-甲氧基*苄基），6.59（1H, s, H_2 *間-甲氧基*苄基），6.86（1H, t, H_5 Trp），6.87（1H, d, H_4 *間-甲氧基*苄基），6.92（1H, t, J=7.5, H_5 吲哚），7.03（1H, t, J=7.9, H_6 Trp），7.05（1H, t, H_6 吲哚），7.07（1H, s, H_2 吲哚），7.11（1H, s, H_2 Trp），7.18（1H, t, H_5 *間-甲氧基*苄基），7.19（1H, d, H_4 Trp），7.31（1H, H_4 吲哚），7.32（2H, H_7 Trp, H_7 吲哚），8.00（2H, s, NH_2 Aib），8.96（1H, d, J=8.1, NH Trp），10.78（1H, s, NH 吲哚），10.80（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（400 MHz, DMSO-d^6）：

δ（ppm）. 22.4（$\underline{C}H_2$-CH_2. 吲哚），23.1（CH_3 Aib），23.3（CH_3 Aib），25.4（CH_2-$\underline{C}H_2$ 吲哚），28.7（C βTrp），45.3（CH_2 *間-甲氧基*苄基），45.4（Cα Trp），55.0（OCH_3），56.3（Cq Aib），109.5（C_3 Trp），111.3（C_7 Trp, C_7 吲哚），112.0（C_2 *間-甲氧基*苄基），113.0（C_4 *間-甲氧基*苄基, C_3 吲哚），117.8（C_4 Trp, C_6 *間-甲氧基*苄基），118.0（C_4 吲哚），118.2（C_5 吲哚），118.3（C_5 Trp），120.8（C_6 吲哚），120.9（C_6 Trp），122.4（C_2 吲哚），124.3（C_2 Trp），126.7（C_9 吲哚），126.9（C_9 Trp），130.0（C_5 *間-甲氧基*苄基），136.0（C_8 吲哚），136.1（C_8 Trp），137.2（C_1 *間-甲氧基*苄基），154.3

（2Cq 三唑），159.6（C_3 *間-甲氧基*苄基），171.4（CO Aib）。

ESI-MS：實驗值：m/z 576.6 $[M+H]^+$ / 計算值：575.3 g/mol

實例 5:

（*R*）-*N*-（1-（4-（3-甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺**（化合物 7）**

化合物 7 係從 Boc-（D）-Trp（10 毫莫耳）、（3-甲氧基苯基）-甲胺、2-苯基乙醯肼及 Boc-2-胺基-2-甲基丙酸，根據該一般合成流程圖而製得，經由 HPLC 純化後之總產率爲 30%。

^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d^6）：

δ（ppm）1.25（3H, s, CH_3 Aib），1.29（3H, s, CH_3 Aib），3.24（1H, dd, J=14.3, J=5.8, 1H CH_2 βTrp），3.38（1H, dd, J=14.3, J=9.1, 1H CH_2 βTrp），3.61（3H, s, *間-*OCH_3），4.04（2H, m, CH_2 苄基），5.07（1H, d, J= 17.4, 1H CH_2 *間-甲氧基*苄基），5.13（1H, d, J= 17.4, 1H CH_2 *間-甲氧基*苄基），5.14（1H, m, CαH Trp），6.32（1H, d, J=7.8, H_6 *間-甲氧基*苄基），6.40（1H, m, H_2 *間-甲氧基*苄基），6.82（1H, t, H_5 Trp），6.83（1H, d, J=7.8, H_4 *間-甲氧基*苄基），7.01（1H, t, J=8.2, H_6 Trp），7.04（1H, d, J=8.2, H_4 Trp），7.06（1H, d, J=2.0, H_2 Trp），7.12

（2H, m, H_2, H_6 苄基），7.13（1H, t, J=7.9, H_5 *間-甲氧基*苄基），7.20（1H, m, H_4 苄基），7.24（2H, m, H_3, H_5 苄基），7.29（1H, d, J=8.2, H_7 Trp），7.99（2H, s, NH_2 Aib），8.92（1H, d, J=8.2, NH Trp），10.77（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（400 MHz, DMSO-d^6）：

δ（ppm）23.0（CH_3 Aib），23.3（CH_3 Aib），28.6（Cβ Trp），30.1（CH_2 苄基），45.2（C脉 Trp），45.6（$\underline{C}H_2$-*間-甲氧基*苄基），.54.9（*間-OCH_3*），56.2（Cq Aib），109.4（C_3 Trp），111.2（C_7 Trp），111.7（C_2 *間-甲氧基*苄基），113.1（C_4 *間-甲氧基*苄基），117.9（C_4 Trp, C_6 *間-甲氧基*苄基），118.2（C_5 Trp），120.8（C_6 Trp），124.3（C_2 Trp），126.6（C_4 苄基），126.8（C_9 Trp），128.3（C_3, C_5 苄基），128.4（C_2, C_6 苄基），129.9（C_5 *間-甲氧基*苄基），135.9（C_1 苄基, C_8 Trp），137.0（C_1 *間-甲氧基*苄基 ），153.5（Cq 三唑），154.8（Cq 三唑），159.5（C_3 *間-甲氧基*苄基），171.3（CO Aib）。

ESI-MS：實驗值：m/z 523,3 $[M+H]^+$ / 計算值：522.3 g/mol

實例 6:

（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 8**）

（133）

化合物 8 係從 Boc-（D）-Trp（10 毫莫耳）、苯基甲胺、3-（1H-吲哚-3-基）丙烷醯肼及 Boc-2-胺基-2-甲基丙酸，根據該一般合成流程圖而製得，經由 HPLC 純化後之總產率爲 45%。

^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d^{6}）：

δ（ppm）1.29（3H, s, CH_3 Aib），1.30（3H, s, CH_3 Aib），2.88（2H, m, $\underline{CH_2}$-CH_2-吲哚），2.97（2H, m, CH_2-$\underline{CH_2}$-吲哚），3.37（2H, m, CH_2 βTrp），5.11（2H, s, CH_2 苄基），5.21（1H, m, CαH Trp），6.86（1H, t, J=7.4, H_5 Trp），6.88（2H, H_2, H_6 苄基），6.92（1H, t, J=7.6, H_5 吲哚），7.03（1H, t, J=7.6, H_6 Trp），7.05（2H, H_6 吲哚, H_2 吲哚），7.09（1H, d, J=1.8, H_2 Trp），7.17（1H, d, J=7.9, H_4 Trp），7.26（2H, H_3, H_5 苄基），7.27（1H, H_4 苄基），7.30（1H, H_4 吲哚），7.32（2H, H_7 Trp, H_7 吲哚），8.03（2H, brs, NH_2 Aib），8.95（1H, d, J=8.1, NH Trp），10.77（1H, s, NH 吲哚），10.81（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（400 MHz, DMSO-d^{6}）：

δ（ppm）. 22.4（CH_2-$\underline{C}H_2$ 吲哚），23.1（CH_3 Aib），23.3（CH_3 Aib），25.4（$\underline{C}H_2$-CH_2 吲哚），28.7（Cβ Trp），45.3（Cα Trp, $\underline{C}H_2$-苄基），56.3（Cq Aib），109.5（C_3 Trp），111.3（C_7 Trp, C_7 吲哚），113.0（C_3 吲哚），117.8（C_4 Trp），118.0（C_4 吲哚），118.2（C_5 吲哚），118.3（C_5 Trp），120.9（C_6 Trp, C_6 吲哚），122.4

（C_2 吲哚），124.3（C_2 Trp），125.9（C_2, C_6 苄基），126.7（C_9 吲哚），126.9（C_9 Trp），127.6（C_4 苄基），128.8（C_3, C_5 苄基），135.7（C_1 苄基），136.0（C_8 Trp），136.1（C_8 吲哚），154.3（Cq 三唑），154.5（Cq 三唑），171.4（CO Aib）。

ESI-MS：實驗值：m/z 546.3 $[M+H]^+$ / 計算值：545.3 g/mol

實例 7:

（*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 9**）

化合物 9 係從 Boc-（D）-Trp（10 毫莫耳）、苯基甲胺、4-（1*H*-吲哚-3-基）丁烷醯肼及 Boc-2-胺基-2-甲基丙酸，根據該一般合成流程圖而製得，經由 HPLC 純化後之總產率爲 38%。

^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d^6）：

δ（ppm）1.29（3H, s, CH_3 Aib），1.31（3H, s, CH_3 Aib），1.90（2H, m, CH_2-<u>CH_2</u>-CH_2-吲哚），2.61（2H, m, <u>CH_2</u>-CH_2-CH_2-吲哚），2.69（2H, m, CH_2-CH_2-<u>CH_2</u>-吲哚），3.37（2H, m, CH_2 βTrp），5.09（2H, s, CH_2 苄基），5.20（1H, m, CαH Trp），6.85（3H, m, H_2, H_6 苄基，H_5 Trp），6.94（1H, t, J=7.5, H_5 吲哚），7.01（1H, s, H_2 吲哚），7.02（1H, t, J=7.8, H_6 Trp），7.05（1H, t, J=8, H_6 吲

啉），7.08（1H, d, J=2.0, H_2 Trp），7.14（1H, d, J=8.0, H_4 Trp），7.25（3H, m, H_3, H_4, H_5 苄基），7.31（1H, d, J=8.0, H_7 Trp），7.32（1H, d, J=8.0, H_7 吲啉），7.42（1H, d, J=7.8, H_4 吲啉），8.03（2H, s, NH_2 Aib），8.95（1H, d, J=8.1, NH Trp），10.73（1H, s, NH 吲啉），10.80（1H, d, J=2.0, NH 吲啉 Trp）。

^{13}C NMR（400 MHz, DMSO-d^6）：

δ（ppm）. 23.1（CH_3 Aib），23.3（CH_3 Aib），23.8（$\underline{C}H_2$-CH_2-CH_2-吲啉），24.1（CH_2-CH_2-$\underline{C}H_2$-吲啉），27.2（CH_2-$\underline{C}H_2$-CH_2-吲啉），28.7（Cβ Trp），45.4（Cα Trp），45.5（CH_2 苄基），56.3（Cq Aib），109.4（C_3 Trp），111.3（C_7 Trp, C_7 吲啉），113.6（C_3 吲啉），117.8（C_4 Trp），118.0（C_5 吲啉），118.2（C_4 吲啉），118.3（C_5 Trp），120.8（C_6 吲啉, C_6 Trp），122.2（C_2 吲啉），124.3（C_2 Trp），125.9（C_2, C_6 苄基），126.8（C_9 Trp），127.0（C_9 吲啉），127.7（C_4 苄基），128.7（C_3, C_5 苄基），135.5（C_1 苄基），136.0（C_8 Trp），136.2（C_8 吲啉），154.3（Cq 三唑），154.7（Cq 三唑），171.4（CO Aib）。

ESI-MS：實驗值：m/z 560.4 $[M+H]^+$ / 計算值：559.3 g/mol

實例 8：

（*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲啉-3-基）丙基）-4-（3-甲

氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 10**）

化合物 10 係從 Boc-（D）-Trp（10 毫莫耳）、（3-甲氧基苯基）-甲胺、4-（1*H*-吲哚-3-基）丁烷醯肼及 Boc-2-胺基-2-甲基丙酸，根據該一般合成流程圖而製得，經由 HPLC 純化後之總產率爲 25%。

^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d^{6}）：

δ（ppm）. 1.27（3H, s, CH_3 Aib）, 1.30（3H, s, CH_3 Aib）, 1.92（2H, m, CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2-吲哚）, 2.62（2H, m, $\underline{CH_2}$-CH_2-CH_2-吲哚）, 2.68（2H, m, CH_2-CH_2-$\underline{CH_2}$-吲哚）, 3.24（1H, dd, J=14.5, J=5.8, 1H CH_2 βTrp）, 3.39（1H, dd, J=14.5, J=9.0, 1H CH_2 βTrp）, 3.66（3H, s, *間-OCH_3*）, 5.07（2H, s, CH_2 *間-甲氧基*苄基）, 5.18（1H, m, CαH Trp）, 6.35（1H, d, J=7.5, H_6 *間-甲氧基*苄基）, 6.54（1H, bs, H_2 *間-甲氧基*苄基）, 6.84（1H, t, J=7.5, H_5 Trp）, 6.87（1H, dd, J=8.0, J=2.1, H_4 *間-甲氧基*苄基）, 6.94（1H, t, J=7.3, H_5 吲哚）, 7.02（1H, t, H_6 Trp）, 7.02（1H, s, H_2 吲哚）, 7.05（1H, t, J=7.8, H_6 吲哚）, 7.08（1H, d, J=2.1, H_2 Trp）, 7.13（1H, d, J=8.1, H_4 Trp）, 7.17（1H, t, J=8.1, H_5 *間-甲氧基*苄基）, 7.30（1H, d, H_7 Trp）, 7.32（1H, d, J=8, H_7 吲哚）, 7.42（1H, d, J=7.6, H_4 吲哚）, 7.98（2H, s, NH_2 Aib）, 8.93（1H, d, J=8.2, NH Trp）, 10.71（1H, s, NH 吲哚）, 10.77（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

（137）

^{13}C NMR（400 MHz, DMSO-d^6）：

δ（ppm）：23.1（CH_3 Aib），23.3（CH_3 Aib），23.9（$\underline{C}H_2$-CH_2-CH_2-吲哚），24.3（CH_2-CH_2-$\underline{C}H_2$-吲哚），27.4（CH_2-$\underline{C}H_2$-CH_2 吲哚），28.8（Cβ Trp），45.2（$\underline{C}H_2$-*間-甲氧基*苄基），45.4（Cα Trp），55.1（*間-*OCH_3），56.3（Cq Aib），109.5（C_3 Trp），111.3（C_7 Trp，C_7 吲哚），111.8（C_2 *間-甲氧基*苄基），113.0（C_4 *間-甲氧基*苄基），113.8（C_3 吲哚），117.8（C_6 *間-甲氧基*苄基），117.9（C_4 Trp），118.1（C_5 吲哚），118.2（C_5 Trp，C_4 吲哚），120.8（C_6 Trp），120.9（C_6 吲哚），122.2（C_2 吲哚），124.3（C_2 Trp），126.8（C_9 Trp），127.0（C_9 吲哚），130.0（C_5 *間-甲氧基*苄基），136.0（C_8 Trp），136.2（C_8 吲哚），137.4（C_1 *間-甲氧基*苄基），154.3（Cq 三唑），154.6（Cq 三唑），159.7（C_3 *間-甲氧基*苄基），171.4（CO Aib）。

ESI-MS：實驗值：m/z 590.3 $[M+H]^+$ / 計算值：589.3 g/mol

實例 9：

（*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-（萘-1-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 11**）

化合物 11 係從 Boc-（D）-Trp（10 毫莫耳）、萘-1-基甲胺、4-（1*H*-吲哚-3-基）丁烷醯肼及 Boc-2-胺基-2-甲

基丙酸，根據該一般合成流程圖而製得，經由 HPLC 純化後之總產率爲 22%。

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）1.20（3H, s, CH_3 Aib），1.25（3H, s, CH_3 Aib），1.93（2H, m, CH_2-CH_2-CH_2-吲哚），2.66（4H, m, CH_2-CH_2-CH_2-吲哚），3.25（1H, dd, J= 14 Hz 及 5 Hz, CH_2 βTrp），3.40（1H, dd, J= 14 Hz 及 9 Hz, CH_2 βTrp），4.95（1H, m, CH αTrp），5.66（1H, d, J= 18 Hz, CH_2-萘基），5.81（1H, d, J= 18 Hz, CH_2-萘基），6.37（1H, d, J_o= 7 Hz, H_2 萘基），6.43（1H, t, J_o= 7 Hz, H_5 Trp），6.59（1H, d, J_o= 8 Hz, H_4 Trp），6.86（3H, m, H_5 及 H_6 吲哚，H_6 Trp），6.95（1H, d, J= 2 Hz, H_2 吲哚），7.00（1H, d, J_o= 8 Hz, H_4 吲哚），7.06（1H, d, J= 2 Hz, H_2 Trp），7.20-7.33（4H, m, H_4 及 H_7 吲哚，H_7 Trp, H_3 萘基），7.60（2H, m, H_6 及 H_7 萘基），7.87（1H, d, J_o= 8 Hz, H_4 萘基），7.99（5H, m, NH_2 Aib, H_5 及 H_8 萘基），8.95（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.70（1H, s, NH 吲哚），10.77（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）23.5（CH_3 Aib），23.6（CH_3 Aib），24.1（CH_2-CH_2-CH_2-吲哚），24.5（CH_2-CH_2-CH_2-吲哚），27.6（CH_2-CH_2-CH_2-吲哚），29.1（CH_2 βTrp），44.1（CH_2-萘基），45.7（CH αTrp），56.7（Cq Aib），109.7（C_3 Trp），111.7（C_7 吲哚及 C_7 Trp），113.9（C_3 吲哚），117.9

（C_4 Trp），118.5（C_4 吲哚，C_5 Trp），118.6（C_5 吲哚），121.1（C_6 Trp），121.2（C_6 吲哚），122.1（C_2 萘基），122.7（C_2 吲哚），122.9（C_8 萘基），125.0（C_2 Trp），125.9（C_3 萘基），126.8（C_6 萘基），127.0（C_9 吲哚），127.1（C_7 萘基），127.4（C_9 Trp），128.5（C_4 萘基），129.2（C_5 萘基），129.9（C_9 萘基），131.6（C_1 萘基），133.6（C_{10} 萘基），136.4（C_8 Trp），136.7（C_8 吲哚），155.4（Cqs 三唑），171.9（CO Aib）。

ESI-MS：實驗值：m/z 610.3 $[M+H]^+$ / 計算值：609.3 g/mol

實例 10:

（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 12**）

化合物 12 係從 Boc-（D）-Trp（10 毫莫耳）、（4-甲氧基苯基）-甲胺、3-（1H-吲哚-3-基）丙烷醯肼及 Boc-2-胺基-2-甲基丙酸，根據該一般合成流程圖而製得，經由 HPLC 純化後之總產率爲 28%。

^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d^6）：

δ（ppm）1.30（3H, s, CH_3 Aib），1.33（3H, s, CH_3 Aib），2.91（2H, m, $\underline{CH_2}$-CH_2-吲哚），2.97（2H, m, CH_2-$\underline{CH_2}$-吲哚），3.37（2H, d, CH_2 βTrp），3.71（3H, s, OCH_3），5.02（2H, s, CH_2 *對-甲氧基*苄基），5.23（1H, m, CαH

Trp），6.78（4H, m, CHar *對-甲氧基*苄基），6.87（1H, t, J=7.5, H_5 Trp），6.93（1H, t, J=7.5, H_5 吲哚），7.03（1H, t, H_6 Trp），7.05（1H, t, H_6 吲哚），7.07（1H, s, H_2 吲哚），7.09（1H, s, H_2 Trp），7.21（1H, d, J=8, H_4 Trp），7.32（3H, H_4 吲哚，H_7 Trp, H_7 吲哚），8.02（2H, s, NH_2 Aib），8.97（1H, d, J=8.1, NH Trp），10.77（1H, s, NH 吲哚），10.80（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（400 MHz,DMSO-d^6）：

δ（ppm）. 22.4（CH_2-$\underline{C}H_2$ 吲哚），23.1（CH_3 Aib），23.4（CH_3 Aib），25.5（$\underline{C}H_2$-CH_2. 吲哚），28.9（Cβ Trp），.44.9（CH_2 *對-甲氧基*苄基），45.3（Cα Trp），55.0（OCH_3），56.3（Cq Aib），109.5（C_3 Trp），111.3（C_7 Trp, C_7 吲哚），113.0（C_3 吲哚），114.1（C_3, C_5 *對-甲氧基*苄基），117.9（C_4 Trp），118.0（C_4 吲哚），118.2（C_5 吲哚），118.3（C_5 Trp），120.9（C_6 吲哚，C_6 Trp），122.0（C_2 吲哚），124.4（C_2 Trp），126.7（C_9 吲哚），126.9（C_9 Trp），127.3（C_2, C_6 *對-甲氧基*苄基），127.4（C_1 *對-甲氧基*苄基），135.9（C_8 Trp），136.1（C_8 吲哚），154.2（Cq 三唑），154.5（Cq 三唑），158.4 C_4 *對-甲氧基*苄基），171.4（CO Aib）。

ESI-MS：實驗值：m/z 576.3 $[M+H]^+$ / 計算值：575.3 g/mol

實例 11:

（141）

（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 13**）

化合物 13 係從 Boc-（D）-Trp（10 毫莫耳）、（4-甲氧基苯基）-甲胺、2-苯基乙醯肼及 Boc-2-胺基-2-甲基丙酸，根據該一般合成流程圖而製得，經由 HPLC 純化後之總產率爲 37%。

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）1.24（3H, s, CH_3 Aib），1.28（3H, s, CH_3 Aib），3.26（1H, dd, ^{3}J= 14 Hz 及 6 Hz, CH_2 βTrp），3.31（1H, dd, ^{3}J= 14 Hz 及 9 Hz, CH_2 βTrp），3.67（3H, s, OCH_3），3.99（2H, s, CH_2-苄基），4.99（2H, s, C<u>H</u>$_2$-*對-甲氧基*苄基），5.12（1H, m, CH αTrp），6.67（4H, m, CHar *對-甲氧基*苄基），6.80（1H, t, J_o= 8 Hz, H_5 Trp），6.98（1H, t, J_o= 8 Hz, H_6 Trp），7.02-7.06（4H, m, H_2 及 H_6 苄基，H_2 及 H_4 Trp），7.12-7.25（3H, m, H_3, H_4 及 H_5 苄基），7.26（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），8.01（3H, brs, NH_2 Aib），8.92（1H, d, J= 8 Hz, NH Trp），10.77（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）23.5（CH_3 Aib），23.7（CH_3 Aib），29.1（CH_2 βTrp），30.6（<u>C</u>H$_2$-苄基），45.7（<u>C</u>H$_2$- *對-甲氧基*苄基），45.7（CH αTrp），55.5（OCH_3），56.7（Cq Aib），109.8（C_3 Trp），111.7（C_7 Trp），114.5（C_3 及 C_5 *對-甲氧基*

苄基），118.3（C_4 Trp），118.7（C_5 Trp），121.3（C_6 Trp），124.8（C_2 Trp），127.1（C_2 及 C_6 苄基），127.3（C_9 Trp），127.6（C_1 *對-甲氧基*苄基），127.8（C_2 及 C_6 *對-甲氧基*苄基），128.8（C_3，C_4 及 C_5 *對-甲氧基*苄基），136.3（C_1 苄基），136.4（C_8 Trp），153.8（Cq 三唑），155.2（Cq 三唑），159.1（C_4 *對-甲氧基*苄基），171.9（CO Aib）。

ESI-MS：實驗值：m/z 524.1 $[M+H]^+$ / 計算值：522.3 g/mol

實例 12:

（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-己基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 15**）

化合物 15 係從 Boc-（D）-Trp（10 毫莫耳）、己烷-1-胺、3-（1H-吲哚-3-基）丙烷醯肼及 Boc-2-胺基-2-甲基丙酸，根據該一般合成流程圖而製得，經由 HPLC 純化後之總產率爲 28%。

^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d^6）：

δ（ppm）0.77（3H, t, J=7.2（CH_2）$_5$-$\underline{CH_3}$），1.01（4H, m, $2CH_2$），1.11（2H, m, $\underline{CH_2}$-CH_3），1.14（1H, m, 1H N-CH_2-$\underline{CH_2}$），1.33（1H, m, 1H N-CH_2-$\underline{CH_2}$），1.40（3H, s, CH_3 Aib），1.42（3H, s, CH_3 Aib），3.05（2H, m, $\underline{CH_2}$-CH_2-吲哚），3.10（2H, m, CH_2-$\underline{CH_2}$-吲哚），3.37（1H, dd,

J=14.2, J= 7.6, 1H CH_2 βTrp），3.44（1H, dd, J=14.2, J= 7.6, 1H CH_2 βTrp），3.58（1H, m, 1H N-CH_2），3.71（1H, m, 1H N-CH_2），5.21（1H, m, CαH Trp），6.96（1H, H_5 Trp），6.97（1H, H_5 吲哚），7.06（2H, H_6 Trp, H_6 吲哚），7.09（1H, s, H_2 Trp），7.13（1H, s, H_2 吲哚），7.34（2H, H_7 Trp, H_7 吲哚），7.48（1H, d, H_4 吲哚），7.50（1H, H_4 Trp），8.14（2H, s, NH_2 Aib），9.08（1H, d, J=7.8, NH Trp），10.84（1H, s, NH 吲哚），10.88（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（400 MHz, DMSO-d^6）：

δ（ppm）. 13.7（CH_2）$_5$-$\underline{CH_3}$），21.7（$\underline{CH_2}$-CH_3），22.4（CH_2-$\underline{CH}$吲哚），23.1（CH_3 Aib），23.3（CH_3 Aib），25.1（$\underline{CH_2}$-CH吲哚），25.5（CH_3-CH_2-CH_2-$\underline{CH_2}$），29.1（Cβ Trp），29.3（N-CH_2-$\underline{CH_2}$），30.4（CH_3-CH_2-$\underline{CH_2}$），42.6（N-$\underline{CH_2}$-CH_2），45.6（Cα Trp），56.3（Cq Aib），109.2（C_3 Trp），111.4-111.5（C_7 Trp, C_7 吲哚），112.8（C_3 吲哚），117.7（C_4 Trp），118.0（C_5 吲哚），118.2（C_4 吲哚），118.4（C_5 Trp），120.9（C_6 吲哚, C_6 Trp），122.6（C_2 吲哚），124.3（C_2 Trp），126.8（C_9 Trp），126.9（C_9 吲哚），136.0（C_8 Trp），136.2（C_8 吲哚），154.0（Cq 三唑），154.1（Cq 三唑），171.4（CO Aib）。

ESI-MS：實驗值：m/z 540.3 $[M+H]^+$ / 計算值：539.3 g/mol

實例 13:

(*S*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺**(化合物 18)**

化合物 18 係從 Boc-(L)-Trp(10 毫莫耳)、(2,4-二甲氧基苯基)-甲胺、3-(1H-吲哚-3-基)丙烷醯肼及 Boc-2-胺基-2-甲基丙酸,根據該一般合成流程圖而製得,經由 HPLC 純化後之總產率爲 30%。

^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K):

δ(ppm) 1.27(3H, s, CH_3 Aib), 1.31(3H, s, CH_3 Aib), 2.89(2H, m, $C\underline{H}_2CH_2$-吲哚), 2.93(2H, m, $CH_2C\underline{H}_2$-吲哚), 3.27(2H, m, CH_2 βTrp), 3.62(3H, s, *鄰-OCH_3*), 3.68(3H, s, *對-OCH_3*), 4.89(1H, d, ^{3}J= 17Hz, CH_2-*鄰,對-二甲氧基苄基*), 5.06(1H, d, ^{3}J= 17Hz, CH_2-*鄰,對-二甲氧基苄基*), 5.18(1H, m, CH αTrp), 6.27(1H, dd, J_o= 8Hz 及 J_p= 2Hz, H_5 *鄰,對-二甲氧基苄基*), 6.40(1H, d, 8Hz, H_6 *鄰,對-二甲氧基苄基*), 6.56(1H, d, J_p= 2Hz, H_3 *鄰,對-二甲氧基苄基*), 6.83(1H, t, J_o= 7Hz, H_5 Trp), 6.90(1H, t, J_o= 7 Hz, H_5 吲哚), 7.02(1H, t, H_6 Trp), 7.04(1H, t, H_6 吲哚), 7.07(1H s, H_2 吲哚), 7.08(1H, s, H_2 Trp), 7.12(1H, d, J_o= 8 Hz, H_4 Trp), 7.29(3H, H_4 及 H_7 吲哚, H_7 Trp), 8.00(3H, brs, NH_2 Aib), 8.93(1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺), 10.76(1H, s,

NH 吲哚），10.79（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）22.9（$CH_2\underline{C}H_2$-吲哚），23.6（CH_3 Aib），23.7（CH_3 Aib），25.8（$\underline{C}H_2CH_2$-吲哚），29.2（CH_2 βTrp），41.4（$\underline{C}H_2$-*鄰,對*-二甲氧基苄基），45.7（CαTrp），55.7（*對*-OCH_3），55.9（*鄰*-OCH_3），56.7（Cq Aib），99.0（C_3 *鄰,對*-二甲氧基苄基），105.1（C_5 *鄰,對*-二甲氧基苄基），109.9（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp, C_7 吲哚），113.4（C_3 吲哚），115.6（C_1 *鄰,對*-二甲氧基苄基），118.3（C_4 吲哚），118.4（C_4 Trp），118.6（C_5 Trp, C_5 吲哚），121.3（C_6 Trp, C_6 吲哚），122.6（C_2 吲哚），124.4（C_2 Trp），127.2（C_9 吲哚），127.3（C_9 Trp），128.0（C_6 *鄰,對*-二甲氧基苄基），136.4（C_8 Trp），136.6（C_8 吲哚），155.0（2 Cq 三唑），157.7（C_2 *鄰,對*-二甲氧基苄基），160.9（C_4 *鄰,對*-二甲氧基苄基），171.6（CO Aib）。

ESI-MS：實驗值：m/z 606.2 $[M+H]^+$ / 計算值：605.3 g/mol

實例 14:

（*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 23**）

化合物 23 係從 Boc-（D）-Trp（10 毫莫耳）、（4-

甲氧基苯基）-甲胺、4-（1*H*-吲哚-3-基）丁烷醯肼及Boc-2-胺基-2-甲基丙酸，根據該一般合成流程圖而製得，經由HPLC純化後之總產率爲25%。

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）1.27（3H, s, CH_3 Aib），1.30（3H, s, CH_3 Aib），1.84（2H, m, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$-吲哚），2.58（2H, m, $C\underline{H_2}CH_2CH_2$-吲哚），2.65（2H, m, $CH_2CH_2C\underline{H_2}$-吲哚），3.34（2H, d, ^{3}J= 7 Hz, CH_2 βTrp），3.67（3H, s, OCH_3），4.96（2H, s, CH_2-*對-甲氧基*苄基），5.19（1H, m, CH αTrp），6.71（4H, s, CH ar *對-甲氧基*苄基），6.89（1H, t, J_o=7 Hz, H_5 Trp），6.92（1H, t, J_o=7 Hz, H_5 吲哚），7.02（1H, s, H_2 吲哚），7.05（1H, s, H_2 Trp），7.14（1H, d, J_o= 8 Hz, H_4 Trp），7.33（3H, H_4 吲哚, H_7 Trp, H_7 吲哚），8.02（3H, brs, NH_2 Aib），7.90（1H, d, J= 8 Hz, NH醯胺），10.73（1H, s, NH 吲哚），10.79（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）23.6（CH_3 Aib），23.8（CH_3 Aib），24.3（$CH_2CH_2\underline{C}H_2$-吲哚），24.8（$CH_2\underline{C}H_2CH_2$-吲哚），27.7（$\underline{C}H_2CH_2CH_2$-吲哚），29.1（Cβ Trp），45.5（N-$\underline{C}H_2$-*對-甲氧基*苄基），45.8（Cα Trp），55.5（OCH_3），56.8（Cq Aib），109.8（C_3 Trp），111.7（C_7 Trp, C_7 吲哚），114.0（C_3 吲哚），114.5（C_3, C_5 *對-甲氧基*苄基），118.3（C_4 吲哚, C_4 Trp），118.5（C_5 吲哚），118.8（C_5

Trp），121.3（C_6 吲哚，C_6 Trp），127.3（C_9 吲哚），127.4（C_9 Trp），127.6（C_1 *對-甲氧基*苄基），127.9（C_2, C_6 *對-甲氧基*苄基，C_2 Trp，C_2 吲哚），136.1（C_8 吲哚），136.4（C_8 Trp），154.7（Cq 三唑），155.1（Cq 三唑），159.2（C_4 *對-甲氧基*苄基），171.9（CO Aib）。ESI-MS：實驗值：m/z 590.0 $[M+H]^+$ / 計算值：589.3 g/mol

實例 15:

（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2-甲氧基）苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 25**）

化合物 25 係從 Boc-（D）-Trp（10 毫莫耳）、（2-甲氧基苯基）-甲胺、3-（1H-吲哚-3-基）丙烷醯肼及 Boc-2-胺基-2-甲基丙酸，根據該一般合成流程圖而製得，經由 HPLC 純化後之總產率爲 28%。

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.27（3H, s, CH_3 Aib），1.29（3H, s, CH_3 Aib），2.90（2H, m, C<u>H</u>$_2$-CH_2-吲哚），2.96（2H, m, CH_2-C<u>H</u>$_2$-吲哚），3.29（2H, m, CH_2 βTrp），3.65（3H, s, OCH_3），5.09（3H, m, C<u>H</u>$_2$-*鄰-甲氧基*苄基及 CH αTrp），6.49（1H, d, J_o= 8 Hz, H_3 *鄰-甲氧基*苄基），6.76（1H, t, J_o= 8 Hz, H_5 Trp），6.81（1H, t, J_o= 8 Hz, H_5 吲哚），6.89（1H, t, J_o= 7 Hz, H_6 Trp），6.96（1H, t, J_o= 8 Hz, H_6 吲哚），

6.98（1H, s, H_2 吲哚），7.02（3H, m, H_4, H_5及 H_6 *鄰*-甲氧基苄基），7.07（1H, d, J_o= 6 Hz, H_4 Trp），7.18（1H, m, H_4 吲哚），7.29（2H, m, H_7 吲哚及 H_7 Trp），8.07（3H, brs, NH_2 Aib），8.97（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.80（1H, s, NH 吲哚），10.82（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）22.8（$\underline{C}H_2$-CH_2-吲哚），23.6（CH_3 Aib），23.7（CH_3 Aib），25.8（CH_2-$\underline{C}H_2$-吲哚），29.1（CH_2 βTrp），42.3（$\underline{C}H_2$-*鄰*-*甲氧基*苄基），45.7（CH α Trp），55.8（OCH_3），56.7（Cq Aib），109.8（C_3 Trp），111.5（C_3 *鄰*-*甲氧基*苄基），111.8（C_7 吲哚及 C_7 Trp），113.2（C_3 吲哚），118.2（C_4 Trp），118.4（C_4 吲哚），118.7（C_5 吲哚及 C_5 Trp），121.0（C_6 吲哚），121.3（C_6 Trp），121.4（C_5 *鄰*-*甲氧基*苄基），123.0（C_2 吲哚及 C_2 Trp），123.3（C_1 *鄰*-*甲氧基*苄基），127.0（C_4 *鄰*-*甲氧基*苄基），127.1（C_9 吲哚），127.3（C_9 Trp），129.8（C_6 *鄰*-*甲氧基*苄基），136.4（C_8 吲哚），136.6（C_8 Trp），155.2（Cq 三唑），171.9（CO Aib）。

ESI-MS：實驗值：m/z 576.1 $[M+H]^+$ / 計算值：575.3 g/mol

根據該一般合成流程圖所合成之進一步示範具體例之數據述於下文（請亦參考**表 1**）：

（*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 3**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）1.32（s, 3H, CH_3 Aib），1.37（s, 3H, CH_3 Aib），1.86（2H, m, CH_2-C$\underline{H_2}$-CH_2-吲哚），2.38（2H, m, C$\underline{H_2}$-CH_2-CH_2-吲哚），2.65（4H, m, CH_2-CH_2-C$\underline{H_2}$-吲哚及 CH_2-C$\underline{H_2}$-苯基），3.38（2H, m, C$\underline{H_2}$-CH_2-苯基），3.74（1H, m, CH_2 βTrp），3.92（1H, m, CH_2 βTrp），5.23（1H, m, CH αTrp），6.78（2H, m, H_5 吲哚及 H_5 Trp），6.93（1H, t, J_o= 8 Hz, H_6 Trp），7.01（3H, m, H_6 吲哚，H_2及 H_6 苯基），7.05（1H, d, J= 2 Hz, H_2 Trp），7.08（1H, d, J= 2 Hz, H_2 吲哚），7.15（3H, m, H_3, H_4及 H_5 苯基），7.29（1H, d, J_o= 8 Hz, H_4 Trp），7.31（1H, d, Jo= 8 Hz, H_7 Trp），7.44（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 吲哚），7.46（1H, d, J_o= 8 Hz, H_4 吲哚），8.06（3H, brs, NH_2 Aib），9.05（1H, d, 8 Hz, NH 醯胺），10.76（1H, s, NH 吲哚），10.85（1H, d, J= 2 Hz, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）23.5（CH_3 Aib），23.6（C$\underline{H_2}$-CH_2-CH_2-吲哚），23.9（CH_3 Aib），24.5（CH_2-CH_2-C$\underline{H_2}$-吲哚），27.3（CH_2-C$\underline{H_2}$-CH_2-吲哚），29.4（CH_2 βTrp），35.7（CH_2-C$\underline{H_2}$-苯基），44.5（C$\underline{H_2}$-CH_2-苯基），46.1（CH αTrp），56.8（Cq Aib），109.6（C_3 Trp），111.8（C_7 吲哚），

（150）

111.9（C_7 吲哚），113.9（C_3 吲哚），118.3（C_4 Trp），118.6（C_5 吲哚），118.7（C_4 吲哚），118.9（C_5 Trp），121.3（C_6 Trp），121.4（C_6 吲哚），122.8（C_2 吲哚及 C_2 Trp），127.1（C_4 苯基），127.3（C_9 Trp），127.5（C_9 吲哚），128.8（C_2 及 C_6 苯基），129.1（C_3 及 C_5 苯基），136.5（C_1 苯基），136.8（C_8 Trp），137.2（C_8 吲哚），154.7（Cq 三唑），172.0（CO Aib）。

（*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-己基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 16**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）0.74（3H, t, J= 6 Hz, C<u>H</u>$_3$-CH$_2$-CH$_2$-CH$_2$-CH$_2$-CH$_2$），0.95（4H, brs, CH$_3$-CH$_2$-C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$-CH$_2$-CH$_2$），1.06（3H, m, CH$_3$-C<u>H</u>$_2$-CH$_2$-CH$_2$-CH$_2$-CH$_2$ 及 1H N-CH$_2$-C<u>H</u>$_2$），1.38（7H, s, CH$_3$ Aib 及 1H N-CH$_2$-C<u>H</u>$_2$），1.97（2H, m, CH$_2$-C<u>H</u>$_2$-CH$_2$-吲哚），2.71（4H, m, C<u>H</u>$_2$-CH$_2$-C<u>H</u>$_2$-吲哚），3.37（2H, m, CH$_2$ βTrp），3.56（2H, m, N-C<u>H</u>$_2$），5.15（1H, m, CH αTrp），6.91（2H, m, H_5 吲哚及 H_5 Trp），7.00（2H, m, H_6 吲哚及 H_6 Trp），7.07（2H, s, H_2 吲哚及 H_2 Trp），7.29（2H, d, J_o= 8 Hz, H_7 吲哚及 H_7 Trp），7.45（2H, d, Jo= 7 Hz, H_4 吲哚及 H_4 Trp），8.15（3H, brs, NH$_2$ Aib），9.10（1H, d, J= 6 Hz, NH 醯胺），10.77（1H, s, NH 吲哚），10.85（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

（151）

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）14.2（$\underline{C}H_3$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2），22.2（CH_3-$\underline{C}H_2$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2 及 CH_2-CH_2-$\underline{C}H_2$-吲哚），23.6（CH_3 Aib），23.7（CH_3 Aib），24.5（$\underline{C}H_2$-CH_2-CH_2-吲哚），25.9（CH_3-CH_2-CH_2-$\underline{C}H_2$-CH_2-CH_2），27.5（CH_2 βTrp 及 CH_2-$\underline{C}H_2$-CH_2-吲哚），29.7（N-CH_2-$\underline{C}H_2$），30.8（CH_3-CH_2-$\underline{C}H_2$-CH_2-CH_2-CH_2），43.2（N-$\underline{C}H_2$），46.1（CH αTrp），56.8（Cq Aib），109.5（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp），111.9（C_7 吲哚），113.9（C_3 吲哚），118.1（C_4 Trp），118.5（C_5 吲哚），118.6（C_4 吲哚），118.9（C_5 Trp），121.3（C_6 吲哚及 C_6 Trp），122.8（C_2 吲哚及 C_2 Trp），127.3（C_9 Trp），127.4（C_9 吲哚），136.5（C_8 Trp），136.8（C_8 吲哚），154.7（Cq 三唑），172.0（CO Aib）。

（*R*）-*N*-（1-（4,5-雙（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 17**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.30（3H, s, CH_3 Aib），1.37（3H, s, CH_3 Aib），2.50（2H, m, N-CH_2-$C\underline{H_2}$-吲哚），2.68（2H, t, J_o= 8 Hz, C-CH_2-$C\underline{H_2}$-吲哚），2.91（2H, t, J_o= 8 Hz, C-CH_2-$C\underline{H_2}$-吲哚），3.34（2H, m, N-$C\underline{H_2}$-CH_2-吲哚），3.93（2H, m, CH_2 βTrp），5.25（1H, m, CH αTrp），6.72-6.94（4H, m, H_5

及 H_6 Trp，來自 C-CH_2-CH_2-吲哚之 H_5 吲哚及來自 N-CH_2-CH_2-吲哚之 H_5 吲哚），6.98-7.04（4H，m，H_2 Trp，來自 C-CH_2-CH_2-吲哚之 H_6 吲哚，H_2 及來自 N-CH_2-CH_2-吲哚之 H_6 吲哚），7.11（1H，s，來自 C-CH_2-CH_2-吲哚之 H_2 吲哚 ），7.19（1H，d，J_o= 8 Hz，來自 N-CH_2-CH_2-吲哚之 H_4 吲哚），7.28（3H，m，H_4 及 H_7 Trp，來自 N-CH_2-CH_2-吲哚之 H_7 吲哚），7.40（1H，d，J_o= 8 Hz，來自 C-CH_2-CH_2-吲哚之 H_7 吲哚），7.44（1H，d，J_o= 8 Hz，來自 C-CH_2-CH_2-吲哚之 H_4 吲哚），8.04（3H，brs，NH_2 Aib），9.69（1H，d，J= 8 Hz，NH 醯胺），10.73（1H，s，來自 C-CH_2-CH_2-吲哚之 NH 吲哚），10.82（1H，d，J= 2 Hz，NH 吲哚 Trp），10.84（1H，s，來自 N-CH_2-CH_2-吲哚之 NH 吲哚）。

^{13}C NMR（75 MHz，DMSO-d^6，300°K）：

δ（ppm）22.7（C-CH_2-<u>C</u>H_2-吲哚），23.6（CH_3 Aib），23.8（CH_3 Aib），25.4（C-<u>C</u>H_2-CH_2-吲哚），26.0（N-CH_2-<u>C</u>H_2-吲哚），29.6（CH_2 βTrp），43.9（N-<u>C</u>H_2-CH_2-吲哚），46.0（CH αTrp），56.8（Cq Aib），109.5（來自 N-CH_2-CH_2-吲哚之 C_3 吲哚），109.9（C_3 Trp），111.7（C_7 Trp），111.9（來自 N-CH_2-CH_2-吲哚之 C_7 吲哚及來自 C-CH_2-CH_2-吲哚之 C_7 吲哚），113.5（來自 C-CH_2-CH_2-吲哚之 C_3 吲哚），118.3（來自 N-CH_2-CH_2-吲哚 C_4 之吲哚），118.4（C_4 Trp），118.5（來自 C-CH_2-CH_2-吲哚之 C_5 吲哚），118.7（來自 C-CH_2-CH_2-吲哚之 C_4 吲哚），

118.9（C_5 Trp），119.0（來自 N-CH_2-CH_2-吲哚之 C_5 吲哚），121.3（C_6 Trp），121.5（來自 C-CH_2-CH_2-吲哚之 C_6 吲哚及來自 N-CH_2-CH_2-吲哚之 C_6 吲哚），122.8（C_2 Trp，來自 C-CH_2-CH_2-吲哚之 C_2 吲哚及來自 N-CH_2-CH_2-吲哚之吲哚），127.1（C_9 Trp），127.2（來自 C-CH_2-CH_2-吲哚之 C_9 吲哚），127.4（來自 N-CH_2-CH_2-吲哚之 C_9 吲哚），136.5（C_8 Trp 及來自 C-CH_2-CH_2-吲哚之 C_8 吲哚），136.6（來自 N-CH_2-CH_2-吲哚之 C_8 吲哚），154.5（Cq 三唑），154.8（Cq 三唑），171.8（CO 醯胺）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（3-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 19**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.24（3H, s, CH_3 Aib），1.27（3H, s, CH_3 Aib），2.82（4H, m, C<u>H$_2$</u>-C<u>H$_2$</u>-苯基），3.32（2H, m, CH_2 βTrp），3.63（3H, s, OCH_3），5.08（2H, m, C<u>H$_2$</u>-*間-甲氧基*苄基），5.18（1H, m, CH αTrp），6.35（1H, d, J_o= 8 Hz, H_6 *間-甲氧基*苄基），6.57（1H, s, H_2 *間-甲氧基*苄基），6.82（1H, t, J_o= 8 Hz, H_5 Trp），6.84（1H, d, J_o= 8 Hz, H_4 *間-甲氧基*苄基），6.99（1H, t, J_o= 8 Hz, H_6 Trp），7.08（1H, m, H_4 苯基），7.11-7,16（5H, m, H_2 及 H_4 Trp, H_2 及 H_6 苯基，H_5 *間-甲氧基*苄基），7.20（2H, m, H_3 及 H_5 苯基），7.27（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），8.01（3H, brs,

NH_2 Aib），8.96（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.81（1H, d, J= 2 Hz, NH 吲哚）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）23.5（CH_3 Aib），23.8（CH_3 Aib），26.4（$\underline{C}H_2$-CH_2-苯基），29.1（CH_2 βTrp），32.7（CH_2-$\underline{C}H_2$-苯基），45.7（CH αTrp），45.8（CH_2-*間-甲氧基*苄基），55.5（OCH_3），56.7（Cq Aib），109.8（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp），112.5（C_2 *間-甲氧基*苄基），113.5（C_4 *間-甲氧基*苄基），118.2（C_4 Trp），118.4（C_6 *間-甲氧基*苄基），118.7（C_5 Trp），121.3（C_6 Trp），124.8（C_2 Trp），126.5（C_4 苯基），127.3（C_9 Trp），128.7（C_2, C_3, C_5及C_6 苯基），130.5（C_5 *間-甲氧基*苄基），136.4（C_8 Trp），137.7（C_1 *間-甲氧基*苄基），170.9（C_1 苯基），154.6（Cq 三唑），154.9（Cq 三唑），160.1（C_3 *間-甲氧基*苄基），171.9（CO 醯胺）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 20**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.28（3H, s, CH_3 Aib），1.32（3H, s, CH_3 Aib），2.46（2H, m, $C\underline{H}_2$-CH_2-苯基），2.82（2H, m, CH_2-$C\underline{H}_2$-苯基），3.35（2H, d, J= 7 Hz, CH_2 βTrp），3.68（3H, s, OCH_3），5.02（2H, s, $C\underline{H}_2$-*對-甲氧基*苄基），5.22（1H, m,

CH αTrp），6.73-6.81（4H, m, CHar *對-甲氧基*苄基），6.84（1H, t, J_o= 7 Hz, H_5 Trp），7.00（1H, t, J_o= 7 Hz, H_6 Trp），7.05-7.11（4H, m, H_2 及 H_6 苯基，H_2 及 H_4 Trp），7.14-7.22（3H, m, H_3, H_4 及 H_5 苯基），7.29（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），8.09（3H, brs, NH_2 Aib），8.99（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.83（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）23.5（CH_3 Aib），23.8（CH_3 Aib），26.5（$\underline{C}H_2$-CH_2-苯基），29.1（CH_2 βTrp），32.6（CH_2-$\underline{C}H_2$-苯基），45.5（$\underline{C}H_2$-*對-甲氧基*苄基），45.7（CH αTrp），55.5（OCH_3），56.8（Cq Aib），109.7（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp），114.6（C_3 及 C_5 *對-甲氧基*苄基），118.3（C_4 Trp），118.7（C_5 Trp），121.3（C_6 Trp），124.9（C_2 Trp），126.6（C_2 及 C_6 苯基），127.3（C_9 Trp），127.6（C_1 *對-甲氧基*苄基），128.0（C_2 及 C_6 *對-甲氧基*苄基），128.7（C_3, C_4 及 C_5 苯基），136.4（C_8 Trp），140.8（C_1 苯基），154.5（Cq 三唑），154.8（Cq 三唑），159.2（C_4 *對-甲氧基*苄基），172.0（CO Aib）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-（3-苯基丙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 22**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

（156）

δ（ppm）1.27（3H, s, CH_3 Aib），1.31（3H, s, CH_3 Aib），1.73（2H, m, CH_2-C<u>H</u>$_2$-CH_2-苯基），2.47（2H, m, C<u>H</u>$_2$-CH_2-CH_2-苯基），2.52（2H, t, ^{3}J= 7 Hz, CH_2-CH_2-C<u>H</u>$_2$-苯基），3.35（2H, d, J= 7 Hz, CH_2 βTrp），3.68（3H, s, OCH_3），4.98（2H, s, CH_2-*對-甲氧基*苄基），5.20（1H, m, CH αTrp），6.75（4H, m, CHar *對-甲氧基*苄基），6.82（1H, t, J_o= 7 Hz, H_5 Trp），6.99（1H, t, J_o= 7 Hz, H_6 Trp），7.04-7.07（4H, m, H_2及 H_6 苯基，H_2及 H_4 Trp），7.13-7.24（3H, m, H_3, H_4及 H_5 苯基），7.29（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），8.03（3H, brs, NH_2 Aib），8.96（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.80（1H, d, J= 2 Hz, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）23.6（CH_3 Aib），23.6（CH_3 Aib），24.06（CH_2-<u>C</u>H$_2$-CH_2-苯基），28.5（<u>C</u>H$_2$-CH_2-CH_2-苯基），29.2（CH_2 βTrp），34.7（CH_2-CH_2-<u>C</u>H$_2$-苯基），45.5（<u>C</u>H$_2$-*對-甲氧基*苄基），45.8（CH αTrp），55.5（OCH_3），56.8（Cq Aib），109.8（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp），114.6（C_3及 C_5 *對-甲氧基*苄基），118.3（C_4 Trp），118.7（C_5 Trp），121.3（C_6 Trp），124.9（C_2 Trp），126.2（C_2及 C_6 苯基），127.3（C_9 Trp），127.8（C_1 *對-甲氧基*苄基），127.9（C_2及 C_6 *對-甲氧基*苄基），128.7（C_3, C_4及 C_5 苯基），136.4（C_8 Trp），141.7（C_1 苯基），154.8（Cq 三唑），159.2（C_4 *對-甲氧基*苄基），171.9

（157）

（CO Aib）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 24**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.29（3H, s, CH_3 Aib），1.35（3H, s, CH_3 Aib），1.78（2H, m, CH_2-C<u>H_2</u>-CH_2-吲哚），2.34（2H, m, C<u>H_2</u>-CH_2-CH_2-吲哚），2.48（2H, m, N-CH_2-C<u>H_2</u>-吲哚），2.80（2H, m, CH_2-CH_2-C<u>H_2</u>-吲哚），3.34（2H, m, N-C<u>H_2</u>-CH_2-吲哚），3.94（2H, m, CH_2 βTrp），5.27（1H, m, CH αTrp），6.73-6.94（4H, m, H_5 及 H_6 Trp, 來自 N-CH_2-CH_2-吲哚之 H_5 吲哚 及來自 CH_2-CH_2-CH_2-吲哚之 H_5 吲哚），6.99-7.04（5H, m, H_2 Trp, H_2 及來自 N-CH_2-CH_2-吲哚之 H_6 吲哚，H_2 及來自 CH_2-CH_2-CH_2-吲哚之 H_6 吲哚），7.20（1H, d, J_o= 8 Hz, 來自 N-CH_2-CH_2-吲哚之 H_4 吲哚），7.29（3H, m, H_4 及 H_7 Trp, 來自 N-CH_2-CH_2-吲哚之 H_7 吲哚），7.40（1H, d, J_o= 8 Hz, 來自 CH_2-CH_2-CH_2-吲哚之 H_7 吲哚），7.44（1H, d, J_o= 8 Hz, 來自 CH_2-CH_2-CH_2-吲哚之 H_4 吲哚），8.05（3H, brs, NH_2 Aib），9.07（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.75（1H, s, 來自 CH_2-CH_2-CH_2-吲哚之 NH 吲哚），10.86（1H, s, NH 吲哚 Trp），10.90（1H, s, 來自 N-CH_2-CH_2-吲哚之 NH 吲哚）。

（158）

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）23.6（CH_3 Aib），23.8（CH_3 Aib），24.5（$\underline{C}H_2$-CH_2-CH_2-吲哚），25.8（CH_2-CH_2-$\underline{C}H_2$-吲哚），27.2（CH_2-$\underline{C}H_2$-CH_2-吲哚），29.4（CH_2 βTrp），44.1（N-CH_2-$\underline{C}H_2$-吲哚），46.0（CH αTrp），52.9（N-$\underline{C}H_2$-CH_2-吲哚），56.8（Cq Aib），109.7（C_3 Trp及來自N-CH_2-CH_2-吲哚之C_3吲哚），111.8（C_7 Trp），111.9（來自N-CH_2-CH_2-吲哚之C_7吲哚及來自CH_2-CH_2-CH_2-吲哚之C_7吲哚），114.0（來自CH_2-CH_2-CH_2-吲哚之C_3吲哚），118.2（來自N-CH_2-CH_2-吲哚之C_4吲哚），118.3（C_4 Trp），118.5（來自CH_2-CH_2-CH_2-吲哚之C_5吲哚），118.6（來自CH_2-CH_2-CH_2-吲哚之C_4吲哚），118.9（C_5 Trp），119.0（來自N-CH_2-CH_2-吲哚之C_5吲哚），121.3（C_6 Trp），121.4（來自CH_2-CH_2-CH_2-吲哚之C_6吲哚），121.6（來自N-CH_2-CH_2-吲哚之C_6吲哚），122.7（C_2 Trp，來自N-CH_2-CH_2-吲哚之C_2吲哚及來自CH_2-CH_2-CH_2-吲哚之C_2吲哚），127.1（C_9 Trp），127.4（來自N-CH_2-CH_2-吲哚之C_9吲哚及來自CH_2-CH_2-CH_2-吲哚之C_9吲哚），136.4（C_8 Trp），136.5（來自CH_2-CH_2-CH_2-吲哚之C_8吲哚），136.7（來自N-CH_2-CH_2-吲哚之C_8吲哚），154.7（2 Cq三唑），171.9（CO醯胺）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（2-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙

（159）

醯胺（化合物 26）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）1.26（3H, s, CH_3 Aib），1.29（3H, s, CH_3 Aib），2.78-2.92（4H, m, $C\underline{H}_2$-$C\underline{H}_2$-苯基），3.29（2H, m, CH_2 βTrp），3.65（3H, s, OCH_3），4.97-5.21（3H, m, CH αTrp 及 CH_2-*鄰-甲氧基*苄基），6.52（1H, d, J_o= 7 Hz, H_3 *鄰-甲氧基*苄基），6.78（1H, t, J_o= 7 Hz, H_5 Trp），6.82（1H, t, J_o= 8 Hz, H_6 Trp），6.84-7.04（3H, m, H_4, H_5 及 H_6 *鄰-甲氧基*苄基），7.15（1H, d, J_o= 7 Hz, H_4 Trp），7.19-7.29（4H, m, H_3, H_4 及 H_5 苯基, H_7 Trp），8.03（3H, brs, NH_2 Aib），8.94（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.82（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）23.6（CH_3 Aib），23.7（CH_3 Aib），26.3（$\underline{C}H_2$-CH_2-苯基），29.0（CH_2 βTrp），32.5（CH_2-$\underline{C}H_2$-苯基），42.3（CH_2-*鄰-甲氧基*苄基），45.7（CH αTrp），55.8（OCH_3），56.7（Cq Aib），109.7（C_3 Trp），111.5（C_7 Trp），111.8（C_3 *鄰-甲氧基*苄基），118.2（C_4 Trp），118.7（C_5 Trp），121.0（C_6 Trp），121.3（C_5 *鄰-甲氧基*苄基），123.2（C_1 *鄰-甲氧基*苄基），124.9（C_2 Trp），126.6（C_2 及 C_6 苯基），127.2（C_9 Trp 及 C_4 *鄰-甲氧基*苄基），128.7（C_3, C_4 及 C_5 苯基），129.9（C_6 *鄰-甲氧基*苄基），136.4（C_8 Trp），140.6（C_1 苯基），154.8（Cq 三唑），155.2（Cq 三唑），156.7（C_2 *鄰-甲氧基*

苄基），171.9（CO Aib）。

（*R*）-*N*-（2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（4-（萘-1-基甲基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 27**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）1.21（3H, s, CH_3 Aib），1.25（3H, s, CH_3 Aib），2.46（2H, m, C<u>H</u>$_2$-CH_2-苯基），2.88（2H, m, CH_2-C<u>H</u>$_2$-苯基），3.26（2H, dd, ^{3}J= 14 Hz 及 6 Hz, CH_2 βTrp），3.36（2H, dd, ^{3}J= 14 Hz 及 9 Hz, CH_2 βTrp），4.99（1H, m, CH αTrp），5.65（1H, d, ^{3}J= 18 Hz, C<u>H</u>$_2$-萘基），5.78（1H, d, ^{3}J= 18 Hz, C<u>H</u>$_2$-萘基），6.29（1H, d, J_o= 7 Hz, H_2 萘基），6.45（1H, t, J_o= 7 Hz, H_5 Trp），6.62（1H, d, J_o= 8 Hz, H_4 Trp），6.88（1H, t, J_o= 8 Hz, H_6 Trp），7.04-7.06（4H, m, H_2 及 H_7 Trp, H_2 及 H_6 苯基），7.07-7.25（H_3 萘基，H_3, H_4 及 H_5 苯基），7.57-7.60（2H, m, H_6 及 H_7 萘基），7.86（1H, d, J_o= 8 Hz, H_4 萘基），7.98-8.00（4H, m, H_5 及 H_8 萘基，NH_2 Aib），8.96（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.77（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）23.5（CH_3 Aib），23.6（CH_3 Aib），26.3（<u>C</u>H$_2$CH$_2$-苯基），29.2（CH_2 βTrp），32.6（CH_2-<u>C</u>H$_2$-苯基），43.8（<u>C</u>H$_2$-萘基），45.6（CH αTrp），56.7（Cq Aib），109.7（C_3 Trp），111.7（C_7 Trp），117.9（C_4

Trp），118.4（C_5 Trp），121.1（C_6 Trp），122.1（C_2 萘基），123.0（C_8 萘基），124.9（C_2 Trp），125.9（C_3 萘基），126.5（C_6 萘基），126.9（C_2 及 C_6 苯基），127.0（C_9 Trp 及 C_7 萘基），127.1（C_4 萘基），128.4（C_5 萘基），128.7（C_3, C_4 及 C_5 苯基），130.0（C_9 萘基），131.7（C_1 萘基），133.6（C_{10} 萘基），136.4（C_8 Trp），140.8（C_1 苯基），154.8（Cq 三唑），155.3（Cq 三唑），171.9（CO Aib）。

（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（3,4-二氯苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 28**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.26（6H, s, CH_3 Aib），2.87（2H, m, C<u>H</u>$_2$-CH_2-吲哚），2.96（2H, m, CH_2-C<u>H</u>$_2$-吲哚），3.32（2H, m, CH_2 βTrp），5.13（3H, m, CH αTrp 及 CH_2-*間,對*-二氯苄基），6.58（1H, d, J_o= 8 Hz, H_6 *間,對*-二氯苄基），6.85（1H, t, J_o= 7 Hz, H_5 Trp），6.96（1H, t, J_o= 7 Hz, H_5 吲哚），7.01（2H, m, H_6 吲哚及 H_6 Trp），7.04（1H, s, H_2 Trp），7.08（1H, s, H_2 吲哚），7.13（1H, d, J_o= 8 Hz, H_5 *間,對*-二氯苄基），7.20-7.30（4H, m, H_4 及 H_7 吲哚, H_7 Trp 及 H_2 *間,對*-二氯苄基），7.36（1H, d, J_o= 8 Hz, H_4 Trp），8.08（3H, brs, NH_2 Aib），8.98（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.80（1H, s, NH 吲哚），10.82（1H, s, NH 吲哚

Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）22.8（CH_2-$\underline{C}H_2$-吲哚），23.4（CH_3 Aib），23.8（CH_3 Aib），25.8（$\underline{C}H_2$-CH_2-吲哚），29.0（CH_2 βTrp），44.8（CH_2-*間，對*-二氯苄基），45.6（CH αTrp），56.8（Cq Aib），109.7（C_3 吲哚），111.8（C_7 吲哚及 C_7 Trp），118.1（C_4 Trp），118.4（C_5 吲哚），118.6（C_4 吲哚及 C_5 Trp），121.3（C_6 吲哚及 C_6 Trp），123.0（C_2 吲哚及 C_2 Trp），126.4（C_6 *間，對*-二氯苄基），127.1（C_9 Trp），127.3（C_9 吲哚），128.6（C_2 *間，對*-二氯苄基），130.9（C_4 *間，對*-二氯苄基），131.3（C_5 *間，對*-二氯苄基），132.0（C_3 *間，對*-二氯苄基），136.4（C_8 Trp），136.6（C_8 吲哚），137.2（C_1 *間，對*-二氯苄基），154.7（Cq 三唑），155.1（Cq 三唑），172.0（CO Aib）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（4-氟苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺

（化合物 30）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.27（3H, s, CH_3 Aib），1.29（3H, s, CH_3 Aib），3.33（2H, m, CH_2 βTrp），4.02（2H, s, CH_2-苄基），5.10（3H, m, CH_2-*對-氟苄基*及 CH αTrp），6.71（2H, m, H_3 及 H_5 *對-氟苄基*），6.80（1H, t, J_o= 8 Hz, H_5 Trp），6.90（2H, d, J_o= 8 Hz, H_2 及 H_6 *對-氟苄基*），6.94（1H, t,

J_o= 8 Hz, H_6 Trp），6.99-7.10（4H, m, H_2 及 H_4 Trp, H_2 及 H_6 苄基），7.20（3H, m, H_3, H_4 及 H_5 苄基），7.27（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），8.09（3H, brs, NH_2 Aib），8.97（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.79（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）23.5（CH_3 Aib），23.8（CH_3 Aib），29.0（CH_2 βTrp），31.1（CH_2-苄基），45.7（CH_2- *對-氟苄基*），45.8（CH αTrp），56.8（Cq Aib），109.6（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp），115.6 及 115.9（C_3 及 C_5 *對-氟苄基*），118.2（C_4 Trp），118.7（C_5 Trp），121.3（C_6 Trp），124.8（C_2 Trp），127.1（C_4 苄基），127.2（C_9 Trp），128.8 及 128.9（C_2 及 C_6 *對-氟苄基*），129.4（C_2, C_3, C_5 及 C_6 *對-氟苄基*），131.6（C_1 *對-氟苄基*），135.9（C_1 苄基），136.4（C_8 Trp），154.0（C_4 *對-氟苄基*），155.3（Cq 三唑），172.0（CO 醯胺）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲基苄基）-5-（3-苯基丙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 33**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.25（3H, s, CH_3 Aib），1.28（3H, s, CH_3 Aib），1.73（2H, m, CH_2-C<u>H_2</u>-CH_2-苯基），2.23（3H, s, CH_3 *對-甲基*苄基），2.49-2.54（4H, m, C<u>H_2</u>-CH_2-C<u>H_2</u>-苯基），

（164）

3.33（2H, m, CH_2 βTrp），5.04（2H, s, CH_2-對-甲基苄基），5.16（1H, m, CH αTrp），6.74（2H, d, J_o= 8 Hz, H_3及 H_5 對-甲基苄基），6.80（1H, t, J_o=7 Hz, H_5 Trp），6.98（1H, t, J_o= 7 Hz, H_6 Trp），7.03（1H, d, J= 2 Hz, H_2 Trp），7.06（5H, m, CHar 苯基），7.14（1H, d, J_o= 7 Hz, H_4 Trp），7.20（2H, d, J_o= 7 Hz, H_2及 H_6 對-甲基苄基），7.27（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），8.01（3H, brs, NH_2 Aib），8.95（1H, d, J= 8 Hz, NH醯胺），10.80（1H, d, J= 2 Hz, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）21.0（CH_3 對-甲基苄基），23.5（CH_3 Aib），23.8（CH_3 Aib），24.0（CH_2-$\underline{C}H_2$-CH_2-苯基），28.5（$\underline{C}H_2$-CH_2-CH_2-苯基），29.1（CH_2 βTrp），34.7（CH_2-CH_2-$\underline{C}H_2$-苯基），45.7（CH αTrp），45.8（CH_2-對-甲基苄基），56.8（Cq Aib），109.8（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp），118.3（C_4 Trp），118.7（C_5 Trp），121.3（C_6 Trp），124.9（C_2 Trp），126.2（C_4 苯基），126.4（C_3及 C_5 對-甲基苄基），127.3（C_9 Trp），128.7（C_2, C_3, C_5及 C_6 苯基），129.8（C_2及 C_6 對-甲基苄基），133.0（C_1 對-甲基苄基），136.4（C_8 Trp），137.5（C_4 對-甲基苄基），141.7（C_1 苯基），154.8（Cq 三唑），171.9（CO Aib）。

（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲

基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 34**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）1.25（3H, s, CH_3 Aib），1.28（3H, s, CH_3 Aib），2.23（3H, s, C<u>H</u>$_3$-*對-甲基*苄基），2.84-2.97（4H, m, C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$-吲哚），3.32（2H, m, CH_2 βTrp），5.04（2H, s, C<u>H</u>$_2$-*對-甲基*苄基），5.16（1H, m, CH αTrp），6.79-6.86（4H, m, CH ar *對-甲基*苄基），6.99-7.05（4H, m, H_5及 H_6 吲哚，H_5及 H_6 Trp），7.08（3H, m, H_2 吲哚，H_2及 H_4 Trp），7.25-7.30（3H, m, H_4及 H_7 吲哚，H_7 Trp），8.00（3H, brs, NH_2 Aib），8.94（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.76（1H, s, NH 吲哚），10.78（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）21.0（<u>C</u>H$_3$-*對-甲基*苄基），22.8（CH_2-<u>C</u>H$_2$-吲哚），23.8（CH_3 Aib），23.9（CH_3 Aib），25.9（<u>C</u>H$_2$-CH_2-吲哚），28.5（CH_2 βTrp），45.7（<u>C</u>H$_2$- *對-甲基*苄基及 CH αTrp），56.7（Cq Aib），109.9（C_3 Trp），111.8（C_7 吲哚及 C_7 Trp），113.4（C_3 吲哚），118.1（C_4 Trp），118.3（C_4 吲哚），118.5（C_5 吲哚），118.7（C_5 Trp），120.9（C_6 吲哚及 C_6 Trp），121.3（C_2 吲哚及 C_2 Trp），126.3（C_3及 C_5 *對-甲基*苄基），127.2（C_9 吲哚），127.3（C_9 Trp），129.8（C_2及 C_6 *對-甲基*苄基），133.1（C_1 *對-甲基*苄基），135.8（C_8 吲哚，C_8 Trp），136.4（C_4 *對-甲基*苄基），154.8（Cq 三唑），155.0（Cq

三唑），171.9（CO Aib）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 37**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）1.25（3H, s, CH_3 Aib），1.28（3H, s, CH_3 Aib），2.23（3H, s, CH_3 *對-甲基*苄基），2.83（4H, m, $C\underline{H}_2$-$C\underline{H}_2$-苯基），3.32（2H, m, CH_2 βTrp），5.05（2H, s, CH_2-*對-甲基*苄基），5.18（1H, m, CH αTrp），6.75（2H, d, J_o= 8 Hz, H_3 及 H_5 *對-甲基*苄基），6.82（1H, t, J_o= 8 Hz, H_5 Trp），6.99（1H, t, J_o= 8 Hz, H_6 Trp），7.02-7.11（6H, m, H_2 Trp 及 CHar 苯基），7.15（1H, d, J_o= 7 Hz, H_4 Trp），7.20（2H, d, J_o= 7 Hz, H_2 及 H_6 *對-甲基*苄基），7.28（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），8.01（3H, brs, NH_2 Aib），8.93（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.77（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）21.0（CH_3 *對-甲基*苄基），23.6（CH_3 Aib），23.8（CH_3 Aib），26.5（CH_2-$\underline{C}H_2$-苯基），29.1（CH_2 βTrp），32.7（$\underline{C}H_2$-CH_2-苯基），45.7（CH αTrp 及 CH_2-*對-甲基*苄基），56.8（Cq Aib），109.8（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp），118.3（C_4 Trp），118.7（C_5 Trp），121.3（C_6 Trp），124.8（C_2 Trp），126.4（C_3 及 C_5 *對-甲基*苄

基），126.6（C_4 苯基），127.3（C_9 Trp），128.7（C_2, C_3, C_5 及 C_6 苯基），129.8（C_2 及 C_6 *對-甲基*苄基），133.0（C_1 *對-甲基*苄基），136.4（C_8 Trp），137.5（C_4 *對-甲基*苄基），140.9（C_1 苯基），154.5（Cq 三唑），154.9（Cq 三唑），171.9（CO 醯胺）。

（*R*）-*N*-（1-（5-苄基-4-（吡啶-2-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 39**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.23（3H, s, CH_3 Aib），1.27（3H, s, CH_3 Aib），3.34（1H, dd, J= 14 Hz 及 6 Hz, CH_2 βTrp），3.43（1H, dd, J= 14 Hz 及 9 Hz, CH_2 βTrp），4.13（2H, s, $C\underline{H_2}$-苄基），5.22（1H, s, CH αTrp），5.35（2H, s, CH_2-*鄰-吡啶基*），6.80（1H, t, J_o= 8 Hz, H_5 Trp），6.92（1H, t, J_o= 8 Hz, H_5 吡啶基），6.97（1H, t, J_o= 8 Hz, H_6 Trp），7.04（1H, d, J_o= 8 Hz, H_4 Trp），7.07（1H, d, J= 2 Hz, H_2 Trp），7.10-7.16（5H, m, CHar 苄基），7.19（1H, s, H_3 *鄰-吡啶基*），7.26（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），7.57（1H, t, J_o= 9 Hz, H_4 *鄰-吡啶基*），8.16（3H, brs, NH_2 Aib），8.36（1H, d, $J_{\alpha\beta}$= 5 Hz, H_6 *鄰-吡啶基*），9.01（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.85（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）23.4（CH_3 Aib），23.7（CH_3 Aib），28.6（CH_2

βTrp），30.4（CH_2-苄基），45.7（CH αTrp），47.7（CH_2-*鄰-吡啶基*），56.7（Cq Aib），109.8（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp），118.3（C_4 Trp），118.6（C_5 Trp），121.2（C_6 Trp），121.7（C_3 *鄰-吡啶基*），123.3（C_5 *鄰-吡啶基*），124.8（C_2 Trp），127.1（C_4 苄基），127.3（C_9 Trp），128.8（C_2及C_6 苄基），129.0（C_3及C_5 苄基），135.6（C_1 苄基），136.4（C_8 Trp），137.5（C_4 *鄰-吡啶基*），149.5（C_6 *鄰-吡啶基*），154.1（Cq 三唑），154.2（Cq 三唑），155.7（C_2 *鄰-吡啶基*），172.0（CO 醯胺）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 43**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.10（3H, t, J= 8 Hz, C<u>H</u>$_3$-CH_2 *對-乙基*苄基），1.25（3H, s, CH_3 Aib），1.28（3H, s, CH_3 Aib），2.53（2H, q, J= 8 Hz, CH_3-C<u>H</u>$_2$ *對-乙基*苄基），2.83（4H, m, C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$-苯基），3.34（2H, m, CH_2 βTrp），5.07（2H, s, C<u>H</u>$_2$-*對-乙基*苄基），5.19（1H, m, CH αTrp），6.77（2H, d, J_o= 8 Hz, H_3及H_5 *對-乙基*苄基），6.81（1H, t, J_o= 7 Hz, H_5 Trp），6.99（1H, t, J_o= 8 Hz, H_6 Trp），7.05-7.10（7H, m, CHar 苯基，H_2及H_6 *對-乙基*苄基），7.13（1H, d, J= 2 Hz, H_2 Trp），7.20（1H, d, J_o= 7 Hz, H_4 Trp），

7.28（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），8.03（3H, brs, NH_2 Aib），8.94（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.79（1H, s NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）15.9（$\underline{C}H_3$-CH_2 *對-乙基*苄基），23.5（CH_3 Aib），23.8（CH_3 Aib），26.5（$\underline{C}H_2$-CH_2-苯基），28.1（CH_3-$\underline{C}H_2$ *對-乙基*苄基），29.1（CH_2 βTrp），32.7（CH_2-$\underline{C}H_2$-苯基），45.7（CH αTrp），45.8（$\underline{C}H_2$-*對-乙基*苄基），56.8（Cq Aib），109.8（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp），118.3（C_4 Trp），118.7（C_5 Trp），121.3（C_6 Trp），124.9（C_2 Trp），126.5（C_3及 C_5 *對-乙基*苄基），126.6（C_4 苯基），127.3（C_9 Trp），128.6（C_2及 C_6 *對-乙基*苄基，C_2, C_3, C_5及 C_6 苯基），133.1（C_1 *對-乙基*苄基），136.5（C_8 Trp），140.8（C_1 苯基），143.8（C_4 *對-乙基*苄基），154.6（Cq 三唑），154.9（Cq 三唑），171.9（CO 醯胺）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺**（化合物 44）**：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.42（m, 2H, H_3及 H_5 哌啶基），1.55（m, 1H, H_5 哌啶基），2.23（m, 1H, H_4 哌啶基），2.75（m, 5H, H_2 哌啶基及 $C\underline{H_2}$-$C\underline{H_2}$-苯基），3.04（m, 1H, H_6 哌啶

基 ），3.13（m, 1H, H_2 哌啶基 ），3.32（m, 2H, CH_2 βTrp），3.66（s, 3H, OCH_3），4.97（m, 2H, CH_2-*對-甲氧基*苄基），5.23（m, 1H, CH αTrp），6.70（s, 4H, CHar *對-甲氧基*苄基），6.87（t, 1H, J_o= 8 Hz, H_5 Trp），7.00（m, 2H, H_2及 H_6 Trp），7.07（d, 2H, J_o= 8 Hz, H_2及 H_6 苯基），7.14（d, 1H, J_o= 7 Hz, H_4 Trp），7.18-7.30（m, 4H, H_7 Trp, H_3, H_4及 H_5 苯基），8.16及 8.46（2 m, 2H, NH 哌啶基 TFA鹽），8.66（d, 1H, J= 8 Hz, NH醯胺），10.75（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）24.9（C_3 哌啶基 ），25.4（C_5 哌啶基 ），26.5（$\underline{C}H_2$-CH_2-苯基），29.2（CH_2 βTrp），32.7（CH_2-$\underline{C}H_2$-苯基），38.7（C_4 哌啶基 ），42.7（C_2及 C_6 哌啶基 ），44.7（CH Trp），45.3（CH_2-*對-甲氧基*苄基），55.5（OCH_3），110.2（C_3 Trp），111.7（C_7 Trp），114.4（C_3及 C_5 *對-甲氧基*苄基），118.5（C_4 Trp），118.7（C_5 Trp），121.3（C_6 Trp），124.4（C_2 Trp），126.5（C_2及 C_6 苯基），127.5（C_9 Trp），127.8（C_1, C_2及 C_6 *對-甲氧基*苄基），128.7（C_3, C_4及 C_5 苯基），136.4（C_8 Trp），140.8（C_1 苯基），155.3（Cq 三唑），155.4（Cq 三唑），159.1（C_4 *對-甲氧基*苄基），173.1（CO 醯胺）。

（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲

氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺（**化合物 45**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）1.41（m, 2H, H_3 及 H_5 哌啶基），1.54（dd, 1H, J= 13 Hz 及 2 Hz, H_5 哌啶基），2.23（m, 1H, H_4 哌啶基），2.72（m, 2H, H_2 及 H_6 哌啶基），2.77-2.93（m, 4H, $C\underline{H_2}$-$C\underline{H_2}$-吲哚），3.06（m, 2H, H_2 及 H_6 哌啶基），3.32（m, 2H, CH_2 βTrp），3.65（s, 3H, OCH_3），4.94（s, 2H, CH_2-*對-甲氧基*苄基），5.22（m, 1H, CH αTrp），6.68（s, 4H, CHar *對-甲氧基*苄基），6.87（m, 3H, H_5 及 H_6 Trp, H_5 吲哚），6.98（m, 4H, H_2 及 H_6 吲哚，H_2 及 H_4 Trp），7.20-7.33（m, 3H, H_4 及 H_7 吲哚，H_7 Trp），8.15 及 8.46（2 m, 2H, NH 哌啶基 TFA 鹽），8.64（d, 1H, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.74（s, 2H, NH 吲哚及 NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）22.9（CH_2-$\underline{C}H_2$-吲哚），24.9（C_3 哌啶基），25.4（C_5 哌啶基），26.0（$\underline{C}H_2$-CH_2-吲哚），29.3（CH_2 βTrp），39.1（C_4 哌啶基），42.7（C_2 及 C_6 哌啶基），44.7（CH αTrp），45.3（CH_2-*對-甲氧基*苄基），55.5（OCH_3），109.5（C_3 Trp），111.7（C_7 吲哚及 C_7 Trp），113.5（C_3 吲哚），114.4（C_3 及 C_5 *對-甲氧基*苄基），118.5（C_4 吲哚及 C_4 Trp），118.6（C_5 吲哚及 C_5 Trp），121.2（C_6 吲哚），121.3（C_6 Trp），122.9（C_2 吲哚及

C_2 Trp），127.2（C_9 吲哚），127.6（C_9 Trp，C_2 及 C_6 *對-甲氧基*苄基），127.9（C_1 *對-甲氧基*苄基），136.4（C_8 Trp），136.6（C_8 吲哚），154.9（Cq 三唑），155.2（Cq 三唑），159.0（C_4 *對-甲氧基*苄基），173.0（CO 醯胺）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基乙醯胺**（化合物 50）：**

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）2.78（m, 4H, C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$-苯基），3.26（1H, dd, J= 14 Hz 及 7 Hz, CH_2 βTrp），3.39（m, 3H, CH_2 βTrp 及 C<u>H</u>$_2$-NH_2），3.65（s, 3H, OCH_3），4.95（m, 2H, CH_2-*對-甲氧基*苄基），5.20（m, 1H, CH αTrp），6.63（s, 4H, CHar *對-甲氧基*苄基），6.86（t, 1H, J_o= 7 Hz, H_5 Trp），6.99（s, 1H, H_2 Trp），7.02（t, 1H, J_o= 7 Hz, H_6 Trp），7.10（m, 2H, H_2 及 H_6 苯基），7.15（d, 1H, J_o= 7 Hz, H_4 Trp），7.23（m, 3H, H_3, H_4 及 H_5 Trp），7.31（d, 1H, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），7.95（brs, 3H, NH_2 Gly, TFA 鹽），9.20（d, 1H, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.82（s, 1H, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）26.5（<u>C</u>H$_2$-CH_2-苯基），29.8（CH_2 βTrp），32.7（CH_2-<u>C</u>H$_2$-苯基），39.0（<u>C</u>H$_2$-NH_2），45.3（CH_2- *對-甲*

*氧基*苄基），45.4（CH αTrp），55.4（OCH_3），109.7（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp），114.5（C_3 及 C_5 *對-甲氧基*苄基），118.3（C_4 Trp），118.9（C_5 Trp），121.4（C_6 Trp），124.6（C_2 Trp），126.5（C_2 及 C_6 苯基），127.3（C_9 Trp），127.7（C_1 *對-甲氧基*苄基），127.8（C_2 及 C_6 *對-甲氧基*苄基），128.7（C_3, C_4 及 C_5 苯基），136.4（C_8 Trp），140.9（C_1 苯基），154.3（Cq 三唑），154.8（Cq 三唑），159.0（C_4 *對-甲氧基*苄基），166.1（CO 醯胺）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙醯胺（**化合物 51**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）2.77-2,88（m, 4H, C<u>H$_2$</u>-C<u>H$_2$</u>-苯基），3.37（m, 2H, CH_2 βTrp），3.64（s, 3H, OCH_3），3.74（m, 2H, CH_2-*鄰-吡啶基*），5.03（m, 2H, C<u>H$_2$</u>-*對-甲氧基*苄基），5.24（m, 1H, CH αTrp），6.65（s, 4H, CHar *對-甲氧基*苄基），6.85（t, 1H, J_o= 7 Hz, H_5 Trp），7.01（m, 2H, H_2 及 H_6 Trp），7.08（d, 2H, J_o= 7 Hz, H_2 及 H_6 苯基），7.15（d, 1H, J_o= 7 Hz, H_4 Trp），7.21（m, 3H, H_3, H_4 及 H_5 苯基），7.27-7.36（m, 2H, H_7 Trp 及 H_3 *鄰-吡啶基*），7.58（t, 1H, J= 6 Hz, H_5 *鄰-吡啶基*），8.04（t, 1H, J_o= 8 Hz, H_4 *鄰-吡啶基*），8.62（d, 1H, $J_{\alpha\beta}$= 5 Hz, H_6 *鄰-吡啶*

基），9.17（d, 1H, J= 8 hz, NH 醯胺），10.81（s, 1H, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）26.4（$\underline{C}H_2$-CH_2-苯基），29.2（CH_2 βTrp），32.4（CH_2-$\underline{C}H_2$-苯基），41.7（CH_2-*鄰-吡啶基*），45.3（CH αTrp），45.7（CH_2-*對-甲氧基*苄基），55.5（OCH_3），109.7（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp），114.4（C_3 及 C_5 *對-甲氧基*苄基），118.4（C_4 Trp），118.8（C_5 Trp），121.4（C_6 Trp），124.1（C_3 *鄰-吡啶基*），124.6（C_2 Trp），126.4（C_5 *鄰-吡啶基*），126.6（C_2 及 C_6 苯基），127.2（C_9 Trp），127.4（C_1 *對-甲氧基*苄基），127.9（C_2 及 C_6 *對-甲氧基*苄基），128.7（C_3, C_4 及 C_5 苯基），136.4（C_8 Trp），140.5（C_1 苯基），142.1（C_4 *鄰-吡啶基*），145.3（C_6 *鄰-吡啶基*），153.0（C_2 *鄰-吡啶基*），154.5（Cq 三唑），155.3（Cq 三唑），159.1（C_4 *對-甲氧基*苄基），167.9（CO 醯胺）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺（**化合物 64**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）2.83（m, 2H, $C\underline{H_2}$-CH_2-苯基），2.90（m, 2H, CH_2-$C\underline{H_2}$-苯基），3.48（m, 2H, CH_2 βTrp），3.57（s, 3H, OCH_3），3.61（s, 3H, OCH_3），4.97（d, 1H, J= 17 Hz,

CH_2-*鄰,對*-二甲氧基苄基），5.09（d, 1H, J= 17 Hz, CH_2-*鄰,對*-二甲氧基苄基），5.56（m, 1H, CH αTrp），6.18（dd, 1H, J_o= 8 Hz 及 J_m= 2 Hz, H_5 *鄰,對*-二甲氧基苄基），6.41（d, 1H, J_m= 2 Hz, H_3 *鄰,對*-二甲氧基苄基），6.55（d, 1H, J_o= 8 Hz, H_6 *鄰,對*-二甲氧基苄基），6.87（t, 1H, J_o= 8 Hz, H_5 Trp），7.01（t, 1H, J_o= 8 Hz, H_6 Trp），7.08（m, 3H, H_2 Trp, H_2 及 H_6 苯基），7.14（d, 1H, J_o= 7 Hz, H_4 Trp），7.19-7.31（m, 4H, H_7 Trp, H_3, H_4 及 H_5 苯基），7.56（t, 1H, J= 8 Hz, NH 醯胺），7.91（m, 2H, H_4 及 H_5 *鄰*-吡啶基），8.57（d, 1H, $J_{\alpha\beta}$= 5 Hz, H_6 *鄰*-吡啶基），9.16（d, 1H, J_o= 8 Hz, H_3 *鄰*-吡啶基），10.80（s, 1H, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）26.2（$\underline{C}H_2$-CH_2-苯基），28.8（CH_2 βTrp），32.1（CH_2-$\underline{C}H_2$-苯基），43.0（CH_2-*鄰,對*-二甲氧基苄基），45.5（CH αTrp），55.6（OCH_3），55.8（OCH_3），98.9（C_3 *鄰,對*-二甲氧基苄基），105.0（C_5 *鄰,對*-二甲氧基苄基），109.5（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp），114.4（C_1 *鄰,對*-二甲氧基苄基），118.4（C_4 Trp），118.8（C_5 Trp），121.4（C_6 Trp），122.4（C_3 *鄰*-吡啶基 e），124.4（C_2 Trp），126.7（C_6 *鄰,對*-二甲氧基苄基），127.2（C_5 *鄰*-吡啶基），127.5（C_9 Trp），128.6-128.8（C_2, C_3, C_4, C_5 及 C_6 苯基），136.4（C_8 Trp），138.1（C_4 *鄰*-吡啶基 e），140.2（C_1 苯基），148.8（C_6 *鄰*-吡啶基 e），149.3

（C_2 *鄰-吡啶基* e），155.2（Cq 三唑），155.4（Cq 三唑），157.9（C_2 *鄰,對-二甲氧基苄基*），161.0（C_4 *鄰,對-二甲氧基苄基*），163.9（CO 醯胺）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡嗪-2-羧醯胺（**化合物 66**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）2.87（m, 4H, C<u>H$_2$</u>-C<u>H$_2$</u>-苯基），3.51（m, 2H, CH_2 βTrp），3.58（s, 3H, OCH_3），3.59（s, 3H, OCH_3），4.97（d, 1H, J= 17 Hz, C<u>H$_2$</u>-*鄰,對-二甲氧基苄基*），5.08（d, 1H, J= 17 Hz, CH_2-*鄰,對-二甲氧基苄基*），5.56（s, 1H, CH αTrp），6.10（dd, 1H, J_o= 8 Hz 及 J_m= 2 Hz, H_5 *鄰,對-二甲氧基苄基*），6.36（d, 1H, Jm= 2 Hz, H_3 *鄰,對-二甲氧基苄基*），6.40（d, 1H, J_o= 8 Hz, H_6 *鄰,對-二甲氧基苄基*），6.87（t, 1H, J_o= 8 Hz, H_5 Trp），7.00（t, 1H, J_o= 7 Hz, H_6 Trp），7.09（m, 3H, H_2 Trp, H_2 及 H_6 苯基），7.15（d, 1H, J_o= 7 Hz, H_4 Trp），7.19-7.28（m, 3H, H_3, H_4 及 H_5 苯基），7.36（d, 1H, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），8.61（t, 1H, J= 2 Hz, H_3 *鄰-吡嗪基*），8.78（d, 1H, J= 2 Hz, H_5 *鄰-吡嗪基*），8.94（d, 1H, J= 1 Hz, H_6 *鄰-吡嗪基*），9.26（d, 1H, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.78（s, 1H, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）26.1（$\underline{C}H_2$-CH_2-苯基），28.4（CH_2 βTrp），32.1（CH_2-$\underline{C}H_2$-苯基），42.9（$\underline{C}H_2$- *鄰,對*-二甲氧基苄基），45.5（CH αTrp），55.5（OCH_3），55.8（OCH_3），98.7（C_3 *鄰,對*-二甲氧基苄基），104.9（C_5 *鄰,對*-二甲氧基苄基），109.7（C_3 *鄰,對*-二甲氧基苄基），111.8（C_7 Trp），114.5（C_1 *鄰,對*-二甲氧基苄基），118.5（C_4 Trp），118.8（C_5 Trp），121.4（C_6 Trp），124.4（C_2 Trp），126.7（C_6 *鄰,對*-二甲氧基苄基），127.5（C_9 Trp），128.1（C_4 苯基），128.7-128.8（C_2, C_3, C_5及 C_6 苯基），136.4（C_8 Trp），140.3（C_1 苯基），141.2（C_6 *鄰,對*-二甲氧基苄基），144.2（C_2 *鄰*-吡嗪基），144.3（C_3 *鄰*-吡嗪基），146.8（C_5 *鄰*-吡嗪基），155.2（Cqs 三唑），157.7（C_2 *鄰,對*-二甲氧基苄基），160.7（CO 醯胺），162.9（C_4 *鄰,對*-二甲氧基苄基）。

（*S*）-*N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺**（化合物 70）**：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.40（m, 1H, H_3 Pro ），1.53（m, 1H, H_4 Pro ），1.71（m, 1H, H_4 Pro ），2.09（m, 1H, H_3 Pro ），2.90（m, 4H, $C\underline{H_2}$-$C\underline{H_2}$-吲哚），3.06（t, 2H, J= 6 Hz, H_5 Pro ），3.28（m, 2H, CH_2 βTrp），3.40（s, 3H, OCH_3），3.80（s, 3H, OCH_3），3.80（m, 1H, CH αPro ），4.80（d,

1H, J= 17 Hz, CH_2-*鄰,對*-二甲氧基苄基），5.4（d, 1H, J= 17 Hz, CH_2-*鄰,對*-二甲氧基苄基），5.1（m, 1H, CH αTrp），6.26（dd, 1H, J_o= 8 Hz 及 J_m= 2 Hz, H_5 *鄰,對*-二甲氧基苄基），6.38（d, 1H, J_o= 8 Hz, H_6 *鄰,對*-二甲氧基苄基），6.53（d, 1H, J_m= 2 Hz, H_3 *鄰,對*-二甲氧基苄基），6.84（t, 1H, H_5 吲哚），6.91（t, 1H, J_o= 8 Hz, H_5 Trp），6.93-7.07（m, 4H, H_2 及 H_6 吲哚，H_2 及 H_6 Trp），7.16（d, 1H, J_o= 8 Hz, H_4 Trp），7.29（m, 3H, H_4 及 H_7 吲哚，H_7 Trp），8.39 及 9.10（2 m, 2H, NH Pro TFA 鹽），9.22（d, 1H, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.76（s, 1H, NH 吲哚），10.80（s, 1H, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）22.9（CH_2-$\underline{C}H_2$-吲哚），23.5（C_4 Pro），25.8（$\underline{C}H_2$-CH_2-吲哚），29.6（CH_2 βTrp），29.8（C_3 Pro），41.9（CH_2-*鄰,對*-二甲氧基苄基），45.2（CH αTrp），46.0（C_5 Pro），55.7（OCH_3），55.9（OCH_3），59.3（CH αPro），99.0（C_3 *鄰,對*-二甲氧基苄基），105.1（C_5 *鄰,對*-二甲氧基苄基），109.7（C_3 Trp），111.8（C_7 吲哚及 C_7 Trp），113.4（C_3 吲哚），115.6（C_1 *鄰,對*-二甲氧基苄基），118.4（C_4 吲哚及 C_4 Trp），118.7（C_5 吲哚及 C_5 Trp），121.4（C_6 吲哚及 C_6 Trp），123.0（C_2 吲哚及 C_2 Trp），127.2（C_9 吲哚），127.3（C_9 Trp），128.1（C_6 *鄰,對*-二甲氧基苄基），136.5（C_8 Trp），136.6（C_8 吲哚），155.0（Cq 三唑），157.8（C_2 *鄰,對*-二甲氧基苄

基），160.9（C_4 *鄰,對-二甲氧基苄基*），168.1（CO 醯胺）。

（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡嗪-2-羧醯胺（**化合物 71**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）3.01（m, 2H, $C\underline{H}_2$-CH_2-吲哚），3.10（m, 2H, CH_2-$C\underline{H}_2$-吲哚），3.51（m, 2H, CH_2 βTrp），3.55（s, 3H, OCH_3），3.57（s, 3H, OCH_3），5.15（d, 2H, J= 7 Hz, CH_2-*鄰,對-二甲氧基苄基*），5.63（m, 1H, CH αTrp），6.08（dd, 1H, J_o= 8 Hz 及 J_m= 2 Hz, H_5 *鄰,對-二甲氧基苄基*），6.35（d, 1H, J_m= 2 Hz, H_3 *鄰,對-二甲氧基苄基*），6.53（d, 1H, J_o= 8 Hz, H_6 *鄰,對-二甲氧基苄基*），6.89（m, 2H, H_5 吲哚及 H_5 Trp），6.99（m, 2H, H_6 吲哚及 H_6 Trp），7.08（m, 2H, H_2 吲哚及 H_2 Trp），7.29（m, 3H, H_4 Trp, H_4及 H_7 吲哚），7.41（d, 1H, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），8.61（t, 1H, J= 2 Hz, H_3 *鄰-吡嗪*），8.79（d, 1H, J= 2 Hz, H_5 *鄰-吡嗪*），8.94（d, 1H, J= 1 Hz, H_6 *鄰-吡嗪*），9.43（d, 1H, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.84（s, 2H, NH 吲哚及 NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）22.0（CH_2-$C\underline{H}_2$-吲哚），25.3（$C\underline{H}_2$-CH_2-吲哚），27.9（CH_2 βTrp），44.1（CH_2-*鄰,對-二甲氧基苄基*），

45.5（CH αTrp），55.5（OCH_3），55.8（OCH_3），98.8（C_3 *鄰,對-二甲氧基苄基*），104.9（C_5 *鄰,對-二甲氧基苄基*），109.3（C_3 Trp），111.8（C_7 吲哚及 C_7 Trp），112.1（C_3 吲哚），113.4（C_1 *鄰,對-二甲氧基苄基*），118.4（C_4 吲哚），118.5（C_4 Trp），118.8（C_5 吲哚及 C_5 Trp），121.5（C_6 吲哚及 C_6 Trp），127.0（C_9 吲哚），127.4（C_9 Trp），136.4（C_8 Trp），136.6（C_8 吲哚），141.2（C_6 *鄰-吡嗪*），144.1（C_2 *鄰-吡嗪*），144.3（C_3 *鄰-吡嗪*），146.8（C_5 *鄰-吡嗪*），155.4（Cq 三唑），156.0（Cq 三唑），157.8（C_2 *鄰,對-二甲氧基苄基*），161.0（CO 醯胺），163.2（C_4 *鄰,對-二甲氧基苄基*）。

（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺（**化合物 73**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）2.94（m, 4H, $C\underline{H_2}$-$C\underline{H_2}$-吲哚），3.47（m, 2H, CH_2 βTrp），3.57（s, 3H, OCH_3），3.60（s, 3H, OCH_3），5.05（m, 2H, CH_2-*鄰,對-二甲氧基苄基*），5.56（m, 1H, CH αTrp），6.14（dd, 1H, J_o= 8 Hz 及 J_m= 2 Hz, H_5 *鄰,對-二甲氧基苄基*），6.41（d, 1H, J_m= 2 Hz, H_3 *鄰,對-二甲氧基苄基*），6.52（d, 1H, J_o= 8 Hz, H_6 *鄰,對-二甲氧基苄基*），6.88（t, 2H, J_o= 7 Hz, H_5 吲哚及 H_5 Trp），6.99（t, 1H, J_o= 8 Hz, H_6 Trp），7.01（t, 1H, J_o= 8 Hz, H_6 吲

（181）

哚），7.04（d, 1H, J= 2 Hz, H_2 Trp），7.07（d, 1H, J= 2 Hz, H_2 吲哚），7.27-7.33（m, 4H, H_4 及 H_7 Trp, H_4 及 H_7 吲哚），7.55（m, 1H, NH 醯胺），7.90（m, 2H, H_4 及 H_5 *鄰-吡啶基*），8.57（d, 1H, $J_{\alpha\beta}$= 4 Hz, H_6 *鄰-吡啶基*），9.15（d, 1H, J= 8 Hz, H_3 *鄰-吡啶基*），10.78（brs, 2H NH 吲哚及 NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）22.3（CH_2-$\underline{C}H_2$-吲哚），25.6（$\underline{C}H_2$-CH_2-吲哚），28.9（CH_2 βTrp），43.1（$\underline{C}H_2$-*鄰,對-二甲氧基苄基*），45.5（CH αTrp），55.5（OCH_3），55.8（OCH_3），98.9（C_3 *鄰,對-二甲氧基苄基*），105.0（C_5 *鄰,對-二甲氧基苄基*），109.5（C_3 Trp），111.8（C_7 吲哚及 C_7 Trp），112.8（C_3 吲哚），114.4（C_1 *鄰,對-二甲氧基苄基*），118.4（C_4 吲哚及 C_4 Trp），118.7（C_5 吲哚），118.8（C_5 Trp），121.4（C_6 吲哚及 C_6 Trp），122.5（C_2 吲哚及 C_3 *鄰-吡啶基*），123.1（C_2 Trp），127.1（C_5 *鄰-吡啶基*），127.2（C_9 吲哚），127.5（C_9 Trp），128.6（C_6 *鄰,對-二甲氧基苄基*），136.4（C_8 Trp），136.6（C_8 吲哚），139.1（C_4 *鄰-吡啶基*），146.6（C_6 *鄰-吡啶基*），150.6（C_2 *鄰-吡啶基*），155.5（Cq 三唑），155.6（Cq 三唑），157.8（C_2 *鄰,對-二甲氧基苄基*），161.0（C_4 *鄰,對-二甲氧基苄基*），163.9（CO 醯胺）。

（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲

氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙胺（**化合物 74**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）2.79（m, 2H, C<u>H</u>$_2$-CH$_2$-吲哚），2.86（m, 2H, CH$_2$-C<u>H</u>$_2$-吲哚），3.30（dd, 1H, ^{3}J= 14 Hz 及 5 Hz, C<u>H</u>$_2$ βTrp），3.38（dd, 1H, ^{3}J= 14 Hz 及 6 Hz, C<u>H</u>$_2$ βTrp），3.62（s, 3H, OCH$_3$），3.63（s, 3H, OCH$_3$），4.47（d, 1H, ^{3}J= 17 Hz, C<u>H</u>$_2$-*鄰,對*-二甲氧基苄基），4.59（d, 1H, ^{3}J= 17 Hz, C<u>H</u>$_2$-*鄰,對*-二甲氧基苄基），6.11（dd, 1H, J$_o$= 8 Hz 及 J$_m$= 2 Hz, H$_5$ *鄰,對*-二甲氧基苄基），6.20（d, 1H, J$_o$= 8 Hz, H$_6$ *鄰,對*-二甲氧基苄基），6.45（d, 1H, J$_m$= 2 Hz, H$_3$ *鄰,對*-二甲氧基苄基），6.87（t, 1H, J$_o$= 8 Hz, H$_5$ Trp），6.91（t, 1H, J$_o$= 8 Hz, H$_5$ 吲哚），7.00-7.04（m, 2H, H$_6$ 吲哚及 H$_6$ Trp），7.07（s, 1H, H$_2$ 吲哚），7.09（s, 1H, H$_2$ Trp），7.17-7.35（m, 4H, H$_4$ 及 H$_7$ 吲哚，H$_4$ 及 H$_7$ Trp），8.75（brs, 3H, NH$_2$ TFA 鹽），10.78（s, 1H, NH 吲哚），11.00（s, 1H, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）22.9（CH$_2$-<u>C</u>H$_2$-吲哚），25.7（<u>C</u>H$_2$-CH$_2$-吲哚），29.9（<u>C</u>H$_2$ βTrp），41.5（<u>C</u>H$_2$-*鄰,對*-二甲氧基苄基），46.5（CH αTrp），55.6（OCH$_3$），55.9（OCH$_3$），98.8（C$_3$ *鄰,對*-二甲氧基苄基），105.0（C$_5$ *鄰,對*-二甲氧基苄基），107.4（C$_3$ Trp），111.8（C$_7$ 吲哚及 C$_7$ Trp），113.4（C$_3$ 吲哚），115.1（C$_1$ *鄰,對*-二甲氧基苄基），

118.0（C_4 吲哚），118.4（C_4 Trp），118.6（C_5 Trp），119.0（C_5 吲哚），121.3（C_6 Trp），121.6（C_6 吲哚），122.9（C_2 吲哚），125.4（C_2 Trp），127.1（C_9 吲哚及 C_9 Trp），128.5（C_6 *鄰,對-二甲氧基苄基*），136.5（C_8 Trp），136.6（C_8 吲哚），152.3（Cq 三唑），155.6（Cq 三唑），157.6（C_2 *鄰,對-二甲氧基苄基*），160.8（C_4 *鄰,對-二甲氧基苄基*）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺

（化合物 79）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）2.85（m, 4H, C<u>H$_2$</u>-C<u>H$_2$</u>-苯基），3.51（m, 2H, CH_2 βTrp），3.59（s, 3H, OCH_3），5.11（d, 1H, J= 17 Hz, CH_2-*對-甲氧基*苄基），5.23（d, 1H, J= 17 Hz, CH_2-*對-甲氧基*苄基），5.51（m, 1H, CH αTrp），6.59（d, 2H, J_o= 8 Hz, H_3及 H_5 *對-甲氧基*苄基），6.73（d, 2H, J_o= 8 Hz, H_2及 H_6 *對-甲氧基*苄基），6.87（t, 1H, J_o= 8 Hz, H_5 Trp），7.01（t, 1H, J_o= 8 Hz, H_6 Trp），7.06（m, 2H, H_2及 H_6苯基），7.10（d, 1H, J= 2 Hz, H_2 Trp），7.14（d, 1H, J_o= 7 Hz, H_4 Trp），7.24（m, 3H, H_3, H_4及 H_5 苯基），7.34（d, 1H, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），7.55（m, 1H, NH 醯胺），7.88（m, 2H, H_4及 H_5 *鄰-吡啶基*），8.56（d, 1H, $J_{\alpha\beta}$= 4 Hz, H6 *鄰-吡啶基*），9.20（d, 1H, J_o= 8 Hz, H_3 *鄰-吡啶*

基），10.80（s, 1H, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）26.2（$\underline{C}H_2$-CH_2-苯基），28.6（CH_2 βTrp），32.1（CH_2-$\underline{C}H_2$-苯基），45.5（CH αTrp），46.2（$\underline{C}H_2$-*對-甲氧基*苄基），55.4（OCH_3），109.6（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp），114.3（C_3 及 C_5 *對-甲氧基*苄基），118.5（C_4 Trp），118.8（C_5 Trp），121.4（C_6 Trp），122.5（C_3 *鄰-吡啶基*），124.5（C_2 Trp），127.2（C_2 及 C_6 苯基），127.4（C_9 Trp 及 C_1 *對-甲氧基*苄基），127.8（C_5 *鄰-吡啶基*），128.7（C_2 及 C_6 *對-甲氧基*苄基），128.8（C_3, C_4 及 C_5 苯基），136.4（C_8 Trp），138.1（C_4 *鄰-吡啶基*），140.3（C_1 苯基），148.7（C_6 *鄰-吡啶基*），149.3（C_2 *鄰-吡啶基*），155.0（Cq 三唑），155.3（Cq 三唑），159.0（C_4 *對-甲氧基*苄基），164.1（CO 醯胺）。

（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺（**化合物 80**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）2.95（m, 4H, $C\underline{H_2}$-$C\underline{H_2}$-吲哚），3.48（m, 2H, CH_2 βTrp），3.58（s, 3H, OCH_3），5.16（m, 2H, CH_2-*對-甲氧基*苄基），5.50（m, 1H, CH αTrp），6.57（d, 2H, J_o= 8 Hz, H_3 及 H_5 *對-甲氧基*苄基），6.72（d, 2H, J_o= 8 Hz, H_2 及 H_6 *對-甲氧基*苄基），6.87（t, 2H, J_o= 8 Hz, H_5 Trp

（185）

及 H_5 吲哚），6.96-7.07（m，5H，H_2 及 H_6 吲哚，H_2，H_4 及 H_6 Trp），7.27-7.34（m，3H，H_4 及 H_7 吲哚，H_7 Trp），7.55（m，1H，NH 醯胺），7.88（m，2H，H_4 及 H_5 *鄰-吡啶基*），8.56（d，1H，$J_{\alpha\beta}$= 4 Hz，H_6 *鄰-吡啶基*），9.18（d，1H，J_o= 8 Hz，H_3 *鄰-吡啶基*），10.77（brs，2H，NH 吲哚 Trp 及 NH 吲哚）。

^{13}C NMR（75 MHz，DMSO d^6，300°K）：

δ（ppm）22.4（CH_2-$\underline{C}H_2$-吲哚），25.7（$\underline{C}H_2$-CH_2-吲哚），28.9（CH_2 βTrp），45.5（CH αTrp），46.2（$\underline{C}H_2$-*對-甲氧基*苄基），55.4（OCH_3），109.7（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp 及 C_7 吲哚），112.6（C_3 吲哚），114.3（C_3 及 C_5 *對-甲氧基*苄基），118.4（C_4 Trp 及 C_4 吲哚），118.7（C_5 吲哚），118.8（C_5 Trp），121.4（C_6 Trp 及 C_6 吲哚），122.4（C_3 *鄰-吡啶基*及 C_2 吲哚），124.5（C_2 Trp），126.7（C_9 吲哚），127.1（C_9 Trp），127.2（C_5 *鄰-吡啶基*），127.5（C_1 *對-甲氧基*苄基），127.7（C_2 及 C_6 *對-甲氧基*苄基），136.4（C_8 Trp），136.6（C_8 吲哚），138.1（C_4 *鄰-吡啶基*），148.7（C_6 *鄰-吡啶基*），149.3（C_2 *鄰-吡啶基*），155.3（Cq 三唑），159.0（C_4 *對-甲氧基*苄基），164.0（CO 醯胺）。

（*R*）-*N*-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌嗪-2-羧醯胺（**化合物 81**）：

（186）

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）2.18（m, 2H, NH 哌嗪），2.96（m, 6H, H_2, H_5 及 H_6 哌嗪），3.34（d, 2H, J= 7 Hz, CH_2 βTrp），3.57（m, 4H, $C\underline{H_2}$-$C\underline{H_2}$-吲哚），3.61（s, 3H, OMe），3.64（m, 1H, H_3 哌嗪），4.82（m, 2H, CH_2-*對-甲氧基*苄基），5.40（m, 1H, CH αTrp），6.45（d, 2H, J_o= 8 Hz, H_3 及 H_5 *對-甲氧基*苄基），6.51（d, 2H, J_o= 8 Hz, H_2 及 H_6 *對-甲氧基*苄基），6.65-7.47（m, 10H, CHar, 吲哚及吲哚 Trp），8.95（m, 1H, NH 醯胺），10.88（d, 1H, J= 2 Hz, NH 吲哚），10.91（s, 1H, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）22.5（CH_2-$\underline{C}H_2$-吲哚），25.6（$\underline{C}H_2$-CH_2-吲哚），31.3（CH_2 βTrp），41.9（CH_2-*對-甲氧基*苄基），47.7（CH αTrp, C_5 及 C_6 哌嗪），55.5（OCH_3 及 C_2 哌嗪），61.1（C_3 哌嗪），109.3（C_3 Trp），111.7（C_7 吲哚及 C_7 Trp），114.0（C_3 吲哚），114.3（C_3 及 C_5 *對-甲氧基*苄基），118.6（C_4 吲哚），118.7（C_4 Trp），118.9（C_5 吲哚及 C_5 Trp），121.4（C_6 吲哚），121.5（C_6 Trp），123.9（C_2 吲哚及 C_2 Trp），127.0（C_9 吲哚），127.2（C_9 Trp），127.7（C_1 *對-甲氧基*苄基），128.1（C_2 及 C_6 *對-甲氧基*苄基），136.3（C_8 Trp），136.5（C_8 吲哚），155.5（Cq 三唑），162.2（C_4 *對-甲氧基*苄基），171.1（CO 醯胺）。

（*S*）-*N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺（**化合物 89**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）1.42（m, 1H, H_3 Pro ），1.52（m, 1H, H_4 Pro），1.72（m, 1H, H_4 Pro），2.07（m, 1H, H_3 Pro），2.94（m, 4H, C$\underline{H_2}$-C$\underline{H_2}$-吲哚），3.05（t, 2H, J= 6 Hz, H_5 Pro），3.30（m, 2H, CH_2 βTrp），3.67（s, 3H, OCH_3），3.96（m, 1H, CH αPro ），5.02（s, 2H, CH_2-*對-甲氧基*苄基），5.19（m, 1H, CH αTrp），6.73（s, 4H, CHar *對-甲氧基*苄基），6.84（t, 1H, J_o= 8 Hz, H_5 吲哚），6.90（t, 1H, J_o= 8 Hz, H_5 Trp），6.93-7.06（m, 4H, H_2及 H_6 吲哚，H_2及 H_6 Trp），7.17（d, 1H, J_o= 8 Hz, H_4 Trp），7.29（d, 3H, J_o= 8 Hz, H_4及 H_7 吲哚，H_7 Trp），8.39及9.10（2 m, 2H, NH Pro TFA 鹽），9.25（d, 1H, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.76（s, 1H, NH 吲哚），10.80（d, 1H, J= 2 Hz, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）22.8（CH_2-C$\underline{H_2}$-吲哚），23.5（C_4 Pro），25.8（C$\underline{H_2}$-CH_2-吲哚），29.4（CH_2 βTrp），29.8（C_3 Pro），45.2（CH αTrp），45.5（CH_2-*對-甲氧基*苄基），46.0（C_5 Pro），55.5（OCH_3），59.3（CH αPro），109.6（C_3 Trp），111.8（C_7 吲哚及 C_7 Trp），113.4（C_3 吲哚），114.6（C_3及 C_5 *對-甲氧基*苄基），118.4（C_4 吲哚），118.5

（188）

（C_4 Trp），118.7（C_5 吲哚及 C_5 Trp），121.4（C_6 吲哚及 C_6 Trp），123.0（C_2 Trp），124.7（C_2 吲哚），127.2（C_9 吲哚），127.3（C_9 Trp），127.7（C_1 *對-甲氧基*苄基），127.8（C_2及 C_6 *對-甲氧基*苄基），126.5（C_8 Trp），136.6（C_8 吲哚），154.8（Cq 三唑），154.9（Cq 三唑），159.2（C_4 *對-甲氧基*苄基），168.2（CO 醯胺）。

（*R*）-*N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺（**化合物 90**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.23（m,1H, H_3 Pro），1.52（m, 1H, H_4 Pro ），1.74（m, 1H, H_4 Pro ），2.08（m, 1H, H_3 Pro ），2.81（m, 2H, H_5 Pro ），2.90-3,14（m, 4H, C<u>H$_2$</u>-C<u>H$_2$</u>-吲哚），3.31（dd, 1H, J= 14 Hz及 7 Hz, CH_2 βTrp），3.41（dd, 1H, J= 14 Hz及 8 Hz, CH_2 βTrp），3.63（s, 3H, OCH_3），4.05（m, 1H, CH αPro ），4.86（s, 2H, CH_2-*對-甲氧基*苄基），5.21（m, 1H, CH αTrp），6.63（s, 4H, CHar *對-甲氧基*苄基），6.88（t, 2H, J_o= 7 Hz, H_5 吲哚及 H_5 Trp），7.02（m, 4H, H_2及 H_6 吲哚，H_2及 H_6 Trp），7.26-7.34（m, 4H, H_4及 H_7 吲哚，H_4及 H_7 Trp），8.51及 9.18（2 m, 2H, NH Pro, TFA 鹽），9.27（d, 1H, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.73（s, 1H, NH 吲哚），10.80（s, 1H, NH 吲哚 Trp）.

（189）

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）22.8（CH_2-$\underline{C}H_2$-吲哚），23.8（C_4 Pro），25.9（$\underline{C}H_2$-CH_2-吲哚），29.7（CH_2 βTrp 及 C_3 Pro），45.4（CH_2-*對-甲氧基*苄基），45.8（CH αTrp），46.1（C_5 Pro），55.5（OCH_3），59.2（CH αPro），109.7（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp），111.9（C_7 吲哚），113.4（C_3 吲哚），114.4（C_3 及 C_5 *對-甲氧基*苄基），118.3（C_4 吲哚），118.5（C_4 Trp），118.6（C_5 吲哚），118.9（C_5 Trp），121.4（C_6 吲哚及 C_6 Trp），122.9（C_2 吲哚及 C_2 Trp），127.2（C_9 吲哚），127.4（C_9 Trp），127.6（C_1, C_2 及 C_6 *對-甲氧基*苄基），136.5（C_8 Trp），136.6（C_8 吲哚），154.4（Cq 三唑），155.0（Cq 三唑），159.1（C_4 *對-甲氧基*苄基），168.3（CO 醯胺）。

（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-溴苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 92**）：

^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d^6）：

δ（ppm）1.28（3H, s, CH_3 Aib），1.30（3H, s, CH_3 Aib），2.90（2H, m, $\underline{CH_2}$-CH_2-吲哚），3.00（2H, m, CH_2-$\underline{CH_2}$-吲哚），3.37（2H, m, CH_2 βTrp），5.10（2H, s, CH_2 4-溴苄基），5.13（1H, m, CαH Trp），6.75（2H, d, J=8.1, H_2, H_6 4-溴苄基），6.88（1H, t, J=7.3, H_5 Trp），6.93（1H, t, J=7.5, H_5 吲哚），7.03（1H, t, J=7.0, H_6 Trp），7.05

（1H，H_6 吲哚），7.07（1H，d，J=1.7，H_2 吲哚），7.09（1H，d，J=1.8，H_2 Trp），7.12（1H，d，J=8.2，H_4 Trp），7.28（1H，d，J=7.9，H_4 吲哚），7.32（2H，d，J=8.2，H_7 Trp，H_7 吲哚），7.41（2H，d，J=8.1，H_3，H_5 4-溴苄基），8.01（2H，s，NH_2 Aib），8.95（1H，d，J=7.9，NH Trp），10.77（1H，brs，NH 吲哚），10.80（1H，brs，NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（400 MHz,DMSO-d^6）：

δ（ppm）：22.4（CH_2-$\underline{C}H_{内}$ 吲哚），23.1（CH_3 Aib），23.4（CH_3 Aib），25.4（$\underline{C}H_2$-$CH_{内}$ 吲哚），28.7（Cβ Trp），44.8（$\underline{C}H_2$ 4-溴苄基），45.2（Cα Trp，），56.3（Cq Aib），109.4（C_3 Trp），111.3（C_7 Trp，C_7 吲哚），113.0（C_3 吲哚），117.8（C_4 Trp），118.0（C_4 吲哚），118.2（C_5 吲哚），118.3（C_5 Trp），120.8（C_4 4-溴苄基），120.9（C_6 Trp，C_6 吲哚），122.5（C_2 吲哚），124.4（C_2 Trp），126.7（C_9 吲哚），126.8（C_9 Trp），128.0（C_2，C_6 4-溴苄基），131.6（C_3，C_5 4-溴苄基），135.1（C_1 4-溴苄基），136.1（C_8 Trp，C_8 吲哚），154.2（Cq 三唑），154.5（Cq 三唑），171.4（CO Aib）。

（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-苯基乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 93**）：

^{1}H NMR（300 MHz，DMSO-d^6，300°K）：

（191）

δ（ppm）1.18（3H, s, CH_3 Aib），1.27（3H, s, CH_3 Aib），2.91（4H, m, $C\underline{H_2}$-$C\underline{H_2}$-吲哚），3.19（2H, m, CH_2 βPhe），3.69（3H, s, OCH_3），5.05（2H, m, CH_2-*對-甲氧基*苄基），5.20（1H, m, CH αPhe），6.82（2H, d, J_o= 8 Hz, H_3及 H_5 *對-甲氧基*苄基），6.88（2H, d, J_o= 8 Hz, H_2及 H_6 *對-甲氧基*苄基），6.92（1H, t, J_o= 8 Hz, H_5 吲哚），7.02（1H, t, J_o= 7 Hz, H_6 吲哚），7.03（1H, d, J= 2 Hz, H_2 吲哚），7.11-7.20（5H, m, CHar Phe），7.29（2H, d, J_o= 8 Hz, H_4及 H_7 吲哚），7.99（3H, brs, NH_2 Aib），8.93（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.77（1H, s, NH 吲哚）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）22.8（CH_2-$\underline{C}H_2$-吲哚），23.5（CH_3 Aib），23.9（CH_3 Aib），25.9（$\underline{C}H_2$-CH_2-吲哚），38.7（CH_2 βPhe），45.7（CH_2-*對-甲氧基*苄基），46.4（CH αPhe），55.6（OCH_3），56.8（Cq Aib），111.8（C_7 吲哚），113.4（C_3 吲哚），114.7（C_3及 C_5 *對-甲氧基*苄基），118.5（C_4 Trp），118.6（C_5 Trp），121.4（C_6 Trp），123.0（C_2 Trp），127.0（C_4 苯基），127.2（C_9 吲哚），127.9（C_1 *對-甲氧基*苄基），128.1（C_2及 C_6 苯基），128.5（C_3及 C_5 苯基），129.8（C_2及 C_6 *對-甲氧基*苄基），136.6（C_8 吲哚），137.7（C_1 苯基），155.2（Cq 三唑），154.4（Cq 三唑），159.3（C_4 *對-甲氧基苄基*），171.7（CO Aib）。

（192）

（*R*）-*N*-（1-（4-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 95**）：

^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d^6）：

δ（ppm）1.29（3H, s, CH_3 Aib），1.35（3H, s, CH_3 Aib），2.85（1H, m, 1H N-CH_2-$\underline{CH_2}$-In），2.89（1H, m, 1H, –N-CH_2-$\underline{CH_2}$-In），3.28（1H, dd, J=14.2, J=6.8, 1H CH_2β Trp），3.40（1H, dd, J=14.2, J=8.4, 1H CH_2β Trp），4.10（2H, m,–N-$\underline{CH_2}$-CH_2-In），5.25（1H, m, CHα Trp），6.85（1H, d, J=2.0, H_2 吲哚），6.90-6.98（2H, m, H_5 吲哚），7.01（1H, d, J=2.0, H_2 吲哚），7.02-7.12（2H, m, H_6 吲哚），7.30（1H, d, J=8.2, H_7 吲哚），7.33（1H, d, J=8.3, H_7 吲哚），7.40（1H, d, J=7.9, H_4 吲哚），7.47（1H, d, J=7.8, H_4 吲哚），8.04（2H, brs, NH_2 Aib），8.42（1H, s, H 三唑），9.01（1H, d, J=8.0, NH Trp），10.81（1H, s, NH 吲哚），10.90（1H, s, NH 吲哚）。

（*R*）-*N*-（1-（5-（（1*H*-吲哚-3-基）甲基）-4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 96**）：

^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d^6）：

δ（ppm）1.20（3H, s, CH_3 Aib），1.28（3H, s, CH_3 Aib），3.32（3H, d, N-CH_3），3.30-3.45（2H, m, CH_2β Trp），4.22（2H, s, -CH_2-In），5.30（1H, m, CHα Trp），6.91

（1H，t，J=7.5，H_5 吲哚），6.94（1H，d，J=7.5，H_5 吲哚），7.02（1H，t，J=7.9，H_6 吲哚），7.05（1H，t，J=7.9，H_6 吲哚），7.08（1H，d，J=1.9，H_2 吲哚），7.12（1H，d，J=1.9，H_2 吲哚），7.29（1H，d，J=8.1，H_7 吲哚），7.33（1H，d，J=8.2，H_7 吲哚），7.48（1H，d，J=7.9，H_4 吲哚），7.57（1H，d，J=7.9 H_4 吲哚），8.00（2H，brs，NH_2 Aib），8.85（1H，d，J=8.2，NH Trp），10.82（1H，s，NH 吲哚），10.98（1H，s，NH 吲哚）。

（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 97**）：

^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d^6）：

δ（ppm）1.30（3H，s，CH_3 Aib），1.40（3H，s，CH_3 Aib），3.00-3.20（4H，m，-C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$-In），3.36（3H，s，N-CH_3），3.45-3.50（2H，m，CH_2β Trp），5.30（1H，m，CHα Trp），6.95-7.04（2H，t，H_5 吲哚），7.06-7.13（2H，m，H_6 吲哚），7.18（2H，brs，H_2 吲哚），7.34（1H，d，J=8.0，H_7 吲哚），7.36（1H，d，J=8.0，H_7 吲哚），7.48（1H，d，J=7.8，H_4 吲哚），7.58（1H，d，J=7.8，H_4 吲哚），8.10（2H，brs，NH_2 Aib），8.95（1H，d，J=8.1，NH Trp），10.95（1H，s，NH 吲哚），10.96（1H，s，NH 吲哚）。

^{13}C NMR（100 MHz，DMSO-d^6）：

δ（ppm）22.9 – 25.9（-<u>C</u>H$_2$-<u>C</u>H$_2$-吲哚），24.1（CH_3

Aib），24.3（CH_3 Aib），28.8（$\underline{C}H_2\beta$ Trp），30.7（-NCH_3），46.2（$\underline{C}H\alpha$ Trp），57.2（Cq Aib），110.2（C_3 吲哚），112.3（$2C_7$ 吲哚），113.5（C_3 吲哚），118.9-119.2（$2C_5$，$2C_4$ 吲哚），121.9（$2C_6$ 吲哚），123.6（C_2 吲哚），125.3（C_2 吲哚），127.7（C_9 吲哚），128.0（C_9 吲哚），136.9（C_8 吲哚），137.1（C_8 吲哚），155.3（Cq 三唑），155.8（Cq 三唑），172.2（CO Aib）。

（*R*）-*N*-（1-（5-（（1*H*-吲哚-3-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 98**）：

^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d^6）：

δ（ppm）1.31（3H，s，CH_3 Aib），1.42（3H，s，CH_3 Aib），3.19（1H，dd，J=14.5，J= 9.6，1H CH_2 βTrp），3.35（1H，dd，J=14.5，J= 5.3，1H CH_2 βTrp），4.15（2H，s，CH_2 吲哚），5.26（1H，m，CαH Trp），6.95（1H，t，H_5 Trp），6.96（1H，t，H_5 吲哚），7.05（1H，t，H_6 Trp），7.06（1H，s，H_2 Trp），7.07（1H，t，H_6 吲哚），7.21（1H，s，H_2 吲哚），7.32（1H，d，H_7 Trp），7.37（1H，d，H_7 吲哚），7.51（1H，d，J=7.8，H_4 吲哚），7.58（1H，d，J=7.8，H_4 Trp），8.00（2H，s，NH_2 Aib），8.64（1H，d，J=8.7，NH Trp），10.77（1H，s，NH 吲哚 Trp），10.92（1H，s，NH 吲哚）。

^{13}C NMR（400 MHz,DMSO-d^6）：

δ（ppm）.22.9（CH_2 吲哚），23.2（CH_3 Aib），23.3（CH_3 Aib），29.4（Cβ Trp），48.3（Cα Trp），56.3（Cq Aib），109.7（C_3 吲哚），110.3（C_3 Trp），111.2（C_7 Trp），111.3（C_7 吲哚），118.1（C_4 Trp，C_5 Trp），118.3（C_4 吲哚），118.4（C_5 吲哚），120.7（C_6 Trp），121.0（C_6 吲哚），123.4（C_2 吲哚），123.6（C_2 Trp），126.8（C_9 吲哚），127.1（C_9 Trp），136.0（C_8 Trp），136.2（C_8 吲哚），157.5（Cq 三唑），161.7（Cq 三唑），170.8（CO Aib）。

（*R*）-*N*-（1-（5-（（1*H*-吲哚-3-基）甲基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 99**）：

^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d^6）：

δ（ppm）1.27（3H，s，CH_3 Aib），1.29（3H，s，CH_3 Aib），3.25（1H，dd，J=14.3，J= 5.6，1H CH_2 βTrp），3.38（1H，dd，J=14.3，J= 9.1，1H CH_2 βTrp），3.68（3H，s，OCH_3），3.72（3H，s，OCH_3），4.10（1H，d，J=16.5，1H CH_2 吲哚），4.16（1H，d，J=16.5，1H CH_2 吲哚），4.96（1H，d，J=16.8，1H CH_2 *鄰，對-二甲氧基苄基*），5.12（1H，d，J=16.8，1H CH_2 *鄰，對-二甲氧基苄基*），5.16（1H，m，CαH Trp），6.21（1H，dd，J=8.5，J=2.1，H_5 *鄰，對-二甲氧基苄基*），6.27（1H，d，J=8.5，H_6 *鄰，對-二甲氧基苄基*），6.57（1H，d，J=2.1，H_3 *鄰，對-二甲氧基苄基*），6.83（1H，

t, H_5 Trp），6.94（1H, t, H_5 吲哚），7.02（1H, t, H_6 Trp），7.05（1H, t, H_2 吲哚），7.06（1H, t, H_6 吲哚），7.07（1H, s, H_2 Trp），7.07（1H, t, H_4 Trp），7.31（1H, d, H_7 Trp），7.33（1H, d, H_7 吲哚），7.36（1H, d, J=7.8, H_4 吲哚），8.00（2H, br s, NH_2 Aib），8.92（1H, d, J=8.2, NH Trp），10.79（1H, s, NH 吲哚 Trp），10.89（1H, s, NH 吲哚）。

^{13}C NMR（400 MHz,DMSO-d^6）：

δ（ppm）21.2（CH_2. 吲哚），23.1（CH_3 Aib），23.2（CH_3 Aib），28.6（Cβ Trp），41.4（N-$\underline{C}H_2$ *鄰,對-二甲氧基苄基*），45.1（Cα Trp），55.2（OCH_3），55.4（OCH_3），56.2（Cq Aib），98.5（C_3 *鄰,對-二甲氧基苄基*），104.6（C_5 *鄰,對-二甲氧基苄基*），107.9（C_3 吲哚），109.5（C_3 Trp），111.2（C_7 Trp），111.3（C_7 吲哚），115.1（C_1 *鄰,對-二甲氧基苄基*），117.8（C_4 Trp），118.1（C_5 Trp），118.3（C_4 吲哚），118.4（C_5 吲哚），120.8（C_6 Trp），121.1（C_6 吲哚），123.5（C_2 吲哚），124.3（C_2 Trp），126.6（C_9 吲哚），126.8（C_9 Trp），127.2（C_6 *鄰,對-二甲氧基苄基*），136.0（C_8 Trp），136.2（C_8 吲哚），157.5（Cq 三唑），154.9（Cq 三唑），157.2（C_2 *鄰,對-二甲氧基苄基*），160.3（C_4 *鄰,對-二甲氧基苄基*），171.2（CO Aib）。

（*R*）-*N*-（1-（5-（（1*H*-吲哚-3-基）甲基）-4-（4-甲氧

基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 101**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）1.22（3H, s, CH_3 Aib），1.25（3H, s, CH_3 Aib），3.22（1H, dd, J= 14 Hz 及 6 Hz, CH_2 βTrp），3.34（1H, dd, J= 14 Hz 及 9 Hz, CH_2 βTrp），3.68（3H, s, OCH_3），4.11（2H, m, C$\underline{H_2}$-吲哚），5.09（3H, m, CH αTrp 及 C$\underline{H_2}$-*對-甲氧基*苄基），6.70（4H, s, CHar *對-甲氧基*苄基），6.78（2H, m, H_5 吲哚及 H_5 Trp），6.93（2H, m, H_6 吲哚及 H_6 Trp），7.01-7,06（3H, m, H_2 吲哚，H_2 及 H_4 Trp），7.31（3H, m, H_4 及 H_7 吲哚，H_7 Trp），7.98（3H, brs, NH_2 Aib），8.92（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.77（1H, s, NH 吲哚），10.89（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）21.7（$\underline{C}H_2$-吲哚），23.5（CH_3 Aib），23.7（CH_3 Aib），28.9（CH_2 βTrp），45.6（CH αTrp），45.8（$\underline{C}H_2$-*對-甲氧基*苄基），55.5（OCH_3），56.7（Cq Aib），108.1（C_3 吲哚），109.7（C_3 Trp），111.7（C_7 Trp），111.9（C_7 吲哚），114.5（C_3 及 C_5 *對-甲氧基*苄基），118.3（C_4 Trp），118.7（C_4 吲哚），118.8（C_5 吲哚），118.9（C_5 Trp），121.3（C_6 吲哚），121.6（C_6 Trp），124.2（C_2 吲哚），125.3（C_2 Trp），127.1（C_9 吲哚），127.2（C_9 Trp），127.6（C_1 *對-甲氧基*苄基），127.8（C_2 及 C_6 *對-甲氧基*苄基），136.4（C_8 Trp），136.7（C_8 吲哚），

154.2（Cq 三唑），155.2（Cq 三唑），159.2（C_4 *對-甲氧基*苄基），171.9（CO Aib）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 102**）：

^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d^6）：

δ（ppm）1.30（3H, s, CH_3 Aib），1.33（3H, s, CH_3 Aib），3.26（1H, dd, J=14.2, J=5.9, 1H CH_2 βTrp），3.38（1H, dd, J=14.2, J=8.7, 1H CH_2 βTrp），3.69（3H, s, OCH_3），3.72（3H, s, OCH_3），4.02（2H, s, CH_2 苄基），4.87（1H, d, J=16.7, 1H CH_2 *鄰,對-二甲氧基苄基*），5.08（1H, d, J=16.7, 1H CH_2 *鄰,對-二甲氧基苄基*），5.17（1H, m, CαH Trp），6.24（1H, dd, J=8.4, J=1.7, H_5 *鄰,對-二甲氧基苄基*），6.28（1H, d, J=8.4, H_6 *鄰,對-二甲氧基苄基*），6.56（1H, d, J=1.7, H_3 *鄰,對-二甲氧基苄基*），6.85（1H, t, J=7.5, H_5 Trp），7.02（1H, t, H_6 Trp），7.07（2H, m, H_2, H_6 苄基），7.08（1H, s, H_2 Trp），7.09（1H, d, H_4 Trp），7.16-7.29（3H, m, H_3, H_4, H_5 苄基），7.31（1H, d, J=8.2, H_7 Trp），8.01（2H, s, NH_2 Aib），8.92（1H, d, J=7.9, NH Trp），11.79（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（400 MHz,DMSO-d^6）：

δ（ppm）. 23.2（2CH_3 Aib），28.7（Cβ Trp），30.2

（$\underline{C}H_2$-苄基），41.3（$\underline{C}H_2$- *鄰,對*-二甲氧基苄基），45.2（Cα Trp），55.2（OCH_3），55.4（OCH_3），56.2（Cq Aib），98.5（C_3 *鄰,對*-二甲氧基苄基），104.7（C_5 *鄰,對*-二甲氧基苄基），109.5（C_3 Trp），111.3（C_7 Trp），115.1（C_1 *鄰,對*-二甲氧基苄基），117.8（C_4 Trp），118.2（C_5 Trp），120.8（C_6 Trp），124.3（C_2 Trp），126.5（C_2, C_6 苄基），126.8（C_9 Trp），127.3（C_6 *鄰,對*-二甲氧基苄基），128.3（C_3, C_4, C_5 苄基），135.8（C_1 苄基），136.0（C_8 Trp），153.4（Cq 三唑），155.0（Cq 三唑），157.2（C_2 *鄰,對*-二甲氧基苄基），160.3（C_4 *鄰,對*-二甲氧基苄基），171.3（CO Aib）。

（*R*）-*N*-（1-（5-（（1*H*-吲哚-3-基）甲基）-4-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 104**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.27（3H, s, CH_3 Aib），1.29（3H, s, CH_3 Aib），2.39-2.53（4H, m, $C\underline{H}_2$-$C\underline{H}_2$-苯基），3.74（1H, m, CH_2 βTrp），3.92（1H, m, CH_2 βTrp），3.99（2H, s, CH_2-吲哚），5.21（1H, m, CH αTrp），6.74（2H, m, H_5 吲哚及 H_5 Trp），6.90（1H, t, J_o= 8 Hz, H_6 Trp），6.92（1H, t, J_o= 8 Hz, H_6 吲哚），7.01-7.06（4H, m, H_2及 H_6 苯基, H_2 吲哚及 H_2 Trp），7.16（3H, m, H_3, H_4及 H_5 苯基），7.27（1H, d, J_o= 8 Hz, H_4 Trp），7.32（1H, d, J_o= 8 Hz,

H_7 Trp），7.36（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 吲哚），7.50（1H, d, J_o= 8 Hz, H_4 吲哚），7.99（3H, brs, NH_2 Aib），9.02（1H, s, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.79（1H, s, NH 吲哚 Trp），10.94（1H, s, NH 吲哚）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）21.4（<u>C</u>H_2-吲哚），23.5（CH_3 Aib），23.8（CH_3 Aib），29.5（CH_2 βTrp），35.8（CH_2-<u>C</u>H_2-苯基），44.5（<u>C</u>H_2-CH_2-苯基），45.8（CH αTrp），56.7（Cq Aib），108.5（C_3 吲哚），109.9（C_3 Trp），114.0（C_7 吲哚及 C_7 Trp），118.4（C_4 Trp），118.8（C_4 吲哚及 C_5 Trp），119.0（C_5 吲哚），121.4（C_6 Trp），121.7（C_6 吲哚），124.0（C_2 吲哚及 C_2 Trp），127.1（C_4 苯基），127.7（C_9 吲哚及 C_9 Trp），128.8（C_2 及 C_6 苯基），129.1（C_3 及 C_5 苯基），136.5（C_8 Trp），136.6（C_8 吲哚），137.5（C_1 苯基），153.6（Cq 三唑），155.0（Cq 三唑），171.8（CO Aib）。

（*R*）-*N*-（1-（5-苄基-4-（2,2-二苯基乙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 106**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.29（3H, s, CH_3 Aib），1.34（3H, s, CH_3 Aib），3.37（4H, m, CH_2 βTrp 及 CH_2-苄基），3.74（1H, t, J= 7 Hz, CH_2-C<u>H</u>（Phe）$_2$），4.21（1H, dd, J= 14 Hz 及 8 Hz,

$C\underline{H_2}$-CH（Phe）$_2$），4.51（1H, dd, J= 14 Hz 及 8 Hz, $C\underline{H_2}$-CH（Phe）$_2$），5.08（1H, m, CH αTrp），6.72（2H, m, H_2 及 H_6 苄基），6.86-6.93（5H, m, H_3, H_4 及 H_5 苄基，H_5 及 H_6 Trp），7.03（1H, s, H_2 Trp），7.06-7.25（CHar 苯基 from CH（Phe）$_2$），7.33（1H, d, J_o= 8 Hz, H_4 Trp），7.47（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 吲哚），8.10（3H, brs, NH_2 Aib），8.98（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.94（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）23.5（CH_3 Aib），23.7（CH_3 Aib），29.4（CH_2 βTrp），30.1（$\underline{C}H_2$-苄基），46.0（CH αTrp），47.7（$\underline{C}H_2$-CH（Phe）$_2$），51.3（$\underline{C}$H（Phe）$_2$），56.8（Cq Aib），109.8（C_3 Trp），112.0（C_7 Trp），118.5（C_4 Trp），119.0（C_5 Trp），121.5（C_6 Trp），124.8（C_2 Trp），127.1（來自 CH（Phe）$_2$之 C_4 苯基），127.4（C_9 Trp, C_2 及 C_6 苄基），128.3（C_2 及來自 CH（Phe）$_2$之 C_6 苯基），128.8-129.1（C_3及來自 CH（Phe）$_2$之 C_5 苯基，C_3, C_4 及 C_5 苄基），136.2（C_1 苄基），136.5（C_8 Trp），141.0（來自 CH（Phe）$_2$之 C_1 苯基），153.5（Cq 三唑），155.1（Cq 三唑），172.0（CO Aib）

（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,2-二苯基乙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 107**）：

（202）

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）1.34（3H, s, CH_3 Aib），1.38（3H, s, CH_3 Aib），2.06（1H, m, CH_2-C$\underline{H}_2$-吲哚），2.30（1H, m, CH_2-C$\underline{H}_2$-吲哚），2.78（2H, m, C$\underline{H}_2$-CH_2-吲哚），3.35（1H, dd, J= 14 Hz 及 7 Hz, CH_2 βTrp），3.46（1H, dd, J= 14 Hz 及 9 Hz, CH_2 βTrp），3.58（1H, t, J= 7 Hz, CH_2-C$\underline{H}$（Phe）$_2$），4.14（1H, dd, J= 14 Hz 及 8 Hz, C$\underline{H}_2$-CH（Phe）$_2$），4.39（1H, dd, J= 14 Hz 及 7 Hz, C$\underline{H}_2$-CH（Phe）$_2$），5.12（1H, m, CH αTrp），6.50（2H, m, H_5 吲哚及 H_5 Trp），6.76（2H, m, H_6 吲哚及 H_6 Trp），6.87（2H, m, H_2 吲哚及 H_2 Trp），6.89-6.96（2H, m, H_4 苯基），7.03-7,15（8H, m, H_2, H_3, H_5 及 H_6 苯基），7.33（3H, m, H_4 吲哚，H_4 及 H_7 Trp），7.47（1H, d, J= 8 Hz, H_7 吲哚），8.11（3H, brs, NH_2 Aib），9.04（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.76（1H, s, NH 吲哚），10.96（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）22.4（CH_2-C$\underline{H}_2$-吲哚），23.6（CH_3 Aib），23.8（CH_3 Aib），24.9（C$\underline{H}_2$-CH_2-吲哚），29.6（C$\underline{H}_2$ βTrp），46.1（CH αTrp），47.5（C$\underline{H}_2$-CH（Phe）$_2$），51.5（CH_2-C$\underline{H}$（Phe）$_2$），56.8（Cq Aib），109.8（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp），112.1（C_7 吲哚），113.5（C_3 吲哚），118.4（C_4 Trp），118.7（C_4 及 C_5 吲哚），119.0（C_5 Trp），121.4（C_6 吲哚及 C_6 Trp），122.8（C_2 吲哚），125.0（C_2 Trp），127.2（C_9 吲哚及 C_9 Trp），127.3（C_4 苯

基），128.2（C_2 及 C_6 苯基），128.7（C_3 及 C_5 苯基），136.6（C_8 吲哚及 C_8 Trp），141.0（C_1 苯基），154.6（2 Cq 三唑），172.0（CO Aib）。

（*R*）-*N*-（1-（4,5-二苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 109**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.23（3H, s, CH_3 Aib），1.26（3H, s, CH_3 Aib），3.23（1H, dd, J= 14 Hz 及 6 Hz, CH_2 βTrp），3.35（1H, dd, J= 14 Hz 及 9 Hz, CH_2 βTrp），3.99（2H, s, C-C<u>H</u>$_2$-苯基），5.10（3H, m, N-C<u>H</u>$_2$-苯基及 CH αTrp），6.77（3H, m, H_5 Trp, 來自 N-CH_2-苯基之 H_2 及 H_6 苯基），6.99（2H, m, H_2 及 H_6 Trp），7.01-7.07（3H, m, H_4 Trp, 來自 C-CH_2-苯基之 H_2 及 H_6），7.15-7.23（6H, m, H_3, 來自 N-CH_2-苯基及來自 C-CH_2-苯基之 H_4 及 H_5 苯基），7.25（1H, d, J= 8 Hz, H_7 Trp），8.01（3H, brs, NH_2 Aib），8,91（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.78（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）23.5（CH_3 Aib），23.7（CH_3 Aib），29.0（CH_2 βTrp），30.6（C-<u>C</u>H$_2$-苯基），45.7（CH αTrp），46.1（N-<u>C</u>H$_2$-苯基），56.7（Cq Aib），109.8（C_3 Trp），111.7（C_7 Trp），118.3（C_4 Trp），118.7（C_5 Trp），121.2（C_6 Trp），124.8（C_2 Trp），126.3（來自 N-CH_2-苯基之 C_2 及

C_6 苯基），127.0（來自 C-CH_2-苯基之 C_2 及 C_6 苯基），127.2（C_9 Trp），128.0（來自 N-CH_2-苯基之 C_4 苯基），128.8（C_3，來自 C-CH_2-苯基之 C_4 及 C_5 苯基），128.9（來自 N-CH_2-苯基之 C_3 及 C_5 苯基），135.8（來自 N-CH_2-苯基之 C_1 苯基），136.2（來自 C-CH_2-苯基之 C_1 苯基），136.4（C_8 Trp），153.9（Cq 三唑），155.3（Cq 三唑），171.9（CO Aib）。

（*R*）-*N*-（1-（5-苄基-4-己基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 110**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）0.71（3H, t, ^{3}J= 7 Hz,（CH_2）$_5$-C<u>H</u>$_3$），0.87（4H, m, 2 CH_2），0.95（2H, m, C<u>H</u>$_2$-CH_3），1.00（2H, m, N-CH_2-C<u>H</u>$_2$），1.36（6H, s, CH_3 Aib），3.36（1H, dd, ^{3}J= 14 Hz 及 7 Hz, CH_2 βTrp），3.41（1H, dd, ^{3}J= 14 Hz 及 7 Hz, CH_2 βTrp），3.50（1H, m, N-C<u>H</u>$_2$），3.65（1H, m, N-C<u>H</u>$_2$），4.11（2H, s, C<u>H</u>$_2$-苄基），5.14（1H, m, CH αTrp），6.90（1H, t, J_o= 7 Hz, H_5 Trp），7.01（1H, t, J_o= 7 Hz, H_6 Trp），7.04（1H, s, H_2 Trp），7.09（2H, m, H_2 及 H_6 苄基），7.17-7.29（4H, m, H_4 Trp, H_3, H_4 及 H_5 苄基），7.47（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），8.10（3H, brs, NH_2 Aib），9.05（1H, d, J= 7 Hz, NH 醯胺），10.84（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

（205）

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）14.1（（CH_2）$_5$-$\underline{C}H_3$），22.1（$\underline{C}H_2$-CH_3），23.8（CH_3 Aib），23.5（CH_3 Aib），25.8（CH_3-CH_2-CH_2-$\underline{C}H_2$），29.5（CH_2 βTrp），30.3（N-CH_2-$\underline{C}H_2$），30.8（$\underline{C}H_2$-苄基及 CH_3-CH_2-$\underline{C}H_2$），43.3（N-$\underline{C}H_2$-CH_2），46.1（CH αTrp），56.8（Cq Aib），109.6（C_3 Trp），111.9（C_7 Trp），118.2（C_4 Trp），118.8（C_5 Trp），121.4（C_6 Trp），124.7（C_2 Trp），127.2（C_2 及 C_6 苄基），127.3（C_9 Trp），128.8（C_3, C_4 及 C_5 苄基），136.2（C_1 苄基），136.5（C_8 Trp），153.1（Cq 三唑），155.1（Cq 三唑），171.9（CO Aib）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 111**）：

^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.31（3H, s, CH_3 Aib），1.35（3H, s, CH_3 Aib），2.51（2H, m, CH_2-$C\underline{H}_2$-吲哚），3.37（2H, m, CH_2 βTrp），3.76-3.90（4H, m, $C\underline{H}_2$-苄基及 $C\underline{H}_2$-CH_2-吲哚），5.25（1H, m, CH αTrp），6.88（2H, t, J_o= 7 hz, H_5 吲哚及 H_5 Trp），6.95（2H, t, J_o= 7 Hz, H_6 吲哚及 H_6 Trp），7.03（4H, m, H_2 Trp, H_2 吲哚, H_2 及 H_6 苄基），7.16（2H, d, J_o= 8 Hz, H_4 吲哚及 H_4 Trp），7.20-7,30（4H, 3, H_7 吲哚, H_3, H_4 及 H_5 苄基），7.47（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），8.05（3H,

brs, NH_2 Aib），9.05（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.83（1H, s, NH 吲哚），10.88（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）23.5（CH_3 Aib），23.7（CH_3 Aib），29.6（CH_2 βTrp），30.3（$\underline{C}H_2$-苄基及 CH_2-$\underline{C}H_2$-吲哚），44.1（$\underline{C}H_2$-CH_2-吲哚），46.1（CH αTrp），56.8（Cq Aib），109.8（C_3 Trp），109.9（C_3 吲哚），111.9（C_7 吲哚及 C_7 Trp），118.3（C_4 Trp），118.4（C_4 吲哚），118.9（C_5 吲哚及 C_5 Trp），121.3（C_6 Trp），121.5（C_6 吲哚），123.7（C_2 吲哚），124.7（C_2 Trp），127.0（C_9 吲哚），127.2（C_2 及 C_6 苄基），127.4（C_9 Trp），128.8（C_3 及 C_5 苄基），129.0（C_4 苄基），136.3（C_1 苄基），136.4（C_8 吲哚及 C_8 Trp），153.1（Cq 三唑），155.3（Cq 三唑），171.8（CO Aib）.

（*S*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺**（化合物 112）**：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.26（3H, s, CH_3 Aib），1.29（3H, s, CH_3 Aib），3.24（1H, dd, J= 14 Hz 及 6 Hz, CH_2 βTrp），3.33（1H, dd, J= 14 Hz 及 9 Hz, CH_2 βTrp），3.64（3H, s, OCH_3），3.68（3H, s, OCH_3），3.99（2H, s, CH_2 苯基），4.84（1H, d, J= 17 Hz, CH_2-*鄰,對*-二甲氧基苄基），5.05（1H,

d, J= 17 Hz, CH_2-*鄰,對*-二甲氧基苄基），5.13（1H, m, CH αTrp），6.24（2H, m, H_5 及 H_6 *鄰,對*-二甲氧基苄基），6.52（1H, d, J_m= 2 Hz, H_3 *鄰,對*-二甲氧基苄基），6.83（1H, t, J_o= 7 Hz, H_5 Trp），7.01（1H, t, J_o= 8 Hz, H_6 Trp），7.04（1H, s, H_2 Trp），7.05-7.23（6H, m, H4 Trp 及 CHar 苯基），7.27（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），8.01（3H, brs, NH_2 Aib），8.90（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.77（1H, d, J= 2 Hz, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）23.6（CH_3 Aib），29.1（CH_2 βTrp），30.6（CH_2-苯基），41.9（CH_2-*鄰,對*-二甲氧基苄基），45.7（CH αTrp），55.7（OCH_3），55.9（OCH_3），56.7（Cq Aib），99.9（C_3 *鄰,對*-二甲氧基苄基），105.1（C_5 *鄰,對*-二甲氧基苄基），109.9（C_3 Trp），111.7（C_7 Trp），115.5（C_1 *鄰,對*-二甲氧基苄基），118.3（C_4 Trp），118.6（C_5 Trp），121.3（C_6 Trp），124.2（C_2 Trp），127.0（C_6 *鄰,對*-二甲氧基苄基），127.3（C_9 Trp），127.8（C_4 苯基），128.8（C_2, C_3, C_5 及 C_6 苯基），136.2（C_8 Trp），136.4（C_1 苯基），153.9（Cq 三唑），155.5（Cq 三唑），157.6（C_2 *鄰,對*-二甲氧基苄基），160.8（C_4 *鄰,對*-二甲氧基苄基），171.8（CO 醯胺）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（3,5-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-

（208）

甲基丙醯胺（**化合物 113**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）1.24（3H, s, CH_3 Aib），1.27（3H, s, CH_3 Aib），2.83（4H, s, $C\underline{H}_2$-$C\underline{H}_2$-苯基），3.32（2H, m, CH_2 βTrp），3.61（6H, s, OCH_3），5.02（2H, m, CH_2-*間-二甲氧基*苄基），5.18（1H, m, CH αTrp），6.07（2H, d, J_m= 2 Hz, H_2及 H_6 *間-二甲氧基*苄基），6.42（1H, brs, H_4 *間-二甲氧基*苄基），6.83（1H, t, J_o= 7 Hz, H_5 Trp），6.99（1H, t, J_o= 8 Hz, H_6 Trp），7.08（1H, d, J= 2 Hz, H_2 Trp），7.13（3H, t, J_o= 8 Hz, H_3, H_4及 H_5 苯基），7.20（3H, d, J_o= 7 Hz, H_2及 H_6 苯基, H_4 Trp），7.28（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），7.99（3H, brs, NH_2 Aib），8.92（1H, d, J= 8 Hz, NH醯胺），10.77（1H, s, NH 吲哚）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）23.5（CH_3 Aib），23.8（CH_3 Aib），26.5（$\underline{C}H_2$-CH_2-苯基），29.2（CH_2 βTrp），32.7（CH_2-$\underline{C}H_2$-苯基），45.6（CH αTrp），45.8（CH_2- *間-二甲氧基*苄基），55.6（OCH_3），56.8（Cq Aib），99.6（C_4 *間-二甲氧基*苄基），104.6（C_2及 C_6 *間-二甲氧基*苄基），109.9（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp），118.2（C_4 Trp），118.7（C_5 Trp），121.3（C_6 Trp），124.8（C_2 Trp），126.5（C_4 苯基），127.3（C_9 Trp），128.7（C_2, C_3, C_5及 C_6 苯基），136.4（C_8 Trp），138.6（C_4 *間-二甲氧基*苄基），140.9（C_1苯基），154.6（Cq 三唑），154.8（Cq 三唑），161.4

（C_3及C_5 *間-二甲氧基*苄基），171.8（CO醯胺）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（4-溴苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺

（化合物 114）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.23（3H, s, CH_3 Aib），1.25（3H, s, CH_3 Aib），3.26（1H, dd, ^{3}J= 14 Hz及 6 Hz, CH_2 Trp），3.34（1H, dd, ^{3}J= 14 Hz及 9 Hz, CH_2 βTrp），4.01（2H, m, CH_2-苄基），5.01（1H, m, CH αTrp），5.08（2H, s, CH_2-*對-溴苄基*），6.59（2H, d, J_o= 8 Hz, H_2及 H_6 *對-溴苄基*），6.81（1H, t, J_o= 7 Hz, H_5 Trp），6.94（1H, s, H_2 Trp），6.98（1H, t, J_o= 7 Hz, H_6 Trp），7.06（2H, m, H_2及 H_6 苄基），7.12（1H, d, J_o= 7 Hz, H_4 Trp），7.16-7.20（3H, m, H_3, H_4及 H_5 苄基），7.26（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），7.29（2H, d, J_o= 8 Hz, H_3及 H_5 苄基），8.00（3H, brs, NH_2 Aib），8.92（1H, d, J= 8 Hz, NH醯胺），10.78（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）23,5（CH_3 Aib），23,8（CH_3 Aib），29,0（CH_2 βTrp），30,5（CH_2-苄基），45,6（$\underline{CH_2}$- *對-溴苄基*），45,7（CH αTrp），56,7（Cq Aib），109,7（C_3 Trp），111,8（C_7 Trp），118,2（C_4 色胺酸），118,7（C_5 Trp），121,2（C_4 *對-溴苄基*），121,3（C_6 Trp），124,9（C_2 色

（210）

胺酸），127,0（C_2及C_6苄基），127,2（C_9 Trp），128,4（C_2及C_6 *對-溴苄基*），128,9（C_3, C_4及C_5苄基），131,9（C_3及C_5 *對-溴苄基*），135,2（C_1 *對-溴苄基*），136,2（C_8 Trp），136,4（C_1苄基），153,9（Cq 三唑），155,3（Cq 三唑），171,9（CO Aib）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（2-甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺**（化合物 115）：**

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.24（3H, s, CH_3 Aib），1.27（3H, s, CH_3 Aib），3.20（1H, dd, J= 14 Hz及5 Hz, CH_2 βTrp），3.33（1H, dd, J= 14 Hz及9 Hz, CH_2 βTrp），3.68（3H, s, OCH_3），4.00（2H, s, CH_2-苯基），4.95（1H, d, J= 17 Hz, CH_2-*鄰-甲氧基*苄基），5.07（1H, m, CH αTrp），5.18（1H, d, J= 17 Hz, CH_2-*鄰-甲氧基*苄基），6.27（1H, d, J_o= 8 Hz, H_3 *鄰-甲氧基*苄基），6.67（1H, t, J_o= 7 Hz, H_5 Trp），6.77（1H, t, J_o= 6 Hz, H_6 Trp），6.92-7.05（6H, m, H_2 Trp, H_2及H_6苯基, H_4, H_5及H_6 *鄰-甲氧基*苄基），7.14-7.26（5H, m, H_4及H_7 Trp, H_3, H_4及H_5苯基），8.03（3H, brs, NH_2 Aib），8.91（1H, d, J= 8 Hz, NH醯胺），10.78（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）23.5（CH_3 Aib），23.6（CH_3 Aib），29.1（CH_2

（211）

βTrp），30.5（$\underline{C}H_2$-苯基），42.1（CH_2-*鄰-甲氧基*苄基），45.7（CH α Trp），55.9（OCH_3），56.7（Cq Aib），109.8（C_3 Trp），111.3（C_3 *鄰-甲氧基*苄基），111.7（C_7 Trp），118.2（C_4 Trp），118.7（C_5 Trp），120.9（C_5 *鄰-甲氧基*苄基），121.2（C_6 Trp），123.3（C_1 *鄰-甲氧基*苄基），124.8（C_2 Trp），126.6（C_2 及 C_6 苯基），127.1（C_4 *鄰-甲氧基*苄基），127.2（C_9 Trp），128.8（C_3, C_4 及 C_5 苯基），129.5（C_6 *鄰-甲氧基*苄基），136.0（C_1 苯基），136.4（C_8 Trp），154.0（Cq 三唑），155.6（Cq 三唑），156.5（C_2 *鄰-甲氧基*苄基），171.8（CO Aib）。

（*S*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 116**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.28（3H, s, CH_3 Aib），1.32（3H, s, CH_3 Aib），2.81（4H, m, $C\underline{H_2}$-$C\underline{H_2}$-苯基），3.30（2H, t, CH_2 βTrp），3.61（3H, s, OCH_3），3.69（3H, s, OCH_3），4.87（1H, d, J= 17 Hz, CH_2-*鄰,對-二甲氧基苄基*），5.03（1H, d, J= 17 Hz, CH_2-*鄰,對-二甲氧基苄基*），5.20（1H, m, CH αTrp），6.29（1H, dd, J_o= 8 Hz 及 J_m= 2 Hz, H_5 *鄰,對-二甲氧基苄基*），6.43（1H, d, J_o= 8 Hz, H_6 *鄰,對-二甲氧基苄基*），6.55（1H, d, J_m= 2 Hz, H_3 *鄰,對-二甲氧基苄基*），6.83（1H, t, J_o= 8 Hz, H_5 Trp），6.99（1H, t, J_o= 8 Hz, H_6

Trp），7.06（1H, d, J= 2 Hz, H_2 Trp），7.09-7.25（6H, m, H_4 Trp 及 CHar 苯基），7.28（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），8.04（3H, brs, NH_2 Aib），8.92（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.79（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）23.6（CH_3 Aib），23.7（CH_3 Aib），26.5（$\underline{C}H_2$-CH_2-苯基），29.1（CH_2 βTrp），32.7（CH_2-$\underline{C}H_2$-苯基），41.8（CH_2-*鄰,對*-二甲氧基苄基），45.7（CH αTrp），55.7（OCH_3），55.9（OCH_3），56.8（Cq Aib），99.1（C_3 *鄰,對*-二甲氧基苄基），105.2（C_5 *鄰,對*-二甲氧基苄基），109.9（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp），115.6（C_1 *鄰,對*-二甲氧基苄基），118.3（C_4 Trp），118.7（C_5 Trp），121.3（C_6 Trp），124.4（C_2 Trp），126.6（C_4 苯基），127.3（C_9 Trp），128.2（C_6 *鄰,對*-二甲氧基苄基），128.7（C_2, C_3, C_5 及 C_6 苯基），136.4（C_8 Trp），140.9（C_1 苯基），154.6（Cq 三唑），155.0（Cq 三唑），157.8（C_2 *鄰,對*-二甲氧基苄基），160.9（C_4 *鄰,對*-二甲氧基苄基），171.8（CO Aib）。

（*R*）-*N*-（1-（4,5-二苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 117**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.32（3H, s, CH_3 Aib），1.37（3H, s, CH_3 Aib），

2.59（4H, m, C-C$\underline{H_2}$-C$\underline{H_2}$-苯基），2.83（2H, t, J= 8 Hz, N-CH_2-C$\underline{H_2}$-苯基），3.38（2H, m, N-C$\underline{H_2}$-CH_2-苯基），3.84（1H, m, CH_2 βTrp），3.94（1H, m, CH_2 βTrp），5.23（1H, m, CH αTrp），6.84（2H, m, H_4 苯基 from C-CH_2-CH_2-苯基及 H_4 苯基 from N-CH_2-CH_2-苯基），6.93（1H, t, J_o= 8 Hz, H_5 Trp），7.00（1H, t, J_o= 8 Hz, H_6 Trp），7.07（1H, d, J= 2 Hz, H_2 Trp），7.11-7.27（9H, m, H_2, H_3, H_5 及 H_6 苯基 from C-CH_2-CH_2-苯基, H_2, H_3, H_5 及 H_6 苯基 from N-CH_2-CH_2-苯基及 H_4 Trp），7.50（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），8.07（3H, brs, NH_2 Aib），9.04（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.85（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）23.5（CH_3 Aib），23.8（CH_3 Aib），25.9（C-$\underline{C}H_2$-CH_2-苯基），29.5（CH_2 βTrp），32.4（C-CH_2-$\underline{C}H_2$-苯基），35.8（N-CH_2-$\underline{C}H_2$-苯基），44.2（N-$\underline{C}H_2$-CH_2-苯基），45.9（CH αTrp），56.8（Cq Aib），109.7（C_3 Trp），111.9（C_7 Trp），118.4（C_4 Trp），118.9（C_5 Trp），121.4（C_6 Trp），124.8（C_2 Trp），126.6（來自 C-CH_2-CH_2-苯基之 C_4 苯基），127.2（來自 N-CH_2-CH_2-苯基之 C_4 苯基），127.4（C_9 Trp），128.7（來自 C-CH_2-CH_2-苯基之 C_2 及 C_6 苯基，來自 N-CH_2-CH_2-苯基之 C_2 及 C_6 苯基），128.8（來自 C-CH_2-CH_2-苯基之 C_3 及 C_5 苯基，來自 N-CH_2-CH_2-苯基之 C_3 及 C_5 苯基），136.5（來自 N-CH_2-CH_2-苯基之 C_1 苯基），137.5（來自 C-CH_2-CH_2-苯

基之 C_1 苯基），140.8（C_8 Trp），154.1（Cq 三唑），154.7（Cq 三唑），171.9（CO Aib）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（3,4-二氯苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 118**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.24（3H, s, CH_3 Aib），1.25（3H, s, CH_3 Aib），3.33（2H, m, CH_2 βTrp），4.04（2H, s, CH_2-苄基），5.05（1H, m, CH αTrp），5.12（2H, s, CH_2-*間,對*-二氯苄基），6.49（1H, dd, J_o= 8 Hz 及 J_m= 2 Hz, H_6 *間,對*-二氯苄基），6.80（1H, t, J_o= 8 Hz, H_5 Trp），6.87（1H, d, J_m= 2 Hz, H_2 Trp），6.98（1H, t, J_o= 7 Hz, H_6 Trp），7.02-7.10（3H, m, H_2 及 H_6 苄基，H_5 *間,對*-二氯苄基），7.18（3H, m, H_3, H_4 及 H_5 苄基），7.26（2H, m, H_4 及 H_7 Trp），8.04（3H, brs, NH_2 Aib），8.94（1H, d, J= 9 Hz, NH 醯胺），10.81（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）23.4（CH_3 Aib），23.8（CH_3 Aib），29.0（CH_2 βTrp），30.4（CH_2-苄基），45.1（CH_2- *間,對*-二氯苄基），45.6（CH αTrp），56.7（Cq Aib），109.6（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp），118.1（C_4 Trp），118.6（C_5 Trp），121.3（C_6 Trp），124.9（C_2 Trp），126.4（C_6 *間,對*-二氯苄基），127.0（C_2 *間,對*-二氯苄基），127.2（C_9

Trp），128.4（C_2 及 C_6 苄基），130.7（C_4 及 C_5 *間,對*-二氯苄基），131.8（C_3 *間,對*-二氯苄基），136.0（C_1 苄基），136.4（C_8 Trp），136.7（C_1 *間,對*-二氯苄基），154.1（Cq 三唑），155.2（Cq 三唑），172.0（CO Aib）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-苯基乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物120**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.18（3H, s, CH_3 Aib），1.26（3H, s, CH_3 Aib），3.09（1H, dd, J= 14 Hz及 6 Hz, CH_2 βPhe），3.18（1H, dd, J= 14 Hz及 9 Hz, CH_2 βPhe），3.99（2H, d, J= 4 Hz, CH_2-苯基），4.95（1H, d, J= 16 Hz, CH_2-*對*-*甲氧基*苄基），5.06（1H, d, J= 16 Hz, CH_2-*對*-*甲氧基*苄基），5.13（1H, m, CH αPhe），6.78（4H, s, CHar *對*-*甲氧基*苄基），7.02-7.08（4H, m, H_2及 H_6 苯基, H_2及 H_6 Phe），7.12-7.25（6H, m, H_3, H_4及 H_5 苯基, H_3, H_4及 H_5 Phe），7.99（3H, brs, NH_2 Aib），8.92（1H, d, J= 8 Hz, NH醯胺）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）23.4（CH_3 Aib），23.8（CH_3 Aib），30.7（CH_2-苯基），38.7（CH_2 βPhe），45.9（CH_2-*對*-*甲氧基*苄基），46.4（CH αPhe），55.6（OCH_3），56.7（Cq Aib），114.6

（C_3及 C_5 *對-甲氧基*苄基），126.9 及 127.1（C_4 苯基及 C_4 Phe），127.7（C_1 *對-甲氧基*苄基），128.2（C_2 及 C_6 Phe），128.5（C_3及 C_5 Phe），128.9（C_2, C_3, C_5及 C_6 苯基），129.7（C_2 及 C_6 *對-甲氧基苄基*），136.3（C_1 苯基），137.6（C_1 Phe），154.0（Cq 三唑），154.9（Cq 三唑），159.2（C_4 *對-甲氧基苄基*），171.7（CO 醯胺）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（4-氟苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺

（化合物 121）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.27（3H, s, CH_3 Aib），1.28（3H, s, CH_3 Aib），2.82（4H, m, C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$-苯基），3.34（2H, m, CH_2 βTrp），5.06（2H, s, CH_2-*對-氟苄基*），5.16（1H, m, CH αTrp），6.85（3H, m, H_5 Trp, H_3 及 H_5 *對-氟苄基*），6.98-7.04（4H, m, H_2及 H_6 Trp, H_2及 H_6 苯基），7.09-7.11（2H, m, H_2 及 H_6 *對-氟苄基*），7.15（1H, d, J_o= 6 Hz, H_4 Trp），7.19（3H, t, J_o= 8 Hz, H_3, H_4及 H_5 苯基），7.29（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），8.01（3H, brs, NH_2 Aib），8.94（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.78（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）23.5（CH_3 Aib），23.8（CH_3 Aib），26.5（<u>C</u>H$_2$-

CH_2-苯基），29.2（CH_2 βTrp），32.7（CH_2-$\underline{C}H_2$-苯基），45.4（CH_2-*對-氟苄基*），45.7（CH αTrp），56.8（Cq Aib），109.8（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp），115.9及116.2（C_3及C_5 *對-氟苄基*），118.3（C_4 Trp），118.7（C_5 Trp），121.3（C_6 Trp），124.8（C_2 Trp），126.5（C_4 苯基），127.3（C_9 Trp），128.5（C_2及C_6 *對-氟苄基*），128.7（C_2, C_3, C_5及C_6 苯基），132.2（C_1 *對-氟苄基*），136.4（C_8 Trp），140.9（C_1 苯基），154.5（Cq 三唑），154.7（Cq 三唑），160.3（C_4 *對-氟苄基*），171.9（CO醯胺）。

NMR ^{19}F（282 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）−114.9（1F, m, *對-氟苄基*）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（3,4-二氯苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物122**）：

^1H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.25（3H, s, CH_3 Aib），1.26（3H, s, CH_3 Aib），2.84（4H, m, $C\underline{H}_2$-$C\underline{H}_2$-苯基），3.34（2H, d, J= 7 Hz, CH_2 βTrp），5.11（3H, m, CH αTrp及CH_2-*間,對-二氯*苄基），6.63（1H, dd, J_o= 8 Hz及J_m= 2 Hz, H_6 *間,對-二氯*苄基），6.83（1H, t, J_o= 8 Hz, H_5 Trp），6.99（1H, t, J_o= 8 Hz, H_6 Trp），7.05（1H, d, J= 2 Hz, H_2 Trp），7.12（5H, m, CHar 苯基），7.17（1H, d, J_o= 8 Hz, H_4 Trp），7.21（1H,

s, H_2 *間,對*-二氯苄基）, 7.27（1H, d, J_o= 8 Hz, H_5 *間,對*-二氯苄基）, 7.39（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 Trp）, 8.02（3H, brs, NH_2 Aib）, 8.94（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺）, 10.78（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）23.5（CH_3 Aib）, 23.8（CH_3 Aib）, 26.4（CH_2-$\underline{C}H_2$-苯基）, 29.1（CH_2 βTrp）, 32.6（$\underline{C}H_2$-CH_2-苯基）, 44.7（CH_2-*間,對*-二氯苄基）, 45.6（CH αTrp）, 56.7（Cq Aib）, 109.7（C_3 Trp）, 111.8（C_7 Trp）, 118.1（C_4 Trp）, 118.7（C_5 Trp）, 121.3（C_6 Trp）, 124.9（C_2 Trp）, 126.5（C_4 苯基及 C_6 *間,對*-二氯苄基）, 127.2（C_9 Trp）, 128.7（C_2, C_3, C_5 及 C_6 苯基, C_2 *間,對*-二氯苄基）, 130.9（C_4 *間,對*-二氯苄基）, 131.4（C_5 *間,對*-二氯苄基）, 132.0（C_3 *間,對*-二氯苄基）, 136.4（C_8 Trp）, 137.2（C_1 *間,對*-二氯苄基）, 140.8（C_1 苯基）, 154.5（Cq 三唑）, 154.7（Cq 三唑）, 171.9（CO 醯胺）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺

（化合物 124）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.22（3H, s, CH_3 Aib）, 1.27（3H, s, CH_3 Aib）, 2.22（3H, s, CH_3 *對*-甲基苄基）, 3.22（1H, dd, J= 14 Hz

及 6 Hz, CH_2 βTrp），3.33（1H, dd, J= 14 Hz 及 9 Hz, CH_2 βTrp），3.99（2H, s, CH_2-苄基），5.04（2H, s, CH_2-*對-甲基*苄基），5.09（1H, m, CH αTrp），6.64（2H, d, J_o= 8 Hz, H_3 及 H_5 *對-甲基*苄基），6.78（1H, t, J_o= 7 Hz, H_5 Trp），6.98（4H, t, J_o= 7 Hz, H_6 Trp, H_3, H_4 及 H_5 苄基），7.01（1H, d, J= 2 Hz, H_2 Trp），7.07（2H, d, J_o= 7 Hz, H_2 及 H_6 *對-甲基*苄基），7.20（3H, m, H_4 Trp, H_2 及 H_6 苄基），7.26（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），7.98（3H, brs, NH_2 Aib），8.89（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.74（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）21.0（CH_3 *對-甲基*苄基），23.5（CH_3 Aib），23.7（CH_3 Aib），29.1（CH_2 βTrp），30.6（CH_2-苄基），45.7（CH αTrp），46.0（CH_2-*對-甲基*苄基），56.7（Cq Aib），109.8（C_3 Trp），111.7（C_7 Trp），118.3（C_4 Trp），118.6（C_5 Trp），121.2（C_6 Trp），124.8（C_2 Trp），126.3（C_3 及 C_5 *對-甲基*苄基），127.0（C_4 苄基），127.2（C_9 Trp），128.9（C_2, C_3, C_5 及 C_6 苄基），129.7（C_2 及 C_6 *對-甲基*苄基），132.9（C_1 *對-甲基*苄基），136.3（C_4 *對-甲基*苄基），136.4（C_8 Trp），137.4（C_1 苄基），153.9（Cq 三唑），155.3（Cq 三唑），171.8（CO 醯胺）。

（*S*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-（3-苯基丙基）-

（220）

4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 125**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）1.27（3H, s, CH_3 Aib），1.31（3H, s, CH_3 Aib），1.74（2H, m,（CH_2-C$\underline{H_2}$-CH_2-苯基），2.52（4H, t, J= 7 Hz, C$\underline{H_2}$-CH_2-C$\underline{H_2}$-苯基），3.35（2H, d, J= 7 Hz, CH_2 βTrp），3.68（3H, s, OCH_3），4.98（2H, s, CH_2-*對-甲氧基苄基*），5.20（1H, m, CH αTrp），6.75（4H, s, CHar *對-甲氧基苄基*），6.83（1H, t, J_o= 8 Hz, H_5 Trp），6.99（1H, t, J_o= 7 Hz, H_6 Trp），7.06（3H, m, H_2及 H_6 苯基，H_2 Trp），7.14（1H, d, J_o= 7 Hz, H_4 Trp），7.19（3H, t, J_o= 8 Hz, H_3, H_4及 H_5 苯基），7.29（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），8.01（3H, brs, NH_2 Aib），8.94（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.79（1H, d, J= 2 Hz, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）23.6（CH_3 Aib），23.8（CH_3 Aib），24.1（CH_2-C$\underline{H_2}$-CH_2-苯基），28.5（C$\underline{H_2}$-CH_2-CH_2-苯基），29.2（CH_2 βTrp），34.7（CH_2-CH_2-C$\underline{H_2}$-苯基），45.5（CH_2-*對-甲氧基苄基*），45.8（CH αTrp），55.5（OCH_3），56.8（Cq Aib），109.8（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp），114.6（C_3及 C_5 *對-甲氧基苄基*），118.3（C_4 Trp），118.7（C_5 Trp），121.3（C_6 Trp），124.9（C_2 Trp），126.2（C_4 苯基），127.3（C_9 Trp），127.8（C_1 *對-甲氧基苄基*），127.9（C_3, C_4及 C_5 苯基），128.7（C_2及 C_6 *對-甲氧基苄基*），

136.4（C_8 Trp），141.7（C_1 苯基），154.7（Cq 三唑），154.8（Cq 三唑），159.2（C_1 *對-甲氧基苄基*），171.9（CO 醯胺）。

（*S*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺**（化合物 126）：**

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.25（3H, s, CH_3 Aib），1.28（3H, s, CH_3 Aib），3.26（1H, dd, J= 14 Hz 及 6 Hz, CH_2 βTrp），3.34（1H, dd, J= 14 Hz 及 8 Hz, CH_2 βTrp），3.99（2H, s, CH_2-苯基），4.98（2H, s, CH_2-*對-甲氧基*苄基），5.13（1H, m, CH αTrp），6.68（4H, s, CHar *對-甲氧基*苄基），6.80（1H, t, J_o= 8 Hz, H_5 Trp），6.99（1H, t, J_o= 8 Hz, H_6 Trp），7.02-7.06（4H, m, H_2 及 H_4 Trp, H_2 及 H_6 苯基），7.20（3H, m, H_3, H_4 及 H_5 苯基），7.27（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），8.00（3H, s, NH_2 Aib），8.91（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.76（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）23.5（CH_3 Aib），23.7（CH_3 Aib），29.1（CH_2 βTrp），30.6（$\underline{C}H_2$-苯基），45.7（CH αTrp 及 $\underline{C}H_2$-*對-甲氧基*苄基），55.5（OCH_3），56.7（Cq Aib），109.8（C_3 Trp），111.7（C_7 Trp），114.5（C_3 及 C_5 *對-甲氧基*苄基），118.3（C_4 Trp），118.7（C_5 Trp），121.3（C_6

（222）

Trp），124.8（C_2 Trp），127.1（C_4 苯基），127.3（C_9 Trp），127.6（C_1 *對-甲氧基*苄基），127.8（C_2及 C_6 *對-甲氧基*苄基），128.8（C_2及 C_6 苯基），128.9（C_3及 C_5 苯基），136.3（C_8 Trp），136.4（C_1 苯基），153.8（Cq 三唑），155.2（Cq 三唑），159.2（C_4 *對-甲氧基苄基*），171.9（CO 醯胺）。

N-（（*R*）-1-（4-（4-硝基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 128**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.28（3H, s, CH_3 Aib），1.29（3H, s, CH_3 Aib），2.77-2.94（4H, m, C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$-苯基），3.28（1H, dd, ^{3}J= 14 Hz及 8 Hz, CH_2 βTrp），3.43（1H, dd, ^{3}J= 14 Hz及 7 Hz, CH_2 βTrp），5.05（1H, m, CH αTrp），5.25（2H, d, J= 7 Hz, C<u>H</u>$_2$-*對-硝基苄基*），6.72（1H, t, J_o= 7 Hz, H_5 Trp），6.89（2H, d, J_o= 9 Hz, H_2及 H_6 *對-硝基苄基*），6.92（1H, t, J_o= 7 Hz, H_6 Trp），7.00（1H, d, J_m= 2 Hz, H_2 Trp），7.08-7.15（4H, m, H_4及 H_7 Trp, H_2及 H_6 苯基），7.17（2H, J_o= 7 hz, H_3及 H_5 苯基），7.24（1H, t, J_o= 8 Hz, H_4 苯基），7.92（2H, d, J_o= 9 Hz, H_3及 H_5 *對-硝基苄基*），8.06（3H, brs, NH_2 Aib），8.98（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.79（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）23.5（CH_3 Aib），23.8（CH_3 Aib），26.4（$\underline{C}H_2$-CH_2-苯基），29.1（CH_2 βTrp），32.6（CH_2-$\underline{C}H_2$-苯基），45.3（$\underline{C}H_2$-*對-硝基苄基*），45.7（CH αTrp），56.8（Cq Aib），109.6（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp），118.1（C_4 Trp），118.5（C_5 Trp），121.2（C_6 Trp），124.1（C_2 及 C_5 *對-硝基苄基*），124.8（C_2 Trp），126.5（C_2 及 C_5 苯基），127.2（C_9 Trp，C_1 及 C_6 *對-硝基苄基*），128.7（C_3，C_4 及 C_5 苯基），136.4（C_8 Trp），140.8（C_1 苯基），143.5（C_1 *對-硝基苄基*），154.5（Cq 三唑），154.8（Cq 三唑），172.0（CO Aib）。

（*S*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 129**）：

^{1}H NMR（300 MHz，DMSO-d^6，300°K）：

δ（ppm）1.27（3H，s，CH_3 Aib），1.30（3H，s，CH_3 Aib），2.81（4H，m，$C\underline{H_2}$-$C\underline{H_2}$-苯基），3.34（2H，d，J= 7 Hz，CH_2 βTrp），3.68（3H，s，OCH_3），4.99（2H，s，$C\underline{H_2}$-*對-甲氧基苄基*），5.20（1H，m，CH αTrp），6.75（4H，m，CHar *對-甲氧基苄基*），6.83（1H，t，J_o= 7 Hz，H_5 Trp），7.03（1H，t，J_o= 8 Hz，H_6 Trp），7.04（1H，d，J= 2 Hz，H_2 Trp），7.10（2H，d，J_o= 7 Hz，H_2 及 H_6 苯基），7.13（1H，d，J_o= 8 Hz，H_4 Trp），7.19（3H，t，J_o= 7 Hz，H_3，H_4 及 H_5 苯基），7.29（1H，d，J_o= 8 Hz，H_7 Trp），8.01（3H，brs，

NH_2 Aib），8.94（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.78（1H, d, J= 2 Hz, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）23.6（CH_3 Aib），23.8（CH_3 Aib），26.6（$\underline{C}H_2$-CH_2-苯基），29.2（CH_2 βTrp），32.7（CH_2-$\underline{C}H_2$-苯基），45.3（$\underline{C}H_2$-*對-甲氧基苄基*），45.7（CH αTrp），55.5（OCH_3），56.8（Cq Aib），109.9（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp），114.6（C_3 及 C_5 *對-甲氧基苄基*），118.3（C_4 Trp），118.7（C_5 Trp），121.3（C_6 Trp），124.8（C_2 Trp），126.5（C_4 苯基），127.3（C_9 Trp 及 C_1 *對-甲氧基苄基*），127.9（C_2 及 C_6 *對-甲氧基苄基*），128.7（C_2, C_3, C_5 及 C_6 *對-甲氧基苄基*），136.5（C_8 Trp），140.9（C_1 苯基），154.4（Cq 三唑），154.7（Cq 三唑），159.2（C_4 *對-甲氧基苄基*），171.9（CO 醯胺）。

（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苯乙基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 130**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.30（3H, s, CH_3 Aib），1.35（3H, s, CH_3 Aib），2.55（4H, m, $C\underline{H}_2$-CH_2-苯基及 CH_2-$C\underline{H}_2$-*對-甲氧基*苄基），2.83（2H, t, J= 8 Hz, CH_2-$C\underline{H}_2$-苯基），3.37（2H, m, $C\underline{H}_2$-CH_2-*對-甲氧基*苄基），3.65（3H, s, OCH_3），3.77（1H, m, CH_2 βTrp），3.89（1H, m, CH_2 βTrp），5.20

（225）

（1H, m, CH αTrp），6.72（4H, s, CHar *對-甲氧基苄基*），6.94（1H, t, J_o= 7 Hz, H_5 Trp），7.02（1H, t, J_o= 8 Hz, H_6 Trp），7.05（1H, d, J= 2 Hz, H_2 Trp），7.11（2H, d, J_o= 7 Hz, H_2及 H_6 苯基），7.16（1H, d, J_o= 7 Hz, H_4 Trp），7.25（3H m, H_3, H_4, H_5 苯基），7.50（1H, d, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），8.05（3H, brs, NH_2 Aib），9.02（1H, d, J= 8 hz, NH 醯胺），10.83（1H, d, J= 2 Hz, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^6, 300°K）：

δ（ppm）23.5（CH_3 Aib），23.8（CH_3 Aib），26.0（$\underline{C}H_2$-CH_2-苯基），29.5（CH_2 βTrp），32.5（CH_2-$\underline{C}H_2$-苯基），35.0（CH_2-$\underline{C}H_2$-*對-甲氧基苄基*），44.4（$\underline{C}H_2$-CH_2-*對-甲氧基苄基*），45.8（CH αTrp），55.4（OCH_3），56.8（Cq Aib），109.9（C_3 Trp），111.9（C_7 Trp），114.2（C_3及 C_5 *對-甲氧基苄基*），118.4（C_4 Trp），118.9（C_5 Trp），121.4（C_6 Trp），124.7（C_2 Trp），126.5（C_4 苯基），127.4（C_9 Trp），128.7（C_2, C_3, C_5及 C_6 苯基），129.4（C_1 *對-甲氧基苄基*），130.3（C_2及 C_6 *對-甲氧基苄基*），136.5（C_8 Trp），141.0（C_1 苯基），154.0（Cq 三唑），154.5（Cq 三唑），158.6（C_4 *對-甲氧基苄基*），171.8（CO 醯胺）。

（*R*）-*N*-（2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-（吡啶-2-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙

（226）

醯胺（**化合物 132**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）1.26（3H, s, CH_3 Aib），1.29（3H, s, CH_3 Aib），2.95（4H, m, C$\underline{H_2}$-C$\underline{H_2}$-苯基），3.40（2H, m, CH_2 βTrp），5.26（1H, m, CH αTrp），5.37（2H, s, CH_2-*鄰-吡啶基*），6.83（1H, t, J_o= 7 Hz, H_5 Trp），6.98（1H, t, J_o= 8 Hz, H_6 Trp），7.11-7.30（10H, m, H_2, H_4及 H_7 Trp, CHar 苯基，H_3及 H_5 *鄰-吡啶基*），7.71（1H, t, J_o= 7 Hz, H_4 *鄰-吡啶基*），8.22（3H, brs, NH_2 Aib），8.42（1H, d, $J_{\alpha\beta}$= 4 Hz, H_6 *鄰-吡啶基*），9.05（1H, d, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.87（1H, s, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO-d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）23.4（CH_3 Aib），23.7（CH_3 Aib），26.4（$\underline{C}H_2$-CH_2-苯基），28.6（CH_2 βTrp），32.5（CH_2-$\underline{C}H_2$-苯基），45.7（CH αTrp），47.6（CH_2 *鄰-吡啶基*），56.8（Cq Aib），109.8（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp），118.3（C_4 Trp），118.6（C_5 Trp），121.2（C_6 Trp），122.0（C_3 *鄰-吡啶基*），123.6（C_5 *鄰-吡啶基*），126.3（C_2 Trp），126.6（C_4 苯基），127.3（C_9 Trp），128.7（C_2, C_3, C_5及 C_6 苯基），136.4（C_8 色胺酸），137.7（C_4 *鄰-吡啶基*），140.7（C_1 苯基），150.1（C_6 *鄰-吡啶基*），154.9（Cq 三唑），155.2（Cq 三唑），158.7（C_2 *鄰-吡啶基*），172.0（CO 醯胺）。

（227）

N-（（*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 179**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）1.26（s, 3H, CH_3 Aib），1.30（s, 3H, CH_3 Aib），2.82（m, 4H, C$\underline{H_2}$-C$\underline{H_2}$-苯基），3.29（t, 2H, J= 8 Hz, CH_2 βTrp），3.61（s, 3H, OCH_3），3.68（s, 3H, OCH_3），4.85（d, 1H, J= 17 Hz, CH_2-*鄰,對-二甲氧基苄基*），5.02（d, 1H, J= 17 Hz, CH_2-*鄰,對-二甲氧基苄基*），5.18（m, 1H, CH αTrp），6.29（dd, 1H, J_o= 8 Hz 及 J_m= 2 Hz, H_5 *鄰,對-二甲氧基苄基*），6.40（d, 1H, J_o= 8 Hz, H_6 *鄰,對-二甲氧基苄基*），6.55（d, 1H, J_m= 2 Hz, H_3 *鄰,對-二甲氧基苄基*），6.82（t, 1H, J_o= 8 Hz, H_5 Trp），6.99（t, 1H, J_o= 8 Hz, H_6 Trp），7.05（s, 1H, H_2 Trp），7.09-7.24（m, 6H, H_4 Trp 及 CHar 苯基），7.27（d, 1H, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），7.99（s, 3H, large, NH_2 Aib TFA 鹽），8.89（d, 1H, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.77（s, 1H, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO d^{6}, 300°K）：

δ（ppm）23.6（CH_3 Aib），23.7（CH_3 Aib），26.5（$\underline{C}H_2$-CH_2-苯基），29.2（CH_2 βTrp），32.7（CH_2-$\underline{C}H_2$-苯基），41.6（CH_2-*鄰,對-二甲氧基苄基*），45.7（CH αTrp），55.7（OCH_3），55.9（OCH_3），56.7（Cq Aib），99.1（C_3 *鄰,對-二甲氧基苄基*），105.2（C_5 *鄰,對-二甲氧基苄基*），110.0（C_3 Trp），111.8（C_7 Trp），115.7（C_1 *鄰,對-二甲*

氧基苄基），118.3（C_4 Trp），118.7（C_5 Trp），121.3（C_6 Trp），126.5（C_2 Trp 及 C_6 *鄰,對-二甲氧基苄基*），127.3（C_9 Trp），128.1（C_4 苯基），128.7（C_2, C_3, C_5 及 C_6 苯基），136.4（C_8 Trp），140.9（C_1 苯基），154.5（Cq 三唑），155.0（Cq 三唑），157.8（C_2 *鄰,對-二甲氧基苄基*），160.9（C_4 *鄰,對-二甲氧基苄基*），171.7（CO 醯胺）。

N-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-四氫-2*H*-吡喃-4-羧醯胺（**化合物 184**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.20（m, 1H, H_5 四氫吡喃），1.30（m, 3H, H_3 及 H_5 四氫吡喃），2.17（m, 1H, H_4 四氫吡喃），2.82（m, 4H, C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$-苯基），3.16（m, 2H, H_2 及 H_6 四氫吡喃），3.31（dd, 1H, J= 14 Hz 及 8 Hz, CH_2 βTrp），3.35（dd, 1H, J= 14 Hz 及 7 Hz, CH_2 βTrp），3.66（s, 3H, OCH_3），3.72（m, 2H, H_2 及 H_6 四氫吡喃），5.08（m, 2H, CH_2-*對-甲氧基*苄基），5.26（m, 1H, CH αTrp），6.73（s, 4H, CHar *對-甲氧基*苄基），6.87（t, 1H, J_o= 8 Hz, H_5 Trp），7.02（m, 2H, H_2 及 H_6 Trp），7.07（d, 2H, J_o= 7 Hz, H_2 及 H_6 苯基），7.18（m, 3H, H_3, H_4 及 H_5 苯基），7.30（m, 2H, H_4 及 H_7 Trp），8.52（d, 1H, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.77（s, 1H, NH 吲哚 Trp）.

（229）

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）26.3（$\underline{C}H_2$-CH_2-苯基），28.8（C_3 及 C_5 四氫吡喃），29.2（CH_2 βTrp），32.2（CH_2-$\underline{C}H_2$-苯基），40.7（C_4 四氫吡喃），44.8（CH αTrp），45.9（CH_2-*對-甲氧基*苄基），55.5（OCH_3），66.6（C_2 及 C_6 四氫吡喃），109.8（C_3 Trp），111.7（C_7 Trp），114.5（C_3 及 C_5 *對-甲氧基*苄基），118.4（C_4 Trp），118.7（C_5 Trp），121.3（C_6 Trp），124.5（C_2 Trp），126.7（C_4 苯基），127.2（C_9 Trp），127.5（C_1 *對-甲氧基*苄基），128.8（C_2 及 C_6 苯基），128.7（C_3 及 C_5 苯基），127.9（C_2 及 C_6 *對-甲氧基*苄基），136.4（C_8 Trp），140.4（C_1 苯基），154.7（Cq 三唑），155.7（Cq 三唑），159.2（C_4 *對-甲氧基*苄基），174.2（CO 醯胺）。

N-（（*R*）-1-（5-（（1*H*-吲哚-3-基）甲基）-4-（3-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺（**化合物 185**）：

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）1.19（s, 3H, CH_3 Aib），1.23（s, 3H, CH_3 Aib），3.14（dd, 1H, J= 14 Hz 及 5 Hz, CH_2 βTrp），3.34（dd, 1H, J= 14 Hz 及 9 Hz, CH_2 βTrp），3.46（s, 3H, OCH_3），3.72（m, 2H, $C\underline{H_2}$-吲哚），5.06（m, 1H, CH αTrp），5.14（m, 2H, CH_2-*間-甲氧基*苄基），6.31（s, 1H, H_2 *間-甲氧基*苄基），6.32（d, 1H, J_o= 7 Hz, H_6 *間-甲氧基*苄基），

（230）

6.77（m, 3H, H_5 吲哚, H_5 Trp 及 H_4 *間-甲氧基*苄基），6.92（m, 2H, H_6 吲哚及 H_6 Trp），7.02（m, 2H, H_2 吲哚及 H_2 Trp），7.26-7.30（m, 3H, H_5 *間-甲氧基*苄基, H_4 及 H_7 吲哚, H_4 Trp），7.41（d, 1H, J_o= 8 Hz, H_7 Trp），7.94（brs, 3H, NH_2 Aib TFA 鹽），8.87（d, 1H, J= 8 Hz, NH 醯胺），10.73（d, 1H, J= 2 Hz, NH 吲哚），10.85（s, 1H, NH 吲哚 Trp）。

^{13}C NMR（75 MHz, DMSO d^6, 300°K）：

δ（ppm）21.7（CH_2-吲哚），23.5（CH_3 Aib），23.7（CH_3 Aib），28.9（CH_2 βTrp），45.5（CH αTrp），46.2（CH_2-*間-甲氧基*苄基），55.2（OCH_3），56.7（Cq Aib），108.2（C_3 吲哚），109.8（C_3 Trp），111.7（C_7 Trp），111.9（C_7 吲哚及 C_2 *間-甲氧基*苄基），113.7（C_4 *間-甲氧基*苄基），118.2（C_6 *間-甲氧基*苄基），118.4（C_4 Trp），118.6（C_4 吲哚），118.9（C_5 吲哚及 C_5 Trp），121.2（C_6 吲哚），121.6（C_6 Trp），127.1（C_9 吲哚），127.2（C_9 Trp），136.4（C_8 Trp），136.7（C_8 吲哚），137.5（C_1 *間-甲氧基*苄基），154.2（Cq 三唑），155.3（Cq 三唑），160.0（C_3 *間-甲氧基*苄基），171.8（CO 醯胺）。

（231）

表 1:具有合成流程及 MS 數據之進一步示範性具體例（化合物編號：2、3、14、16、17、19-22、24、26-35、36-122、124-126、128-150、152-190）：

編號	化合物名稱 (根據 Chem Draw Ultra 8 命名)	ESI-MS (計算值)	ESI-MS [實驗值(M+H)+]
2	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-4-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	559.3	560.4
3	(R)-N-(1-(5-(3-(1H-吲唑-3-基)丙基)-4-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	573.3	574.3
14	(R)-N-(1-(5-(3-(1H-吲唑-3-基)丙基)-4-(4-溴苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	637.2	638.1
16	(R)-N-(1-(5-(3-(1H-吲唑-3-基)丙基)-4-己基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	553.3	554.4
17	(R)-N-(1-(4,5-雙(2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	598.3	599.2
19	(R)-N-(1-(4-(3-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	536.3	537.1
20	(R)-N-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	536.3	537.3
21	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-4-(3,5-二甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	605.3	606.4
22	(R)-N-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-(3-苯基丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	550.3	551.3
24	(R)-N-(1-(4-(2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-5-(3-(1H-吲唑-3-基)丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	612.3	612.8

（232）

26	(R)-N-(1-(4-(2-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	536.3	537.1
27	(R)-N-(2-(1H-吲哚-3-基)-1-(4-(萘-1-基甲基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	556.3	557.2
28	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(3,4-二氯苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	613.2	614.2
29	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(4-氟苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	563.3	564.1
30	(R)-N-(1-(4-(4-氟苄基)-5-苄基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	510.3	511.0
31	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)哌啶-4-羧醯胺	631.3	632.0
32	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)哌啶-3-羧醯胺	631.3	631.8
33	(R)-N-(1-(4-(4-甲基苄基)-5-(3-苯基丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	534.3	535.4
34	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(4-甲基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	559.7	559.9
36	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)- 4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)哌啶-2-羧醯胺	631.3	631.8
37	(R)-N-(1-(4-(4-甲基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	520.3	521.0

38	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基苯醯胺	639.3	639.8
39	(R)-N-(1-(5-苄基-4-(吡啶-2-基甲基)- 4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	493.3	493.9
40	(2S,4R)-N-((R)-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-4-羥基吡咯烷-2-羧醯胺	564.3	565.0
41	(S)-N-((R)-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)哌啶-3-羧醯胺	562.3	563.0
42	(R)-N-((R)-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)哌啶-3-羧醯胺	562.3	562.9
43	(R)-N-(1-(4-(4-乙基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	534.3	535.0
44	(R)-N-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)哌啶-4-羧醯胺	562.3	563.0
45	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)- 4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)哌啶-4-羧醯胺	601.3	602.0
46	(S)-N-((R)-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)吡咯烷-2-羧醯胺	548.3	548.9
47	(R)-N-((R)-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)吡咯烷-2-羧醯胺	548.3	548.9
48	(S)-N-((R)-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)哌啶-2-羧醯胺	562.3	563.0

49	(R)-N-((R)-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)哌啶-2-羧醯胺	562.3	562.9
50	(R)-N-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基乙醯胺	508.3	508.9
51	(R)-N-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(吡啶-2-基)乙醯胺	570.3	571.2
52	N-((R)-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺	570.3	570.9
53	(R)-N-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)環己烷羧醯胺	561.3	562.4
54	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-苄基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)哌啶-4-羧醯胺	571.3	572.5
55	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-苄基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)哌啶-3-羧醯胺	571.3	572.4
56	(R)-N-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-3-胺基丙醯胺	522.3	523.3
57	(S)-N-((R)-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基丙醯胺	522.3	523.3
58	(R)-N-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(吡啶-3-基)乙醯胺	570.3	571.2
59	(R)-N-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-3-(吡啶-3-基)丙醯胺	584.3	585.3

60	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-苄基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(吡啶-2-基)乙醯胺	579.3	580.2
61	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(吡啶-2-基)乙醯胺	639.3	640.5
62	(R)-N-(1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)哌啶-4-羧醯胺	592.3	593.3
63	(R)-N-((R)-1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)哌啶-2-羧醯胺	592.3	593.3
64	(R)-N-(1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺	586.3	587.2
65	(R)-N-(1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)異菸鹼醯胺	586.3	587.2
66	(R)-N-(1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)吡嗪-2-羧醯胺	587.3	588.2
67	(R)-N-1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)哌嗪-2-羧醯胺	593.3	594.2
68	(S)-N-((R)-1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)吡咯烷-2-羧醯胺	578.3	579.4
69	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基乙醯胺	577.3	578.0
70	(S)-N-((R)-1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)吡咯烷-2-羧醯胺	617.3	618.0

71	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)吡嗪-2-羧醯胺	626.3	627.2
72	(R)-N-1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)哌嗪-2-羧醯胺	632.3	633.2
73	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺	625.3	626.3
74	(R)-1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙胺	520.3	520.8
75	(R)-N-(1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基乙醯胺	538.3	539.3
76	(R)-N-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)吡嗪-2-羧醯胺	557.3	558.0
77	(R)-N-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)異菸鹼醯胺	556.3	556.9
78	(R)-N-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)哌嗪-2-羧醯胺	563.3	564.0
79	(R)-N-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺	556.3	557.3
80	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺	595.3	596.2
81	(R)-N-1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)哌嗪-2-羧醯胺	602.3	603.3

82	(R)-N-(1-(4-(4-乙基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(吡啶-2-基)乙醯胺	568.3	569.3
83	(R)-N-(1-(4-(4-乙基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)哌啶-4-羧醯胺	560.3	561.3
84	(R)-N-1-(4-(4-乙基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)哌嗪-2-羧醯胺	561.3	562.2
85	(R)-N-(1-(4-(4-乙基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)吡嗪-2-羧醯胺	555.3	556.2
86	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-順式-胺基環己烷羧醯胺	645.3	646.2
87	(S)-N-((R)-1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)哌啶-3-羧醯胺	601.3	601.9
88	(R)-N-((R)-1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)哌啶-2-羧醯胺	601.3	602.2
89	(S)-N-((R)-1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)吡咯烷-2-羧醯胺	587.3	588.2
90	(R)-N-((R)-1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)吡咯烷-2-羧醯胺	587.3	588.0
91	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(吡啶-2-基)乙醯胺	609.3	610.0
92	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(4-溴苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	623.2	624.1

93	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-苯基乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	536.3	536.9
94	(R)-N-(2-(1H-吲唑-3-基)-1-(5-苯乙基-4-(噻吩-2-基甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)哌啶-4-羧醯胺	538.3	538.8
95	(R)-N-(1-(4-(2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	455.2	456.2
96	(R)-N-(1-(5-((1H-吲唑-3-基)甲基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	455.2	456.4
97	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	469.3	470.2
98	(R)-N-(1-(5-((1H-吲唑-3-基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	441.3	442.1
99	(R)-N-(1-(5-((1H-吲唑-3-基)甲基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	591.3	592.1
100	(R)-N-(1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	476.3	477.4
101	(R)-N-(1-(5-((1H-吲唑-3-基)甲基)-4-(4-甲氧基苄基)- 4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	561.3	562.3
102	(R)-N-(1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苄基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	552.3	553.2
103	(R)-N-(1-(5-(3-(1H-吲唑-3-基)丙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	619.3	620.2

104	(R)-N-(1-(5-((1H-吲哚-3-基)甲基)-4-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	545.3	546.4
105	(R)-N-(1-(5-苄基-4-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	506.3	507.4
106	(R)-N-(1-(5-苄基-4-(2,2-二苯基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	582.3	583.3
107	(R)-N-(1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(2,2-二苯基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	635.3	636.4
108	(R)-N-(1-(4-(3,5-二甲氧基苄基)-5-苄基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	552.3	553.3
109	(R)-N-(1-(4,5-二苄基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	492.3	493.3
110	(R)-N-(1-(5-苄基-4-己基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	486.3	487.4
111	(R)-N-(1-(4-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-5-苄基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	545.3	546.2
112	(S)-N-(1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苄基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	552.3	553.1
113	(R)-N-(1-(4-(3,5-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	566.3	567.3
114	(R)-N-(1-(4-(4-溴苄基)-5-苄基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	570.2	571.0

115	(R)-N-(1-(4-(2-甲氧基苄基)-5-苄基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	522.3	523.0
116	(S)-N-(1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	566.3	567.0
117	(R)-N-(1-(4,5-二苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	520.3	521.1
118	(R)-N-(1-(4-(3,4-二氯苄基)-5-苄基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	560.2	561.3
119	(R)-1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙胺	451.3	452.1
120	(R)-N-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苄基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-苯基乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	483.3	484.0
121	(R)-N-(1-(4-(4-氟苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	524.3	524.9
122	(R)-N-(1-(4-(3,4-二氯苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	574.2	574.9
124	(R)-N-(1-(4-(4-甲基苄基)-5-苄基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	506.3	507.3
125	(S)-N-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-(3-苯基丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	550.3	551.3
126	(S)-N-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苄基-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	522.3	523.4

128	(R)-N-(1-(4-(4-硝基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	551.3	551.9
129	(S)-N-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	536.3	537.0
130	(R)-N-(1-(4-(4-甲氧基苯乙基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	550.3	551.0
131	(R)-N-(2-(1H-吲哚-3-基)-1-(5-苯乙基-4-(噻吩-2-基甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	512.2	512.8
132	(R)-N-(2-(1H-吲哚-3-基)-1-(5-苯乙基-4-(吡啶-2-基甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	507.3	508.4
133	(R)-N-(-2-(1H-吲哚-3-基)-1-(5-苯乙基-4-(吡啶-2-基甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)哌啶-3-羧醯胺	533.3	534.0
134	(S)-N-((R)-1-(4-(4-乙基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)吡咯烷-2-羧醯胺	546.3	547.3
135	N-((R)-1-(4-(4-乙基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基乙醯胺	506.3	507.3
136	N-((R)-1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺	609.3	610.4
137	(2R)-N-((R)-1-(4-(4-乙基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)哌啶-2-羧醯胺	560.3	561.3
138	N-((R)-1-(4-(4-乙基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺	554.3	555.3

139	N-((R)-1-(4-(4-乙基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基吡啶-3-羧醯胺	569.3	570.3
140	(2S)-N-((R)-1-(4-(4-乙基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基丙醯胺	520.3	521.2
141	N-((R)-1-(4-(4-乙基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)異菸鹼醯胺	554.3	555.4
142	N-((R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-(5-苯乙基-4-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)哌啶-4-羧醯胺	518.3	519.3
143	(2S)-N-((R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-(5-苯乙基-4-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)吡咯烷-2-羧醯胺	504.3	505.1
144	N-((R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-(5-苯乙基-4-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-2-胺基乙醯胺	464.3	465.1
145	N-((R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-(5-苯乙基-4-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-2-(吡啶-2-基)乙醯胺	526.3	527.2
146	N-((R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-(5-苯乙基-4-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺	512.3	513.4
147	N-((R)-1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(4-乙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺	579.3	580.1
148	N-((R)-1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(4-乙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(吡啶-2-基)乙醯胺	593.3	594.2
149	N-((R)-1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(4-乙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基乙醯胺	531.3	532.2
150	(2S)-N-((R)-1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(4-乙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)吡咯烷-2-羧醯胺	571.3	572.4

152	N-((R)-1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基乙醯胺	547.3	548.0
153	N-((R)-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-反式-胺基環己烷羧醯胺	576.3	577.2
154	N-((R)-1-(4-(4-乙基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(吡啶-3-基)乙醯胺	568.3	569.3
155	(3S)-N-((R)-1-(4-(4-乙基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)哌啶-3-羧醯胺	560.3	561.5
156	N-((R)-1-(4-(4-乙基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基苯醯胺	568.3	569.1
157	N-((R)-1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺	551.3	552.2
158	N-((R)-1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)哌啶-4-羧醯胺	557.3	558.1
159	N-((R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-(4-(2,4-二甲氧基苯基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺	572.3	573.4
160	N-((R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-(4-(2,4-二甲氧基苯基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-2-(吡啶-2-基)乙醯胺	586.3	587.3
161	N-((R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-(4-(2,4-二甲氧基苯基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)吡嗪-2-羧醯胺	573.3	574.2
162	N-((R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-(4-(2,4-二甲氧基苯基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-2-胺基乙醯胺	524.3	525.3

163	N-((R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-(4-(2,4-二甲氧基苯基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)哌啶-4-羧醯胺	578.3	579.4
164	N-((R)-1-(5-苄基-4-((吡啶-2-基)甲基)- 4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺	513.3	514.3
165	N-((R)-1-(5-苄基-4-((吡啶-2-基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-乙醯胺	465.3	466.4
166	N-((R)-1-(5-苄基-4-((吡啶-2-基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)哌啶-4-羧醯胺	519.3	520.2
167	N-((R)-1-(5-苄基-4-((吡啶-4-基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	493.3	494.3
168	N-((R)-1-(5-(4-甲氧基苄基)-4-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	536.3	537.3
169	N-((R)-1-(5-苄基-4-((吡啶-4-基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺	513.3	514.2
170	N-((R)-1-(5-苄基-4-((吡啶-4-基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)2-胺基-乙醯胺	465.3	466.1
171	(R)-3-(2-胺基異丁醯胺基)-3-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-丙酸苄酯	594.3	595.2
172	N-((R)-1-(5-苄基-4-((吡啶-3-基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	493.3	494.3
173	N-((R)-1-(4-苄基-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	506.3	507.3

174	N-((R)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-(4-甲基-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺	450.3	451.3
175	N-((R)-1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	531.3	532.4
176	N-((R)-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)苯醯胺	555.3	556.2
177	(R)-1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)-N-苯基甲磺醯胺	635.3	637.0
178	(R)-1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)-N-甲苯磺醯基乙胺	635.3	636.3
179	N-((R)-1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	566.3	567.2
180	N-1-((R)-1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)乙烷-1,2-二胺	524.3	525.2
181	N-((R)-1-(4-((呋喃-2-基)甲基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	496.3	497.1
182	N-((R)-1-(4-((呋喃-2-基)甲基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺	516.3	517.1
183	N-((R)-1-(4-((呋喃-2-基)甲基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)哌啶-4-羧醯胺、	522.3	523.2
184	N-((R)-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-四氫-2H-吡喃-4-羧醯胺	563.3	564.2

185	N-((R)-1-(5-((1H-吲哚-3-基)甲基)-4-(3-甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺	561.3	562.2
186	(2S)-N-((R)-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-3-苯基丙醯胺	598.3	599.1
187	(R)-1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)-N-甲苯磺醯基乙胺	674.3	675.0
188	N-((R)-1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-疊氮基苯醯胺	626.3	627.3
189	N-苄基-(R)-1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙胺	571.3	572.3
190	(2S)-N-((R)-1-(5-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2,5-二氫-1H-吡咯-2-羧醯胺	585.3	586.2

II）GHS-R 1a 受體-配體結合分析（來自轉感 LLC PK-1 細胞之膜製備物）

GHS-R 1a 受體結合力/親和力研究係根據 Guerlavais 等人（J. Med. Chem. 2003, 46: 1191-1203）進行之。

來自 LLC PK-1 細胞之經單離漿膜及原先源自豬腎臟（ECACC No. 86121112）（10 μg 蛋白質）之腎臟上皮細胞系係在均質化緩衝劑 HB [50 mM Tris（pH 7,3）、5 mM $MgCl_2$、2,5 mM EDTA 及 30 μg/mL 崔西桿菌素（bacitracin）（Sigma）]於 25°C 下（穩態條件）與 60 pM ^{125}I-His^{9}-格琳（Amersham）於存在或不存在競爭化合

物（本發明化合物）下培養 60 分鐘，其中該豬腎臟係短暫地經人類 GHS-R 1a cDNA 轉感（Guerlavais 等人，J. Med. Chem. 2003, 46: 1191-1203。

所要試驗之各化合物對於人類 GHS-R 1a 之結合力/親和力係藉由經放射性標記格琳被增加濃度之所試驗化合物（10^{-11}M 至 10^{-2}M）替換而加以測量（每個實驗係以同式三份進行）。

非專一性結合係使用過量（10^{-6} M）格琳而加以定義的。結合反應藉由加入 4 ml 之冰-冷 HB 而停止，接著經由 Whatman GP/C 濾紙快速過濾，該濾紙用 0.5%聚伸乙基亞胺預浸泡以避免放射性配體至濾紙的過度結合。濾紙用 3 mL 之冰冷清洗緩衝劑 [50 mM Tris（pH 7.3）、10 mM $MgCl_2$、2.5 mM EDTA 及 0.015%（w/v）X-100 Triton] 清洗 3 次，且結合至膜的放射活性係在γ-計數器中測量（Kontron Analytical Gamma Matic，自動γ計數系統）。

所需抑制 50%經放射性標記格琳之結合的試驗化合物的濃度（IC_{50}）係藉由使用非線性迴歸方式之競爭結合曲線之擬合來決定的（PRISM 3.0, Graph Pad San Diego, USA）。

所選取本發明化合物與先前技藝實例所得 IC_{50} 值之結果示於下**表 2**。所得 IC_{50} 值爲兩組獨立實驗各進行 3 次所得平均值。

圖 1-13 顯示與 ^{125}I-His^{9}-格琳以及所選取**化合物 9、31、39、45、50、62、64、71、73、74、79、81 及 90** 之

（248）

GHS-R 1a 受體-配體結合分析之測得的競爭圖。

表 2：GHS-R 1a 受體-配體結合分析試驗結果（一些所選取示範性化合物之 IC_{50} 值）

編號	GHS-R 1a IC_{50} [nM]	化合物名稱
1	160	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
2	81	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
3	14	(*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-吲唑-3-基)丙基)-4-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
4	220	(*R*)-*N*-(1-(5-苄基-4-(萘-1-基甲基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
5	125	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-(萘-1-基甲基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
6	18	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-(3-甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
7	120	(*R*)-*N*-(1-(4-(3-甲氧基苄基)-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
8	18	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
9	46	(*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-吲唑-3-基)丙基)-4-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
10	32	(*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-吲唑-3-基)丙基)-4-(3-甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
11	137	(*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-吲唑-3-基)丙基)-4-(萘-1-基甲基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺

（249）

12	6	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
13	138	(*R*)-*N*-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
14	150	(*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-吲唑-3-基)丙基)-4-(4-溴苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
15	120	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-己基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
16	240	(*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-吲唑-3-基)丙基)-4-己基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
17	156	(*R*)-*N*-(1-(4,5-雙(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
18	83	(*S*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
19	78	(*R*)-*N*-(1-(4-(3-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
20	14	(*R*)-*N*-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
21	203	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-(3,5-二甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
22	12	(*R*)-*N*-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-(3-苯基丙基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
23	37	(*R*)-*N*-(1-(5-(3-(1*H*-吲唑-3-基)丙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
24	29	(*R*)-*N*-(1-(4-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-5-(3-(1*H*-吲唑-3-基)丙基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺

25	96	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-4-(2-甲氧基)苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
26	56	(*R*)-*N*-(1-(4-(2-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
27	126	(*R*)-*N*-(2-(1*H*-吲哚-3-基)-1-(4-(萘-1-基甲基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
28	79	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-4-(3,4-二氯苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
29	66	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-4-(4-氟苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
30	171	(*R*)-*N*-(1-(4-(4-氟苄基)-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
31	0,5	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)哌啶-4-羧醯胺
32	10,3	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)哌啶-3-羧醯胺
33	30	(*R*)-*N*-(1-(4-(4-甲基苄基)-5-(3-苯基丙基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
34	28	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-4-(4-甲基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
36	53	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)哌啶-2-羧醯胺
37	136	(*R*)-*N*-(1-(4-(4-甲基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
38	112	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基苯醯胺

（251）

40	249	(2*S*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-4-羥基吡咯烷-2-羧醯胺
41	16	(*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)哌啶-3-羧醯胺
42	7	(*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)哌啶-3-羧醯胺
43	44	(*R*)-*N*-(1-(4-(4-乙基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
44	0,6	(*R*)-*N*-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)哌啶-4-羧醯胺
45	0,3	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)哌啶-4-羧醯胺
46	12	(*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)吡咯烷-2-羧醯胺
47	27	(*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)吡咯烷-2-羧醯胺
48	11	(*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)哌啶-2-羧醯胺
49	23	(*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)哌啶-2-羧醯胺
50	56	(*R*)-*N*-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基乙醯胺
51	3	(*R*)-*N*-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-2-(吡啶-2-基)乙醯胺
53	18	(*R*)-*N*-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)環己烷羧醯胺
54	35	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-4-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)哌啶-4-羧醯胺
55	11	(*R*)-*N*-1-(5-(2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-4-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)哌啶-3-羧醯胺

（252）

56	59	(*R*)-*N*-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-3-胺基丙醯胺
57	140	(*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基丙醯胺
58	29	(*R*)-*N*-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-2-(吡啶-3-基)乙醯胺
59	173	(*R*)-*N*-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-3-(吡啶-3-基)丙醯胺
60	61	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-4-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-2-(吡啶-2-基)乙醯胺
61	34	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-2-(吡啶-2-基)乙醯胺
62	0,9	(*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)哌啶-4-羧醯胺
63	210	(*R*)-*N*-((*R*)-1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)哌啶-2-羧醯胺
64	1,1	(*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺
65	58	(*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)異菸鹼醯胺
66	8	(*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)吡嗪-2-羧醯胺
67	35	(*R*)-*N*-1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-哌嗪-2-羧醯胺
68	44	(*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)吡咯烷-2-羧醯胺
69	38	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基乙醯胺
70	6	(*S*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)吡咯烷-2-羧醯胺

（253）

71	19	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)吡嗪-2-羧醯胺
72	32	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-哌嗪-2-羧醯胺
73	1,8	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺
75	140	(*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基乙醯胺
76	14	(*R*)-*N*-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)吡嗪-2-羧醯胺
77	119	(*R*)-*N*-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)異菸鹼醯胺
78	54	(*R*)-*N*-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-哌嗪-2-羧醯胺
79	0,7	(*R*)-*N*-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺
80	1,9	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺
81	18	(*R*)-*N*-(1-(5-((1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-哌嗪-2-羧醯胺
82	51	(*R*)-*N*-(1-(4-(4-乙基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-(吡啶-2-基)乙醯胺
83	19	(*R*)-*N*-(1-(4-(4-乙基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)哌啶-4-羧醯胺
84	247	(*R*)-*N*-(1-(4-(4-乙基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)- 哌嗪-2-羧醯胺
85	89	(*R*)-*N*-(1-(4-(4-乙基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)吡嗪-2-羧醯胺

（254）

86	143	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-順式-胺基環己烷羧醯胺
87	10	(*S*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)哌啶-3-羧醯胺
88	29	(*R*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)哌啶-2-羧醯胺
89	9	(*S*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)吡咯烷-2-羧醯胺
90	28	(*R*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)吡咯烷-2-羧醯胺
91	11	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-(吡啶-2-基)乙醯胺
92	200	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-(4-溴苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
94	255	(*R*)-*N*-(2-(1*H*-吲唑-3-基)-1-(5-苯乙基-4-(噻吩-2-基甲基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)乙基)哌啶-4-羧醯胺
108	250	(*R*)-*N*-(1-(4-(3,5-二甲氧基苄基)-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
136	106	(*R*)-*N*-(1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺
138	44	*N*-((*R*)-1-(4-(4-乙基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺
146	105	*N*-((*R*)-2-(1*H*-吲唑-3-基)-1-(5-苯乙基-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺
147	49	*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-(4-乙基苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺

（255）

148	96	*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-(4-乙基苯基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-(吡啶-2-基)乙醯胺
152	138	*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基乙醯胺
155	188	(3*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-乙基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)哌啶-3-羧醯胺
157	160	*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺
158	70	*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)哌啶-4-羧醯胺
159	33	*N*-((*R*)-2-(1*H*-吲唑-3-基)-1-(4-(2,4-二甲氧基苯基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺
160	121	*N*-((*R*)-2-(1*H*-吲唑-3-基)-1-(4-(2,4-二甲氧基苯基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-2-(吡啶-2-基)乙醯胺
163	63	*N*-((*R*)-2-(1*H*-吲唑-3-基)-1-(4-(2,4-二甲氧基苯基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)乙基)哌啶-4-羧醯胺
164	207	*N*-((*R*)-1-(5-苄基-4-((吡啶-2-基)甲基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺
173	114	*N*-((*R*)-1-(4-苄基-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
175	140	*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
176	80	*N*-((*R*)-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)苯醯胺
179	62	*N*-((*R*)-1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
180	189	*N*-1-((*R*)-1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)乙烷-1,2-二胺
182	81	*N*-((*R*)-1-(4-((呋喃-2-基)甲基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲唑-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺

（256）

184	5,9	*N*-((*R*)-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-四氫-2*H*-吡喃-4-羧醯胺
186	175	(2*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-3-苯基丙醯胺
187	66	(*R*)-1-(5-(2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-4-(2,4-二甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)-N-甲苯磺醯基乙胺
188	87	*N*-((*R*)-1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-4-疊氮基苯醯胺
190	12	(2*S*)-*N*-((*R*)-1-(5-(2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-4-(4-甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-2-羧醯胺
WO 00/54729 A2 之實例 39	約 5000	(*R*)-*N*-(1-(5-(*第*三-丁硫基)-4-(呋喃-2-基甲基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
WO 00/54729 A2 之實例 8	約 20000	(*S*)-*N*-(1-(4-苄基-5-(*第*三-丁硫基)-1,2,4-三唑-3-基)-2-(苄氧基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
WO 00/54729 A2 之實例 3	約 3000	(*R*)-*N*-(1-(1-甲基丙酸酯-四唑-5-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺
來自 WO 00/54729 A2 第 175 頁之實例	約 25000	(*S*)-*N*-(1-(1-苄基-四唑-5-基)-2-(苄氧基)乙基)-2-胺基-2-甲基丙醯胺

III）使用人類 GHS-R 1a 轉感 CHO 細胞之活體外細胞內鈣釋放分析

本發明化合物調節 GHS 受體活性之能力係藉由使用經人類 GHS-R 1a 轉感之 CHO 細胞進行活體外細胞內鈣釋放分析而加以評估。

細胞內鈣之釋放或其之抑制係使用螢光鈣指示器分析（FLIPR）及 Fluo-4 AM 而加以測量。

CHO 細胞（CHO-KI 中國倉鼠卵巢細胞系，ATCC No.

CCL-61）藉由電穿孔法經由人類 GHS-R 1a cDNA 短暫地轉感及種植至 96-孔黑底盤（Corning 3603）（80,000 細胞/孔）。短暫地轉感係使用 Easyject Optima Electroporator（Equibio），根據製造商指示而進行之。

轉感細胞在 Dulbecco 之改質 Eagle 培養基上於 37°C 下、5% CO_2 於潮濕環境下生長 24 小時，該 Dulbecco 之改質 Eagle 培養基沒有酚紅，但補充 10%（體積/體積）非必須胺基酸、2 nM 谷醯胺及鏈黴素-青黴素（250 μg/ml-250 u/ml）（均購自 Cambrex）。

於培養後，轉感細胞用 150μl 緩衝劑 A [Hanks 之平衡鹽溶液（Sigma H-6648）、0.5%（體積/體積）BSA（Sigma A-7906）、20mM $CaCl_2$、2.5mM 丙磺舒（probenecid）（pH 7.4, 溶於 1M NaOH）（Sigma P-8761）]清洗，然後將從緩衝劑 A 所製得者負載於螢光鈣指示器 Fluo-4 AM（10^{-6} M）（Interchim UP72972），另包含 0.06%普洛尼酸（pluronic acid）（分子探針 P-6867）（一種中等級離子性清潔劑，其可促進 Fluo-4AM 酯之負載）。（負載量：每孔有 100μl 包含 120μl/ml 普洛尼酸之緩衝劑 A，且 1 μM Fluo-4AM 加至細胞中）。

在以 Fluo-4 AM 負載後，轉感細胞在黑暗中於 37°C 下培養 1 小時。

將欲試驗化合物溶解於緩衝劑 A 中，濃度爲 10^{-6} M，同式三份，及分佈至另一個 96-孔盤（Fisher Labosi A1210500）。

（258）

培養後，移除過量 Fluo-4AM，在室溫下將 100μl 緩衝劑 A 加至每一孔中且立即抽掉。此步驟在將 50μl 緩衝劑 A 加至每一孔前重複進行。

轉感細胞進一步在室溫下培養 30 分鐘，以使細胞內 Fluo-4AM 酯完全去酯。

隨後，包含轉感細胞之黑底盤及包含欲試驗化合物之微滴定盤二者置於溫度經調整（25°C）之 FlexStation 機器（桌上型掃描螢光計 Flex Station II, Molecular Devices, Sunnyvale, California, USA），以測量螢光輸出。

因爲 Fluo-4AM 在結合鈣時會呈現大螢光強度，螢光輸出可直接用作細胞內鈣釋放之成比例式的測量。

測量從轉感細胞之基本螢光輸出 15 秒，然後 50μl 欲試驗化合物自動分佈至包含轉感細胞之孔中。然後另外記錄螢光輸出 45 秒。

激發及發射波長分別爲 485 nm 及 525 nm。經 Fluo-4AM 負載且無欲試驗化合物之轉感細胞之基本螢光強度在 800-1200 任意單位之間，另外，經染料負載之轉感細胞在以欲試驗化合物培養後之最大螢光輸出在 5000-7000 任意單位之間，其係相等於經染料負載之轉感細胞以 10^{-6} M 格琳刺激所得結果。

加上各欲試驗化合物所測得之欲試驗化合物之螢光輸出的改變係與負控制下（即僅加入 50 μl 緩衝劑 A 至轉感細胞）所測得基本螢光輸出比較。

各欲試驗化合物所引起之鈣釋放的能力及範疇係以相

對於 1 μM 格琳所得基本量（0%）及最大量（100%）而加以決定的。

對於被鑑定爲 GHS 受體促動劑之欲試驗化合物，其 EC_{50} 及 KI 值係使用劑量-反應曲線加以決定的。

對於被鑑定爲受體拮抗劑之欲試驗化合物，其 IC_{50} 及 Kb（拮抗劑解離常數）值係使用在 10^{-7} M（次大濃度）格琳存在下拮抗劑抑制曲線而加以決定。IC_{50} 值係爲降低 50%格琳最大反應下 GHS 受體拮抗劑之莫耳濃度。Kb 值係使用 Cheng-Prusoff 方程式（Lazareno S 及 Birdsall NJ, Trends Pharmacol Sci. 1993, 14（6）:237-239）加以估計。

圖 14-40 顯示使用所選取**化合物 1、9、12、20、22、31、39、41、42、45、46、47、48、49、50、51、55、62、64、67、71、73、74、79、81、90** 及格琳之人類 GHS-R 1a 轉感 CHO 細胞進行活體外細胞內鈣釋放分析所計算出之劑量-反應圖，以及關於促動性化合物之 EC_{50} 及 KI 值及關於拮抗性化合物之 IC_{50} 及 Kb 值。

IV）分析活體內公幼大鼠血漿中 GH 濃度

分析公幼大鼠 GH 血漿濃度以測定本發明化合物在作爲 GHS 受體類似物配體之調節功效（拮抗性或促動性）。

原則上，活體內大鼠血漿中 GH 濃度之分析係根據 Torsello 等人（Eur. J. Pharmacol. 1998, 360: 123-129）而

進行之。

Sprague-Dawley 公幼大鼠（Charles River, Calco, Italy）係於產後第 7 天與其母親分開，即隨意再分配至任一母鼠，則每一母鼠哺育 7 至 12 隻幼鼠。於產後第 10 天，幼鼠再次與其母親分開。

欲試驗化合物溶於溶劑[DMSO（總體積之 0.4%）、蒸餾水（總體積之 4 %），用生理鹽水加至最終體積]。

在與其母親分開後 1 小時，在時間-10 分鐘給予幼鼠等體積欲試驗化合物（皮下注射 160 μg/kg 體重），之後在時間 0 分鐘投服海沙瑞林（hexarelin）（皮下注射 80 μg/kg 體重）或溶劑，15 分鐘後加以斷頭。收集大血管流出之血，立即加以離心及將血漿樣品儲存在-20° C 下，一直到進行 GH 濃度之分析。

根據製造商之指示，使用大鼠生長激素酶免疫分析套組（SPIbio, France, cat. no. 589601）測量血漿 GH 濃度（SPIbio, France, cat. no. 589601）。該值用 NIDDK rat-GH-RP2 標準（效力 2 IU/mg）以 ng/mL 血漿表示。

偵測極限係以產生 15%起始示蹤劑替換之濃度計算爲 0.5 ng/ml；分析內及分析間變異係數爲 4%（n=24）及 14%（n=9）。

下**表 3**爲所選取本發明化合物所得之結果。

（261）

表 3：用所選取本發明化合物(皮下注射 160 μg/kg 體重)及/或海沙瑞林(hexarelin)(皮下注射 80 μg/kg 體重)及/或溶劑治療後大鼠血漿中相對 GH 濃度

治療	GH 濃度（ng/mL）
溶劑	4,008 ± 0,469
海沙瑞林	162,839 ± 21,095
化合物 1	n.d.
化合物 1 + 海沙瑞林	80.22 ± 18.66
化合物 12	4.0 ± 0.12
化合物 12 + 海沙瑞林	200.0 ± 19.7
化合物 20	5.27 ± 0.59
化合物 20 + 海沙瑞林	220.51 ± 15.52
化合物 22	4.88 ± 0.33
化合物 22 + 海沙瑞林	239.91 ± 19.75
化合物 47	5,658 ± 1,192
化合物 47 + 海沙瑞林	160,857 ± 13,52
化合物 39	5,509 ± 1,950
化合物 39 + 海沙瑞林	82,481 ± 11,530
化合物 31	119,937 ± 33,054
化合物 31 + 海沙瑞林	103,528 ± 14,094
化合物 48	6,096 ± 2,091
化合物 48 + 海沙瑞林	145,946 ± 12,159
化合物 44	87,520 ± 15,066
化合物 44 + 海沙瑞林	100,52 ± 12,112
溶劑	2,237 ± 0,073
海沙瑞林	170,101 ± 13,226
化合物 9	13,016 ± 1,960
化合物 9 + 海沙瑞林	183.562 ± 16.729

化合物 39	5.509 ± 1.95
化合物 39 + 海沙瑞林	82.481 ± 11.53
化合物 50	9.852 ± 1.040
化合物 50 + 海沙瑞林	164.459 ± 4.443
化合物 64	13.056 ± 2.169
化合物 64 + 海沙瑞林	138.394 ± 14.580
溶劑	10,729 ± 2,027
海沙瑞林	253,820 ± 12,268
化合物 71	15,326 ± 1,355
化合物 71 + 海沙瑞林	173,611 ± 18,444
化合物 74	10,571 ± 0,791
化合物 74 + 海沙瑞林	194,564 ± 7,658
化合物 81	18,634 ± 2,933
化合物 81 + 海沙瑞林	216,575 ± 19,734
化合物 90	16,857 ± 2,152
化合物 90 + 海沙瑞林	218,844 ± 19,723

V）年輕公大鼠餵食行爲（食物攝入）之分析

分析作爲 GHS 受體類似物配體之本發明化合物在年輕公大鼠餵食行爲上之影響。

原則上，根據 Torsello 等人（Eur. J. Pharmacol. 1998, 360: 123-129）進行年輕公大鼠餵食行爲之分析。

分析係使用 Sprague-Dawley 年輕公大鼠（Charles River, Calco, Italy），體重 200-250 g。

大鼠在個別籠子及房間條件（22±2°C，65%濕度，人造燈光 08.00 至 20.00 小時）有 1 個星期之環境適應。下

一個星期，訓練大鼠以模擬實驗流程。在整個實驗期間，讓大鼠可自由進食及喝水。訓練完後，將欲試驗化合物（160 μg/kg 體重）及/或海沙瑞林（hexarelin）（80 μg/kg 體重）及/或溶劑 [DMSO（0.4%總體積）、蒸餾水（4 %總體積），並加生理鹽水至最終體積]以皮下投服至大鼠（約 10.00-11.00 a.m.）。

海沙瑞林係用於研究欲試驗化合物在經刺激餵食行爲上的效果。注射後，大鼠立即回到自己的籠子，籠子內有已知量標準鼠食物及任意取用的水。6 小時後之每一小時小心收集剩下之食物並秤重，精準至 0.1g。食物攝入以大鼠體重標準化及以每 100 g 體重大鼠所攝取食物（單位 g）表示。

所選取本發明化合物所得結果示於下**表 4**。

（264）

表 4：用所選取本發明化合物(皮下注射 160 μg/kg 體重)及/或海沙瑞林(hexarelin)(皮下注射 80 μg/kg 體重)及/或溶劑治療後,年輕大鼠於 2 小時及 6 小時後之累計之食物攝入(g 食物/100 g 體重)

治療	累計之食物攝入 (2 小時後)	累計之食物攝入 (6 小時後)
溶劑	0.003 ± 0.0015	0.017 ± 0.0026
海沙瑞林	0.533 ± 0.194	1.0014 ± 0.1973
化合物 1	0.02 ± 0.002	0.06 ± 0.03
化合物 1 + 海沙瑞林	0.06 ± 0.02	0.33 ± 0.21
化合物 12	0.034 ± 0.011	0.06 ± 0.019
化合物 12 + 海沙瑞林	0.13 ± 0.07	0.48 ± 0.22
化合物 20	0.01	0.2 ± 0.19
化合物 20 + 海沙瑞林	0.53 ± 0.21	0.63 ± 0.19
化合物 22	0.01	0.44 ± 0.2
化合物 22 + 海沙瑞林	0.67 ± 0.12	0.86 ± 0.18
化合物 47	0.006 ± 0.002	0.02 ± 0
化合物 47 + 海沙瑞林	0.35 ± 0.201	0.47 ± 0.1943
化合物 44	0.43 ± 0.0721	0.7075 ± 0.1471
化合物 44 + 海沙瑞林	1.2667 ± 0.1319	1.4033 ± 0.1177
溶劑	0.184 ± 0.111	0.497 ± 0.183
海沙瑞林	0.536 ± 0.176	0.594 ± 0.169
化合物 9	0.01 ± 0	0.01 ± 0
化合物 9 + 海沙瑞林	0.0104 ± 0.0032	0.0231 ± 0.0032
溶劑	0.184 ± 0.111	0.497 ± 0.183
海沙瑞林	1.060 ± 0.143	1.138 ± 0.114
化合物 13	0.057 ± 0.057	0.167 ± 0.167
化合物 13 + 海沙瑞林	0.731 ± 0.318	0.792 ± 0.337

（265）

溶劑	0.184 ± 0.111	0.497 ± 0.183
海沙瑞林	1.060 ± 0.143	1.138 ± 0.114
化合物 17	0.001 ± 0.001	0.2661 ± 0.166
化合物 17 + 海沙瑞林	0.0501 ± 0.049	0.846 ± 0.411
溶劑	0.184 ± 0.111	0.497 ± 0.183
海沙瑞林	0.428 ± 0.192	0.588 ± 0.303
化合物 24	0.008 ± 0.008	0.215 ± 0.200
化合物 24 + 海沙瑞林	0.586 ± 0.252	0.912 ± 0.359
溶劑	0.184 ± 0.111	0.497 ± 0.183
海沙瑞林	0.627 ± 0.211	0.778 ± 0.218
化合物 30	0.264 ± 0.244	0.277 ± 0.246
化合物 30 + 海沙瑞林	1.350 ± 0.177	1.449 ± 0.213
溶劑	0.184 ± 0.018	0.399 ± 0.201
海沙瑞林	0.278 ± 0.078	0.883 ± 0.259
化合物 38	0.001 ± 0	0.076 ± 0.096
化合物 38 + 海沙瑞林	0.002 ± 0.002	0.478 ± 0.141
溶劑	0.184 ± 0.111	0.497 ± 0.183
海沙瑞林	0.26 ± 0.13	0.78 ± 0.25
化合物 49	0.004 ± 0.004	0.004 ± 0.004
化合物 49 + 海沙瑞林	0.057 ± 0.037	0.558 ± 0.212
溶劑	0.184 ± 0.111	0.497 ± 0.183
海沙瑞林	0.536 ± 0.176	0.594 ± 0.169
化合物 50	0.012 ± 0.008	0.039 ± 0.011
化合物 50 + 海沙瑞林	0.003 ± 0.002	0.017 ± 0.001
溶劑	0.184 ± 0.111	0.497 ± 0.183
海沙瑞林	0.427 ± 0.16	0.688 ± 0.203
化合物 64	0.012 ± 0.008	0.039 ± 0.011

（266）

化合物 64 + 海沙瑞林	0.012 ± 0.004	0.021 ± 0.007
溶劑	0.184 ± 0.111	0.497 ± 0.183
海沙瑞林	0.696 ± 0.267	0.74 ± 0.27
化合物 71	0.522 ± 0.283	0.53 ± 0.28
化合物 71 + 海沙瑞林	0.117 ± 0.074	0.20 ± 0.01
溶劑	0.184 ± 0.111	0.497 ± 0.183
海沙瑞林	0.70 ± 0.116	1.221 ± 0.06
化合物 72	0.008 ± 0.003	0.011 ± 0
化合物 72 + 海沙瑞林	0.634 ± 0.33	0.746 ± 0.31
溶劑	0.184 ± 0.111	0.497 ± 0.183
海沙瑞林	1.031 ± 0.219	1.455 ± 0.192
化合物 80	0.145 ± 0.143	0.346 ± 0.159
化合物 80 + 海沙瑞林	0.475 ± 0.196	0.733 ± 0.238
溶劑	0.184 ± 0.111	0.497 ± 0.183
海沙瑞林	0.696 ± 0.267	0.74 ± 0.27
化合物 81	0.017 ± 0.004	0.03 ± 0
化合物 81 + 海沙瑞林	0.024 ± 0.0101	0.116 ± 0.077
溶劑	0.184 ± 0.111	0.497 ± 0.183
海沙瑞林	0.412 ± 0.173	0.68 ± 0.29
化合物 81	0.034 ± 0.003	0.346 ± 0.179
化合物 81 + 海沙瑞林	1.4 ± 0.35	1.665 ± 0.345
溶劑	0.184 ± 0.111	0.497 ± 0.183
海沙瑞林	0.323 ± 0.131	0.45 ± 0.17
化合物 90	0.014 ± 0.001	0.035 ± 0.003
化合物 90 + 海沙瑞林	0.054 ± 0.041	0.069 ± 0.041

（267）

VI）腸動素受體-配體結合分析（使用人類重組 HEK-293 細胞）

如 Feighner SD 等人（Science 1999, 284: 2184-2188）所述般進行腸動素受體結合力/親和力研究。此分析在下列條件下進行：

來源：人類重組 HEK-293 細胞 [腸動素-受體 1a（MTL-R1a）]

配體：0.1 nM [^{125}I] 腸動素（人類，豬）

載劑：1% DMSO

培養時間/溫度：2.5 小時/25° C

培養緩衝劑：50 mM Tris，pH 7.4，10 mM $MgCl_2$，0.5% BSA

非專一性配體：1 μM 腸動素（人類，豬）

本發明化合物在濃度 0.01 μM、0.1 μM、1 μM 及 10 μM 下進行實驗。

IC_{50} 值係以非線性最小平方迴歸分析使用 Data Analysis Toolbox（MDL Information Systems, USA）而得到。

所選取本發明化合物所得結果示於下**表 5**。

表 5：腸動素受體-配體結合分析試驗結果（一些所選取示範性化合物之 IC_{50} 值）

編號	MTL-R 1a IC_{50} [μM]	化學名稱
44	1.61	(*R*)-*N*-(1-(4-(4-甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)哌啶-4-羧醯胺，
64	1.39	(*R*)-*N*-(1-(4-(2,4-二甲氧基苄基)-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基)-2-吡啶甲醯胺，

VII）在佐劑誘發關節炎之模型系統中研究抗惡病質功效

本發明化合物在治療惡病質之功效係根據 Ibanez de Caceres I 等人（J Endocrinol. 2000, 165（3）：537-544）使用惡病質模型系統（Roubenoff R 等人，Arthritis Rheum. 1997, 40（3）：534-539）而加以研究的。

表 6 顯示在關節炎大鼠中化合物 44 之抗惡病質功效（皮下注射 0.1 μg/kg/day），並與無藥物治療之佐劑誘發關節炎加以比較。

表 6：體重改變以單位 g 表示（每組 6 隻大鼠之平均）

	第 3 天	第 6 天	第 10 天	第 13 天	第 15 天	第 17 天
患佐劑誘發關節炎之大鼠+載劑	-3.02	2.95	11.97	9.32	-2.78	-8.27
患關節炎大鼠+用化合物 44 治療(皮下注射 0.1 μg/kg/天)	-5.32	2.98	14.92	19.08	7.05	1.47

VIII）在脂肪細胞模型中研究異丙腎上腺素（isoprorerenol）所誘發脂肪分解之抗抑制的功效

本發明化合物在異丙腎上腺素（isoprorerenol）所誘發脂肪分解之非醯化格琳所誘發抑制之抑制上的有效性。

一級小鼠脂肪細胞之單離

供應年紀 12 及 18 星期之小鼠高脂肪飲食 4 星期，以誘發肥胖（60%脂質）。

將來自副睪脂肪的白色脂肪組織在如下緩衝劑中剁碎及消化：Krebs-Ringer-Bicarbonate-Hepes（KRBH）緩衝劑（20 mM Hepes pH 7.4、120 mM NaCl、4.7 mM KCl、1.2 mM K_2HPO_4、2.5 mM $CaCl_2$、1.2 mM $MgSO_4$、24 mM $NaHCO_3$）並有飽和之包含葡萄糖（1 mg/mL）、1% BSA 及膠原酶（2 mg/g 組織）之 CO_2。將該消化液在 37°C 下持續搖動（250 rpm）45 分鐘。

細胞懸浮液經由尼龍篩網過濾以將脂肪細胞與組織碎片物分離，用 3 mL 之 KRBH 1% BSA 清洗 3 次。

細胞再懸浮於 KRBH 1%BSA，並在搖動器（75 rpm）於 37°C 下培養 30 分鐘。

脂肪分解分析

一級脂肪細胞中之脂肪分解係以 30 nM 異丙腎上腺素於 KRBH 4% BSA 之溶液中在 37°C 下持續搖動（125

rpm）90分鐘以誘發。

分化細胞之脂肪分解係以無DMEM FBS之30 nM異丙腎上腺素在37°C下每次搖動15分鐘而誘發之。

在10^{-7} M本發明化合物之存在或不存在下，非醯化格琳（UAG）在異丙腎上腺素所誘發脂肪分解的抑制功效以UAG從10^{-11} M至10^{-6} M之增加濃度而加以記錄。

藉由甘油三酸酯水解後測量甘油釋放而評估脂肪分解指數。

拮抗性功效之計算如下：

$$pA2 = \frac{-\log[\text{競爭劑之濃之濃度}(M)]}{\text{比值}-1}$$

其中

$$\text{比值} = \frac{\text{存在競爭劑之}EC50(M)}{\text{不存在競爭劑之}EC50(M)}$$

圖41-46顯示所選取**化合物9、38、50、64、74、81**在一級脂肪細胞（來自節食所誘發肥胖症之小鼠）中非醯化格琳（UAG）之異丙腎上腺素（isoprorerenol）所誘發脂肪分解之抑制曲線上的功效。

圖式簡單說明

圖1-13顯示與^{125}I-His^{9}-格琳以及所選取**化合物9、31、39、45、50、62、64、71、73、74、79、81及90**之

（271）

GHS-R 1a 受體-配體結合分析（實例部分之 II）中所述）測得的競爭圖。

圖 14-40 顯示使用所選取**化合物 1、9、12、20、22、31、39、41、42、45、46、47、48、49、50、51、55、62、64、67、71、73、74、79、81、90** 及格琳之人類 GHS-R 1a 轉感 CHO 細胞進行活體外細胞內鈣釋放分析（如實例部分之 III）中所述）所計算出之劑量-反應圖，以及關於 GHS 受體促動劑之 EC_{50} 及 KI 值及關於 GHS 受體拮抗劑之 IC_{50} 及 Kb 值。

圖 41-46 顯示所選取**化合物 9、38、50、64、74、81** 在一級脂肪細胞（來自節食所誘發肥胖症之小鼠）中非醯化格琳（UAG）之異丙腎上腺素（isoprorerenol）所誘發脂肪分解之抑制曲線上的功效，如實例部分之 VIII）中所述。

五、中文發明摘要

發明之名稱：充當生長激素促分泌素受體之格琳（Ghrelin）類似物配體的新穎三唑衍生物

本發明係提供根據式(I)之充當生長激素促分泌素受體之格琳（Ghrelin）類似物配體的新穎三唑衍生物，其係於哺乳動物中(較佳人類)用於治療或預防經由GHS受體媒介之生理上及/或病理生理上病症。本發明進一步提供GHS受體拮抗劑及促動劑，其可用於調節GHS受體及用於治療上述病症，特別是生長延遲、惡病質、能量平衡之短期、中期及/或長期調整；食物攝入之短期、中期及/或長期調整(刺激及/或抑制)；脂肪新生、多脂症及/或肥胖症；體重增加及/或減少；糖尿病、型I糖尿病、型II糖尿病、腫瘤細胞增生；炎症、發炎作用、術後胃腸閉塞(gastric postoperative ileus)、術後腸閉塞及/或胃切除術(格琳替代療法)”。

六、英文發明摘要

發明之名稱：

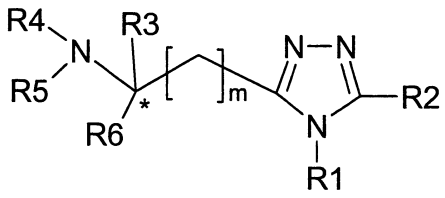
Novel Triazole Derivatives as Ghrelin Analogue Ligands of Growth Hormone Secretagogue Receptors

The present invention provides novel triazole derivatives as ghrelin analogue ligands of growth hormone secretagogue receptors according to formula (I) that are useful in the treatment or prophylaxis of physiological and/or pathophysiological conditions in mammals, preferably humans, that are mediated by GHS receptors. The present invention further provides GHS receptor antagonists and agonists that can be used for modulation of these receptors and are useful for treating above conditions, in particular growth retardation, cachexia, short-, medium- and/or long term regulation of energy balance; short-, medium- and/or long term regulation (stimulation and/or inhibition) of food intake; adipogenesis, adiposity and/or obesity; body weight gain and/or reduction; diabetes, diabetes type I, diabetes type II, tumor cell proliferation; inflammation, inflammatory effects, gastric postoperative ileus, postoperative ileus and/or gastrectomy (ghrelin replacement therapy)”.

(1)

十、申請專利範圍

1.一種式（I）化合物之用途，



（I）

其中：

R1 及 R2 彼此獨立地選自“氫原子、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、芳基烷基磺醯基”，彼等在烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜環基及/或雜環基烷基上選擇性經高至 3 個取代基取代，該等取代基獨立地選自“鹵素、–F、–Cl、–Br、–I、$–N_3$、–CN、–NR7R8、–OH、$–NO_2$、烷基、芳基、芳基烷基、–O–烷基、–O–芳基、–O–芳基烷基”；R1 及 R2 較佳係選自“烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基”，選擇性經高至 3 個取代基取代，該等取代基獨立地選自“鹵素、–F、–Cl、–Br、–I、$–N_3$、–CN、–NR7R8、–OH、$–NO_2$、烷基、芳基、芳基烷基、–O–烷基、–O–芳基、–O–芳基烷基”；

基團 R3 及 R4 中之一爲氫原子，而另一基團係選自“氫原子、烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、–烷基–O–芳基、–烷基–O–芳基烷基、–烷基–O–雜芳基、–烷基–O–雜芳基烷基、–烷

基–O–雜環基、烷基–O–雜環基烷基、–烷基–CO–芳基、–烷基–CO–芳基烷基、–烷基–CO–雜芳基、–烷基–CO–雜芳基烷基、–烷基–CO–雜環基、–烷基–CO–雜環基烷基、–烷基–C(O)O–芳基、–烷基–C(O)O–芳基烷基、–烷基–C(O)O–雜芳基、–烷基–C(O)O–雜芳基烷基、–烷基–C(O)O–雜環基、–烷基–C(O)O–雜環基烷基、–烷基–$CO–NH_2$、–烷基–CO–OH、–烷基–NH_2、–烷基–NH–C(NH)–NH_2、烷基磺醯基、芳基磺醯基、芳基烷基磺醯基、烷基–S–烷基、烷基–S–H”，彼等在芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜環基及/或雜環基烷基上選擇性經高至 3 個取代基取代，該等取代基獨立地選自“鹵素、–F、–Cl、–Br、–I、$–N_3$、–CN、–NR7R8、–OH、$–NO_2$、烷基、芳基、芳基烷基、–O–烷基、–O–芳基、–O–芳基烷基”；以及較佳係選自“芳基烷基、雜芳基烷基、雜環基烷基、–烷基–O–芳基、–烷基–O–芳基烷基、–烷基–O–雜芳基、–烷基–O–雜芳基烷基、–烷基–O–雜環基、烷基–O–雜環基烷基、–烷基–CO–芳基、–烷基–CO–芳基烷基、–烷基–CO–雜芳基、–烷基–CO–雜芳基烷基、–烷基–CO–雜環基、烷基–CO–雜環基烷基、–烷基–C(O)O–芳基、–烷基–C(O)O–芳基烷基、–烷基–C(O)O–雜芳基、–烷基–C(O)O–雜芳基烷基、–烷基–C(O)O–雜環基、–烷基–C(O)O–雜環基烷基、–烷基–$CO–NH_2$、–烷基–CO–OH、–烷基–NH_2、–烷基–NH–C(NH)–NH_2”，彼等在芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜環基及/或雜環基烷基上選擇性經高至 3 個取代基取代，該等取代基獨立地選自“鹵素、–F、–Cl、–Br、

(3)

-I、-N_3、-CN、-NR7R8、-OH、-NO_2、烷基、芳基、芳基烷基、-O-烷基、-O-芳基、-O-芳基烷基”；

R5 係選自“氫原子、烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、-CO-烷基、-CO-環烷基、-CO-環烷基烷基、-CO-芳基、-CO-芳基烷基、-CO-雜芳基、-CO-雜芳基烷基、-CO-雜環基、-CO-雜環基烷基、-CO-C*(R9R10)-NH_2、-CO-CH_2-C*(R9R10)-NH_2、-CO-C*(R9R10)-CH_2-NH_2、烷基磺醯基、芳基磺醯基、芳基烷基磺醯基”，彼等選擇性經高至 3 個取代基取代，該等取代基獨立地選自“鹵素、-F、-Cl、-Br、-I、-N_3、-CN、-NR7R8、-OH、-NO_2、烷基、芳基、芳基烷基、-O-烷基、-O-芳基、-O-芳基烷基”；以及 R5 較佳係選自“氫原子、-CO-烷基、-CO-環烷基、-CO-芳基、-CO-雜芳基、-CO-芳基烷基、-CO-雜芳基烷基、-CO-雜環基、-CO-C*(R9R10)-NH_2、-CO-CH_2-C*(R9R10)-NH_2、-CO-C*(R9R10)-CH_2-NH_2”，彼等選擇性經高至 3 個取代基取代，該等取代基獨立地選自“鹵素、-F、-Cl、-Br、-I、-N_3、-CN、-NR7R8、-OH、-NO_2、烷基、芳基、芳基烷基、-O-烷基、-O-芳基、-O-芳基烷基”；

R6 係選自“氫原子、烷基、環烷基、環烷基烷基”，以及較佳爲氫原子；

R7 及 R8 彼此獨立地選自“氫原子、烷基、環烷基、環烷基烷基”，以及較佳爲氫原子；

(4)

R9 及 R10 彼此獨立地選自“氫原子、烷基、天然α-胺基酸側鏈、非天然α-胺基酸側鏈”，以及較佳係選自“氫原子、烷基”；

m 爲 0、1 或 2，以及較佳爲 0；以及

* 係當對掌性時表示 R 或 S 構型之碳原子；

該化合物係用於製造用於治療或預防哺乳動物中經由 GHS 受體媒介之生理上及/或病理生理上病症。

2.如申請專利範圍第 1 項之式（I）化合物之用途，其中

R3 係選自“-烷基-CO-芳基、-烷基-CO-芳基烷基、-烷基-CO-雜芳基、-烷基-CO-雜芳基烷基、-烷基-CO-雜環基、烷基-CO-雜環基烷基、-烷基-C(O)O-芳基、-烷基-C(O)O-芳基烷基、-烷基-C(O)O-雜芳基、-烷基-C(O)O-雜芳基烷基、-烷基-C(O)O-雜環基、-烷基-C(O)O-雜環基烷基、-烷基-CO-NH_2、-烷基-CO-OH、-烷基-NH-C(NH)-NH_2、烷基-S-烷基、烷基-S-H”，以及較佳係選自“-烷基-CO-芳基烷基、-烷基-C(O)O-芳基烷基、-烷基-CO-NH_2、-烷基-CO-OH”。

3.如申請專利範圍第 1 項之式（I）化合物之用途，其中

R4 爲氫原子；

R5 係選自“氫原子、烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、芳基烷基磺醯基、-CO-環

(5)

烷基、-CO-環烷基-烷基、-CO-芳基、-CO-芳基烷基、-CO-雜芳基、-CO-雜芳基烷基、-CO-雜環基、-CO-雜環基烷基”；

惟若 R5 爲“-CO-雜芳基烷基”，則“雜芳基”不爲咪唑；以及

惟若 R5 爲“-CO-雜環基”，且“雜環基”僅包含氮原子爲雜原子，則“雜環基”包含至少兩個氮原子；以及

惟若 R5 爲“-CO-雜環基烷基”，且“雜環基”僅包含氮原子爲雜原子，則在“雜環基”包含一或兩個氮原子的情況下，沒有氮原子位於“雜環基”之位置 1 上，該“雜環基”之位置 1 係指“雜環基”上直接連接至羰基“-CO-”之原子；

其中，“烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、芳基烷基磺醯基、-CO-環烷基、-CO-環烷基烷基、-CO-芳基、-CO-芳基烷基、-CO-雜芳基、-CO-雜芳基烷基、-CO-雜環基、及/或-CO-雜環基烷基”係選擇性經高至 3 個取代基取代，該等取代基獨立地選自“鹵素、-F、-Cl、-Br、-I、$-N_3$、-CN、-NR7R8、-OH、$-NO_2$、烷基、芳基、芳基烷基、-O-烷基、-O-芳基、-O-芳基烷基”；

惟若 R5 爲“-CO-環烷基”或“-CO-環烷基烷基”，則 R5 在“環烷基”之位置 1 上不經 NR7R8 取代；在 R5=“-CO-環烷基”之情況下，該“環烷基”之位置 1 係指“環烷基”上直接連接至羰基“-CO-”之 C 原子，在 R5=“-CO-環烷基

(6)

烷基”的情況下，該“環烷基”之位置 1 係指“環烷基”上直接連接至“烷基”之 C 原子；以及

惟若 R5 爲“–CO–芳基”或“–CO–芳基烷基”，且“芳基”爲苯基/苯且僅經一個取代基取代，則此取代基不爲–NR7R8；

R6 爲氫原子；

R7 及 R8 彼此獨立地選自“氫原子、烷基、環烷基、環烷基烷基”，以及較佳爲氫原子；以及

m 爲 0、1 或 2，及更佳爲 0。

4.如申請專利範圍第 1 項之式（I）化合物之用途，其中

R1 係選自“氫、甲基、（2-甲氧基苯基）-甲基、（3-甲氧基苯基）-甲基、（4-甲氧基苯基）-甲基、（3-甲氧基苯基）-乙基、（4-甲氧基苯基）-乙基、苯基、苯基-甲基、苯基-乙基、（4-乙基苯基）-甲基、（4-甲基苯基）-甲基、（4-氟苯基）-甲基、（4-溴苯基）-甲基、（2,4-二甲氧基苯基）-甲基、（3,5-二甲氧基苯基）-甲基、2,2-二苯基-乙基、萘-1-基-甲基、1*H*-吲哚-3-基-甲基、2-（1*H*-吲哚-3-基）-乙基、3-（1*H*-吲哚-3-基）-丙基、4-甲基-苯基、4-乙基-苯基、正己基、（3,4-二氯苯基）-甲基、（4-硝基-苯基）-甲基、（吡啶-2-基）-甲基、（吡啶-3-基）-甲基、（吡啶-4-基）-甲基、（噻吩-2-基）-甲基、（噻吩-3-基）-甲基、（呋喃-2-基）-甲基、（呋喃-3-基）-甲基”；

(7)

R2 係選自“甲基、1*H*-吲唑-3-基-甲基、2-(1*H*-吲唑-3-基)-乙基、3-(1*H*-吲唑-3-基)-丙基、2-苯基-乙基、3-苯基-丙基、4-苯基-丁基、2-甲氧基-苯基甲基、3-甲氧基-苯基甲基、4-甲氧基-苯基甲基、2-甲氧基-苯基乙基、3-甲氧基-苯基乙基、4-甲氧基-苯基乙基”；

R3 係選自“氫原子、甲基、丙-2-基、2-甲基-丙-1-基、丁-2-基、丁-1-基、$-CH_2-SH$、$-(CH_2)_2-S-CH_3$、1*H*-吲唑-3-基-甲基、苯基-甲基、2-苯基-乙基、$-CH_2-O-CH_2-$苯基、$-CH_2-CO-CH_2-$苯基、$-(CH_2)_2-CO-CH_2-$苯基、$-CH_2-C(O)O-$苯基、$-(CH_2)_2-C(O)O-$苯基、羥基-甲基、1-羥基-乙-1-基、$-CH_2-CO-NH_2$、$-(CH_2)_2-CO-NH_2$、(1-羥基-苯-4-基)-甲基、$-CH_2-CO-OH$、$-(CH_2)_2-CO-OH$、$-(CH_2)_4-NH_2$、(1*H*-咪唑-5-基)-甲基、$-(CH_2)_3-NH-C(NH)-NH_2$、$-(CH_2)_3-NH_2$、$-(CH_2)_3-NH-CO-NH_2$”,以及較佳係選自“1*H*-吲唑-3-基-甲基、$-CH_2-CO-CH_2-$苯基、$-(CH_2)_2-CO-CH_2-$苯基、$-CH_2-C(O)O-$苯基、$-(CH_2)_2-C(O)O-$苯基”；

R4 爲氫原子；

R5 係選自“氫原子、$-CO-CH_2-NH_2$(Gly 殘基)、$-CO-CH_2-CH_2-NH_2$(β-Ala 殘基)、$-CO-CHCH_3-NH_2$(D-及/或 L-α-Ala 殘基)、-CO-(吡咯烷-2-基)(D-及/或 L-Pro 殘基)、2-胺基-2-羰基-丙烷(2-胺基-異丁酸/Aib 殘基)、4-羰基-1*H*-哌啶、3-羰基-1*H*-哌啶、R-(3-羰基-1*H*-哌啶)、S-(3-羰基-1*H*-哌啶)、2-羰基-1*H*-哌啶、R-

（2-羰基-1*H*-哌啶）、S-（2-羰基-1*H*-哌啶）、1-胺基-2-羰基-苯、羰基-環己烷、2-乙醯基-吡啶、3-乙醯基-吡啶、4-乙醯基-吡啶、2-丙醯基-吡啶、3-丙醯基-吡啶、4-丙醯基-吡啶、（R-1-胺基）-2-羰基-環己烷、（S-1-胺基）-2-羰基-環己烷、2-羰基-1*H*-咪唑、2-羰基-吡啶、3-羰基-吡啶、4-羰基-吡啶、2-胺基-3-羰基-吡啶、2-羰基-吡嗪、2-羰基-4-羥基-1*H*-吡咯烷、4-羰基-1*H*,3*H*-二氮雜環己烷、甲基磺醯基、苯基磺醯基、1-羰基-1-胺基-2-苯基乙烷、苯基甲基、1-羰基-4-疊氮基-苯、2-羰基-2,5-二氫-1H-吡咯、2-羰基-哌嗪、2-羰基-1H-吡咯烷、2-胺基乙烷、羰基-苯、2-羰基-吡嗪、3-羰基-吡嗪、4-羰基-氧雜環己烷、4-甲基-苯基磺醯基、苯基甲基-磺醯基”；

R6 爲氫原子；以及

m 爲 0。

5.如申請專利範圍第 4 項之式（I）化合物之用途，其中

R3 係選自”$-CH_2-CO-CH_2-$苯基、$-(CH_2)_2-CO-CH_2-$苯基、$-CH_2-CO-NH_2$、$-(CH_2)_2-CO-NH_2$、$-CH_2-CO-OH$、$-(CH_2)_2-CO-OH$、$-(CH_2)_3-NH-C(NH)-NH_2$、$-CH_2-SH$、$-(CH_2)_2-S-CH_3$”。

6.如申請專利範圍第 4 項之式（I）化合物之用途，其中

R5 係選自“氫原子、甲基磺醯基、苯基磺醯基、羰基-環己烷、（R-1-胺基）-2-羰基-環己烷、（S-1-胺基）-2-

羰基-環己烷、2-羰基-吡啶、3-羰基-吡啶、4-羰基-吡啶、2-乙醯基-吡啶、3-乙醯基-吡啶、4-乙醯基-吡啶、2-丙醯基-吡啶、3-丙醯基-吡啶、4-丙醯基-吡啶、2-胺基-3-羰基-吡啶、2-羰基-1*H*-咪唑、2-羰基-吡嗪、4-羰基-1*H*,3*H*-二氮雜環己烷”。

7.如申請專利範圍第1至6項中任一項之用途，其中該化合物係選自：

化合物1　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物2　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物3　（*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物4　（*R*）-*N*-（1-（5-苄基-4-（萘-1-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物5　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（萘-1-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物6　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（3-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-

（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 7　（*R*）-*N*-（1-（4-（3-甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 8　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 9　（*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 10　（*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-（3-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 11　（*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-（萘-1-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 12　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 13　（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 14　（*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-（4-溴苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-

（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 15 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-己基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 16 （*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-己基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 17 （*R*）-*N*-（1-（4,5-雙（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 18 （*S*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）- 4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 19 （*R*）-*N*-（1-（4-（3-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 20 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 21 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（3,5-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 22 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-（3-苯基丙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-

基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 23 （*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 24 （*R*）-*N*-（1-（4-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 25 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2-甲氧基）苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 26 （*R*）-*N*-（1-（4-（2-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 27 （*R*）-*N*-（2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（4-（萘-1-基甲基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 28 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（3,4-二氯苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 29 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-氟苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 30 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-氟苄基）-5-苄

基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 31 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

化合物 32 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-3-羧醯胺，

化合物 33 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲基苄基）-5-（3-苯基丙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 34 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 36 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-2-羧醯胺，

化合物 37 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 38 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基苯醯胺，

化合物 39 （*R*）-*N*-（1-（5-苄基-4-（吡啶-2-基

甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 40 （2*S*,4*R*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-羥基吡咯烷-2-羧醯胺，

化合物 41 （*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-3-羧醯胺，

化合物 42 （*R*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-3-羧醯胺，

化合物 43 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 44 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

化合物 45 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

化合物 46 （*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，

化合物 47 （*R*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄

基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，

化合物 48 （*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-2-羧醯胺，

化合物 49 （*R*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-2-羧醯胺，

化合物 50 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基乙醯胺，

化合物 51 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙醯胺，

化合物 52 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-4-基）乙醯胺，

化合物 53 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）環己烷羧醯胺，

化合物 54 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

化合物 55 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-

基）乙基）-4-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-3-羧醯胺，

化合物 56 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-3-胺基丙醯胺，

化合物 57 （*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基丙醯胺，

化合物 58 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-3-基）乙醯胺，

化合物 59 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-3-（吡啶-3-基）丙醯胺，

化合物 60 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙醯胺，

化合物 61 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙醯胺，

化合物 62 （*R*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

(17)

化合物 63 （*R*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-2-羧醯胺，

化合物 64 （*R*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

化合物 65 （*R*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）異菸鹼醯胺，

化合物 66 （*R*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡嗪-2-羧醯胺，

化合物 67 （*R*）-*N*-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌嗪-2-羧醯胺，

化合物 68 （*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，

化合物 69 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基乙醯胺，

化合物 70 （*S*）-*N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，

(18)

化合物 71 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡嗪-2-羧醯胺，

化合物 72 （*R*）-*N*-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌嗪-2-羧醯胺，

化合物 73 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

化合物 74 （*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙胺，

化合物 75 （*R*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基乙醯胺，

化合物 76 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡嗪-2-羧醯胺，

化合物 77 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）異菸鹼醯胺，

化合物 78 （*R*）-*N*-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌嗪-2-羧醯胺，

(19)

化合物 79 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

化合物 80 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

化合物 81 （*R*）-*N*-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌嗪-2-羧醯胺，

化合物 82 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙醯胺，

化合物 83 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

化合物 84 （*R*）-*N*-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌嗪-2-羧醯胺，

化合物 85 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡嗪-2-羧醯胺，

化合物 86 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-順式-胺基環己烷羧醯

胺，

化合物 87 （*S*）-*N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-3-羧醯胺，

化合物 88 （*R*）-*N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-2-羧醯胺，

化合物 89 （*S*）-*N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，

化合物 90 （*R*）-*N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，

化合物 91 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙醯胺，

化合物 92 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-溴苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 93 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-苯基乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 94 （*R*）-*N*-（2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-（噻吩-2-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）

哌啶-4-羧醯胺，

化合物 95 （*R*）-*N*-（1-（4-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 96 （*R*）-*N*-（1-（5-（（1*H*-吲哚-3-基）甲基）-4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 97 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 98 （*R*）-*N*-（1-（5-（（1*H*-吲哚-3-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 99 （*R*）-*N*-（1-（5-（（1*H*-吲哚-3-基）甲基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 100 （*R*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 101 （*R*）-*N*-（1-（5-（（1*H*-吲哚-3-基）甲基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 102 （*R*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙

基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 103 （*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 104 （*R*）-*N*-（1-（5-（（1*H*-吲哚-3-基）甲基）-4-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 105 （*R*）-*N*-（1-（5-苄基-4-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 106 （*R*）-*N*-（1-（5-苄基-4-（2,2-二苯基乙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 107 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,2-二苯基乙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 108 （*R*）-*N*-（1-（4-（3,5-二甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 109 （*R*）-*N*-（1-（4,5-二苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 110 （*R*）-*N*-（1-（5-苄基-4-己基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-

甲基丙醯胺，

化合物 111 （*R*）-*N*-（1-（4-（2-（1*H*-吲唑-3-基）乙基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲唑-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 112 （*S*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲唑-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 113 （*R*）-*N*-（1-（4-（3,5-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲唑-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 114 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-溴苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲唑-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 115 （*R*）-*N*-（1-（4-（2-甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲唑-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 116 （*S*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲唑-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 117 （*R*）-*N*-（1-（4,5-二苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲唑-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 118 （*R*）-*N*-（1-（4-（3,4-二氯苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲唑-3-基）乙基）-2-

胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 119 （*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙胺，

化合物 120 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-苯基乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 121 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-氟苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 122 （*R*）-*N*-（1-（4-（3,4-二氯苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 124 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 125 （*S*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-（3-苯基丙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 126 （*S*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 128 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-硝基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-

胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 129 （*S*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 130 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苯乙基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 131 （*R*）-*N*-（2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-（噻吩-2-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 132 （*R*）-*N*-（2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-（吡啶-2-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 133 （*R*）-*N*-（2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-（吡啶-2-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）哌啶-3-羧醯胺，

化合物 134 （*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，

化合物 135 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基乙醯胺，

化合物 136 *N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-

（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-4-基）乙醯胺，

化合物137　（2*R*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-2-羧醯胺，

化合物138　*N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

化合物139　*N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基吡啶-3-羧醯胺，

化合物140　（2*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基丙醯胺，

化合物141　*N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）異菸鹼醯胺，

化合物142　*N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

化合物143　（2*S*）-N-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，

化合物144　*N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-胺基乙醯

胺，

化合物 145 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙醯胺，

化合物 146 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

化合物 147 *N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-乙基苯基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

化合物 148 *N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-乙基苯基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙醯胺，

化合物 149 *N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-乙基苯基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基乙醯胺，

化合物 150 （2*S*）-*N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-乙基苯基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，

化合物 152 *N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基乙醯胺，

化合物 153 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-

2-反式-胺基環己烷羧醯胺，

化合物 154 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-3-基）乙醯胺，

化合物 155 （3*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-3-羧醯胺，

化合物 156 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基苯醯胺，

化合物 157 *N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

化合物 158 *N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

化合物 159 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（4-（2,4-二甲氧基苯基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

化合物 160 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（4-（2,4-二甲氧基苯基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙醯胺，

化合物 161 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（4-（2,4-二甲氧基苯基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙

基）吡嗪-2-羧醯胺，

化合物 162 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（4-（2,4-二甲氧基苯基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-胺基乙醯胺，

化合物 163 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（4-（2,4-二甲氧基苯基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

化合物 164 *N*-（（*R*）-1-（5-苄基-4-（（吡啶-2-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

化合物 165 *N*-（（*R*）-1-（5-苄基-4-（（吡啶-2-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-乙醯胺，

化合物 166 *N*-（（*R*）-1-（5-苄基-4-（（吡啶-2-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

化合物 167 *N*-（（*R*）-1-（5-苄基-4-（（吡啶-4-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 168 *N*-（（*R*）-1-（5-（4-甲氧基苄基）-4-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 169 *N*-（（*R*）-1-（5-苄基-4-（（吡啶-4-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙

基）-2-吡啶甲醯胺，

化合物 170 *N*-（（*R*）-1-（5-苄基-4-（（吡啶-4-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）2-胺基-乙醯胺，

化合物 171 （*R*）-3-（2-胺基異丁醯胺基）-3-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-丙酸苄酯，

化合物 172 *N*-（（*R*）-1-（5-苄基-4-（（吡啶-3-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 173 *N*-（（*R*）-1-（4-苄基-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 174 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（4-甲基-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

化合物 175 *N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 176 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）苯醯胺，

化合物 177 （*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-N-苯基

甲磺醯胺，

化合物 178 （*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-N-甲苯磺醯基乙胺，

化合物 179 *N*-（（*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 180 *N*-1-（（*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）乙烷-1,2-二胺，

化合物 181 *N*-（（*R*）-1-（4-（（呋喃-2-基）甲基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 182 *N*-（（*R*）-1-（4-（（呋喃-2-基）甲基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

化合物 183 *N*-（（*R*）-1-（4-（（呋喃-2-基）甲基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

化合物 184 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-四氫-2*H*-吡喃-4-羧醯胺，

化合物 185 *N*-（（*R*）-1-（5-（（1*H*-吲哚-3-基）甲基）-4-（3-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-

（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 186 （2*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-3-苯基丙醯胺，

化合物 187 （*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-N-甲苯磺醯基乙胺，

化合物 188 *N*-（（*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-疊氮基苯醯胺，

化合物 189 *N*-苄基-（*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙胺，

化合物 190 （2*S*）-*N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2,5-二氫-1*H*-吡咯-2-羧醯胺。

8.如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之用途，其中該治療係藉由調節 GHS 受體而達成。

9.如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之用途，其中該化合物爲 GHS 受體拮抗劑。

10.如申請專利範圍第 9 項之用途，其中該 GHS 受體拮抗劑係選自：**化合物 1、3、12、13、14、18、20、22、23、33、36、37、38、41、46、47、48、49、50、51、**

52、53、57、58、59、60、61、63、64、65、66、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、79、80、82、85、86、87、88、89、90、91、93、101、102、109、114、116、119、134、135、136、137、138、139、140、145、146、147、148、150、152、153、154、156、157、159、160、161、164、171、174、176、178、179、182、184、186、188 及/或化合物 190。

11.如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之用途，其中該化合物爲 GHS 受體促動劑。

12.如申請專利範圍第 11 項之用途，其中該 GHS 受體促動劑係選自：**化合物 2、4、5、6、7、8、9、10、11、15、16、17、19、21、24、25、26、27、28、29、30、31、32、34、39、40、42、43、44、45、54、55、56、62、67、78、81、83、84、87、92、94、99、103、104、105、106、107、108、110、111、115、117、118、121、122、124、130、131、142、155、158、163、173、175、180、181、183、185 及/或化合物 187。**

13.如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之用途，其中該哺乳動物係選自“人類、家養動物（domestic animal）、牛、家畜（livestock）、寵物、母牛、羊、豬、山羊、馬、矮種馬、驢、驢騾（hinny）、馬騾（mule）、野兔、家兔（rabbit）、貓、狗、天竺鼠、倉鼠、大鼠、小鼠”，較佳爲人類。

14.如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之用途，其

中該 GHS 受體係選自“GHS 型 1 受體、GHS-R 1a、GHS-R 1b、腸動素受體、腸動素受體 1a、神經調壓素受體、TRH 受體、GPR38（FM1）、GPR39（FM2）、FM3、GHS-R 次型、GHS 結合位址、心臟 GHS-R、乳房 GHS-R”，較佳係選自“GHS 型 1 受體、GHS-R 1a、GHS-R 1b”，最佳爲 GHS-R 1a。

15.如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之用途，其中該生理上及/或病理生理上病症係選自：“急性疲勞徵候群及手術後之肌肉損失、脂肪新生、多脂症、與年紀有關之胸腺機能的降低、年長者中與年紀有關之機能的降低（"ARFD"）、同伴動物之老化失調症、阿滋海默氏症、厭食症（如與惡病質或老化有關）；焦慮、血壓（降低）、體重增加/減少、骨折修復（加速）、骨頭重塑刺激、惡病質及慢性疾病（如癌症或 AIDS）導致之蛋白質損失、心臟機能障礙（如與心臟瓣膜疾病、心肌梗塞、心臟肥大或充血性心臟衰竭有關者）、心肌症、軟骨生長刺激、肺部機能障礙及呼吸器依賴性相關聯之異化失調症、糖皮質素之異化副作用、老化之異化狀態、中央神經系統失調症（併合抗抑鬱劑）、慢性透析、慢性疲勞徵候群（CFS）、認知機能改善（如在癡呆症、阿滋海默氏症）、複雜骨折（如牽引骨生成術）、與移植有關之併發症、充血性心臟衰竭（單獨/併合促皮質素釋放因子拮抗劑）、Crohn 氏症及潰瘍性結腸炎、Cushing 氏徵候群、癡呆症、抑鬱症、能量平衡之短期、中期及/或長期調

整、食物攝入之短期、中期及/或長期調整（刺激及/或抑制）、衰弱（如在年長人類）、胃切除術（格琳替代療法）、術後胃腸閉塞（gastric postoperative ileus）、血糖控制之改善、在長者之生長激素釋放刺激、在有壓力病患之生長激素替代法、家畜之生長促進、與 Prader-Willi 徵候群及 Turner 氏徵候群有關之生長延遲、與 Crohn 氏症有關之生長延遲、生長延遲、頭髮/指甲生長之維持、髖部骨折、飢餓、高皮質醇症、高胰島素血症（包括胰島胚細胞病）、低體溫症、具有降低之 T4/T8 細胞比之個體的免疫缺陷、對於疫苗之免疫反應改善、同伴動物之免疫系統刺激、免疫系統刺激、免疫抑制病患之免疫抑制、炎症或發炎作用、發炎性腸道疾病、心臟之胰島素抗性、型 2 糖尿病病患之胰島素抗性、包括 NIDDM 之胰島素抗性、糖尿病、型 I 糖尿病、型 II 糖尿病、子宮內生長延遲、腸激躁症、脂失養（如經 HIV 誘發者）、新陳代謝恆定之維持、家畜中牛奶生產之增加、肌肉質量/強度增加、肌肉移動性改善、肌肉強度改善、在年長人類中肌肉強度/機能之維持、肌肉萎縮、肌肉骨骼之損傷（如在年長者）、Noonan 氏徵候群、肥胖症及與肥胖症有關之生長延遲、造骨細胞刺激、髖臼發育不良（osteochondrodysplasias）、骨質疏鬆、誘導排卵（輔助治療）、包括生長激素缺乏之小孩的身材短小、術後腸閉塞、在重大手術/外傷後之蛋白質異化反應衰減、蛋白質激酶 B 活性之增強、心理社會之剝奪、肺部機能障礙及呼

吸器依賴性、肺機能之改善、搏動生長激素釋放之誘發、燒傷病患之恢復（加速）及降低燒傷病患之住院、腎衰竭或生長延遲造成之腎功能不全、虛弱長者之腎臟恆定之維持、肌肉減少症、神經分裂症、感覺機能之維持（如聽覺、視覺、嗅覺及味覺）、短腸症、與慢性疾病有關之身材短小、骨骼發育異常、皮膚厚度之維持、睡眠失調症、睡眠品質之改善、血小板過低、胸腺發展之刺激、牙齒修復或生長、腫瘤細胞增生、心室機能不良或再灌注事件、與 AIDS 有關之消耗、與慢性肝疾病有關之消耗、與慢性阻塞性肺病（COPD）有關之消耗、與多發性硬化症或其他神經退化失調症有關之消耗、骨折導致之消耗、羊上之羊毛生長的刺激、傷口之癒合（加速）、及/或傷口癒合之延遲”。

16.如申請專利範圍第 15 項之用途，其中該生理上及/或病理生理上病症係選自：“生長延遲、惡病質、能量平衡之短期、中期及/或長期調整；食物攝入之短期、中期及/或長期調整（刺激及/或抑制）；脂肪新生、多脂症及/或肥胖症；體重增加及/或減少；糖尿病、型 I 糖尿病、型 II 糖尿病、腫瘤細胞增生；炎症、發炎作用、術後胃腸閉塞、術後腸閉塞、及/或胃切除術（格琳替代療法）”。

17.如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之用途，其中該藥劑係包括至少一種另外之藥理活性物質。

18.如申請專利範圍第 17 項之用途，其中該藥劑包括

GHS 受體拮抗劑及作爲另一藥理活性物質之內生性大麻素受體拮抗劑，該內生性大麻素受體拮抗劑較佳爲 CB1 受體拮抗劑，最佳爲尼牟娜霸（rimonabant）[1H-吡唑-3-羧醯胺，5-（4-氯苯基）-1-（2,4-二氯苯基）-4-甲基-N-1-哌啶基-，單鹽酸鹽]。

19.如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之用途，其中該藥劑係在以至少一種另外之藥理活性物質治療之前及/或治療期間及/或治療之後施用。

20.如申請專利範圍第 19 項之用途，其中該藥劑包括 GHS 受體拮抗劑及另一藥理活性物質，該另一藥理活性物質爲內生性大麻素受體拮抗劑，較佳爲 CB1 受體拮抗劑，最佳爲尼牟娜霸[1H-吡唑-3-羧醯胺，5-（4-氯苯基）-1-（2,4-二氯苯基）-4-甲基-N-1-哌啶基-，單鹽酸鹽]。

21.一種三唑化合物，其係選自：

化合物 1　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 2　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 3　（*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

(38)

化合物 4 （*R*）-*N*-（1-（5-苄基-4-（萘-1-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 5 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（萘-1-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 6 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（3-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 7 （*R*）-*N*-（1-（4-（3-甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 8 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 9 （*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 10 （*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-（3-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 11 （*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-（萘-1-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

(39)

化合物 12 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 13 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 14 （*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-（4-溴苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 15 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-己基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 16 （*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-己基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 17 （*R*）-*N*-（1-（4,5-雙（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 18 （*S*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）- 4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 19 （*R*）-*N*-（1-（4-（3-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

(40)

化合物 20 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 21 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（3,5-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 22 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-（3-苯基丙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 23 （*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 24 （*R*）-*N*-（1-（4-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 25 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2-甲氧基）苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 26 （*R*）-*N*-（1-（4-（2-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 27 （*R*）-*N*-（2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（4-（萘-1-基甲基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-

2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 28 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（3,4-二氯苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 29 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-氟苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 30 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-氟苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 31 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

化合物 32 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-3-羧醯胺，

化合物 33 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲基苄基）-5-（3-苯基丙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 34 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 36 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-

基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-2-羧醯胺，

化合物 37　（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 38　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基苯醯胺，

化合物 39　（*R*）-*N*-（1-（5-苄基-4-（吡啶-2-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 40　（2*S*,4*R*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-羥基吡咯烷-2-羧醯胺，

化合物 41　（*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-3-羧醯胺，

化合物 42　（*R*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-3-羧醯胺，

化合物 43　（*R*）-*N*-（1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 44　（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）

哌啶-4-羧醯胺，

化合物45　（*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

化合物46　（*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，

化合物47　（*R*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，

化合物48　（*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-2-羧醯胺，

化合物49　（*R*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-2-羧醯胺，

化合物50　（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基乙醯胺，

化合物51　（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙醯胺，

化合物52　（*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-

2-（吡啶-4-基）乙醯胺，

化合物 53 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）環己烷羧醯胺，

化合物 54 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

化合物 55 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-3-羧醯胺，

化合物 56 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-3-胺基丙醯胺，

化合物 57 （*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基丙醯胺，

化合物 58 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-3-基）乙醯胺，

化合物 59 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-3-（吡啶-3-基）丙醯胺，

化合物 60 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-

基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙醯胺，

化合物 61 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲唑-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲唑-3-基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙醯胺，

化合物 62 （*R*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲唑-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

化合物 63 （*R*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲唑-3-基）乙基）哌啶-2-羧醯胺，

化合物 64 （*R*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲唑-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

化合物 65 （*R*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲唑-3-基）乙基）異菸鹼醯胺，

化合物 66 （*R*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲唑-3-基）乙基）吡嗪-2-羧醯胺，

化合物 67 （*R*）-*N*-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲唑-3-基）乙基）哌嗪-2-羧醯胺，

化合物 68 （*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧

基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，

化合物 69 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基乙醯胺，

化合物 70 （*S*）-*N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，

化合物 71 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡嗪-2-羧醯胺，

化合物 72 （*R*）-*N*-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌嗪-2-羧醯胺，

化合物 73 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

化合物 74 （*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙胺，

化合物 75 （*R*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基乙醯胺，

化合物 76 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-

(47)

苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡嗪-2-羧醯胺，

化合物 77 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）異菸鹼醯胺，

化合物 78 （*R*）-*N*-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌嗪-2-羧醯胺，

化合物 79 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

化合物 80 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

化合物 81 （*R*）-*N*-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌嗪-2-羧醯胺，

化合物 82 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙醯胺，

化合物 83 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

化合物 84 （*R*）-*N*-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙

基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌嗪-2-羧醯胺，

化合物 85 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡嗪-2-羧醯胺，

化合物 86 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-順式-胺基環己烷羧醯胺，

化合物 87 （*S*）-*N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-3-羧醯胺，

化合物 88 （*R*）-*N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-2-羧醯胺，

化合物 89 （*S*）-*N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，

化合物 90 （*R*）-*N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，

化合物 91 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙醯胺，

(49)

化合物 92 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-溴苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 93 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-苯基乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 94 （*R*）-*N*-（2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-（噻吩-2-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

化合物 95 （*R*）-*N*-（1-（4-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 96 （*R*）-*N*-（1-（5-（（1*H*-吲哚-3-基）甲基）-4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 97 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 98 （*R*）-*N*-（1-（5-（（1*H*-吲哚-3-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 99 （*R*）-*N*-（1-（5-（（1*H*-吲哚-3-基）甲基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

(50)

化合物 100 （*R*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 101 （*R*）-*N*-（1-（5-（（1*H*-吲哚-3-基）甲基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 102 （*R*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 103 （*R*）-*N*-（1-（5-（3-（1*H*-吲哚-3-基）丙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 104 （*R*）-*N*-（1-（5-（（1*H*-吲哚-3-基）甲基）-4-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 105 （*R*）-*N*-（1-（5-苄基-4-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 106 （*R*）-*N*-（1-（5-苄基-4-（2,2-二苯基乙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 107 （*R*）-*N*-（1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,2-二苯基乙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

(51)

化合物 108 （*R*）-*N*-（1-（4-（3,5-二甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 109 （*R*）-*N*-（1-（4,5-二苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 110 （*R*）-*N*-（1-（5-苄基-4-己基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 111 （*R*）-*N*-（1-（4-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 112 （*S*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 113 （*R*）-*N*-（1-（4-（3,5-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 114 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-溴苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 115 （*R*）-*N*-（1-（4-（2-甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

(52)

化合物 116 （*S*）-*N*-（1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 117 （*R*）-*N*-（1-（4,5-二苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 118 （*R*）-*N*-（1-（4-（3,4-二氯苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 119 （*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙胺，

化合物 120 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-苯基乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 121 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-氟苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 122 （*R*）-*N*-（1-（4-（3,4-二氯苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 124 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

(53)

化合物 125 （*S*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-（3-苯基丙基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 126 （*S*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苄基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 128 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-硝基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 129 （*S*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 130 （*R*）-*N*-（1-（4-（4-甲氧基苯乙基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 131 （*R*）-*N*-（2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-（噻吩-2-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 132 （*R*）-*N*-（2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-（吡啶-2-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 133 （*R*）-*N*-（2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-（吡啶-2-基甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）哌啶-3-羧醯胺，

(54)

化合物 134 （*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，

化合物 135 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基乙醯胺，

化合物 136 *N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-4-基）乙醯胺，

化合物 137 （2*R*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-2-羧醯胺，

化合物 138 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

化合物 139 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基吡啶-3-羧醯胺，

化合物 140 （2*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基丙醯胺，

化合物 141 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）異菸鹼醯胺，

(55)

化合物 142 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）哌啶-4-羧酰胺，

化合物 143 （2*S*）-N-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧酰胺，

化合物 144 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-胺基乙酰胺，

化合物 145 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙酰胺，

化合物 146 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（5-苯乙基-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-吡啶甲酰胺，

化合物 147 *N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-乙基苯基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲酰胺，

化合物 148 *N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-乙基苯基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙酰胺，

化合物 149 *N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-乙基苯基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基乙酰胺，

(56)

化合物 150 （2*S*）-*N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-乙基苯基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）吡咯烷-2-羧醯胺，

化合物 152 *N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基乙醯胺，

化合物 153 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-反式-胺基環己烷羧醯胺，

化合物 154 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-（吡啶-3-基）乙醯胺，

化合物 155 （3*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-3-羧醯胺，

化合物 156 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-乙基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基苯醯胺，

化合物 157 *N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

化合物 158 *N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

(57)

化合物 159 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（4-（2,4-二甲氧基苯基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

化合物 160 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（4-（2,4-二甲氧基苯基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-（吡啶-2-基）乙醯胺，

化合物 161 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（4-（2,4-二甲氧基苯基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）吡嗪-2-羧醯胺，

化合物 162 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（4-（2,4-二甲氧基苯基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-胺基乙醯胺，

化合物 163 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（4-（2,4-二甲氧基苯基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

化合物 164 *N*-（（*R*）-1-（5-苄基-4-（（吡啶-2-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

化合物 165 *N*-（（*R*）-1-（5-苄基-4-（（吡啶-2-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-乙醯胺，

化合物 166 *N*-（（*R*）-1-（5-苄基-4-（（吡啶-2-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

(58)

化合物 167 *N*-（（*R*）-1-（5-苄基-4-（（吡啶-4-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 168 *N*-（（*R*）-1-（5-（4-甲氧基苄基）-4-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 169 *N*-（（*R*）-1-（5-苄基-4-（（吡啶-4-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

化合物 170 *N*-（（*R*）-1-（5-苄基-4-（（吡啶-4-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）2-胺基-乙醯胺，

化合物 171 （*R*）-3-（2-胺基異丁醯胺基）-3-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-丙酸苄酯，

化合物 172 *N*-（（*R*）-1-（5-苄基-4-（（吡啶-3-基）甲基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 173 *N*-（（*R*）-1-（4-苄基-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 174 *N*-（（*R*）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-1-（4-甲基-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

(59)

化合物 175 *N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-苯基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 176 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）苯醯胺，

化合物 177 （*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-N-苯基甲磺醯胺，

化合物 178 （*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-N-甲苯磺醯基乙胺，

化合物 179 *N*-（（*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 180 *N*-1-（（*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）乙烷-1,2-二胺，

化合物 181 *N*-（（*R*）-1-（4-（（呋喃-2-基）甲基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 182 *N*-（（*R*）-1-（4-（（呋喃-2-基）甲基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-吡啶甲醯胺，

(60)

化合物 183 *N*-（（*R*）-1-（4-（（呋喃-2-基）甲基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）哌啶-4-羧醯胺，

化合物 184 *N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-四氫-2*H*-吡喃-4-羧醯胺，

化合物 185 *N*-（（*R*）-1-（5-（（1*H*-吲哚-3-基）甲基）-4-（3-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-2-甲基丙醯胺，

化合物 186 （2*S*）-*N*-（（*R*）-1-（4-（4-甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2-胺基-3-苯基丙醯胺，

化合物 187 （*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（2,4-二甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）-N-甲苯磺醯基乙胺，

化合物 188 *N*-（（*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-疊氮基苯醯胺，

化合物 189 *N*-苄基-（*R*）-1-（4-（2,4-二甲氧基苄基）-5-苯乙基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙胺，

化合物 190 （2*S*）-*N*-（（*R*）-1-（5-（2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-4-（4-甲氧基苄基）-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）-2-（1*H*-吲哚-3-基）乙基）-2,5-二氫-1*H*-吡咯-2-羧

醯胺。

22.一種藥學組成物，其包括藥理活性量之至少一種如申請專利範圍第21項之化合物。

23.如申請專利範圍第22項之藥學組成物，其中該活性成分在單位劑量中之存在量爲0.001 mg至100 mg/kg病患體重。

24.如申請專利範圍第22或23項之藥學組成物，其中該組成物另外包括至少一種藥學上可接受載劑及/或賦型劑。

25.如申請專利範圍第22或23項之藥學組成物，其中該組成物包括至少一種另外之藥理活性物質。

26.如申請專利範圍第25項之藥學組成物，其中該另外之藥理活性物質爲內生性大麻素受體拮抗劑，較佳爲CB1受體拮抗劑，最佳爲尼牟娜霸[1H-吡唑-3-羧醯胺，5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-N-1-哌啶基-，單鹽酸鹽]。

850818

圖1
（化合物9）

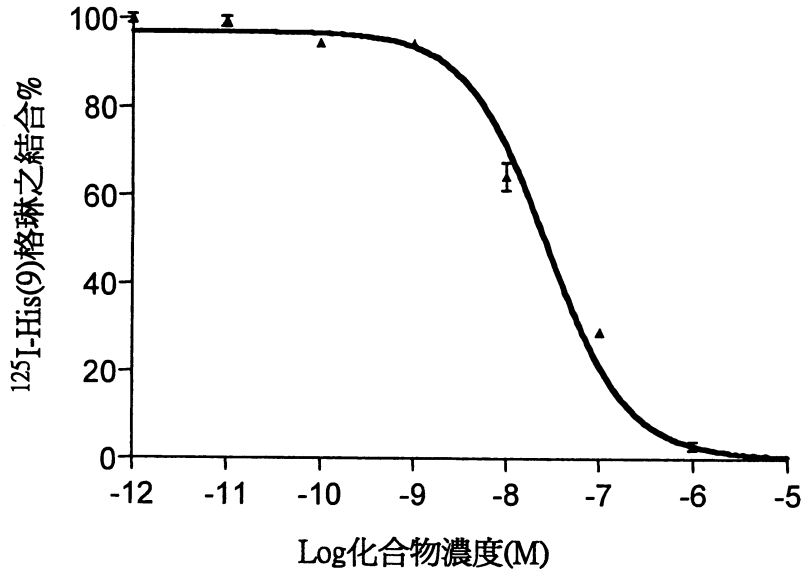


圖2
（化合物31）

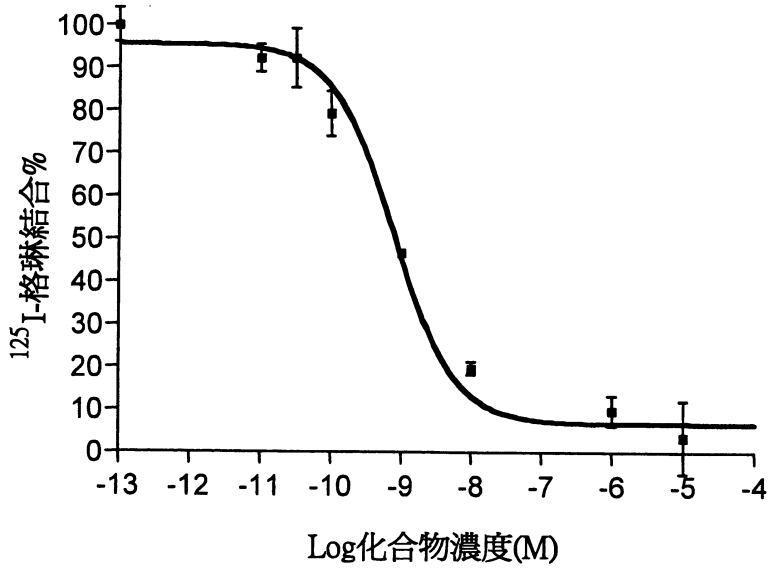


圖3
(化合物39)

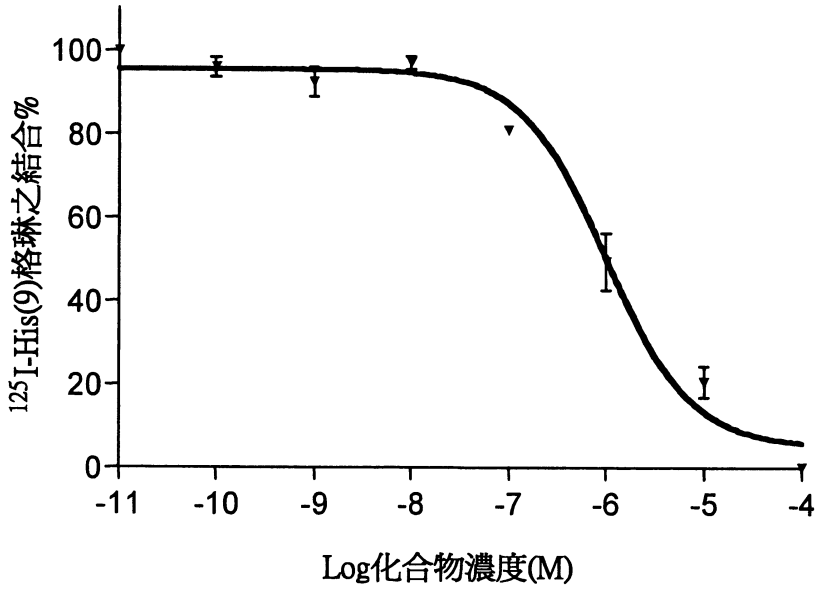


圖4
(化合物45)

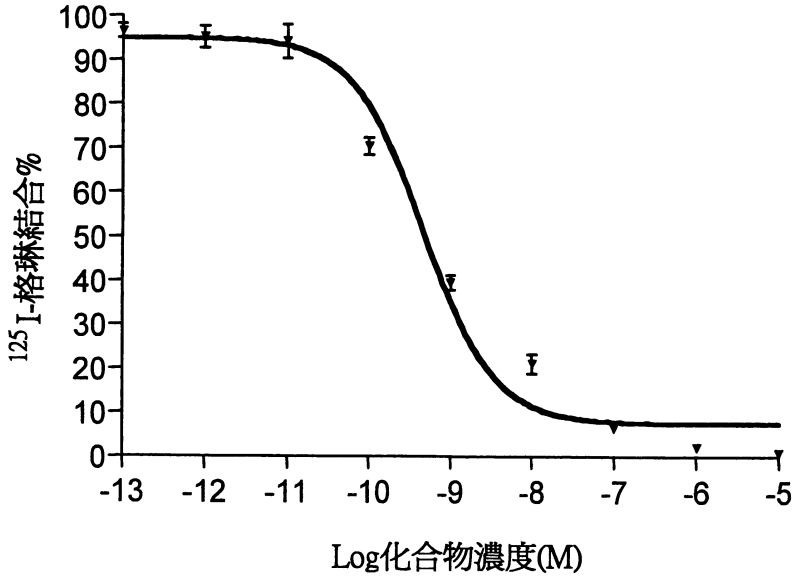


圖5
（化合物50）

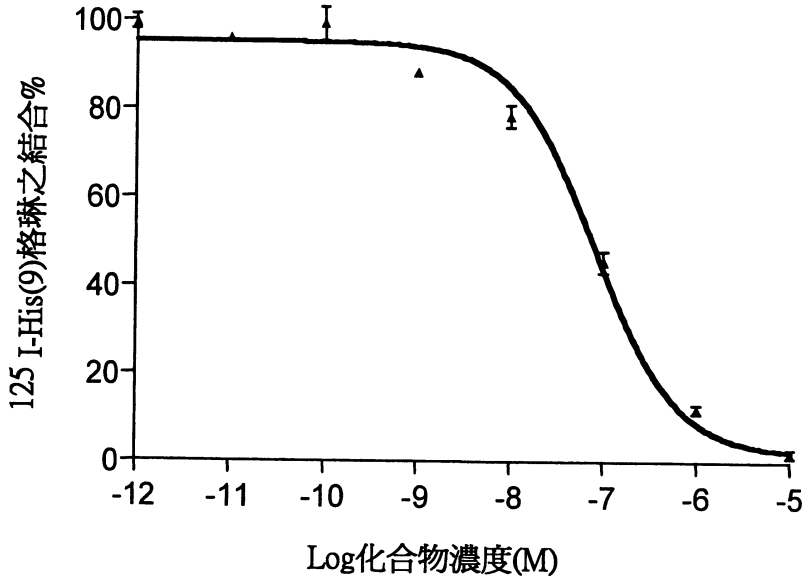


圖6
（化合物62）

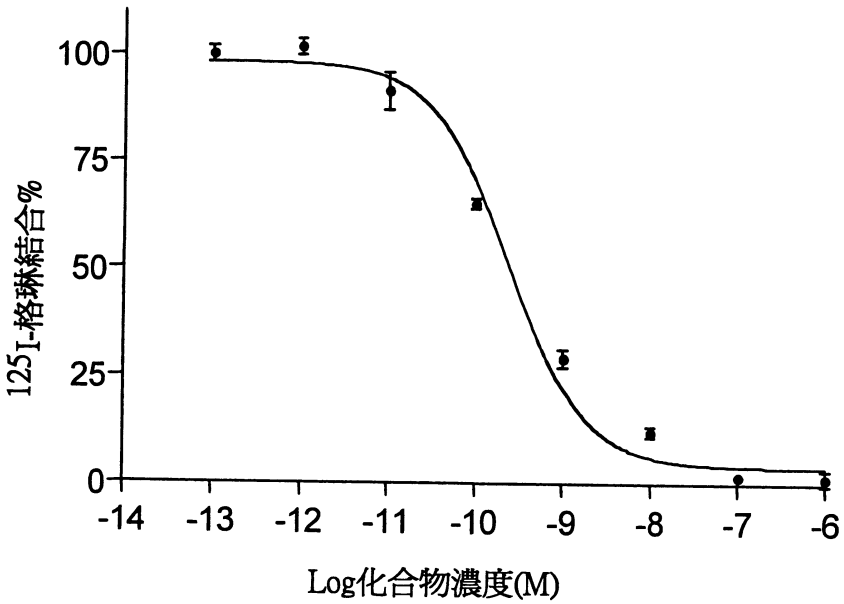


圖7
（化合物64）

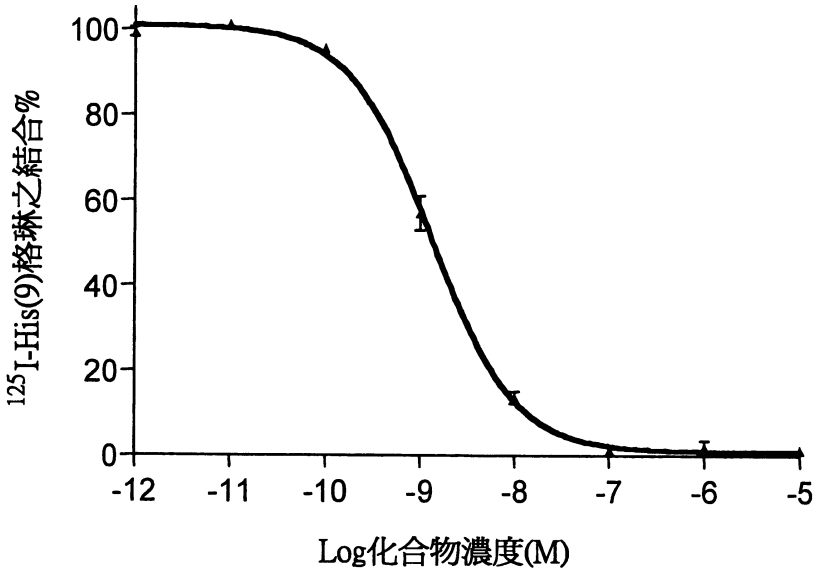


圖8
（化合物71）

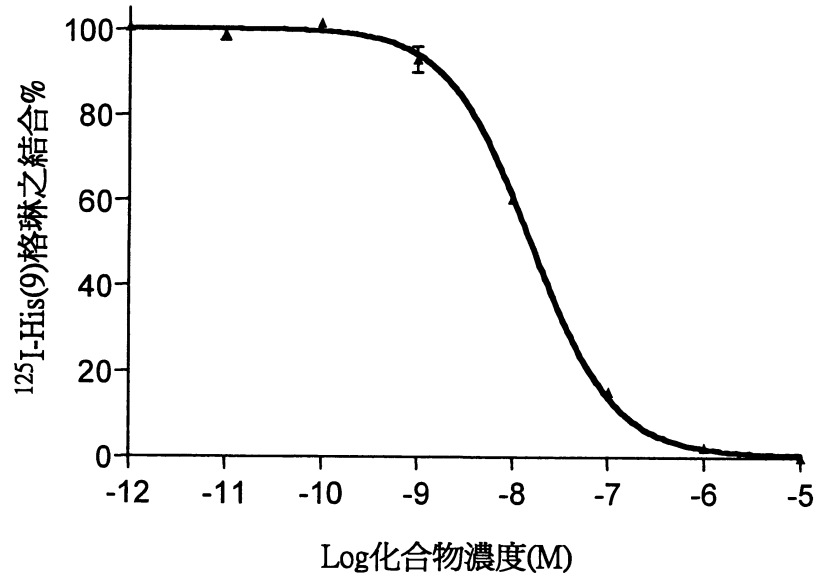


圖9
(化合物73)

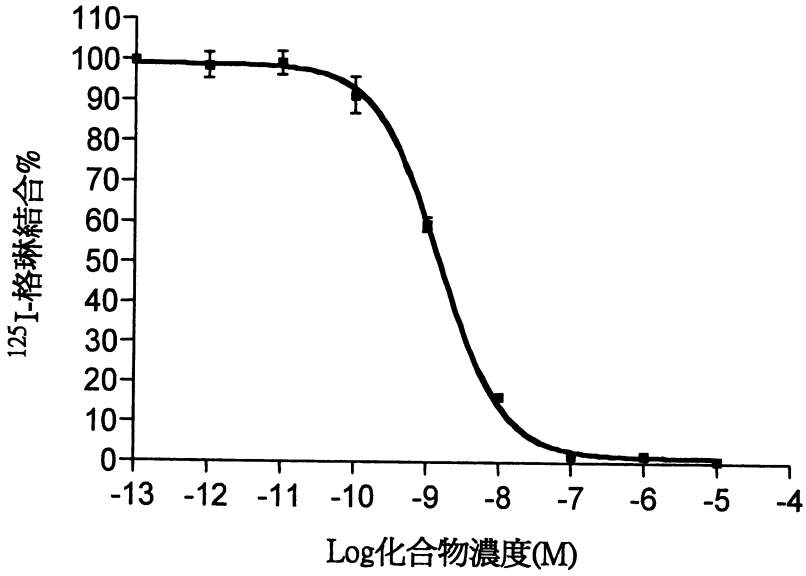


圖10
(化合物74)

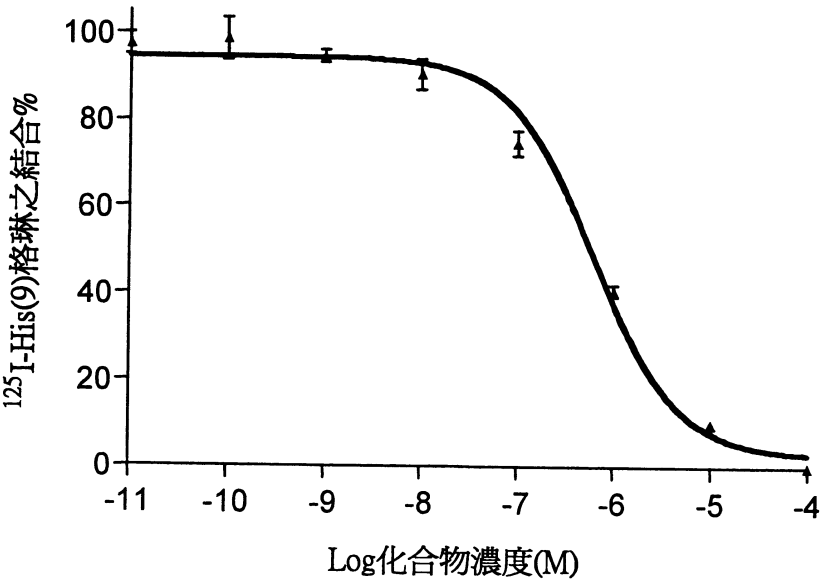


圖11
(化合物79)

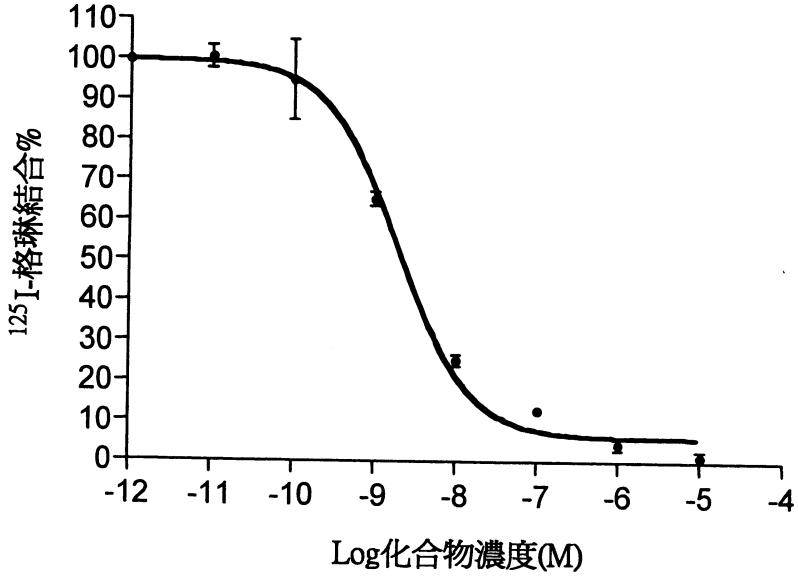


圖12
(化合物81)

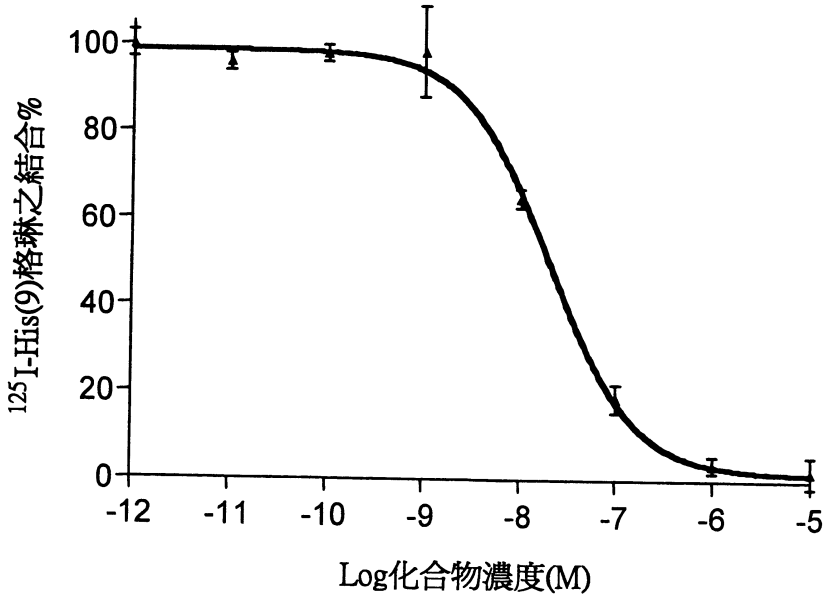


圖13
（化合物90）

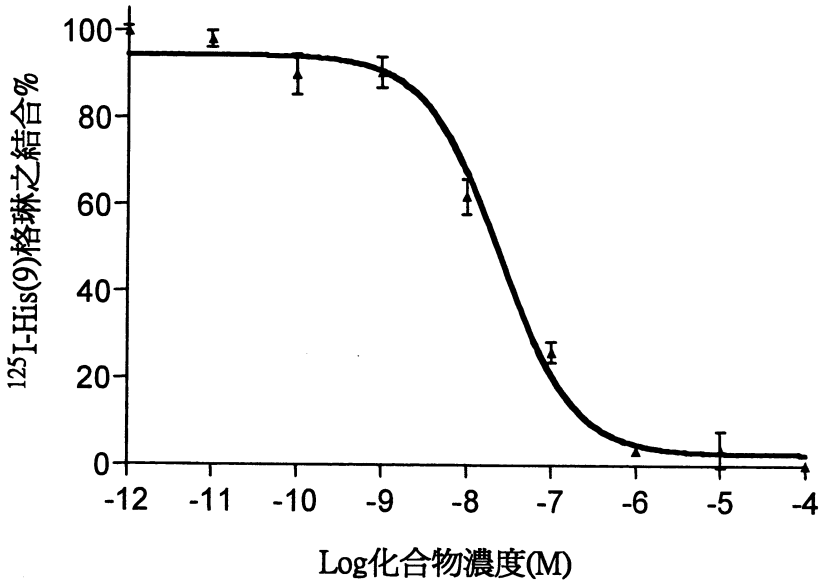
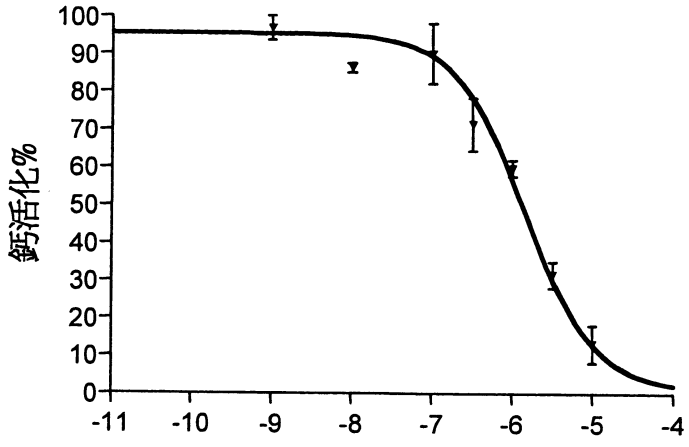
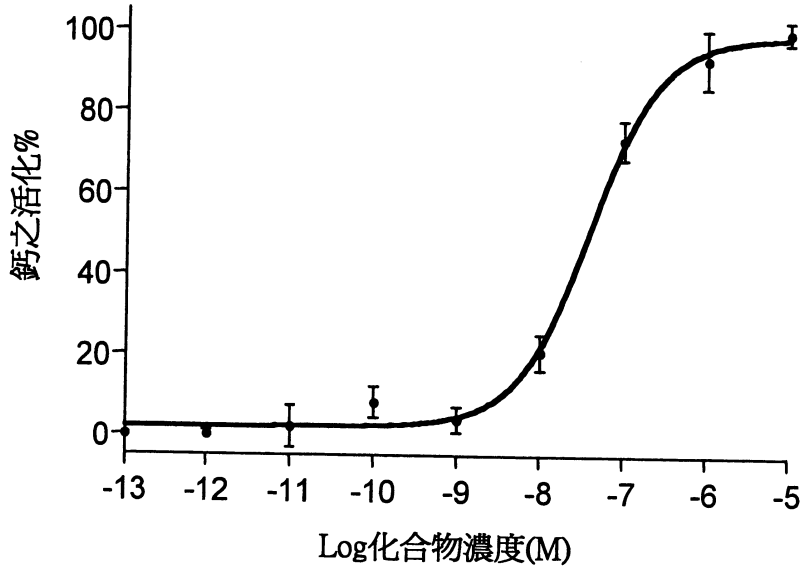


圖14
（化合物1）



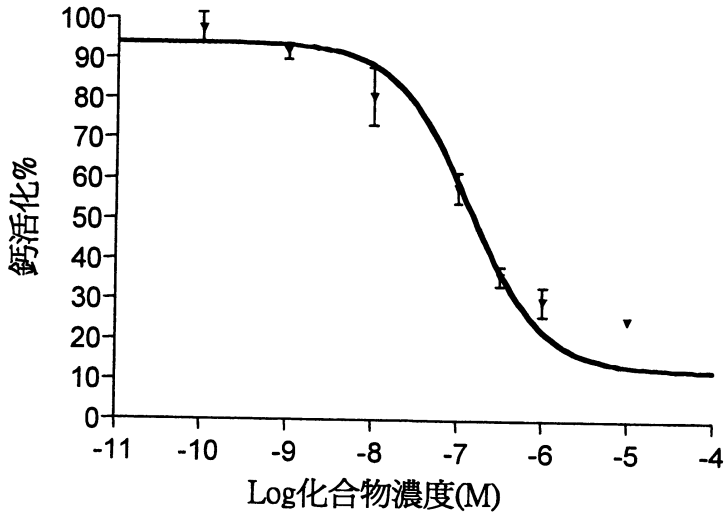
IC50=1,42e-6
Kb = 1,23e-8M

圖15
(化合物9)



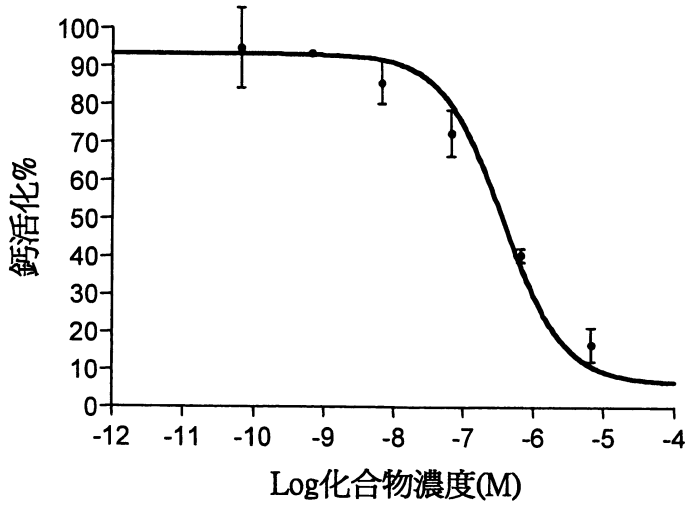
EC50: 3,89e-08

圖16
(化合物12)



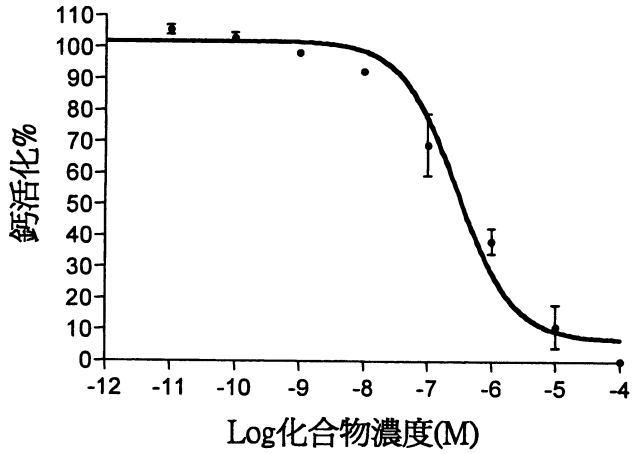
IC50 = 1.34e-7
Kb = 2,4e-9M

圖17
(化合物20)



IC50 = 3,68e-7
Kb = 2,78e-8M

圖18
(化合物22)



IC50 = 2,91e-7
Kb = 3,11e-8M

圖19
(化合物31)

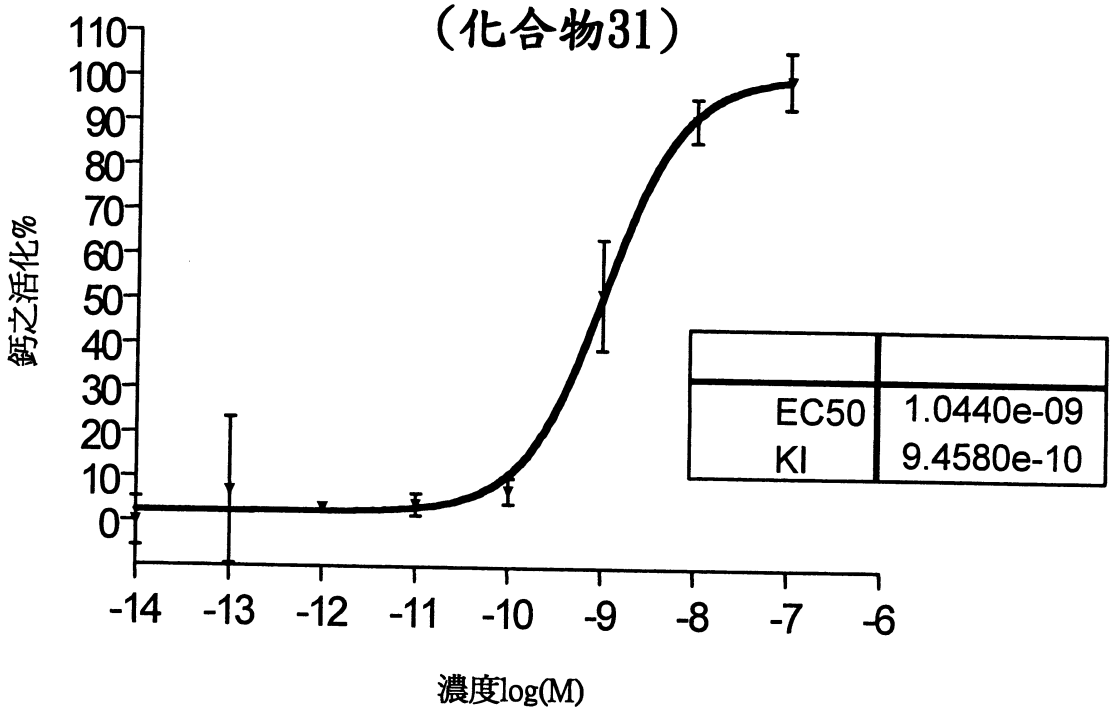
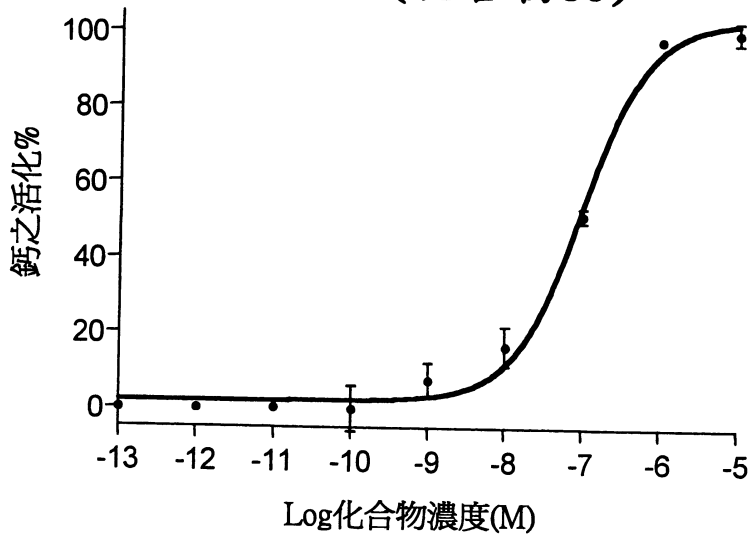
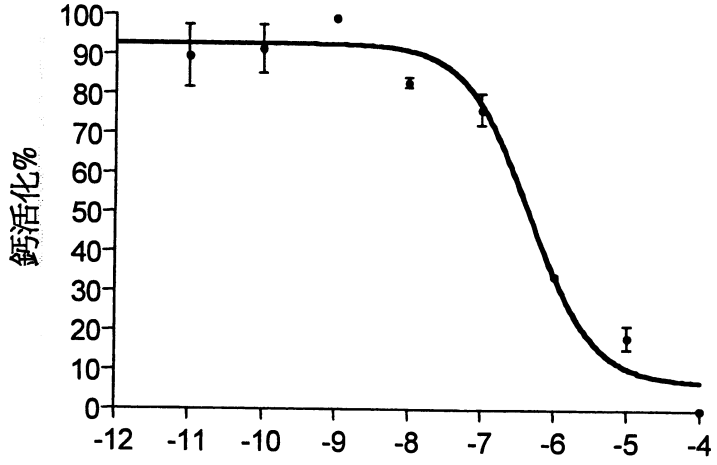


圖20
(化合物39)



EC50: 9,16e-08

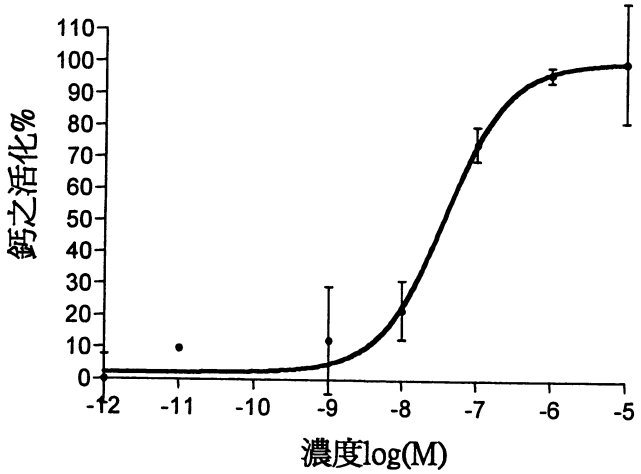
圖21
(化合物41)



IC50 = 4.59e-7

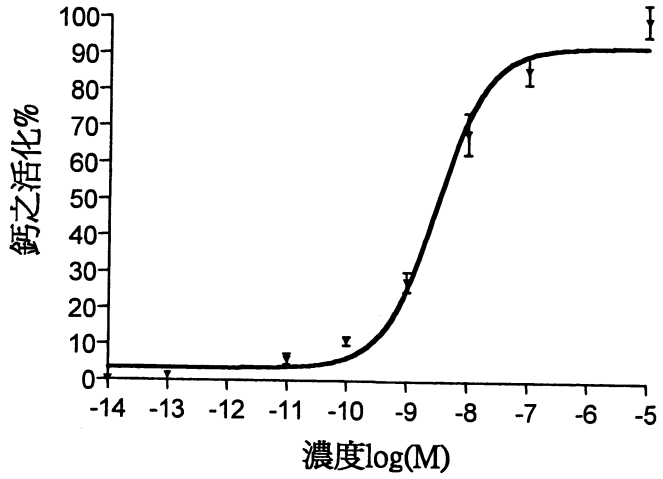
K_b = 5.33e-8

圖22
(化合物42)



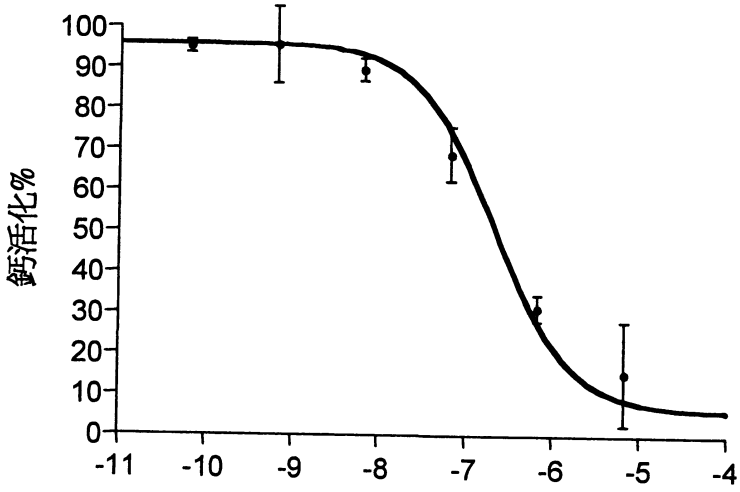
EC50	3.7000e-08
KI	3.3510e-08

圖23
（化合物45）



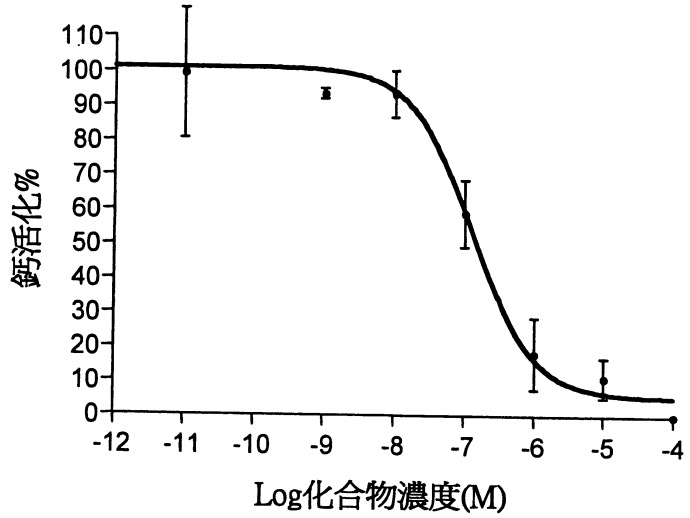
EC50	3.0110e-09
KI	2.7270e-09

圖24
（化合物46）



IC50 = 2,10e-7
Kb = 1,59e-8

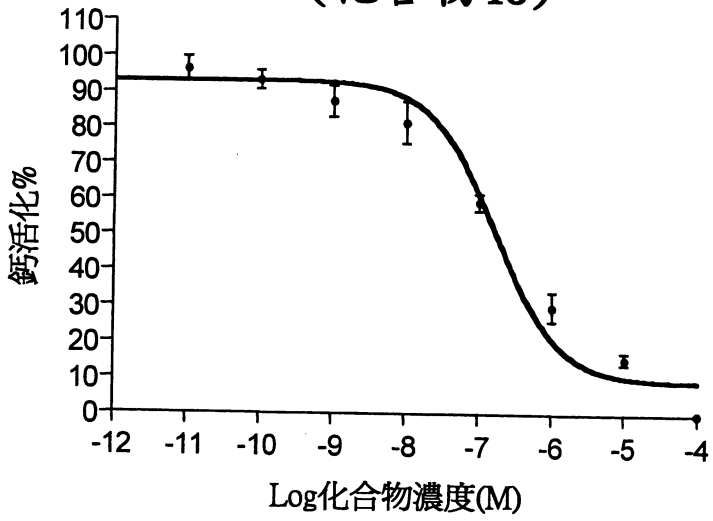
圖25
(化合物47)



IC50 = 1,30e-7

K_b = 5,37e-9

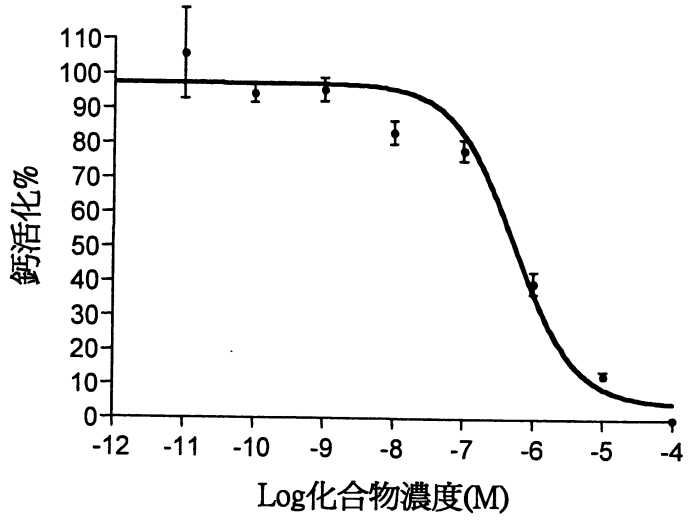
圖26
(化合物48)



IC50 = 1,627e-7

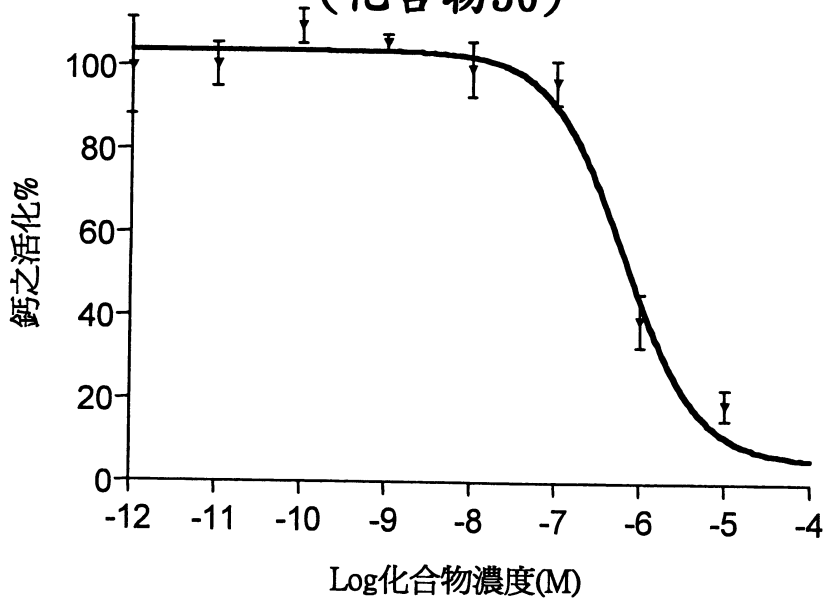
K_b = 1,74e-8M

圖27
（化合物49）



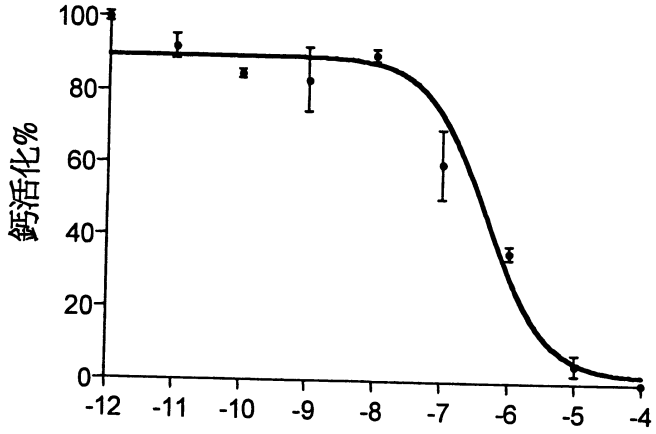
IC50 = 5,37e-7
K_h = 5,84e-8

圖28
（化合物50）



IC50:	6,23e-07
Kb:	1,46e-08

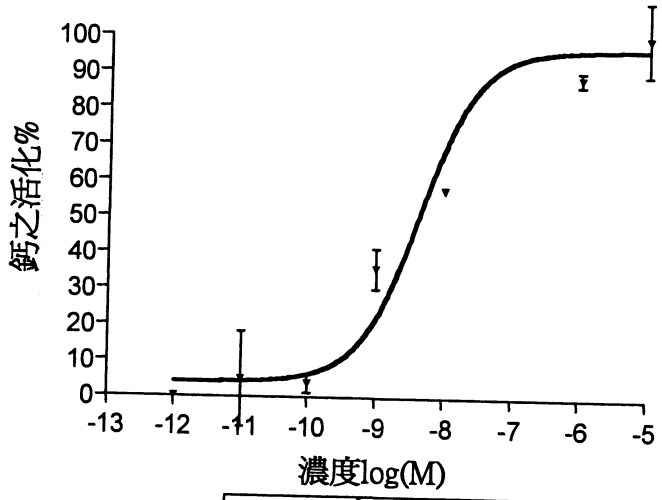
圖29
（化合物51）



IC50 = 4,650e-7

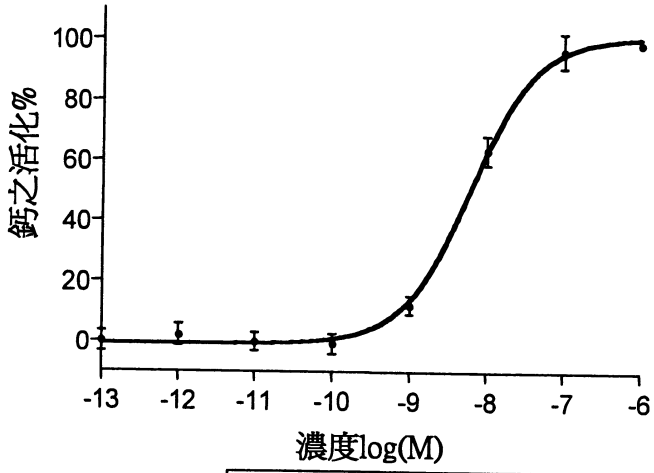
K_b = 1,878e-8

圖30
（化合物55）



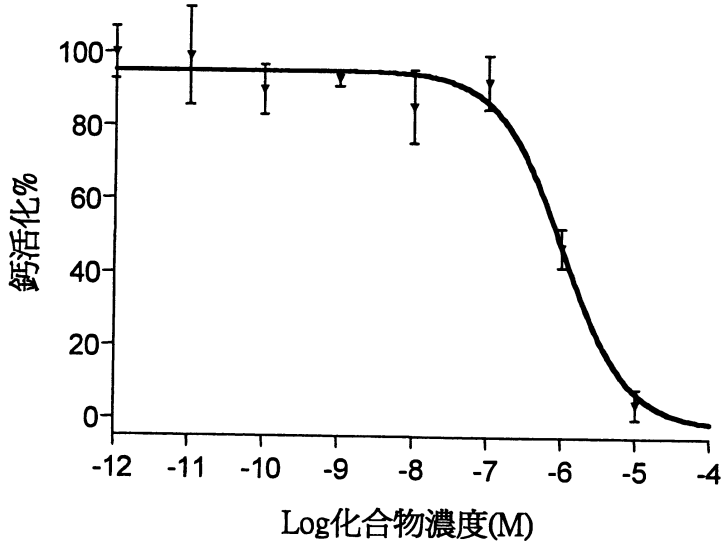
EC50	4.3060e-09
KI	3.8990e-09

圖31
(化合物62)



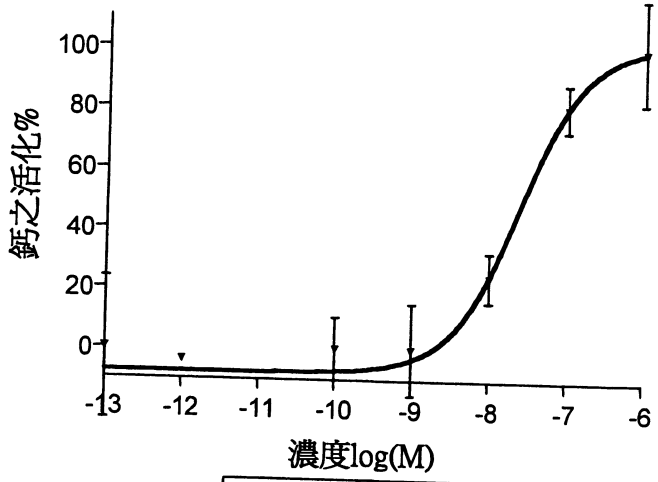
EC50	6.0470e-09
KI	5.4770e-09

圖32
(化合物64)



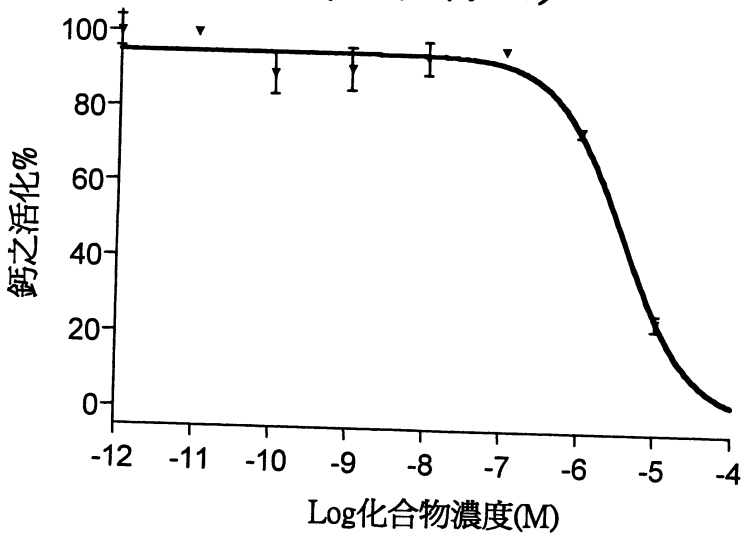
IC50:	1,05e-06
Kb:	2,25e-08

圖33
(化合物67)



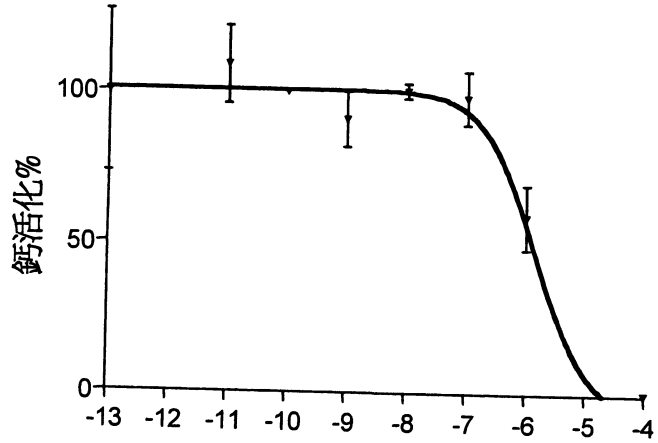
EC50	2.3860e-08
KI	2.1610e-08

圖34
(化合物71)



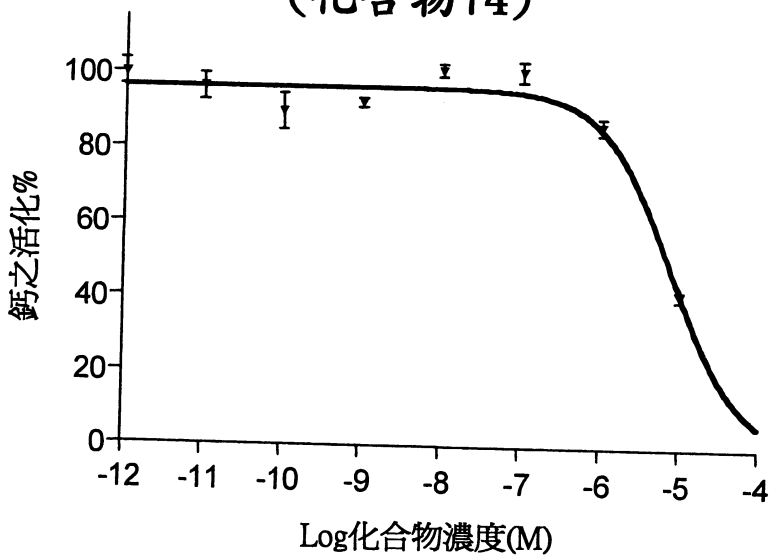
IC50:	4,30e-06
Kb:	9,71e-08

圖35
(化合物73)



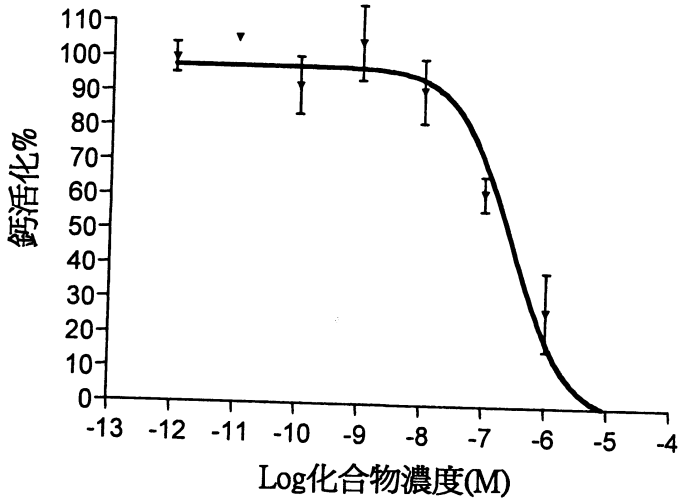
IC50 = 1,44e-6
K_b = 1,66e-8M

圖36
(化合物74)



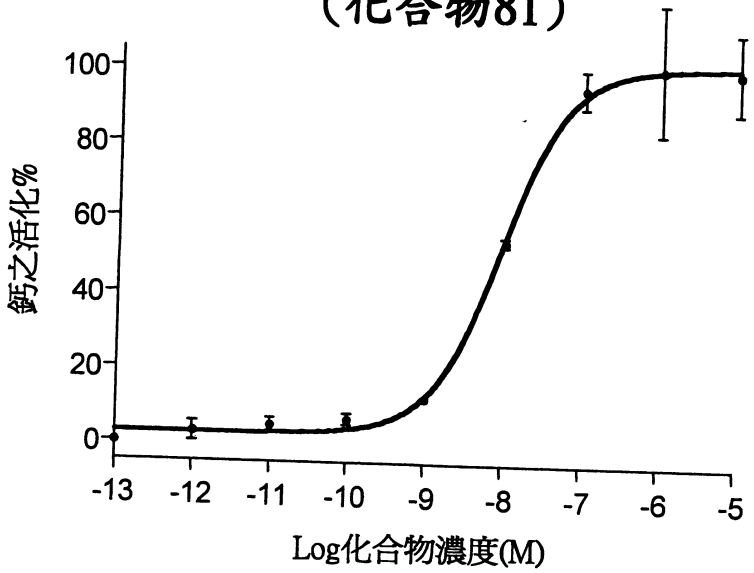
IC50:	7,82e-06
Kb:	1,68e-07

圖37
(化合物79)



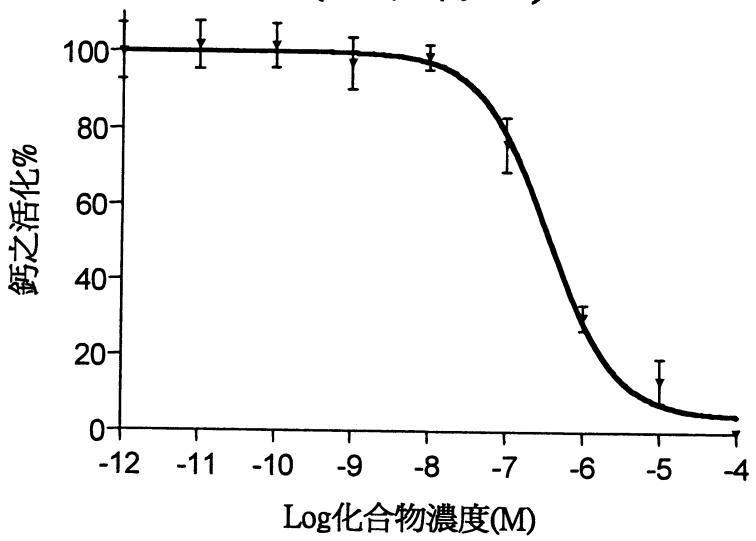
IC50 = 2,74e-7
K_b = 8,9e-9

圖38
(化合物81)



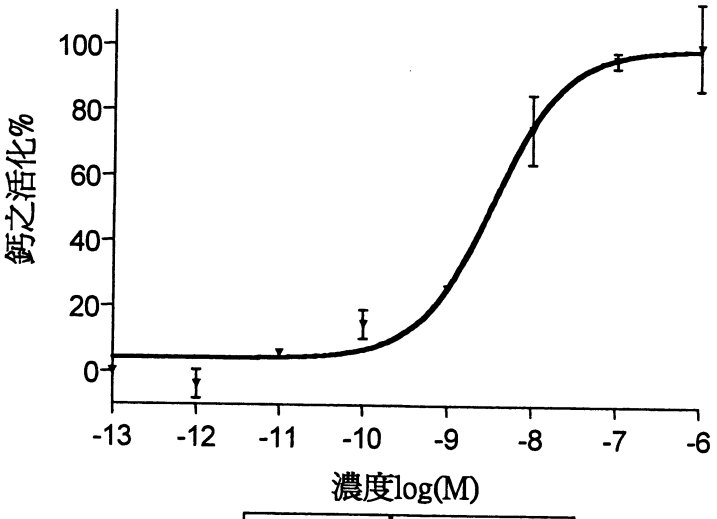
EC50: 9,64e-09

圖39
（化合物90）



IC50:	3,46e-07
Kb:	8,58e-09

圖40
（格琳）



EC50	3.3610e-09
KI	3.0440e-09

圖41
(化合物9)

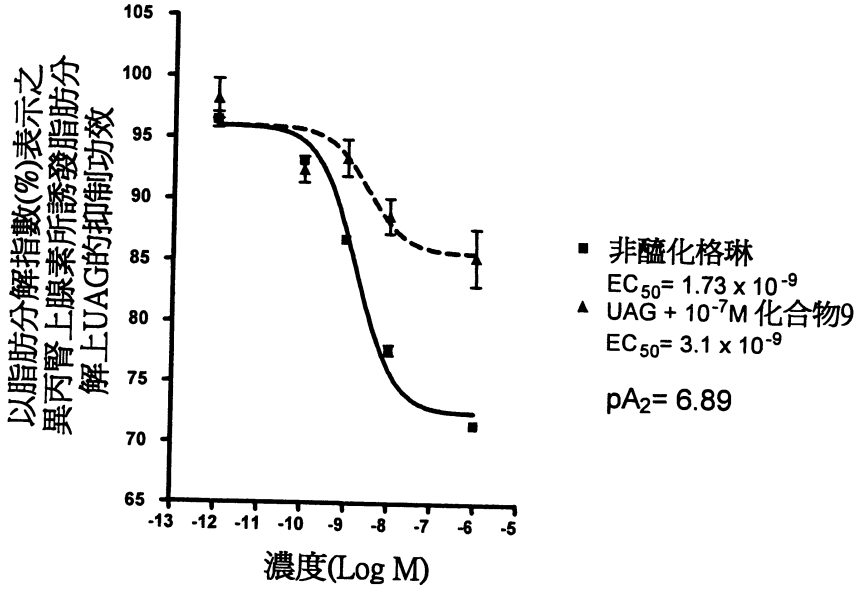


圖42
(化合物38)

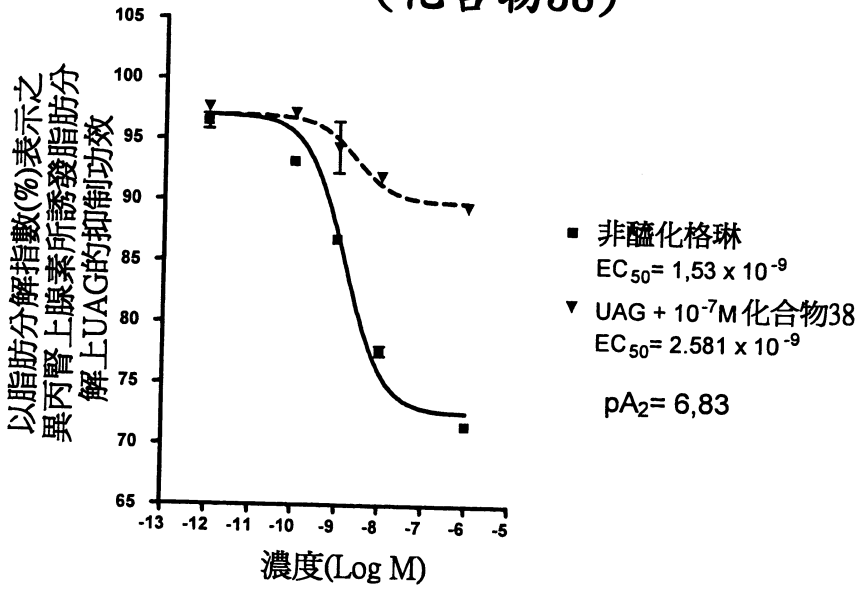


圖43
（化合物50）

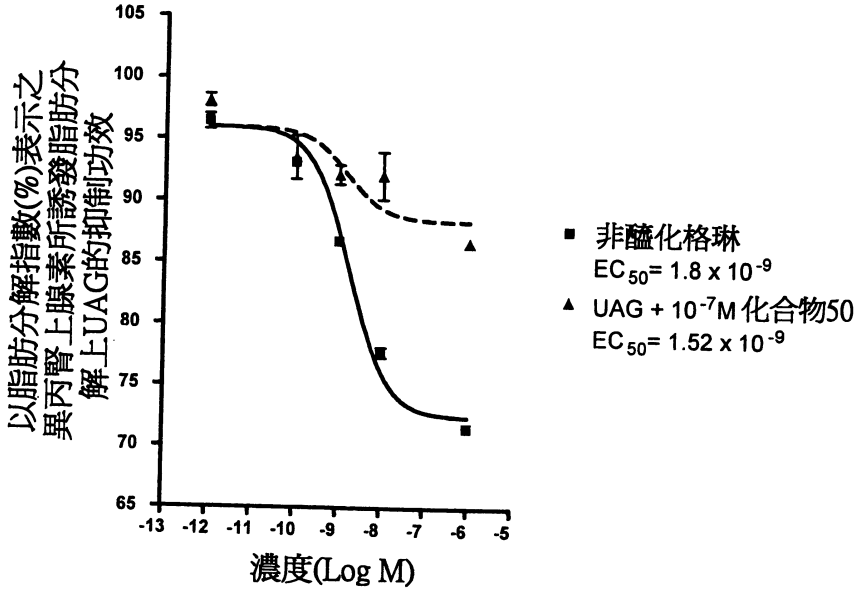


圖44
（化合物64）

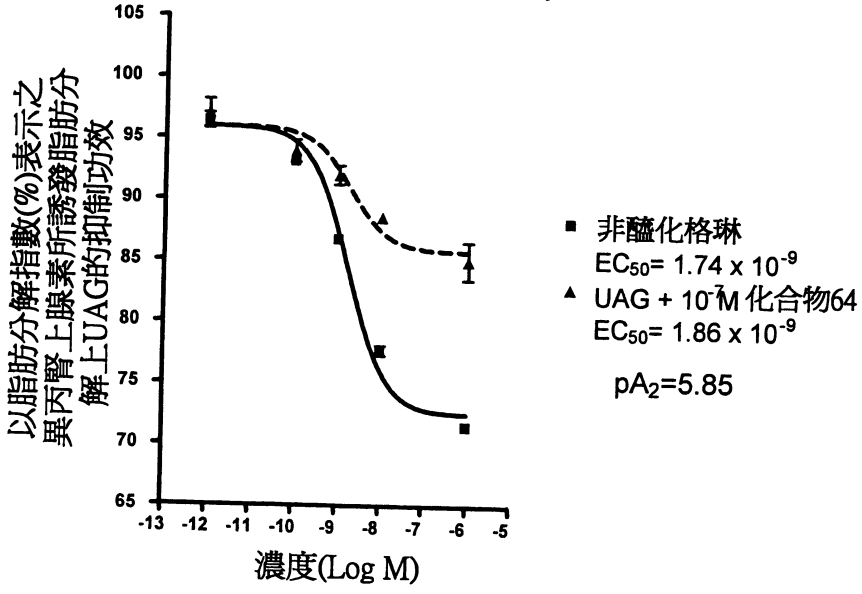


圖45
(化合物74)

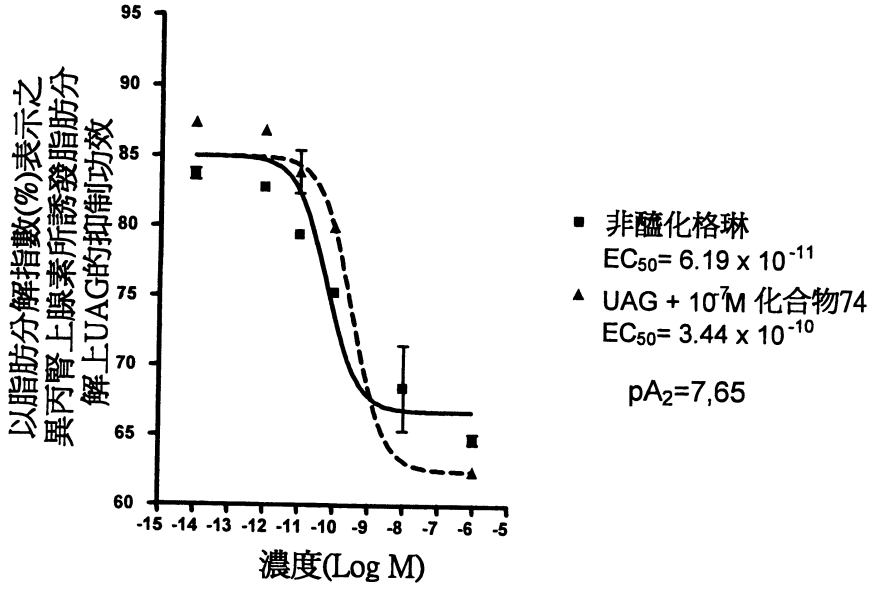
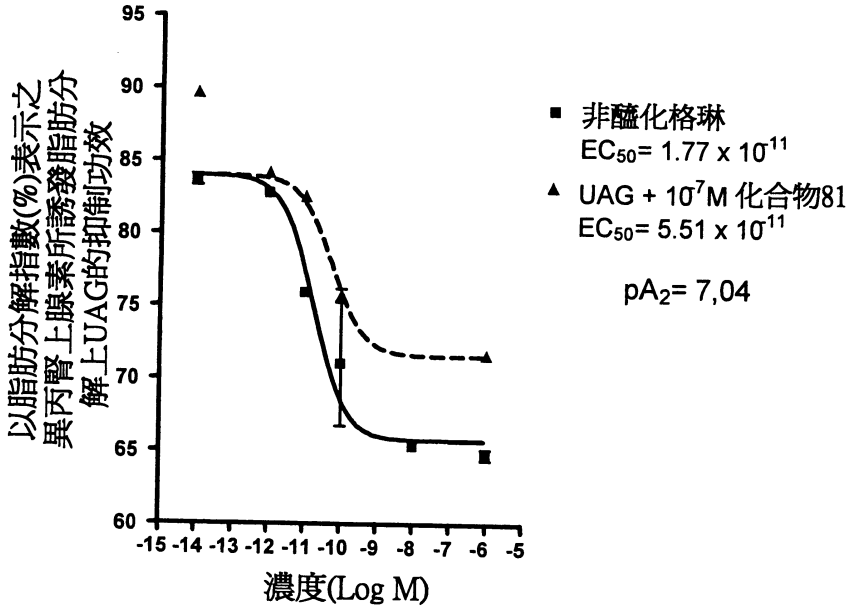


圖46
(化合物81)

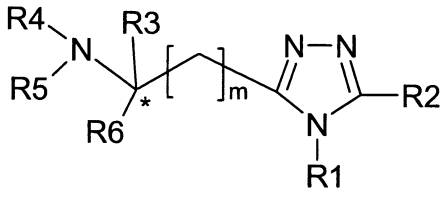


七、指定代表圖：

（一）、本案指定代表圖為：無

（二）、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：式（Ⅰ）



(I)