



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I723366 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：108111213

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 03 月 29 日

(51)Int. Cl. : **C07D211/06 (2006.01)**
A61P11/16 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)
A61P9/00 (2006.01)

C07F5/02 (2006.01)
A61P17/02 (2006.01)
A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/03/29 波蘭
 2018/03/29 美國

P.425077
 62/649,752

(71)申請人：波蘭商昂科艾倫迪治療法股份公司 (波蘭) ONCOARENDI THERAPEUTICS S.A.
 (PL)
 波蘭

(72)發明人：布拉什奇克 羅曼 BLASZCZYK, ROMAN (PL)；格茲克 安納 GZIK, ANNA (PL)；博雷克 巴特洛梅耶 BOREK, BARTLOMIEJ (PL)；蒂茲杰勒斯基 馬列克 DZIEGIELEWSKI, MAREK (PL)；杰德爾澤扎克 卡羅爾 JEDRZEJCZAK, KAROL (PL)；諾維卡 卓利塔 NOWICKA, JULITA (PL)；赫扎諾夫斯基 加賽克 CHRZANOWSKI, JACEK (PL)；布熱津斯卡 喬安娜 BRZEZINSKA, JOANNA (PL)；戈列波斯基 亞當 GOLEBIOWSKI, ADAM (US)；歐萊扎克 加賽克 OLCZAK, JACEK (PL)；戈瑞茲博斯基 馬爾欽 米科拉伊 GRZYBOWSKI, MARCIN MIKOLAJ (PL)；佩奇高維奇 希什卡 喬蘭塔 PECZKOWICZ-SZYSZKA, JOLANTA (PL)

(74)代理人：謝佩玲；王耀華

(56)參考文獻：

WO 2012/058065A1

WO 2017/191130A2

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：38 項 圖式數：6 共 199 頁

(54)名稱

二肽哌啶衍生物

(57)摘要

本發明係關於醫藥組成物、製備此等組成物之方法以及將此等組成物用於製料或預防與精胺酸酶活性有關之疾病之方法。

指定代表圖：

I723366

TW I723366 B

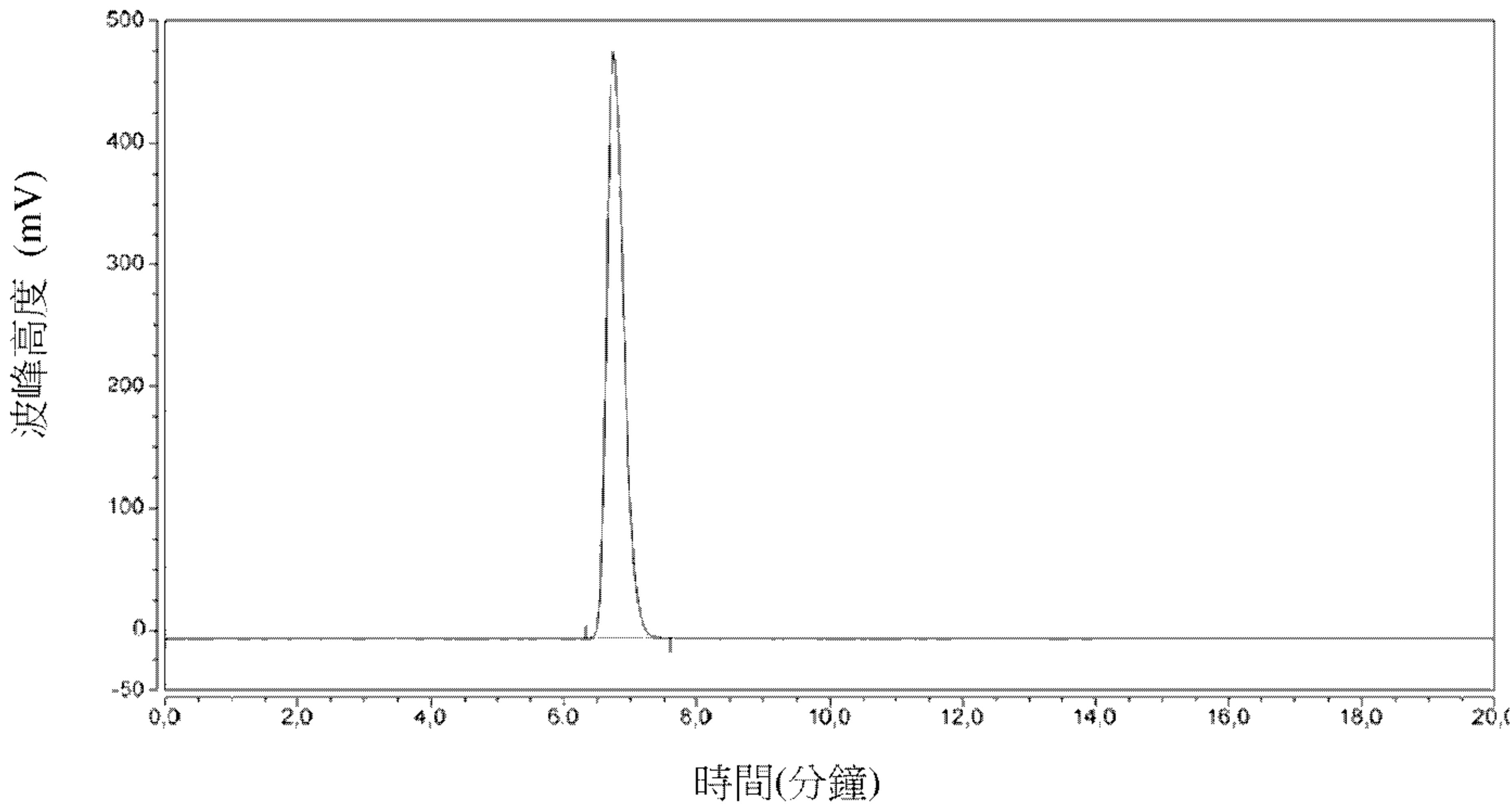


圖 2

I723366

【發明摘要】

【中文發明名稱】二肽哌啶衍生物

【中文】

本發明係關於醫藥組成物、製備此等組成物之方法以及將此等組成物用於製料或預防與精胺酸酶活性有關之疾病之方法。

【指定代表圖】圖2

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 二肽哌啶衍生物

【技術領域】

【0001】 本發明係關於精胺酸酶1及精胺酸酶2之小分子治療抑制劑。

【先前技術】

【0002】 哺乳動物體內存在有兩種精胺酸酶同功酶，即精胺酸酶1與精胺酸酶2(亦稱為ARG1與ARG2)。兩者皆可催化相同之生物化學反應(左旋精胺酸水解為L-鳥胺酸及尿素)，但於細胞表達程度、調節及次細胞定位方面有所出入。ARG1為胞質溶膠蛋白，ARG2則主要是侷限於粒腺體中。

【0003】 精胺酸酶與多種病理狀態有關，包括但不限於：哮喘、肺高血壓、高血壓、T細胞功能缺陷、勃起功能障礙、動脈硬化、腎臟疾病、缺血再灌流傷害、神經退化性疾病、傷口癒合、炎症疾病、纖維化疾病及癌症。

【0004】 精胺酸酶表達及左旋精胺酸耗竭為哺乳動物免疫系統之重要免疫抑制途徑。左旋精胺酸缺乏會使做為TCR主要發訊元素之T細胞受體(TCR)ζ鏈於表達上降低，從而減弱T細胞功能。左旋精胺酸在腫瘤微環境中之耗竭會導致T細胞週期進程停止，抑制IFN- γ 生產，並阻礙經由T細胞受體之訊號發送。

【0005】 精胺酸酶主要係由骨髓衍生抑制細胞(MDSC)產生，而MDSC會於罹癌狀態下高度富集。精胺酸酶路徑之誘導是與抗腫瘤免疫力逃逸相關之重要機轉。罹有惡性腫瘤之病患血液及瘤塊內常可發現高度精胺酸酶活性。

【0006】 在各種鼠科腫瘤模型中，若可抑制腫瘤相關MDSC或腫瘤浸潤CD11b⁺Gr-1⁺成熟髓源性細胞所生成之精胺酸酶，則能夠使T細胞功能恢復並抑制腫瘤生長。髓源性抑制細胞耗竭時，T細胞之便會在TCR及協同性刺激訊號之調節下再度活化。

【0007】 精胺酸酶具有參與抑制前列腺癌、非小細胞肺癌及多發性骨髓瘤患者體內腫瘤浸潤淋巴細胞之作用。除MDSC外，樹突細胞(DC)亦可經由產生ARG1而抑制CD8⁺ T細胞及抗腫瘤免疫反應。

【0008】 精胺酸酶於病理上之作用亦顯示於鐮刀細胞疾病(SCD)中，此類疾病為左旋精胺酸缺乏症候群。由於ARG1存在於人類紅血球中，其於SCD病患體內會以活性型態異常釋入血漿內，妨礙左旋精胺酸之新陳代謝。此外，精胺酸酶連同血紅素，皆會於血管內溶血時釋出，消耗過多一氧化氮，導致NO生物利用度降低。溶血及左旋精胺酸代謝不良在臨床上會促使各種SCD相關併發症之發展，亦即：內皮功能缺陷、廣泛性血管閉塞、肺高血壓、陰莖異常勃起，腿部皮膚潰瘍、中風、腎臟功能缺陷、哮喘，終至早死。因此，精胺酸酶抑制劑於SCD之處置上可謂是極具前景之候選藥物。

【0009】 有鑑於精胺酸酶於各種病理狀態中之角色以及於慢性發炎和抑制抗腫瘤免疫力之角色，本發明提供新穎之含硼化合物為精胺酸酶活性抑制劑，以及利用此等化合物之治療方法。

【0010】 過往文獻中提及之多種含硼精胺酸酶抑制劑已為人所熟知。於1999年4月22日所公開之WO 99/19295A1(經參照而併入)及於2008年5月29日中所公開之WO 08/061612A1(經參照而併入)中描述之2(S)-胺基-6-硼己烷酸即為其一。此外，於2011年10月27日所公開之WO 11/133653(經參照而併入)及於2013

年4月25日所公開之WO 13/059437 (經參照而併入)描述多種帶有終端B (OH)₂ 基團及間隔體之 α 胺基酸衍生物，此間隔體通常為1,3-環丁烯基元。於2012年5月3日公開之WO 12/058065(經參照而併入)論及適合做為精胺酸酶抑制劑之單環或多環含硼胺基酸化合物。其他相關專利申請公告案為2010年7月29日之WO 10/085797(經參照而併入)、2013年10月24日之WO 13/158262(經參照而併入)以及2012年6月5日之WO 12/091757(經參照而併入)。

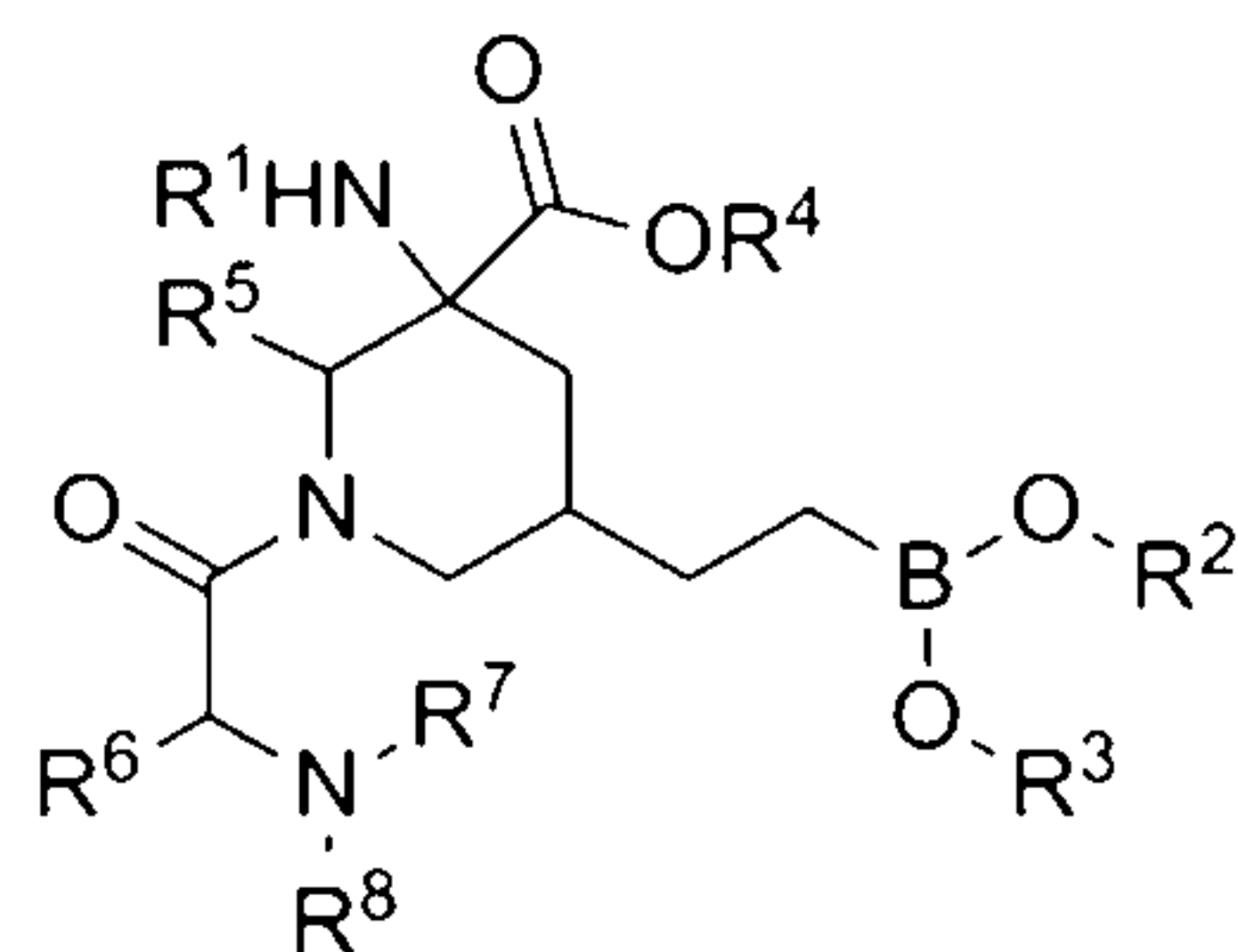
【0011】 前案已有討論取代2-胺基-6-硼己烷酸(2-amino-6-boronohecanoic acid) α 中心對於抑制精胺酸酶1及精胺酸酶2抑制效力(inhibitory potency)之重要性。

【0012】 因此吾人需要研究精胺酸酶之抑制，及如何用以處置與精胺酸酶表達增加有關之症狀，例如哮喘及過敏反應。尤其，需要找出能夠有效抑制精胺酸酶並從而可做為處置上述症狀之治療劑之新分子支架。

【發明內容】

【0013】 本申請案主張2018年3月29日所提出美國臨時申請第62/64,9752號案及2018年3月29日所提出波蘭專利申請第P.425077號案，前述兩案之整體內容經參照而合併於此。

【0014】 於一態樣中，本發明提供由式(I)代表之化合物：



【0015】

【0016】 其中：

【0017】 R^1 係由以下項目構成之群組選出：H、直鏈或支鏈(C₁-C₆)烷基、HC(O)-，以及(C₁-C₆) η -烷基-C(O)-；

【0018】 R^2 及 R^3 係各自獨立選自氫、直鏈或支鏈(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆) η -烷基-C(O)-，或 R^2 及 R^3 連同其所結合之硼原子及氧原子形成一完全飽和或部分飽和之四、五、六或七員環，或 R^2 及 R^3 連同其所結合之硼原子及氧原子形成一包含硼酸與多元醇之二酯，所述多元醇係選自(但不限於)：蒎烷二醇、甘露醇、丙三醇、木糖醇、山梨醇及赤蘚醇，或 R^2 及 R^3 連同其所結合之硼原子及氧原子形成一酐或包含硼酸與羧酸或二羧酸之混合酯酐，所述羧酸或二羧酸係為(但不限於)：亞氨二乙酸或N-甲基亞氨二乙酸或草酸或酒石酸或檸檬酸或蘋果酸或丙二酸或杏仁酸或甘醇酸或乳酸或3-羥基丙酸；

【0019】 R^4 係由以下項目構成之群組選出：H及直鏈或支鏈(C₁-C₆)烷基；

【0020】 R^5 係由以下項目構成之群組選出：H、F、甲基、乙基、丙基、異丙基、CH₂NH₂、CH₂NHCH₃、CH₂NHCH₂CH₃、CH₂NHCH(CH₃)₂、CH₂N(CH₃)₂、CH₂N(CH₃)CH₂CH₃、CH₂N(CH₂CH₃)₂、CH₂N(CH₃)CH(CH₃)₂、CH₂-氮雜環丁基、CH₂-吡咯啉基及CH₂-哌啉基；

【0021】 R^6 係選自Gly、Ala、Val、Ser、Phe、Lys、Thr、Met、Tyr、His、Asp、Glu、Asn、Gln、Cys、Sec、Ile、Leu、Arg、Orn、Cit、Trp、1-Me-Trp及Nva之胺基酸側鏈；

【0022】 R^7 及 R^8 係各自獨立選自氫及甲基，或 R^7 為H且 R^6 且 R^8 連同攜帶 R^8 之氮原子形成一吡咯啉環(脯胺酸側鏈)；或其藥學上可接受之鹽。

【0023】 於另一態樣中，本發明提供可於式I化合物之製備中用為中間產物之化合物。

【0024】 本發明亦提供醫藥組成物，其係包含(i)治療上有效量之至少一本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽；以及(ii)藥學上可接受之載體，包括但不

限於生物利用度提升劑、穿透促進劑、生物聚合物、PLGA奈米顆粒、糖基奈米顆粒、用以避免胃部環境有害效應之塗層，其作用可為保護本發明化合物或其衍生物，或為至超過胃部環境之處(例如腸內)釋放生物活性材。

【0025】 於另一態樣中，本發明提供一種用以抑制細胞中精胺酸酶1、精胺酸酶2或其組合之方法，其係包含使該細胞接觸至少一種依據本發明之化合物，或其藥學上可接受之鹽。

【0026】 於另一態樣中，本發明提供一種用以處置或預防一對象身上與精胺酸酶1、精胺酸酶2或其組合表達或活性有關之疾病或症狀之方法，其係包含向該對象施以治療上有效量之至少一種依據本發明之化合物，或其藥學上可接受之鹽。

【0027】 於另一態樣中，本發明係關於將本發明化合物或其藥學上可接受之鹽用於製造可處置或預防與精胺酸酶1、精胺酸酶2或其組合表達或活性有關之疾病或症狀之藥物。

【0028】 於另一態樣中，本發明提供係關於將本發明化合物或其藥學上可接受之鹽用於處置或預防與精胺酸酶1、精胺酸酶2或其組合表達或活性有關之疾病或症狀。

【0029】 於另一態樣中，本發明係關於將本發明化合物或其藥學上可接受之鹽用於保護運輸中之器官。

【0030】 於又一態樣中，本發明提供一種製造式I化合物或其藥學上可接受之鹽之程序。

【圖式簡單說明】

【0031】 圖1為在此所述特定化合物之液相層析質譜(消旋 N -((3*R*,5*R*)-1-苯甲基-3-氰基-5-乙烯基哌啶-3-基)乙醯胺；見實例29及表3)。

【0032】 圖2為在此所述特定化合物之液相層析質譜(鏡像異構富集 N -((3*R*,5*R*)-1-苯甲基-3-氰基-5-乙烯基哌啶-3-基)乙醯胺；見實例29及表4)。

【0033】 圖3之圖表顯示在此所述特定化合物之藥物動力學結果(IV靜脈注射給藥後(3毫克/公斤) Sprague-Dawley 雄性大鼠之藥物動力學；見實例34)。

【0034】 圖4之圖表顯示在此所述特定化合物之藥物動力學結果(PO口服給藥後(10毫克/公斤) Sprague-Dawley 雄性大鼠之藥物動力學；見實例34)。

【0035】 圖5之圖表顯示在此所述特定化合物藥效動力學結果(IV靜脈注射給藥後(3毫克/公斤) Sprague-Dawley 雄性大鼠之精胺酸量(PD效應)；見實例34)。

【0036】 圖6之圖表顯示在此所述特定化合物之藥效動力學結果(PO口服給藥後(3毫克/公斤) Sprague-Dawley 雄性大鼠之精胺酸量(PD效應)；見實例34)。

【實施方式】

【0037】 發明人意外發現某些小分子精胺酸酶抑制劑具有極高活性，伴隨優異之藥物動力學特性，因而構思本發明。

【0038】 定義

【0039】 在此所用之「一」係指所稱物體數量為一或一以上(亦即至少一)。舉例而言，「一元素」意指一元素或多於一元素。

【0040】 在此所用之詞語可能於前方及/或後方聯結有單劃符號「-」或雙劃符號「=」，表示所稱取代基與其親基元間之鍵序；單劃表示單鍵，雙劃表

示雙鍵。若無單劃或雙劃符號，應知取代基與其親基元之間係形成單鍵；再者，除非另有指明，否則取代基應「自左向右」讀。例如，(C₁-C₆)-烷氧基羰基氧基與-OC(O)O(C₁-C₆)烷基表示相同機能；同理，芳基烷基與-烷基芳基表示相同機能。

【0041】「雜原子」一語為此業界所公認，意指除碳及氫以外之任何元素原子。例示之雜原子包括硼、氮、氧、磷、硫及硒。

【0042】本文所用之「烷基」為專門術語，意指飽和脂肪基團，包括直鏈烷基團、支鏈烷基團、環烷基(脂環)基團、烷基取代環烷基團及環烷基取代烷基團。於某些實施例中，一直鏈或支鏈烷基在其骨幹上具有約30個或更少之碳原子(例如直鏈為C₁-C₃₀，支鏈為C₃-C₃₀)，或者約20個或更少、10個或更少，或較佳者為1-6個碳。烷基之代表性範例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、仲丁基、異丁基、叔丁基、正戊烷基、異戊烷基、新戊烷基及正己基。

【0043】「環烷基」一語意指單環或雙環或橋接飽和或部分飽和碳環，各具有3至12個碳原子。某些環烷基之環狀結構中具有3-8或3-6個碳原子。某些環烷基之環狀結構中具有5-12個碳原子，且可能於其環狀結構中具有6-10個碳原子。單環烷基之範例包括環丙基、環丁基、環戊烷基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基及環辛基。雙環烷基環狀系統包括橋接單環及稠合雙環。橋接單環包含單環環烷基環，其中，單環之二非相鄰碳原子係由具有一至三個額外碳原子之烯烴基橋連結(亦即，型態為-(CH₂)_w-之橋接基團，其中w為1、2或3)。雙環系統之代表性範例包括但不限於二環[3.1.1]庚烷、二環[2.2.1]庚烷、二環[2.2.2]辛烷、二環[3.2.2]壬烷、二環[3.3.1]壬烷及二環[4.2.1]壬烷。稠合雙環環烷基環系統包含稠合於苯基、單環環烷基、單環環烯基、單環雜環基或單環雜芳基之單環環烷基環。橋接或稠合雙環環烷基是經由包含於單環環烷基環內

之任何碳原子而連附於親分子基元。環烷基團可選擇性受取代。於某些實施例中，稠合雙環環烷基為一稠合至苯基環、5或6元單環環烷基、5或6元單環環烯基、5或6元單環雜環基或5或6元單環雜芳基之5或6元單環環烷基環，其中該稠合雙環環烷基可選擇性受取代。

【0044】本文中所用「雜環基」一語意指非芳香環系統之自由基，包括但不限於單環、雙環及三環，可為完全飽和，或可包含一或多單位之不飽和，為避免疑義，不飽和之程度不會導致芳香環系統，且具有3至14個，或3至12個包括至少一雜原子(例如氮、氧或硫)之原子。更佳之雜環烷基團具有5至10個環元素，其中1至4個環元素為選自O、N及S之雜原子，其餘環原子為C。做為不限制本發明範疇之範例，雜環環可為：氮丙啶基、吡丙啶基、環氧乙烷基、硫雜丙環基、硫雜丙烯環基、二環氧乙烷基、二吡丙啶基、二氮雜環庚烷基、1,3-二噁烷基、1,3-二氧環戊基、1,3-二硫雜環戊基、1,3-二硫雜己環基、咪唑啉基、咪唑烷基、異塞唑啉基、異噻唑烷基、異噁唑啉基、異噁唑烷基、氮雜環丁二烯基、氧雜環丁烷基、氧雜環丁烯基、硫雜環丁烷基、硫雜環丁二烯基、二氮雜環丁基、二氧雜環丁烷基、二氧雜環丁烯基、二硫雜環丁基、二硫雜環丁二烯基、呋喃基、二氧戊環基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、三嗪基、異噻唑基、異噁唑基、硫代苯基、吡唑基、四唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、四嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、吡啶并吡嗪基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、吡啶基、苯并三唑基、蔡啶基、氮雜、氮雜環丁基、嗎啉基、噁二哇啉基、噁二哇烷基、噁唑啉基、噁唑啶基、氧代哌啶基、氧代吡咯啶基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑啉基、吡唑啶基、吡咯啉基、吡咯啶基、奎寧環基、硫代嗎啉基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、四氫噻吩乙基、噻二唑啉基、噻二唑啉烷基、噻唑啉基、四氫噻

唑基、硫代嗎啉基、1,1-二氧硫代嗎啉基(硫代嗎啉磺)、硫代吡喃基及三噻烷基。雜環基基團可選擇性受一或多個下述取代基所取代。

【0045】 本文所稱之「亞雜環基」意指二價雜環基(雜環烷基)基團，亦即，環烯烴基基團，具有3至10個成員且具有1至4個選自S、O及N之雜原子。例如哌啶-2,3-二羧酸，在該化合物中，哌啶環為一雜環基基團。

【0046】 「雜原子」為業界術語，包括碳或氫以外任何其他元素之原子。範例之雜原子包括硼、氮、氧、磷、硫及硒，或為氧、氮或硫。

【0047】 本文所用之「環烷基烷基」意指以一或多個環烷基團取代之烷基團。

【0048】 本文所用之「雜環烷基烷基」意指以一或多個雜環烷基(亦即雜環基)基團取代之烷基團。

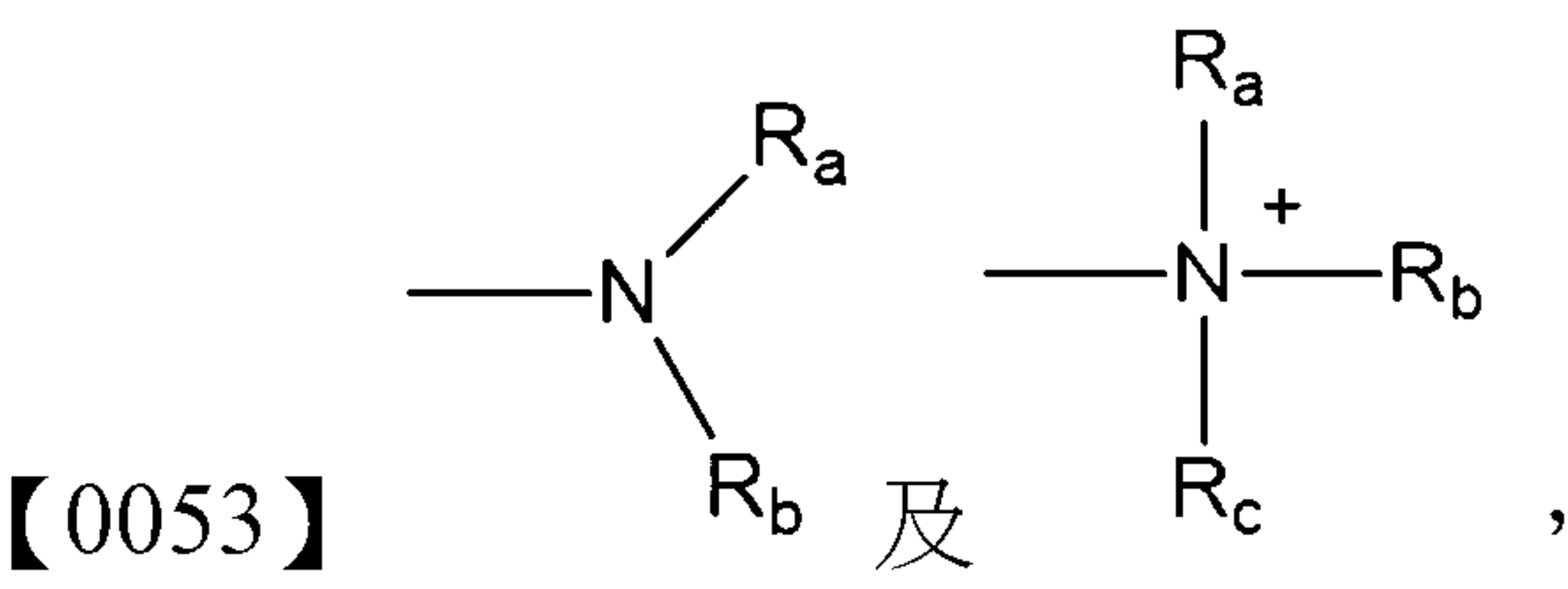
【0049】 本文所用之「烯基」意指直鏈或支鏈烴基，其包含2至10個碳且包含至少一個以去除兩個氫而形成之碳碳雙鍵。烯基之代表性範例包括但不限於乙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、5-己烯基、2-庚烯基、2-甲基-1-庚烯基及3-癸烯基。烯基基團之未飽和鍵可位於該基元中之任何位置，且關於雙鍵具有(Z)或(E)組態。

【0050】 本文所用之「炔基」意指直鏈或支鏈烴基，其係包含2至10個碳原子且包含至少一個碳碳三鍵。炔基之代表性範例包括但不限於乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、2-戊炔基及1-丁炔基。

【0051】 「烯烴基」為業界術語，且於本文中係關於經由去除烷基團之兩個氫原子而取得之雙自由基，如上所定義者。於一實施例中，烯烴基意指雙取代烷烴，亦即，於兩處以取代基取代之烷烴，所述取代基例如為鹵素、疊氮化物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、烷氧基、胺基、硝基、硫氨基、亞胺基、醯胺基、膦酸酯、亞膦酸酯、羰基、羧基、矽基、醚、烷硫

基、磺醯基、磺醯胺基、酮、醛、酯、雜環基、芳香或雜芳香基元、氟烷基(例如三氟甲基)、氰基或類似物。亦即，於一實施例中，「受取代烷基」為一「烯烴基」。

【0052】 「胺基」為業界術語，且於本文中意指未受取代及受取代之胺類，例如，可由以下通式代表之基元：



【0054】 其中R_a、R_b及R_c各自獨立代表氫、烷基、烯基、(CH₂)_x-R_d，或R_a且R_b，連同其所附加之N原子完成一在環結構中具有4至8個原子之雜環；R_d代表芳基、環烷基、環烯基、雜環基或多環基；且x為零或1至8之整數。於某些實施例中，R_a或R_b中僅一者可為羰基，例如R_a、R_b及氮並不一起形成醯亞胺。於其他實施例中，R_a及R_b(隨選連同R_c)各獨立代表氫、烷基、烯基或-(CH₂)_x-R_d。於某些實施例中，「胺基」意指 -NH₂。

【0055】 本文所用之「醯胺基」意指 -NHC(=O)，其中醯胺基基團係經由氮而結合至親分子基元。醯胺基之範例包括烷基醯胺基，例如CH₃C(=O)N(H)及CH₃CH₂C(=O)N(H)。

【0056】 「醯基」為業界術語，且於本文中意指任何為RCO-形式之基團或自由基，其中R為任一有機基團，例如，烷基、芳基、雜芳基、芳烷基及雜芳烷基。代表性醯基團包括乙醯基、苯甲醯基及丙二醯基。

【0057】 本文所用之「胺基烷基」意指以一或多個胺基團所取代之烷基團。於一實施例中，「胺基烷基」意指胺基甲基團。

【0058】 「胺基醯基」為業界術語，且於本文中意指以一或多個胺基團所取代之醯基團。

【0059】 本文所用之「疊氮化物」或「疊氮」意指-N₃基團。

【0060】 本文所用之「羰基」意指 -C(=O)-。

【0061】 本文所用之「硫羰基」意指 -C(=S)-。

【0062】 本文所用之「烷基硫基」意指烷基-S-。

【0063】 本文所用之「羧基」意指 CO₂H基團。

【0064】 「芳基」為業界術語，且於本文中包括單環、雙環及多環芳香烴基團，例如苯、萘、蒽、1,2,3,4-四氫萘、茚、2,3-二氫茚及芘(pyrene)。芳香環可於一或多環位置以一或多個取代基取代，例如鹵素、疊氮化物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、(環烷基)烷氧基、羥基、烷氧基、胺基、硝基、硫氫基、亞胺基、醯胺基、膦酸酯、亞膦酸酯、羰基、羧基、矽基、醚、烷基硫基、磺醯基、胺基磺醯基、磺醯胺基、酮、醛、酯、雜環基、雜環基烷基、芳香或雜芳香基元、胺基烷基、鹵代烷基、氟烷基(例如三氟甲基)、鹵代烷氧基、氰基或類似物。「芳基」亦包括具有二或多個循環環之多環系統，其中兩相鄰環共用二或多個碳(此等環為「稠合環」) 其中至少一環為芳香烴，例如，其他循環環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基，及/或雜環基。多環芳基環系統之代表性範例包括但不限於萘基、萘基、二氫茚-1-基、二氫茚-2-基、二氫茚-3-基、二氫茚-4-基、2,3-二氫吲哚-4-基、2,3-二氫吲哚-5-基、2,3-二氫吲哚-6-基、2,3-二氫吲哚-7-基、茚-1-基、茚-2-基、茚-3-基、茚-4-基、二氫萘-2-基、二氫萘-3-基、二氫萘-4-基、二氫萘-1-基、5,6,7,8-四氫萘-1-基、5,6,7,8-四氫萘-2-基、2,3-二氫苯并呋喃-4-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-6-基、2,3-二氫苯并呋喃-7-基、苯并[d][1,3]二噁茂-4-基、苯并[d][1,3]二噁茂-5-基、2H-色-2-酮-5-基、2H-色-2-酮-6-基、2H-色-2-酮-7-基、2H-色-2-酮-8-基、異吲哚啉-1,3-二酮-4-基、異吲哚啉-1,3-二酮-5-基、茚-1-酮-4-基、茚-1-酮-5-基、茚-1-酮-6-基、茚-1-酮-6-基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二

噁烷-5-基、2,3-二氫苯并[b][1、4]二噁烷-6-基、2H-苯并[b][1、4]噁嗪3(4H)-酮-5-基、2H-苯并[b][1、4]噁嗪3(4H)-酮-6-基、2H-苯并[b][1、4]噁嗪3(4H)-酮-7-基、2H-苯并[b][1、4]噁嗪3(4H)-酮-8-基、苯并[d]噁嗪-2(3H)-酮-5-基、苯并[d]噁嗪-2(3H)-酮-6-基、苯并[d]噁嗪-2(3H)-酮-7-基、苯并[d]噁嗪-2(3H)-酮-8-基、喹啉-4(3H)-酮-5-基、喹啉-4(3H)-酮-6-基、喹啉-4(3H)-酮-7-基、喹啉-4(3H)-酮-8-基、喹啉-2(1H)-酮-5-基、喹啉-2(1H)-酮-6-基、喹啉-2(1H)-酮-7-基、喹啉-2(1H)-酮-8-基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-4-基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-5-基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-6-基及苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-7-基。於某些實施例中，雙環芳基為(i)萘基，或(ii)稠合至5或6元單環環烷基、5或6元單環環烯基或5或6元單環雜環基之苯基，其中稠合環烷基、環烯基及雜環基團可選擇性受取代。於某些實施例中，「芳基」意指苯基團。

【0065】「雜芳基」為業界術語，且於本文中意指具有3至14、5至14或3至12個總原子之單環、雙環及多環芳香基團，其環結構中包括一或多個雜原子，例如氮、氧或硫。更佳之雜芳基基團具有5至10個環元素，其中1至4個環元素為選自O、N及S之雜原子。範例雜芳基基團包括，例如，氮雜吡啶基、苯并(b)噻吩基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、苯并噁二唑基、呋喃基、咪唑基、咪唑并吡啶基、吡啶基、吡啶啉基、吡唑基、異吡啶啉基、異噁唑基、異噻唑基、異喹啉基、噁二唑基、噁唑基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡唑并[3、4-d]嘧啶基、喹啉基、喹啉啉基、三唑基、噻唑基、硫苯基、四氫吡啶基、四唑基、噻二唑基、噻吩基、硫代嗎啉基、三唑基或托烷基及類似物。「雜芳基」可為於一或多個環位以一或多個取代基所取代，例如鹵素、疊氮化物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、烷氧基、胺基、硝基、硫氫基、亞胺基、醯胺基、膦酸酯、亞膦酸酯、羰

基、羧基、矽基、醚、烷硫基、磺醯基、磺醯胺基、酮、醛、酯、雜環基、芳香或雜芳香基元、氟烷基(例如三氟甲基)、氰基或類似物。「雜芳基」亦包括具有二或多個循環環之多環環系統，其中二相鄰環共用二或多個碳(該等環為「稠合環」)，至少其中一環為在其環結構中具有一或多個雜原子之芳香基團，例如，其他循環環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基s、雜芳基，及/或雜環基。雙環雜芳基之代表性範例包括但不限於苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并噁噻二唑基、苯并噻唑基、噌啉基、5,6-二氫喹啉-2-基、5,6-二氫異喹啉-1-基、呋喃吡啶基、吡啶基、吡啶基、異喹啉基、萘啶基、喹啉基、嘌呤基、5,6,7,8-四氫喹啉-2-基、5,6,7,8-四氫喹啉-3-基、5,6,7,8-四氫喹啉-4-基、5,6,7,8-四氫異喹啉-1-基、噻吩并吡啶基、4,5,6,7-四氫苯并[c][1,2,5]噁二唑基及6,7-二氫苯并[c][1,2,5]噁二唑-4(5H)-酮基。任何雜芳基或雙環雜芳基可隨選受取代，如下文詳述者。

【0066】「芳烷基」、「芳基烷基」或「芳基(C₁-C₆)烷基」為業界術語，且於本文中意指烷基團，例如C₁-C₆烷基團，以芳基基團取代，其中基元係透過烷基團附加於親分子。

【0067】「雜芳烷基」、「雜芳基烷基」或「雜芳基(C₁-C₆)烷基」為業界術語，且於本文中意指烷基團，例如C₁-C₆烷基團，以雜芳基基團取代，經由烷基團附加至親分子基元。

【0068】「烷氧基」(alkoxy)或「烷氧基1」(alkoxyl)一語於本文中意指經由氧原子附加至親分子基元之烷基團，如在此所定義者。烷氧基之代表性範例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊烷基氧基及己基氧基。

【0069】「烷氧基羰基」意指一烷氧基基團，如在此所定義，經由一羰基團附加於親分子基元，以 $C(=O)$ 表示，如在此所定義。烷氧基羰基之代表性範例包括但不限於甲氧基羰基、乙氧基羰基及叔丁氧基羰基。

【0070】「烷基羰基」在本文中意指經由羰基團附加至親分子基元之烷基基團，如在此所定義者。烷基羰基之代表性範例包括但不限於乙醯基、1-氧代丙基、2、2-二甲基-1-氧代丙基、1-氧代丁基及1-氧代戊烷基。

【0071】「芳基羰基」在本文中意指芳基基團，如在此所定義，經由羰基團附加至親分子基元，如在此所定義。芳基羰基之代表性範例包括但不限於苯甲醯基及(2-吡啶基)羰基。

【0072】「烷基羰氧基」及「芳基羰氧基」在本文中意指烷基羰基或芳基羰基基團，如在此所定義，經由氧原子附加至親分子基元。烷基羰氧基之代表性範例包括但不限於乙醯基氧基、乙基羰基氧基及叔丁基羰基氧基。芳基羰氧基之代表性範例包括但不限於苯基羰基氧基。

【0073】「鏈烯氧基」意指烯基基團，如在此所定義，經由氧原子附加至親分子基元。鏈烯氧基之代表性範例包括但不限於2-丙烯-1-氧基(亦即， $CH_2=CH-CH_2-O-$)及乙烯基氧基(亦即， $CH_2=CH-O-$)。

【0074】「芳基氧基」一語於本文中意指芳基基團，如在此所定義，經由氧原子附加至親分子基元。

【0075】「雜芳基氧基」一語於本文中意指雜芳基基團，如在此所定義，經由氧原子附加至親分子基元。

【0076】「碳環基」一語於本文中意指單環或複環(例如雙環、三環等等)烴基，其包含3至12個為完全飽和或具有一或多個未飽和鍵之碳原子，為免疑義，未飽和之程度並不造成芳香環系統(例如苯基)。碳環基團之範例包括1-環

丙基、1-環丁基、2-環戊烷基、1-環戊烯基、3-環己基、1-環己烯基及2-環戊烯基甲基。

【0077】「氰基」及「腈」為業界術語，且於本文中意指-CN。

【0078】「硝基」在本文中意指-NO₂。

【0079】「鹵代」為業界術語，且於本文中意指-F、-Cl、-Br或-I。

【0080】「鹵代烷基」於本文中意指部分或所有氫由鹵素原子取代之烷基團，如在此所定義者。「鹵代烷氧基」意指部分或所有氫由鹵素原子取代之烷氧基基團，如在此所定義者。範例之鹵代烷基團為三氟甲基。

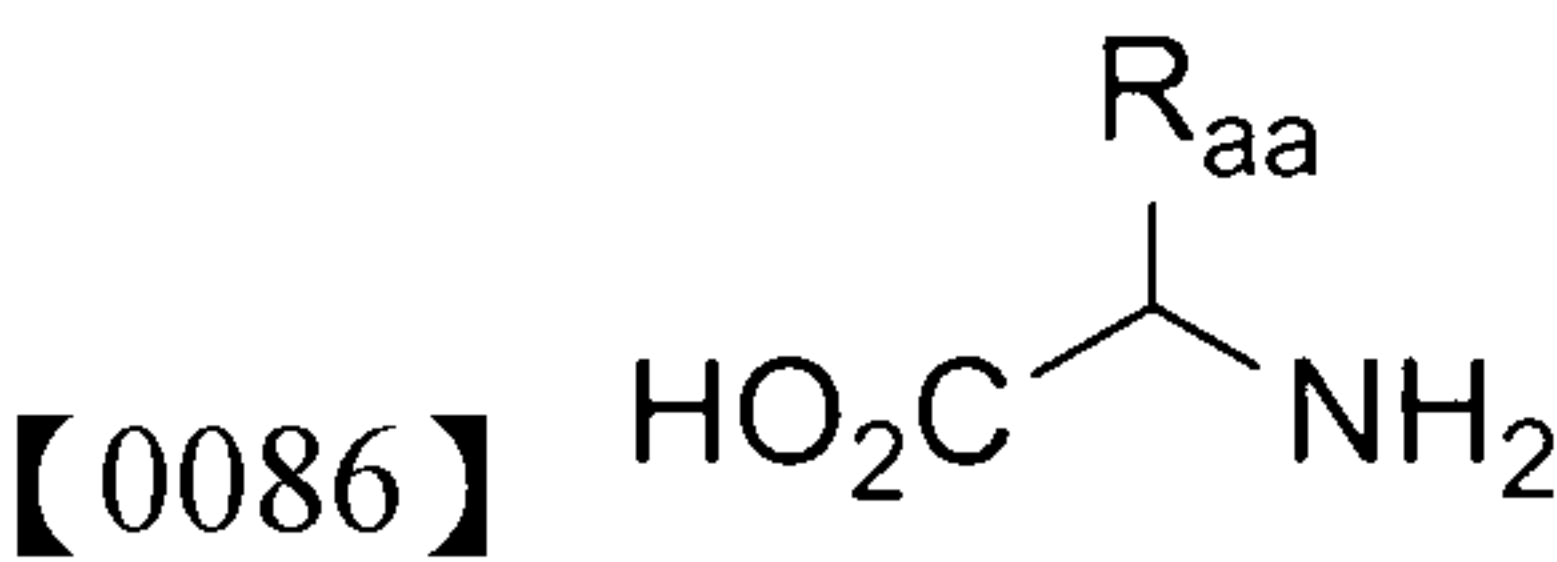
【0081】「羥基」為業界術語，且於本文中意指-OH。

【0082】「羥烷基」於本文中意指至少一經由烷基團附加至親分子基元之羥基團，如在此所定義者。羥烷基之代表性範例包括但不限於羥基甲基、2-羥基乙基、3-羥基丙基、2,3—4二羥基戊烷基及2-乙基-4-羥基庚基。

【0083】「矽基」，如本文所用，包括矽基(H₃Si)基團之羥基衍生物(亦即(羥基)₃Si-)，其中羥基基團為藉由移除羥上氫原子而形成之一價基團，例如乙基、苯基。羥基基團可為相異基團之組合，此等基團系可變化以提供多個矽基基團，例如三甲基矽基(TMS)、叔丁基二苯基矽基(TBDPS)、叔丁基二甲基矽基(TBS/TBDMS)、三異丙基矽基(TIPS)及[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基(SEM)。

【0084】「矽基氧基」，如本文所用，意指經由氧原子附加至親分子之矽基基團，如在此所定義者。

【0085】本文所稱之「Gly、Ala、Val、Ser、Phe、Lys、Thr、Met、Tyr、His、Asp、Glu、Asn、Gln、Cys、Sec、Ile、Leu、Arg、Orn、Cit、Trp、1-Me-Trp及Nva之胺基酸側鏈」意指下式之基元 R_{aa}



【0087】 其中R_{aa}為氫、甲基、仲丁基、異丁基、異丙基、丙基、苄基、

1*H*-吡啶-3-基甲基、1-甲基-1*H*-吡啶-3-基甲基、4-羥基苄基、羧基甲基、羧基
乙基、3-胍丙基、1*H*-咪唑-4-基甲基、4-胺基丁基、羥基甲基、2-羥基乙基、甲
硫基、氧硒基甲基(selenylomethyl)、甲基硫代乙基、胺甲醯基甲基、胺甲醯基
乙基、3-胺基丙基，或3-(胺甲醯基胺基)丙基。各側鏈對應之胺基酸列於下方表

1：

表1. 側鏈

R _{aa}	胺基酸	縮寫
氫	甘胺酸	Gly
甲基	丙胺酸	Ala
仲丁基	異白胺酸	Ile
異丁基	白胺酸	Leu
異丙基	纈胺酸	Val
丙基	正纈氨酸	Nva
苄基	苯丙胺酸	Phe
1 <i>H</i> -吡啶-3-基甲基	色胺酸	Trp
1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基甲基	1-甲基色胺酸	1-Me-Trp
4-羥基苄基	酪胺酸	Tyr

羧基甲基	天門冬胺酸	Asp
羧基乙基	麩胺酸	Glu
3-胍丙基	精胺酸	Arg
1 <i>H</i> -咪唑-4-基甲基	組胺酸	His
4-胺基丁基	離胺酸	Lys
羥基甲基	絲胺酸	Ser
1-羥基乙基	蘇胺酸	Thr
甲硫基	半胱胺酸	Cys
氧硒基甲基	硒半胱氨酸	Sec
甲基硫代乙基	甲硫胺酸	Met
胺甲醯基甲基	天門冬醯胺	Asn
胺甲醯基乙基	麩醯胺酸	Gln
3-胺基丙基	鳥胺酸	Orn
3-(胺甲醯基胺基) 丙基	瓜胺酸	Cit

【0088】 本發明組成物中所包含之特定化合物可具體是以幾何或立體異構物形態存在。此外，本發明化合物亦可具有光學活性。所有該等化合物，包括其順式及反式同分異構物、(R)及(S)鏡像異構物、非鏡像異構物、(d)同分異構物、(l)同分異構物、消旋混合物及其他混合物，均應納入本發明之範疇。額外非對稱碳原子可出現於取代基中，例如烷基團。所有此等同分異構物及其混合物俱應為本發明所含括。

【0089】 例如，若需要本發明化合物之特定鏡像異構物，其製備方式可為非對稱合成，或透過掌性輔助劑(chiral auxiliary)衍生而出，將結果之非鏡像異構混合物分離，輔助基分割以提供所需之純鏡像異構物。或者，當該分子包含鹼性功能基團(例如胺基)或酸性或功能基團(例如羧基)時，得以具光學活性之適當酸或鹼形成非鏡像異構鹽，繼而透過此技藝中習知之分級結晶或層析方式將所得之非鏡像異構物溶解，即可獲得純鏡像異構物。

【0090】 應知「取代」或「受取代」之隱含但書為此等取代應符合受取代原子及取代基所允許之化合價，且取代生成穩定化合物，例如，不會自然經歷轉換者，例如重新排列、分裂、分解、結晶、消去或其他反應。

【0091】 「受取代」亦應包括有機化合物之所有可允許取代基。於廣義態樣中，可允許取代基包括有機化合物之非環式及環式，支鏈及無支鏈，碳環及雜環，芳香及非芳香取代基。範例取代基包括，例如，鹵素、疊氮化物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、(環烷基)烷氧基、羥基、烷氧基、胺基、硝基、硫氫基、亞胺基、醯胺基、膦酸酯、亞膦酸酯、羰基、羧基、矽基、醚、烷硫基、磺醯基、胺基磺醯基、磺醯胺基、酮、醛、酯、雜環基、雜環基烷基、芳香或雜芳香基元、胺基烷基、鹵代烷基、氟烷基(例如三氟甲基)、鹵代烷氧基、氰基或其他上述取代基。適當有機化合物之可允許取代基可為一或多個，相同或不同。於本說明書中，例如氮等雜原子可具有氫取代基及/或在此所述有機化合物之任何可允許取代基，其可滿足雜原子效價者。本發明並不限於有機化合物之可允許取代基。

【0092】 於本文中，「保護基團」意指臨時取代基，其可防止可能反應之功能基團產生不需要之化學轉換。此等保護基團之範例包括羧酸之酯、醇之

矽基醚及縮醛之乙縮醛和酮之醛。保護基團化學之領域已有研究探討(Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991)。本發明化合物之受保護形式亦包括於本發明之範疇中。

【0093】「飽和」或「完全飽和」化合物意指所稱化學結構不含任何碳碳多鍵。例如，在此定義之飽和環烷基團包括環己基、環丙基及類似物。

【0094】「未飽和」或「部分飽和」化合物意指所稱化學結構可包含一或多個碳碳多鍵，但非芳香族。例如，在此所定義之未飽和環烷基團包括環己烯基、環戊烯基、環己二烯基及類似物。

【0095】於本說明書中，化學元素之識別係依據CAS化學元素週期表(Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87，內頁)。

【0096】本文所涉及之其他化學語彙係按此技藝中慣例用法使用，如The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (ed. Parker, S., 1985), McGraw-Hill, San Francisco (其內容經參照合併於此)所說明者。除非另有定義，否則在此所用之一切技術及科學語彙皆與熟悉本發明所屬技術領域之人所共同瞭解者相同。

【0097】熟悉此技藝人士應知，本發明之特定化合物可以互變異構之形態存在，化合物之所有此等互變異構形態物俱屬本發明之範疇。除非另有說明，否則在此所描繪之結構亦意欲包括該結構之所有立體化學型態；亦即，每一非對稱中心之R及S組態。因此，本發明化合物之單一立體化學同分異構以及鏡像異構與非鏡像異構混合物應屬本發明之範疇。R及S立體化學同分異構物及其所有混合物均應包含於本發明之範疇內。

【0098】對於非鏡像異構混合物或具有未知相對組態之單一非鏡像異構物，其化學結構之描繪及命名不採用已定義之立體化學組態。

【0099】於本文中，以特定立體化學描繪且辨識為「消旋」(rac)之化合物結構意指一對鏡像異構物之等莫耳混合物，如IUPAC所述。Compendium of Chemical Terminology第二版(又稱「金皮書」)。由A. D. McNaught與A. Wilkinson編輯。Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997)。XML線上修正版：<http://goldbook.iupac.org> (2006-) created by M. Nic, J. Jirat, B. Kosata；更新內容由A. Jenkins編輯。ISBN 0-9678550-9-8。 <https://doi.org/10.1351/goldbook>。

【0100】「藥學上可接受」一語，在此用於指稱，於慎思醫療決定之範圍內，適合用於接觸人類及動物組織，而不致產生過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症之化合物、材料、組成物及/或劑型，相當於合理之利弊比率。

【0101】「藥學上可接受之鹽」如本文所用包括取自無機或有機酸之鹽，所述酸類包括，例如，鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、過氯酸、磷酸、甲酸、乙酸、乳酸、馬來酸、富馬酸、撲酸(帕莫酸,pamoic)、琥珀酸、酒石酸、甘醇酸、水楊酸、檸檬酸、甲烷磺酸、苯磺酸、苯并酸、丙二酸、三氟乙酸、三氯醋酸、萘-2-磺酸及其他酸。藥學上可接受之鹽型態可包括含鹽分子率非1:1之型態。例如，鹽可包含每一鹼之分子對應一或多個無機或有機酸分子，例如每一式(I)化合物之分子對應兩個鹽酸分子。於另一範例中，鹽可包含每一鹼之分子對應一個以下之無機或有機酸分子，例如每一酒石酸分子對應兩個式(I)化合物之分子。

【0102】本文所稱之質子性溶劑(protic solvent)為有一氫原子結合至氧(如於羥基基團中)或氮(如於胺基團中)之溶劑。於一般用語中，所有包含標籤H⁺之溶劑均稱為質子性溶劑。此類溶劑之分子容易對試劑提供質子(H⁺)。反之，非

質子性溶劑為並無氫原子結合至氧(如於羥基基團中)或氮(如於胺基團中)且無法貢獻氫之溶劑。

【0103】 本文所稱之極性質子性溶劑為可溶解多種鹽類之質子性溶劑。一般而言，此等溶劑含有大量電介質且具有高極性。極性質子性溶劑之非限制性範例包括乙酸、氨、乙醇、甲酸、異丙醇、甲醇、正丁醇、硝基甲烷、正丙醇、叔丁醇及水。

【0104】 本文所稱之極性非質子性溶劑為可溶解多種鹽類但缺乏酸性氫之溶劑；此類溶劑通常具有中至高介電常數及極性。極性非質子性溶劑之非限制性範例包括丙酮、乙腈、二氯甲烷(DCM)、二甲基亞砜(DMSO)、乙酸乙酯、六甲磷醯三胺 (HMPT)、N、N-二甲基甲醯胺(DMF)及四氫呋喃 (THF)。

【0105】 本文所稱之非極性非質子性溶劑(nonpolar aprotic solvent)為可溶解多種鹽但缺乏酸性氫之溶劑；此類溶劑通常具有低電介質常數及極性。非極性非質子性溶劑之非限制性範例包括苯、氯仿、環己烷、二乙基醚、己烷、戊烷及甲苯。

【0106】 在本技藝中具有一般技能之醫師或獸醫可輕易判定並指定此醫藥組成物之所需治療上有效量。例如，醫師或獸醫可由低於達成所需療效之劑量開始使用醫藥組成物或化合物，而後逐漸增加劑量，直到達成所需效果。

「治療上有效量」意指化合物之濃度足以產生所需之治療效應。應知有效量之化合物可能因治療對象之重量、性別、年齡及醫療歷史而異。其他可影響有效量之因素包括但不限於病患症狀之嚴重程度、所需治療之疾患、化合物之穩定性、給藥模式、特定化合物之生物利用度及配合本發明化合物所施用之其他類型治療劑。較大總劑量可經由採用多重給藥方式而提供。判斷功效及劑量之方法已為熟悉此技藝人士所知(Isselbacher et al. (1996) Harrison' s Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882，經參照而併入本文)。

【0107】 「調節」意指治療、預防、抑制、提升或誘發功能、症狀或失調。

【0108】 「治療」包括預防及/或治療處置。「預防或治療」一語處置為此技藝中習用且包括對一宿主施予一或多種對象組成物。若於症狀(例如疾病或宿主動物之其他有害狀態)之臨床顯現前施用，屬於預防處置(亦即避免宿主產生有害症狀)，而若是於有害症狀顯現之後施用，則為治療處置(亦即意圖減少、改善或控制既存之有害症狀或其副作用)。

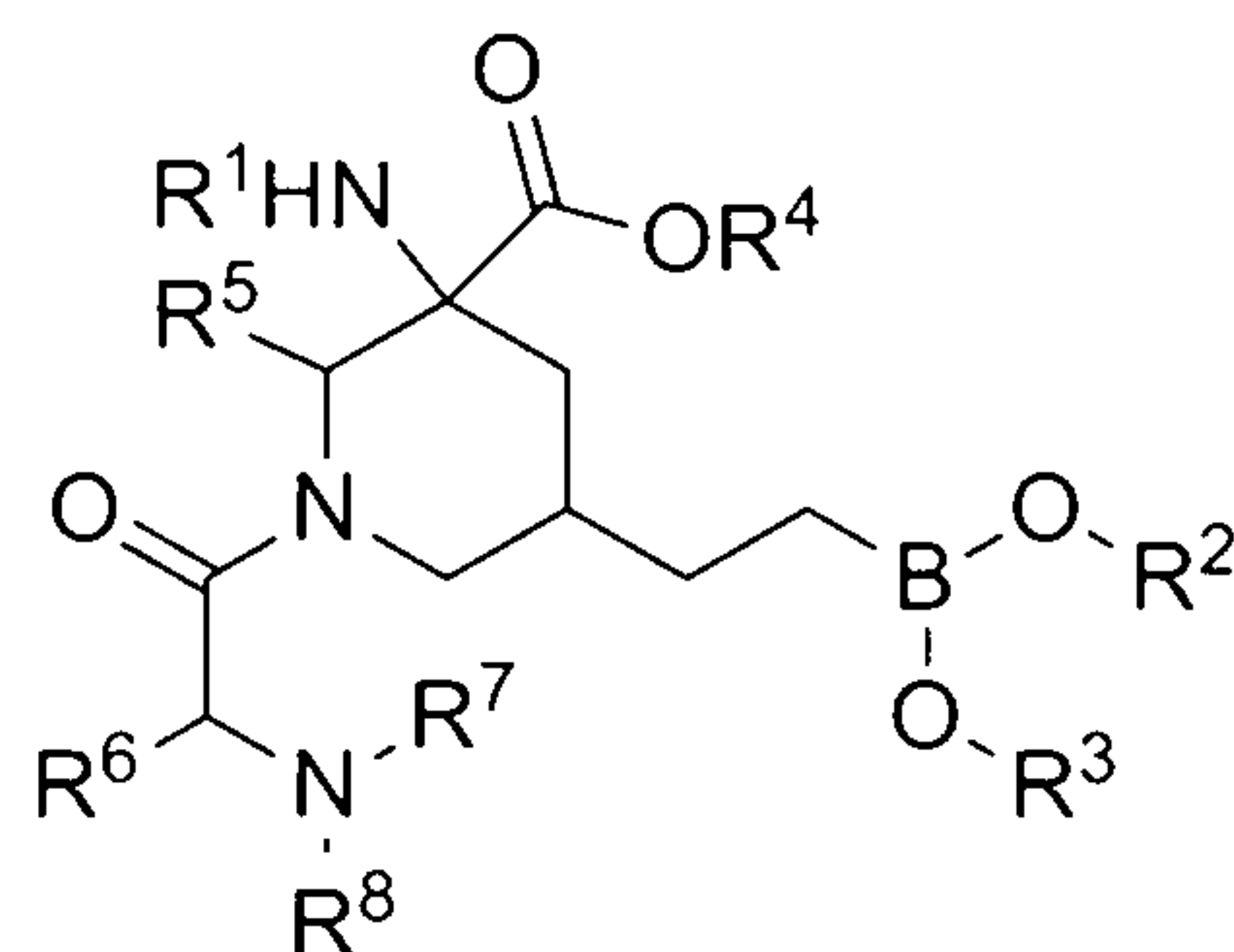
【0109】 本文所稱之「對象」意指罹有或可能罹有一或多種在此所述疾病及失調之恆溫動物，例如哺乳動物，較佳者為人類，或人類孩童。

【0110】 「EC₅₀」意指特定測試化合物之劑量、濃度或數量，其可引起之劑量依存性反應相當於由特定測試化合物所誘發、激起或增強之特定反應之最大表達50%者。

【0111】 「IC₅₀」意指特定測試化合物之數量、濃度或劑量，其可於測量反應之試驗中達成相當於最大反應之50%之抑制效果者。

【0112】 本發明之化合物

【0113】 於一態樣中，本發明提供由式(I)所代表之化合物：



【0114】 (I)

【0115】 其中：

【0116】 R¹係由以下項目構成之群組選出：H、直鏈或支鏈(C₁-C₆)烷基、HC(O)-，以及(C₁-C₆)-烷基-C(O)-；

【0117】 R^2 及 R^3 係各自獨立選自氫、直鏈或支鏈(C_1 - C_6)烷基及(C_1 - C_6)-烷基-C(O)-，

【0118】 或 R^2 及 R^3 連同其所結合之硼原子及氧原子形成一完全飽和或部分飽和之四、五、六或七員環，

【0119】 或 R^2 及 R^3 連同其所結合之硼原子及氧原子形成一包含硼酸與多元醇之二酯，所述多元醇係選自(但不限於)：蒎烷二醇、甘露醇、丙三醇、木糖醇、山梨醇及赤蘚醇，

【0120】 或 R^2 及 R^3 連同其所結合之硼原子及氧原子形成一酐或包含硼酸與羧酸或二羧酸之混合酯酐，所述羧酸或二羧酸係為(但不限於)：亞氨二乙酸或N-甲基亞氨二乙酸或草酸或酒石酸或檸檬酸或蘋果酸或丙二酸或杏仁酸或甘醇酸或乳酸或3-羧基丙酸；

【0121】 R^4 係由以下項目構成之群組選出：H、直鏈及支鏈(C_1 - C_6)烷基；

【0122】 R^5 係由以下項目構成之群組選出：H、F、甲基、乙基、丙基、異丙基、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 $CH_2NHCH_2CH_3$ 、 $CH_2NHCH(CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)CH(CH_3)_2$ 、CH₂-氮雜環丁基、CH₂-吡咯啉基及CH₂-哌啶基；

【0123】 R^6 係選自Gly、Ala、Val、Ser、Phe、Lys、Thr、Met、Tyr、His、Asp、Glu、Asn、Gln、Cys、Sec、Ile、Leu、Arg、Orn、Cit、Trp、1-Me-Trp及Nva之胺基酸側鏈；且

【0124】 R^7 及 R^8 係各自獨立選自氫及甲基，

【0125】 或 R^7 為H及 R^6 及 R^8 連同攜帶 R^8 之氮原子形成一吡咯啉環(脯胺酸側鏈)；

【0126】 或其藥學上可接受之鹽。

【0127】此外，於在此另述之特定實施例中，本發明提供式I化合物之互變異構物、立體異構物、消旋或溶劑化物。於在此另述之某些實施例中，本發明提供式I化合物之酯。

【0128】上開通式(I)涵蓋之本發明特定化合物將於下文詳述。

【0129】於某些實施例中， R^1 為H。

【0130】於某些實施例中， R^2 為H及 R^3 為H。

【0131】於某些實施例中， R^4 為H。

【0132】於某些實施例中， R^5 為H。

【0133】於某些實施例中， R^5 為 CH_3 。

【0134】於某些實施例中， R^5 為 $-CH_2NH_2$ 或 $-CH_2N(CH_3)_2$ 或 $-CH_2NHCH_3$ 或 $-CH_2N(CH_3)_2$ 或 $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$ 或 $-CH_2$ -吡咯啉基或 $-CH_2$ -氮雜環丁基或 $-CH_2$ -哌啶基；

【0135】於某些實施例中， R^6 係選自Gly、Ala、Val、Ser、Phe、Lys、Thr、Met、Tyr、His、Asp、Glu、Asn、Gln、Cys、Sec、Ile、Leu、Arg、Orn、Cit、Trp、1-Me-Trp及Nva之胺基酸側鏈。

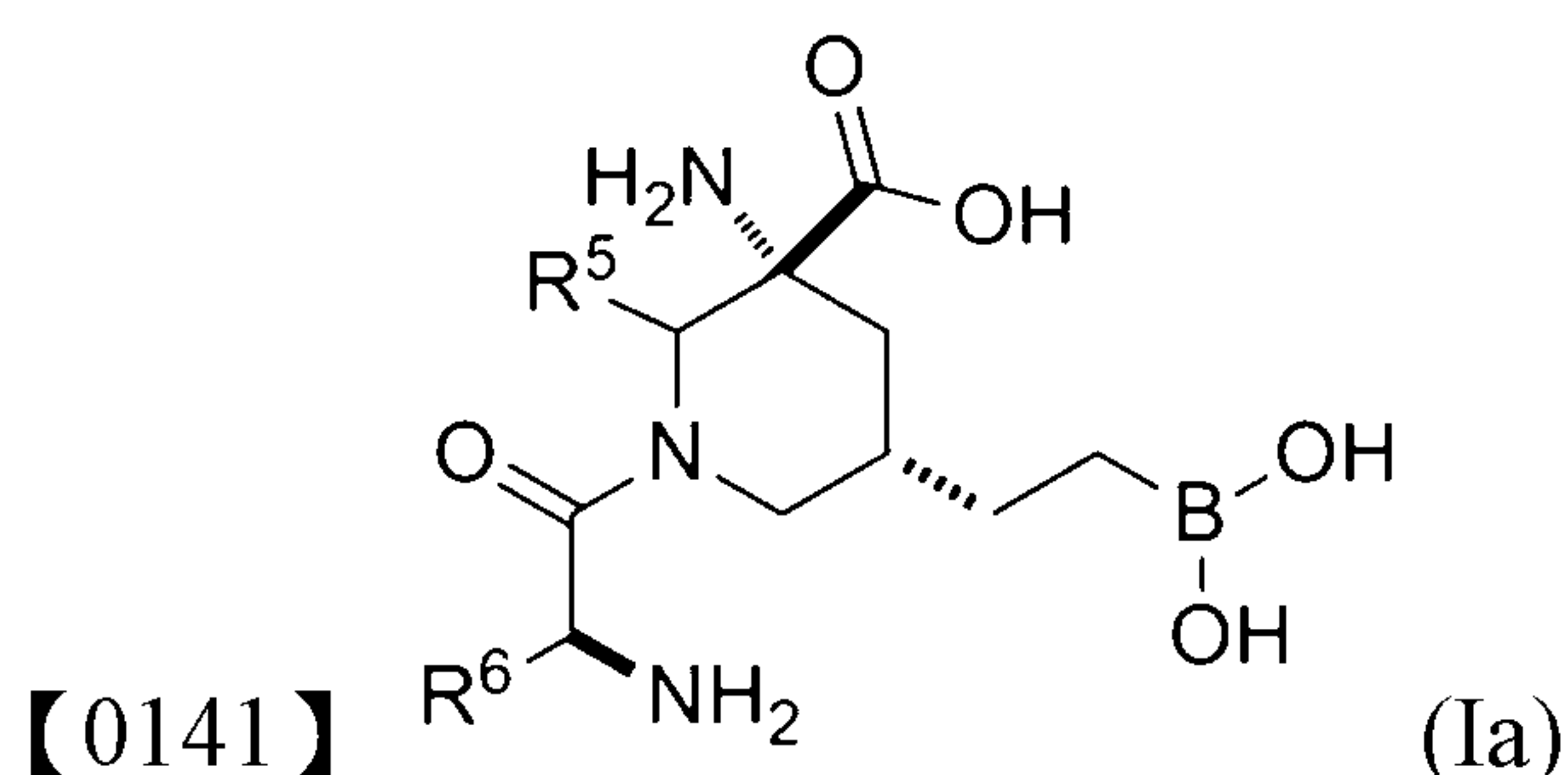
【0136】於某些實施例中， R^6 係選自Gly、Ala、Val、Ser、Phe、Lys、Thr、Met、Tyr、His、Asp、Glu、Asn、Gln、Cys、Sec、Ile、Leu、Arg、Orn、Cit、Trp及1-Me-Trp之胺基酸側鏈。

【0137】於某些實施例中， R^7 為H及 R^6 及 R^8 連同攜有 R^8 之氮原子形成吡咯啉環(脯胺酸側鏈)。

【0138】於式I之某些實施例中， R^5 為氫或甲基及 R^6 為 C_1 - C_4 烷基。於其他實施例中， R^5 為氫或甲基及 R^6 為 C_1 - C_2 烷基。於其他又另些實施例中， R^5 為氫或甲基及 R^6 為甲基。

【0139】 於式I之某些實施例中， R^6 為-C₁-C₆-烷基-NH(CO)NH₂。於其他實施例中， R^6 為-C₁-C₄-烷基-NH(NH)NH₂。於其他另些實施例中， R^6 為-C₂-C₄-烷基-NH(NH)NH₂。於其他又另些實施例中， R^6 為-C₃-烷基-NH(NH)NH₂。

【0140】 於某些實施例中，本發明之式(I)化合物具有式(Ia)之結構：



【0142】 其中：

【0143】 R^5 係由以下項目構成之群組選出：

H、-CH₃、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂及-CH₂-吡咯啶基；

【0144】 R^6 係選自Gly、Ala、Val、Ser、Phe、Lys、Thr、Met、Tyr、His、Asp、Glu、Asn、Gln、Cys、Sec、Ile、Leu、Arg、Orn、Cit、Trp、1-Me-Trp及Nva之胺基酸側鏈；

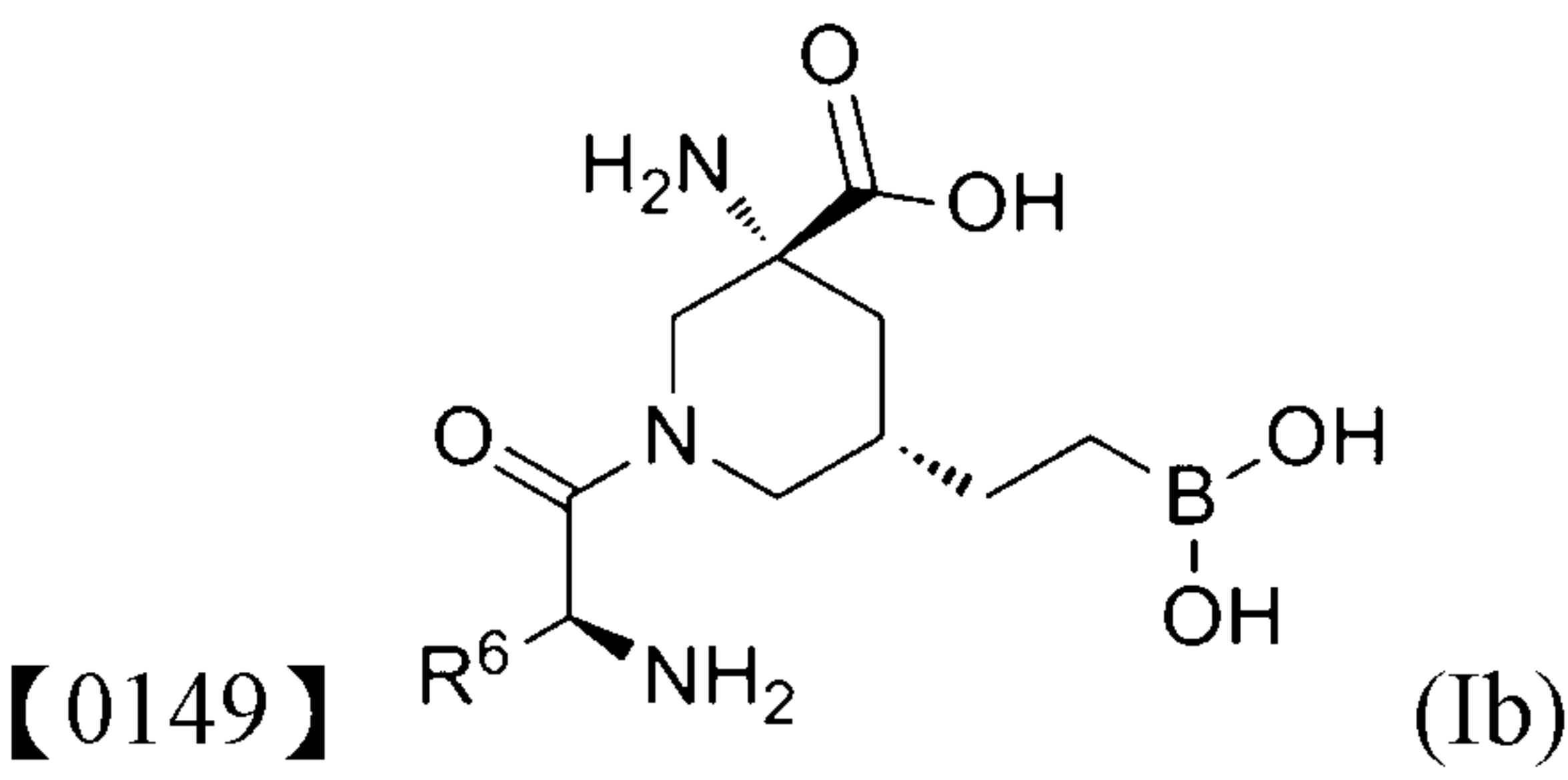
【0145】 或其藥學上可接受之鹽。

【0146】 於式Ia之某些實施例中， R^5 為氫或甲基及 R^6 為C₁-C₄烷基。於其他實施例中， R^5 為氫或甲基及 R^6 為C₁-C₂烷基。於式Ia之其他另些實施例中， R^5 為氫或甲基及 R^6 為甲基。

【0147】 於式Ia之某些實施例中， R^5 為氫或甲基且 R^6 為-C₁-C₆-烷基-NH(NH)NH₂。於式Ia之其他實施例中， R^5 為氫或甲基及 R^6 為-C₁-C₄-烷基-NH(NH)NH₂。於其他另些實施例中， R^5 為氫或甲基及 R^6 為-C₂-C₄-烷基-

NH(NH)NH₂。於其他又另些實施例中，R⁵為氫或甲基及R⁶為-C₃-烷基-NH(NH)NH₂。

【0148】 於某些實施例中，依據本發明式(I)之化合物具有式(Ib)之結構：



其中：

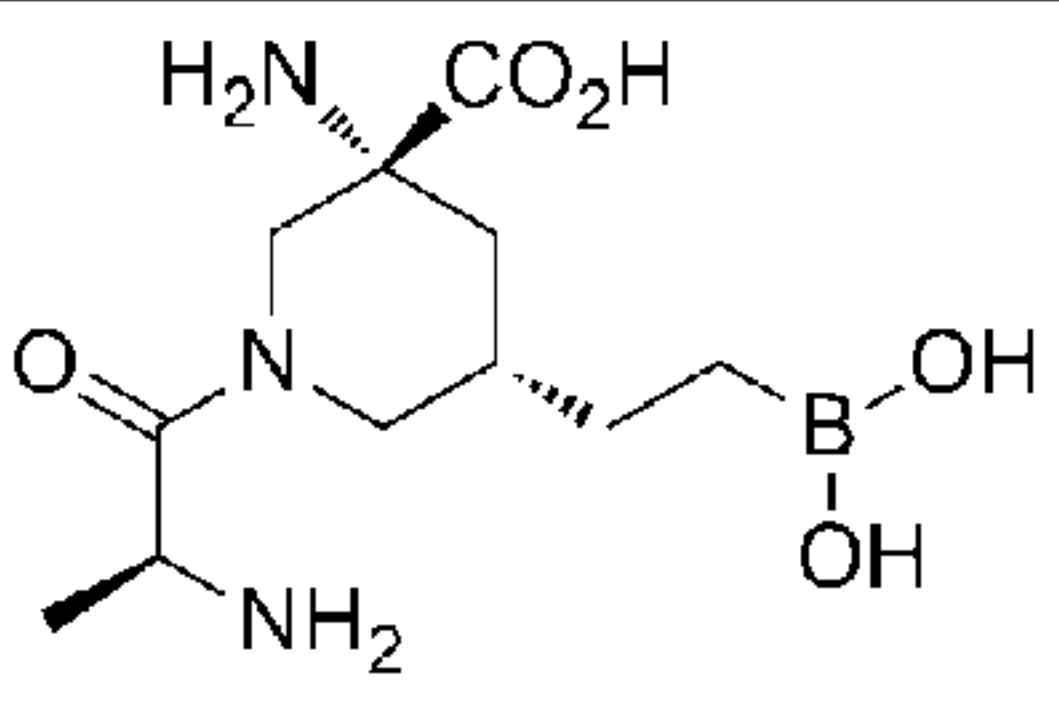
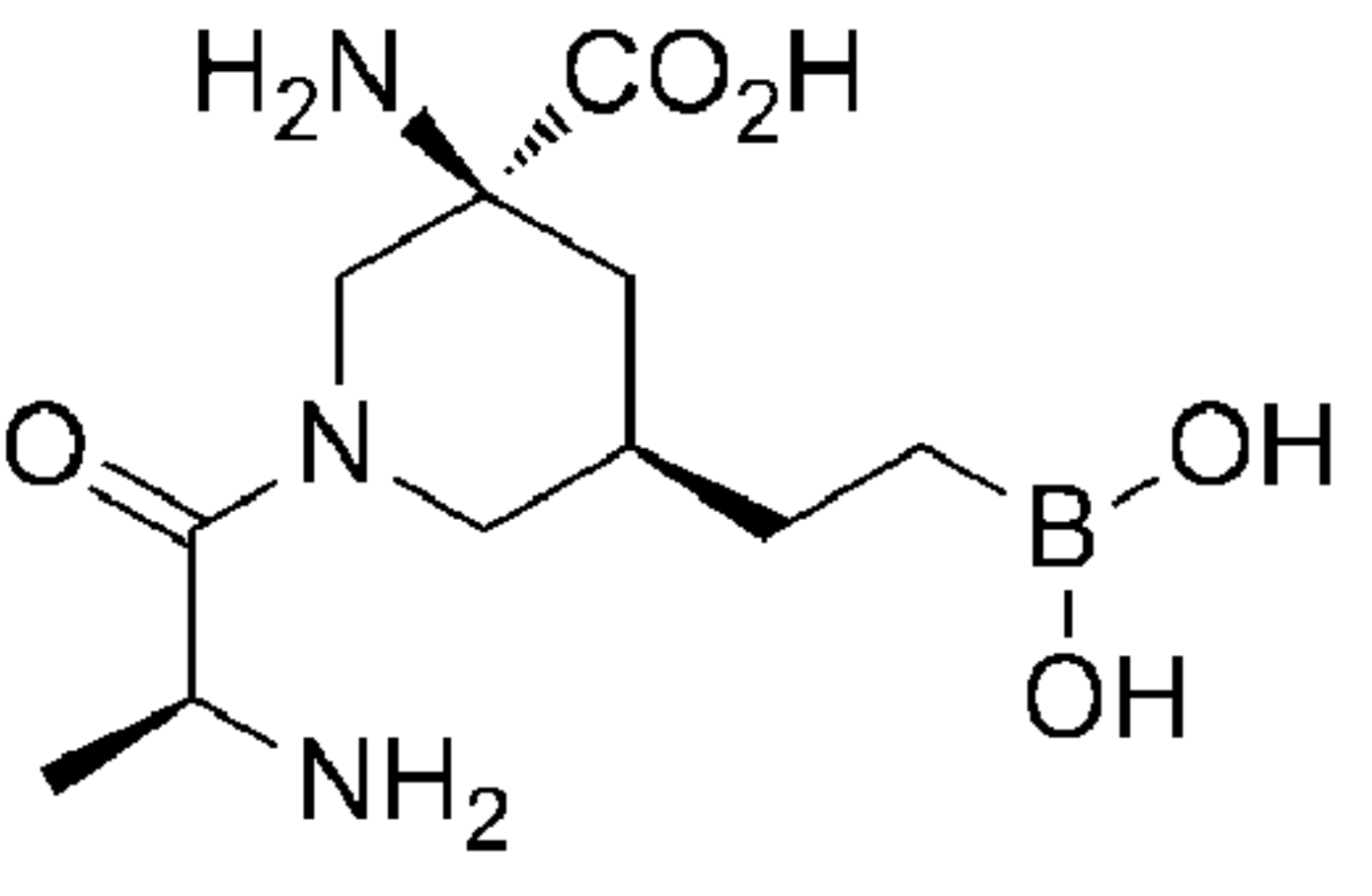
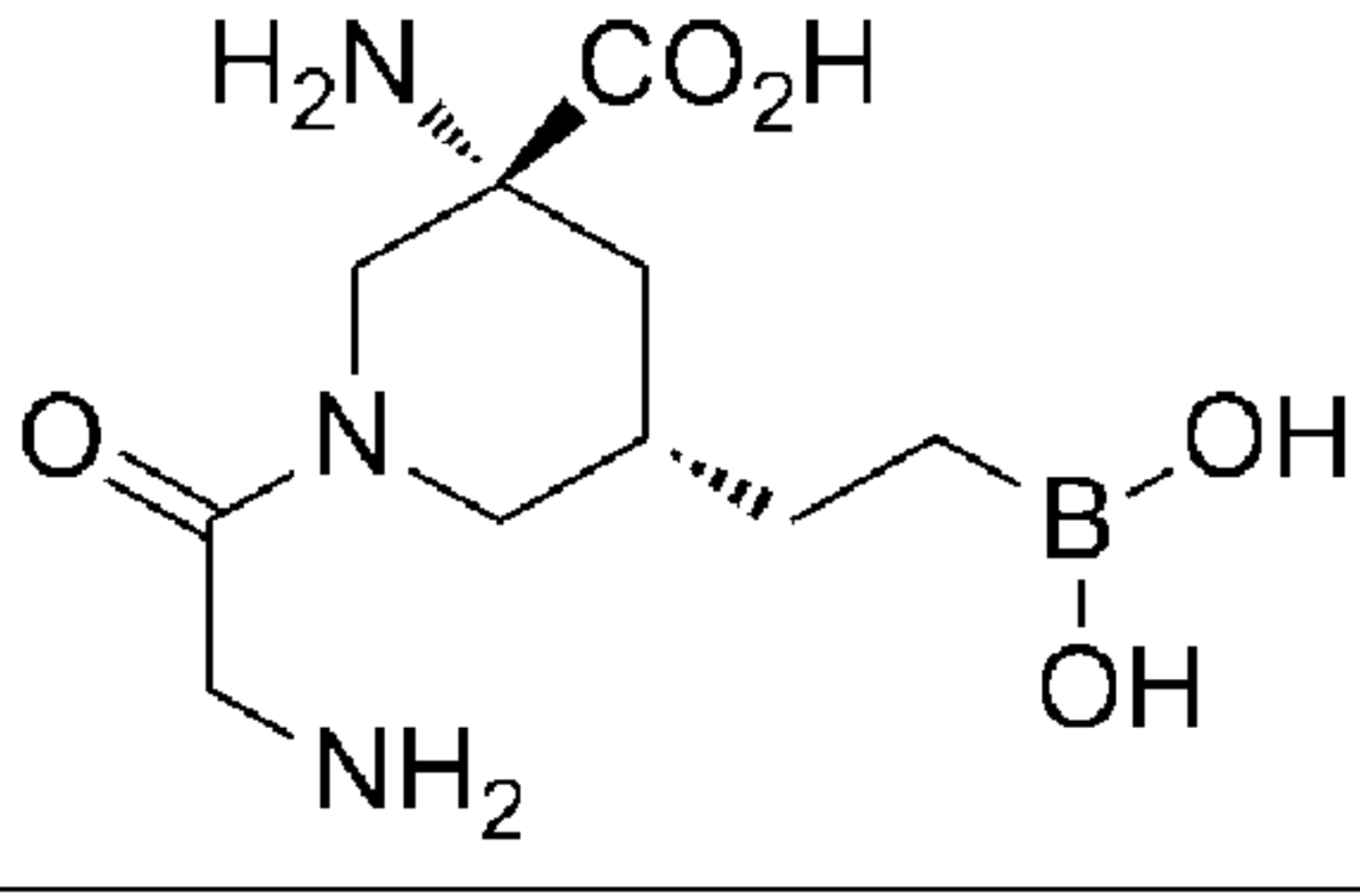
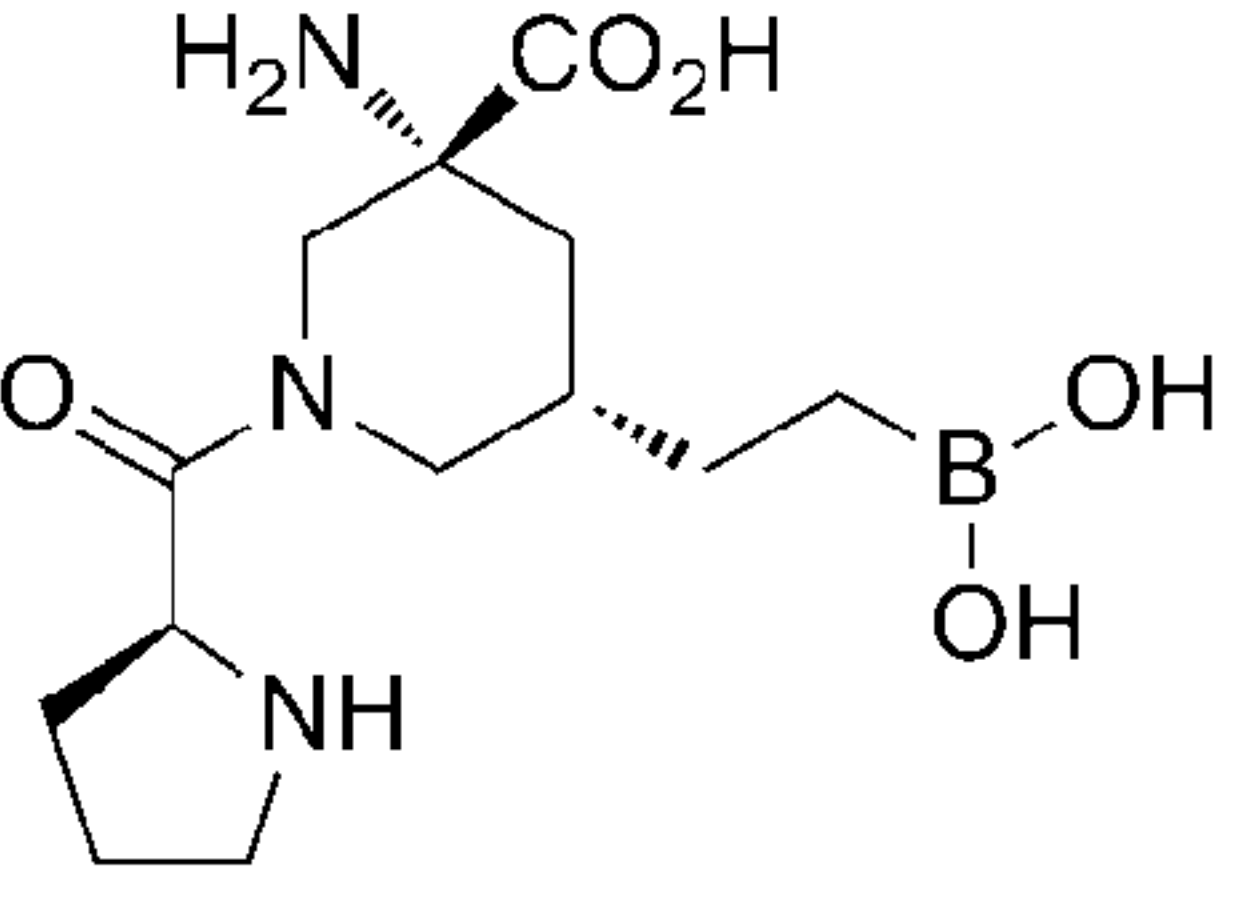
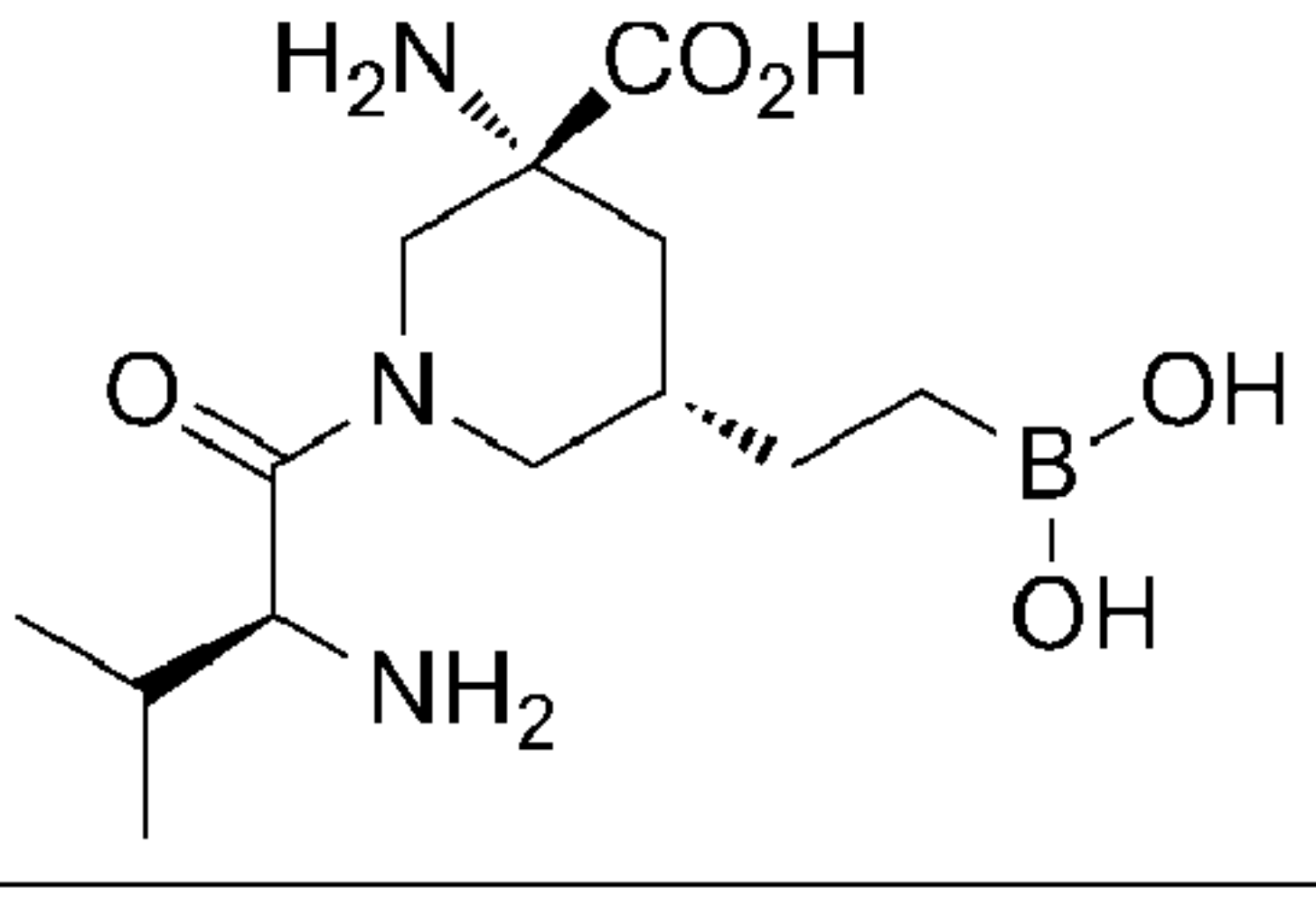
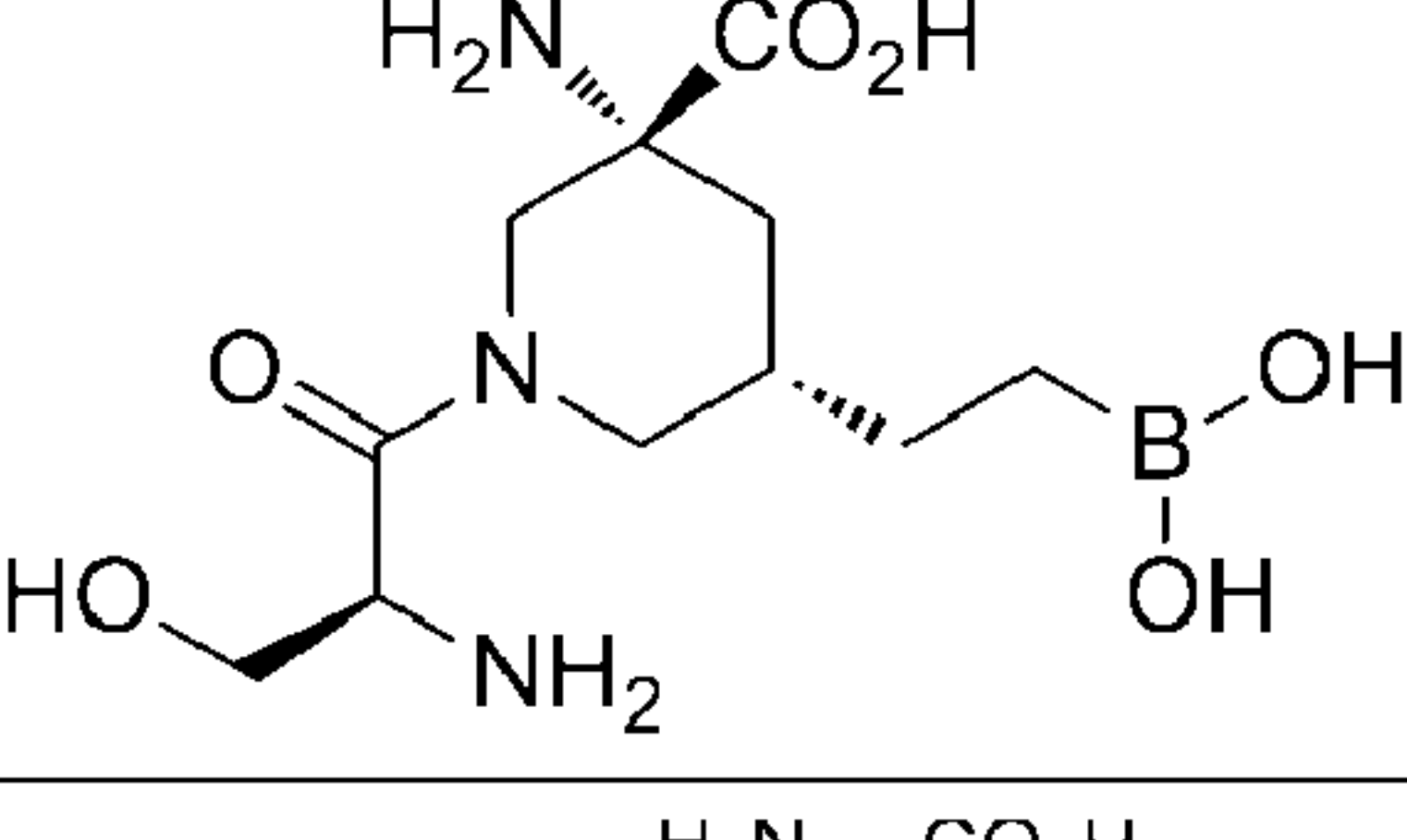
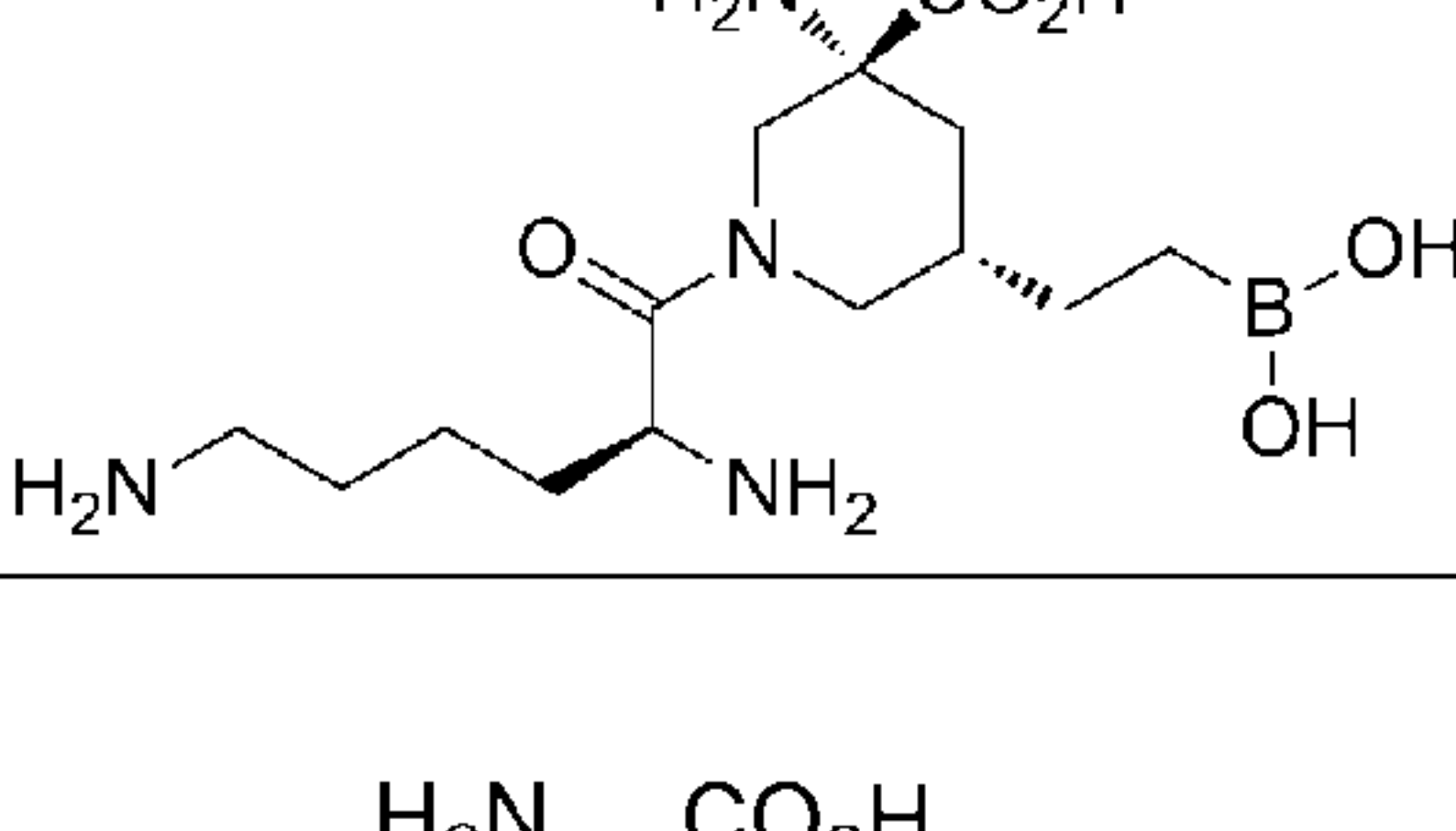
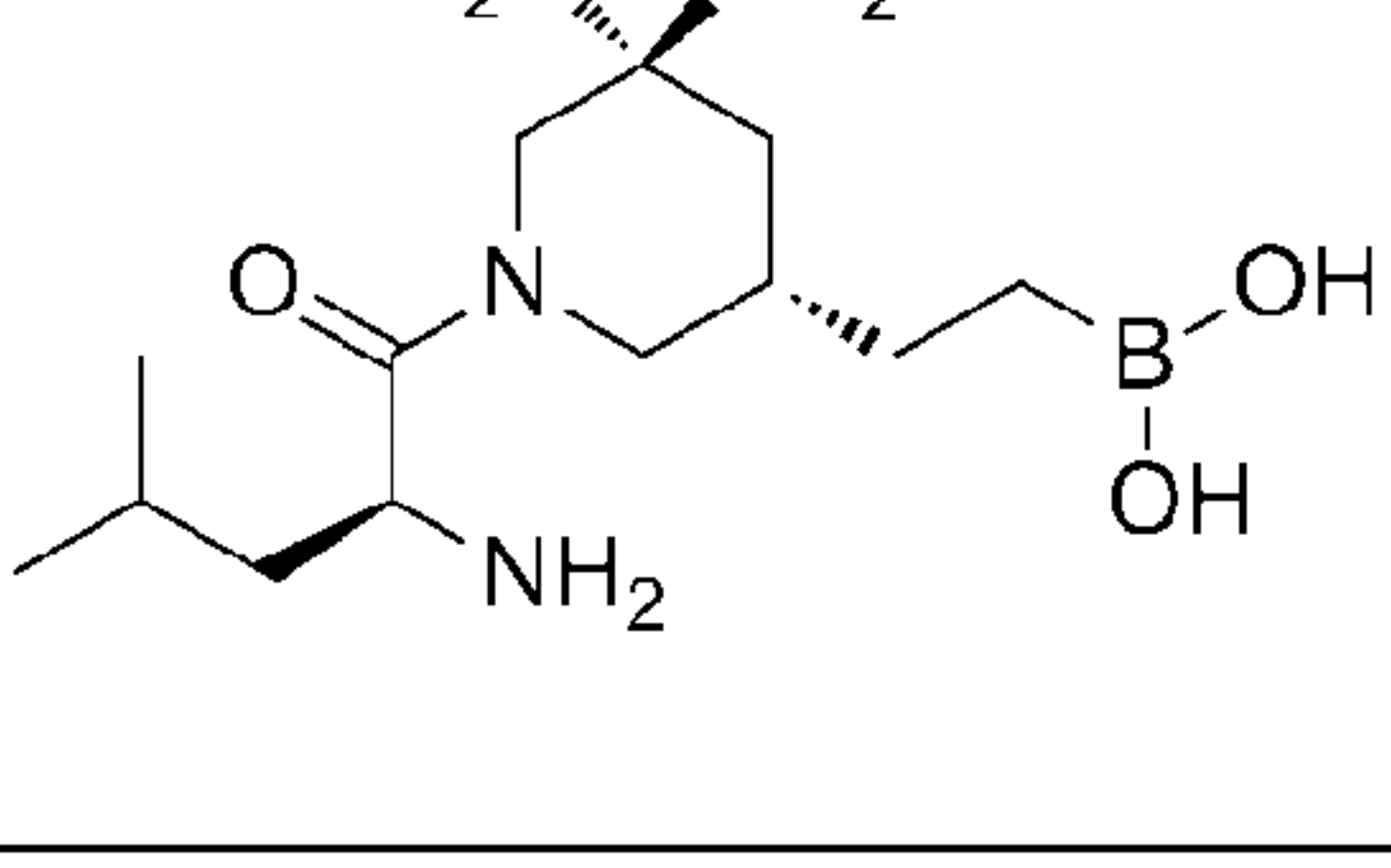
【0150】 R⁶係選自 Gly、Ala、Val、Ser、Phe、Lys、Thr、Met、Tyr、His、Asp、Glu、Asn、Gln、Cys、Sec、Ile、Leu、Arg、Orn、Cit、Trp、1-Me-Trp 及 Nva 之胺基酸側鏈或其藥學上可接受之鹽。

【0151】 於式Ib之某些實施例中，R⁶為C₁-C₄烷基。於其他實施例中，R⁶為C₁-C₂烷基。於其他又另些實施例中，R⁶為甲基。

【0152】 於式Ib之某些實施例中，R⁶為-C₁-C₆-烷基-NH(NH)NH₂。於式Ia之其他實施例中，R⁶為-C₁-C₄-烷基-NH(NH)NH₂。於其他又另些實施例中，R⁶為-C₂-C₄-烷基-NH(NH)NH₂。於其他又另些實施例中，R⁶為-C₃-烷基-NH(NH)NH₂。

【0153】 依據本發明式(I)之代表性化合物如以下表2所示：

表2. 代表性化合物

實例編號	化合物結構	化合物名稱
1		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(<i>L</i> -丙胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)吡啉-3-羧酸
2		(3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-(<i>L</i> -丙胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)吡啉-3-羧酸
3		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-胺基-5-(2-硼乙基)-1-甘胺醯基吡啉-3-羧酸
4		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(<i>L</i> -脯胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)吡啉-3-羧酸
5		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(<i>L</i> -纈胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)吡啉-3-羧酸
6		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(<i>L</i> -絲胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)吡啉-3-羧酸
7		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(<i>L</i> -離胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)吡啉-3-羧酸
8		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(<i>L</i> -白胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)吡啉-3-羧酸

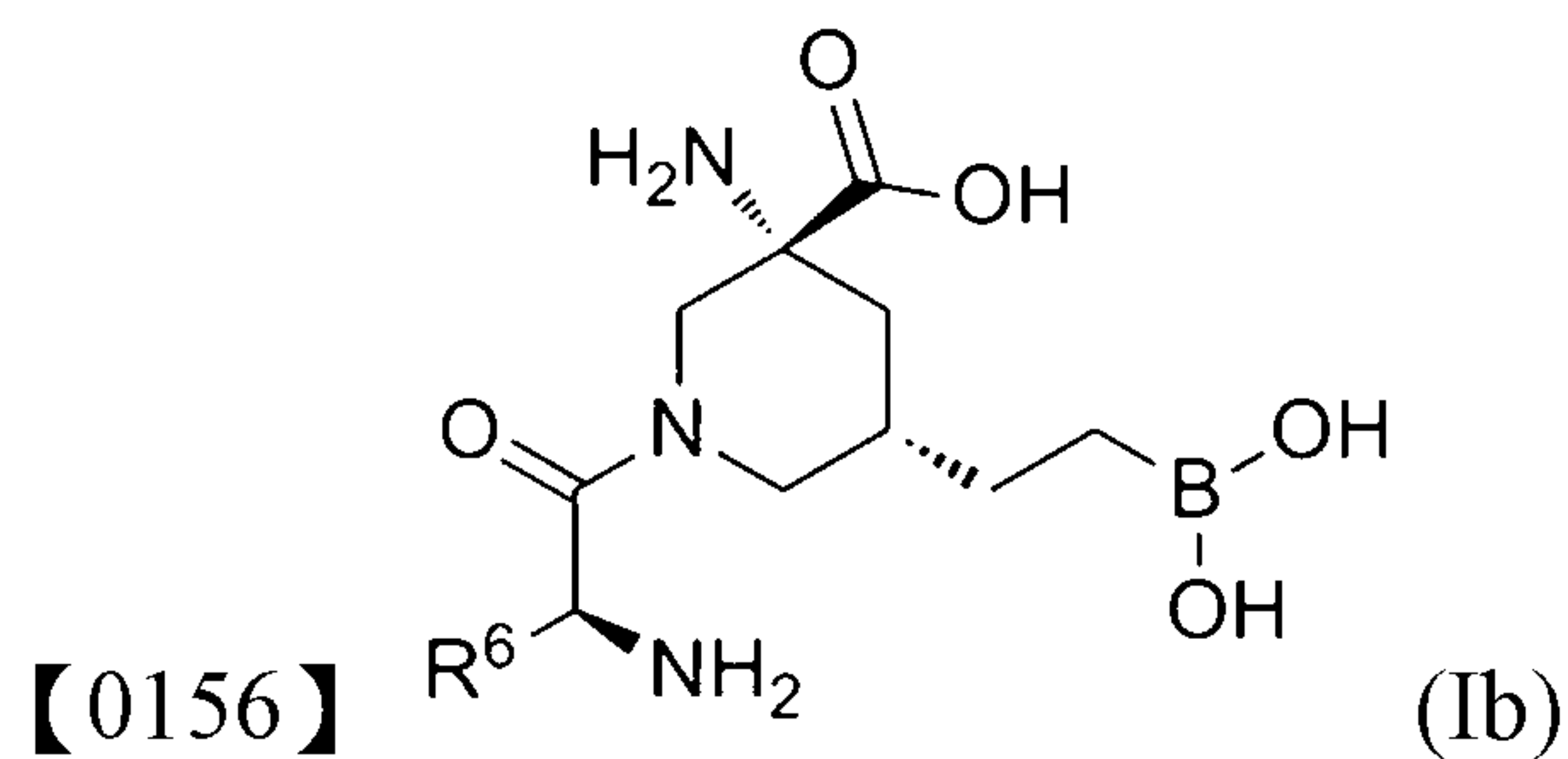
實例編號	化合物結構	化合物名稱
9		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(<i>L</i> -異白胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸
10		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(<i>L</i> -酪胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸
11		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(<i>L</i> -苯基丙胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸
12		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(<i>L</i> -蘇胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸
13		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(<i>L</i> -組胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸
14		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(<i>L</i> -天冬胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸
15		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(<i>L</i> -麩胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸
16		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(<i>L</i> -穀胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸
17		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(<i>L</i> -甲硫胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸

實例編號	化合物結構	化合物名稱
18		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(<i>L</i> -色胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸
19		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(<i>L</i> -半胱胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸
20		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(<i>L</i> -精胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸
21		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-胺基-1-((<i>S</i>)-2-胺基-5-脲基戊醯基)-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸
22		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-胺基-5-(2-硼乙基)-1-((<i>S</i>)-2,5-二胺基戊醯基)哌啶-3-羧基酸
23		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(<i>D</i> -丙胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸
24		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-胺基-5-(2-硼乙基)-1-(1-甲基- <i>D</i> -色胺醯基)哌啶-3-羧酸
25		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-胺基-1-((<i>S</i>)-2-胺基戊醯基)-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸

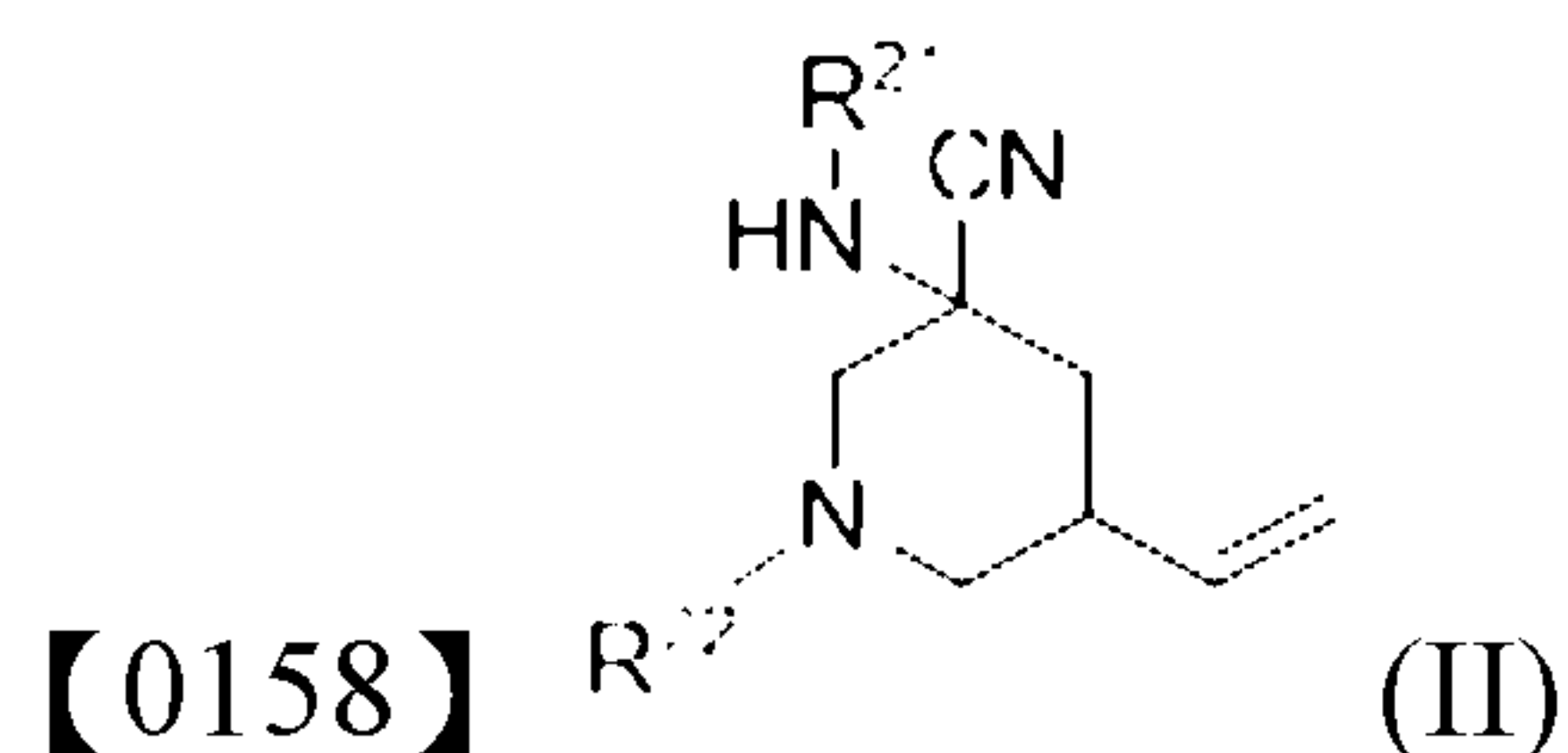
實例編號	化合物結構	化合物名稱
26		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(<i>L</i> -天冬醯胺基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)吡啉-3-羧酸
27		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-胺基-5-(2-硼乙基)-1-(甲基甘胺醯基)吡啉-3-羧酸
28		(2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-(<i>L</i> -丙胺醯基)-5-胺基-5-(甲氧基羰基)吡啉-3-基)乙基)硼酸
29		(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(<i>L</i> -精胺醯基)-3-胺基-5-(2-(4-羧基-4-(羧基甲基)-6-側氧基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)吡啉-3-羧酸
30		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(<i>L</i> -丙胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)-2-甲基吡啉-3-羧酸
31		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(<i>L</i> -精胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)-2-甲基吡啉-3-羧酸
32		(3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1-(<i>L</i> -丙胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)吡啉-3-羧酸
33		(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-1-(<i>L</i> -丙胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)吡啉-3-羧酸

【0154】 以上化合物之取得形式可為游離酸或游離鹼，或其藥學上可接受之鹽，或其立體異構物、互變異構物及/或溶劑化物，並以此形態使用。

【0155】 本發明亦提供可用於製備式I化合物之中間產物。可使用本發明中間產物製備之代表性式I化合物包括式Ib之化合物：



【0157】 本發明之中間產物包括式II之化合物：



【0159】 其中

【0160】 R^{21} 為氫、 C_1 - C_6 烷基或 R^N ，其中 R^N 為一氮保護基團；及

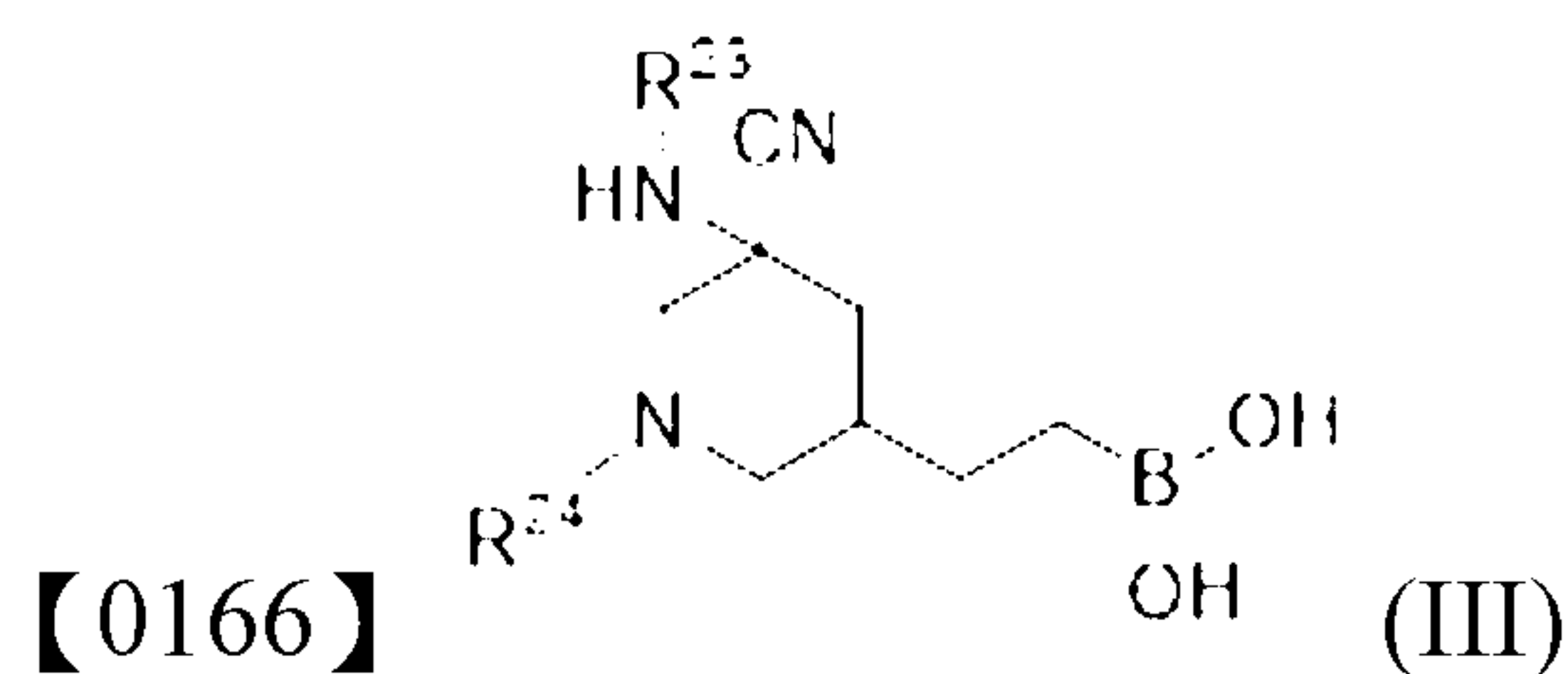
【0161】 R^{22} 為氫、 C_1 - C_6 烷基或Pg，其中Pg為與 R^N 相同或不同之氮保護基團。

【0162】 較佳之 R^N 保護基團為乙醯基、苄氧基羰基及叔丁氧羰基。

【0163】 式II之具體化合物包括 R^{21} 為氫者。式II之其他具體化合物包括 R^{21} 為氫且 R^{22} 為苄基者。

【0164】 式II之其他化合物為 R^{22} 為苄基及 R^{21} 為 C_1 - C_6 烷基者。式II之其他化合物係 R^{22} 為苄基且 R^{21} 為 R^N 者，較佳者係乙醯基或苄氧基羰基。

【0165】 本發明之其他中間產物包括式III之化合物：



【0167】 其中

【0168】 R^{23} 為氫、 C_1 - C_6 烷基或 R^N ，其中 R^N 為一氮保護基團；且

【0169】 R^{24} 為氫、 C_1 - C_6 烷基或Pg，其中Pg為與 R^N 相同或不同之氮保護基團。

【0170】 R^{23} 中較佳之 R^N 保護基團為乙醯基、苄氧基羰基及叔丁氧羰基。

【0171】 式III之具體化合物包括 R^{23} 為氫者。式III之其他具體化合物包括 R^{23} 為氫且 R^{24} 為苄基者。

【0172】 式III之另種化合物係 R^{24} 為苄基且 R^{23} 為 C_1 - C_6 烷基者。式III之其他化合物係 R^{24} 為苄基且 R^{23} 為 R^N 者，較佳者係乙醯基或苄氧基羰基。

【0173】 本發明之藥物組成物

【0174】 本發明亦提供醫藥組成物，其係包含(i)治療上有效量之至少一本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽；且(ii)藥學上可接受之載體，包括但不限於生物利用度提升劑、穿透促進劑、生物聚合物、PLGA奈米顆粒、糖基奈米顆粒、避免胃部環境有害效應之覆膜，其作用方式可為保護本發明化合物或其衍生物，或為使生物活性材料在通過胃部以後釋出，例如在腸中釋出。

【0175】 載體或例如賦形劑或稀釋劑之確切性質，取決於組成物之用途，且可能適合獸醫用途或為獸醫用途所可接受，或適合人類使用或為人類使用所可接受。組成物可隨選包括一或多種額外化合物，包括一或多種額外治療劑。

【0176】 本發明化合物可與其他治療劑結合之。本發明化合物與其他治療劑可同時或先後施用。若有其他治療劑同時施用，可經由相同或分離製劑施用，但為實質上同時施用。若要先後使用多種其他治療劑與本發明化合物之一併給藥，可將其他治療劑與本發明化合物之施用暫時分開。此等化合物之給藥時間間隔可以分鐘計或為更長之時間單位。

【0177】 可與本發明化合物併用之其他治療劑包括類固醇、細胞膜穩定劑、5LO抑制劑、白三烯合成及受體抑制劑、IgE同型轉換或IgE合成之抑制劑、IgG同型轉換或IgG合成、 β 促進劑、胰蛋白酶抑制劑、阿斯匹靈、COX抑制劑、氨甲蝶呤、抗TNF藥、利妥昔單抗、p38抑制劑、PDE4抑制劑及抗組胺劑、免疫治療劑，包括檢查點抑制劑例如PD-1、PD-L1、CTLA-4、LAG-3、TIM-3、TIGIT、VISTA抑制劑、IDO/TDO抑制劑、腺苷酸A2A受體拮抗劑、外核苷酸酶(CD73 and CD39)抑制劑、免疫抑制劑、介白素影響劑、細胞激素及趨化因子、激素抑制劑、化學治療劑包括烷化防腫瘤劑、抗代謝劑、微管蛋白聚合抑制劑、拓撲異構酶抑制劑、細胞毒性抗生素或標靶治療例如抗體、帶藥抗體、細胞免疫療法、奈米顆粒、防癌疫苗及放射療法。

【0178】 在某些實施例中，一或多種額外化學治療劑包括胺麩精、安吡啶、阿那曲唑、天冬醯胺酸酶、AZD5363、卡介苗(BCG)、比卡魯胺、博來黴素、硼替佐米、布舍瑞林、補素芬、喜樹鹼、卡培他濱、卡鉑、卡非佐米、卡莫司汀、

苯丁酸氮芥、氯喹、順鉑、克拉屈濱、氯膦酸、考比替尼、秋水仙素、環磷醯胺、醋酸環丙孕酮、阿糖胞苷、達卡巴仁、放線菌素、道諾黴素、脫甲綠膠酶素、地塞米松、二氯乙酸鹽、己二烯雌酚、己烯雌酚、歐洲紫杉醇、阿黴素、泛艾黴素、厄洛替尼、雌二醇、雌莫司汀、依託泊苷、依維莫司、依西美坦、非格司亭、氟達拉濱、氟氫可的松、氟尿嘧啶、氟脛甲酮、氟他胺、吉西他濱、金雀異黃酮、戈舍瑞林、脛基脲、艾達黴素、異環磷醯胺、伊馬替尼、干擾素、愛萊諾迪肯、來那度胺、來曲唑、亞葉酸、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氯尼達明、甲氮芥、甲脛孕酮、甲地孕酮、美法侖、疏嘌呤、美司鈉、二甲雙胍、氮甲蝶呤、米替福新、絲裂黴素、米托坦、米托蒽醌、MK-2206、尼魯米特、諾考達唑、體抑素勝肽、奧拉帕尼、奧沙利鉑、紫杉醇、帕米膦酸鹽、帕唑帕尼、噴司他丁、哌立福辛、普卡霉素、泊馬度胺、吡菲爾、甲基苄肼、雷替曲塞、利妥昔單抗、魯卡帕尼、司美替尼、索拉非尼、鏈脲佐菌素、舒尼替尼、蘇拉明、他拉唑帕尼、泰莫西芬、替莫唑胺、坦羅莫司、替尼泊苷、睪固酮、沙利竇邁、硫代鳥嘌呤、噻替哌、二氯二茂鈦、托普樂肯、曲美替尼、曲妥珠單抗、視網酸、維利帕尼、長春花鹼、長春花新鹼、長春地辛、或溫諾平。在某些實施例中，一或多種額外化學治療劑包括阿巴伏單抗、阿德木單抗、阿托珠單抗、麻安莫單抗、阿泊珠單抗、阿維魯單抗、博納吐單抗、卡妥索單抗、德瓦魯單抗、依帕珠單抗、依託珠單抗、英妥木單抗(inteTumumab)、伊匹單抗、伊沙妥昔單抗、蘭洛珠單抗、納武單抗、奧卡拉珠單抗、奧拉單抗、帕博利珠單抗、皮地利珠單抗、替西木單抗、薩摩利珠單抗、曲美木單抗、BMS-936559。

【0179】 在某些實施例中，一或多種額外免疫治療劑包括AB122、AB154、AB680、AB928、BMS202、BMS-813160、BMS-986016、BMS-986205、BMS-

第 34 頁，共 182 頁(發明說明書)

986207、CA-170、CA-327、EOS200271、埃帕卡斯特(epacadostat)、GDC-0919、LY3321367、1-甲基-D-色胺酸、MGA012、MK-7684、OMP-313M32、PF-06840003、REGN2810、SHR-1210或TSR-022。

【0180】在某些實施例中，一或多種額外化學治療劑包括阿特珠單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、伊匹單抗、納武單抗、帕博利珠單抗或皮地利珠單抗。

【0181】在某些實施例中，一或多種額外治療劑包括羥基脲。

【0182】於其他實施例中，方法進一步包含施用一或多種非化學癌症處置方法，例如放射療法、外科手術、熱消融、聚焦式超音波療法、冷凍療法或其組合。

【0183】如上所述，「有效量」意指任何足以達成所需生物效應之量。結合本案之教示，藉由選擇各種活性化合物及權重因數，例如藥物效價、相對生物利用度、病患體重、負面副作用嚴重程度及偏好給藥模式可規劃有效且不致對治療特定對象產生毒性之預防或治療處置計畫。任何特定應用之有效量可能依據待處置疾病或症狀、實際所用之本發明化合物、對象體型或疾病或症狀之嚴重程度等因素而異。熟悉此技藝人士可憑藉經驗決定本發明特定化合物及/或其他治療劑之有效量，無需過度實驗。通常以使用最大劑量為佳，亦即依據醫療判斷之最高安全劑量。每日可多次給藥以達到適當之全身化合物濃度。適當全身濃度之判定方式可為，例如，測量病患之尖峰或持續血漿中藥物濃度。「劑數」及「劑量」在此為可互換之使用。

【0184】一般而言，所述活性化合物用於人類對象之每日口服劑量為約每日0.0001毫克/公斤、每日0.001毫克/公斤或每日0.01毫克/公斤至約每日100毫克/

公斤或每日1000毫克/公斤。以0.5至50毫克/公斤之口服劑量，每日給藥一或多次，應可預期達成產生所需效果。依據給藥模式，可將劑量適當調整為足以達成或維持所需局部或全身療效之藥物濃度。例如，每日靜脈給藥劑量應低一至多個數量級。若於此等劑量下，處置對象之反應不足，可在病患容忍範圍內採用更高劑量(或透過其他更為局部化之給藥途徑給予有效較高劑量)。可利用每日多次給藥達成化合物在體內之適當濃度。化合物之給藥頻率可為每週一次、每週數次(例如每隔一日)、每日一次或每日多次，取決於給藥模式、所處置之具體適應症及開藥醫師判斷等等因素。

【0185】 於一實施例中，本發明化合物之靜脈內給藥可通常為自0.1毫克/公斤/日至100毫克/公斤/日。

【0186】 熟悉此技藝人士應能夠判定化合物對於特定用途之有效劑量及給藥模式。初步可藉由體外活性及代謝試驗估計有效劑量。例如，化合物用於動物之初始劑量可配置為使代謝物活性化合物之循環血液或血漿濃度等於或大於該化合物之在體外試驗中達成半抑制率 IC_{50} 時所測得之濃度。熟悉此技藝人士應能夠考量特定化合物經由所選給藥途徑之生物利用度，據以計算達成所需血液或血漿濃度之劑量。化合物之初始劑量亦可參考活體內資料進行估算，例如動物模型。對於任何在此所述之化合物，其初始之治療上有效量均可利用動物模型判定。參考人類資料，亦可針對已經於人體中測試之本發明化合物以及已知具有類似藥物活性之化合物(例如其他相關活性作用劑)設定治療上有效劑量。非腸胃給藥可能需要較高劑量。使用劑量可依據相對生物利用度及所施用化合物之藥物

效價進行調整。以如同本技藝中所習知之方式，基於上述方法及其他方法調整劑量，以達成最大效率，應屬一般技術能力人員之能力範圍。

【0187】 本發明製劑可加入藥學上可接受之溶液後施用，所述溶液一般係包含藥學上可接受之濃度之鹽、緩衝劑、防腐劑、相容載體、佐藥及其他隨選治療成分。

【0188】 包含本發明化合物之藥物組成物可經由習知之混合、溶解、成粒、包衣水磨(dragee-making levigating)、乳化、包囊、包埋或凍乾程序製造。可使用一或多種生理上可接受之載體、稀釋劑、賦形劑或有助於將化合物處理為藥學上可用製劑之輔助劑，透過習知方式配製成組成物。

【0189】 用於治療時，可將有效量之本發明化合物經由可將本發明化合物遞送至所需表面之模式，施用於治療對象。本發明之醫藥組成物可透過具相關技藝人士所知之任何方式施用。給藥途徑包括但不限於口服、口頰、鼻腔、直腸、陰道、眼部、局部、靜脈內、肌肉內、腹腔內、皮下、皮膚藥貼、直接注射(例如注入膿瘡)、黏膜、吸入及吹入。

【0190】 用於口服給藥之化合物(亦即本發明化合物及其他治療劑)可藉由將活性化合物與此技藝中習知之藥學上可接受載體結合而形成。此等載體使本發明化合物可製成藥錠、藥丸、糖衣錠、口含錠、膠囊，藥水、膠體、糖漿、漿體、懸浮液及類似物，供治療對象經口服攝取。口服藥物製劑之形態可為固態賦形劑，將所得混合物研磨，處理細粒狀混合物，並於視需要添加適合之輔助劑後，取得藥錠或糖衣錠核心。尤其適合之賦形劑為黏合劑、填料、潤滑劑、崩散劑及濕潤劑。適合之填料包括糖，例如乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；纖維素製劑，

例如，玉米澱粉、小麥澱粉、稻米澱粉、洋芋澱粉、明膠、黃芪膠、甲基纖維素、經基丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。若有需要，可加入崩散劑(disintegrating agents)，例如交聯聚乙烯吡咯烷酮、石花菜或海藻酸或其鹽，例如海藻酸鈉。口服製劑亦可隨選採用鹽水或緩衝液配置，例如，EDTA，用以中和內部酸性條件，或可直接施用，不透過任何載體。

【0191】 上述成分之口服劑型尤為本發明所設想者。成分可經化學改質，俾使衍生物之口服投藥具有效果。一般而言，本發明所稱之化學改質係指至少一基元附加至成分分子本身，其中所述基元允許(a)酸水解之抑制；以及(b)自胃或腸攝入血流。提高成分之整體穩定性並增加體內循環時間亦為所欲。此等基元之範例包括：聚乙二醇、乙二醇與丙二醇之共聚物、羧甲基纖維素、右旋糖酐、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮及聚脯胺酸。其他可用聚合物為聚-1,3-二氧雜環戊烷及聚-1,3,6-三氧雜環辛烷。較適合藥物使用者，如上所述，為聚乙二醇基元。

【0192】 成分(或衍生物)釋出之位置可為胃、小腸(十二指腸、空腸或迴腸)或大腸。熟悉此技藝人士可知不會溶解於胃內，而是在十二指腸或在腸中他處釋出材料之製劑。較佳者，釋出可避免胃部環境之有害影響，其作用方式可為保護本發明化合物(或衍生物)，或為使生物活性材料在通過胃部以後釋出，例如在腸中釋出。

【0193】 為確保藥物不受胃部影響，必須設置至少pH 5.0無法穿透之覆膜。實例可用為腸內覆膜之常見惰性成分為乙酸苯三酸纖維素(CAT)、鄰苯二甲酸羥丙甲纖維素(HPMCP)、HPMCP 50、HPMCP 55、聚醋酸乙烯鄰苯二甲酸酯(PVAP)、

優特奇(Eudragit)L30D、安奎特克(Aquateric)、苯二甲酸醋酸纖維素 (CAP)、優特奇L、優特奇S及蟲膠。此等覆膜可用為混合薄膜。

【0194】 覆膜或覆膜混合物亦可用於並非防範胃部影響之藥錠，包括糖覆膜，或使藥錠易於吞嚥之覆膜。膠囊可包含用於投遞乾性治療劑(例如粉末)之硬殼(例如明膠)；若用於液體型態之藥物，可採用明膠殼體。膠囊殼體材料可為黏稠澱粉或其他可食用紙。對於藥丸、口含錠、模製錠或研製錠，可使用濕塊化技術。

【0195】 治療成分可以約1毫米細粒或顆粒型態包含於製劑中。用於膠囊給藥之材料製劑亦可為粉末、經輕微壓縮之藥料或甚至是藥錠。治療成分可經壓縮製備。

【0196】 製劑中亦可加入著色劑及矯味劑(flavoring agents)。例如，本發明化合物(或衍生物)可於形成後(例如經由脂質體或微晶球膠囊)再摻入可食產品中，例如含有著色劑及矯味劑之冷飲。

【0197】 可使用惰性材料稀釋治療成分或對其增量。此等稀釋劑可包括碳水化合物，特別是甘露醇、乳糖、無水乳糖、纖維素、蔗糖、改質右旋糖酐及澱粉。亦可用為填料之特定無機鹽包括三磷酸鈣、碳酸鎂及氯化鈉。可經商業管道購得之稀釋劑包括Fast-Flo、Emdex、STA-Rx 1500、磷酸氫鈣(Emcompress)及微晶纖維素(Avicell)。

【0198】 可於治療製劑中加入崩散劑而形成固態劑型。用為崩散劑之材料，包括但不限於澱粉，包括商用澱粉基崩散劑、立崩散(Explotab)。羧甲基澱粉鈉、安伯萊特(Amberlite)、羧甲基纖維素鈉、超支鏈澱粉、海藻酸鈉、明膠、橙皮、

酸羧甲基纖維素、天然海綿及膨潤土皆可使用。另一種形式之崩散劑為不可溶陽離子交換樹脂。可用為崩散劑及黏合劑之膠粉包括例如石花菜、梧桐膠或西黃蓍膠等膠粉。海藻酸及其鈉鹽亦為可用之崩散劑。

【0199】 可使用黏合劑將治療劑結合在一起以形成硬質藥錠，所述黏合劑包括取自天然產物之材料，例如阿拉伯膠、西黃蓍膠、澱粉及明膠。其他可用材料包括甲基纖維素(MC)、乙基纖維素(EC)及羧甲基纖維素(CMC)。聚乙烯吡咯烷酮(PVP)及羥丙甲基纖維素(HPMC)皆可用於酒精溶液中以使治療成分形成粒狀。

【0200】 治療藥劑中可含有抗摩擦劑(anti-frictional agent)，以防製劑過程中發生沾黏。潤滑劑可用為治療成分與模壁間之隔離層，其可包括但不限於；硬脂酸，包括其鎂鹽及鈣鹽、聚四氟乙烯(PTFE)、液體石蠟、蔬菜油及蠟。亦可使用可溶潤滑劑，例如十二烷基硫酸鈉、十二烷基硫酸鎂、各種分子量之聚乙二醇、卡波蠟(Carbowax)4000及6000。

【0201】 可加入有助於改善藥物在製劑過程中流動特性並在壓縮時促進重新排列之助流劑。助流劑可包括澱粉、滑石粉、高溫煅燒二氧化矽及水化矽鋁酸塩(hydrated silico-aluminate)。

【0202】 為幫助治療成分溶解於水性環境，可添加介面活性劑為濕潤劑。所述介面活性劑可包括例如十二烷基硫酸鈉、二辛基磺琥珀酸鈉及二辛基硫酸鈉等離子型清潔劑。若使用陽離子清潔劑，其可包括苯扎氯銨及苄索氯銨。可於製劑做為介面活性劑之可能非離子清潔劑劑包括聚桂醇400、聚氧乙烯40硬脂酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油10、50及60、單硬脂酸甘油酯、聚山梨醇酯40、60、65

及80、蔗糖脂肪酸酯、甲基纖維素及羧甲基纖維素。此等介面活性劑可單獨存在於本發明化合物或衍生物之製劑中，或以不同比例混合。

【0203】 可口服之藥用製劑包括以明膠製成之推入配合型膠囊，及以明膠及塑化劑製成之軟質密封膠囊，所述塑化劑例如可為丙三醇或山梨醇。推入配合型膠囊可包含活性成分與填充劑例如乳糖的混合物，黏合劑例如澱粉及/或潤滑劑，例如滑石粉或硬脂酸鎂，並隨選使用穩定劑。於軟質膠囊中，活性化合物可溶解或懸浮於適合液體中，例如脂肪油、液態石蠟或液態聚乙二醇。亦可添加穩定劑。亦可使用為口服給藥所配製之微晶球。此類微晶球已於此記憶中充分定義。所有口服製劑應為適合於其給藥方式之劑量。

【0204】 口服液體製劑之形式可為，例如，酏劑、溶液、糖漿或懸浮液，或可為乾性型態，於使用前才與水或其他適合媒介物組合。此等液體製劑可經由習知方式，使用藥學上可接受之添加物例如懸浮劑(例如山梨醇糖漿、纖維素衍生物或氫化食用脂肪)；乳化劑(例如卵磷脂或阿拉伯膠)；非水載體(例如杏仁油、油性酯、乙醇或分餾蔬菜油)；及防腐劑(例如對羥基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸)製備。製劑亦可視需要包含緩衝鹽、防腐劑、矯味劑、著色劑及甜味劑。

【0205】 若有需要，可將醫藥組成物裝設於包裝或出藥裝置內，使所述包裝或出藥裝置包含一或多個包含化合物之單元藥劑形式。包裝可包含金屬或塑膠箔片，例如膜泡包裝。包裝或出藥裝置上可提供服藥指示。

【0206】 用於口頰給藥時，組成物之形式可為以習知方式形成之藥錠或口含錠。

【0207】 用於局部給藥時，化合物可製成為溶液、膠體、軟膏、乳霜、懸浮液等等，為此技藝中所知者。全身用製劑包括透過注射，例如皮下、靜脈內、肌肉內、腦脊髓膜內或腹膜內注射等方式給藥者，以及透過皮膚滲透、透黏膜口服或肺部給藥者。

【0208】 用於吸入給藥時，依據本發明使用之化合物可透過加壓包裝或噴霧器，搭配適合之推進氣體，以浮質噴劑之形式提供。所述氣體例如為二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合氣體。若為加壓浮質，可透過閥件投遞固定之藥量，藉此決定單位劑量。以例如明膠等材料製成之膠囊及吸入或吹入藥包，其配製可為包含化合物與適合粉狀基質(例如乳糖或澱粉)之混合粉末。

【0209】 本發明化合物(或其衍生物)亦可採用肺部給藥。本發明化合物(或衍生物)於吸入時提供至哺乳動物肺部，而後穿過肺上皮內襯進入血流。

【0210】 本發明之實務使用可透過多種專為肺部給藥所設計之機械裝置，包括但不限於噴霧器、定量吸入器及粉末吸入器，均為精於此技藝人士所熟知者。

【0211】 適合本發明使用之可商購裝置例如是美國密蘇里州聖路易斯Mallinckrodt公司所製造之Ultravent 噴霧器、美國科羅拉多州恩格爾伍德Marquest醫療產品公司所製造之Acorn II 噴霧器、美國北卡羅萊納州研究三角園區Glaxo公司所製造之Ventolin定量吸入器以及美國麻塞諸塞州貝爾福特Fisons公司所製造之Spinhaler粉末吸入器。

【0212】 所有此等裝置皆需要使用適合分發本發明化合物(或衍生物)之製劑。通常，不同裝置類型系搭配專屬製劑型態，且除一般可用於治療之稀釋劑、

佐藥及/或載體之外，並可使用適當推進材料。亦可使用脂質體、微膠囊或微晶球、內包錯合物或其他載體類型。經化學改質之本發明化合物亦可依據化學改質類型或所用裝置類型而製備為不同製劑。

【0213】適合搭配噴射或超音波類型噴霧器使用之製劑通常是將本發明化合物(或衍生物)溶解於水中，達成每毫升溶液中約0.1至 25毫克生物活性化合物之濃度。製劑亦可包括緩衝劑及簡單糖(例如使本發明化合物穩定並調節滲透壓)。噴霧器製劑亦可包含介面活性劑，以降低或預防在形成氣溶膠(aerosol)時，因溶液原子化而使本發明化合物發生表面聚集。

【0214】用於定量吸入器裝置之製劑通常係以具有本發明化合物(或衍生物)之細裂粉末在介面活性劑之輔助下懸浮於推進劑中。推進劑可為任何常用於此目的之材料，例如氯氟烴、氫氟碳化合物、氫氟烴或烴，包括三氯氟甲烷、二氯二氟甲烷、二氯四氟醇及1,1,1,2-四氟乙烷，或其組合。適合之介面活性劑包括失水山梨醇三油酸酯及大豆卵磷脂。油酸亦為可用之介面活性劑。

【0215】從粉末吸入裝置給出之製劑包含細裂乾粉，其中除本發明化合物(或衍生物)之外，亦可包括例如乳糖、山梨醇、蔗糖或甘露醇等體積膨脹劑，其用量應有助於使粉末自裝置散出，例如，佔製劑之50至 90%重量比。本發明化合物(或衍生物)宜製作成平均粒徑小於10微米(μm)之微粒，而以最能夠有效深入於肺部之0.5至5微米為最佳。

【0216】本發明之醫藥組成物亦可用於鼻腔給藥。鼻腔給藥可使本發明醫藥組成物在將治療成分施用於鼻部後直接進入血流，無需讓藥物沉澱於肺部。用於鼻腔給藥之製劑包括具有右旋糖酐或環右旋糖酐者。

【0217】適用於鼻腔給藥之裝置為附有定量噴霧器之硬瓶。於一實施例中，係將給出固定劑量之方式為將本發明醫藥組成物溶液吸入具有設定容量之腔室，此腔室之孔洞大小可使腔室內之氣溶膠製劑受到壓縮時形成噴霧，而以氣霧形式噴出。腔室經擠壓即可提供本發明之醫藥組成物。於一特定實施例中，所述腔室具有活塞裝置。此類裝置可經商業管道購得。

【0218】或者，亦可使用塑膠擠壓瓶，於其受擠壓時，瓶身上之孔洞或開口可使氣溶膠製劑形成氣霧而噴出。所述開口通常設於瓶頂，而瓶頂通常為部分錐形，方便置入鼻通道，以確保浮質製劑給藥之效率。較佳者，鼻腔吸入器可提供定量之浮質製劑，施予經測量之藥量。

【0219】當欲用於全身給藥時，化合物可製成非腸胃給藥之注射劑，例如透過一次全劑量注射或持續輸液方式給藥。注射用製劑可為單位劑型，例如，裝入安瓿或多劑容器，並添加防腐劑。組成物可之形式可為以油性或水性載體製作之無菌懸浮液、溶液或乳狀液，且可包含例如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑等配置劑。

【0220】非腸胃給藥之製劑包括可溶性活性化合物水溶液。此外，活性化合物之懸浮液可製備成適當之油性注射懸浮液。適合之親油溶劑或載體包括脂肪油，例如芝麻油或合成脂肪酸酯，例如油酸乙酯或三酸甘油酯或脂質體(liposomes)。水性注射懸浮液可包含能夠增加懸浮液黏性之物質，例如羧甲基纖維素鈉、山梨醇或右旋糖酐(dextran)。懸浮液亦可隨選包含適合之穩定劑或用於增加化合物可溶性之作用劑，以利製作高度濃縮溶液。

【0221】 或者，活性化合物可為粉末形式，於使用前與適當載體結合，例如，滅菌無熱原水、緩衝液、葡萄糖溶液。為此，活性化合物之乾燥可使用任何已知技術，例如凍乾，並於使用前恢復原狀。

【0222】 化合物亦可製成直腸或陰道用藥，例如栓劑或滯留灌腸劑，其可包含例如可可脂或其他甘油酯等習知栓劑基劑。

【0223】 透黏膜給藥製劑應使用適合於待穿透屏障之滲透劑。此類滲透劑為本技藝中所週知。

【0224】 用於眼部給藥時，化合物可製成溶液、乳狀液、懸浮液等等適合施用於眼部之藥劑。本技藝中已有多種適合將化合物施用於眼部之載體。

【0225】 除上述製劑以外，亦可將化合物製成持續性注射液，經由例如植入或肌肉內注射等方式給藥，以達持續投藥之效。此類長效作用藥劑可使用適合之聚合材料或疏水材料(例如以可接受之油所調製而成之乳狀液)或離子交換樹脂，或略溶衍生物，例如 略溶鹽。或者，可採用製成為黏盤或貼片之皮膚藥貼投藥系統，其可緩慢釋放化合物，以供經皮吸收。為此，可使用經皮促進劑以促進化合物之皮膚藥貼滲透。

【0226】 所述醫藥組成物亦可包含適合之固相或凝膠相載體或賦形劑。此等載體或賦形劑之範例包括但不限於碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖、澱粉、纖維素衍生物、明膠及聚合物，例如聚乙二醇。

【0227】 適合之液體或固體藥物製備形式為，例如，吸入用水溶液或鹽水溶液、微膠囊化、螺旋包埋、塗覆於精微金粒、包藏於脂質體中、霧化、浮質、用於植入皮膚之顆粒或凝乾於銳利物體上以便刮入皮膚。醫藥組成物亦包括細

粒、粉末、藥片、膜衣錠、(微)膠囊、栓劑、糖漿、乳狀液、懸浮液、乳霜、滴劑或可使活性化合物延釋之製劑，其中加入之賦形劑及添加物及/或例如崩散劑、黏合劑、覆膜劑、膨脹劑、潤滑劑、矯味劑、甜味劑或溶解化劑等輔助劑為慣常使用者，如上所述。本發明之醫藥組成物適合用於多種投藥系統。有關投藥方法之簡要探討，請見Langer R, *Science* 249:1527-33 (1990)，其內容經參照合併於此。

【0228】 本發明化合物及隨選之其他治療成分可為以其本身(單純)施用或為藥學上可接受之鹽。當為要用時，所述鹽應為藥理上可接受者，然依據慣例，可利用非藥學上可接受之鹽製備其藥學上可接受之鹽。所述之鹽包括但不限於自以下酸類所製成者：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、馬來酸、乙酸、水楊酸、對甲苯磺酸、酒石酸、檸檬酸、甲烷磺酸、甲酸、丙二酸、琥珀酸、萘-2-磺酸及苯磺酸。此等鹽類並可製成鹼金屬或鹼金屬，例如羧酸基團之鈉、鉀或鈣鹽。通常，此等鹽類較相應之游離酸及鹼更可溶於水溶液中，但亦可能形成可溶性低於相應游離酸及鹼之鹽類。

【0229】 或者，化合物可製成為其本身之醫藥組成物，或製成為水合物、溶劑化物或N氧化物。

【0230】 適合之緩衝劑包括：乙酸及鹽(1-2% w/v)；檸檬酸及鹽(1-3% w/v)；硼酸及鹽(0.5-2.5% w/v)；及磷酸及鹽(0.8-2% w/v)。適合之防腐劑包括羥基氯苯銨(0.003-0.03% w/v)；氯丁醇(0.3-0.9% w/v)；對羥基苯甲酸酯(0.01-0.25% w/v)及硫柳汞(0.004-0.02% w/v)。

【0231】 本發明之藥物組成物係於藥學上可接受之載體中包含有效量之本發明化合物及隨選治療劑。「藥學上可接受之載體」意指一或多種適合用於對人類或其他脊椎動物給藥之相容固態或液態填料、稀釋劑或包囊物質。「載體」意指用以與有效成分結合以利施用之天然或合成有機或無機成分。醫藥組成物之成分亦可與本發明化合物摻合，且彼此摻合，其摻合方式應不致產生實質削弱所需藥效之互相作用。

【0232】 治療劑，特別包括但不限於本發明化合物，可為顆粒型態。在此所稱之顆粒意指奈米顆粒或微顆粒(或有時為較大顆粒)，其可組成本發明化合物或在此所述其他治療劑之整體或部分者。所述顆粒可以治療劑為核心，外受覆膜環繞，所述覆膜包括但不限於腸內覆膜。治療劑亦可分散於顆粒中。治療劑亦可為顆粒所吸收。顆粒可為任何級數釋藥動力，包括零級釋藥、一級釋藥、二級釋藥、遲釋、緩釋、速釋及其任何組合等等。除治療劑外，顆粒尚可包括任何醫藥領域慣常使用之材料，包括但不限於可侵蝕、不可侵蝕、生物可分解或非生物可分解材料或其組合。顆粒可為將本發明化合物包含於溶液或半固態中之微膠囊。顆粒實際上可為任何形狀。

【0233】 非生物可分解及生物可分解聚合材料皆可用於製造治療劑投藥顆粒。此類聚合物可為天然或合成聚合物，其選擇係基於所需釋藥時間長度而定。可用聚合物包括聚玻尿酸、酪蛋白、明膠、麩質、聚酞、聚丙烯酸、海藻酸鹽、幾丁聚醣、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸乙酯、聚甲基丙烯酸丁基酯、聚甲基丙烯酸異丁基酯、聚甲基丙烯酸己酯、聚甲基丙烯酸異癸酯、聚甲基丙烯酸十

二酯、聚甲基丙烯酸苯酯、聚甲基丙烯酸酯、聚異丙基丙烯酸酯、聚異丁基丙烯酸酯及聚丙烯酸十八酯。

【0234】治療劑可包含於控釋系統中。「控釋」意指任何以受控方式自製劑中釋出藥物之含藥製劑。此意指速釋以及非速釋製劑，而非速釋製劑包括但不限於緩釋及遲釋製劑。「緩釋」依據習知概念係指於一段延長時間內逐步釋出藥劑之藥物製劑，且較佳但非必要者，其可導致實質固定之血液中藥物濃度維持一段延長時間。「遲釋」依據習知概念係指製劑給藥與藥物自其釋出之間存有一段時間延遲之製劑。「遲釋」可能涉及於一段延長時間內逐步釋出藥劑或否，因此可為「緩釋」或否。

【0235】長期緩釋植入物尤其適用於慢性病症之處置。本文中所稱之「長期」釋藥，意指植入物可於至少7天，且較佳者為30-60天，之時期內，提供有效成分之具療效濃度。長期緩釋植入物為精於此技藝人士所熟知，且包括部分上述釋藥系統。

【0236】熟悉相關技藝之人士應知，經由閱讀本發明在此提出之說明，參照具有通常技術人士所知之資訊，可輕易對於在此所述組成物及方法之其他適當修改及調適，而不脫離本發明或其任何實施例之範疇。

【0237】本發明之方法

【0238】本發明之另一態樣為一種治療哮喘之方法，其係包含對需要此方法之對象施用治療上有效量之本發明化合物，例如，式(I)之化合物。

【0239】 於另一態樣中，本發明提供一種用以抑制細胞中精胺酸酶1、精胺酸酶2或其組合之方法，其係包含使細胞與至少一依據本發明之化合物接觸，例如，式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽。

【0240】 於另一態樣中，本發明提供一種用以治療或預防與精胺酸酶1、精胺酸酶2或其組合表達或活性有關之疾病或症狀之方法，其係包含對需要此方法之對象施用治療上有效量之至少一依據本發明之化合物，例如，式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽。

【0241】 於某些實施例中，所述疾病或症狀係由以下項目構成之群組選出：心血管失調、肺失調、自體免疫失調、免疫失調、溶血性疾病、腸胃失調、性失調、感染、癌症及傷口癒合障礙。

【0242】 於某些實施例中，所述疾病或症狀為心血管失調係由以下項目構成之群組選出：全身性高血壓、肺動脈高血壓(PAH)、高海拔肺動脈高血壓、缺血再灌注(IR)傷害、心肌梗塞及動脈硬化。

【0243】 於某些實施例中，所述疾病或症狀為肺動脈高血壓(PAH)。

【0244】 於某些實施例中，所述疾病或症狀為心肌梗塞或動脈硬化。

【0245】 於某些實施例中，所述疾病或症狀為選自以下項目群組之肺失調：化學誘發肺纖維化、特發性肺纖維化、囊腫性纖維化、慢性阻塞性肺部疾病(COPD)及哮喘。

【0246】 於某些實施例中，所述疾病或症狀為一自體免疫失調，係由以下項目構成之群組選出：腦脊髓炎，多發性硬化、抗磷脂質症候群1、自體免疫溶

血性貧血、慢性脫髓鞘多發性神經病變、疱疹性皮膚炎、皮肌炎、重肌無力症、天皰瘡、類風濕性關節炎、僵體症候群、第一型糖尿病、僵直性脊椎炎、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、陣發性寒冷血紅素尿、嚴重原發性自體免疫溶血性貧血及古巴斯捷氏症候群。

【0247】 於某些實施例中，所述疾病或症狀為選自以下群組之免疫失調：骨髓衍生抑制細胞(MDSC)介導 T細胞功能缺陷、人類免疫缺乏病毒(HIV)感染、自體免疫腦脊髓炎及ABO錯配輸血反應。

【0248】 於某些實施例中，所述疾病或症狀為由骨髓衍生抑制細胞(MDSC)介導之T細胞功能缺陷。

【0249】 於某些實施例中，所述疾病或症狀為一溶血性疾病，係由以下項目構成之群組選出：鎌狀細胞疾病、地中海貧血、遺傳性球形紅血球症、口型紅血球症、微血管病變溶血性貧血、丙酮酸激酶缺乏症、感染誘發貧血、心肺分流、機械性瓣膜誘發貧血及化學藥物誘發貧血。

【0250】 於某些實施例中，所述疾病或症狀為鎌狀細胞疾病。

【0251】 於某些實施例中，所述疾病或症狀為選自以下群組之腸胃失調：胃腸道運動性失調、胃癌症、發炎性大腸疾病、克隆氏症、潰瘍性結腸炎及胃潰瘍。

【0252】 於某些實施例中，所述疾病或症狀為選自以下群組之性失調：佩洛尼氏症及勃起功能障礙。

【0253】 於某些實施例中，所述疾病或症狀為選自以下群組之缺血再灌流(IR)傷害：肝IR、腎IR及心肌 IR。

【0254】 於某些實施例中，所述疾病或症狀為選自以下群組之癌症：食道、胃、結腸、卵巢、乳房、胰臟、頭頸、膀胱及肺癌(包括鱗狀及非小細胞肺癌)、腎臟細胞癌、前列腺上皮細胞癌、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤、間皮瘤及黑色素瘤、B 細胞、T細胞及NK細胞淋巴瘤、急性及慢性骨髓淋巴白血病。

【0255】 於某些實施例中，癌係由以下項目構成之群組選出：胃(包括但不限於胃或胃食道交界癌)、大腸直腸癌、胰臟癌、肝癌、乳癌、肺癌(包括但不限於非小細胞肺癌)、腎臟細胞上皮細胞癌、前列腺上皮細胞癌、多發性骨髓瘤、急性及慢性白血病、T細胞、B 細胞及NK 細胞淋巴瘤、腦瘤(包括但不限於神經母細胞瘤、神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤)、頭頸鱗狀細胞癌及黑色素瘤。

【0256】 於某些實施例中，所述疾病或症狀係由以下項目構成之群組選出：腎病發炎、乾癬、利什曼原蟲症、神經退化性疾病、傷口癒合、人類免疫缺乏病毒(HIV)感染、B型肝炎病毒(HBV)感染、幽門螺旋桿菌感染、纖維化疾病、關節炎、念珠菌症、牙周病、癰瘤、扁桃腺疾病、非洲睡眠病及查加斯氏症。

【0257】 於某些實施例中，所述疾病或症狀為選自以下群組之傷口癒合失調：受感染及未受感染之傷口癒合。

【0258】 於某些實施例中，對象為選自以下群組之哺乳動物：人、狗、貓、馬、牛、豬、綿羊、山羊、猿及嚙齒動物。

【0259】 於某些實施例中，所述處置方法進一步包含於本發明至少一化合物(例如式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽)之給藥前、中或後，對該病患施以治療上有效量之抗病毒劑、化學治療劑(包括烷化防腫瘤劑、抗代謝劑、微管蛋白聚合抑制劑)、免疫抑制劑、放射、抗腫瘤疫苗、抗病毒疫苗、細胞激素療法、酪胺酸激酶抑制劑、免疫治療劑、包括檢查點抑制劑例如PD-1、PD-L1或CTLA-4抑制劑及IDO/TDO抑制劑、腺苷酸A2A受體拮抗劑、外核苷酸酶(CD73及CD39)抑制劑、影響介白素、細胞激素及趨化因子之作用劑、拓撲異構酶抑制劑、細胞毒性抗生素或標靶治療例如抗體、抗體藥物複合體、細胞免疫療法、奈米顆粒、放射療法。

【0260】 於某些實施例中，所述治療方法進一步包含向對象施用治療上有效量之抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA4 抗體。

【0261】 在某些實施例中，所述癌症為慢性淋巴球性白血病、急性淋巴性白血病、慢性髓源性白血病、急性髓源性白血病、腎上腺皮質上皮細胞癌、直腸癌、闌尾癌、非典型畸胎/類橫紋肌細胞瘤、基礎細胞上皮細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦瘤、腦及脊髓腫瘤、腦幹膠質細胞瘤、中樞神經系統非典型畸胎/類橫紋肌細胞瘤、中樞神經系統胚胎性瘤、乳癌、支氣管腫瘤、勃氏淋巴瘤、類癌腫瘤、不明原發部位上皮細胞癌、中樞神經系統癌、子宮頸癌、兒童癌症、脊囊瘤、慢性骨髓增生性疾病、結腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、乳管原位癌、胚胎性瘤、子宮內膜癌、成腦室管膜細胞瘤、室管膜瘤、食道癌、嗅神經母細胞瘤、尤文氏肉瘤、顱外胚細胞瘤、肝外型膽管癌、眼癌、骨骼纖維性組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、腸胃類癌腫瘤、胃腸道基質瘤、生殖細胞瘤、

顱外胚細胞瘤、性腺外生殖細胞瘤、卵巢生殖細胞瘤、妊娠滋養層細胞腫瘤、神經膠質瘤、髮樣細胞白血病、頭頸癌、心臟癌、肝細胞癌、組織細胞增殖症、蘭格罕細胞癌、霍奇金氏淋巴瘤、下咽癌、眼內黑色素瘤、胰島細胞腫瘤、卡波西氏肉瘤、腎癌、蘭格罕細胞組織球增生症、喉癌、唇部及口腔癌、乳小葉原位癌、淋巴瘤、AIDS相關淋巴瘤、巨球蛋白血症、男性乳癌、成髓細胞瘤、髓上皮瘤、默克細胞癌、惡性間皮瘤、轉移性鱗狀頸癌、NUT基因涉及中線道癌、口癌、多發性內分泌腫瘤症候群、漿細胞腫瘤、蕈狀肉芽腫、骨髓瘤、慢性骨髓增生性疾病、鼻腔癌、鼻竇癌、鼻咽癌、非霍奇金氏淋巴瘤、口部癌、口腔癌、唇癌、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、乳頭狀瘤病、副神經節瘤、鼻竇癌、鼻腔癌、para甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、嗜鉻細胞瘤、中間型松果體實質瘤、松果體母細胞瘤、垂體瘤、漿細胞腫瘤、胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、直腸癌、腎臟細胞癌、腎盂癌、輸尿管癌、過渡性細胞癌、視網膜胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、西紮利氏症候群、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞上皮細胞癌、無原發腫瘤之鱗狀頸癌、胃癌、天幕上原始神經外胚層腫瘤、睪丸癌、咽喉癌、胸腺瘤、胸腺上皮細胞癌、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管過渡性細胞癌、妊娠滋養層細胞腫瘤、不明原發部位癌、兒童罕見癌、尿道癌、子宮癌、子宮肉瘤、華氏巨球蛋白血症，或威爾姆氏腫瘤。

【0262】 用途

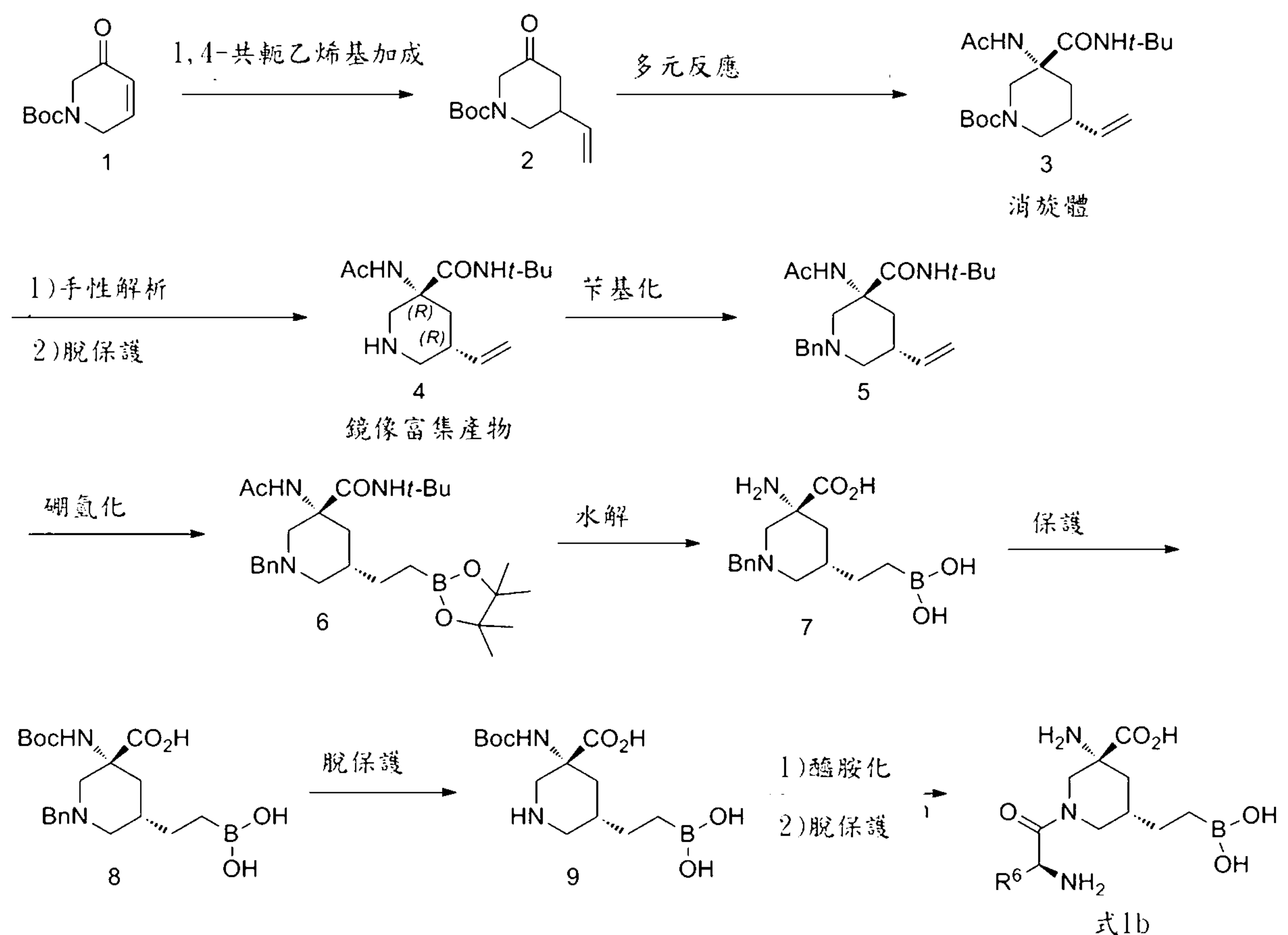
【0263】 於另一態樣中，本發明係有關將本發明化合物，例如式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，用於製造可治療或預防一種與精胺酸酶1、精胺酸酶2或其組合表達或活性有關之疾病或症狀之藥物。

【0264】 於另一態樣中，本發明係有關將本發明化合物，例如式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，用於在運輸過程中保護器官。

【0265】 製造方法

【0266】 式I化合物可經由不同方式以熟悉此技藝人士已知之方式製備。

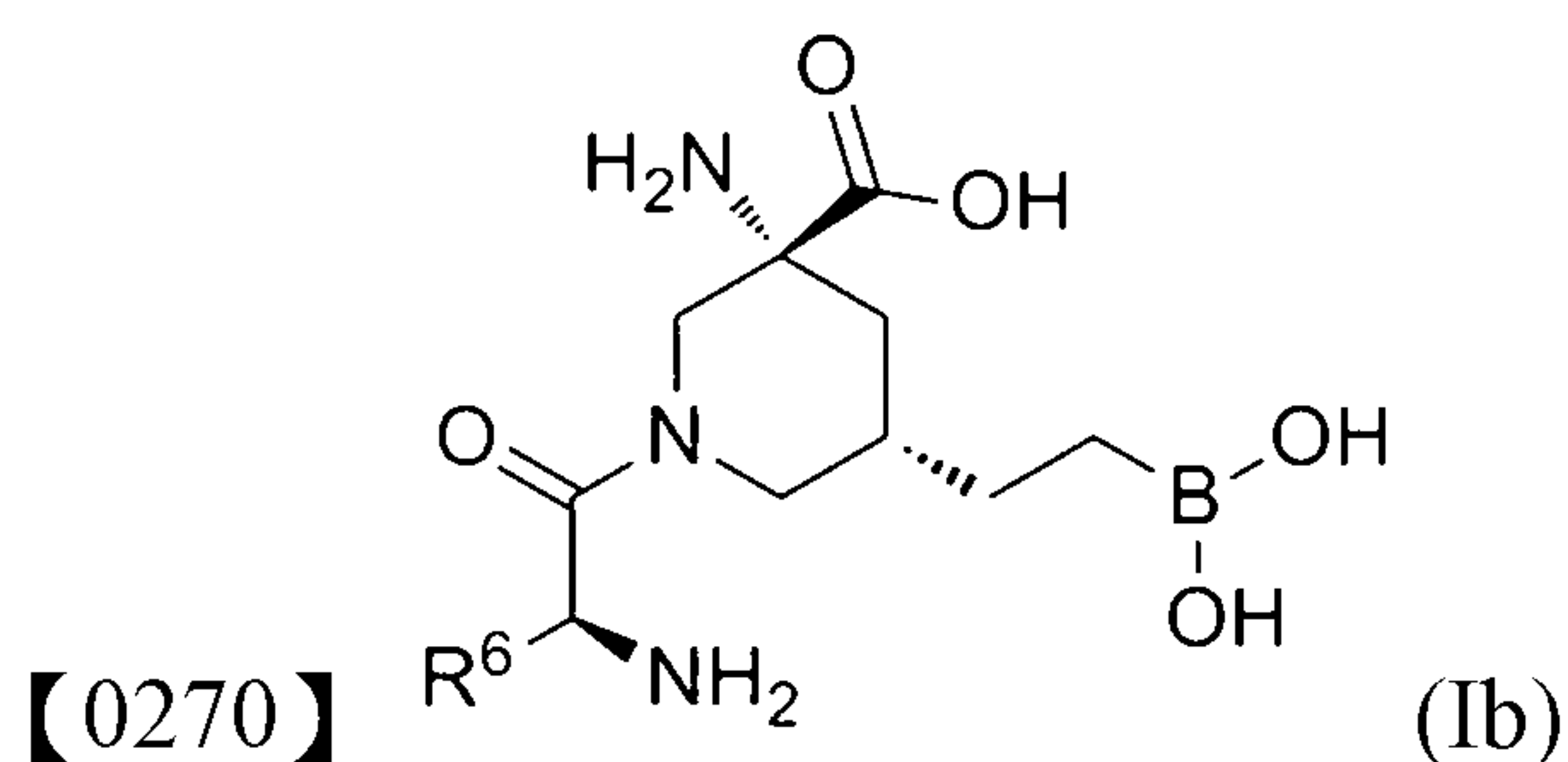
【0267】 本發明更關於用以製造式Ib化合物之第一方法，其係包含以下所示步驟：



【0268】 酮 1可商購取得或經由數種已知方法製得。可使用適當之乙烯基金屬親核體，例如乙烯基鋰試劑、乙烯基鎂試劑、乙烯基鋅試劑、乙烯基銅試劑或包括此等金屬混合物之試劑，將酮 1乙烯化以形成消旋哌啶酮 2。1,4-共軛乙烯基加成可利用適當之乙烯基硼酸、乙烯基硼酸鹽、乙烯基三氟硼酸鹽之金屬鹽或乙烯基烷氧基矽烷加以達成。所述加成亦可輔以路易斯酸或過渡金屬。溶劑可包括任何適於共軛加成者，例如但不限於二乙基醚、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、1,4-二噁烷。為硼烷及矽烷之加成，亦可使用衍生物為溶劑，包括醇、乙醇、異丙醇或其組合，可添加或不加三烷基胺或金屬氫氧化物等鹼性物質。而後哌啶酮 2可於多元反應轉型為消旋胺基酸衍生物 3。此處之多元反應可包括但不限於Ugi反應、Bucherer-Bergs反應、Strecker反應及其變化。溶劑可包括任何適用於此類反應者：甲醇、乙醇、異丙醇、三氟乙醇、水、乙腈、二氯甲烷、四氫呋喃及其混合物，且包括例如三乙胺或氫氧化銨等添加物。欲取得具有如同於化合物 3結構中之相對組態之單消旋非鏡像異構物，可在矽膠凝體上層析非鏡像異構混合物或自適當溶劑結晶。所述溶劑包括但不限於二氯甲烷、氯仿、己烷、戊烷、環己烷、庚烷、乙酸乙酯、二異丙基醚、二乙基醚、甲基叔丁基醚。而後可利用層析法，以手性固定相，將消旋胺基酸衍生物3解析為單一鏡像異構物。鏡像異構富集胺基酸衍生物可繼而於輕易可得條件(例如以TFA或鹽酸去除Boc)下脫保護，以提供鏡像富集哌啶 4為適當之鹽。爾後利用精於此技藝人士熟悉之已知方法，將哌啶 4苄基化，例如在還原胺化條件下使用苯甲醛，或以苄基鹵搭配鹼。可使用精於此技藝人士熟悉之已知方法達成硼氫化，例如 使用噸哪醇硼烷(pinacol borane)或雙(噸哪醇)二硼搭配適當催化劑，所述催化劑包括但不限於銥、銨、鈷、鐵、鎳、 $\text{BH}_3\text{-THF}$ $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ 且可包括如 NaOH 、 $t\text{-BuONa}$ 或三乙基硼氫化鈉等添

加物。使用精於此技藝人士熟悉之已知方法可將胺 6 水解成胺基酸 7，例如連同礦物酸(例如鹽酸或氫溴酸)加熱。可利用碳酸氫鈉水溶液、碳酸鈉或氫氧化鈉及溶解於適當溶劑(例如水、丙酮、乙腈、THF、1、4-二噁烷、異丙醇)中之二叔丁基二碳酸鹽(Boc_2O)對胺基酸 7 進行保護。隨後可於熟悉此技藝人士輕易可知之水解條件下(例如 $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{MeOH}$)，對叔丁氧羰基胺基酸 8 脫保護。再使用精於此技藝人士熟悉之已知方法完成 9 之醯胺化。其可包括但不限於使用適當之受保護胺基酸與已活化之羧基基團 (例如利用受保護之羥基琥珀醯亞胺酯或混合酐)。溶劑可包括任何適用於勝肽合成者，例如但不限於添加或未添加三級胺(例如三乙胺)之DMF、乙腈、THF、水、丙酮、1、4-二噁烷、二氯甲烷。羧基基團之活化亦可使用耦合試劑就地達成，所述耦合試劑包括但不限於DCC、EDCI、TBTU、HOBt、HATU。完全脫保護可提供式Ib所代表之精胺酸酶抑制劑。

【0269】 本發明更關於製造式Ib化合物之替代方法：



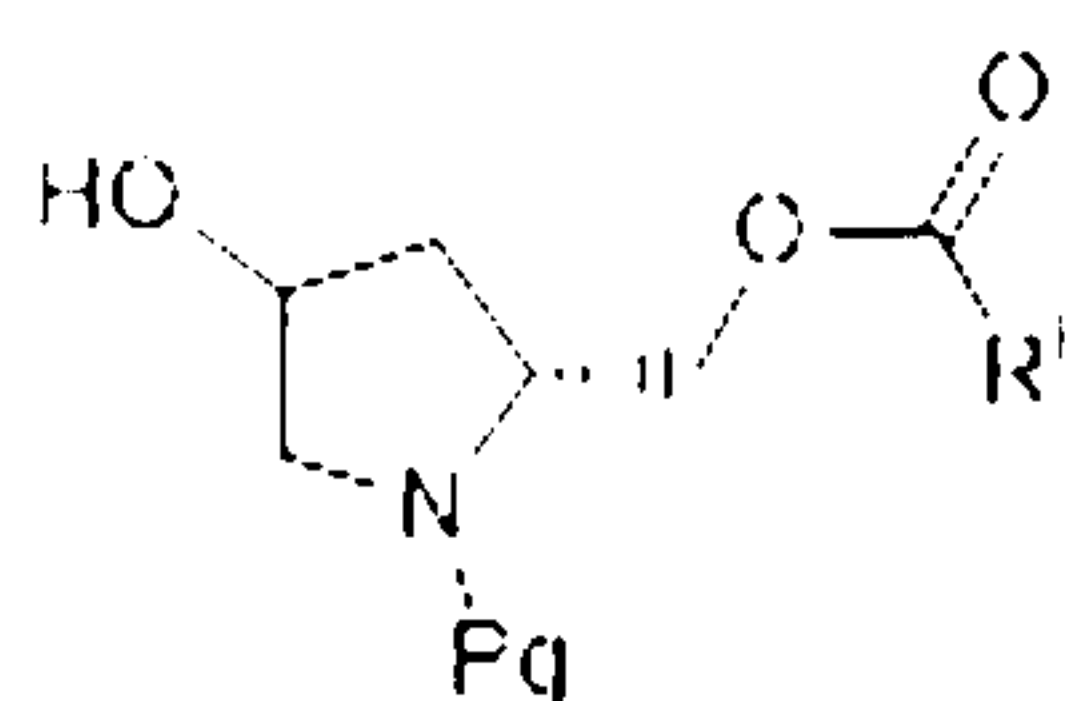
【0271】 或其前驅物，其中：

【0272】 R^6 係選自 Gly、Ala、Val、Ser、Phe、Lys、Thr、Met、Tyr、His、Asp、Glu、Asn、Gln、Cys、Sec、Ile、Leu、Arg、Orn、Cit、Trp；1-Me-Trp 及 Nva 之胺基酸側鏈；

【0273】 或其藥學上可接受之鹽；

【0274】 包含：

【0275】 還原下式之酯



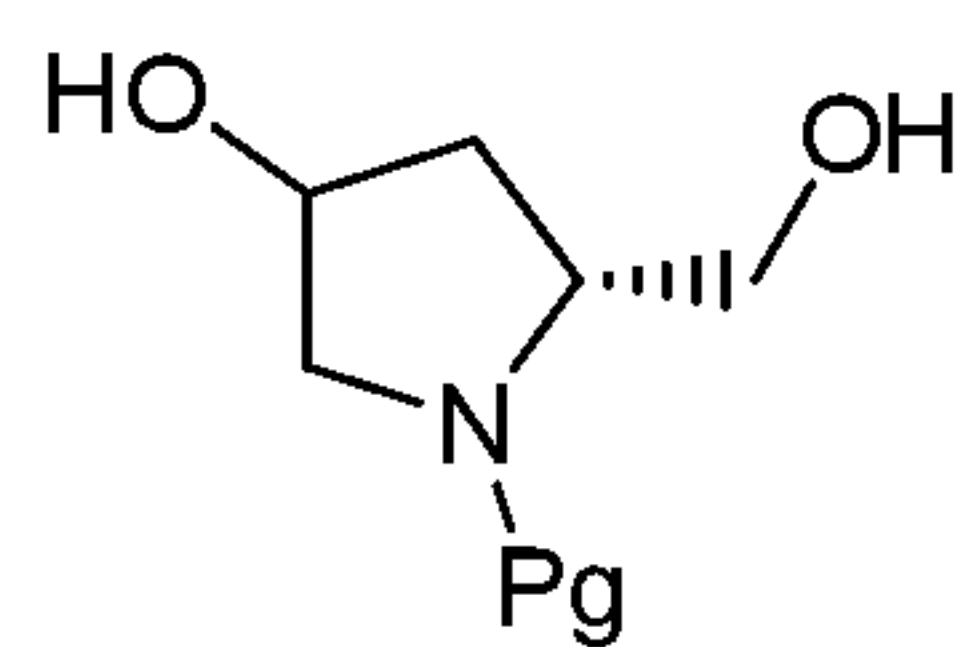
【0276】

【0277】 其中

【0278】 P_g 為以 1、2 或 3 個苯基團取代之甲基，其中各苯基團可選擇性以 1、2 或 3 個獨立選自鹵素、硝基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 烷基之基團所取代；

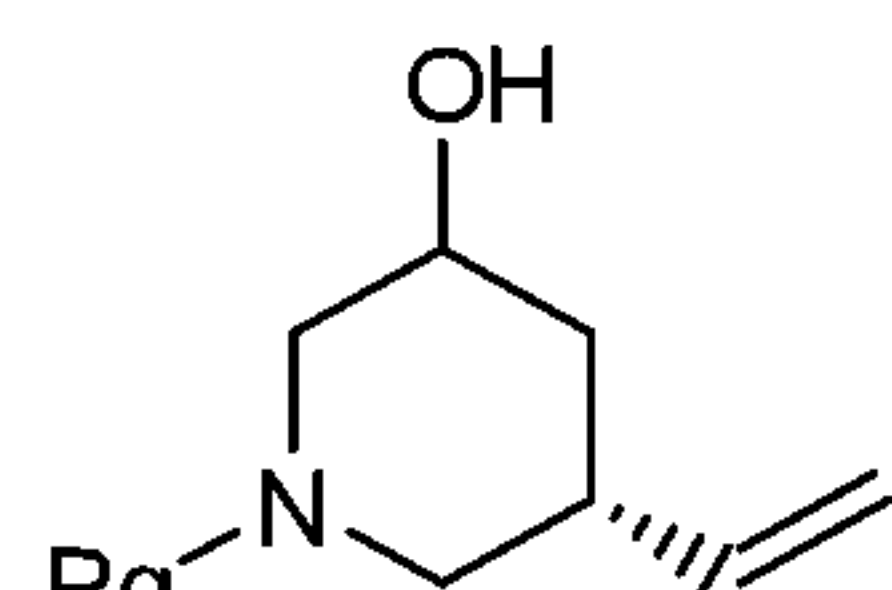
【0279】 R^E 為 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 環烷基(C_1 - C_6)烷基或以 1、2 或 3 個苯基團取代之甲基，其中各苯基團可選擇性以獨立選自鹵素、硝基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 烷基之 1、2 或 3 個基團所取代

【0280】 以生成下式之受保護羥基甲基吡咯啉：



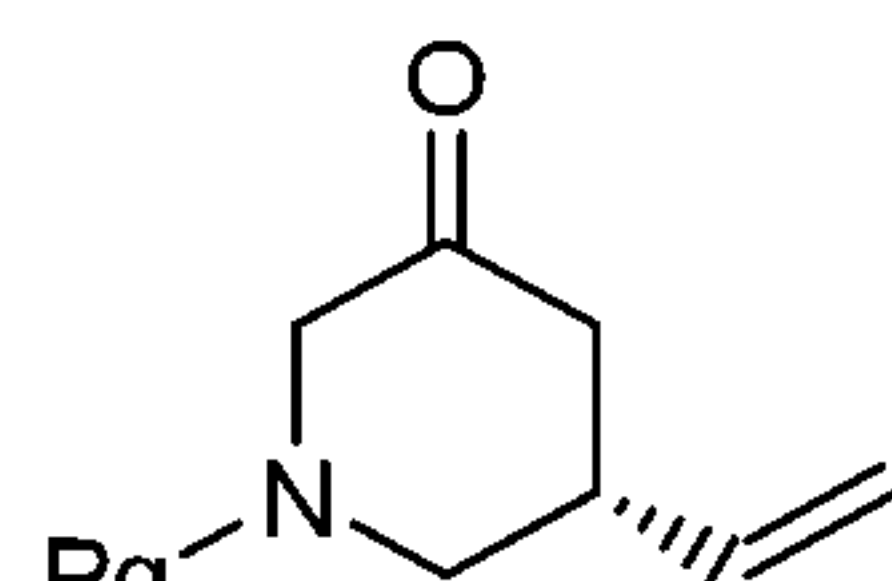
【0281】 ；而後

【0282】 使該受保護羥基甲基吡咯啉接觸擴環條件以產出下式之受保護哌啉：



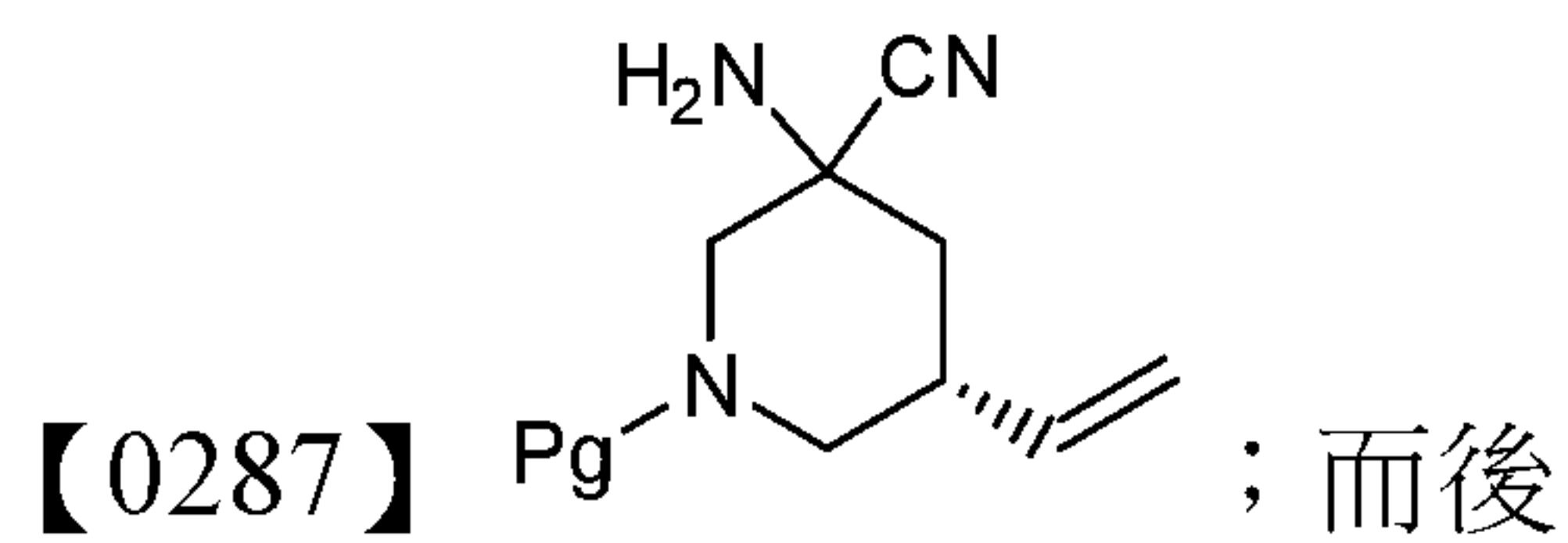
【0283】 ；而後

【0284】 氧化受保護哌啉以形成包含下式之酮之鏡像富集產物：

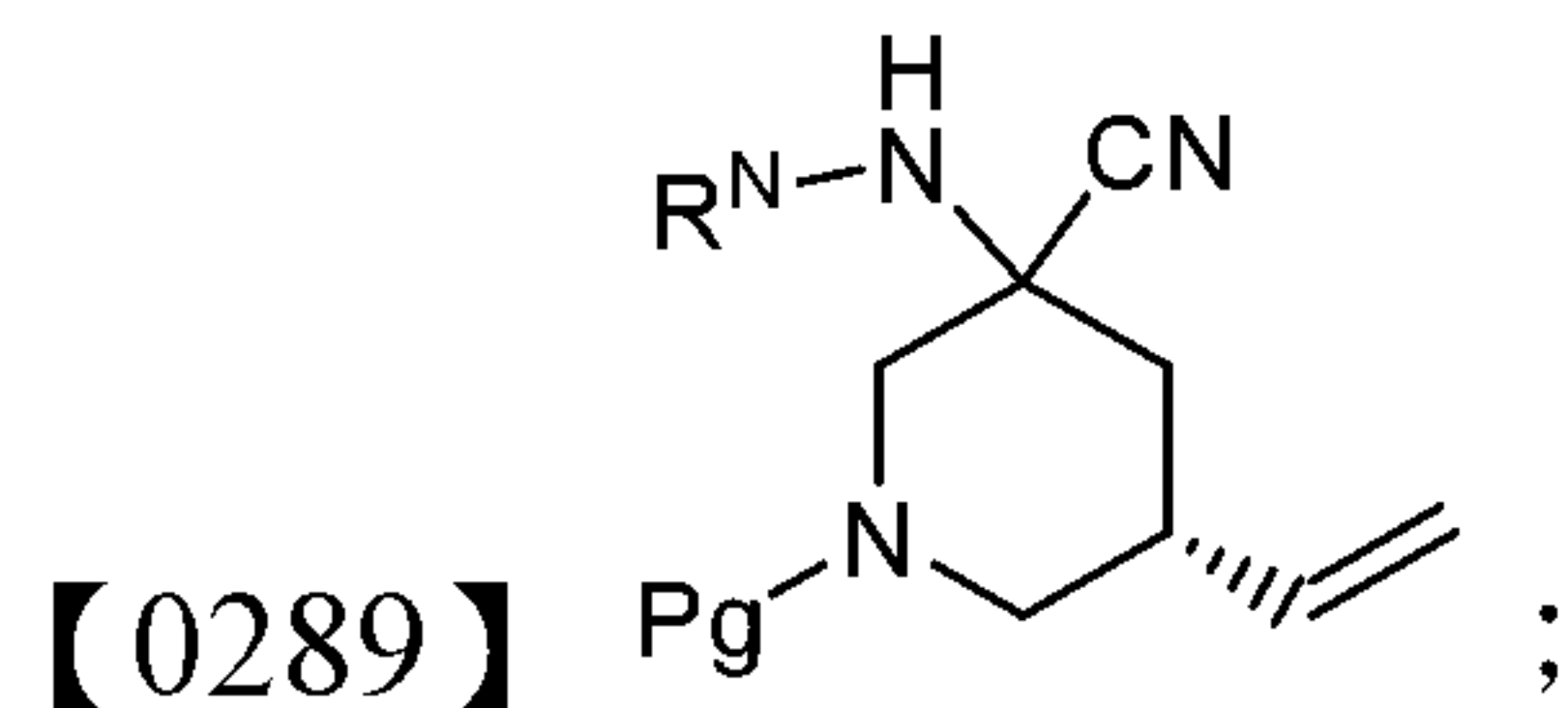


【0285】 ；而後

【0286】 使酮與氰化物及一胺源反應以生成下式之 α -氰胺：

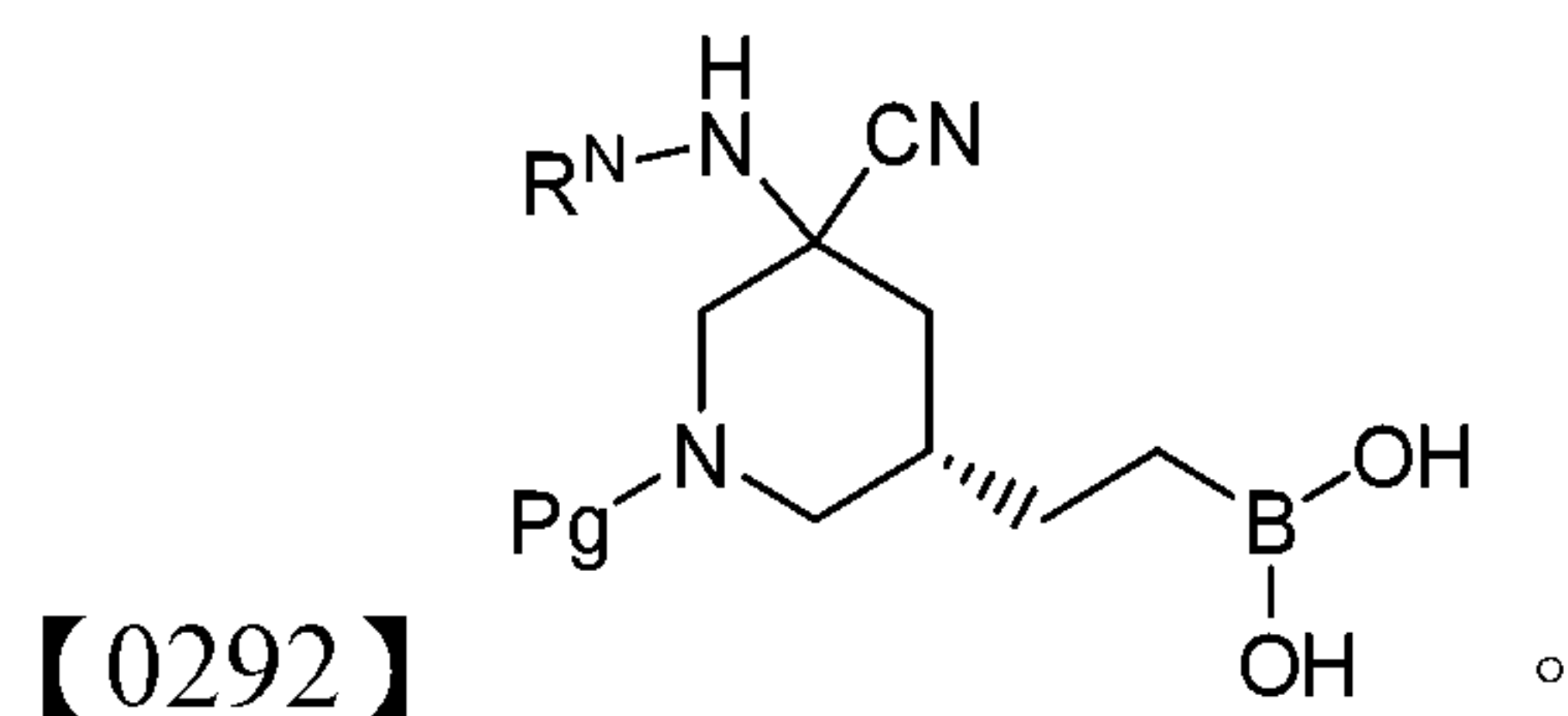


【0288】 醯化 α -氰胺之胺基團以產出下式之醯化 α -氰胺：

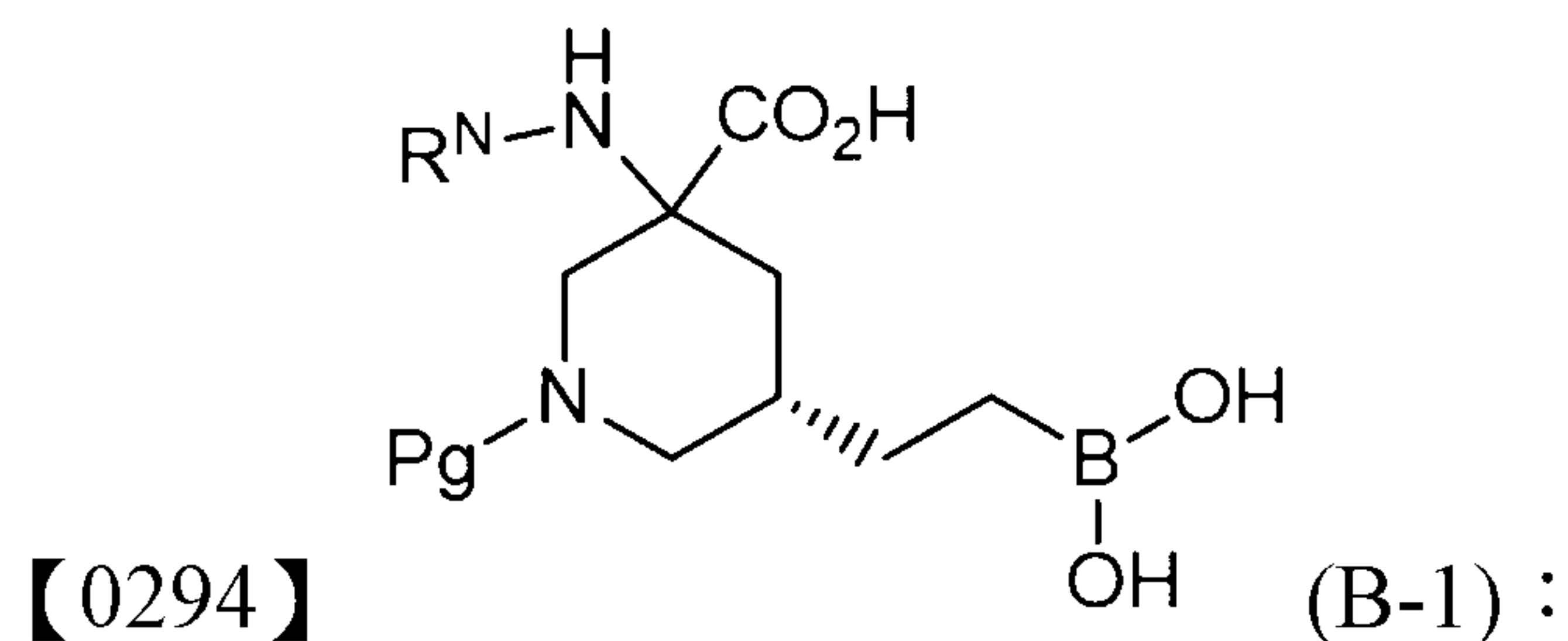


【0290】 其中 R^N 為 C_2 - C_6 烷醯基。

【0291】 於某些此等實施例中，所述方法進一步包含使醯化 α -氰胺接觸硼
 氫化條件，而後對結果之環硼酸酯進行脫保護，以產出下式之硼酸：

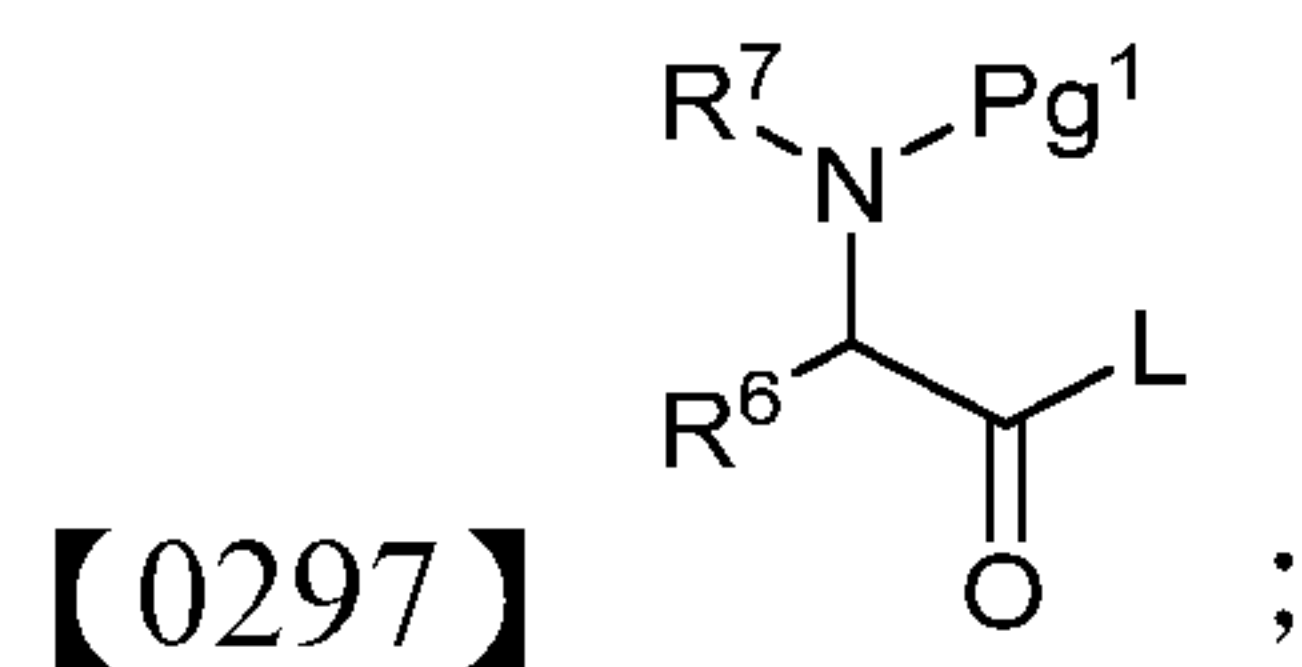


【0293】 於某些此等實施例中，所述程序進一步包含水解醯基團以生成
 具有無保護胺基團之 α -胺基酸，而後保護 α -胺基酸之胺基團以產生式B-1之硼
 酸：



【0295】 其中 R^N 為一氮保護基團。

【0296】 於某些此等實施例中，所述方法進一步包含使式B-1之化合物與
 下式化合物反應：



【0298】 其中

【0299】 L為一離去基團，例如*N*-羥基琥珀醯亞胺基或羧酸酯或碳酸鹽；

【0300】 Pg¹為一氮保護基團；

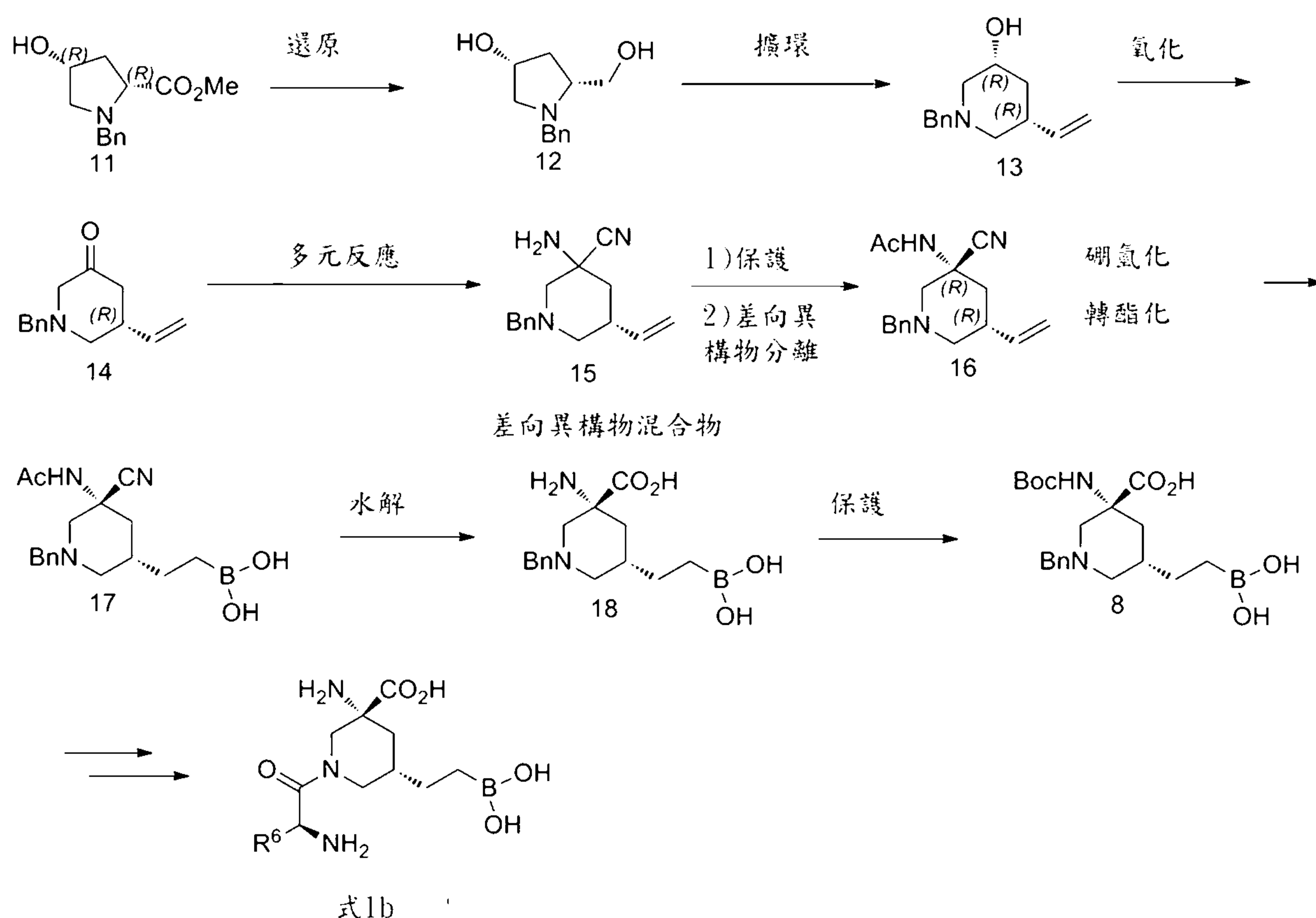
【0301】 R⁶ 代表一胺基酸之側鏈，所述胺基酸選自由以下項目構成之群組：

Gly、Ala、Val、Ser、Phe、Lys、Thr、Met、Tyr、His、Asp、Glu、Asn、Gln、Cys、Sec、Ile、Leu、Arg、Orn、Cit、Trp；1-Me-Trp及Nva；且

【0302】 R⁷為氫。

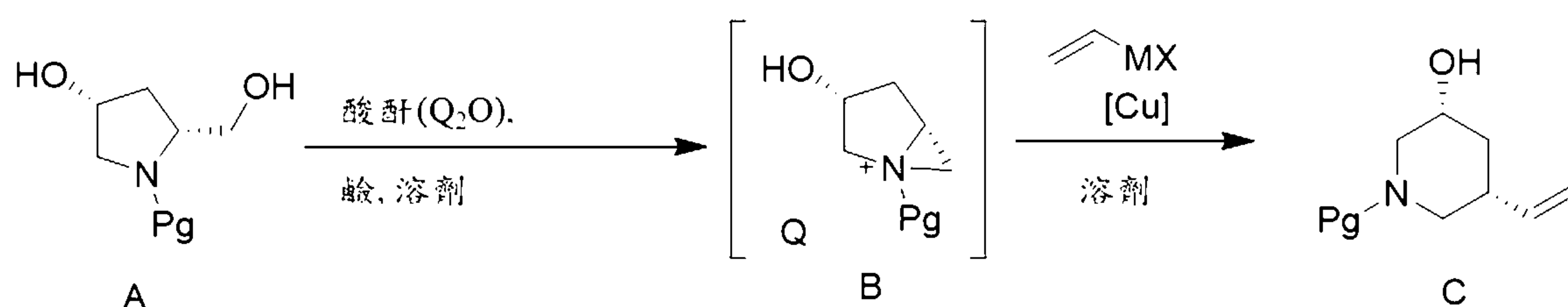
【0303】 於方法之某些實施例中，所需之立體異構物可利用適當方法於任何時點取得，所述適當方法例如為分級結晶(fractional crystallization)或此技藝中為人所熟知之層析方式。

【0304】 例如，於某些特定實施例中，用以製備式Ib化合物之方法包含以下步驟：



【0305】 甲基(2*R*,4*R*)-1-苄基-4-羥基吡咯啉-2-羧酸酯 11可經商購取得或自順-羥基-*D*-脯胺酸 使用文獻方法製得。可利用已知方法將酯 11還原至醇 12，例如，使用LiAlH₄、LiBH₄或NaBH₄與例如THF之溶液、二乙基醚或THF與甲醇之混合物。而後可使吡咯啉 12進行反應以經由擴環反應形成哌啉 13，如本文另有說明者。

【0306】 將鏡像異構及非鏡像異構富集受保護 (3*R*,5*R*)-5-(羥基甲基)吡咯烷-3-醇 A擴環成鏡像異構及非鏡像異構富集受保護 (3*R*,5*R*)-5-乙基哌啉-3-醇 C之過程如下所示：



【0307】 於此範例中，Pg為一包括苄基及其衍生物之保護基團。A之保護基團包括但不限於苄基、4-甲基苄基、4-甲氧基苄基、4-溴苄基、4-硝基苄基、3-甲基苄基、2-甲基苄基、3、4-二甲氧基苄基、2、4、6-三甲基苄基、二苯甲基、三苯甲基。較佳者，保護基團為苄基。C係經由氮雜雙環[3.1.0]溴苯丁乙甲-1-銨鹽B形成。使用酸酐搭配鹼於適當溶劑中處理A。酸酐可包括但不限於三氟甲烷磺酸(triflic)酐、甲烷磺酸酐、對甲苯磺酸酐、三氟乙酸酐。較佳者，所述酸酐為三氟甲烷磺酸酐。所述鹼可包括但不限於N,N-二異丙基乙基胺(DIPEA)、三甲胺(TEA)、DBU、DBN、DABCO、質子海綿(proton-sponge)、Cs₂CO₃；較佳之鹼為DIPEA。於某些實施例中，B之形成可不使用任何外部鹼。所述溶劑可包括但不限於二氯甲烷(DCM)、四氫呋喃(THF)、二乙基醚(Et₂O)；較佳之溶劑為二氯甲烷。反應溫度可為-78 °C至室溫；以-40 °C為佳。相同條件可用於合成受保護(3S,5S)-5-乙烯基哌啶-3-醇，自受保護(3S,5S)-5-(羥基甲基)吡咯烷-3-醇開始。

【0308】 受保護(3R,5R)-5-乙烯基哌啶-3-醇 C之形成可藉由氮雜雙環[3.1.0]溴苯丁乙甲-1-銨鹽B之吡啶鎗環開環(aziridinium ring opening)達成，使用乙烯基金屬親核體，例如乙烯基鋰試劑、乙烯基鎂試劑、乙烯基鋅試劑、乙烯基銅試劑或包含此等金屬混合物之試劑。較佳者，乙烯基金屬親核體為氯化乙烯基鎂(之THF溶液)。開環反應亦可輔以銅鹽[Cu]，包括但不限於氯化銅(I)、溴化銅(I)、碘化銅(I)、氰化銅(I)、溴化二甲基硫複合物銅(I)及四氯銅酸鋰；較佳者為氯化銅(I)。溶劑可包括但不限於THF、2-Me-THF及Et₂O。反應溫度可為-78 °C至室溫；以-40 °C為佳。

【0309】而後可經由已知二級醇方法將鏡像及非鏡像異構富集醇 13 氧化為鏡像富集酮 14，所述方法例如但不限於Corey-Kim氧化、Parikh-Doering氧化、Swern氧化、使用超價碘及類似物之氧化。

【0310】酮 14可繼而於多元反應中轉化為非鏡像異構富集胺基酸衍生物 15。此類多元反應可包括但不限於Strecker反應、Ugi反應、Bucherer-Bergs反應及其變化。溶劑可包括任何適用於此類反應者：甲醇、乙醇、異丙醇、三氟乙醇、水、乙腈、二氯甲烷、四氫呋喃及其混合物，且可包括例如三乙胺或氫氧化銨等添加物。採用Strecker反應時，氰化物來源可為但不限於丙酮氰醇、氰化鈉及氰化鉀。氮源可為但不限於氨水溶液(NH₄OH)、氨之甲醇溶液、氯化銨及乙酸銨。溶劑可包括任何適用於此類反應者：甲醇、乙醇、異丙醇、三氟乙醇、水、乙腈、四氫呋喃及其混合物。反應溫度可為室溫至100 °C；較佳者為60 °C。若採用Strecker反應，適當氰胺15可形成為差向異構物(3*R*,5*R*)-3-胺基-1-苄基-5-乙烯基哌啶-3-腈與(3*S*,5*R*)-3-胺基-1-苄基-5-乙烯基哌啶-3-腈之混合物，比例為1:1至10:1。純單一差向異構物(3*R*,5*R*)-3-胺基-1-苄基-5-乙烯基哌啶-3-腈可經由層析法或使適當鹽(例如草酸鹽)自適當溶劑(例如乙醇)中結晶而得。較佳者，差向異構物之混合物可於隨後步驟中使用，無需分離。之後可於輕易可得條件(例如以Ac₂O或AcCl 配合TEA進行乙醯化)下，對差向異構物之混合物 15 進行保護，藉此提供受保護氰胺之混合物，並經由色彩層析(例如SiO₂ 管柱層析法)或適當鹽之結晶(例如草酸鹽)，將之分離為鏡像異構與非鏡像異構富集受保護氰胺 16。後續步驟可包括將氰胺 16 硼氫化，繼而使用苯基硼酸透過使用已知方法進行轉酯化以去除噸哪醇(pinacole)，從而產生硼酸 17。隨後可於輕易可得條件下進行水解及保護(例如以鹽酸水溶液進行水解、使用Boc₂O 於含鹼水

性媒介中進行n Boc保護)，藉此提供中間產物8。中間產物8可接受本文他處所述之步驟，以提供式Ib之精胺酸酶抑制劑。

【0311】 實例

【0312】 本發明將藉由以下實例詳細說明，然此等實例不應構成對於所請發明之任何限制。

【0313】 製備方法與特性說明

【0314】 本發明之化合物可利用已知化學反應及程序製備。合成本發明化合物之代表性方法如下所述。應知合成方法通常取決於所欲目標化合物需要之取代基性質。若未於下具體定義，本文中此等方法之所有變項群組均為泛型描述。

【0315】 熟悉此技藝人士應知，可變化開始材料及反應條件，調整反應順序及使用額外步驟以產出包含於本發明範疇中之化合物，如以下範例所演示者。許多參考資料均論及可用於合成本發明化合物之一般所知化學合成方案及條件(參閱，例如，Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001; or Vogel, *A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis*, Fourth Edition, New York: Longman, 1978)。

【0316】 關於含硼 α 胺基酸之合成方法詳細說明，請參照國際專利申請公告第WO 11/133653號(經參照而併入)、第WO 13/059437號(經參照而併入)、第WO 17/075363、第WO 16/108707號及第WO 17/191130號等案。

【0317】 反應所用溶劑應適合所用試劑及材料且適合所影響轉變。熟悉有機合成領域之人士應知，分子上之官能度應符合所提議之轉變。有時需運用判斷調整合成步驟順序或經比較選擇特定程序方案以取得本發明之所需化合物。

【0318】 於某些情況下，可能需要對特定反應官能加以保護，方能達成上述轉變。一般而言，熟悉有機合成技術之人士均知悉保護基團之需要以及附加與去除此等基團所必要之條件。J. F. W. McOmie於1973年之「*Protective Groups in Organic Chemistry*」(Plenum Press, London and New York)、T. W. Greene與P. G. M. Wuts於1999年之「*Protective Groups in Organic Synthesis*」(第三版，Wiley，紐約)、1981年「*The Peptides*」第3卷(編輯：E. Gross與J. Meienhofer，Academic Press，倫敦及紐約)、1974年之「*Methoden der organischen Chemie*」(Houben-Weyl，第四版，15/1卷，Georg Thieme Verlag，司徒加特)、H.-D. Jakubke與H. Jeschkeit於1982年之「*Aminosäuren, Peptide, Proteine*」(Verlag Chemie，韋因海姆、迪爾菲德海灘及巴塞爾)及/或Jochen Lehmann於1974年之「*Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate*」(Georg Thieme Verlag，司徒加特)等文獻對於替代方案提供許多權威性建議可供經訓練之實踐者參考。可於隨後之便利階段，利用本技藝中已知方法去除保護基團。本申請中所提及文章及參考資料之內容，包括專利，其整體經參照合併於此。

【0319】 開始材料可經商購或依文獻方法製備而得。

【0320】 所有可經商業管道購得之溶劑、基質及試劑使用前無需另行純化。TLC分析係使用默克(Merck)之預塗佈玻璃片(TLC 矽膠凝體60 F₂₅₄)執行。管柱層

析法係使用默克所製之使用高純度級矽膠凝體(孔徑60 Å，230-400網目粒徑，40-63微米粒徑)執行。

【0321】 以具有ELSD-LTII 偵測器之島津(Shimadzu)製LC-20AP執行製備HPLC，其配備有Hypersil GOLD 21.2/250毫米，5微米 C18 管柱。

【0322】 ^1H 及 ^{13}C NMR質譜以700 MHz紀錄於Bruker AVANCE II PLUS (Ultra Shield) NMR質譜儀。

【0323】 所有質譜均紀錄於可經商業管道購得之適當含重氫溶劑(CDCl_3 、 DMSO-d_6 、 D_2O 、 CD_3OD 等等)。

【0324】 共振單位為相對於二氯四甲基矽烷之百萬分點。數據表示如下：化學位移、分裂峰數(s = 單峰、d = 雙峰、t = 三峰、m = 多峰、bs = 寬峰)，耦合常數(Hz)及積分。

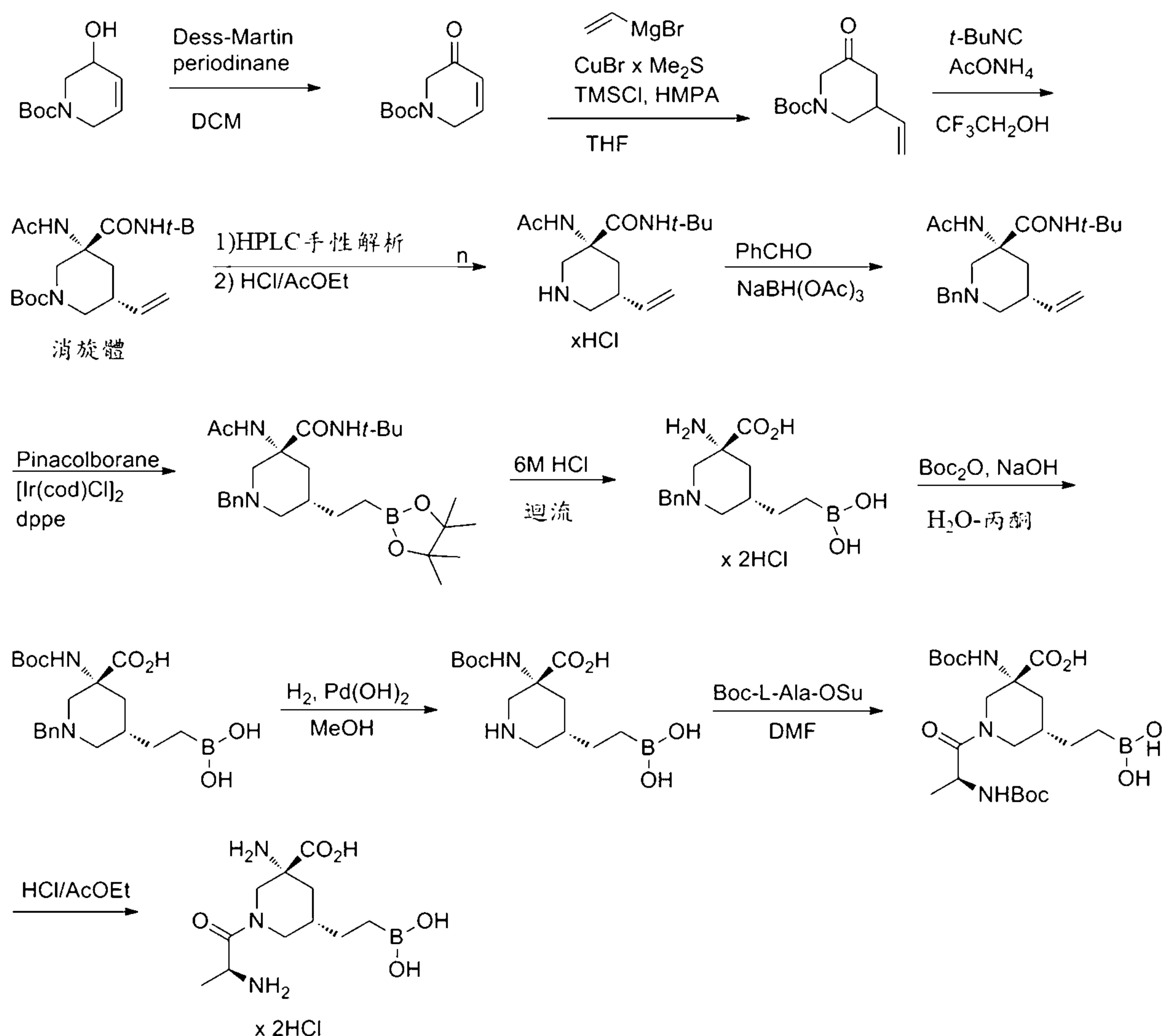
【0325】 ESI-MS譜之取得係使用島津(Shimadzu)公司LC-20AD LPG分離模組，其具有SPD-M20A UV偵測器及LCMS-2020質量偵測器，其配備Kinetex 2.1/50毫米、2.6微米 C18管柱，以乙腈水溶液10-90% 梯度 (於5分鐘)於 0.5毫升/分鐘流速洗提。

【0326】 在此所用縮寫為此技藝中習知或如下：

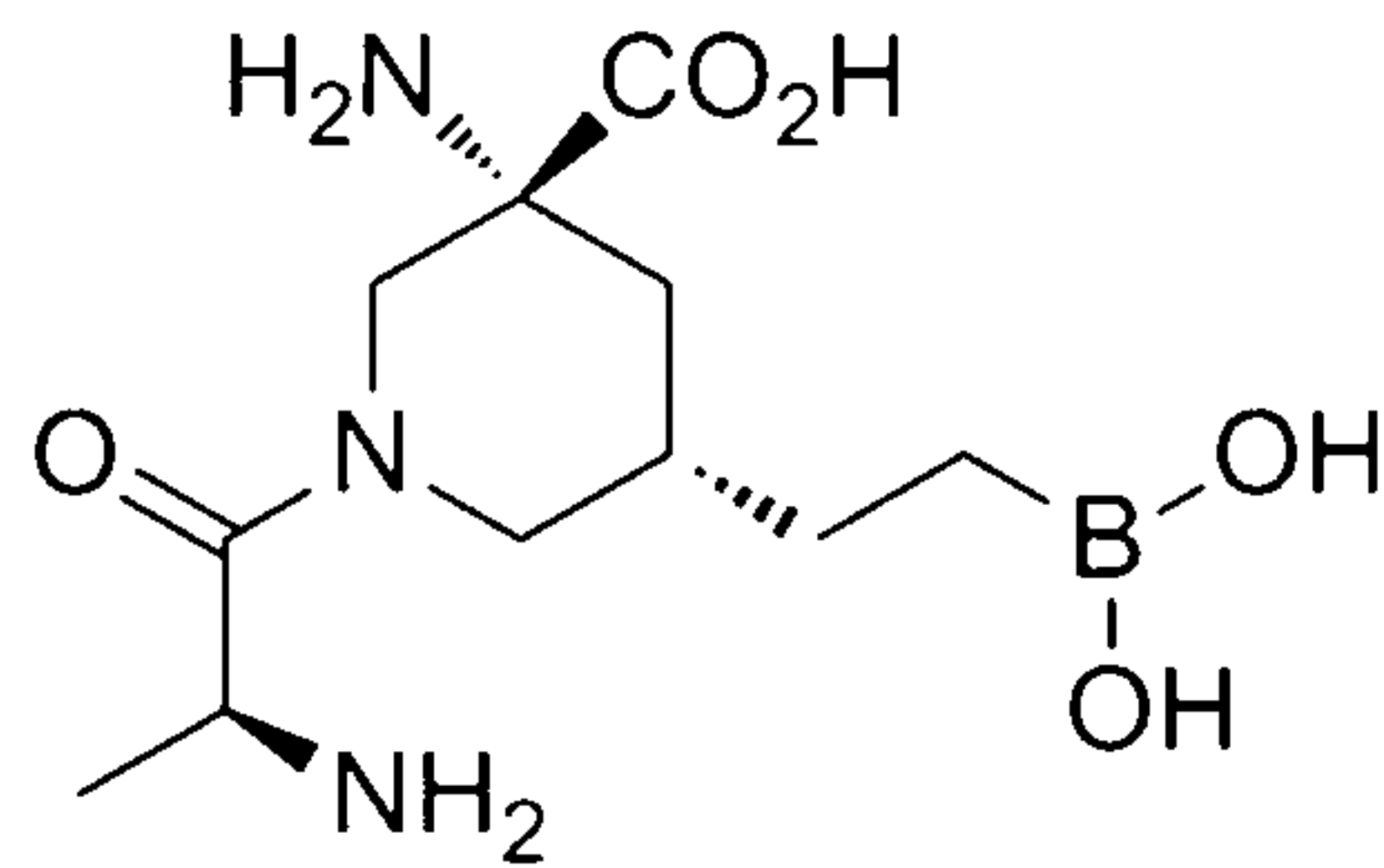
【0327】 Ac = 乙醯基、aq = 水性、Bn = 苄基、Boc = 叔丁氧羰基、*t*-Bu = 叔丁基、°C = 攝氏度、Cit = 瓜胺酸或瓜胺酸基、cod = 1,5-環辛二烯、DCE = 1,2-二氯乙烷、DCM = 二氯甲烷、DMF = *N,N*-二甲基甲醯胺、DMSO = 二甲基亞砜、dppe = 1,2-雙(二苯基膦)乙烷、ELSD = 揮發性光散射偵測器、EtOAc或AcOEt =

乙酸乙酯、EtOH = 乙醇、ESI+MS = 電噴灑離子化質譜(正離子模式)、ESI-MS = 電噴灑離子化質譜(負離子模式)、g = 公克、h = 小時、HMPA = 六甲基磷醯胺、HPLC = 高壓液體色層分析、K = 開(Kelvin)、L = 公升、LCMS = 液體色層分析與質譜、MeCN = 乙腈、MeOH = 甲醇、min = 分鐘、mL = 毫升、M = 莫耳、m/z = 質荷比、NCS = N-氯代琥珀醯亞胺、nM = 奈莫耳、NMR = 核磁共振、N = 正、Nva = 正纈氨酸或正纈氨酸基、Orn = 鳥胺酸或鳥胺酸基、OSu = N-氧基琥珀醯亞胺基、RT或rt = 室溫、TEA = 三乙胺、TFA = 三氟乙酸、THF = 四氫呋喃、TMSCl = 三甲基氯矽烷。

【0328】 以下說明用以製作式(I)化合物之實例通用合成方法。

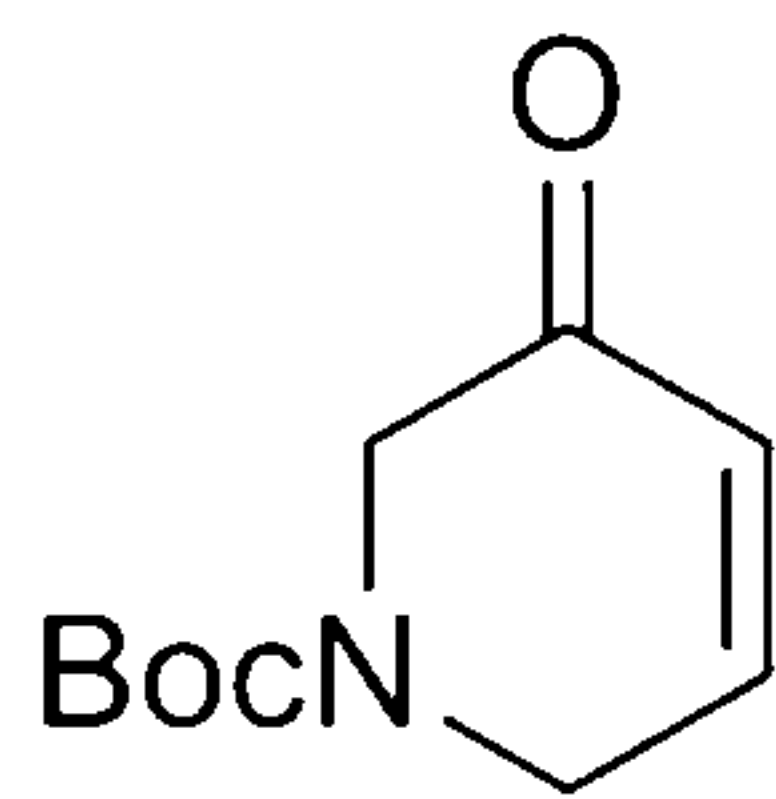


【0329】 實例1. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-丙胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0330】 x 2HCl

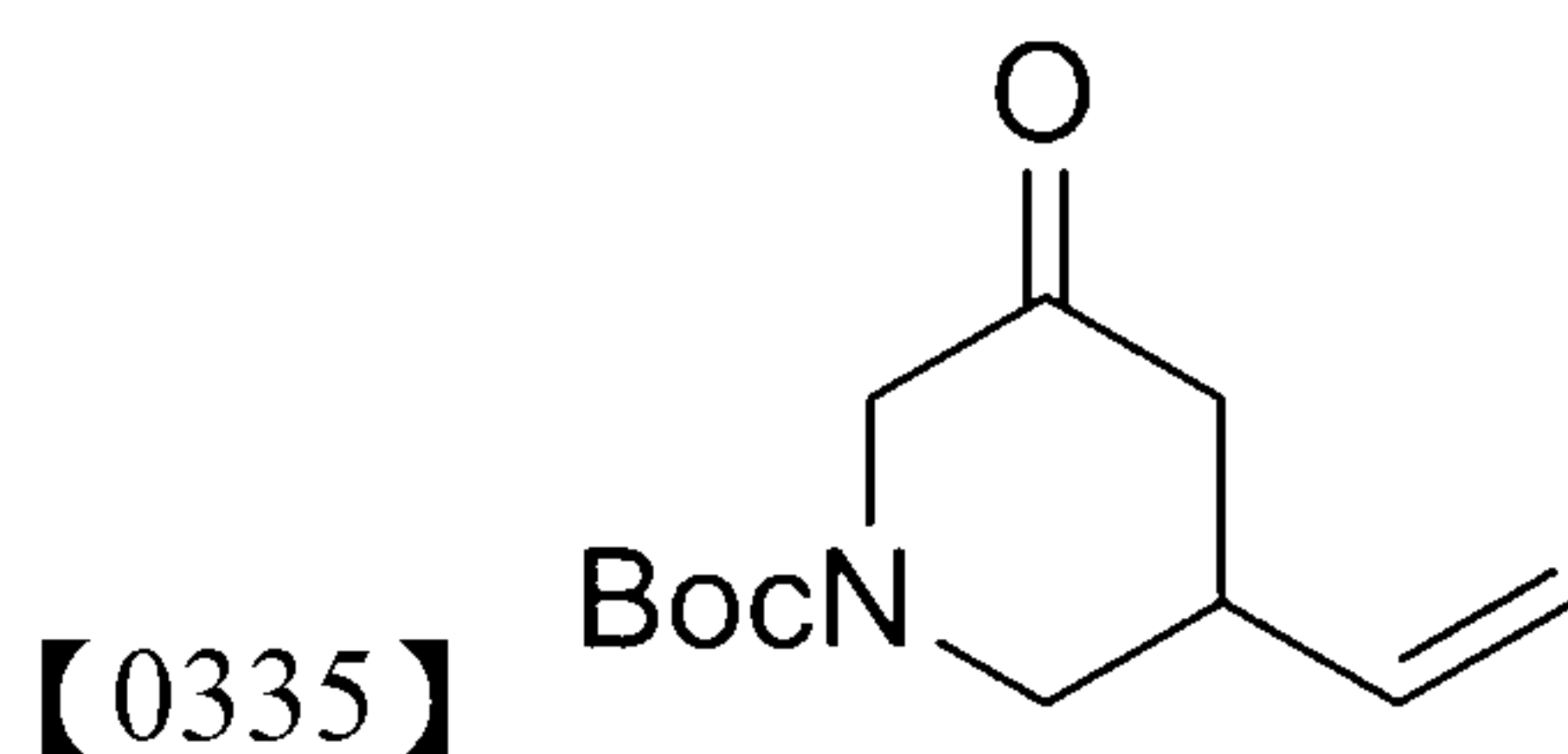
【0331】 步驟A. 叔丁基3-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-羧酸酯。



【0332】

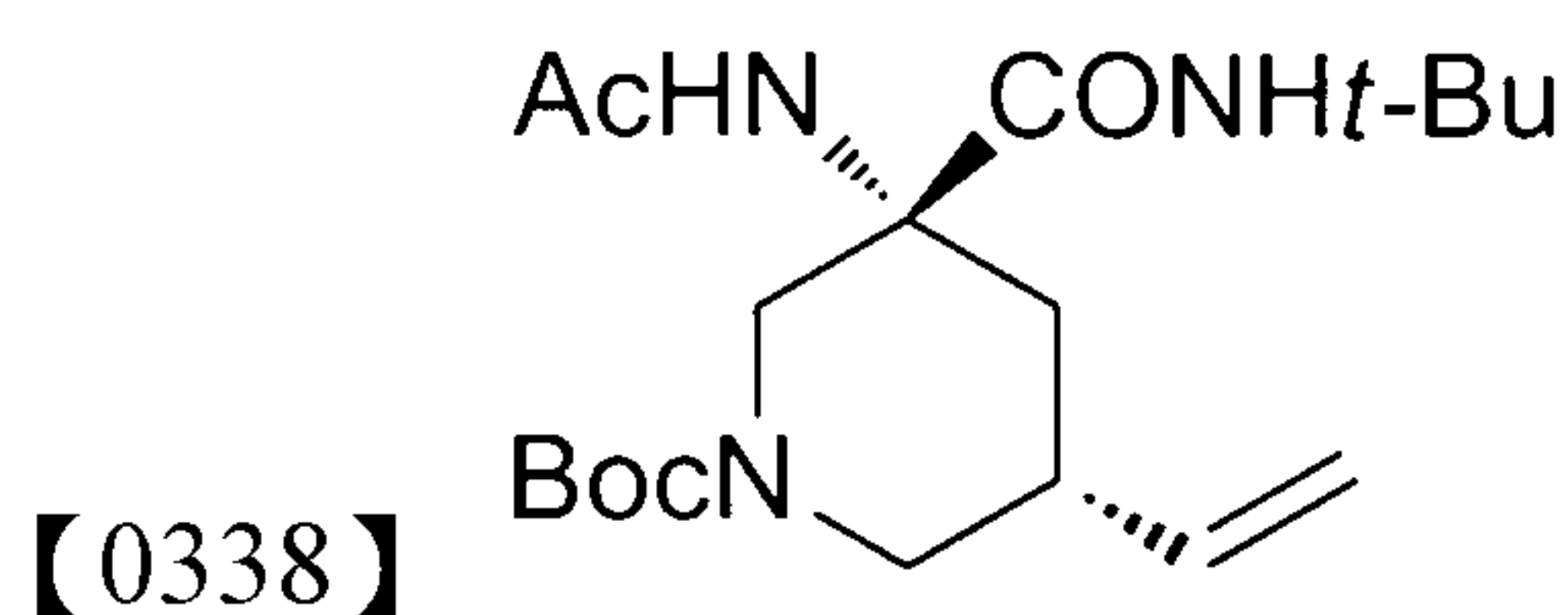
【0333】 於叔丁基3-羥基-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-羧酸酯(CAS：224779-27-5，10克，50.19毫莫耳)與二氯甲烷(200毫升)之溶液中加入戴斯馬汀過碘烷(25.55克，60.2毫莫耳)。攪拌1.5小時後，將額外量之戴斯馬汀過碘烷(2.50克，12.54毫莫耳)連同二氯甲烷(50毫升)加入。將反應混合物繼續攪拌1.5小時；而後加入750毫升之己烷，並繼續攪拌10分鐘。將沉澱之固體濾除。濾出液經濃縮並以乾淨之己烷(500毫升)處理，過濾後在真空中濃縮產出10.01克(100%)之叔丁基3-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-羧酸酯，型態為淡橙色固體。ESI+MS: $m/z = 142.20$ ($M - 56 + 1$)⁺。
¹H NMR (700 MHz，300 K，DMSO-*d*₆) δ 7.22 (bs, 1H), 6.10 (dt, $J = 10.3, 2.3$ Hz, 1H), 4.18 (bs, 1H), 4.01 (bs, 1H), 1.42 (s, 9H)。

【0334】 步驟B. 叔丁基3-側氧基-5-乙烯基哌啶-1-羧酸酯。



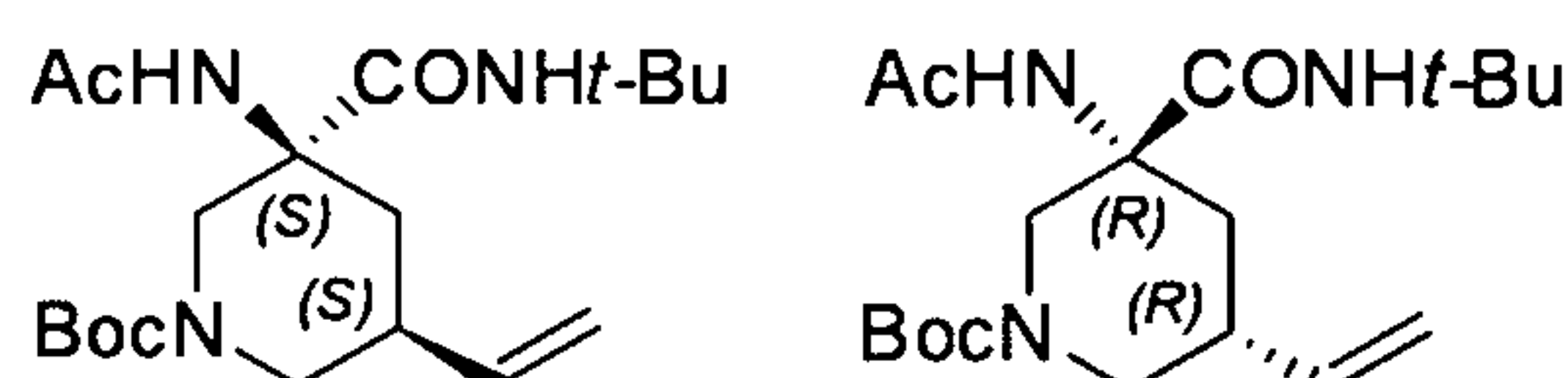
【0336】 在裝有CuBr x Me₂S複合物(0.78克，3.8毫莫耳)及乾性THF (125毫升)之燒瓶中加入HMPA (17.60毫升，101.40毫莫耳)及乙烯基溴化鎂在THF中之1M溶液 (88.72毫升，88.72毫莫耳)，操作溫度為 -78°C，環境為氬氛。攪拌反應混合物15分鐘，之後於30分鐘期間加入叔丁基3-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-羧酸酯(5克，25.35毫莫耳)與三甲基氯矽烷(16.08毫升，126.75毫莫耳)在THF (75毫升)中之溶液。在-78°C下攪拌反應混合物2小時，而後於室溫過夜。反應完成後，加入60毫升之飽和NH₄Cl水溶液，繼而分離各層。使用NH₄Cl (3 x 30毫升)清洗有機層。水層以H₂O (100毫升)稀釋並以乙酸乙酯(2 x 40毫升)清洗。結合之有機層經濃鹽水(20毫升)清洗，以MgSO₄乾燥並在真空中濃縮。以矽膠凝體管柱層析法純化粗產物，使用己烷/乙酸乙酯(1:0 to 1:4)為洗提液。取得之所需產物為無色油狀物。產量：4.23克(74%)。ESI+MS: *m/z* = 170.15 (M - 56 + 1)⁺。 ¹H NMR (700 MHz，300 K，氘代氯仿) δ 5.77 (ddd, *J* = 17.0，10.5, 6.3 Hz, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 2H), 4.09 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.05 – 3.72 (m, 2H), 3.21 (bs, 1H), 2.78 – 2.71 (m, 1H), 2.61 (dd, *J* = 16.3，4.7 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 16.2, 10.0 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H)。

【0337】 步驟C. 叔丁基(3*R*,5*R*)-3-乙醯胺-3-(叔丁基胺甲醯基)-5-乙烯基吡啶-1-羧酸酯(消旋)。



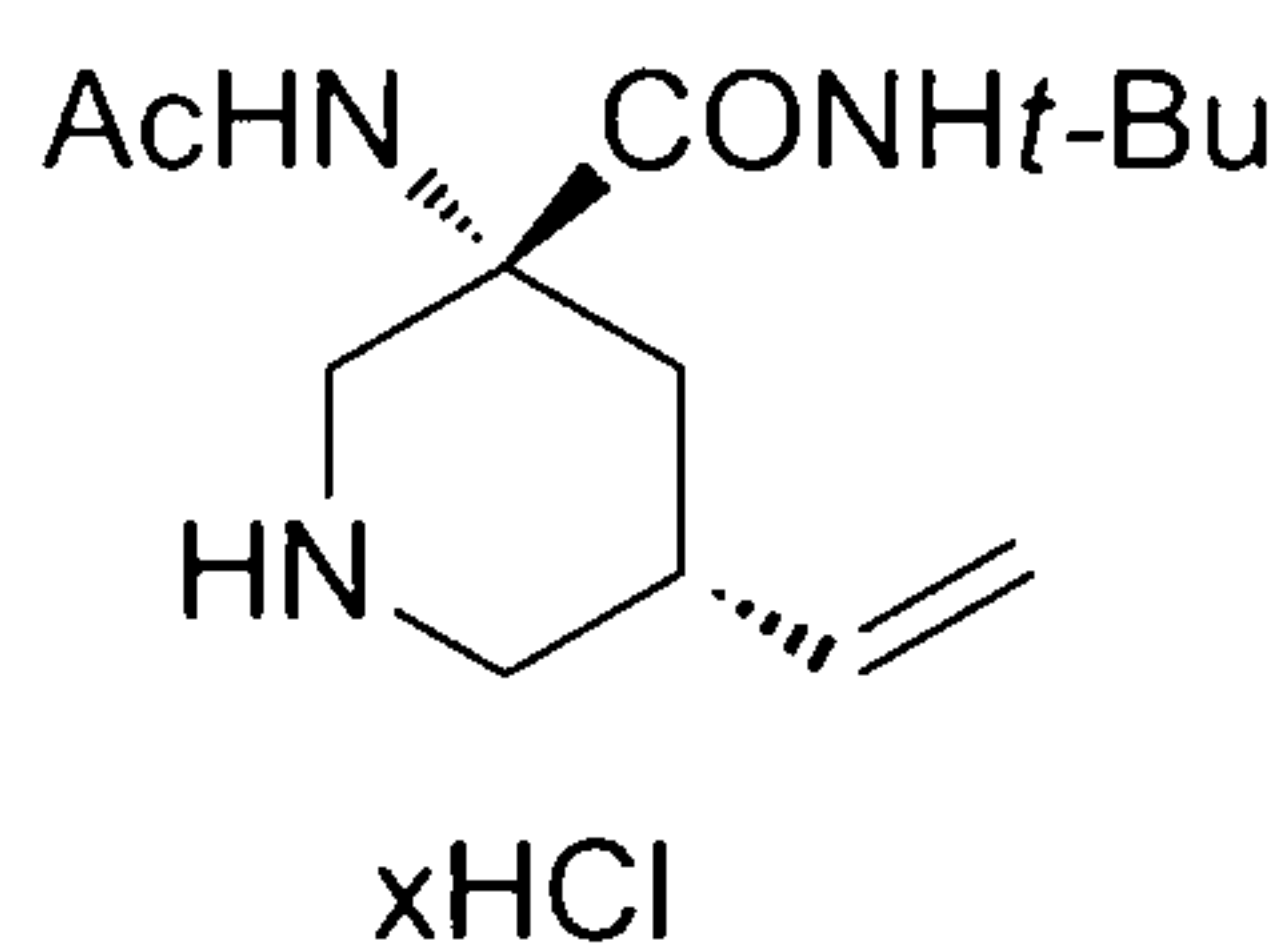
【0339】 在攪拌過之叔丁基3-側氧基-5-乙烯基哌啶-1-羧酸酯(4.23克，21.45毫莫耳)與乙酸銨(5.80克，77.25毫莫耳)之2,2,2-三氟乙醇(60毫升)溶液中滴加叔丁基異氰化物(3.10毫升，27.41毫莫耳)，並將結果之混合物於室溫中攪拌過夜。反應完成後，於減壓中揮發溶劑，並將殘餘物以二氯甲烷(60毫升)及水(25毫升)稀釋。使用二氯甲烷(3 x 10毫升)清洗分離出的水層。以濃鹽水(20毫升)清洗結合之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾後於減壓下濃縮至體積為10-15毫升。殘餘物經己烷(50毫升)處理並靜置24小時使其結晶。沉澱固體於過濾後在真空環境內乾燥，產出3.85克(49%產率)所需產物，型態為白色結晶固體(單一消旋非鏡像異構物)。ESI+MS: $m/z = 368.25$ ($M+1$)⁺。 ¹H NMR (700 MHz, 300K，氘代氯仿) δ 7.00 (bs, 1H), 5.96 (bs, 1H), 5.73 (ddd, $J = 17.1$ ，10.6，6.1 Hz, 1H), 5.14 (dt, $J = 17.1$ ，1.2 Hz, 1H), 5.08 (dt, $J = 10.6$ ，1.2 Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 13.5$ ，2.4 Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J = 12.8$, 8.8 Hz, 1H), 2.36 (bs, 1H), 2.27 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.96 – 1.89 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.33 (s, 9H)。

【0340】 步驟D. 叔丁基(3*S*,5*S*)-3-乙醯胺-3-(叔丁基胺甲醯基)-5-乙烯基哌啶-1-羧酸酯及叔丁基(3*R*,5*R*)-3-乙醯胺-3-(叔丁基胺甲醯基)-5-乙烯基哌啶-1-羧酸酯。



【0341】 將叔丁基(3*R*,5*R*)-3-乙醯胺-3-(叔丁基胺甲醯基)-5-乙烯基哌啶-1-羧酸酯(1.9克，5.17毫莫耳)之消旋混合物分離，得其鏡像異構物使用手性製備HPLC方法 (LumiSep Chiralcel AD 管柱) with 2-丙醇及正己烷(梯度：5 - 30%)為洗提液and ELSD 偵測。叔丁基(3*S*,5*S*)-3-乙醯胺-3-(叔丁基胺甲醯基)-5-乙烯基哌啶-1-羧酸酯於製備HPLC中之停留時間為 4.3至8.2分鐘。叔丁基(3*R*,5*R*)-3-乙醯胺-3-(叔丁基胺甲醯基)-5-乙烯基哌啶-1-羧酸酯於製備HPLC中之停留時間為 9.7至14.7分鐘。以手性分析HPLC 方法判定兩種鏡像異構物之鏡像異構物過剩率，使用RegisPack (5微米，4.6 x 250毫米)管柱進行ELSD偵測，以10% 2-丙醇之正己烷溶液為洗提液，洗提10分鐘。第一鏡像異構物叔丁基(3*S*,5*S*)-3-乙醯胺-3-(叔丁基胺甲醯基)-5-乙烯基哌啶-1-羧酸酯(0.85克，45%，白色固體)停留時間5.21分鐘，第二所需鏡像異構物叔丁基(3*R*,5*R*)-3-乙醯胺-3-(叔丁基胺甲醯基)-5-乙烯基哌啶-1-羧酸酯(0.82克，43%，白色固體)為7.57分鐘，其鏡像異構物過剩率各為約98% ee或更高。

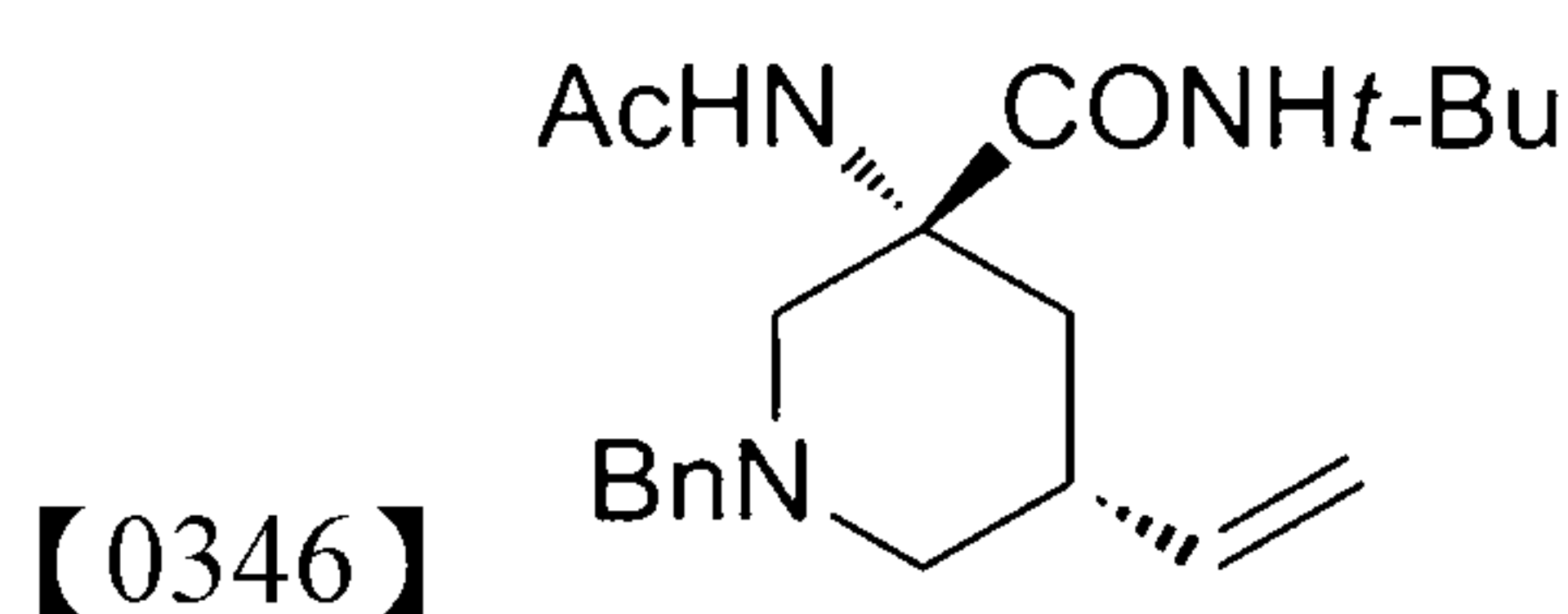
【0342】 步驟E. (3*R*,5*R*)-3-乙醯胺-*N*-(叔丁基)-5-乙烯基哌啶-3-羧醯胺鹽酸鹽。



【0343】

【0344】 將叔丁基(3*R*,5*R*)-3-乙醯胺-3-(叔丁基胺甲醯基)-5-乙烯基哌啶-1-羧酸酯(732毫克，1.99毫莫耳)以4M鹽酸之乙酸乙酯(15毫升)溶液處理。攪拌反應混合物1小時。於減壓中揮發溶劑產出603毫克(100%)所需產物，型態為白色固體。ESI+MS: $m/z = 268.25 (M+1)^+$ 。 ^1H NMR (700 MHz, 300K, 氘代氯仿) δ 10.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.66 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.5$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 17.1$, 1H), 5.15 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.93 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.86 (q, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.59 – 2.49 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.95 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.33 (s, 9H)。

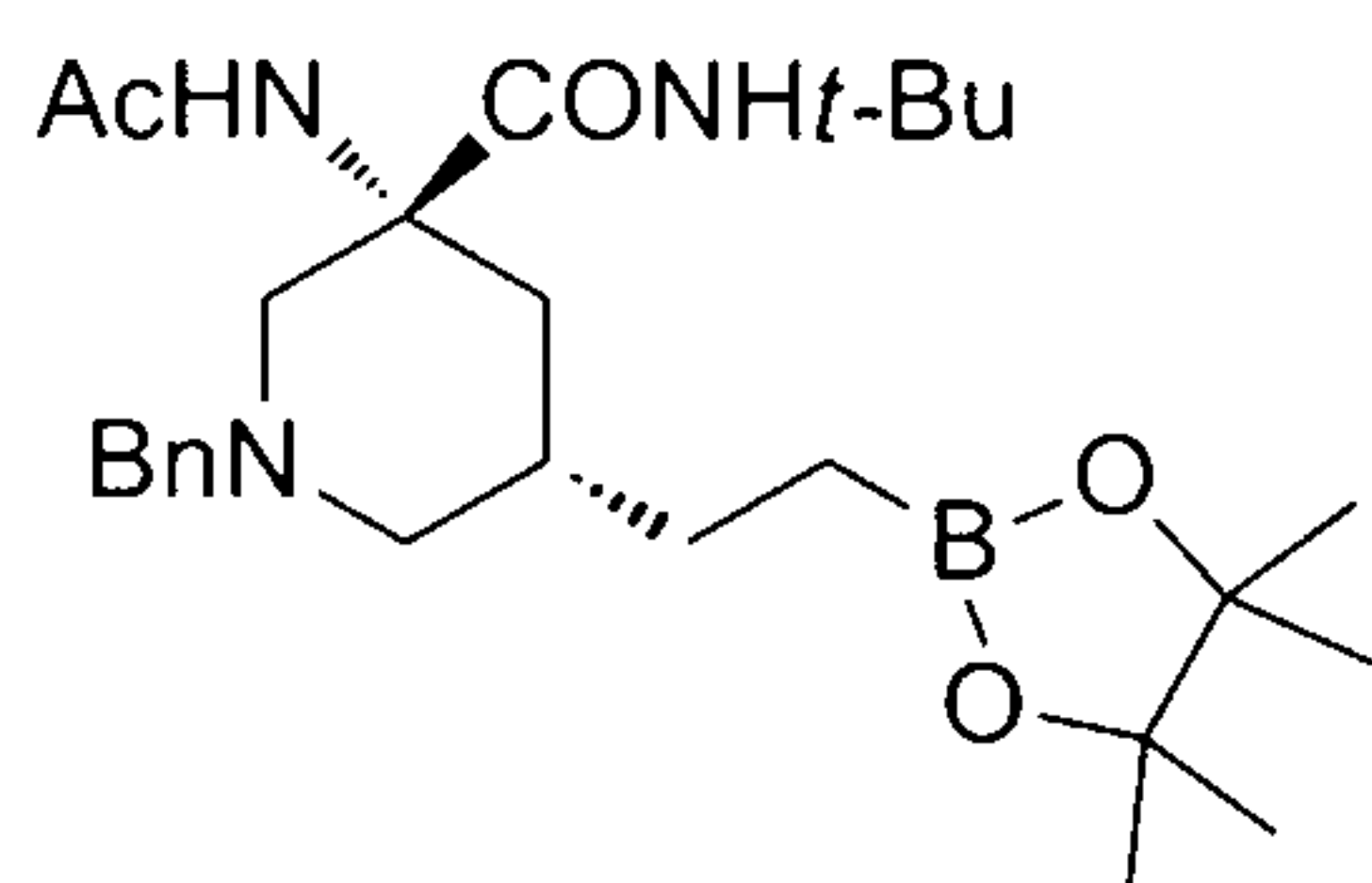
【0345】 步驟F. (3*R*,5*R*)-3-乙醯胺-1-苄基-*N*-(叔丁基)-5-乙烯基哌啶-3-羧醯胺。



【0347】 在(3*R*,5*R*)-3-乙醯胺-*N*-(叔丁基)-5-乙烯基哌啶-3-羧醯胺鹽酸鹽(684毫克，2.25毫莫耳)與苯甲醛(274微升，2.70毫莫耳)之1,2-二氯乙烷 (20毫升)溶液中加入NaBH(OAc)₃ (2384毫克，11.25毫莫耳)。在室溫下將反應混合物攪拌過夜。繼而先後NaHCO₃ (3 x 15毫升)之5%水溶液及1M之KHSO₄ (2 x 20毫升)水溶液清洗混合物。以2M NaOH將結合之酸性水層鹼化至pH 12，用二氯甲烷(5 x 15毫升)清洗。結合之有機層經以濃鹽水 (20毫升)清洗，以MgSO₄乾燥後，在真

空中濃縮，產出696毫克(87 %)之所需產物，型態為白色固體。ESI+MS: $m/z = 358.25 (M+1)^+$ 。 ^1H NMR (700 MHz, 300K, 乙腈- d_3 500 μL + 氧化氬 100 μL) δ 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 3H), 5.64 (ddd, $J = 17.3$, 10.4, 6.6 Hz, 1H), 4.99 (dt, $J = 17.3$, 1.3 Hz, 1H), 4.96 (dt, $J = 10.4$, 1.1 Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.90 - 2.85 (m, 1H), 4.41 - 2.33 (m, 1H), 2.00 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 1.86 - 1.83 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.72 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 1.31 - 1.23 (m, 10H)。

【0348】 步驟G. (3*R*,5*S*)-3-乙醯胺-1-苄基-*N*-(叔丁基)-5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-3-羧醯胺。

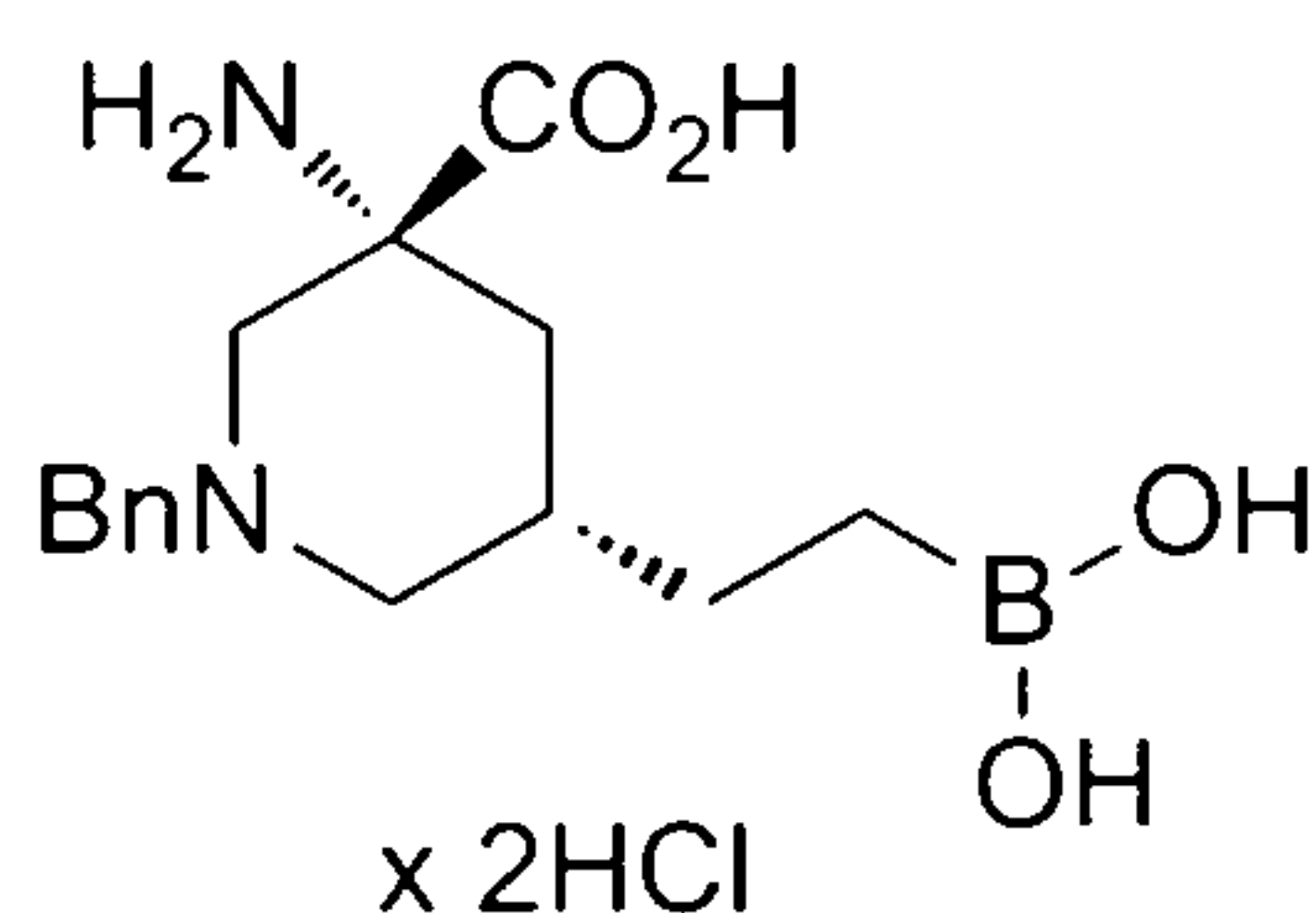


【0349】

【0350】 在圓底燒瓶中裝入雙(1,5-環辛二烯)二鋇 (I) 二氯(40毫克，0.06毫莫耳)、1,2-雙(二苯基膦)乙烷(48毫克，0.12毫莫耳)及乾性二氯甲烷(10毫升)，灌入氬氣(氣泡)。隨後，將另行製備之4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷(702微升，4.84毫莫耳)與(3*R*,5*R*)-3-乙醯胺-1-苄基-*N*-(叔丁基)-5-乙炔基哌啶-3-羧醯胺 (692毫克，1.94毫莫耳)之二氯甲烷(19毫升)溶液滴加進燒瓶。將結果之混合物在室溫中攪拌24小時。於減壓環境中去除溶劑，並將殘餘物在矽膠凝體上進行快速色層分析(使用1:10至1:0之乙酸乙酯-己烷為洗提液)，產出639毫克(68%)所需產物，其形

態為淺黃色油狀物。ESI+MS: $m/z = 486.10 (M+1)^+$ 。 ^1H NMR (700 MHz, 300K, 氘代氯仿) δ 9.11 (s, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.13 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.99 – 2.93 (m, 2H), 2.00 – 1.97 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.81 – 1.76 (m, 2H), 1.76 -1.71 (m, 1H), 1.39 – 1.26 (m, 11H), 1.24 (12H), 0.76 (ddd, $J = 16.1, 10.5, 6.3$ Hz, 1H), 0.68 (ddd, $J = 16.1, 10.4, 6.2$ Hz, 1H)。

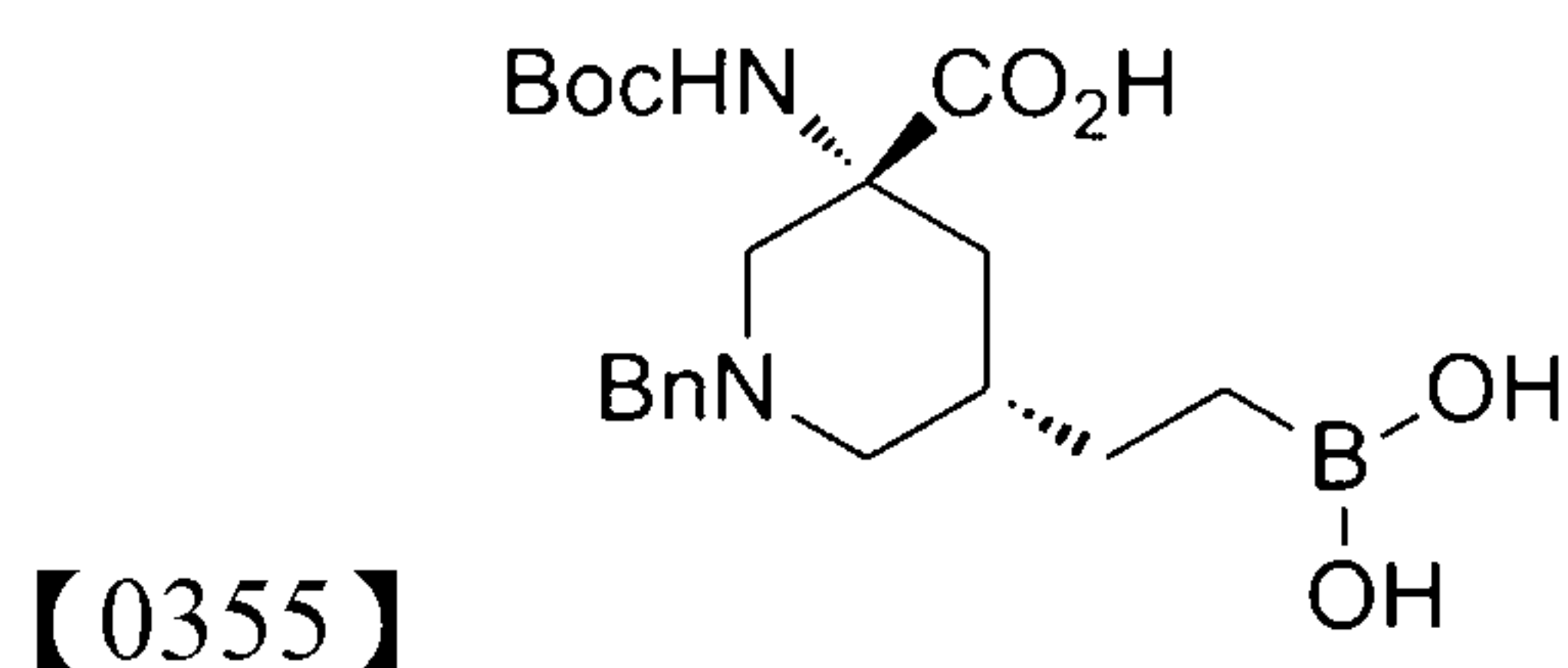
【0351】 步驟H. (3*R*,5*S*)-3-胺基-1-苄基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0352】

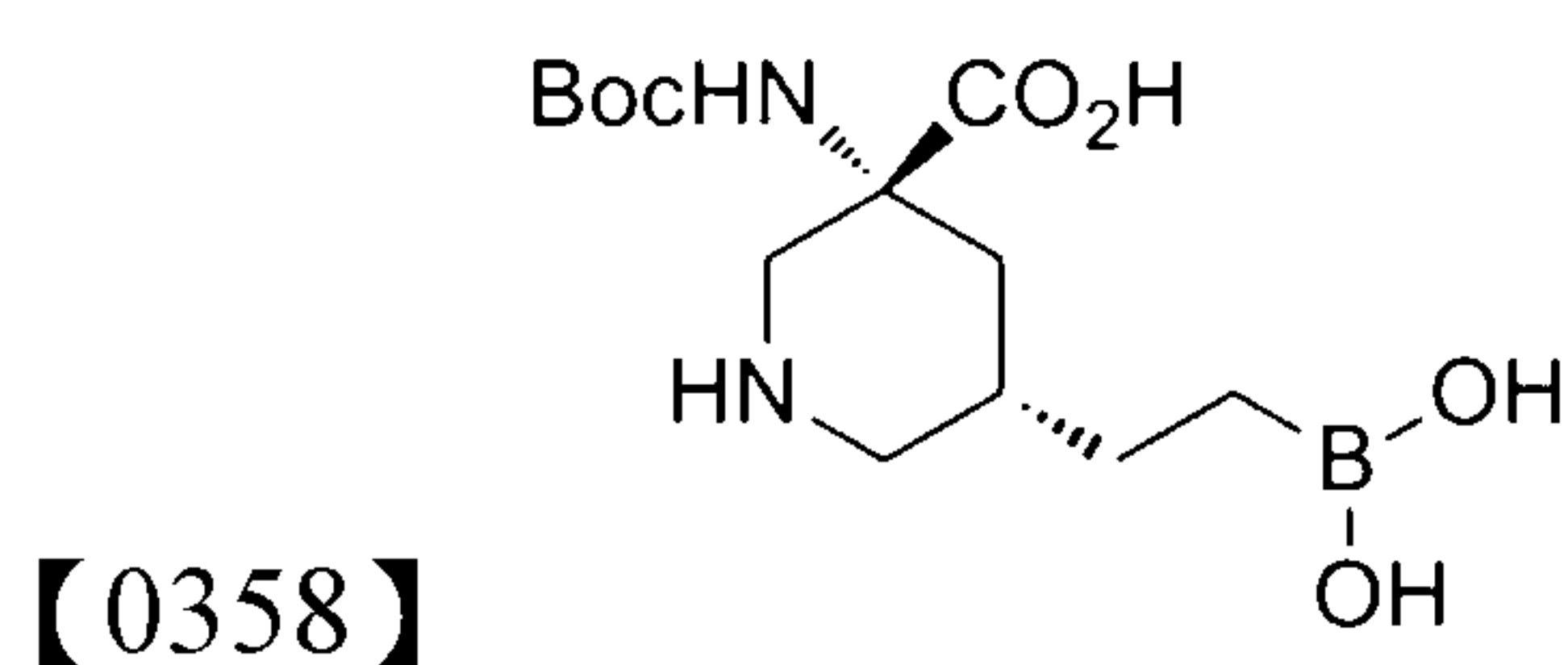
【0353】 將(3*R*,5*S*)-3-乙醯胺-1-苄基-*N*-(叔丁基)-5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-3-羧酸乙醯胺 (0.63克, 1.30毫莫耳)與12M鹽酸_(aq) (15毫升)之混合物加熱於130°C 過夜。將反應混合物於減壓中濃縮, 產出0.49克(99%)之相應產物, 其形態為米灰色固體。ESI+MS: $m/z = 307.10 (M+1)^+$ 。 ^1H NMR (700 MHz, 300 K, 氧化氘) δ 7.61 – 7.56 (m, 5H), 4.66 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.76 – 3.69 (m, 1H), 3.66 (dt, $J = 12.0, 1.9$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.87 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.37 (ddt, $J = 13.1, 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.58 – 1.40 (m, 3H), 0.91 – 0.76 (m, 2H)。

【0354】 步驟I. (3*R*,5*S*)-1-苄甲基-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。



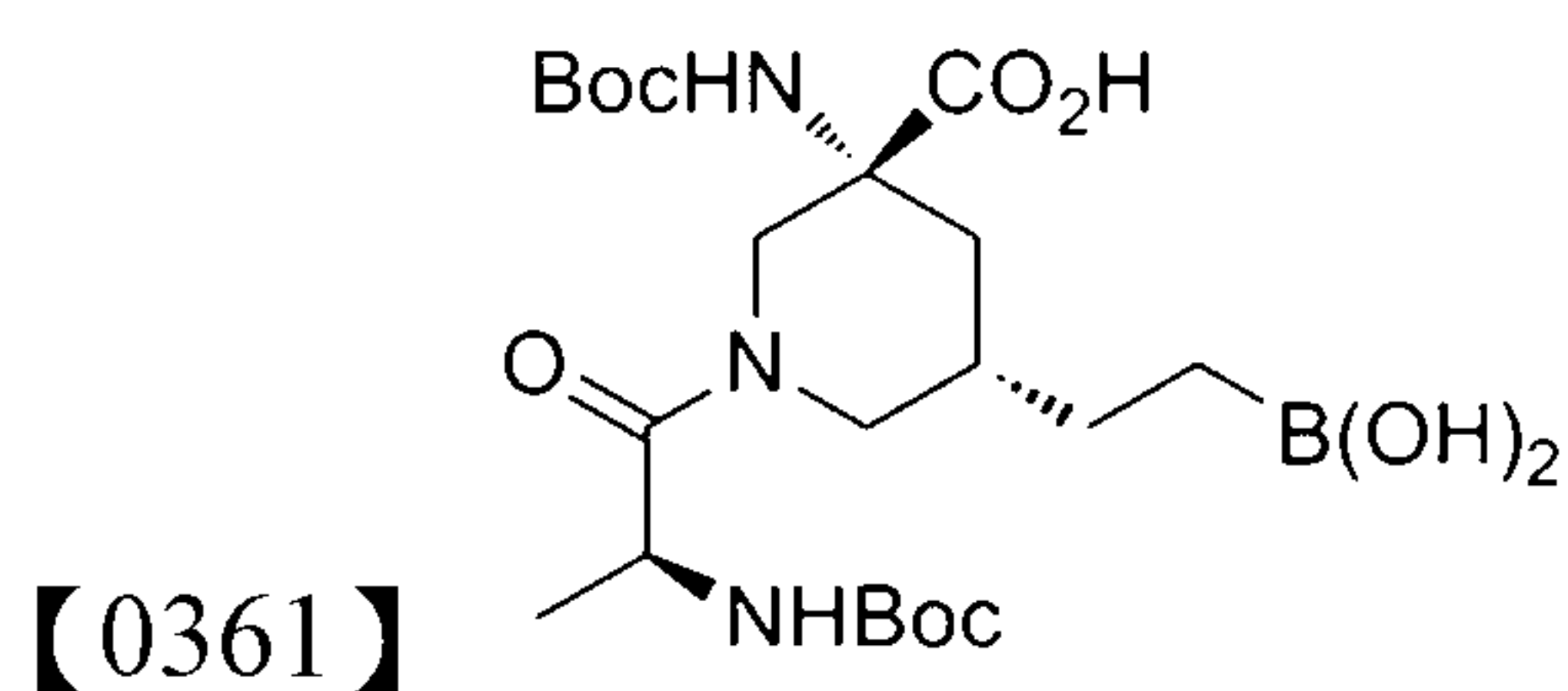
【0356】 在(3*R*,5*S*)-3-胺基-1-苄基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽(0.50克，1.32毫莫耳)之丙酮(12毫升)懸浮液中加入1M NaOH(8毫升，至pH~9)及二叔丁基二碳酸鹽(0.63克，2.90毫莫耳)。將結果之混合物於室溫中攪拌過夜。利用丙酮(10毫升)使無機污染物沉澱，並將沉澱物濾出。以1M鹽酸(2滴)將濾出液中和至pH~7，然後於減壓下濃縮。加少量甲醇磨碎殘餘物，以去除其餘無機鹽。過濾甲醇溶液取得粗產物，進而濃縮以產出0.53克之淡黃色泡沫，不經進一步純化即直接用於下一步驟。ESI+MS: $m/z = 407.10$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 405.15$ ($M-1$)⁻。 ¹H NMR (700 MHz, 300 K, 氧化氬) δ 7.63 – 7.52 (m, 5H), 4.70 – 4.58 (m, 1H), 4.06 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.85 – 3.73 (m, 1H), 3.69 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.87 – 2.60 (m, 2H), 2.12 – 2.07 (m, 1H), 1.99 – 1.88 (m, 1H), 1.54 – 1.29 (m, 3H), 1.11 (s, 9H), 0.90 – 0.73 (m, 2H)。

【0357】 步驟J. (3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。



【0359】 將(3*R*,5*S*)-1-苄基-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(0.27克，0.66毫莫耳)與MeOH (5毫升)之溶液置於氫氣中，加入20% Pd(OH)₂/C (50毫克)。混合物經去氣後，充入H₂，在室溫下之氫氛(7 bar)中攪拌2天。反應混合物經矽鈣石片(celite)過濾後，以MeOH (2 x 5毫升)清洗並過濾。在真空中濃縮濾出液。使用製備HPLC (5 - 60%乙腈之水溶液)純化殘餘物，產出相應產物(0.09克，43%，白色固體)。ESI+MS: $m/z = 317.00$ (M+1)⁺；ESI-MS: $m/z = 315.05$ (M-1)⁻。 ¹H NMR (700 MHz，300 K，氧化氬) δ 4.01 (dt, $J = 12.1$ ，1.6 Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 12.3$ ，4.1 Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.64 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.12 (bs, 1H), 1.83 (bs, 1H), 1.49 – 1.34 (m, 12H), 0.88 – 0.76 (m, 2H)。

【0360】 步驟K. (3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-丙胺鹽基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。



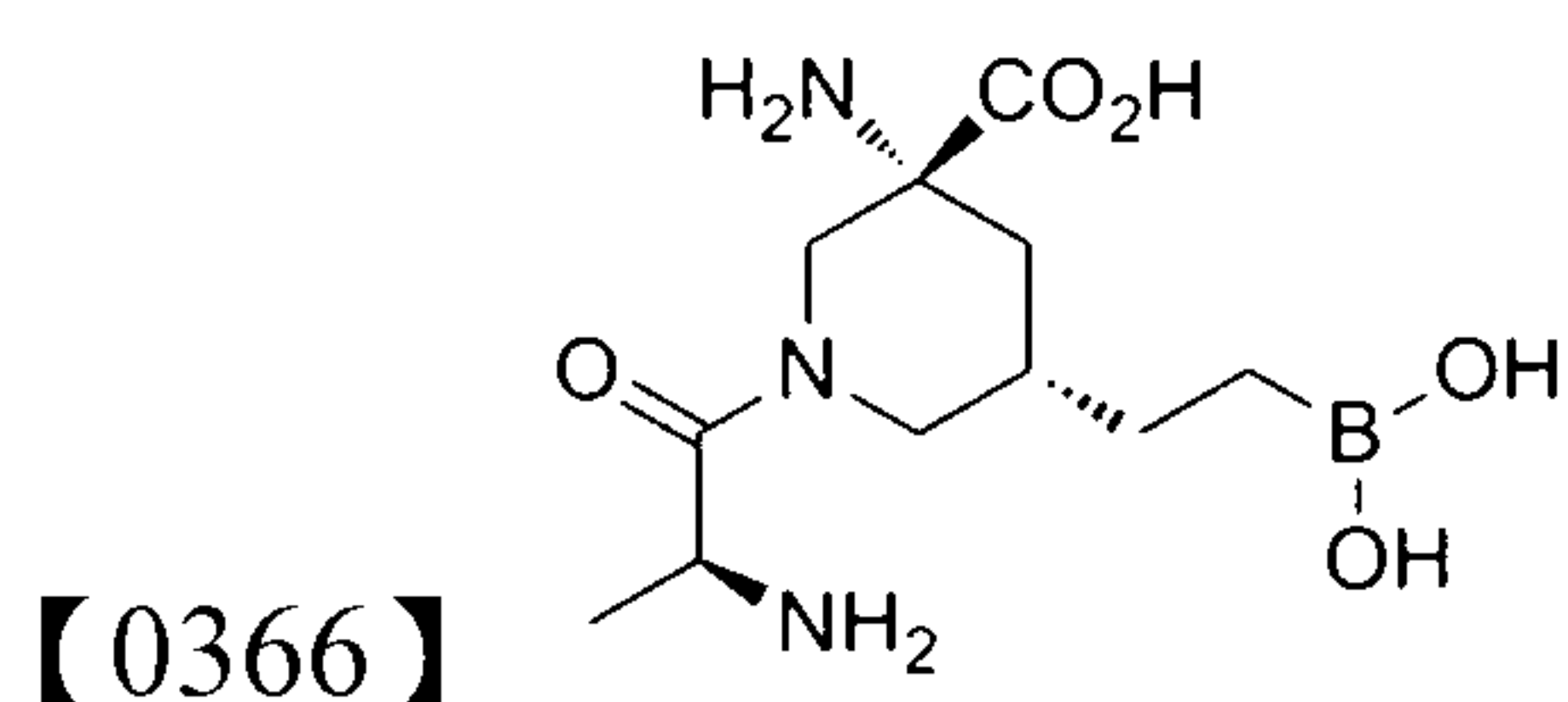
【0362】 在經攪拌之(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(0.08克，0.25毫莫耳)與DMF (2毫升)溶液中加入Boc-*L*-Ala-OSu (0.13克，0.46毫莫耳)，並將結果之混合物於室溫中攪拌過夜。在減壓中使DMF揮發，並使用DCM/MeOH (80:1至0:1)將殘餘物在矽膠凝體上經由管柱層析法純化，產生0.11克(89 %)之相應產物，其形態為無色薄膜 (5：2 旋轉異構物混合物之CD₃OD 溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 488.20$ (M+1)⁺；ESI-MS: $m/z = 486.25$ (M-

1)⁻。 ¹H NMR (700 MHz, 300 K, 甲醇-*d*₄) δ 5.17 – 5.07 (m, 0.3H), 4.80 – 4.73 (m, 0.7H), 4.59 – 4.42 (m, 1H), 4.19 (bs, 0.7H), 4.03 (bs, 0.3H), 2.62 – 2.75 (m, 3H), 2.38 (d, *J* = 12.8 Hz, 0.3H), 2.30 (d, *J* = 12.9 Hz, 0.7H), 1.64 (s, 1H), 1.47 (dd, *J* = 7.5, 4.9 Hz, 18H), 1.38 – 1.24 (m, 5H), 0.94 – 0.76 (m, 2H)。

【0363】 步驟 L. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-丙胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

【0364】 以4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(4毫升)處理(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-丙胺醯基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(0.10克, 0.21毫莫耳), 將結果之混合物在室溫下攪拌1.5小時。繼而將反應混合物於減壓下濃縮, 並以製備HPLC (0.1 - 1%乙腈水溶液) 將殘餘物純化, 產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾) 52毫克(67%)之相應產物, 其形態為白色固體(4:1 旋轉異構物混合物之D₂O 溶液, 室溫, 基於NMR)。ESI+MS: *m/z* = 288.10 (*M*+1)⁺; 270.00 (*M*-18+1)⁺; ESI-MS: *m/z* = 268.05 (*M*-18-1)⁻。 ¹H NMR (700 MHz, 300 K, 氧化氬) δ 4.95 – 4.92 (m, 1H), 4.56 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 13.1, 4.2 Hz, 1H), 3.01 – 2.91 (m, 2H), 2.54 – 2.47 (m, 1H), 2.15 – 2.06 (m, 0.8H), 2.01 – 1.95 (m, 0.2H), 1.62 – 1.48 (m, 5H), 1.48 – 1.35 (m, 1H), 0.92 – 0.81 (m, 2H)。

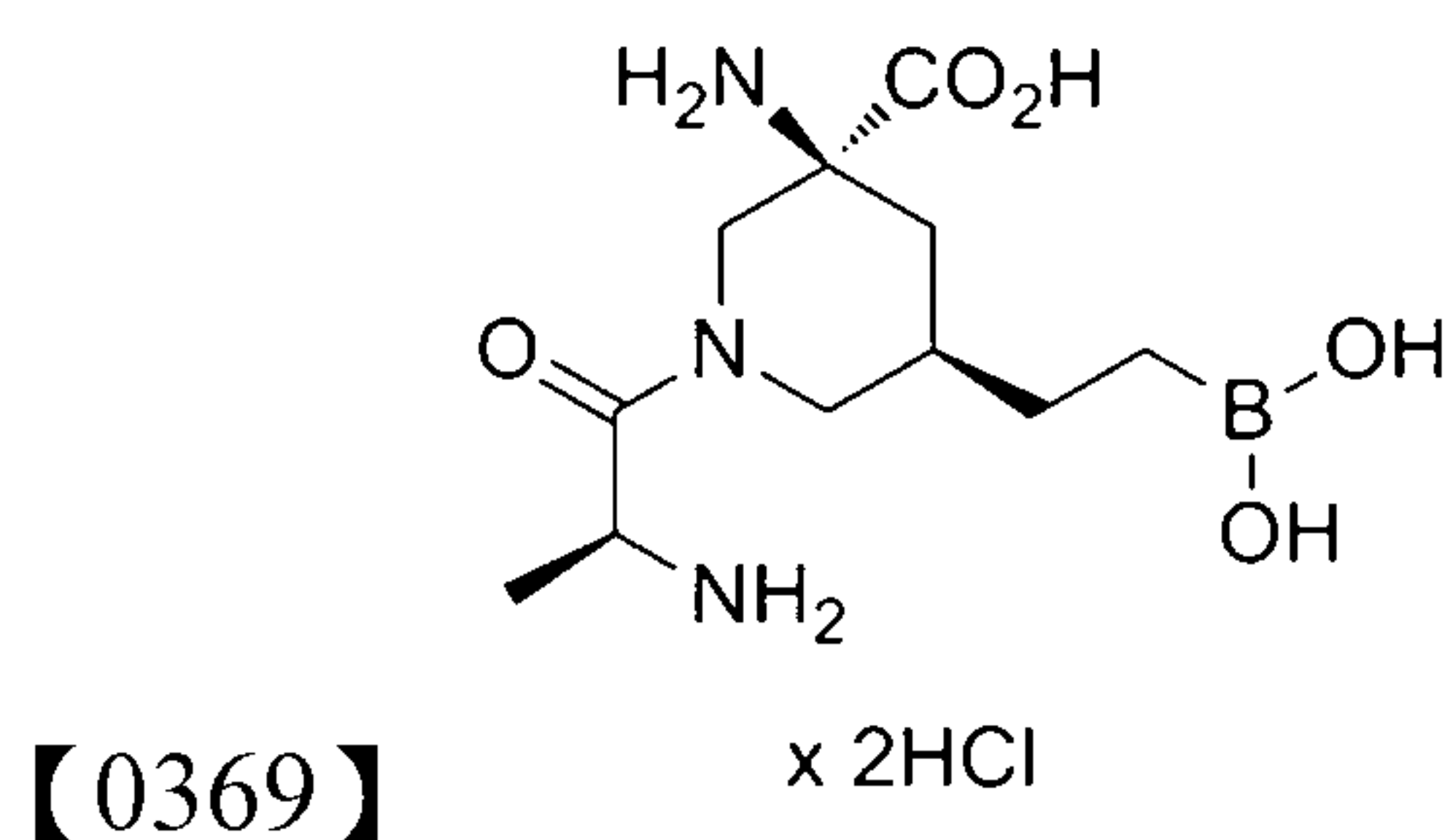
【0365】 (3*R*,5*S*)-1-(*L*-丙胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸。



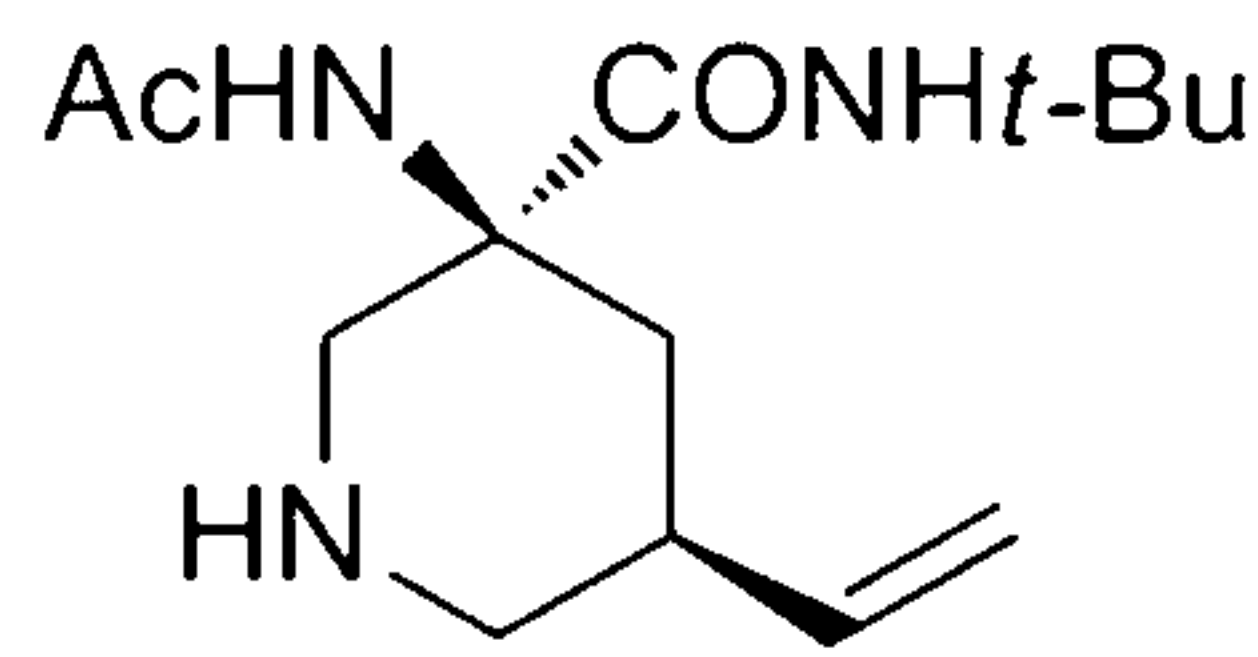
【0367】 使用DOWEX[®] 離子交換樹脂將(3*R*,5*S*)-1-(*L*-丙胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)吡啶-3-羧酸二鹽酸鹽轉換為兩性離子形式。而後在DOWEX[®] 離子交換樹脂 50WX8氫形式上對(3*R*,5*S*)-1-(*L*-丙胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)吡啶-3-羧酸二鹽酸鹽(680毫克)透過50 – 100 網目(洗提液0.1N 氨水)進行快速色層分析，產出(凍乾後)相應(3*R*,5*S*)-1-(*L*-丙胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)吡啶-3-羧酸(405毫克)，其型態為白色固體(5：2 旋轉異構物混合物之D₂O溶液，333 K，基於NMR)。

ESI+MS: $m/z = 288.10 (M+1)^+$; $270.05 (M-18+1)^+$; ESI-MS: $m/z = 268.05 (M-18-1)^-$ 。 ¹H NMR (700 MHz , 333 K , 氧化氬) δ 5.02 (d, $J = 12.9$ Hz, 0.7H), 4.65 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 13.1$ Hz, 0.3H), 4.40 (d, $J = 13.3$ Hz, 0.3H), 4.07 (d, $J = 13.7$ Hz, 0.7H), 3.45 (d, $J = 13.4$ Hz, 0.3H), 3.10 (t, $J = 12.7$ Hz, 0.7H), 3.00 (d, $J = 12.9$ Hz, 0.7H), 2.86 (t, $J = 12.4$ Hz, 0.3H), 2.61 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.23 (bs, 0.7H), 2.08 (bs, 0.3H), 1.78 – 1.61 (m, 5H), 1.59– 1.48 (m, 1H), 1.1– 1.06 (m , 2H) 。

【0368】 實例2. (3*S*,5*R*)-1-(*L*-丙胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)吡啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



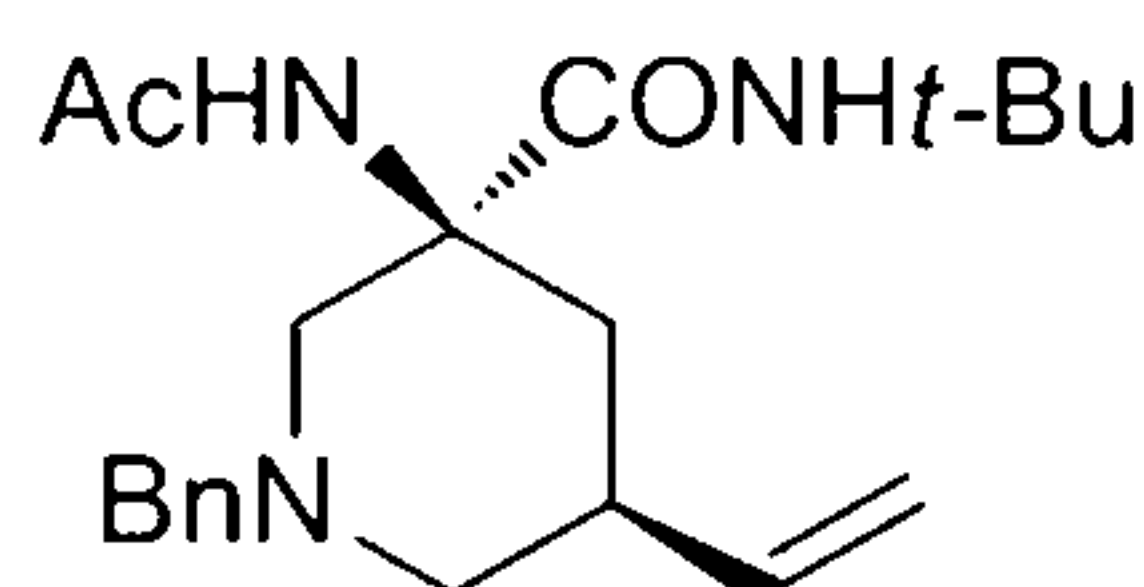
【0370】 步驟A. (3*S*,5*S*)-3-乙醯胺-*N*-(叔丁基)-5-乙烯基哌啶-3-羧醯胺鹽酸鹽。



【0371】 xHCl

【0372】 依據實例1之步驟(E)取得標題化合物，使用叔丁基(3*S*,5*S*)-3-乙醯胺-3-(叔丁基胺甲醯基)-5-乙烯基哌啶-1-羧酸酯(0.99克，2.68毫莫耳)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(30毫升)。將反應混合物於減壓中濃縮，產出a 相應產物(0.66g，80%，淡黃色泡沫)。ESI+MS: $m/z = 268.25 (M+1)^+$ 。 ^1H NMR (700 MHz，300 K，氘代氯仿) δ 10.33 (bs, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (bs, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.66 (ddd, $J = 17.1, 10.5, 6.5$ Hz, 1H), 5.21 – 5.00 (m, 2H), 4.20 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.94 – 2.81 (m, 2H), 2.57 – 2.48 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.33 (s, 9H)。

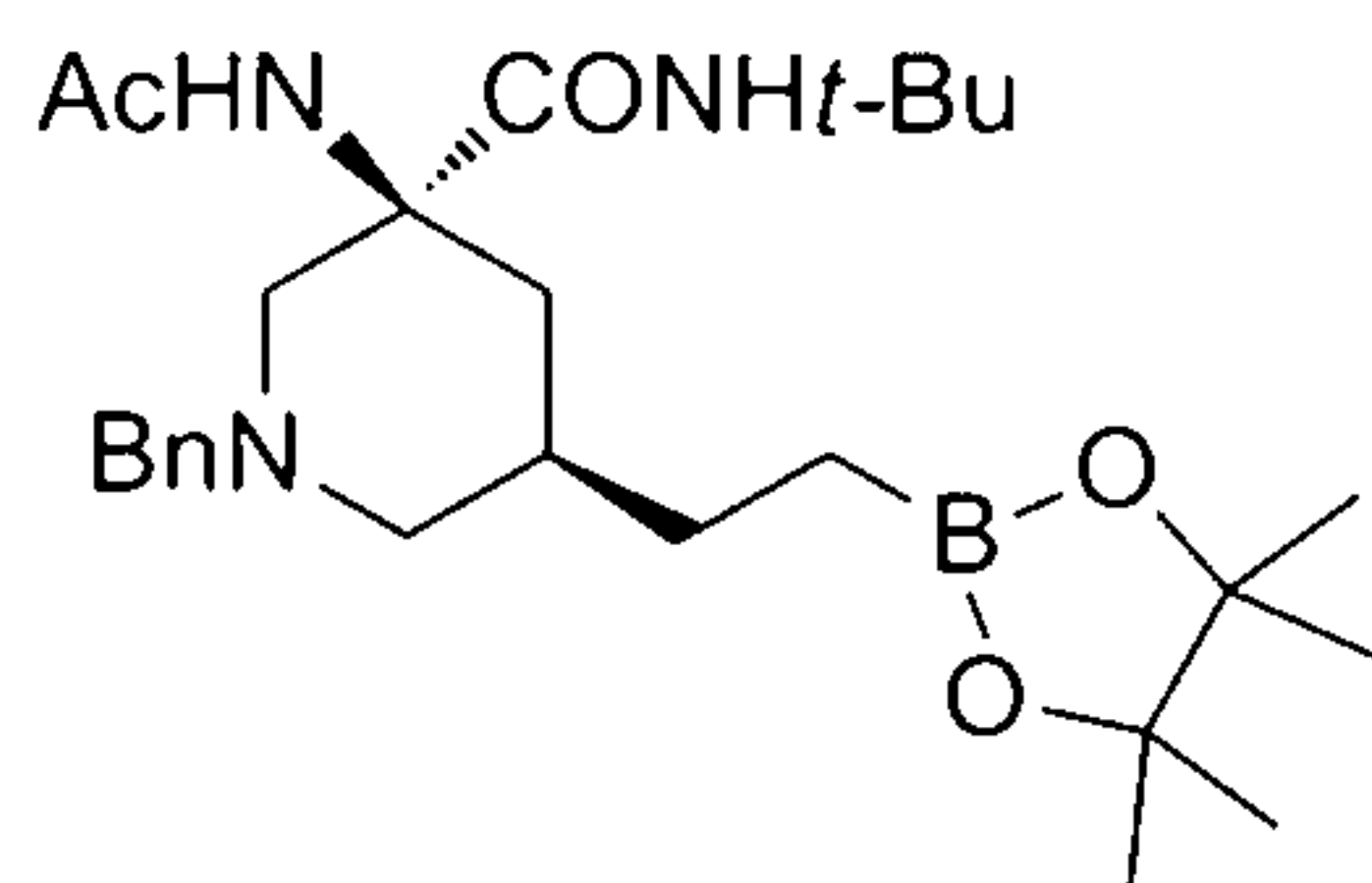
【0373】 步驟B. (3*S*,5*S*)-3-乙醯胺-1-苄基-*N*-(叔丁基)-5-乙烯基哌啶-3-羧醯胺。



【0374】

【0375】 依據實例1之步驟(F)取得標題化合物，使用(3*S*,5*S*)-3-乙醯胺-*N*-(叔丁基)-5-乙烯基哌啶-3-羧醯胺鹽酸鹽(0.64克，2.11毫莫耳)，苯甲醛(0.26毫升，2.53毫莫耳)，三乙醯氧基硼氫化鈉(2.23克，10.53毫莫耳)及DCE (21.5毫升)。取得之所需產物為白色固體(0.75克，99%)。ESI+MS: $m/z = 358.25 (M+1)^+$ ；380.25 ($M+23$)⁺；ESI-MS: $m/z = 356.15 (M-1)^-$ 。 ¹H NMR (700 MHz，300 K，氘代氯仿) δ 9.04 (s, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 5.63 (ddd, $J = 17.2$ ，10.4，6.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.05 – 4.96 (m, 2H), 3.59 – 3.49 (m, 2H), 3.16 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.00 – 2.89 (m, 2H), 2.55 – 2.41 (m, 1H), 2.23 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)。

【0376】 步驟C. (3*S*,5*R*)-3-乙醯胺-1-苄基-*N*-(叔丁基)-5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-3-羧醯胺。

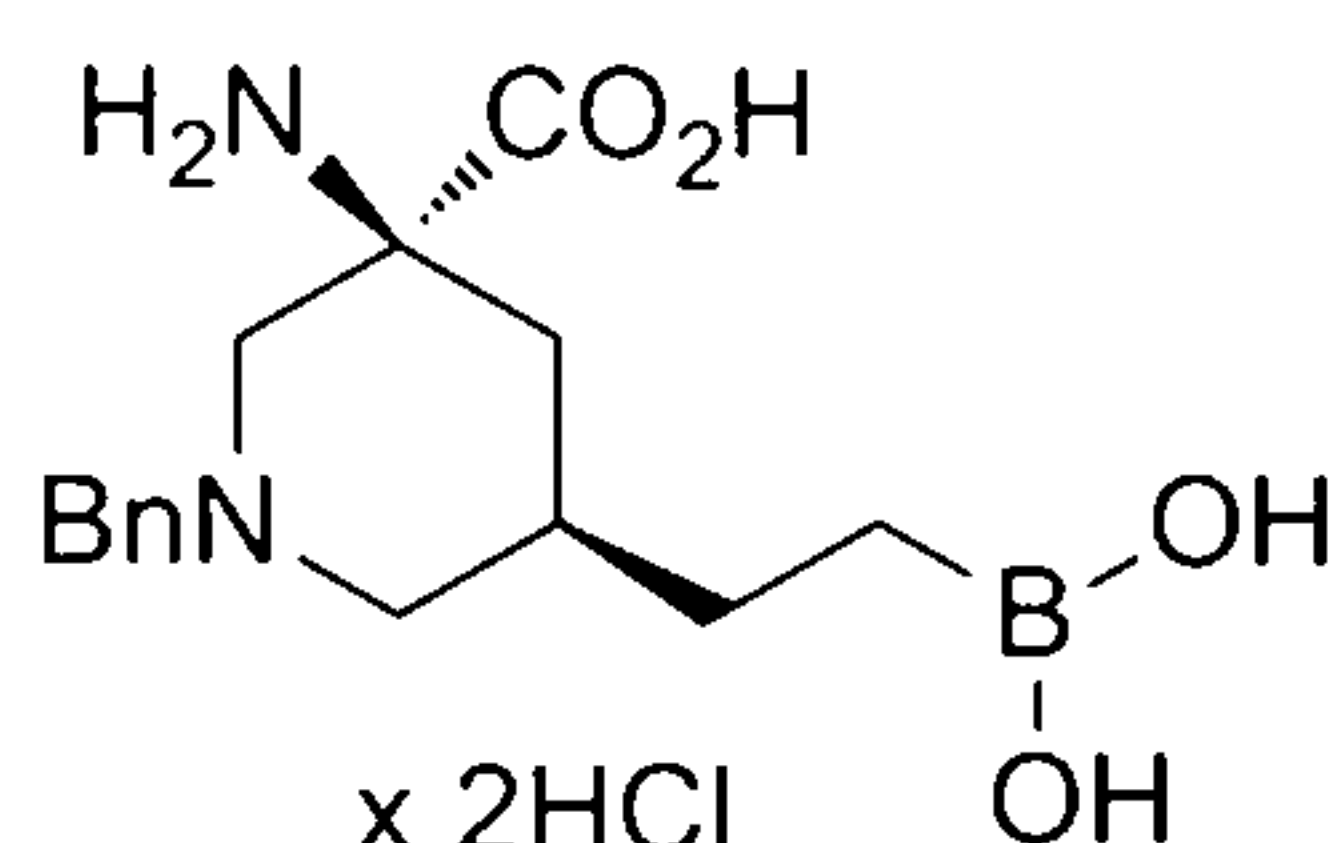


【0377】

【0378】 依據實例1之步驟(G)取得標題化合物，使用(3*S*,5*S*)-3-乙醯胺-1-苄基-*N*-(叔丁基)-5-乙烯基哌啶-3-羧醯胺 (0.73克，2.04毫莫耳)，1,2-雙(二苯基膦)乙烷(49毫克，0.12毫莫耳)，雙(1,5-環辛二烯)二銻(I) 二氯 (41毫克，0.06毫莫耳)，4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷(0.74毫升，5.10毫莫耳)以及二氯甲烷(40毫升)。粗產物於矽膠凝體上以管柱層析法純化(己烷：乙酸乙酯，5:1至1:3)，產出0.57克(58%)之相應產物，其形態為白色固體。ESI+MS: $m/z = 486.35 (M+1)^+$ ；

508.40 (M+23)⁺。 ¹H NMR (700 MHz, 300 K, 氘代氯仿) δ 9.08 (s, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 5H), 6.69 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.10 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.97 – 2.87 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.80 – 1.68 (m, 3H), 1.36 – 1.34 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.27 (s, 2H), 1.21 (s, 12H), 0.76 – 0.63 (m, 2H)。

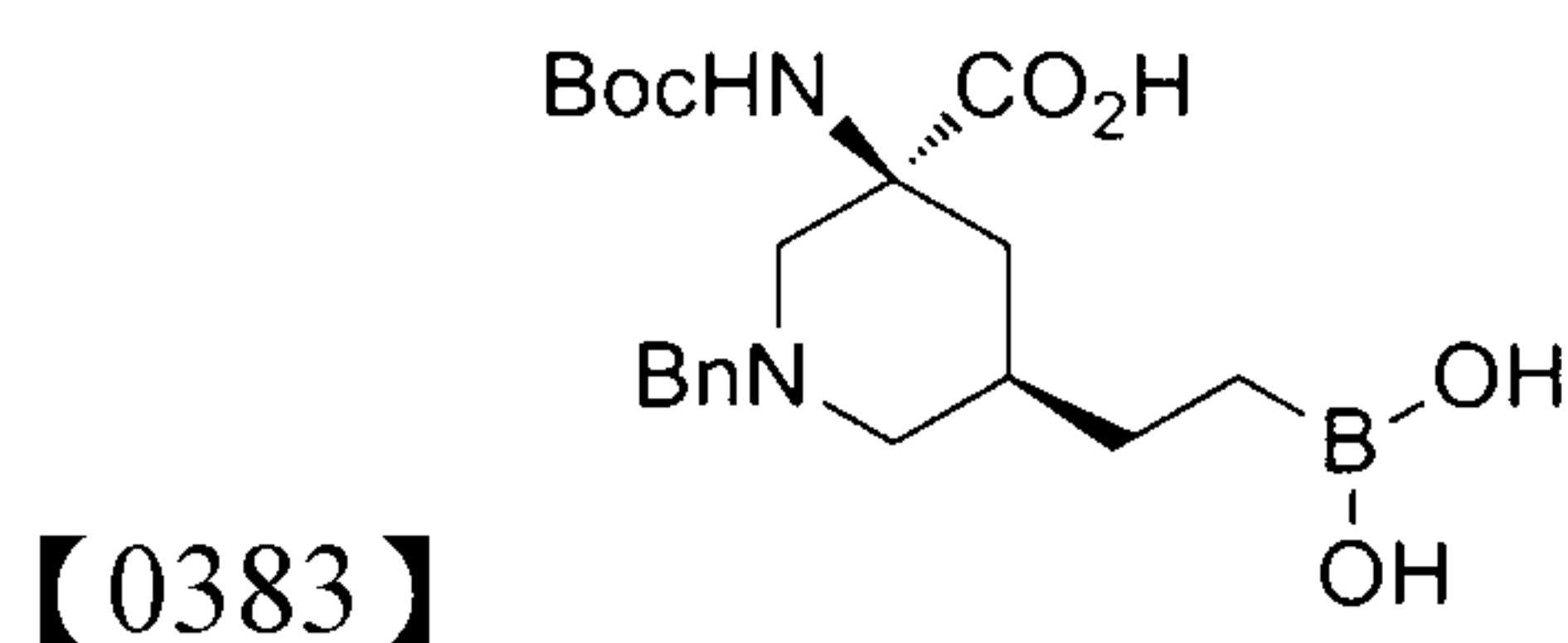
【0379】 步驟D. (3*S*,5*R*)-3-胺基-1-苄基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0380】

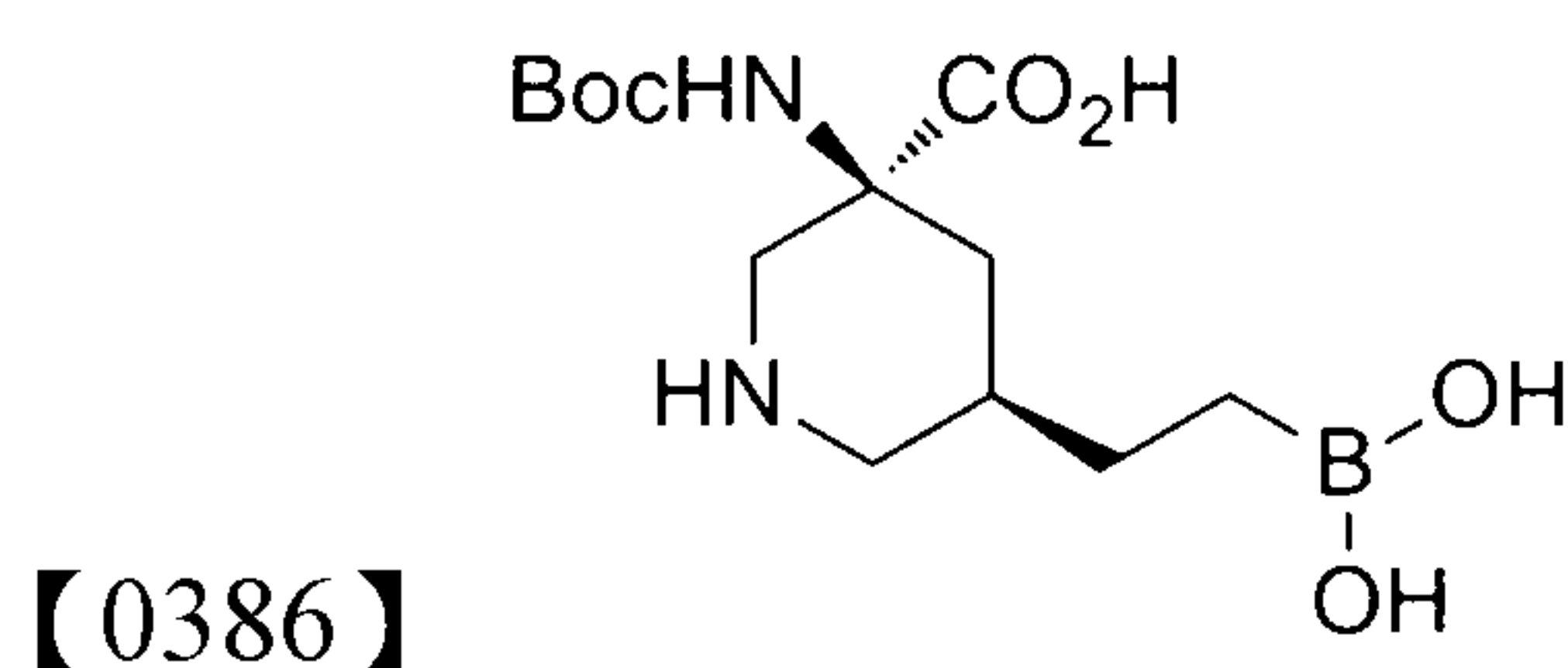
【0381】 依據實例1之步驟(H)取得標題化合物，使用(3*S*,5*R*)-3-乙醯胺-1-苄基-*N*-(叔丁基)-5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-3-羧醯胺 (0.56克，1.14毫莫耳)及12M鹽酸_(aq) (25毫升)。將反應混合物於減壓中濃縮，以提供相應產物(0.43克，99%，米灰色固體)。ESI+MS: *m/z* = 307.25 (M+1)⁺。 ¹H NMR (700 MHz, 300 K, 氧化氘) δ 7.61 – 7.56 (m, 5H), 4.66 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.76 – 3.69 (m, 1H), 3.66 (dt, *J* = 12.0, 1.9 Hz, 1H), 3.08 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.87 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.37 (ddt, *J* = 13.1, 3.6, 1.7 Hz, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.58 – 1.40 (m, 3H), 0.91 – 0.76 (m, 2H)。

【0382】 步驟E. (3*S*,5*R*)-1-苯甲基-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。



【0384】 依據實例1之步驟(I)取得標題化合物，使用(3*S*,5*R*)-3-胺基-1-苄基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽(0.43克，1.13毫莫耳)，二叔丁基二碳酸鹽(0.62克，2.84毫莫耳)，1M NaOH_(aq) (4毫升)及丙酮 (10毫升)。取得之所需產物為白色固體(0.45克，99%)。ESI+MS: $m/z = 407.25$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 405.10$ ($M-1$)⁻。 ¹H NMR (700 MHz，300 K，氧化氘) δ 7.57 (s, 5H), 4.66 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.85 – 2.61 (m, 2H), 2.11 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.99 – 1.88 (m, 1H), 1.52 – 1.41 (m, 3H), 1.11 (s, 9H), 0.88 – 0.75 (m, (s, 2H))。

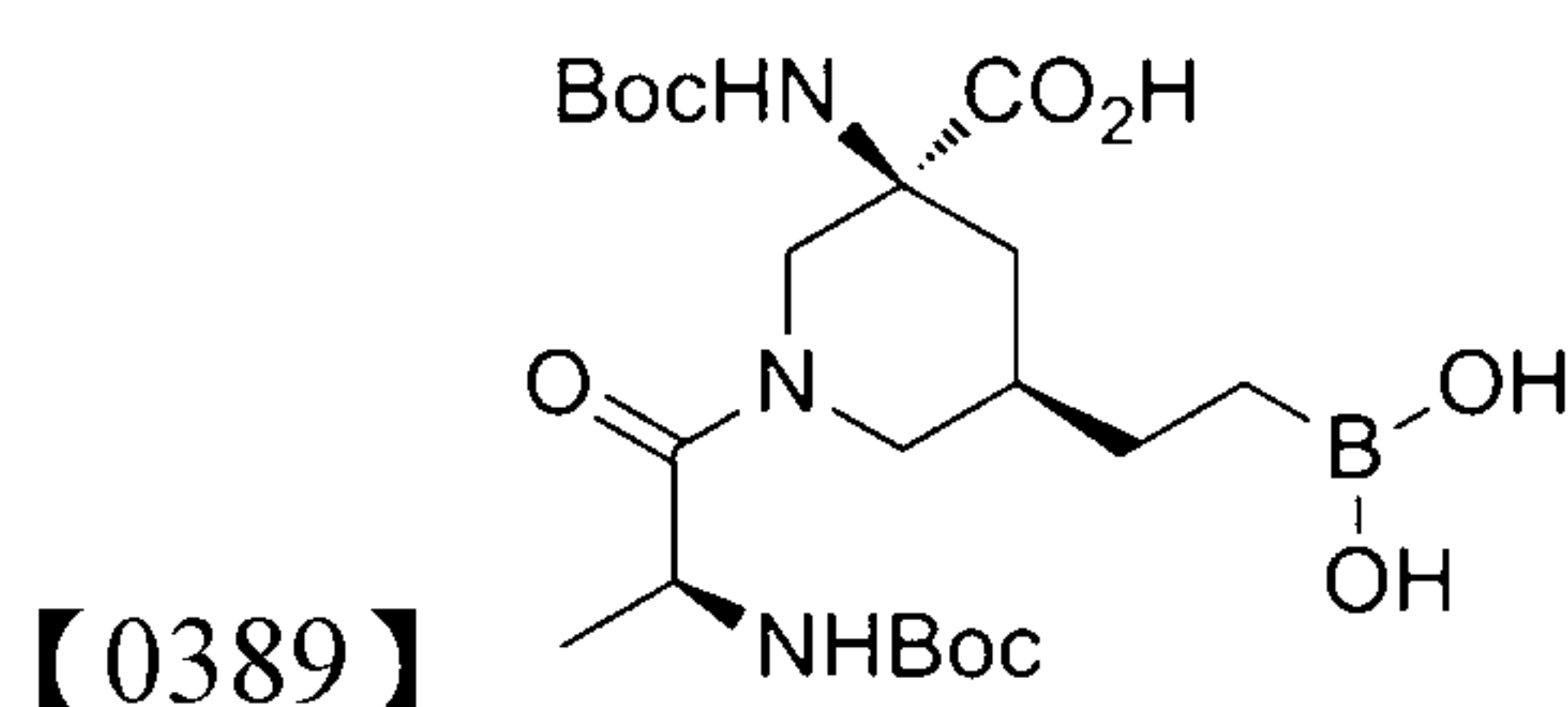
【0385】 步驟F. (3*S*,5*R*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。



【0387】 依據實例1之步驟(J)取得標題化合物，使用(3*S*,5*R*)-1-苄基-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(0.24克，0.59毫莫耳)，20% Pd(OH)₂/C (50毫克)及MeOH (5毫升)。取得之所需產物為灰色固體(0.18克，99%)。ESI+MS: $m/z = 317.20$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 315.10$ ($M-1$)⁻。 ¹H NMR (700 MHz，300 K，甲醇-*d*₄) δ 4.56 (s, 1H), 3.89 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.38 – 3.36

(m, 1H), 2.94 – 2.85 (m, 1H), 2.50 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.40 – 1.28 (m, 2H), 0.85 – 0.73 (m, 2H)。

【0388】 步驟G. (3*S*,5*R*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-丙胺鹽基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。

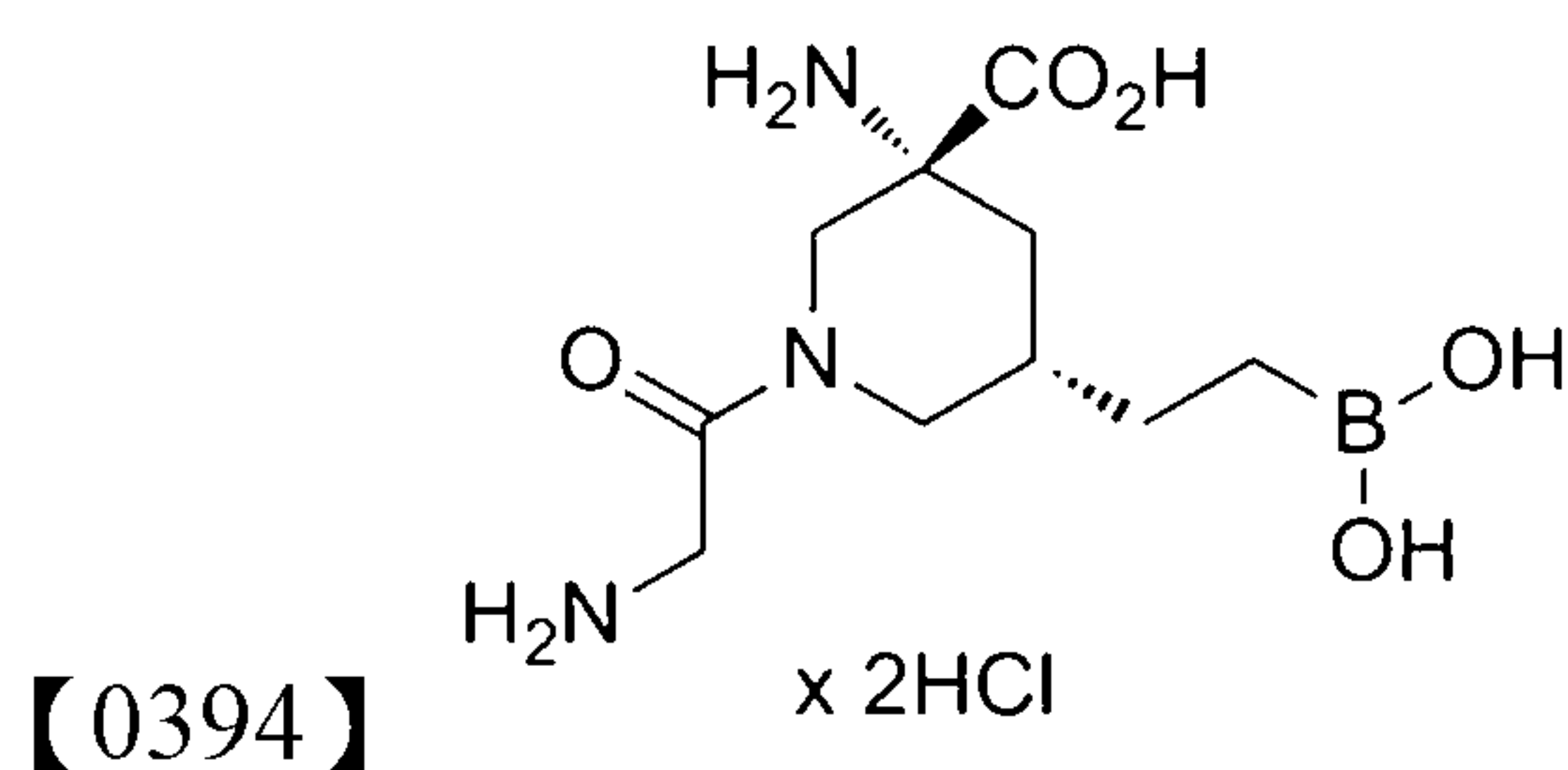


【0390】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*S*,5*R*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(0.17克，0.54毫莫耳)，Boc-*L*-Ala-OSu (0.20克，0.70毫莫耳)及DMF (4.5毫升)。將反應混合物於室溫中攪拌過夜。使DMF揮發，並將殘餘物在矽膠凝體上經由管柱層析法純化使用DCM/MeOH (20:1至0:1)，產出0.20克(76%)所需產物，型態為白色固體(3：2 旋轉異構物混合物之CD₃OD溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 488.20$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 486.20$ ($M-1$)⁻。
¹H NMR (700 MHz，300 K，甲醇-*d*₄) δ 5.14 – 5.05 (m, 0.6H), 5.04 – 4.97 (m, 0.4H), 4.67 – 4.55 (m, 1.4H), 4.53 – 4.46 (m, 0.6H), 3.06 – 2.94 (m, 0.4H), 2.76 – 2.60 (m, 2.6H), 2.42 – 2.14 (m, 2H), 1.54 – 1.43 (m, 18H), 1.42 – 1.23 (m, 5H), 0.91 – 0.81 (m, 2H)。

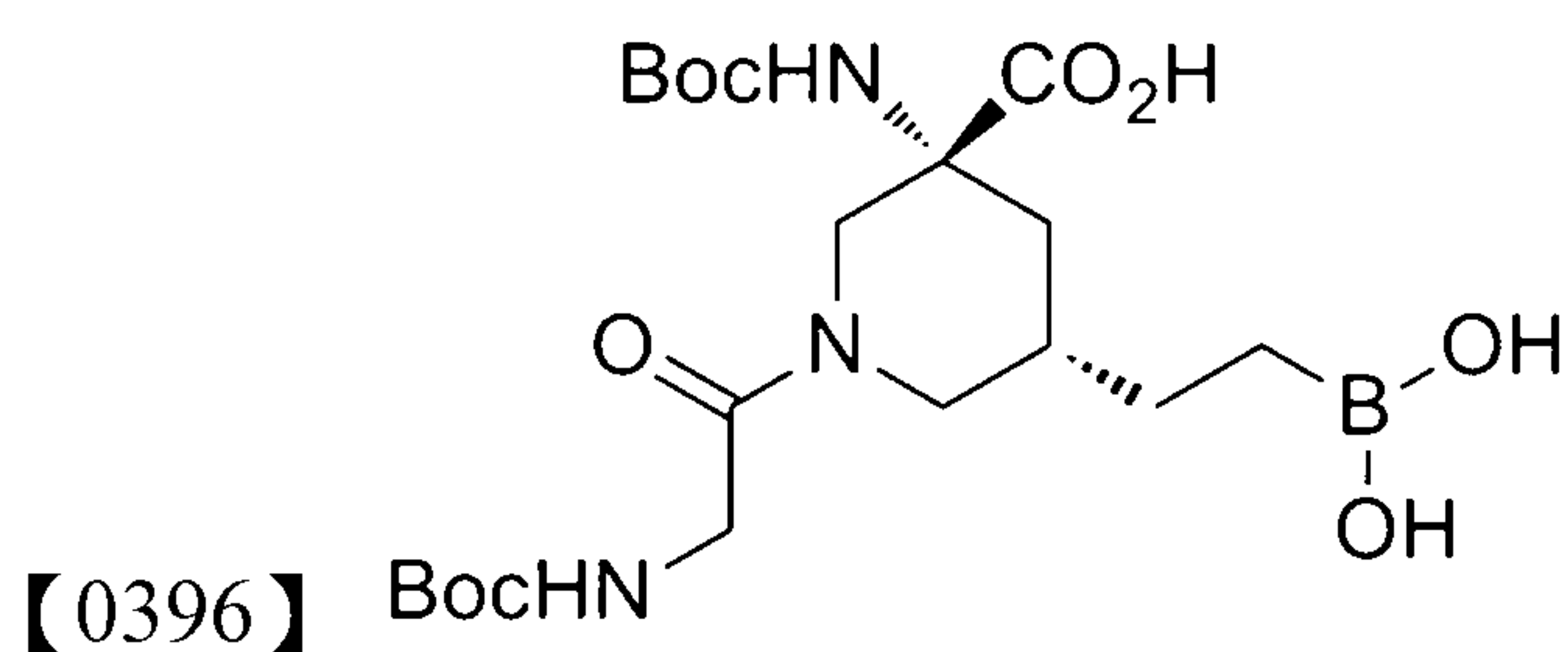
【0391】 步驟 H. (3*S*,5*R*)-1-(*L*-丙胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

【0392】 依據實例1之步驟(L)取得標題化合物，使用(3*S*,5*R*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-丙胺鹽基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(0.20克，0.41毫莫耳)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(6毫升)。製備HPLC (0.1 - 1%乙腈之水溶液)純化粗產物，得到(經以2M鹽酸酸化後凍乾)47毫克(32%)之相應產物，其形態為白色固體(5：2 旋轉異構物混合物之D₂O 溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 288.00$ (M+1)⁺。 ¹H NMR (700 MHz, 300 K, 氧化氬) δ 4.93 (dt, $J = 13.3, 1.9$ Hz, 0.7H), 4.63 (dt, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 1H), 4.54 – 4.49 (m, 0.3H), 4.27 (dt, $J = 13.7, 1.9$ Hz, 0.3H), 3.96 – 3.91 (m, 0.7H), 3.43 (d, $J = 13.7$ Hz, 0.3H), 2.98 (d, $J = 13.4$ Hz, 0.7H), 2.91 (dd, $J = 14.1, 12.1$ Hz, 0.7H), 2.53 – 2.44 (m, 1H), 2.42 (dd, $J = 13.3, 12.0$ Hz, 0.3H), 2.12 (ddt, $J = 14.6, 11.7, 4.9$ Hz, 0.7H), 1.77 (ddt, $J = 11.9, 8.8, 3.9$ Hz, 0.3H), 1.62 – 1.34 (m, 6H), 0.91 – 0.84 (m, 2H)。

【0393】 實例3. (3*R*,5*S*)-3-胺基-5-(2-硼乙基)-1-甘胺鹽基哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0395】 步驟A. (3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)-1-((叔丁氧羰基)甘胺鹽基)哌啶-3-羧酸。



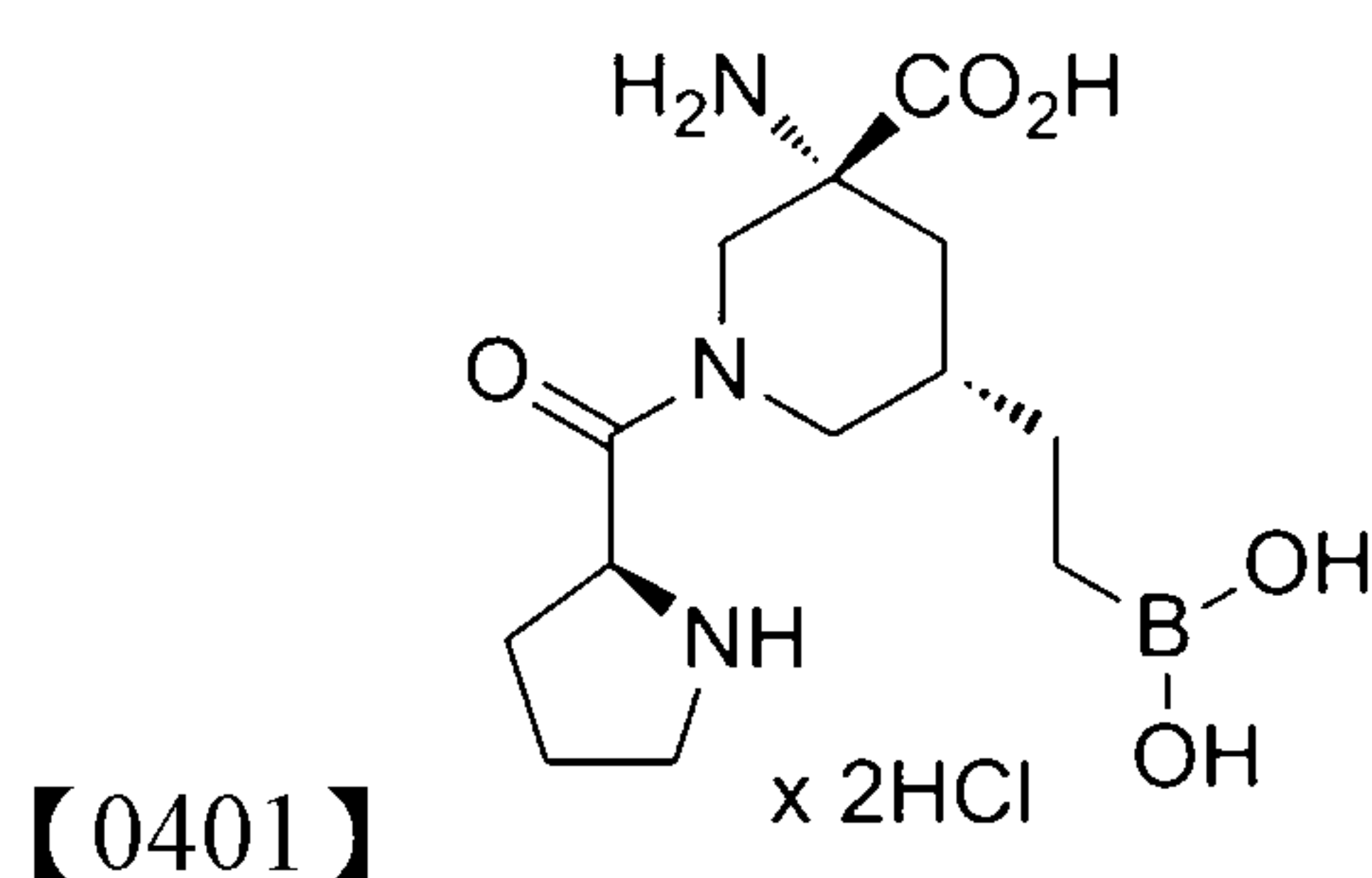
【0397】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(0.10克，0.33毫莫耳)，Boc-Gly-OSu (0.12克，0.42毫莫耳)及DMF (2.5毫升)。粗產物於矽膠凝體上以管柱層析法純化使用DCM/MeOH (80:1至0:1)，產出130毫克(84%)之相應產物，其形態為白色固體(4:1 旋轉異構物混合物之CD₃OD 溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 474.15$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 472.15$ ($M-1$)⁻。 ¹H NMR (700 MHz，300 K，甲醇-*d*₄) δ 4.70 – 4.62 (m, 0.7H), 4.58 – 4.51 (m, 1.3H), 3.93 – 3.80 (m, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 1H), 2.96 – 2.87 (m, 0.7H), 2.64 – 2.54 (m, 0.3H), 2.41 – 2.33 (m, 0.3H), 2.32 – 2.25 (m, 0.7H), 2.24 – 2.11 (m, 0.7H), 1.58 – 1.43 (m, 18H), 1.42 – 1.18 (m, 4H), 0.88 – 0.80 (m, 2H)。

【0398】 步驟 B. (3*R*,5*S*)-3-胺基-5-(2-硼乙基)-1-甘胺醯基哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

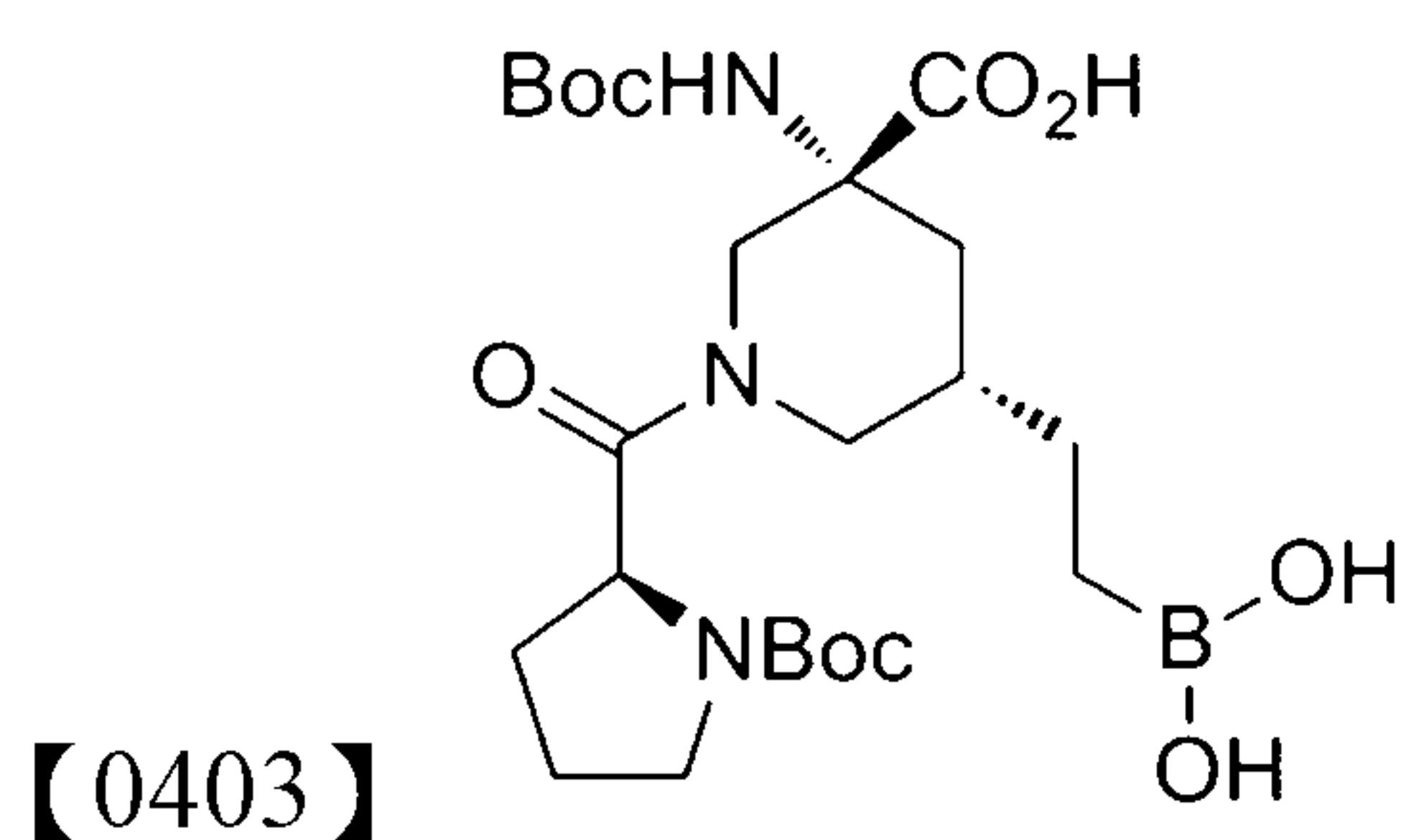
【0399】 依據實例1之步驟(L)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)-1-((叔丁氧羰基)甘胺醯基)哌啶-3-羧酸(0.12克，0.26毫莫耳)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(5毫升)。粗產物經製備HPLC (0.1 -1%乙腈之水溶液)純化，產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾) 36毫克(34%)之相應產物，其形態為白色泡沫 (5:2 旋轉異構物混合物之D₂O溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 274.00$

$(M+1)^+$; ESI-MS: $m/z = 272.05$ $(M-1)^-$ 。 ^1H NMR (700 MHz, 300 K, 氧化氬) δ 4.92 – 4.84 (m, 0.7H), 4.55 – 4.49 (m, 0.3H), 4.22– 4.17 (m, 0.3H), 4.16 – 4.01 (m, 2H), 3.82– 3.75 (m, 0.7H), 3.39 (d, $J = 14.0$ Hz, 0.3H), 3.06 (d, $J = 13.5$ Hz, 0.7H), 2.87 (t, $J = 12.6$ Hz, 0.7H), 2.50 (dd, $J = 13.4$, 4.6 Hz, 1H), 2.43 (t, $J = 12.6$ Hz, 0.3H), 2.10– 2.02 (m, 0.7H), 1.77 – 1.69 (m, 0.3H), 1.61– 1.53 (m, 1H), 1.50 – 1.44 (m, 1H), 1.43– 1.37 (m, 1H), 0.87– 0.80 (m, 2H)。

【0400】 實例4. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-脯胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0402】 步驟A. (3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-脯胺鹽基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。



【0404】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(0.10克，0.33毫莫耳)，Boc-*L*-Pro-OSu (0.18克，

0.59毫莫耳)及DMF (2.5毫升)。攪拌反應混合物2天at 50°C。在減壓中使DMF揮發，並將殘餘物在矽膠凝體上使用DCM/MeOH (80:1至0:1)經由管柱層析法純化以提供86毫克(51%)所需產物，型態為白色固體(4:1 旋轉異構物混合物之CD₃OD溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 514.00$ (M+1)⁺；414.15 (M-Boc+1)⁺。 ¹H NMR (700 MHz，300 K，甲醇-*d*₄) δ 4.78 – 4.66 (m, 1.2H), 4.65 – 4.46 (m, 0.8H), 4.40 – 4.30 (m, 0.8H), 3.97 – 3.89 (m, 0.2)，3.69 – 3.61 (m, 0.2)，3.60 – 3.41 (m, 2.8H), 2.79 – 2.62 (m, 1H), 2.58 – 2.49 (m, 0.4H), 2.44 – 2.23 (m, 2.6H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 2.09 – 1.83 (m, 2.2H), 1.76 – 1.65 (m, 0.8H), 1.59 – 1.42 (m, 18H), 1.42 – 1.19 (m, 2H), 0.92 – 0.76 (m, 2H)。

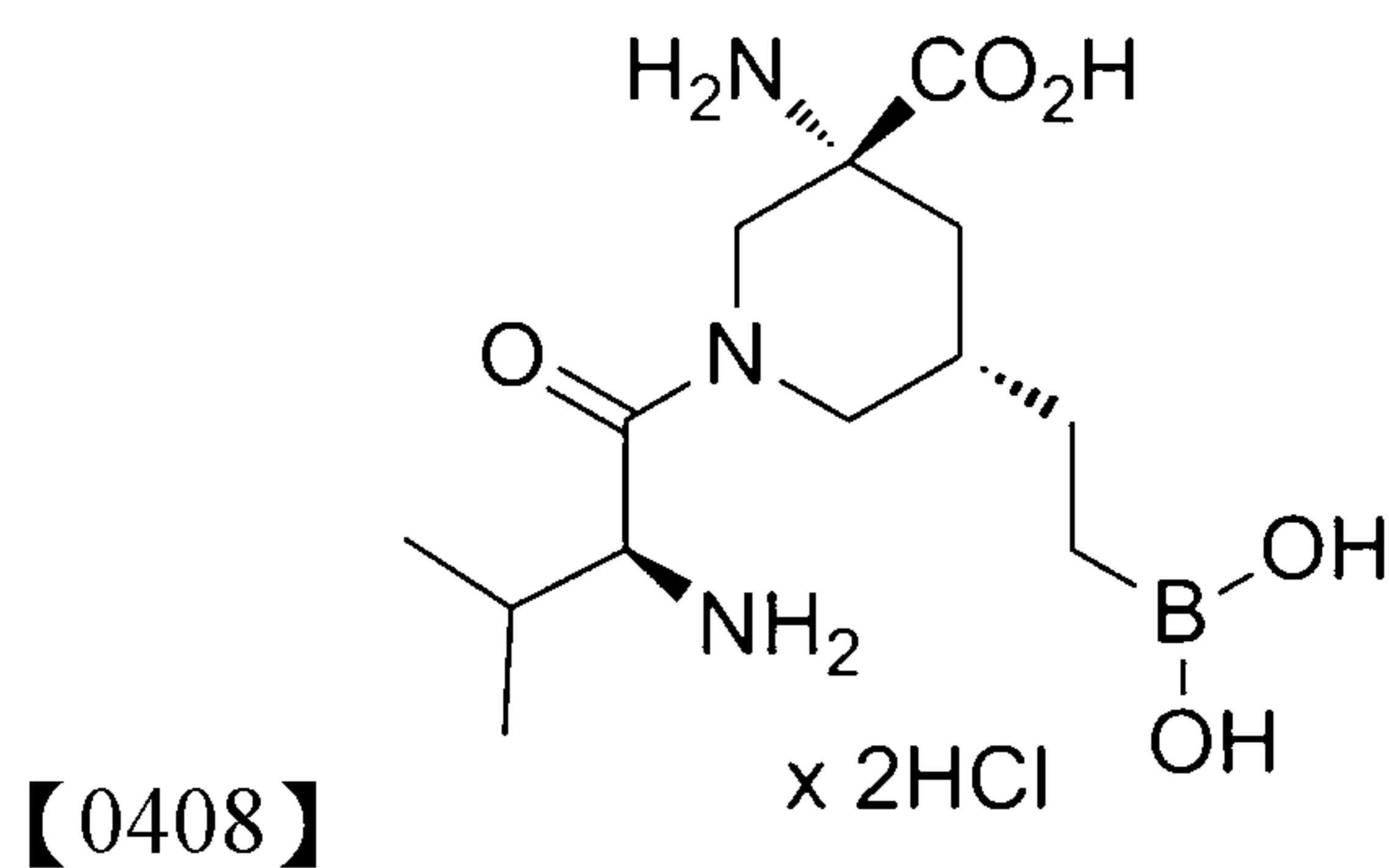
【0405】 步驟 B. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-脯胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

【0406】 依據實例1之步驟(L)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-脯胺醯基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(0.08克，0.16毫莫耳)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(5毫升)。以製備HPLC (0.1 - 1%乙腈之水溶液)純化粗產物，產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾) 33毫克(54%)之相應產物，其形態為白色泡沫 (4:1 旋轉異構物混合物之D₂O 溶液，333 K，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 314.00$ (M+1)⁺；ESI-MS: $m/z = 294.05$ (M-18-1)⁻。 ¹H NMR (700 MHz, 333 K，氧化氬) δ 5.24 (d, $J = 13.3$ Hz, 0.8H), 5.09 (t, $J = 7.9$ Hz, 0.8H), 5.01 (t, $J = 8.3$ Hz, 0.2H), 4.59 (d, $J = 13.9$ Hz, 0.2H), 4.24 – 4.15 (m, 0.8H), 3.90 – 3.83 (m, 1H), 3.82 – 3.75 (m, 1.2H), 3.37 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.28 (t, $J = 12.8$ Hz, 0.8H), 3.00 – 2.86 (m,

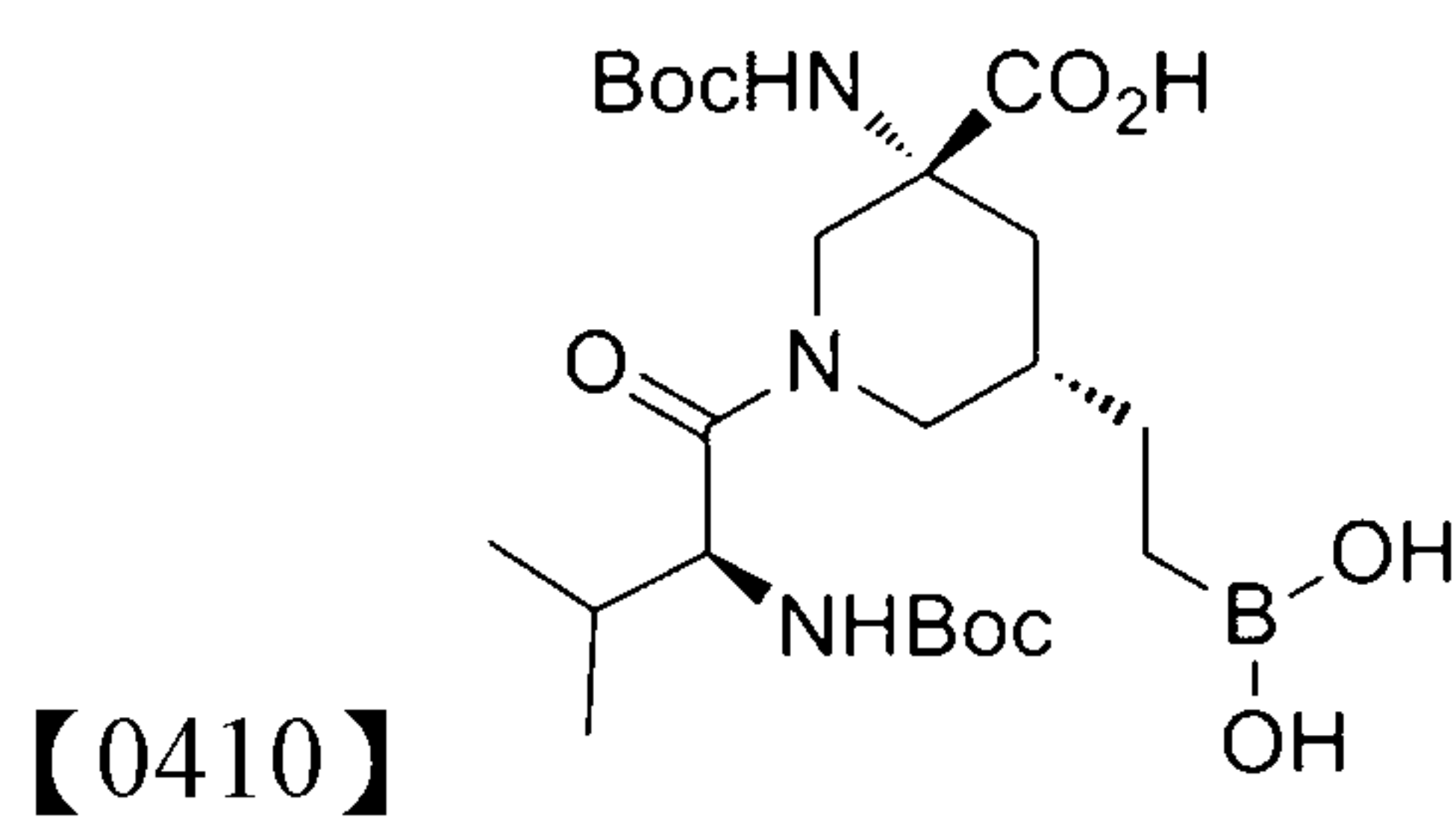
第 86 頁，共 182 頁(發明說明書)

1H), 2.88 – 2.81 (m, 1.2H), 2.54 – 2.31 (m, 4H), 1.95 – 1.80 (m, 2H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 1.25 – 1.12 (m, 2H)。

【0407】 實例5. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-纈胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0409】 步驟A. (3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-纈胺鹽基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。



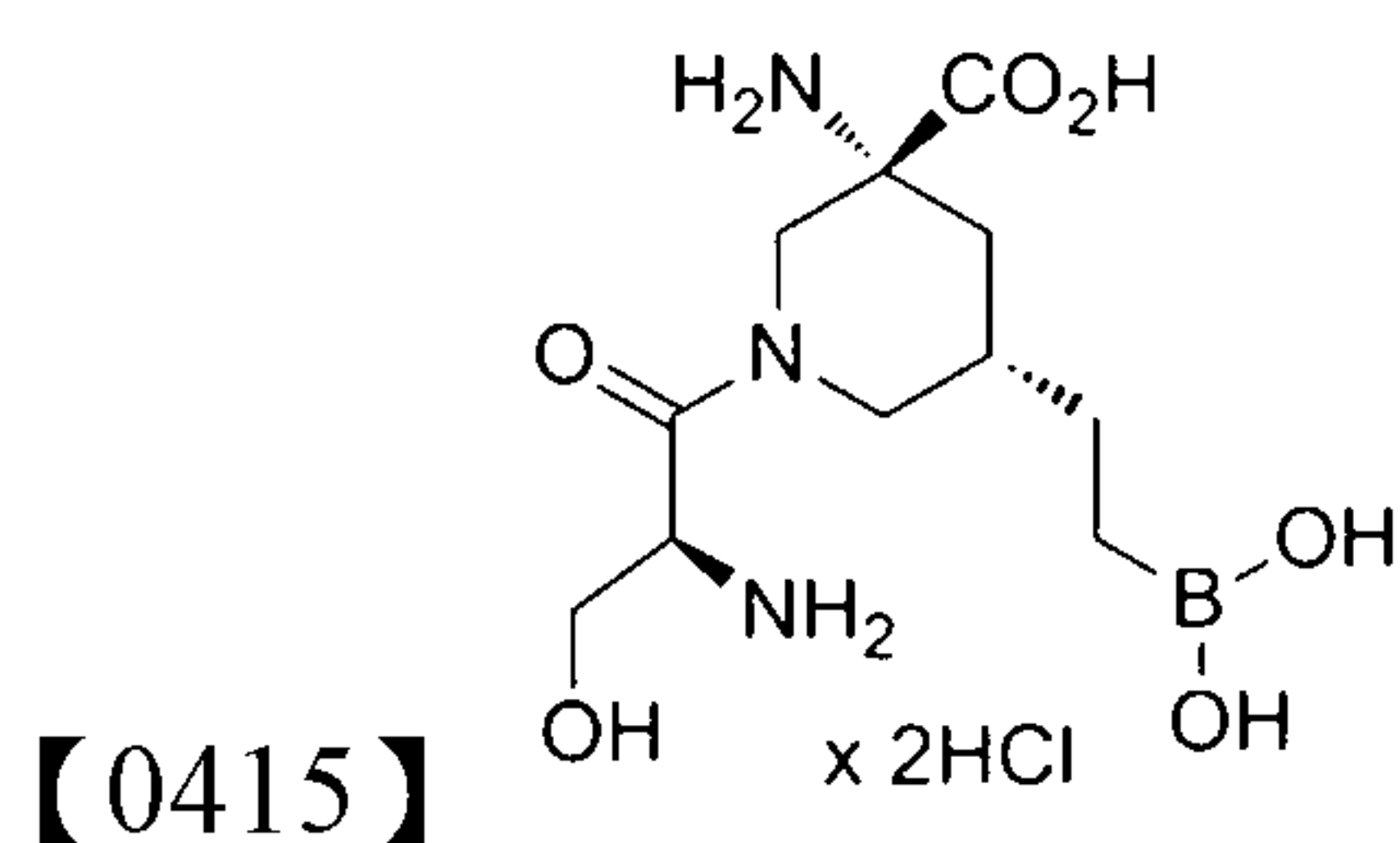
【0411】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(97毫克，0.31毫莫耳)，Boc-*L*-Val-OSu (0.13克，0.40毫莫耳)及DMF (2毫升)。使用DCM/MeOH (80:1至0:1)將粗產物在矽膠凝體上以管柱層析法純化，產出38毫克(24%)之相應產物，其形態為白色固體(3:2 旋轉異構物混合物之CD₃OD溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 516.20$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 514.20$ ($M-1$)⁻。 ¹H NMR (700 MHz，300 K，甲醇-*d*₄) δ 5.05 – 5.02

(m, 0.4H), 4.46 – 4.41 (m, 0.4H), 4.24 – 4.18 (m, 0.6H), 4.05 – 3.89 (m, 0.6H), 3.60 – 3.55 (m, 1H), 2.84 – 2.73 (m, 2H), 2.45 – 2.36 (m, 0.6H), 2.35 – 2.31 (m, 0.4H), 2.22 – 2.17 (m, 0.6H), 2.15 – 2.04 (m, 0.4H), 1.89 – 1.82 (m, 0.4H), 1.81 – 1.72 (m, 0.6H), 1.63 – 1.55 (m, 1H), 1.53 – 1.45 (m, 18H), 1.41 – 1.29 (m, 2H), 1.04 – 0.91 (m, 6H), 0.92 – 0.71 (m, 2H)。

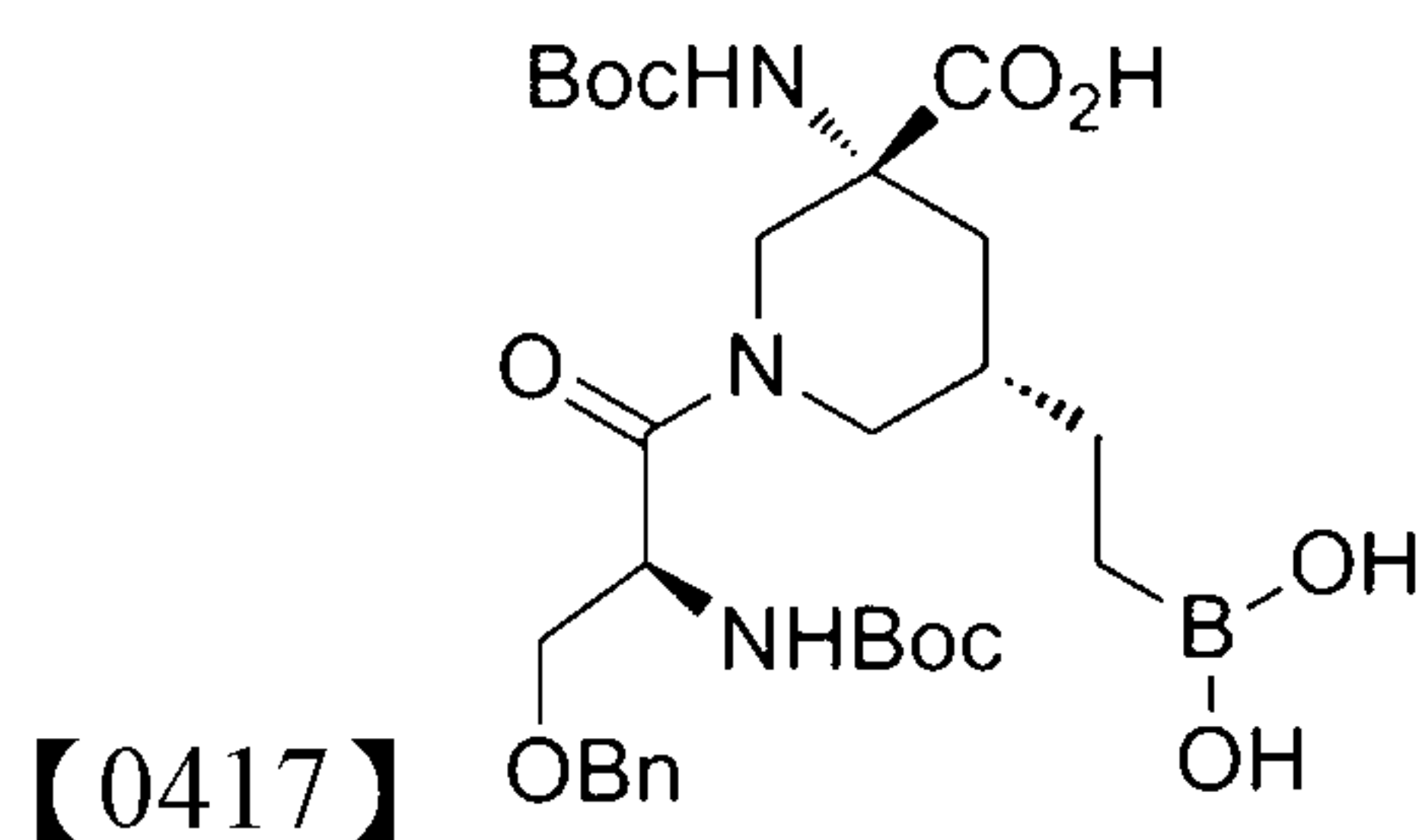
【0412】 步驟 B. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-纈胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

【0413】 依據實例1之步驟(L)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-纈胺醯基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(17毫克，0.03毫莫耳)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(2毫升)。粗產物經製備HPLC (0.1 -1%乙腈之水溶液)純化，產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾)7.5毫克(59%)之相應產物，其形態為白色泡沫 (9：1 旋轉異構物混合物之D₂O 溶液，室溫)。ESI+MS: $m/z = 316.10$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 296.05$ ($M-18-1$)⁻。 ¹H NMR (700 MHz，300 K，氧化氬) δ 4.98 – 4.93 (m, 0.9H), 4.45 (d, $J = 4.9$ Hz, 0.9H), 4.38 (d, $J = 4.0$ Hz, 0.1H), 4.34 (dd, $J = 13.1$ ，4.2 Hz, 0.1H), 4.29 – 4.22 (m, 0.1H), 3.94 (dd, $J = 13.7$ ，4.3 Hz, 0.9H), 3.49 (d, $J = 13.8$ Hz, 0.1H), 3.03 – 2.86 (m, 1.8H), 2.67 – 2.63 (m, 0.1H), 2.47 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.43 – 2.38 (m, 0.1H), 2.37 – 2.28 (m, 0.9H), 2.18 – 2.10 (m, 0.9H), 2.09 – 2.01 (d, $J = 12.8$ Hz, 0.1H), 1.55 – 1.45 (m, 2H), 1.43 – 1.37 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 2.7H), 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.3H), 0.93 – 0.80 (m, 2H)。

【0414】 實例6. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-絲胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



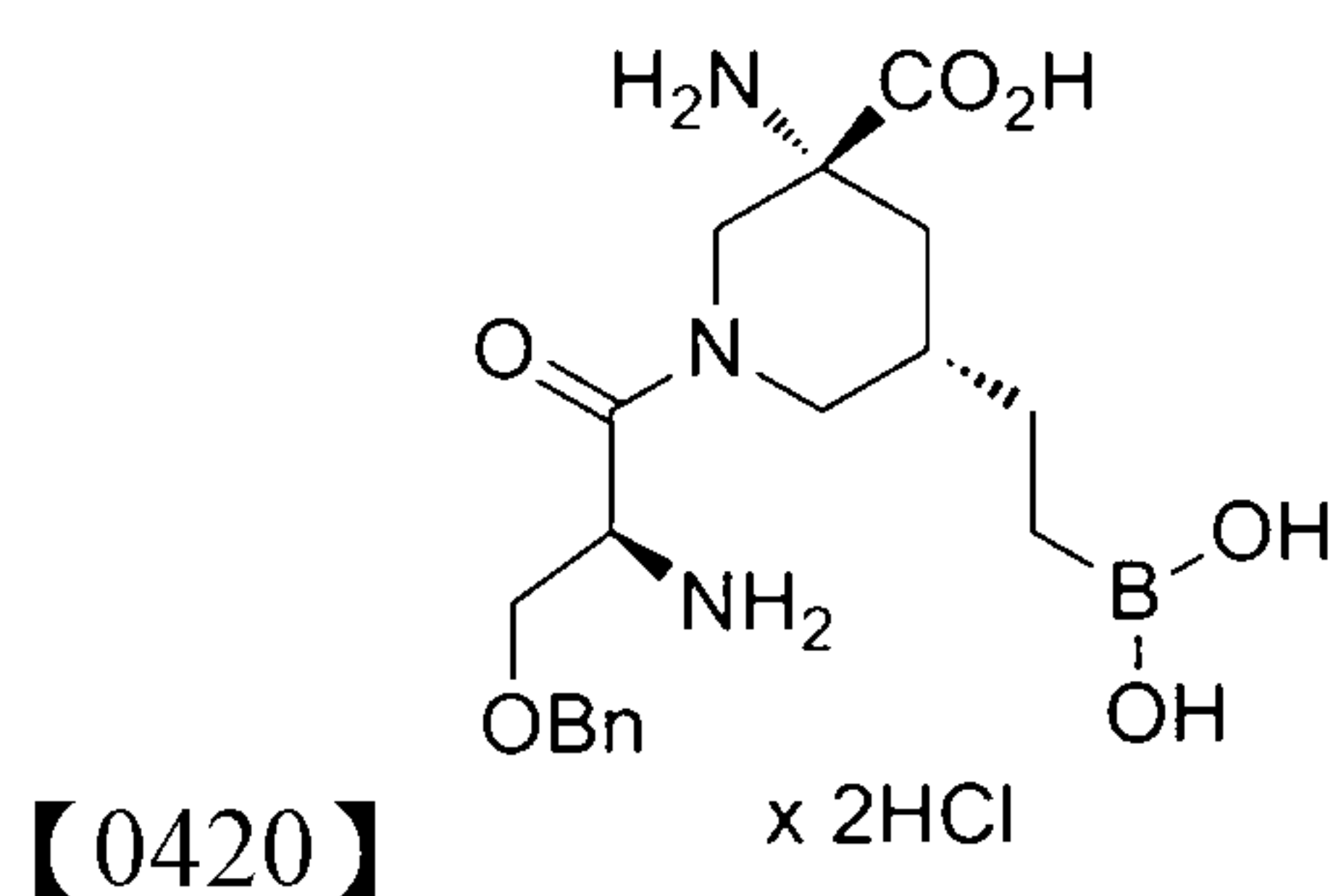
【0416】 步驟A. (3*R*,5*S*)-1-(*O*-苄甲基-*N*-(叔丁氧羰基)-*L*-絲胺醯基)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。



【0418】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(96毫克，0.30毫莫耳)，Boc-*L*-Ser(Bzl)-OSu (0.16克，0.40毫莫耳)及DMF (2毫升)。粗產物於矽膠凝體上以管柱層析法純化使用DCM/MeOH (80:1至0:1)，產出75毫克(42%)之相應產物，其形態為白色固體(3:2 旋轉異構物混合物之CD₃OD溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 594.25$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 592.15$ ($M-1$)⁻。 ¹H NMR (700 MHz，300 K，甲醇-*d*₄) δ 7.41 – 7.23 (m, 5H), 5.13 – 5.00 (m, 1H), 4.65 – 4.59 (m, 1H), 4.59 – 4.51 (m, 1H), 4.03 – 3.87 (m, 1H), 3.81 – 3.76 (m, 1H), 3.77 – 3.70 (m, 1H), 3.69 – 3.63 (m, 1H), 2.67 –

2.60 (m, 1H), 2.44 – 2.36 (m, 0.6H), 2.29 – 2.24 (m, 0.4H), 1.70 – 1.60 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 2.5$ Hz, 18H), 1.43 – 1.24 (m, 3H), 0.93 – 0.70 (m, 2H)。

【0419】 步驟B. (3*R*,5*S*)-3-胺基-1-(*O*-苄基-*L*-絲胺醯基)-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

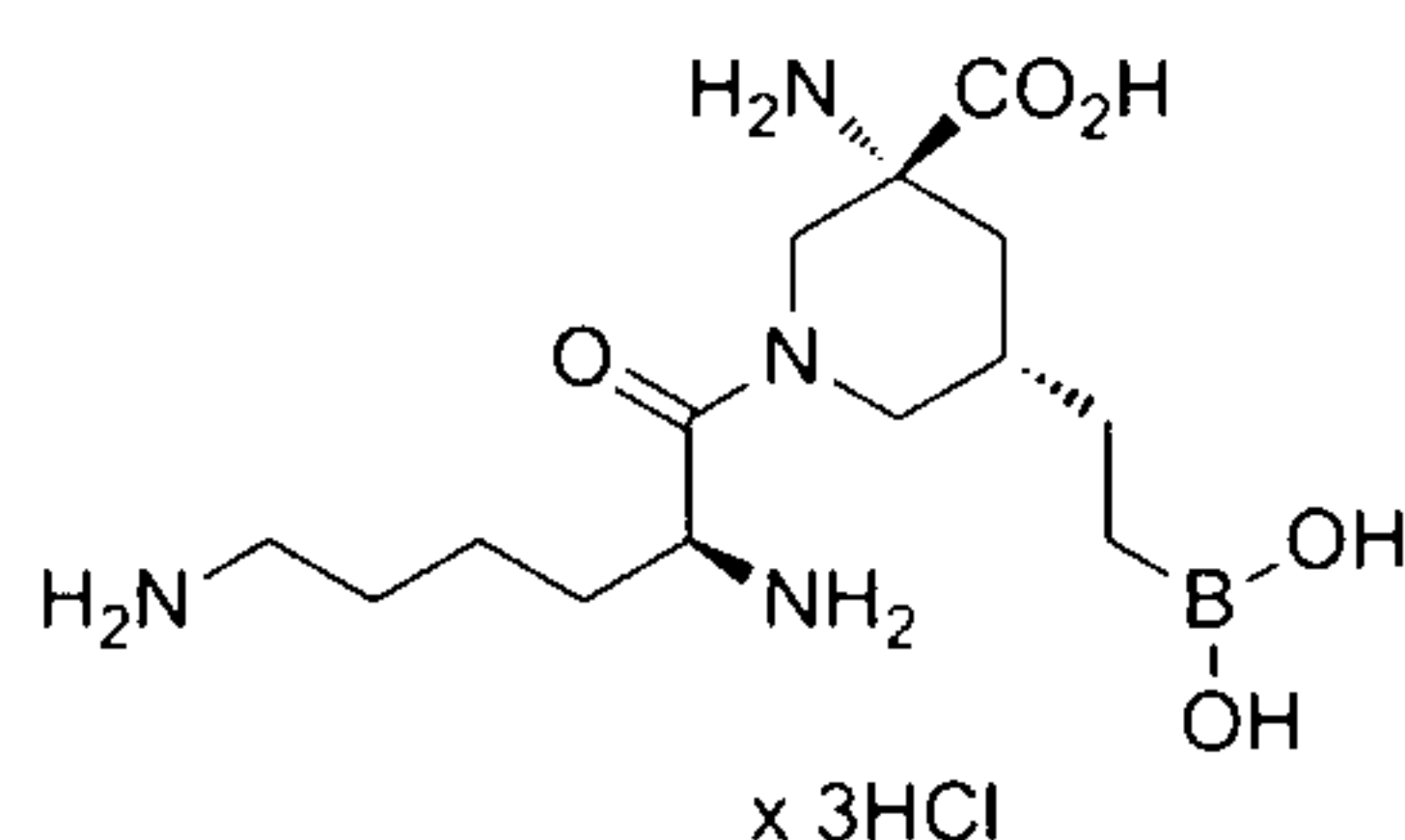


【0421】 依據實例1之步驟(L)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-1-(*O*-苄基-*N*-(叔丁氧羰基)-*L*-絲胺醯基)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(39毫克，0.07毫莫耳)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(2毫升)。取得之粗產物為白色泡沫(30毫克，99%；4：1 旋轉異構物混合物之CD₃OD 溶液，333 K，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 394.05$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 374.00$ ($M-18-1$)⁻。 ¹H NMR (700 MHz，300 K，甲醇-*d*₄) δ 7.47 – 7.31 (m, 5H), 5.02 (d, $J = 13.1$ Hz, 0.8H), 4.73 – 4.62 (m, 2.2H), 3.90 – 3.85 (m, 1H), 3.79 – 3.67 (m, 2H), 2.87 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.69 – 2.55 (m, 1H), 2.51 – 2.38 (m, 2H), 2.21 – 2.17 (m, 1H), 1.56 – 1.27 (m, 3H), 0.94 – 0.80 (m, 2H)。

【0422】 步驟 C. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-絲胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

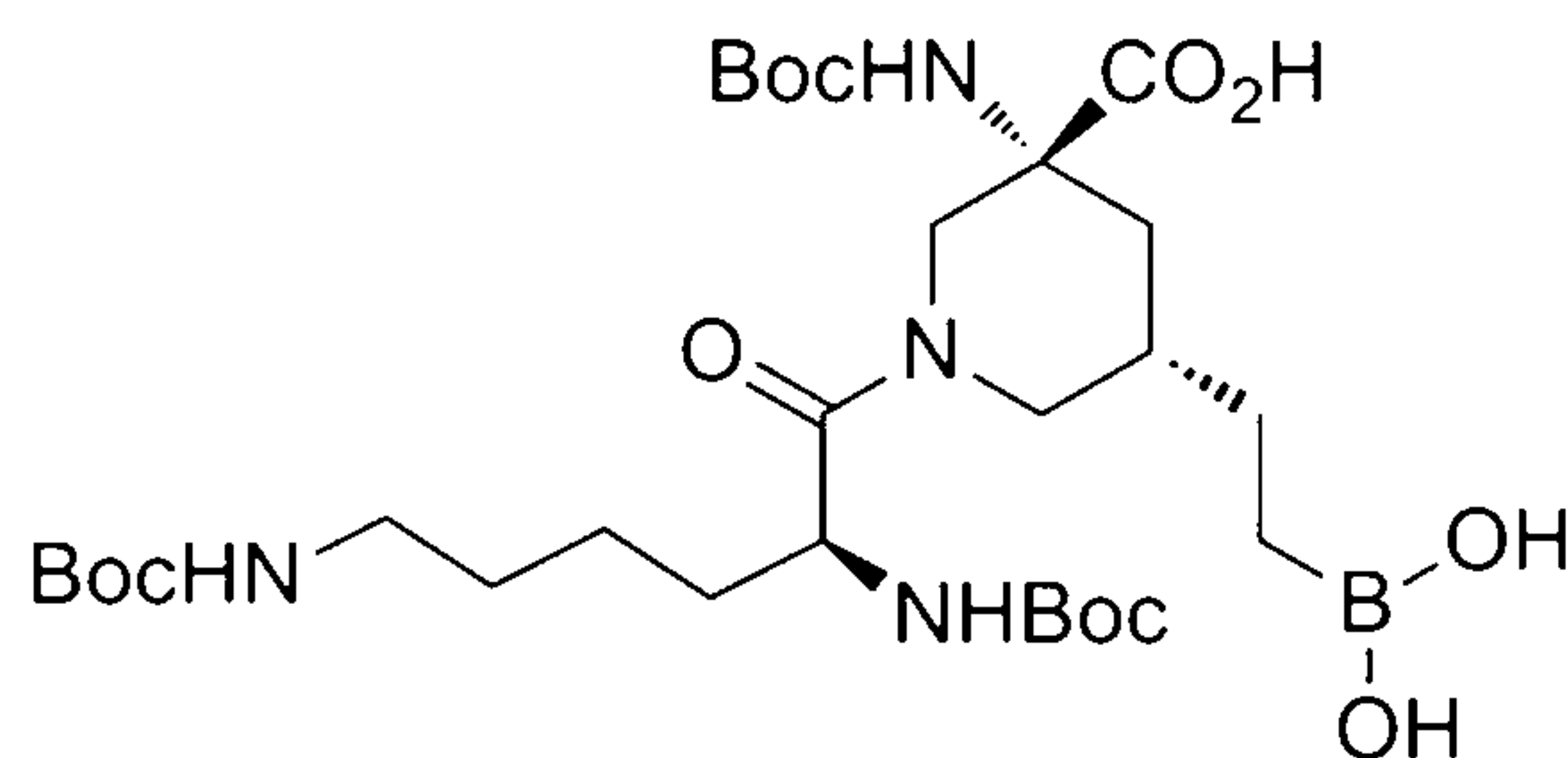
【0423】 將(3*R*,5*S*)-3-胺基-1-(*O*-苄基-*L*-絲胺鹽基)-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽(30毫克，0.06毫莫耳)溶解於2毫升之MeOH中，再灌入氫氣。繼而加入5毫克之Pd/C(濕性，10%)，並將結果之混合物在氫氛(氣球)中攪拌過夜。之後將反應混合物經矽鈣石片(celite)過濾後濃縮。粗產物經製備HPLC (0.1 -1%乙腈之水溶液)純化，產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾) 12.4毫克(51%)之相應產物，其形態為黃色泡沫(4：1 旋轉異構物混合物之D₂O溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 304.00$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 283.95$ ($M-18-1$)⁻。 ¹H NMR (700 MHz，300 K，氧化氬) δ 4.99 – 4.92 (m, 0.8H), 4.68 (dd, $J = 5.7$ ，3.9 Hz, 0.8H), 4.58 (dd, $J = 6.7$ ，3.8 Hz, 0.2H), 4.47 – 4.41 (m, 0.2H), 4.03 (dd, $J = 12.6$ ，3.8 Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 12.7$ ，5.6 Hz, 1.8H), 3.88 (dd, $J = 12.6$ ，6.9 Hz, 0.2H), 3.48 (d, $J = 13.7$ Hz, 0.1H), 2.99 – 2.94 (m, 1.8H), 2.78 – 2.74 (m, 0.1H), 2.58 – 2.47 (m, 1H), 2.21 – 2.06 (m, 0.8H), 1.99 – 1.90 (m, 0.2H), 1.59 – 1.46 (m, 2H), 1.46 – 1.36 (m, 1H), 0.92 – 0.80 (m, 2H)。

【0424】 實例7. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-離胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸三鹽酸鹽。



【0425】

【0426】 步驟A. (3*R*,5*S*)-1-(*N*²,*N*⁶-雙(叔丁氧羰基)-*L*-離胺醯基)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。



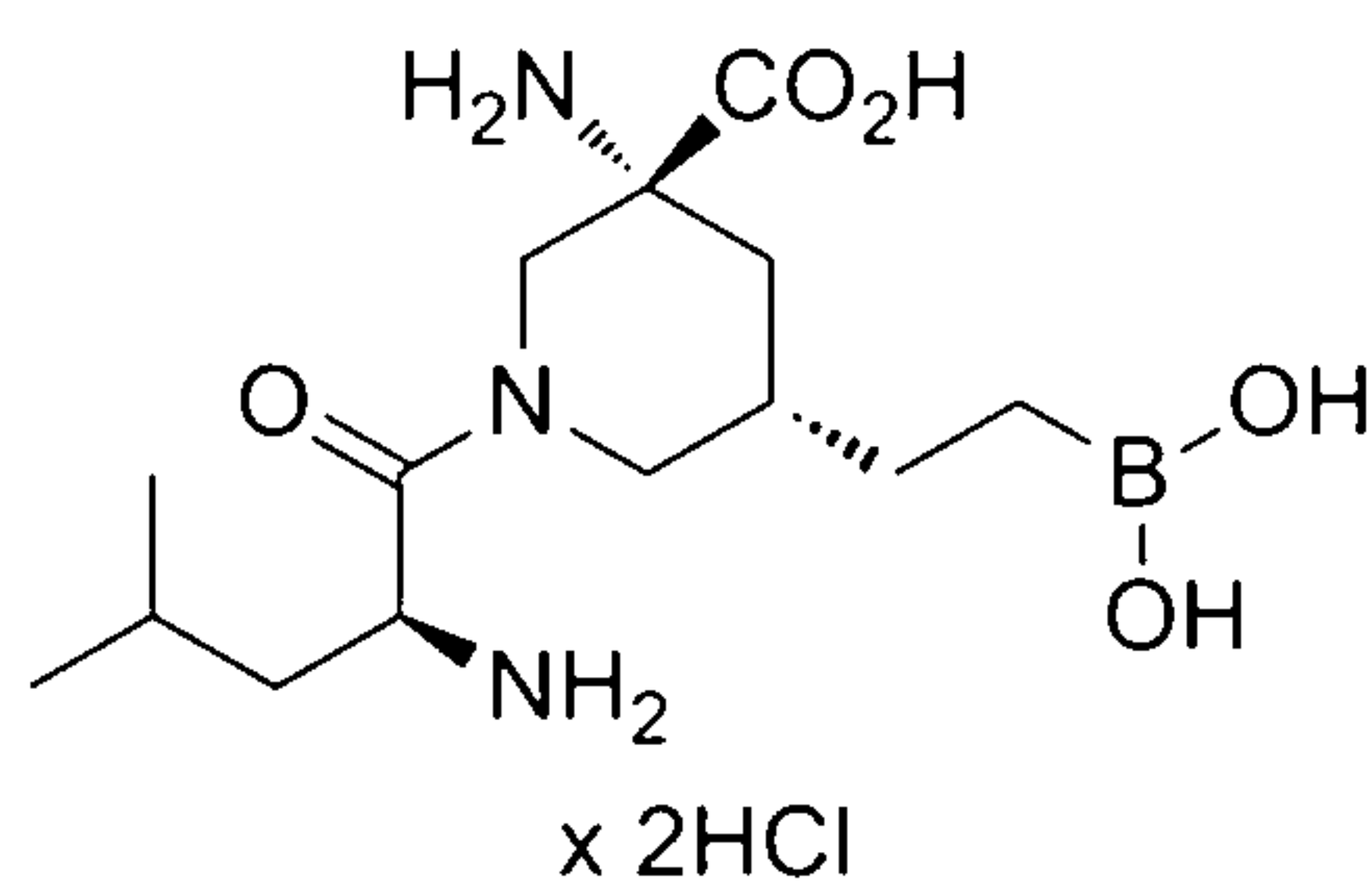
【0427】

【0428】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(97毫克，0.31毫莫耳)，Boc-*L*-Lys(Boc)-OSu (0.18克，0.40毫莫耳)及DMF (2毫升)。粗產物於矽膠凝體上以管柱層析法純化使用DCM/MeOH (80:1至3:1)，產出79.6毫克(40%)之相應產物，其形態為白色固體(3：2 旋轉異構物混合物之CD₃OD溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: *m/z* = 645.30 (*M*+1)⁺；ESI-MS: *m/z* = 643.25 (*M*-1)⁻。 ¹H NMR (700 MHz，300 K，甲醇-*d*₄) δ 5.23 – 5.11 (m, 0.6H), 4.70 – 4.60 (m, 0.4H), 4.43 – 4.30 (m, 0.6H), 4.05 – 3.94 (m, 1H), 3.71 – 3.57 (m, 0.4H), 3.11 – 3.04 (m, 3H), 2.87 – 2.76 (m, 0.4H), 2.63 – 2.53 (m, 0.6H), 2.43 – 2.37 (m, 0.6H), 2.33 – 2.25 (m, 0.4H), 1.94 – 1.86 (m, 0.4H), 1.85 – 1.78 (m, 0.6H), 1.71 – 1.62 (m, 1H), 1.50 – 1.44 (m, 29H), 1.43 – 1.26 (m, 6H), 0.95 – 0.76 (m, 2H)。

【0429】 步驟 B. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-離胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸三鹽酸鹽。

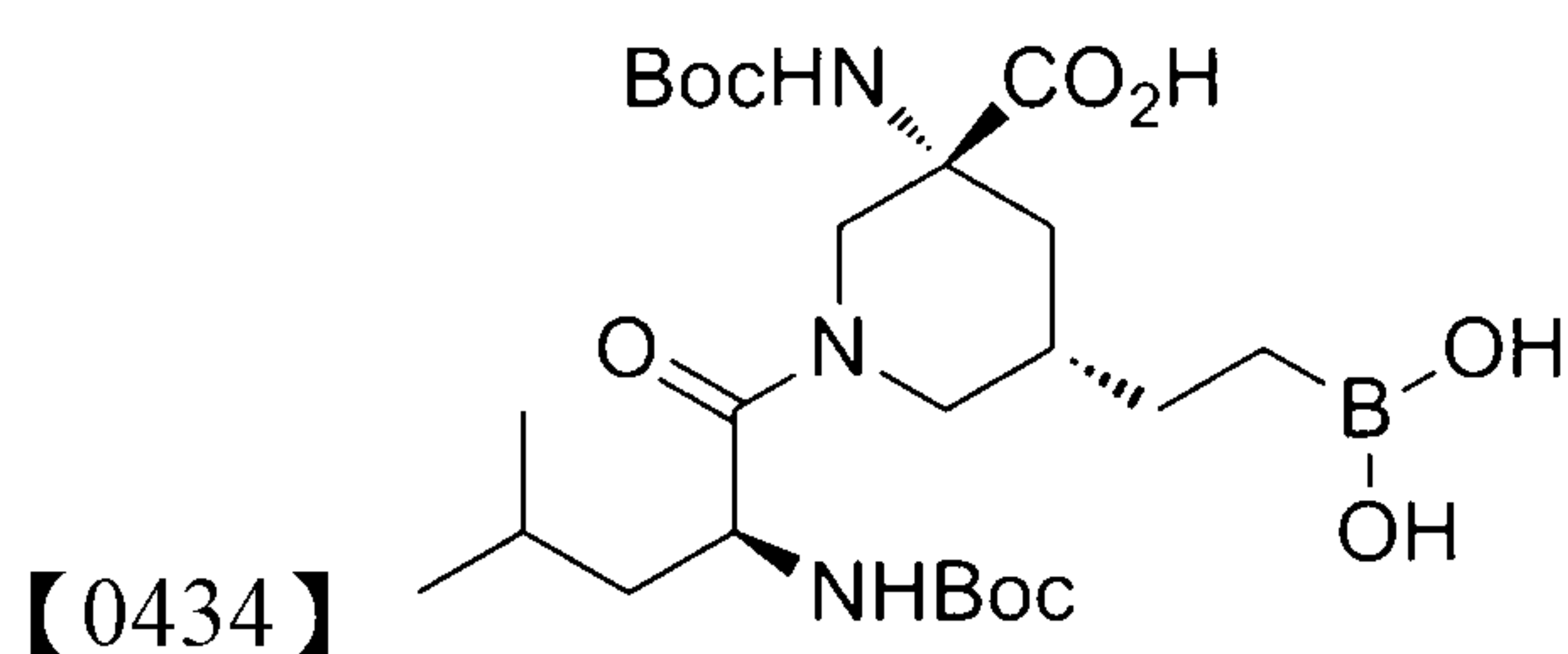
【0430】 依據實例1之步驟(L)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-1-(*N*²,*N*⁶-雙(叔丁氧羰基)-*L*-離胺醯基)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(40毫克，0.06毫莫耳)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(5毫升)。粗產物經製備HPLC (0.1 -1%乙腈之水溶液)純化，產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾) 16.2毫克，(58%)之相應產物，其形態為白色泡沫 (9：1 旋轉異構物混合物之D₂O，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 345.10$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 325.05$ ($M-18-1$)⁻。 ¹H NMR (700 MHz，300 K，氧化氘) δ 4.89 (d, $J = 13.3$, 0.9H), 4.53 (dd, $J = 7.2$, 4.9 Hz, 0.9H), 4.46 (dd, $J = 7.3$, 4.1 Hz, 0.1H), 4.38 (dd, $J = 13.3$, 4.3 Hz, 0.1H), 4.24 (d, $J = 13.7$ Hz, 0.1H), 3.81 (dd, $J = 13.8$, 4.4 Hz, 0.9H), 3.40 (d, $J = 13.7$ Hz, 0.1H), 3.00 – 2.84 (m, 3.8H), 2.47 – 2.40 (m, 1.1H), 2.08 – 1.98 (m, 0.9H), 1.89 – 1.80 (m, 2.1H), 1.69 – 1.62 (m, 2H), 1.51 – 1.38 (m, 4H), 1.37 – 1.29 (m, 1H), 0.85 – 0.71 (m, 2H)。

【0431】 實例8. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-白胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0432】

【0433】 步驟A. (3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-白胺醯基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。



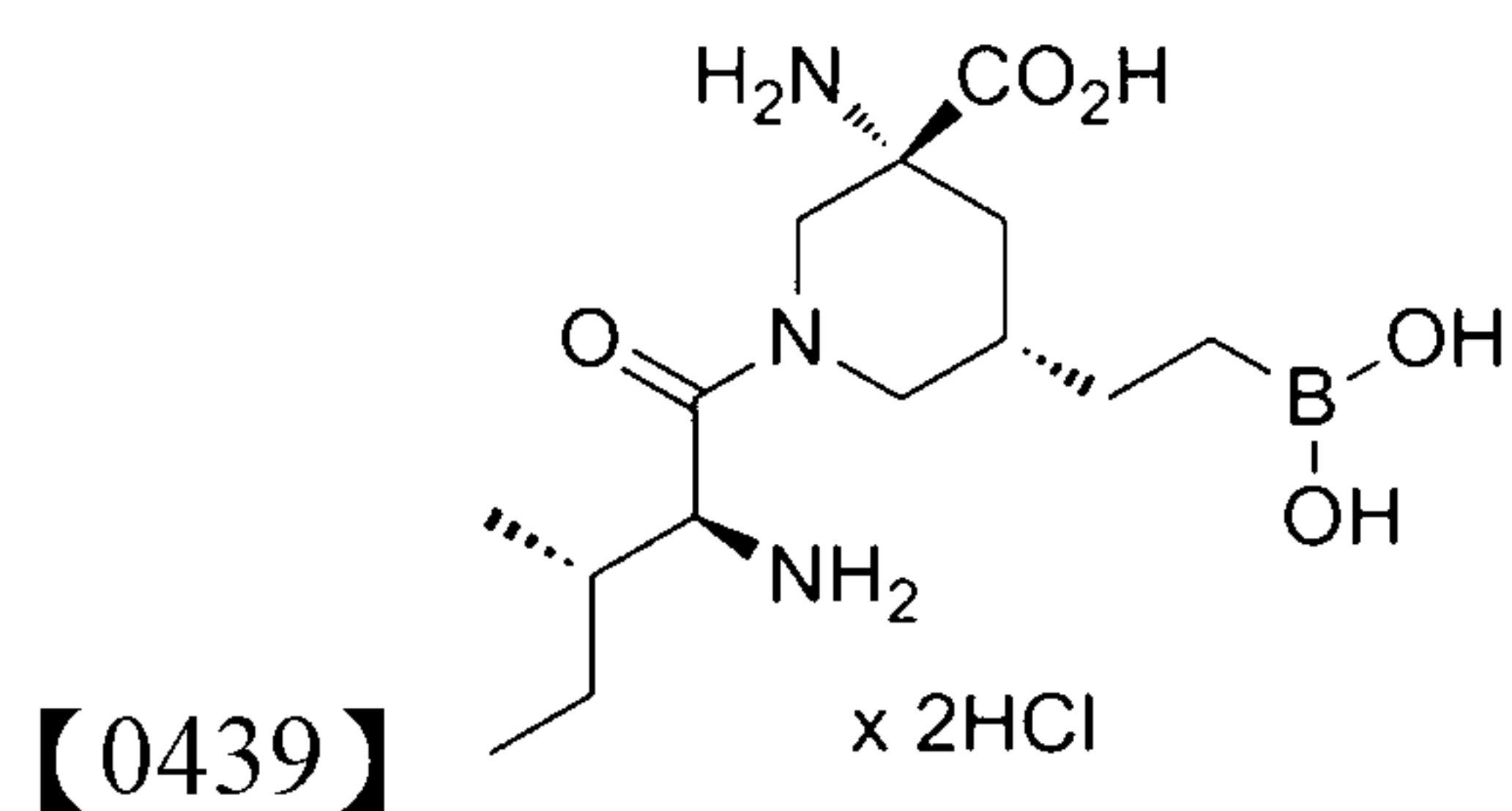
【0435】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)吡啶-3-羧酸(97毫克，0.31毫莫耳)，Boc-*L*-Leu-OSu (111毫克，0.34毫莫耳)及DMF (1毫升)。製備HPLC將粗反應混合物純化，產出所需產物，型態為白色固體。產量：23毫克(14%)。ESI+MS: $m/z = 530.25 (M+1)^+$ 。

【0436】 步驟B. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-白胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)吡啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

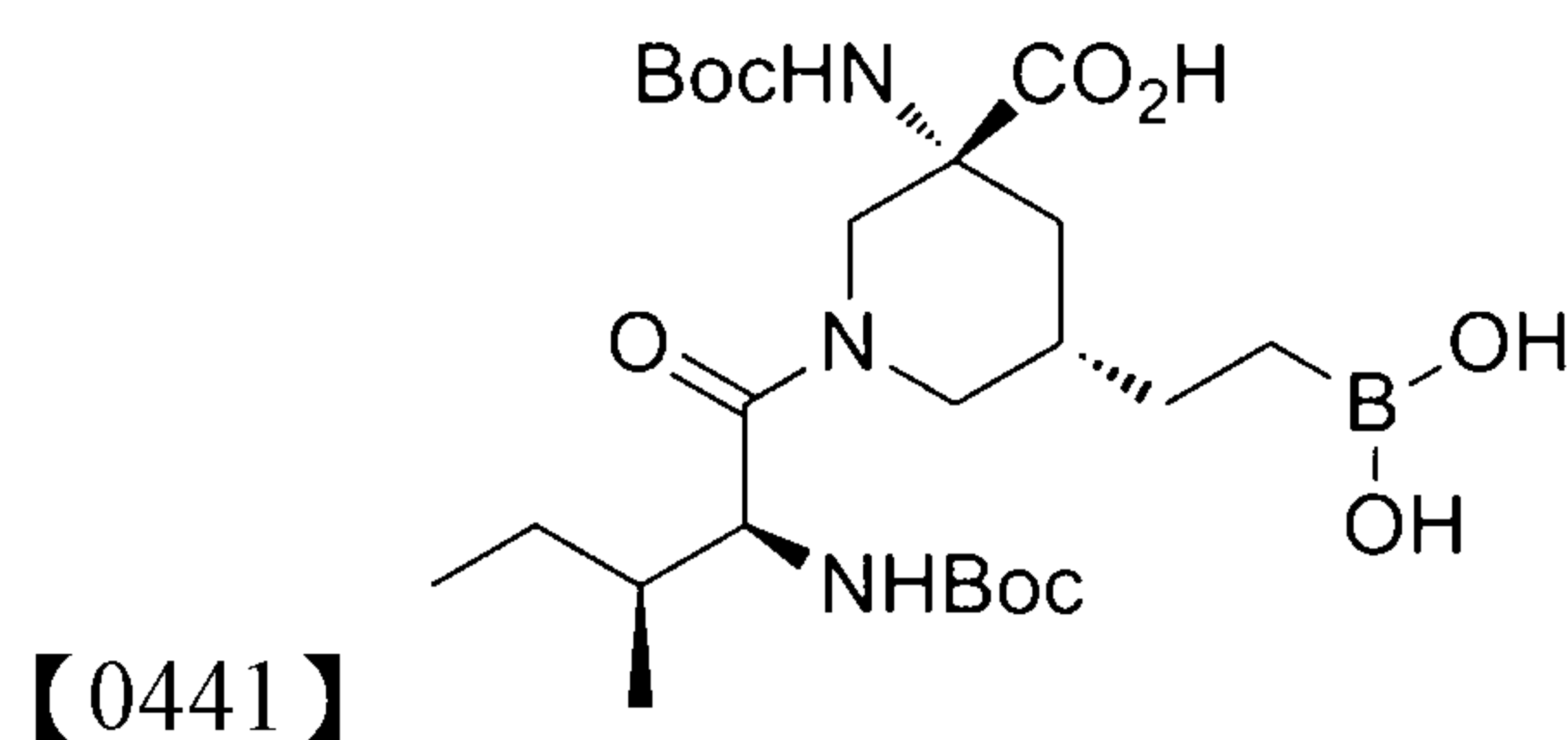
【0437】 (3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-白胺醯基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)吡啶-3-羧酸(23毫克，43.44微莫耳)經50% 2,2,2-三氟乙酸之二氯甲烷 (5毫升)溶液處理後攪拌30分鐘。繼而將溶劑揮發，並以製備HPLC將粗產物純化。將含有相應產物之濃縮餾分自0.5 M鹽酸_(aq) 揮發兩次並自水凍結乾燥，獲得所需產物，其型態為無色固體(為9:1 旋轉異構物混合物之D₂O溶液，室溫，基於NMR)。產量：10.6毫克(61%)。ESI+MS: $m/z = 330.05 (M+1)^+$ 。 ¹H NMR (700 MHz, 300K，氧化氬) δ 4.88 (d, $J = 13.3$ Hz, 0.9H), 4.5 (dd, $J = 9.4$ ，3.6 Hz, 0.9H), 4.44 – 4.33 (m, 0.2H), 4.18 (d, $J = 13.6$ Hz, 0.1H), 3.83 – 3.67 (m, 1H), 3.41 (d, $J = 13.8$ Hz, 0.1H), 2.90 (d, $J = 13.3$ ，0.9H), 2.90 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.50 - 2.37 (m, 1H), 2.17 – 1.90 (m,

1H), 1.84 – 1.58 (m, 3H), 1.55 – 1.29 (m, 3H), 1.06 – 0.89 (m, 6H), 0.86 – 0.72 (m, 2H)。

【0438】 實例9. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-異白胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0440】 步驟A. (3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-異白胺鹽基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。

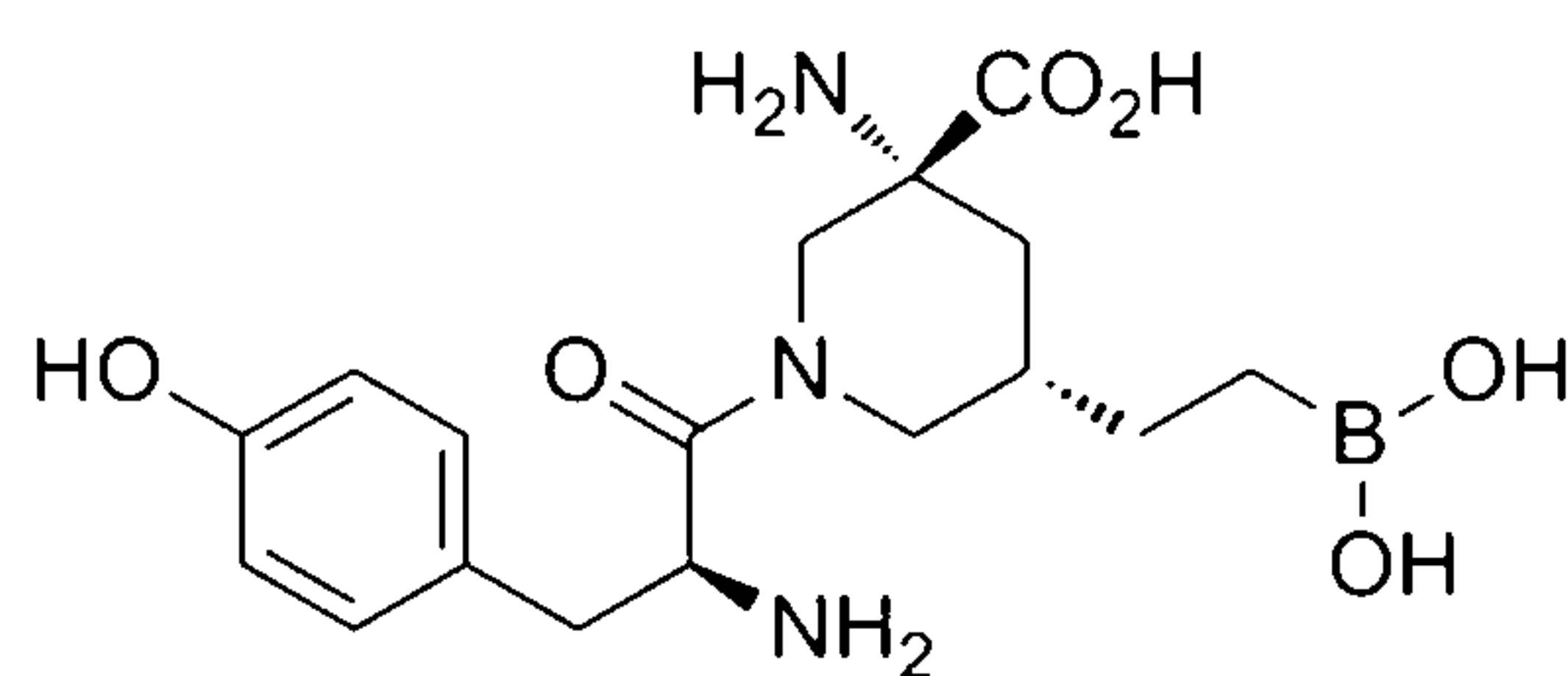


【0442】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(97毫克，0.31毫莫耳)，Boc-*L*-Ile-OSu (111毫克，0.34毫莫耳)及DMF (1毫升)。以製備HPLC將粗反應混合物純化，獲得所需產物，型態為白色固體。產量：22毫克(13%)。ESI+MS: $m/z = 530.25$ ($M+1$)⁺。

【0443】 步驟B. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-Iso白胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

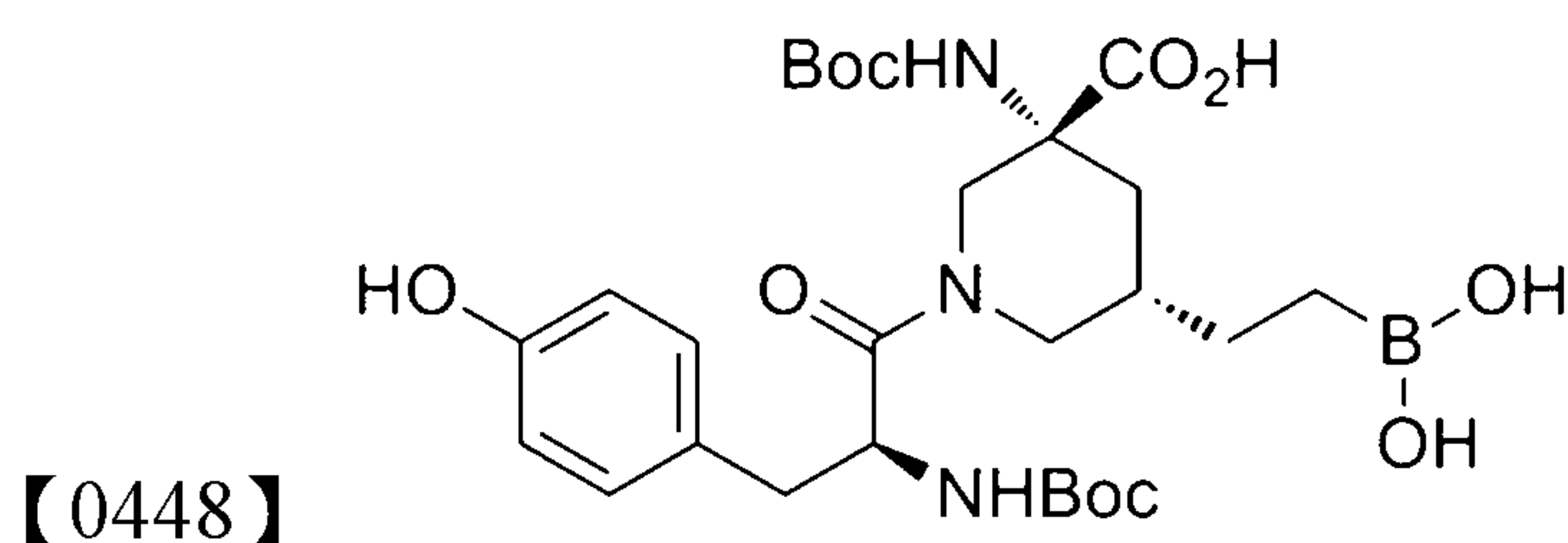
【0444】 (3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-異白胺醯基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(22毫克，41.55微莫耳)經50% 2,2,2-三氟乙酸之二氯甲烷(5毫升)溶液處理後攪拌30分鐘。繼而將溶劑揮發，並以製備HPLC將粗產物純化。將含有相應產物之濃縮餾分自0.5 M鹽酸(aq)揮發兩次，並自水凍結乾燥，產出9毫克(62%)之所需產物，其形態為無色固體(為9：1 旋轉異構物混合物之D₂O 溶液，300K，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 330.05$ ($M+1$)⁺。 ¹H NMR (700 MHz，300K，氧化氬) δ 4.92 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 4.2$ Hz, 0.9H), 4.34 (d, $J = 3.9$ Hz, 0.1H), 4.23 (d, $J = 13.3$ Hz, 0.9H), 3.95 – 3.80 (m, 0.9H), 3.46 (d, $J = 14.7$ Hz, 0.1H), 3.05 (d, $J = 12.3$ Hz, 0.1H), 2.93 (d, $J = 13.1$ Hz, 0.9H), 2.92 (t, $J = 12.9$ Hz, 0.9H), 2.58 (t, $J = 12.8$ Hz, 0.1H), 2.50 – 2.37 (m, 1H), 2.19 - 1.88 (m, 2H), 1.56 – 1.27 (m, 4H), 1.26 – 1.08 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.94 – 0.69 (m, 5H)。

【0445】 實例10. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-酪胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0446】 x 2HCl

【0447】 步驟A. (3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-酪胺鹽基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。



【0449】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(97毫克，0.31毫莫耳)，Boc-*L*-Tyr-OSu (127毫克，0.34毫莫耳)及DMF (1毫升)。以製備HPLC將粗反應混合物純化，獲得所需產物，其型態為無色固體。產量：26毫克(15%)。ESI+MS: $m/z = 580.25 (M+1)^+$ 。

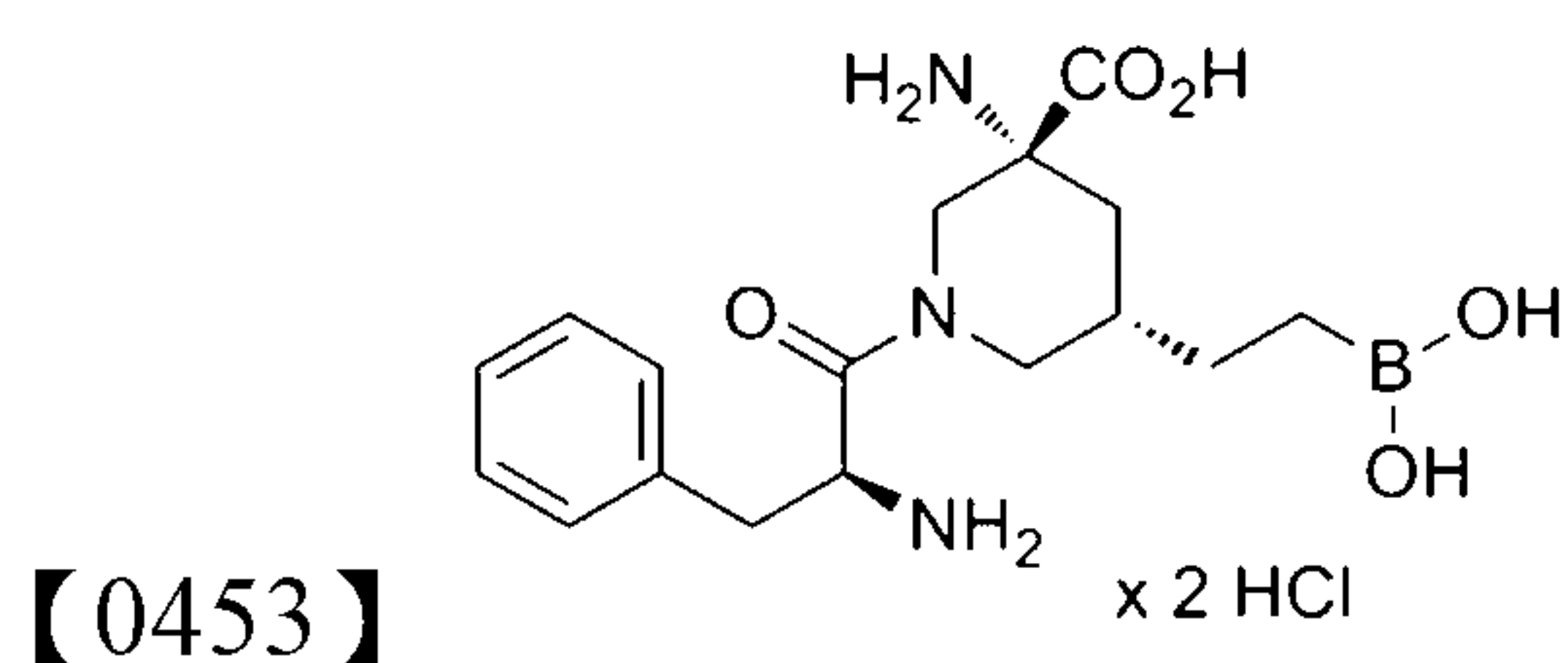
【0450】 步驟B. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-酪胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

【0451】 將(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-酪胺鹽基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(26毫克，44.87微莫耳)以50% 2,2,2-三氟乙酸之二氯甲烷(5毫升)溶液處理，並攪拌30分鐘。而後使溶劑揮發，並以製備HPLC將產物純化。含有相應產物之濃縮餾分自0.5 M鹽酸(aq)揮發兩次並自水冷凍乾燥，獲得所需產物，其型態為無色固體。產量：19.9毫克(73%)。ESI+MS: $m/z = 380.05 (M+1)^+$ 。

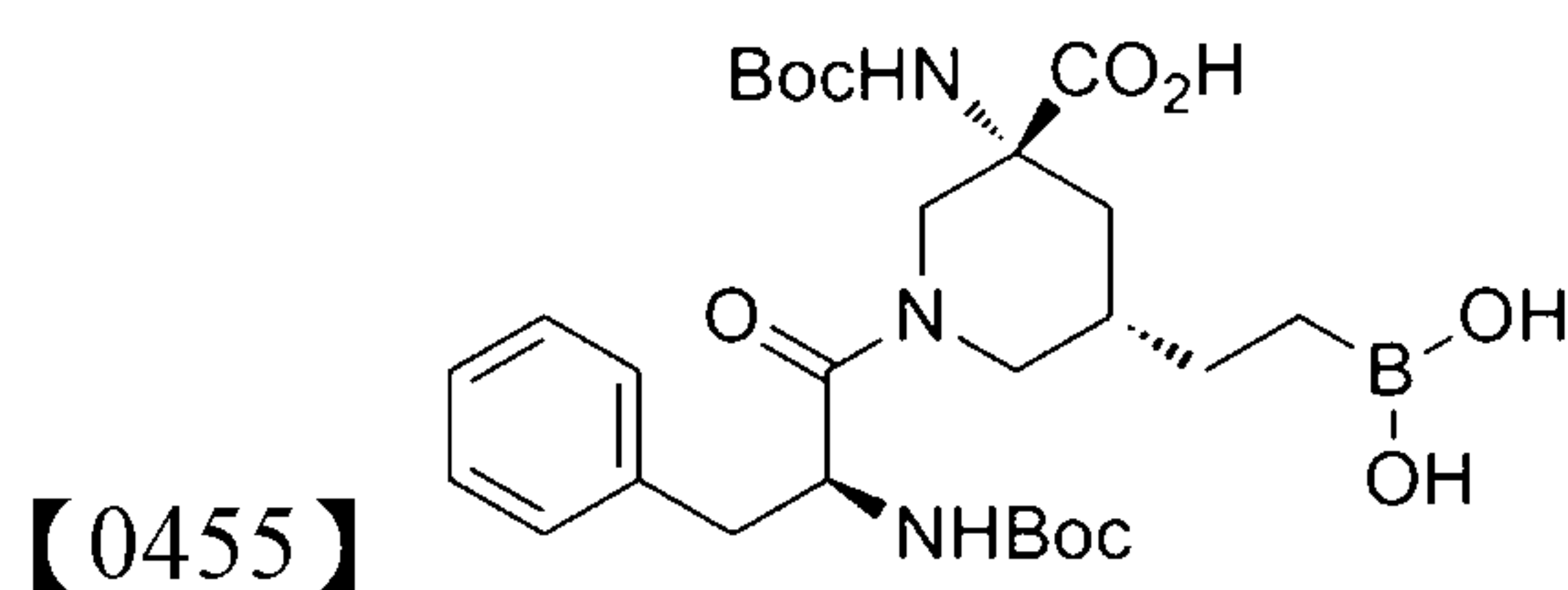
^1H NMR (700 MHz, 300K，氧化氬) δ 7.19 – 7.07 (m, 2H), 6.92 – 6.83 (m, 2H), 4.93 – 4.76 (m, 2H), 4.71 (dd, $J = 8.4, 6.2$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 9.7$ Hz, 0.9H), 3.44 (d, J

= 9.7 Hz, 0.1H), 3.17 (dd, $J = 13.9$, 6.4 Hz, 1H), 3.02 (dd, $J = 13.8$, 8.4 Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 13.2$ Hz, 0.9H), 2.63 (d, $J = 11.6$ Hz, 0.1H), 2.45 (d, $J = 12.7$ Hz, 0.1H), 2.35 (d, $J = 13.4$ Hz, 0.9H), 2.06 – 1.82 (m, 2H), 1.47 – 1.15 (m, 3H), 0.88 – 0.75 (m, 0.2H), 0.75 – 0.61 (m, 1.8)。

【0452】 實例11. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-苯基丙胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0454】 步驟A. (3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-苯基丙胺鹽基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。



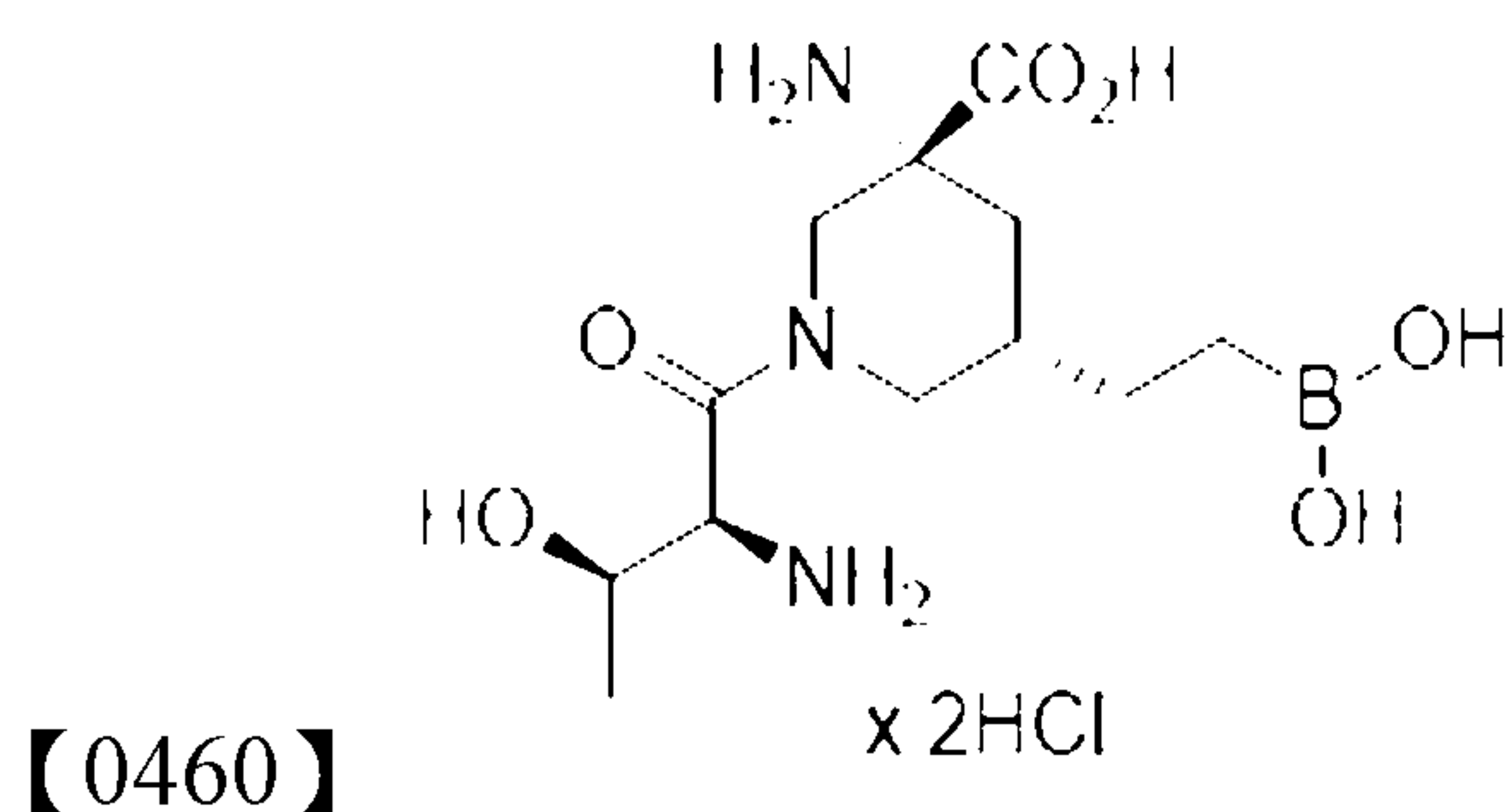
【0456】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(0.12克，0.37毫莫耳)、Boc-*L*-Phe-OSu (0.17克，0.48毫莫耳)及DMF (2毫升)。將粗產物置於矽膠凝體上以管柱層析法使用DCM/MeOH (80:1至0:1)純化，產出103毫克(49%)之相應產物，其形態為白色固體(5：2 旋轉異構物混合物之CD₃OD溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 564.25$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 562.15$ ($M-1$)⁻。¹H NMR (250 MHz，300 K，全氘

代甲醇) δ 7.33 – 7.11 (m, 5H), 5.16 – 5.00 (m, 0.7H), 4.64 – 6.52 (m, 1H), 4.48 – 4.4 (m, 0.3H), 3.90 – 3.73 (m, 1H), 3.06 – 2.77 (m, 2H), 2.55 – 2.17 (m, 2H), 1.69 – 1.54 (m, 1H), 1.51 – 1.10 (m, 22H), 0.92 – 0.65 (m, 2H)。

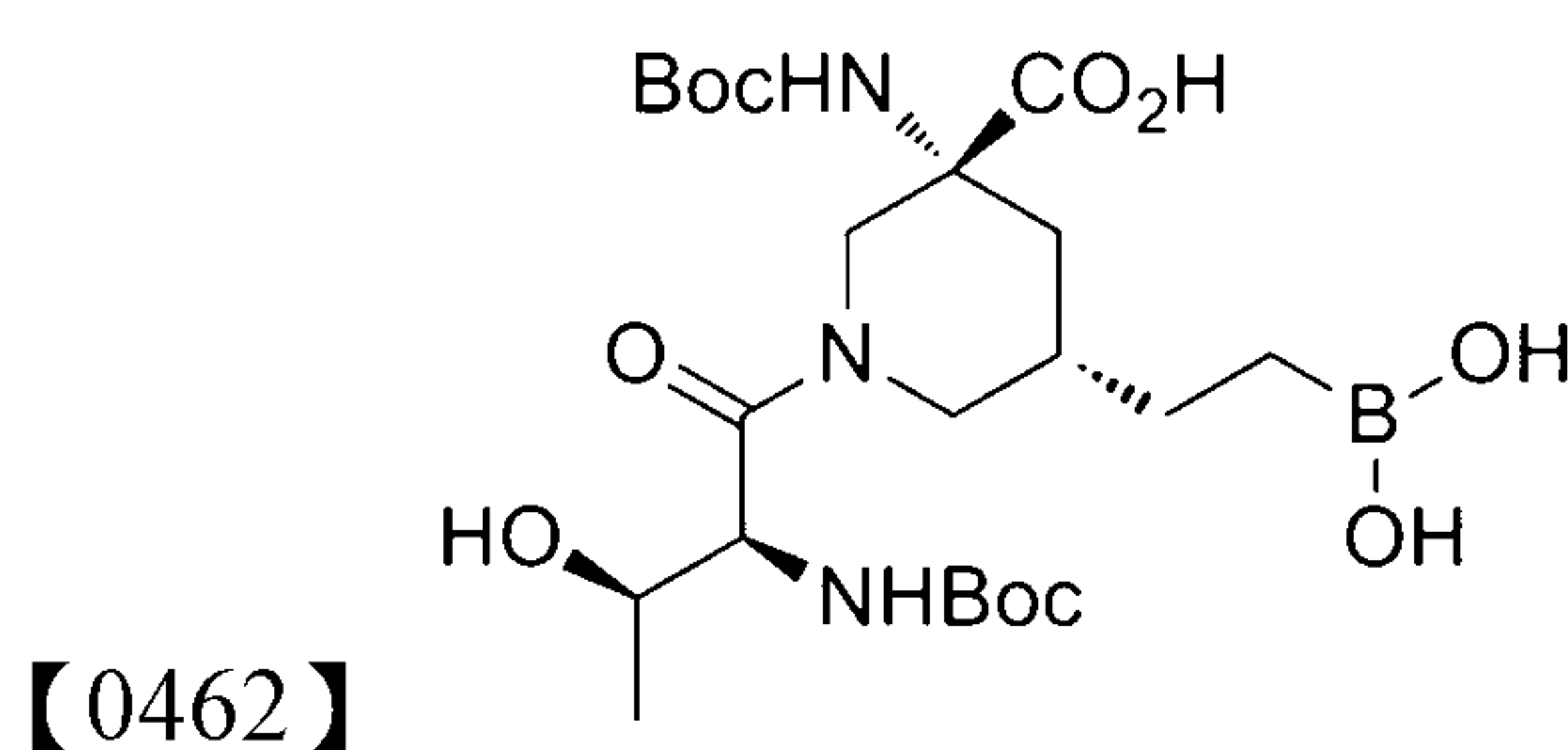
【0457】 步驟 B. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-苯基丙胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

【0458】 依據實例1之步驟(L)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-苯基丙胺鹽基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(55毫克，0.01毫莫耳)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(4毫升)。以製備HPLC (0.1 -1%之乙腈)將粗產物純化，產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾) 15毫克(35%)之相應產物，其形態為白色固體。ESI+MS: $m/z = 364.05$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 344.05$ ($M-18-1$)⁻。 ¹H NMR (250 MHz，333 K，重水) δ 7.85 – 7.66 (m, 3H), 7.66 – 7.53 (m, 2H), 5.18 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.13 – 4.99 (m, 1H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 3.63 – 3.40 (m, 2H), 3.07 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.74 – 2.62 (m, 1H), 2.34 – 2.13 (m, 2H), 1.78 – 1.47 (m, 3H), 1.11 – 0.96 (m, 2H)。

【0459】 實例12. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-蘇胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0461】 步驟A. (3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-蘇胺醯基)-3-((叔丁氧基羰基)胺基)吡啉-3-羧酸。

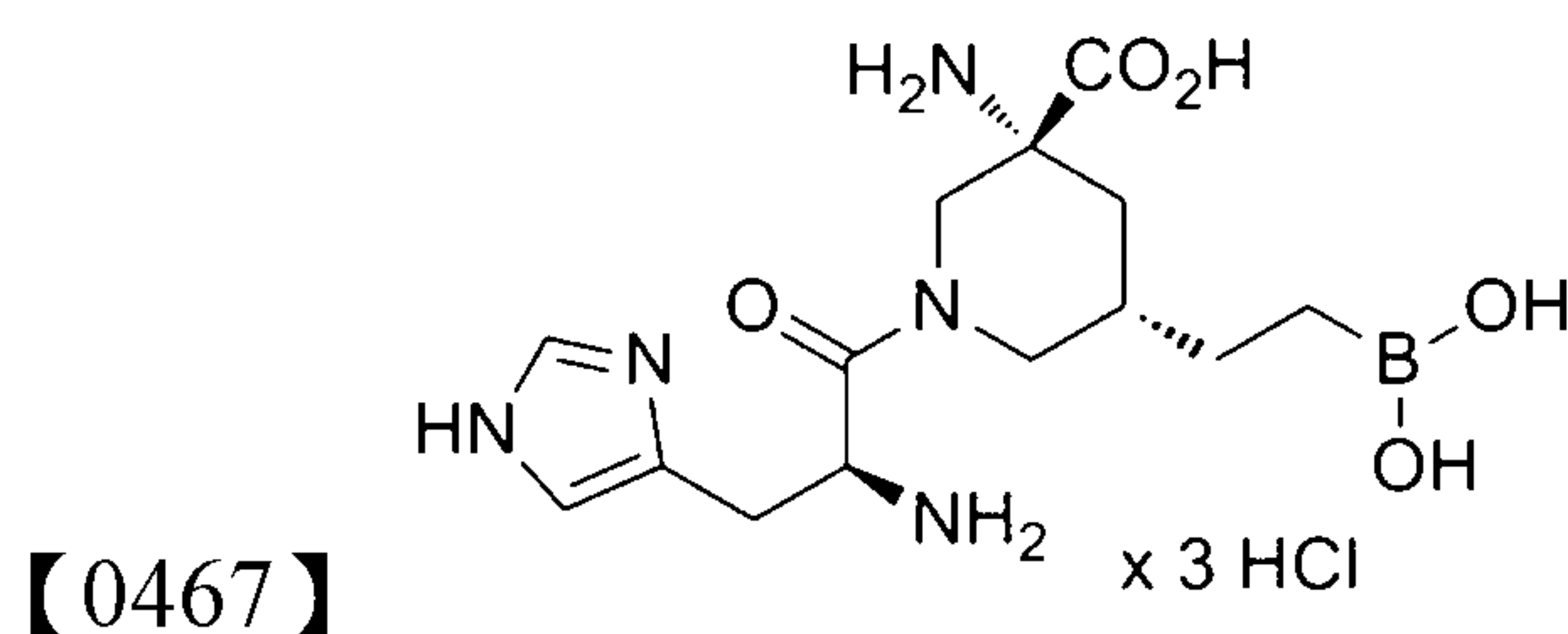


【0463】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)吡啉-3-羧酸(87毫克，0.28毫莫耳)、Boc-*L*-Thr-OSu (113毫克，0.36毫莫耳)及DMF (2毫升)。將粗產物置於矽膠凝體上以管柱層析法使用DCM/MeOH (20:1至0:1)純化，產出117毫克(71%)之相應產物，其形態為白色固體(7：3 旋轉異構物混合物之CD₃OD溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: *m/z* = 518.15 (*M*+1)⁺；ESI-MS: *m/z* = 515.95 (*M*-1)⁻。 ¹H NMR (700 MHz, 300K，全氘代甲醇) δ 5.30 – 5.18 (m, 0.7H), 4.76 – 4.63 (m, 0.3H), 4.63 – 4.55 (m, 0.3H), 4.46 – 4.39 (m, 0.3H), 4.36 – 4.16 (m, 2.4H), 4.06 – 3.93 (m, 4H), 2.58 – 2.49 (m, 1H), 2.47 – 2.36 (m, 0.7H), 2.30 (d, *J* = 13.7 Hz, 0.3H), 1.43 – 1.25 (m, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.21 (s, 9H), 1.02 – 0.68 (m, 3H)。

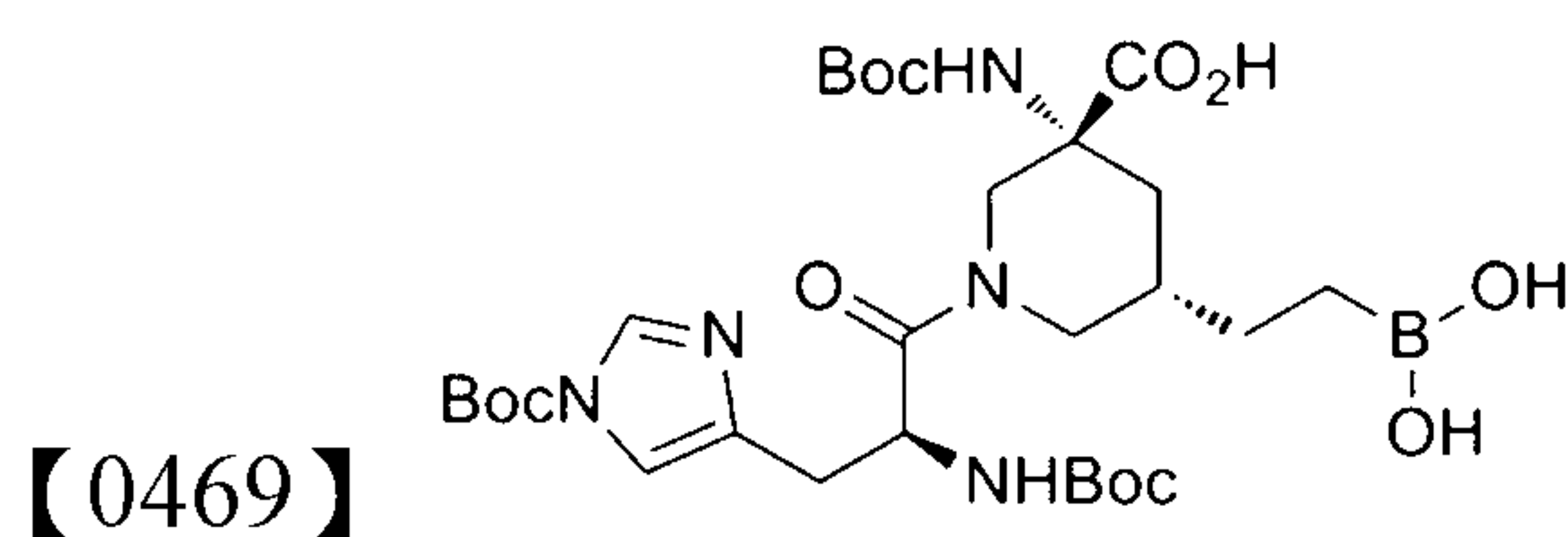
【0464】 步驟 B. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-蘇胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)吡啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

【0465】 依據實例1之步驟(L)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-蘇胺鹽基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)吡啶-3-羧酸(115毫克，0.22毫莫耳)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(8毫升)。粗產物經製備HPLC (0.1 -1%乙腈之水溶液)純化，產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾) 15.4毫克，(17%)之相應產物，其形態為白色固體(9：1 旋轉異構物混合物之D₂O，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 317.80$ (M+1)⁺；ESI-MS: $m/z = 315.90$ (M-1)⁻。 ¹H NMR (700 MHz, 300K，重水) δ 4.94 (dt, $J = 13.0$ ，1.9 Hz, 0.9H), 4.55 (d, $J = 4.7$ Hz, 0.9H), 4.45 (d, $J = 3.5$ Hz, 0.1H), 4.41 (dd, $J = 6.6$ ，3.5 Hz, 0.1H), 4.34 (dd, $J = 6.6$ ，4.7 Hz, 0.1H), 4.27 (qd， $J = 6.5$ ，4.6 Hz, 0.9H), 3.99 (dd, $J = 13.7$ ，4.4 Hz, 0.9H), 3.79 – 3.70 (m, 0.1H), 3.50 (d, $J = 13.7$ Hz, 0.1H), 3.04 – 2.89 (m, 1.9H), 2.72 – 2.63 (m, 0.1H), 2.52 – 2.40 (m, 0.9H), 2.30 – 2.08 (m, 0.9H), 2.06 – 1.98 (m, 0.1H), 1.55 – 1.30 (m, 6H), 0.98 – 0.78 (m, 2H)。

【0466】 實例13。(3*R*,5*S*)-1-(*L*-組胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)吡啶-3-羧酸三鹽酸鹽。



【0468】 步驟A. (3*R*,5*S*)-1-(*N*^α,*N*^τ-雙(叔丁氧羰基)-*L*-組胺醯基)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。



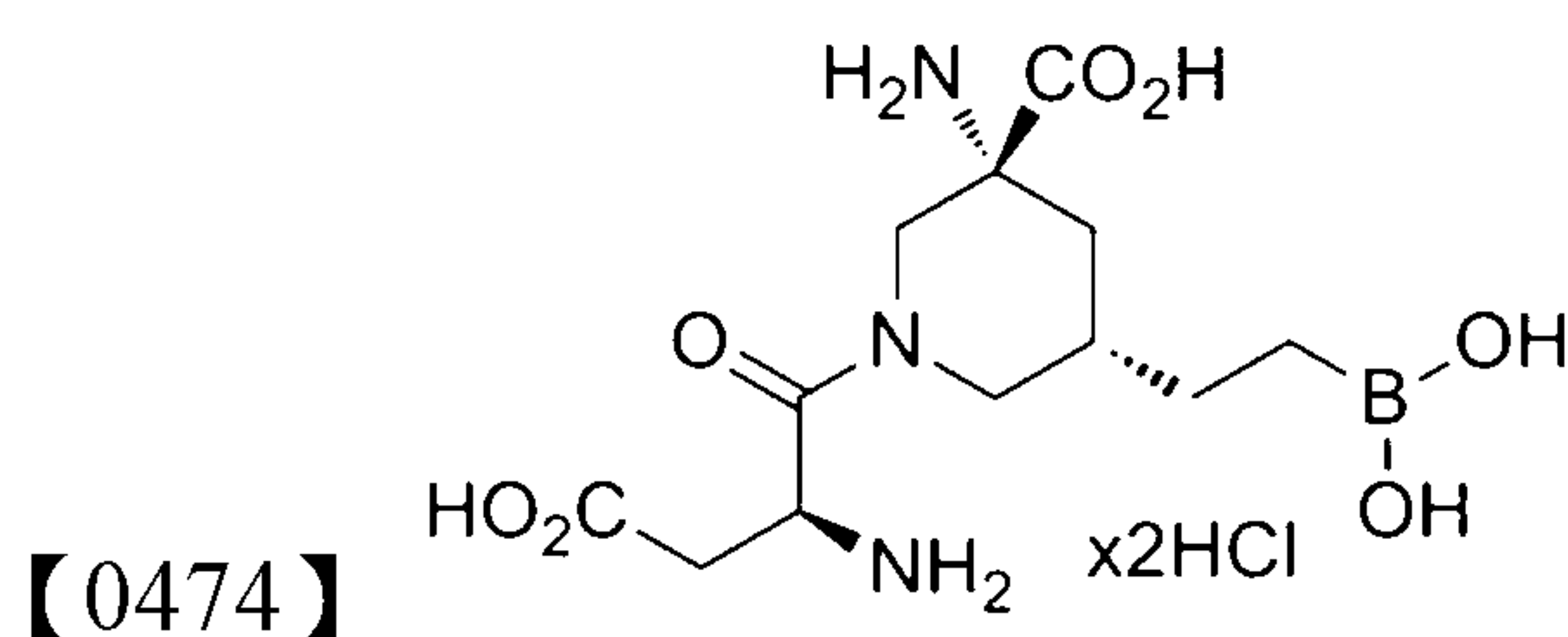
【0470】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(0.12克，0.34毫莫耳)，Boc-*L*-His-(1-Boc)-OSu (0.22克，0.49毫莫耳)及DMF (2毫升)。將粗產物置於矽膠凝體上以管柱層析法使用DCM/MeOH (80:1至0:1)純化，產出38毫克(16%)之相應產物，其形態為白色固體。ESI+MS: $m/z = 654.25$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 652.25$ ($M-1$)⁻。¹H NMR (250 MHz，300 K，全氘代甲醇) δ 8.19 – 8.01 (m, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 5.25 – 5.01 (m, 1H), 4.65 – 4.50 (m, 1H), 3.98 – 3.81 (m, 1H), 3.74 – 3.53 (m, 1H), 3.15 – 2.71 (m, 3H), 2.55 – 2.40 (m, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.50 – 1.21 (m, 20H), 1.18 – 1.12 (m, 1H), 0.91 – 0.65 (m, 2H)。

【0471】 步驟 B. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-組胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸三鹽酸鹽。

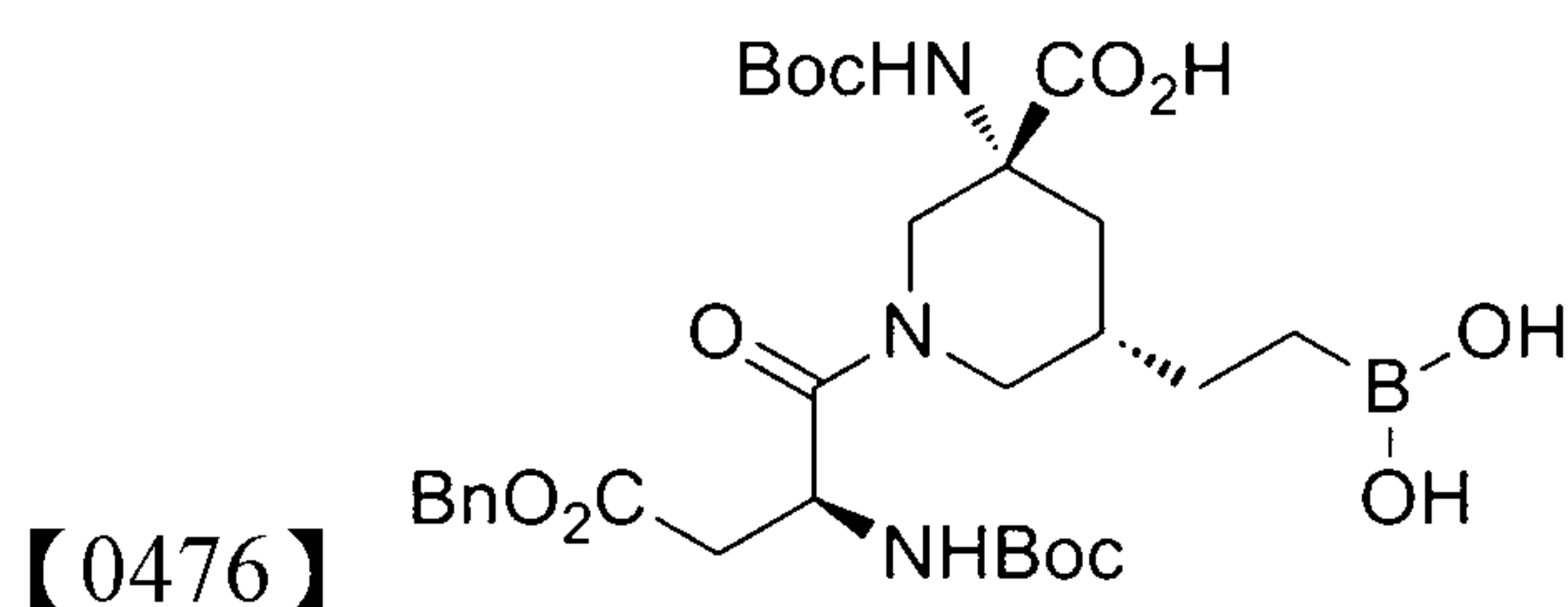
【0472】 依據實例1之步驟(L)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-1-(*N*^α,*N*^τ-雙(叔丁氧羰基)-*L*-組胺醯基)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(35毫克，0.05毫莫耳)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(5毫升)。以製備HPLC (0.1 -1%之乙腈)將

粗產物純化，產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾) 15毫克，(61%)之相應產物，其形態為白色固體(4：1 旋轉異構物混合物之D₂O溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 354.05$ (M+1)⁺；ESI-MS: $m/z = 352.05$ (M-1)⁻。 ¹H NMR (250 MHz, 300 K, 重水) δ 8.64 (d, $J = 1.4$ Hz, 0.8H), 8.61 (d, $J = 1.4$ Hz, 0.2H), 7.38 (d, $J = 1.4$ Hz, 0.8H), 7.35 (d, $J = 1.4$ Hz, 0.2H), 4.86 – 4.73 (m, 2H), 4.33 – 4.21 (m, 0.2H), 3.82 – 3.66 (m, 0.8H), 3.40 – 3.22 (m, 2.2H), 2.83 (d, $J = 13.2$ Hz, 0.8H), 2.72 – 2.52 (m, 0.8H), 2.42 – 2.32 (m, $J = 12.7$ Hz, 1.2H), 2.10 – 1.90 (m, 0.8H), 1.75 – 1.88 (m, 0.2H), 1.46 – 1.16 (m, 3H), 0.80 – 0.60 (m, 3H)。

【0473】 實例14. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-天冬胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

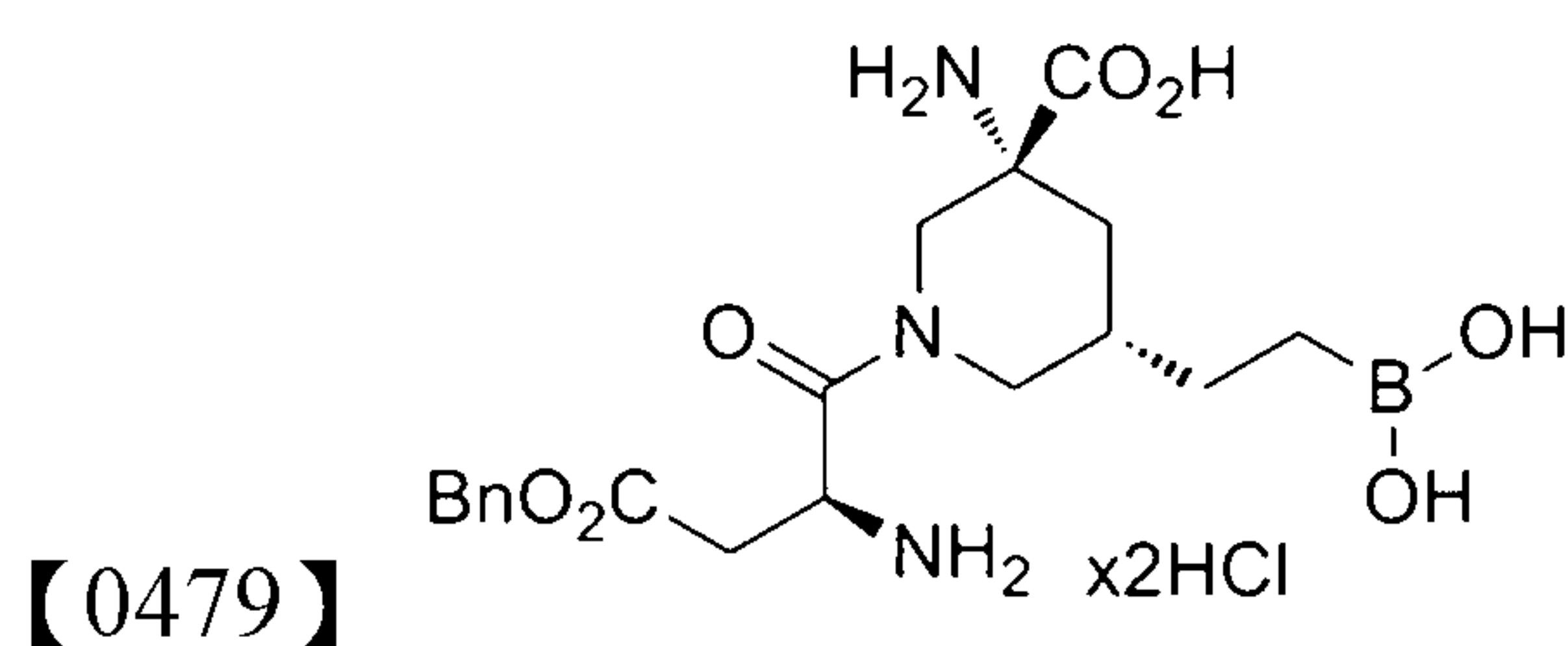


【0475】 步驟A. (3*R*,5*S*)-1-((*S*)-4-(苄氧基)-2-((叔丁氧羰基)胺基)-4-氧代丁醯基)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。



【0477】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(0.103克，0.326毫莫耳)·Boc-*L*-Asp(OBzl)-OSu (0.178克，0.423毫莫耳)及DMF (5毫升)。將粗產物置於矽膠凝體上以管柱層析法使用CHCl₃/MeOH (100:1至10:1)純化，產出0.1206毫克(59.6 %)之相應產物，其形態為白色固體。ESI+MS: $m/z = 622.15 (M+1)^+$ 。¹H NMR (700 MHz, 300 K, DMSO-*d*₆) δ 7.56 – 7.24 (m, 4H), 7.12 – 6.20 (m, 3H), 5.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.83 (m, 1H), 4.45 – 4.17 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.65 (s, 0.3H), 3.01 – 2.76 (m, 1H), 2.66 – 2.54 (m, 1H), 2.29 – 2.05 (m, 1H), 2.04 – 1.60 (m, 2H), 1.37 (d, $J = 18.9$ Hz, 18H), 1.27 – 1.17 (m, 2H), 0.69 – 0.41 (m, 2H)。

【0478】 步驟B. (3*R*,5*S*)-3-胺基-1-((*S*)-2-胺基-4-(苄氧基)-4-氧代丁醯基)-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

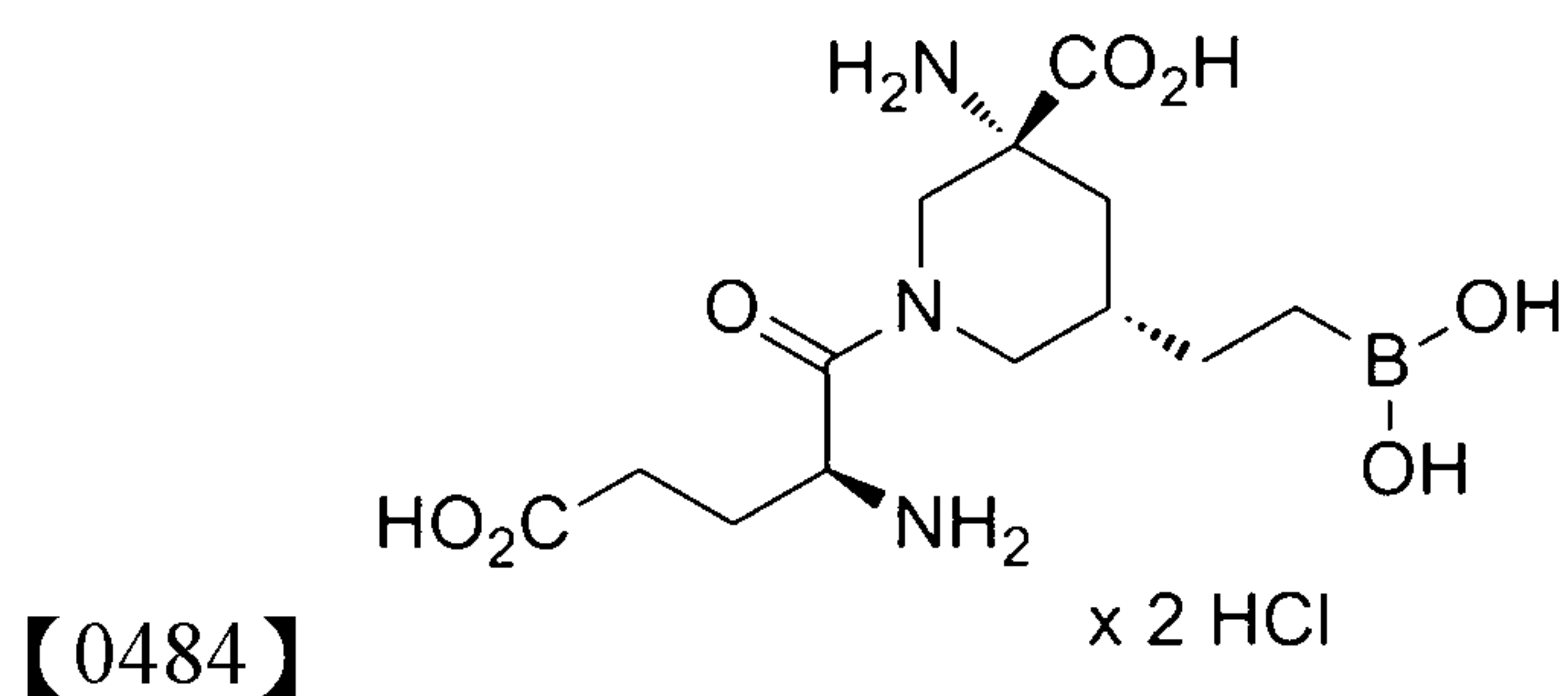


【0480】 以同於實例1步驟L之方式取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-1-((*S*)-4-(苄氧基)-2-((叔丁氧羰基)胺基)-4-氧代丁醯基)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(0.101克，0.163毫莫耳)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(3毫升)。粗產物(80毫克，100%)直接用於後續步驟，不另加純化ESI+MS: $m/z = 421.95 (M+1)^+$ ；ESI-MS: $m/z = 401.85 (M-18)^-$ 。

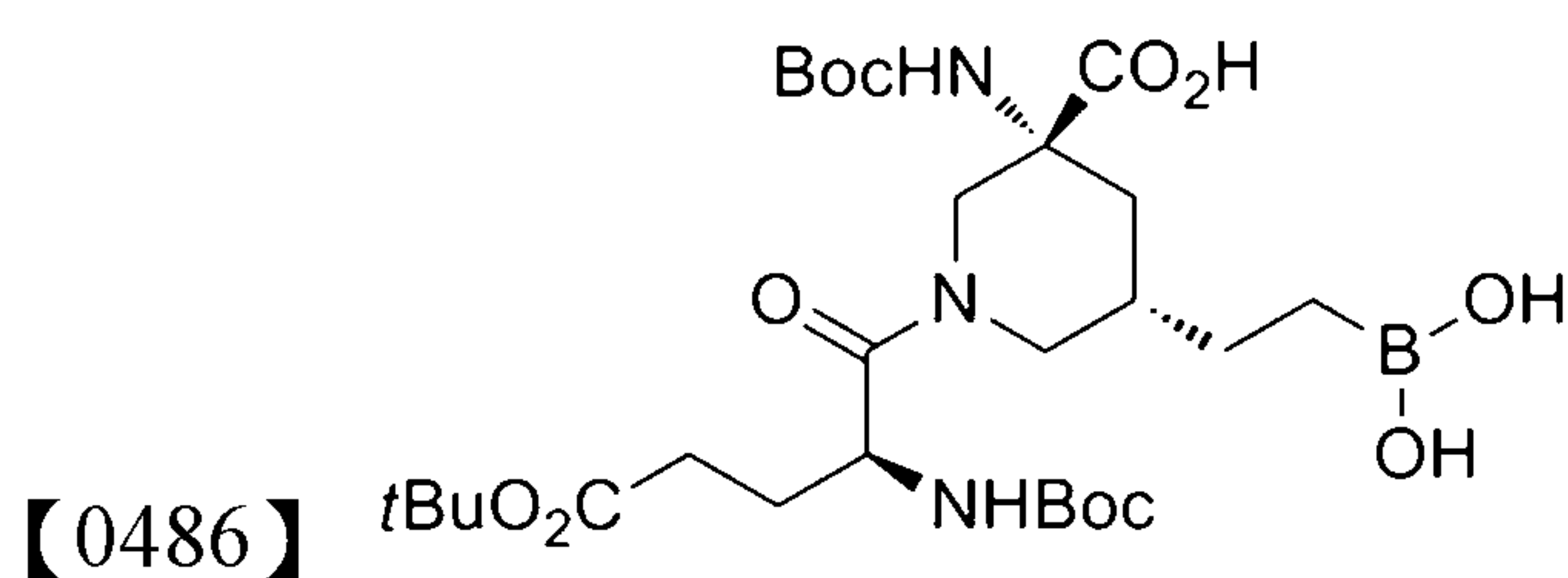
【0481】 步驟 C. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-天冬胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

【0482】 (3*R*,5*S*)-3-胺基-1-((*S*)-2-胺基-4-(苄氧基)-4-氧代丁鹽基)-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽(0.080克，0.163毫莫耳)溶解於MeOH (5毫升)中。將反應混合物去氣並重新填入氫氣。加入Pd/C (10毫克)，而後對混合物進行去氣，並再灌入H₂。將反應混合物於氫氛(氣球)中在室溫下攪拌過夜，經由矽鈣石片過濾，以MeOH (2 x 5毫升)清洗後濃縮。粗產物經製備HPLC (0.1 -1%乙腈之水溶液)純化，產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾) 21.3毫克(31.3%)之相應產物，其形態為白色固體(3:1 旋轉異構物混合物之D₂O溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 331.85$ (M+1)⁺；ESI-MS: $m/z = 329.85$ (M-1)⁻。¹H NMR (700 MHz, 300K，重水) δ 5.00 – 4.84 (m, 2H), 4.59 – 4.40 (m, 0.3H), 4.32 (t, $J = 5.5$ Hz, 0.6H), 3.89 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 13.1$ Hz, 0.6H), 3.56 (dd, $J = 12.6$ ，4.0 Hz, 0.6H), 3.45 (d, $J = 13.4$ Hz, 0.2H), 3.33 – 3.16 (m, 1H), 3.18 – 3.11 (m, 1H), 3.08 (dd, $J = 17.9$ ，3.7 Hz, 1H), 3.01 – 2.86 (m, 3H), 2.79 – 2.59 (m, 1H), 2.57 – 2.26 (m, 0.6H), 2.21 – 2.01 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 0.2H), 1.65 – 1.24 (m, 5H), 0.86 (ddtt, $J = 30.0$ ，19.8，9.4，5.1 Hz, 3H)。

【0483】 實例15. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-麩胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0485】 步驟A. (3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-麩胺鹽基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)吡啶-3-羧酸。

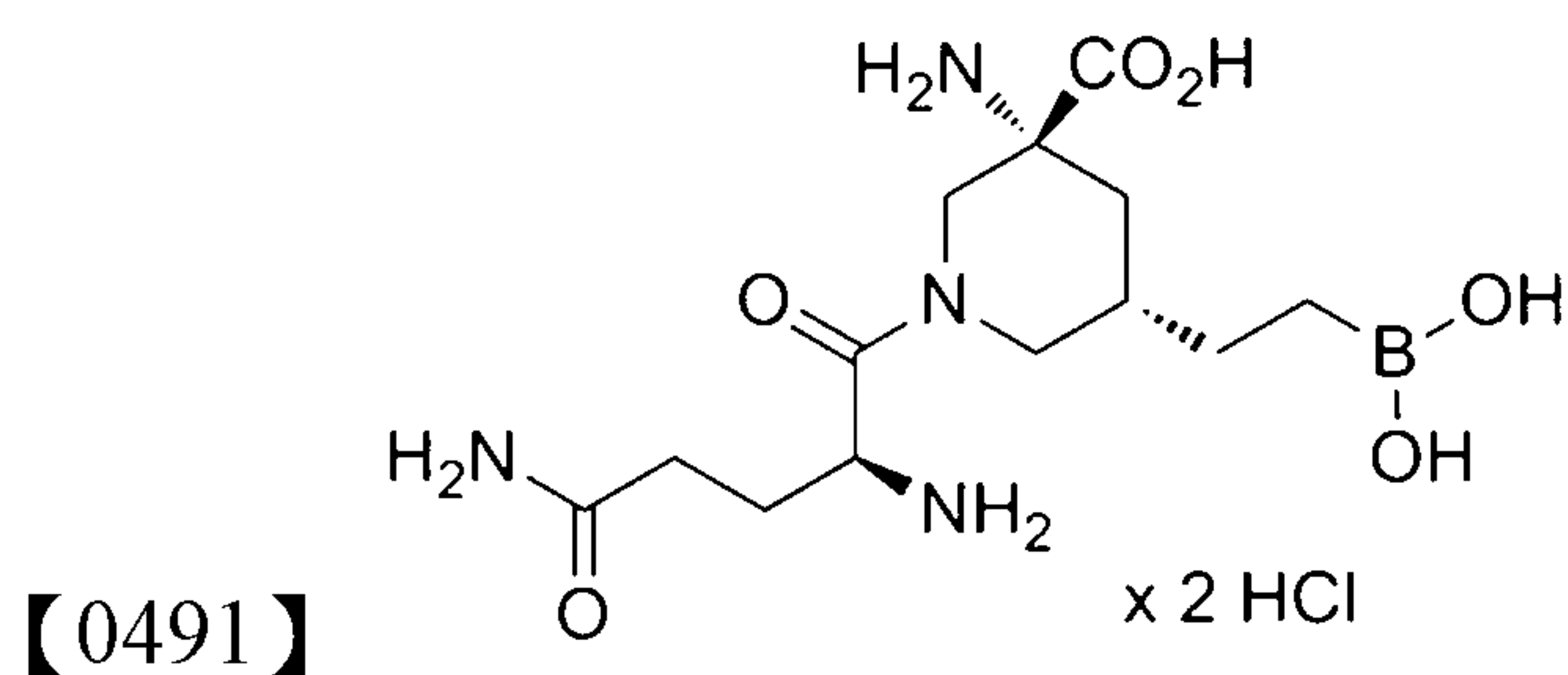


【0487】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)吡啶-3-羧酸(0.1克，0.32毫莫耳)、Boc-*L*-Glu(*O**t*-Bu)-OSu (0.16克，0.41毫莫耳)及DMF (2毫升)。將粗產物置於矽膠凝體上以管柱層析法使用DCM/MeOH (80:1至6:1)純化，產出143毫克(75%)之相應產物，其形態為淡黃色固體 (5：2 旋轉異構物混合物之CD₃OD溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 602.10 (M+1)^+$ ；ESI-MS: $m/z = 600.15 (M-1)^-$ 。 ¹H NMR (700 MHz, 300K，全氘代甲醇) δ 4.74 – 4.68 (m, 0.7H), 4.62 – 4.47 (m, 1.3H), 4.08 – 3.97 (m, 1H), 2.84 – 2.58 (m, 2H), 2.42 – 2.21 (m, 3H), 2.06 – 2.00 (m, 0.7H), 1.91 – 1.78 (m, 1.3H), 1.72 – 1.51 (m, 2H), 1.51 – 1.40 (m, 27H), 1.39 – 1.26 (m, 2H), 0.87 – 0.77 (m, 2H)。

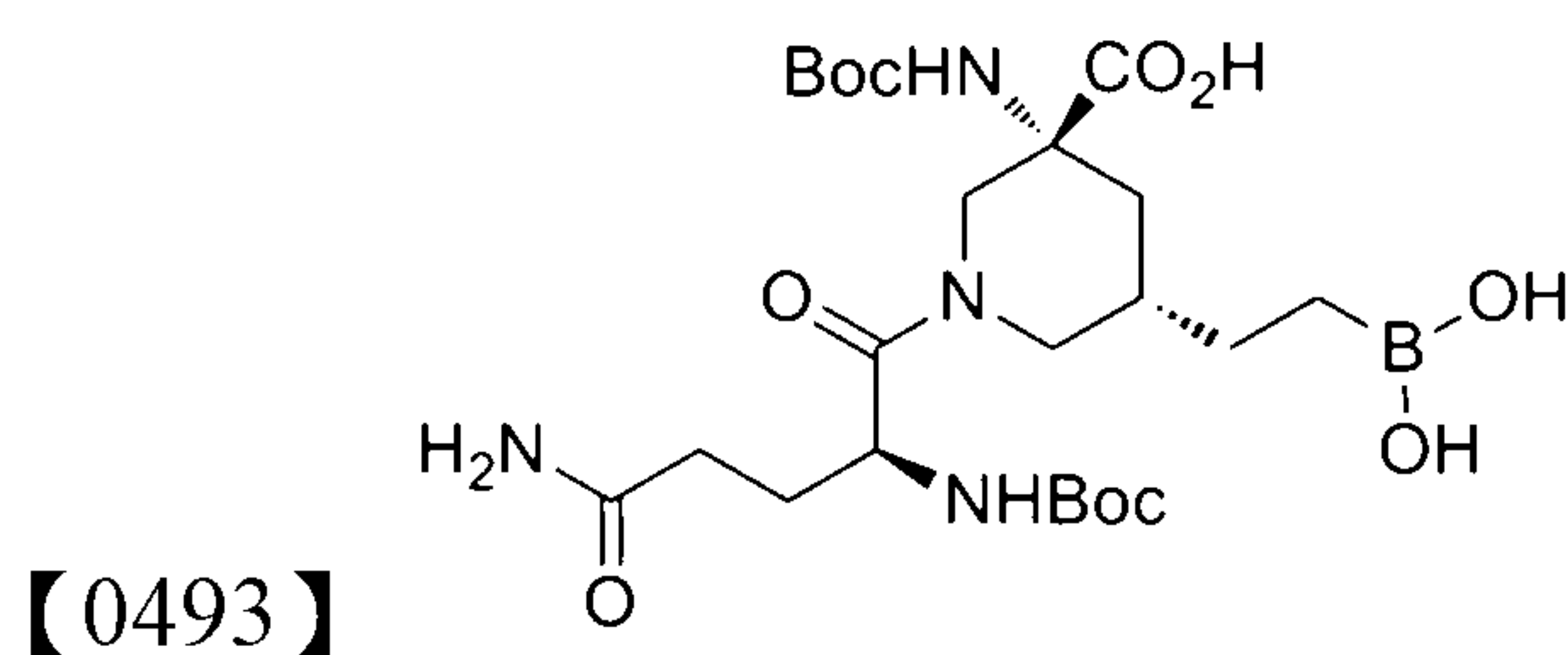
【0488】 步驟 B. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-麩胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

【0489】 依據實例1之步驟(L)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-麩胺醯基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(75毫克，0.12毫莫耳)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(5毫升)。以製備HPLC (0.1 -1%之乙腈)將粗產物純化，產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾) 36毫克(68%)之相應產物，其形態為白色固體(9：1 旋轉異構物混合物之D₂O溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 345.90$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 343.85$ ($M-1$)⁻。 ¹H NMR (700 MHz, 300K，重水) δ 4.84 (dt, $J = 13.3$ ，2.0 Hz, 0.9H), 4.59 (dd, $J = 7.7$ ，4.3 Hz, 0.9H), 4.53 (dd, $J = 7.7$ ，4.3 Hz, 0.1H), 4.36 (dd, $J = 13.3$ ，4.3 Hz, 0.1H), 4.30 (dt, $J = 13.3$ ，2.0 Hz, 0.1H), 3.92 (dd, $J = 13.5$ ，4.3 Hz, 0.9H), 3.41 (d, $J = 13.7$ Hz, 0.1H), 2.94 – 2.81 (m, 1.8H), 2.57 – 2.53 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.52 – 2.43 (m, 0.1H), 2.44 – 2.37 (m, 1H), 2.31 – 2.21 (m, 0.1H), 2.23 – 2.13 (m, 0.9H), 2.10 (dq, $J = 14.6$ ，6.9 Hz, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.93 – 1.82 (m, 0.1H), 1.51 – 1.40 (m, 2H), 1.38 – 1.31 (m, 1H), 0.84 – 0.74 (m, 2H)。

【0490】 實例16。(3*R*,5*S*)-1-(*L*-麩醯胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0492】 步驟A. (3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-穀胺鹽基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)吡啶-3-羧酸。

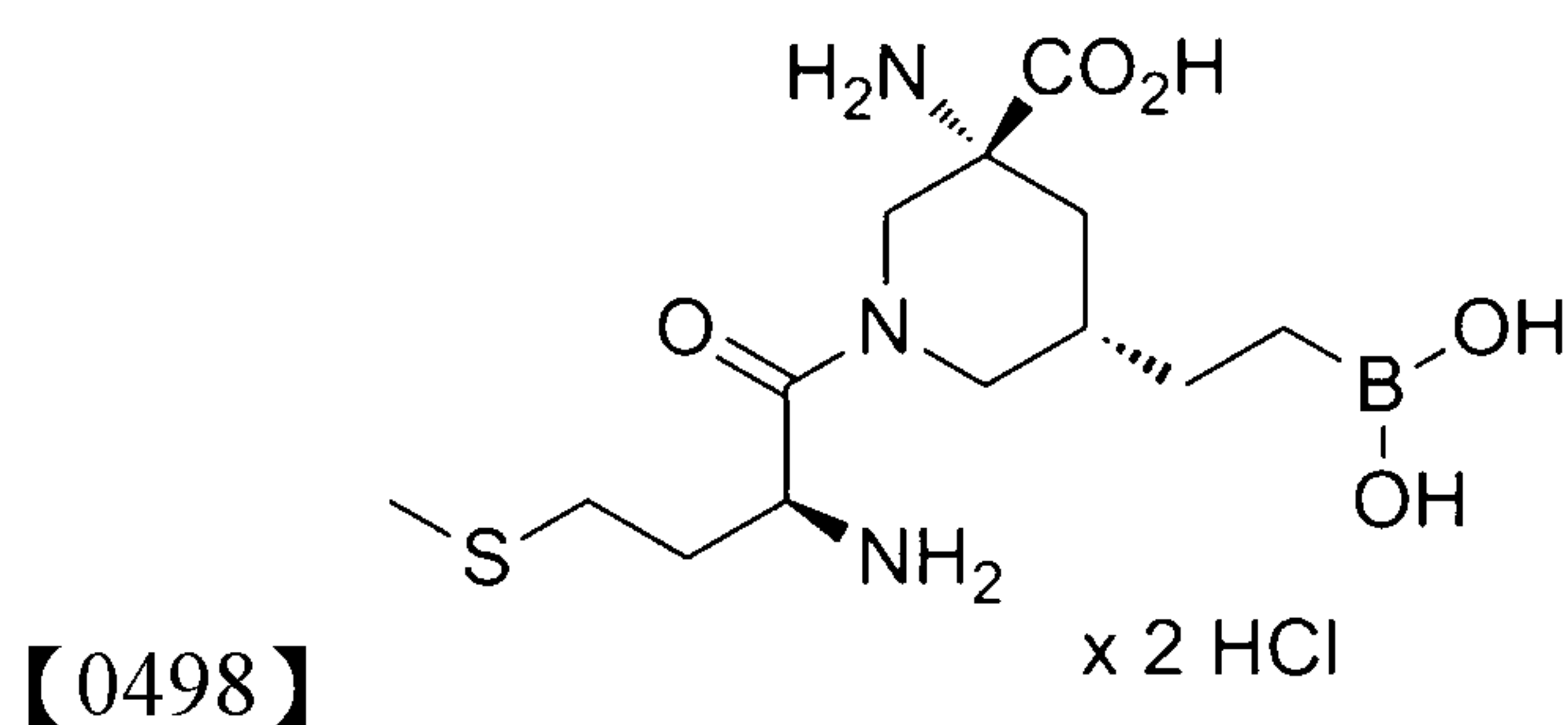


【0494】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)吡啶-3-羧酸(0.10克，0.32毫莫耳)，Boc-*L*-Gln-OSu (0.28克，0.92毫莫耳)及DMF (2毫升)。將反應混合物加熱至50 °C，攪拌2天(10%之產物，反應進度以LCMS控制)。之後於反應混合物加入*N,N*-二異丙基乙基胺 (0.17毫升，0.99毫莫耳)，使反應在50 °C 下繼續1天。繼而於反應混合物加入*O*-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯 (0.10克，0.32毫莫耳)，於50 °C持續攪拌3天。粗產物於矽膠凝體上以管柱層析法純化使用DCM/MeOH (80:1至0:1)，產出33毫克(19%)之相應產物，其形態為無色薄膜。ESI+MS: $m/z = 545.05$ ($M+1$)⁺; ESI-MS: $m/z = 543.05$ ($M-1$)⁻。 ¹H NMR (250 MHz，300 K，全氘代甲醇) δ 4.58 – 4.55 (m, 1H), 4.06 – 4.00 (m, 2H), 2.40 – 2.23 (m, 4H), 2.13 – 2.05 (m, 2H), 1.96 – 1.92 (m, 2H), 1.48 – 1.44 (m, 18H), 1.40 – 1.38 (m, 1H), 1.37 – 1.33 (m, 2H), 0.85 – 0.80 (m, 2H)。

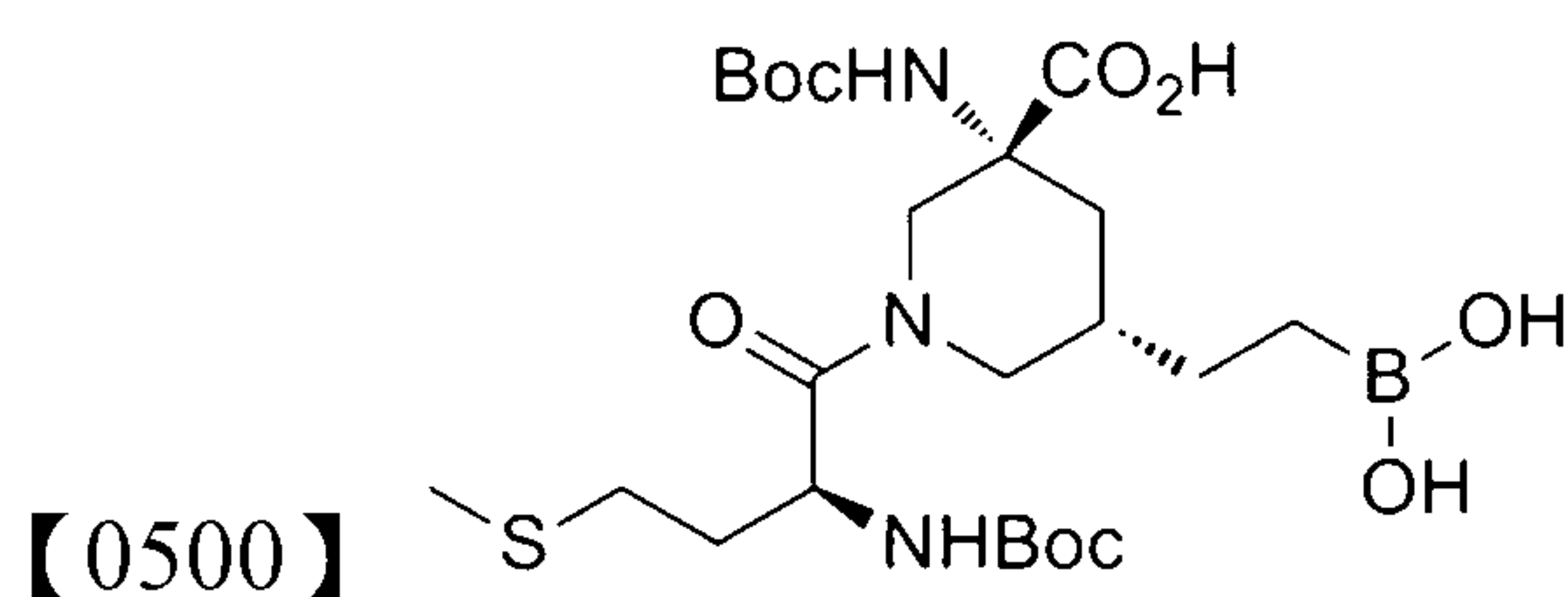
【0495】 步驟 B. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-麩醯胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

【0496】 依據實例1之步驟(L)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-穀胺醯基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(33毫克，0.06毫莫耳)及3M鹽酸與乙酸乙酯(2.5毫升)溶液。粗產物經製備HPLC (0.1 -1%乙腈之水溶液)純化，產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾) 3.7毫克(15%)之相應產物，其形態為無色薄膜 (9：1 旋轉異構物混合物之D₂O溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: m/z = 344.09 (M+1)⁺；ESI-MS: m/z = 342.85 (M-1)⁻。 ¹H NMR (700 MHz，300K，重水) δ 4.84 (d, J = 13.2 Hz, 0.9H), 4.59 – 4.53 (m, 0.9H), 4.55 – 4.46 (m, 0.1H), 4.27 (d, J = 13.2 Hz, 0.1H), 3.88 (dd, J = 13.7，4.2 Hz, 0.9H), 3.40 (dd, J = 13.6，4.2 Hz, 0.1H), 2.97 – 2.78 (m, 1.8H), 2.63 – 2.52 (m, 0.2H), 2.51 – 2.33 (m, 3H), 2.25 – 2.07 (m, 2H), 2.07 – 1.99 (m, 0.9) 1.93 – 1.86 (m, 0.1H), 1.49 – 1.30 (m, 3H), 0.84 – 0.73 (m, 2H)。

【0497】 實例17. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-甲硫胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0499】 步驟A. (3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-甲硫胺鹽基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。



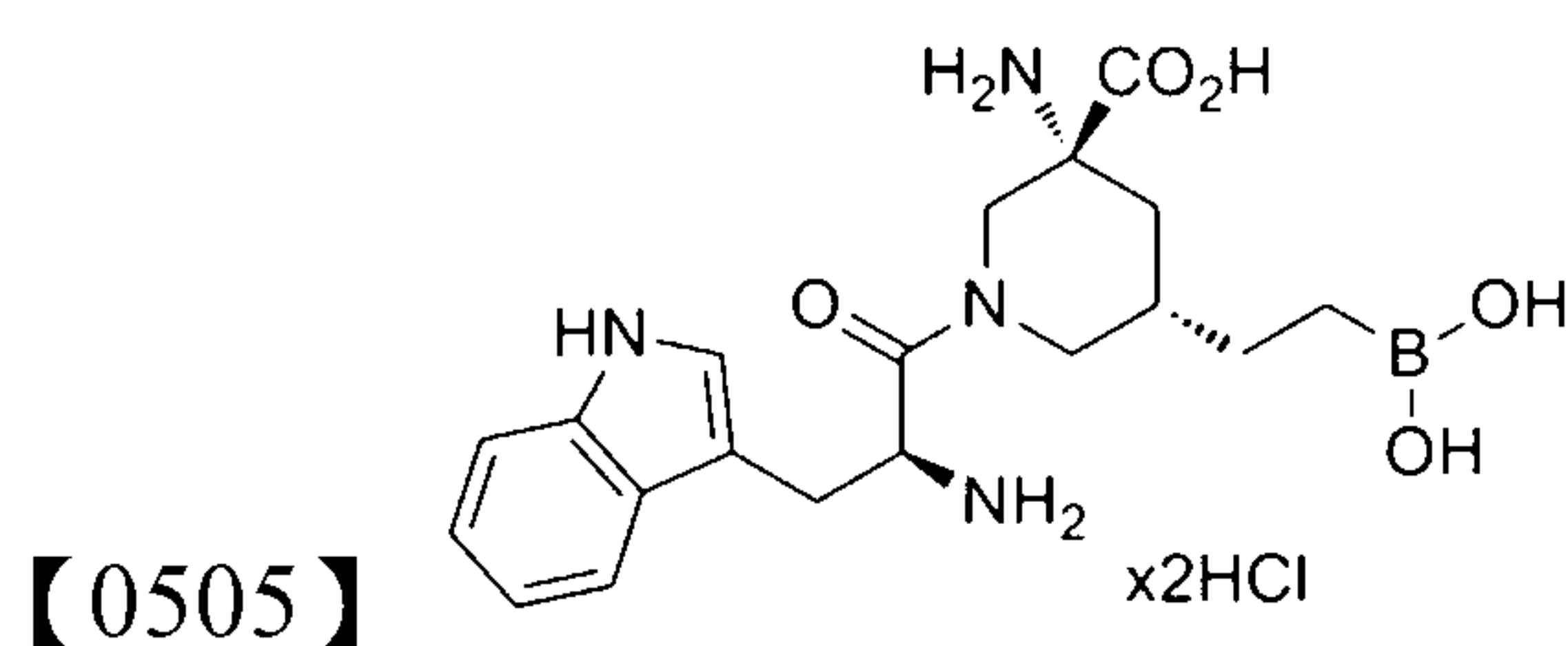
【0501】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(0.1克，0.32毫莫耳)、Boc-*L*-Met-OSu (0.14克，0.41毫莫耳)及DMF (2毫升)。將粗產物置於矽膠凝體上以管柱層析法使用DCM/MeOH (80:1至0:1)純化，產出93毫克(54%)之相應產物，其形態為白色固體(5:2 旋轉異構物混合物之CD₃OD溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 548.10$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 546.10$ ($M-1$)⁻。 ¹H NMR (700 MHz，300 K，全氘代甲醇) δ 5.12 – 5.03 (m, 0.7H), 4.62 – 4.52 (m, 0.7H), 4.33 – 4.25 (m, 0.3H), 4.09 – 4.03 (m, 0.3H), 4.01 – 3.97 (m, 1H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.59 – 2.48 (m, 2H), 2.44 – 2.33 (m, 0.7H), 2.27 – 2.19 (m, 0.3H), 2.15 – 2.07 (m, 3H), 1.94 – 1.83 (m, 0.7H), 1.72 – 1.63 (m, 0.3H), 1.52 – 1.41 (m, 20H), 1.39 – 1.27 (m, 4H), 0.88 – 0.75 (m, 2H)。

【0502】 步驟 B. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-甲硫胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

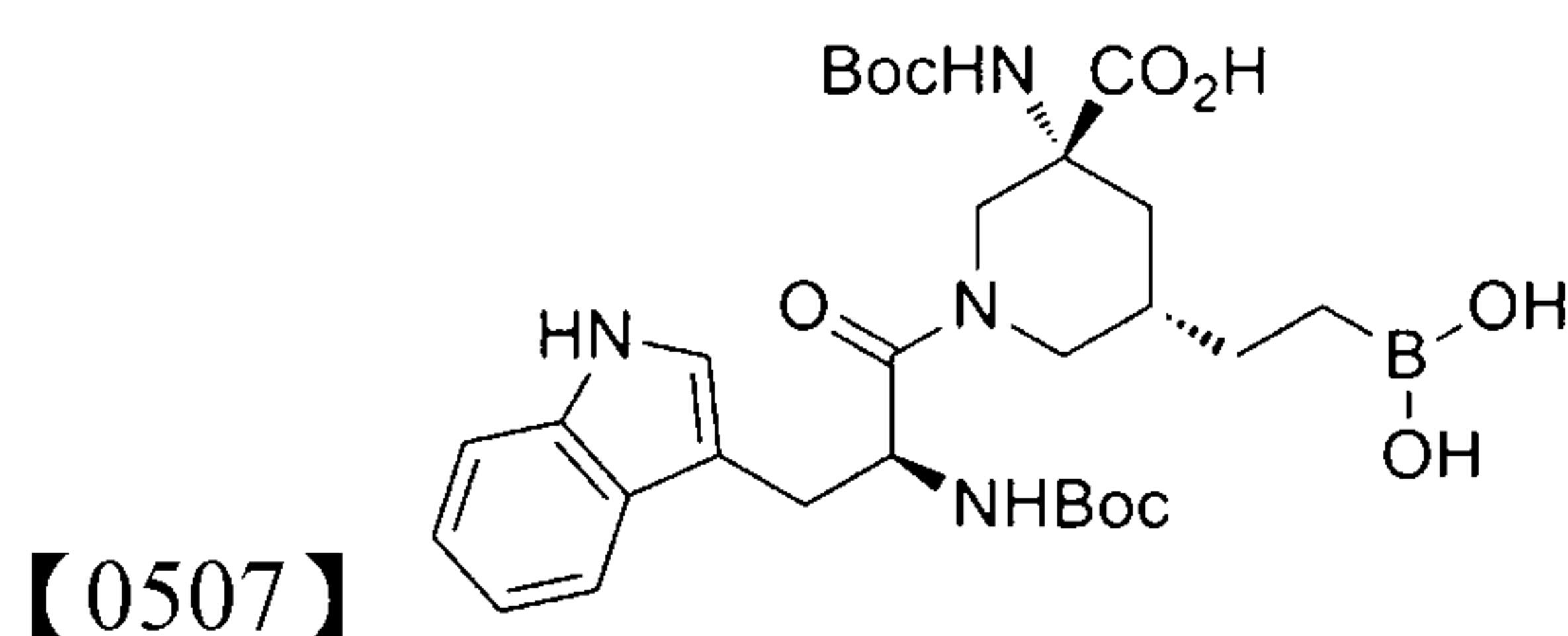
【0503】 依據實例1之步驟(L)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-甲硫胺鹽基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(89毫克，0.16

毫莫耳)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(8毫升)。粗產物經製備HPLC (0.1 -1%乙腈之水溶液)純化，產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾) 16毫克(23%)之相應產物，其形態為白色固體(9：1 旋轉異構物混合物之D₂O溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 347.75 (M+1)^+$ ；ESI-MS: $m/z = 327.95 (M-18-1)^-$ 。 ¹H NMR (700 MHz, 300 K, 重水) δ 4.88 (dt, $J = 13.3$, 2.0 Hz, 0.9H), 4.65 (dd, $J = 8.1$, 4.0 Hz, 0.9H), 4.55 (dd, $J = 8.1$, 4.0 Hz, 0.1H), 4.37 (dd, $J = 13.1$, 4.3 Hz, 0.1H), 4.26 (dt, $J = 13.3$, 2.0 Hz, 0.1H), 4.16 (dd, $J = 6.9$, 5.9 Hz, 0.1H), 3.91 (dd, $J = 13.4$, 4.3 Hz, 0.9H), 3.44 (d, $J = 13.8$ Hz, 0.1H), 2.95 – 2.84 (m, 1.8H), 2.68 – 2.55 (m, 2.2H), 2.50 – 2.42 (m, 1.2H), 2.30 – 2.21 (m, 0.1H), 2.21 – 2.01 (m, 5.4H), 1.89 – 1.83 (m, 0.1H), 1.52 – 1.32 (m, 3H), 0.86 – 0.73 (m, 2H)。

【0504】 實例18。(3*R*,5*S*)-1-(*L*-色胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0506】 步驟A. (3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-色胺鹽基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。



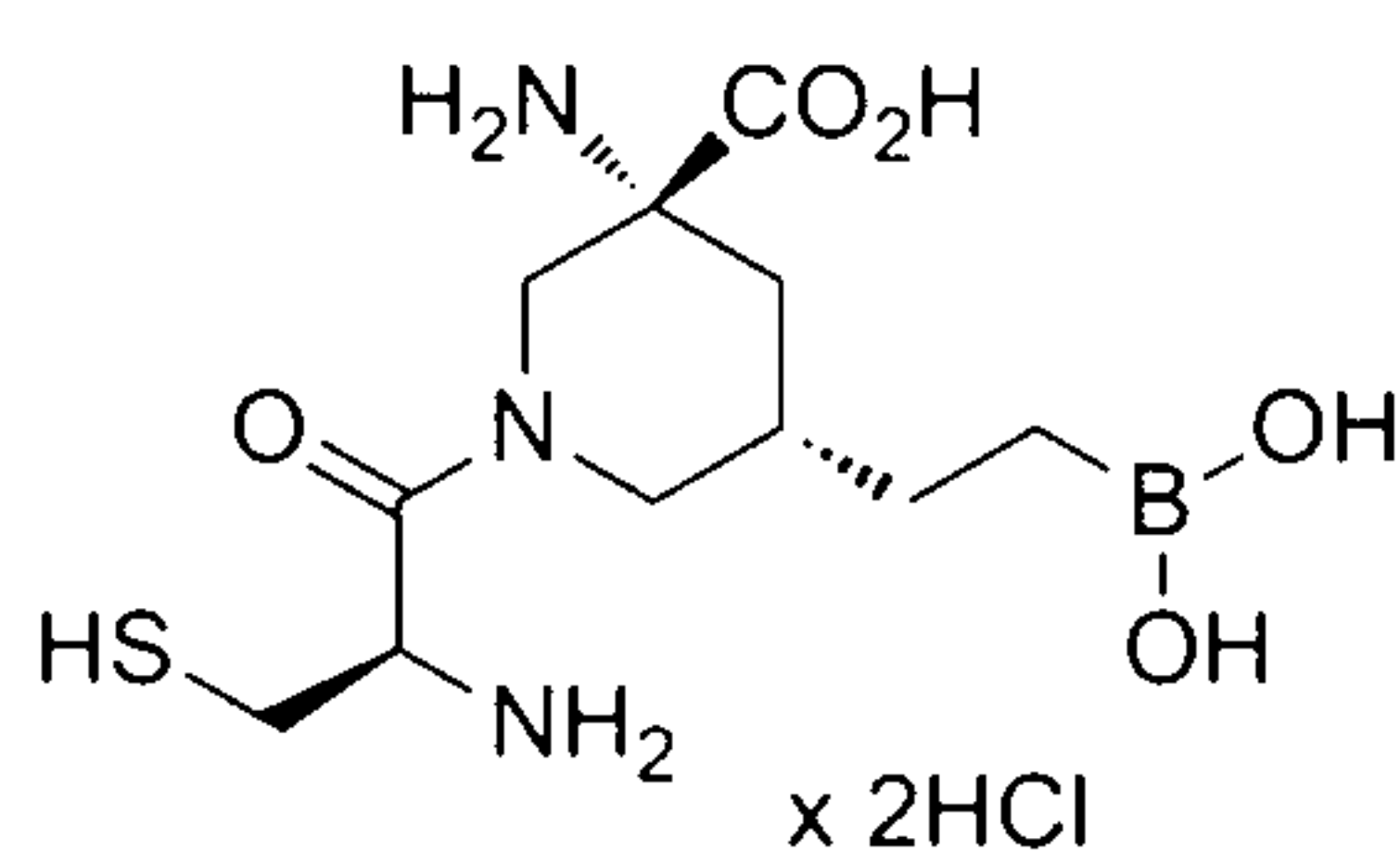
【0508】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(0.116克，0.37毫莫耳)、Boc-*L*-Trp-OSu (0.192克，0.48毫莫耳)及DMF (2毫升)。將粗產物置於矽膠凝體上以管柱層析法使用CHCl₃/MeOH (50:1至5:1)純化，產出0.140毫克(63 %)之相應產物，其形態為白色固體。ESI+MS: $m/z = 603.20$ ($M+1$)⁺。 ¹H NMR (700 MHz，300 K，全氘代甲醇) δ 7.60 (dd, $J = 15.1$ ，7.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 29.2$ ，8.1 Hz, 1H), 7.26 – 6.57 (m, 3H), 5.24 – 4.91 (m, 1H), 3.77 – 3.64 (m, 1H), 3.57 – 3.39 (m, 1H), 3.26 – 2.99 (m, 2H), 2.62-2.44 (m, 1H), 2.31 – 1.96 (m, 2H), 1.73 – 1.51 (m, 1H), 1.49 – 1.30 (m, 20H), 1.33 – 1.26 (m, 1H), 0.85 – 0.48 (m, 2H)。

【0509】 步驟 B. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-色胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

【0510】 依據實例1之步驟(L)取得標題化合物，使用((3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-色胺醯基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(0.101克，0.167毫莫耳)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(4毫升)。以製備HPLC (0.1 -1%之乙腈)將粗產物純化，產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾)37毫克(47%)之相應產物，其形態為白色固體(9：1 旋轉異構物混合物之D₂O溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 403.00$ ($M+1$)⁺； ¹H NMR (700 MHz，300 K，重水) δ 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.1H), 7.58 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 4.72-4.75 (m, 1H), 3.79 (dd, $J = 13.3$ ，3.7 Hz, 0.1H), 3.56 – 3.40 (m, 1H), 3.41 – 3.14 (m, 2H), 2.90

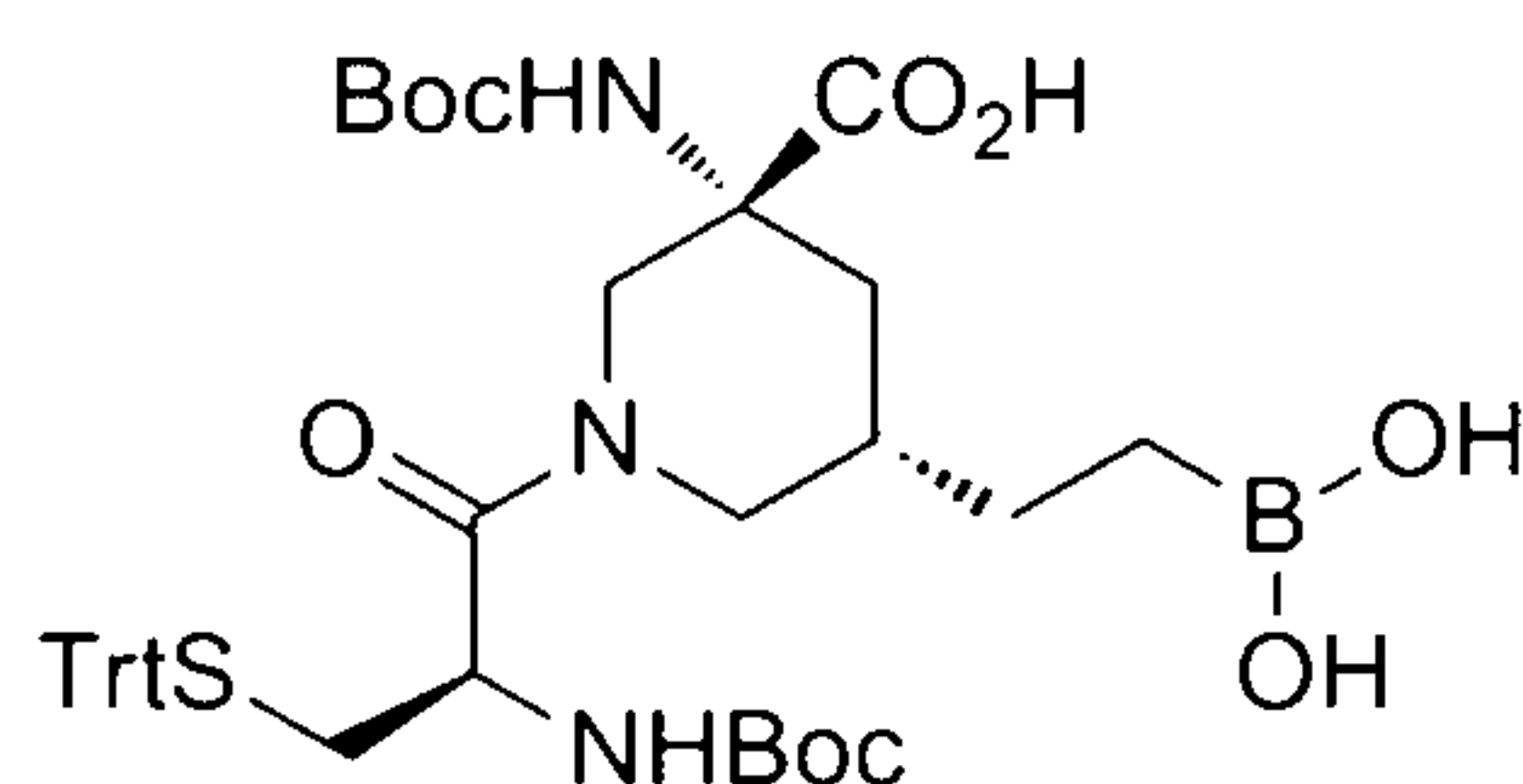
– 2.73 (m, 0.1H), 2.46 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J = 13.7$, 3.0 Hz, 0.1H), 2.26 – 2.12 (m, 1H), 1.87 (dq , $J = 12.0$, 6.8 Hz, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 0.1H), 1.62 – 1.45 (m, 1H), 1.44 – 1.31 (m, 0.1H), 1.24 – 1.07 (m, 2H), 1.06 – 0.94 (m, 1H), 0.88 – 0.77 (m, 0.1H), 0.56 (ddd, $J = 16.3$, 11.0 , 5.7 Hz, 1H), 0.41 (ddd, $J = 15.8$, 11.2 , 5.7 Hz, 1H) 。

【0511】 實例19. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-半胱胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0512】

【0513】 步驟A. (3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-(*N*-(叔丁氧羰基)-*S*-三苯甲基-*L*-半胱胺醯基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。



【0514】

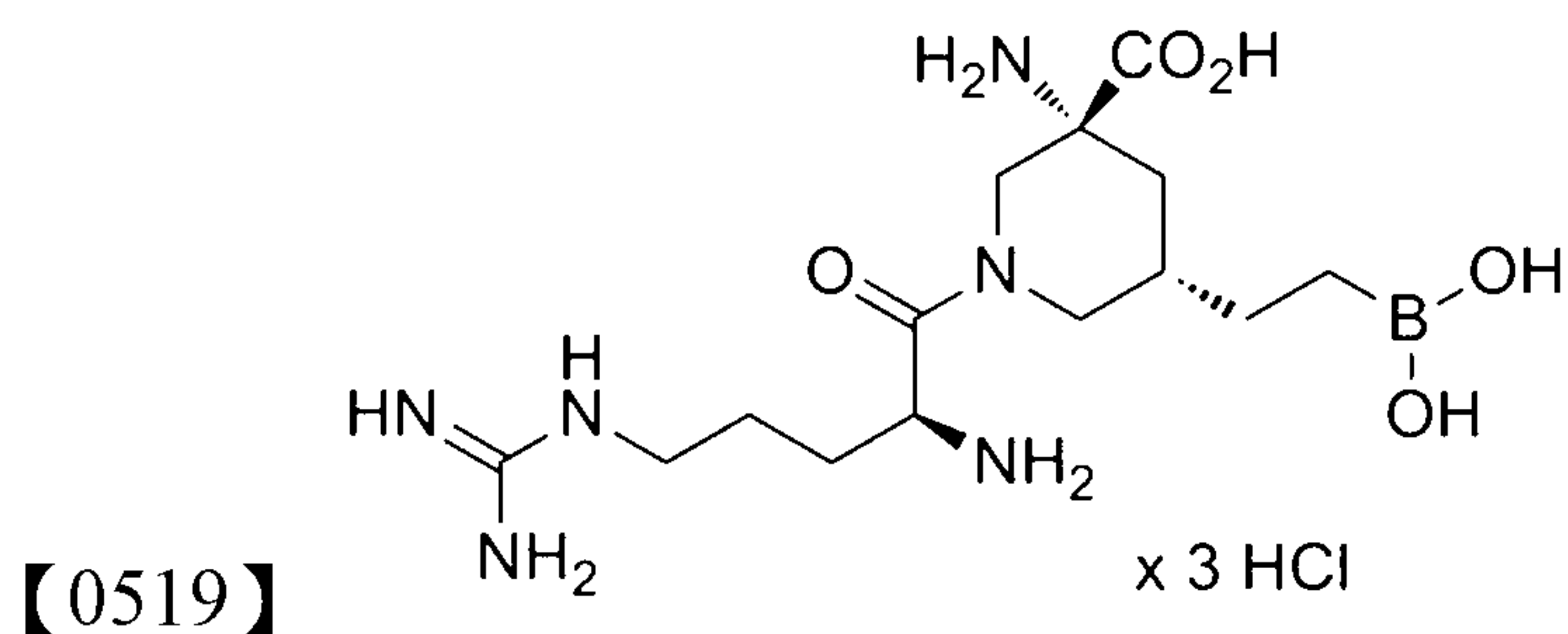
【0515】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(0.11克，0.35毫莫耳)·Boc-*L*-Cys(Trt)-OSu (195毫克，0.35毫莫耳)·TEA (53微升，0.38毫莫耳)及乙腈(1.5毫升；取代DMF)。翌日，使乙腈揮發。將殘餘物以乙酸乙酯(50毫升)稀釋，並以1MKHSO₄ (10毫升)、

H₂O (20毫升)、濃鹽水 (20毫升)清洗，經Na₂SO₄乾燥，之後濃縮而取得粗產物。
將粗產物以己烷(2毫升)研磨，產出211毫克(79%)之相應產物，型態為灰白色固體。ESI+MS: $m/z = 762.4 (M+1)^+$ ；ESI-MS: $m/z = 760.15 (M-1)^-$ 。

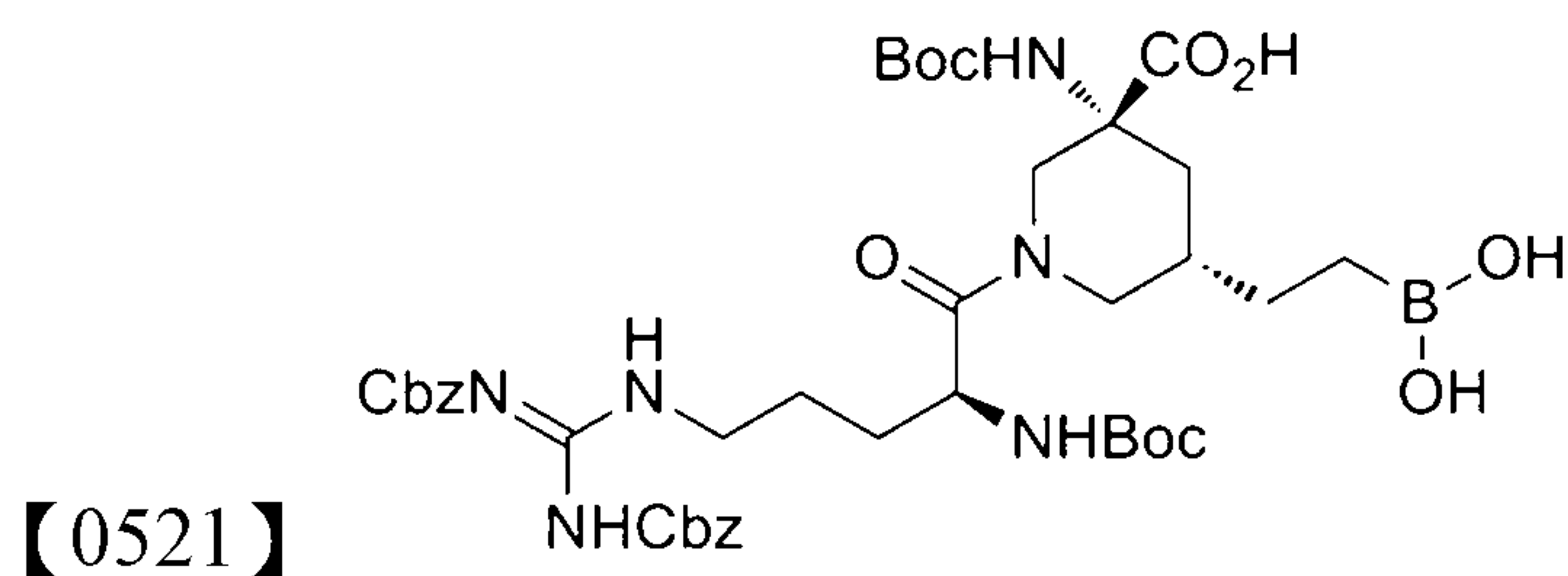
【0516】 步驟 B. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-半胱胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

【0517】 依據實例1之步驟(L)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-(*N*-(叔丁氧羰基)-*S*-三苯甲基-*L*-半胱胺醯基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(0.143克，0.188毫莫耳)及4M鹽酸in 二噁烷(4毫升)。攪拌5天。粗產物經製備HPLC (0.1 -1%乙腈之水溶液)純化，產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾) 20毫克(27 %)之相應產物，其形態為白色固體(5：1 旋轉異構物混合物之D₂O溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 319.85 (M+1)^+$ ；¹H NMR (700 MHz, 300 K, 重水) δ 4.88 (ddt, $J = 13.2, 9.1, 2.0$ Hz, 0.83H), 4.74 (dd, $J = 6.3, 4.7$ Hz, 0.83H), 4.69 – 4.66 (m, 0.83H), 4.47 – 4.38 (m, 0.17H), 4.33 – 4.24 (m, 0.17H), 3.87 (ddd, $J = 45.8, 14.0, 4.2$ Hz, 0.83H), 3.42 (dd, $J = 13.9, 12.2$ Hz, 0.17H), 3.10 – 2.82 (m, 3.2H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 2.42 – 2.36 (m, 0.17H), 2.07 – 1.96 (m, 0.83H), 1.58 – 1.28 (m, 3H), 0.85 – 0.70 (m, 2H)。

【0518】 實例20. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-精胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸三鹽酸鹽。



【0520】 步驟A. (3*R*,5*S*)-1-(*N*^ω,*N*^{ω'}-雙((苄氧基)羰基)-*N*²-(叔丁氧羰基)-左旋精胺酸基)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)吡啶-3-羧酸。



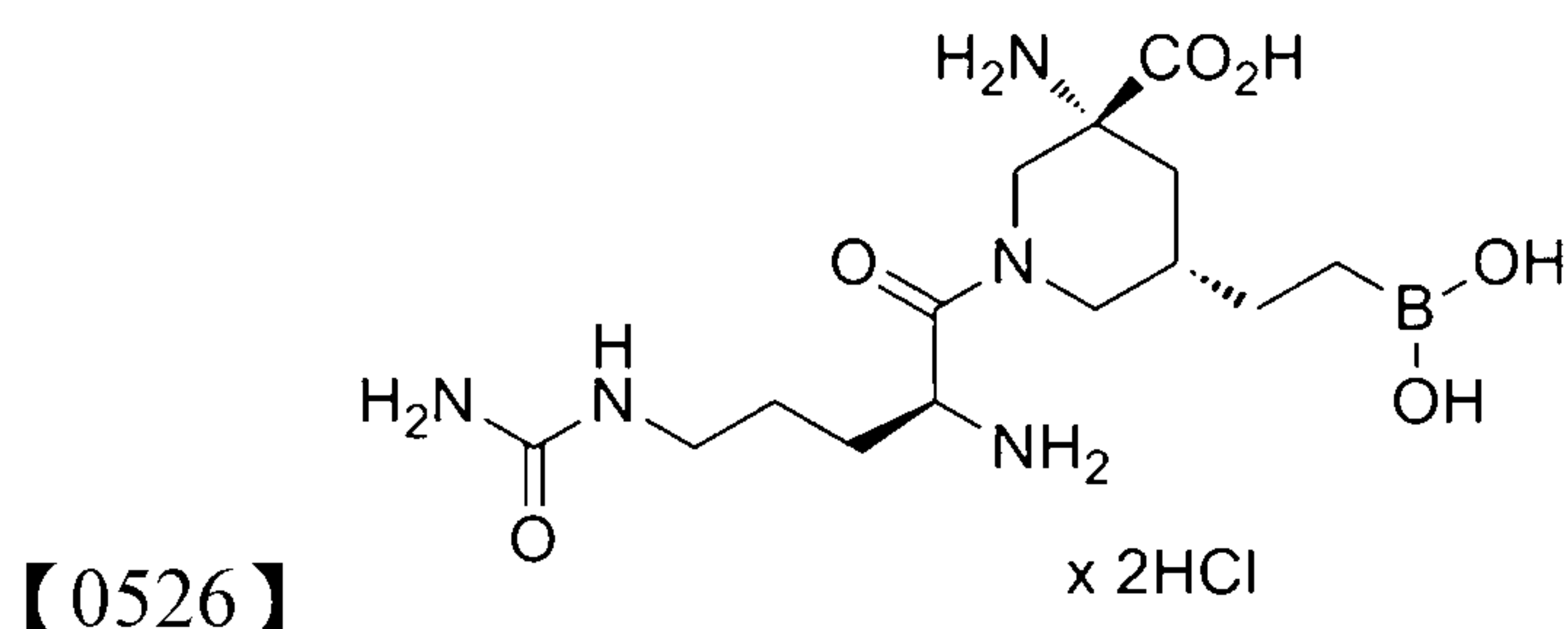
【0522】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)吡啶-3-羧酸(0.35克，1.11毫莫耳)、Boc-*L*-Arg(Cbz)₂-OSu (0.17克，0.48毫莫耳)及DMF (7毫升)。將粗產物置於矽膠凝體上以管柱層析法使用DCM/MeOH (80:1至0:1)純化，產出505毫克(54%)之相應產物，其形態為白色泡沫 (3：2 旋轉異構物混合物之CD₃OD溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: *m/z* = 841.05 (*M*+1)⁺；ESI-MS: *m/z* = 839.25 (*M*-1)⁻。 ¹H NMR (700 MHz，300 K，全氘代甲醇) δ 7.49 – 7.25 (m, 10H), 5.31 – 5.24 (m, 2H), 5.16 – 5.09 (m, 2H), 5.05 – 4.95 (m, 0.4H), 4.67 – 4.56 (m, 0.4H), 4.49 – 4.37 (m, 0.6H), 4.10 – 3.82 (m, 2.6H), 2.58 – 2.45 (m, 1H), 2.36 – 2.20 (m, 1H), 1.78 – 1.55 (m, 5H), 1.48 – 1.29 (m, 22H), 1.27 – 1.21 (m, 1H), 0.88 – 0.66 (m, 2H)。

【0523】 步驟 B. (3*R*,5*S*)-1-(左旋精胺酸基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸三鹽酸鹽。

【0524】 將(3*R*,5*S*)-1-(*N*^ω,*N*^{ω'}-雙((苄氧基)羰基)-*N*²-(叔丁氧羰基)-左旋精胺酸基)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(0.78克，0.57毫莫耳)之 MeOH (7毫升)溶液置於氬氣中，加入 10% Pd/C (50毫克)。混合物經去氣後，充入 H₂，並於氬氛中在室溫下攪拌過夜。反應混合物以矽鈣石片過濾，以 MeOH (3 x 2毫升)清洗，而後在真空中濃縮濾出液，產出300毫克(92%)之相應產物，其形態為白色固體。ESI+MS: *m/z* = 573.30 (*M*+1)⁺；ESI-MS: *m/z* = 571.30 (*M*-1)⁻。粗產物直接用於後續步驟，不另加純化。依據實例1之步驟(L)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-左旋精胺酸基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(300毫克，0.52毫莫耳)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(10毫升)。粗產物經製備HPLC (0.1 -1%乙腈之水溶液)純化，產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾) 162毫克(65%)之相應產物，其形態為白色泡沫 (9：1 旋轉異構物混合物之D₂O溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: *m/z* = 372.90 (*M*+1)⁺；ESI-MS: *m/z* = 370.90 (*M*-1)⁻。¹H NMR (700 MHz, 300 K, 重水) δ 4.89 (dt, *J* = 13.2，2.0 Hz, 0.9H), 4.55 (dd, *J* = 7.2，4.8 Hz, 0.9H), 4.49 (dd, *J* = 6.8，4.1 Hz, 0.1H), 4.40 (dd, *J* = 13.2，4.3 Hz, 0.1H), 4.22 (dt, *J* = 13.2，2.0 Hz, 0.1H), 3.81 (dd, *J* = 13.4，4.3 Hz, 0.9H), 3.38 (d, *J* = 13.7 Hz, 0.1H), 3.21 – 3.16 (m, 2H), 2.99 – 2.70 (m, 1.7H), 2.49 – 2.39 (m, 1.2H), 2.09 – 1.98 (m, 0.9H), 1.94 – 1.84 (m, 2.1H), 1.71 – 1.53 (m, 2H), 1.51 – 1.29 (m, 3H), 0.85 – 0.70 (m, 2H)。

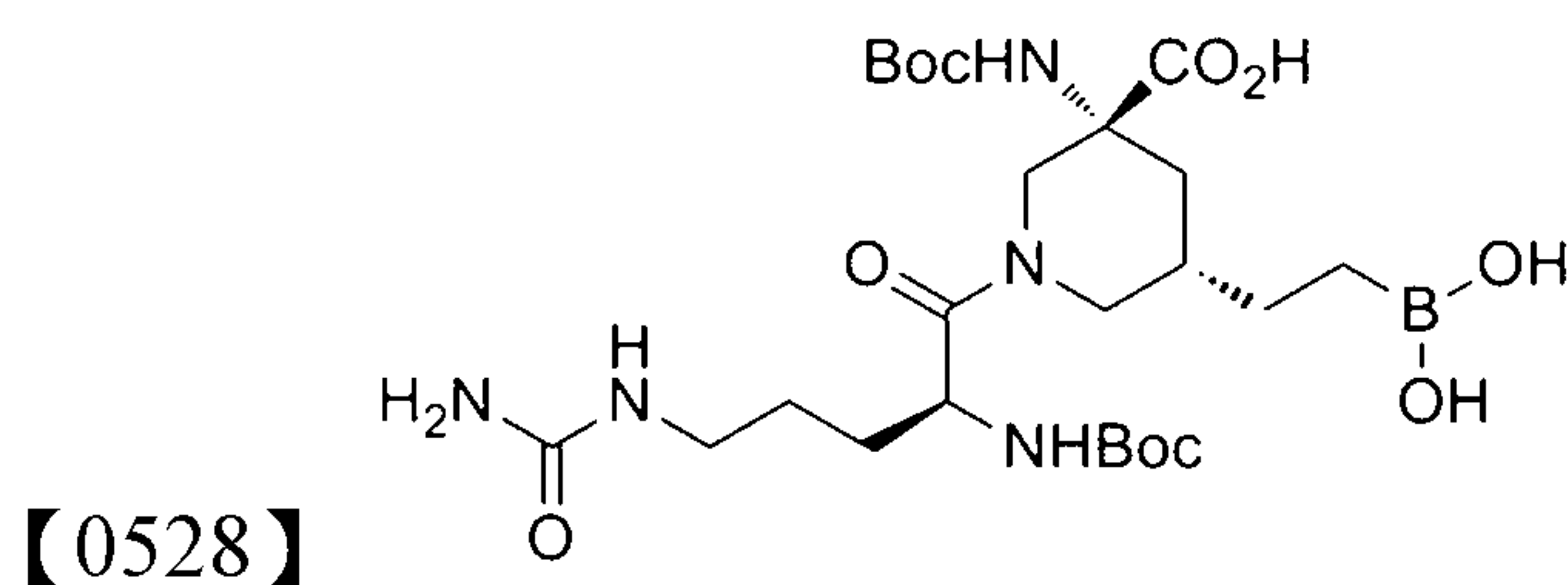
【0525】 實例21. (3*R*,5*S*)-3-胺基-1-((*S*)-2-胺基-5-脲基戊醯基)-5-(2-硼乙基)

哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0527】 步驟A. (3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)-1-((*S*)-2-((叔丁

氧基羰基)胺基)-5-脲基戊醯基)哌啶-3-羧酸。



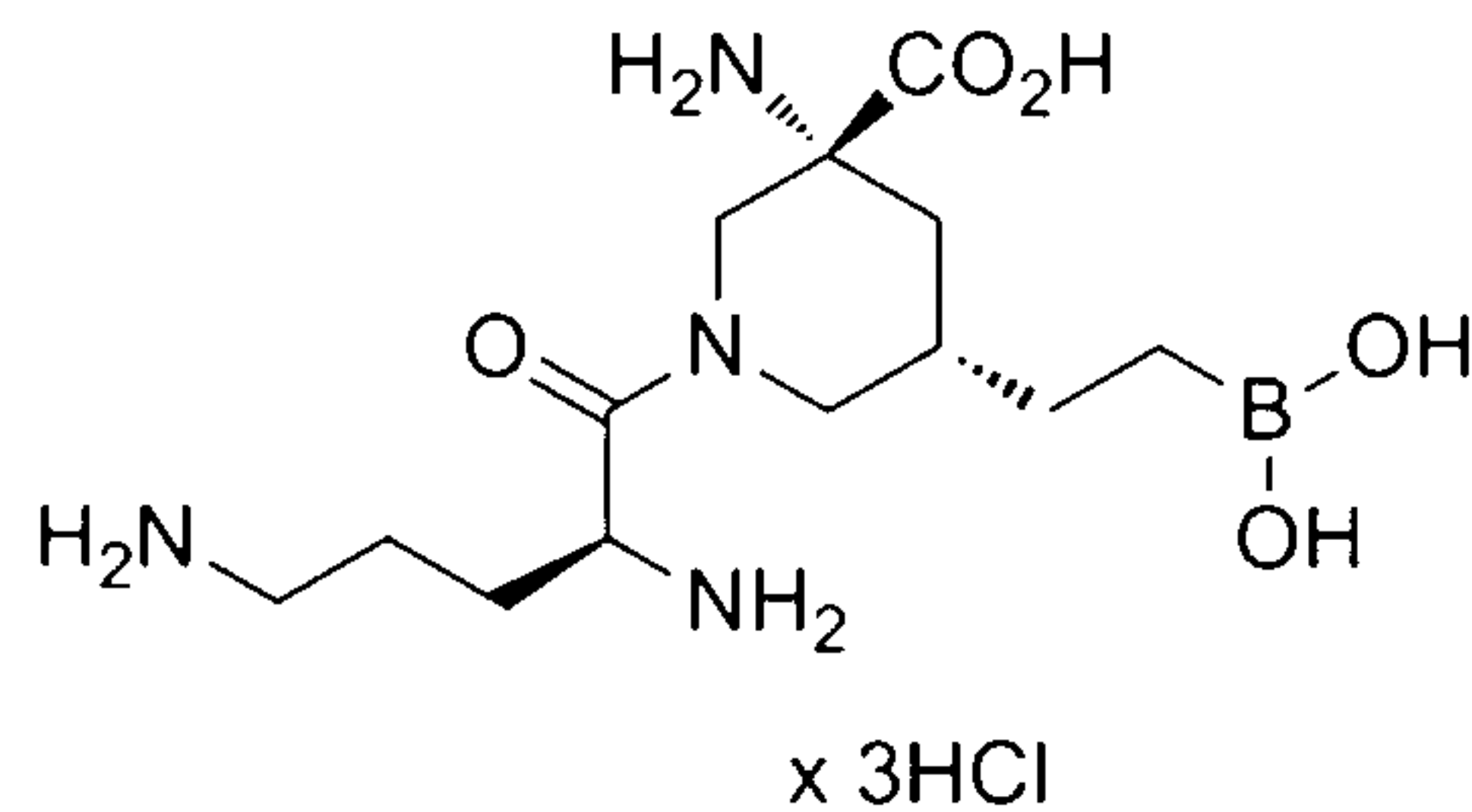
【0529】 於Boc-*L*-Cit-OH (87毫克，0.32毫莫耳)之二氯甲烷/DMF (2毫升/0.3毫升)溶液中加入N,N-二異丙基乙基胺 (DIPEA，110微升，0.632毫莫耳)及 CDI (53毫克，0.33毫莫耳)。將混合物攪拌30分鐘。之後加入(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(100毫克，0.32)。將結果之混合物在室溫下攪拌48小時。使溶劑揮發，並將粗產物置於矽膠凝體上以管柱層析法使用 DCM/MeOH (80:1至0:1)純化，產出105毫克(56%)之相應產物，其形態為白色固體(3：2 旋轉異構物混合物之CD₃OD溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: *m/z* = 574.15 (*M*+1)⁺；ESI-MS: *m/z* = 572.10 (*M*-1)⁻。 ¹H NMR (700 MHz, 300K，全氘代甲醇) δ 5.16 (d, *J* = 14.3 Hz, 0.4H), 4.76 – 4.69 (m, 0.6H), 4.57 – 4.48 (m, 0.6H), 4.43

– 4.34 (m, 0.4H), 4.32 – 4.24 (m, 0.4H), 4.02 – 3.91 (m, 0.6H), 3.20 – 2.99 (m, 3H), 2.68 (t, $J = 12.1$ Hz, 0.4H), 2.53 – 2.40 (m, 0.4H), 2.33 (dd, $J = 42.0$, 13.1 Hz, 1.2H), 1.84 – 1.73 (m, 1H), 1.63 (dt, $J = 14.7$, 7.6 Hz, 2H), 1.57 – 1.47 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.36 – 1.23 (m, 2H), 0.90 – 0.71 (m, 2H)。

【0530】 步驟 B. (3*R*,5*S*)-3-胺基-1-((*S*)-2-胺基-5-脲基戊醯基)-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

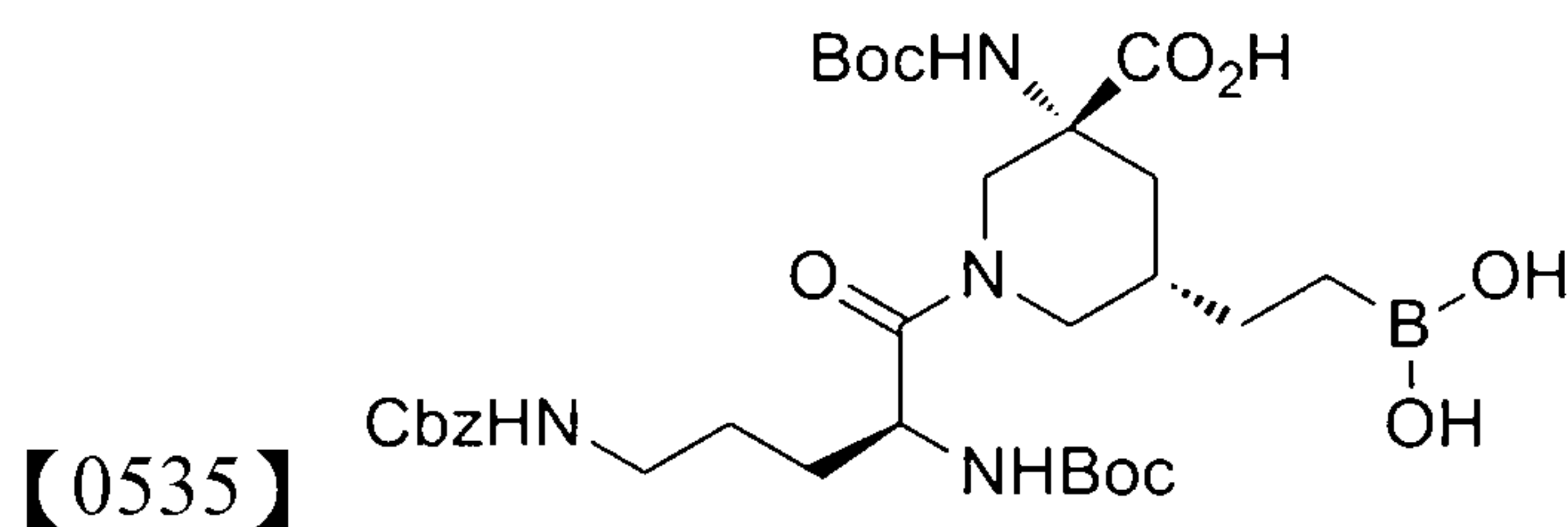
【0531】 依據實例1之步驟(L)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)-1-((*S*)-2-((叔丁氧羰基)胺基)-5-脲基戊醯基)哌啶-3-羧酸(100毫克，0.17毫莫耳)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(8毫升)。粗產物經製備HPLC(0.1 -1%乙腈之水溶液)純化，產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾) 28.9毫克，(37%)之相應產物，其形態為白色固體(4：1 旋轉異構物混合物之D₂O，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 373.90$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 371.90$ ($M-1$)⁻。 ¹H NMR (700 MHz, 300K，重水) δ 4.93 – 4.85 (m, 0.8H), 4.57 (dd, $J = 7.4$, 4.9 Hz, 0.8H), 4.51 (dd, $J = 8.1$, 3.7 Hz, 0.2H), 4.37 (d, $J = 13.5$ Hz, 0.2H), 4.21 (d, $J = 13.5$ Hz, 0.2H), 3.87 (dd, $J = 13.6$, 4.4 Hz, 0.8H), 3.43 (d, $J = 13.5$ Hz, 0.2H), 3.18 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 13.0$ Hz, 1.8H), 2.67 – 2.54 (m, 0.2H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 2.19 – 2.13 (m, 0.8H), 2.09 – 1.98 (m, 0.2H), 1.92 (tt , $J = 16.8$, 7.0 Hz, 1.8H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.57 – 1.37 (m, 3H), 0.96 – 0.75 (m, 2H)。

【0532】 實例22. (3*R*,5*S*)-3-胺基-5-(2-硼乙基)-1-((*S*)-2,5-二胺基戊醯基)哌啶-3-羧酸三鹽酸鹽。



【0533】

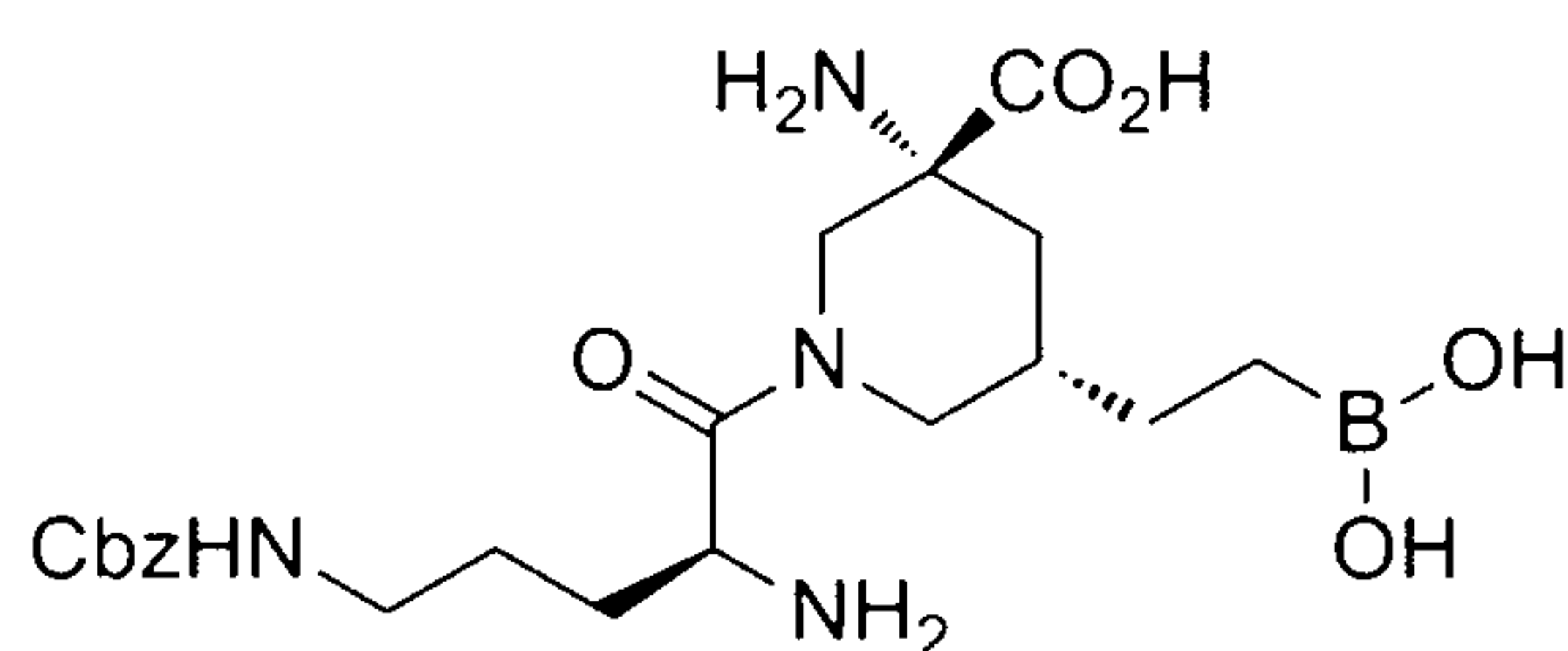
【0534】 步驟A. (3*R*,5*S*)-1-((*S*)-5-(((苄氧基)羰基)胺基)-2-((叔丁氧羰基)胺基)戊醯基)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。



【0535】

【0536】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(100毫克，0.32毫莫耳)、Boc-*L*-Orn(Cbz)-OSu (190毫克，0.41毫莫耳)及DMF (2毫升)。將粗產物置於矽膠凝體上以管柱層析法使用DCM/MeOH (50:1至2:1)純化，產出95毫克(45%)之相應產物，其形態為無色玻璃狀物。ESI+MS: $m/z = 665.25$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 663.25$ ($M-1$)⁻。

【0537】 步驟B. (3*R*,5*S*)-3-胺基-1-((*S*)-2-胺基-5-(((苄氧基)羰基)胺基)戊醯基)-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0538】

x 2HCl

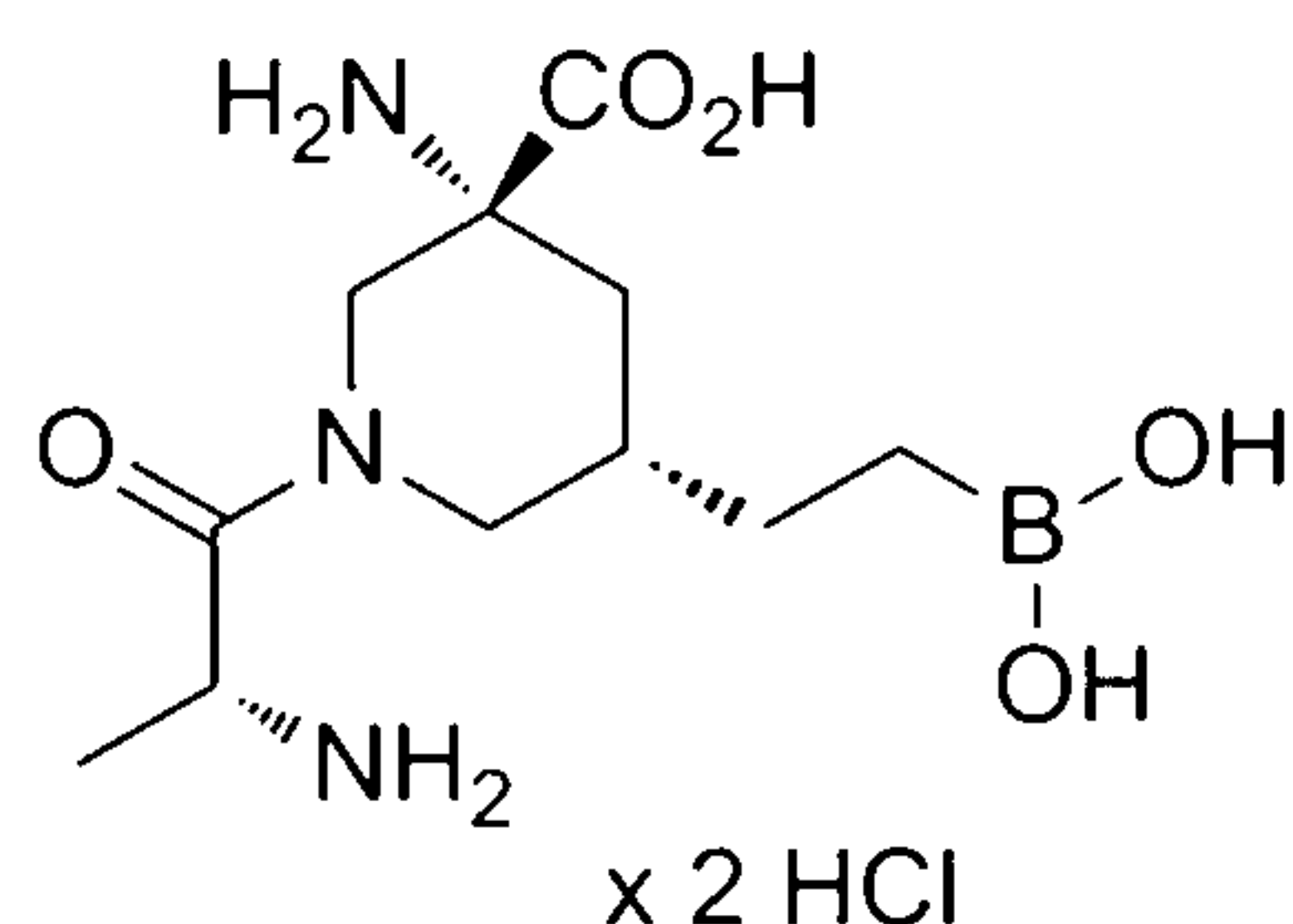
【0539】 依據實例1之步驟(L)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-1-((*S*)-5-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)戊酰基)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)氨基)哌啶-3-羧酸(95毫克，0.14毫莫耳)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(6毫升)。取得之所需產物為白色固體(95毫克，45%)。ESI+MS: $m/z = 464.95 (M+1)^+$ ；ESI-MS: $m/z = 462.95 (M-1)^-$ 。¹H NMR (700 MHz, 300K，重水) δ 7.59 – 7.34 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.55 – 4.44 (m, 1H), 3.87 – 3.73 (m, 1H), 3.34 – 3.12 (m, 2H), 2.96 – 2.67 (m, 3H), 2.59 – 2.31 (m, 1H), 2.04 – 1.80 (m, 2H), 1.69 – 1.55 (m, 2H), 1.51 – 1.29 (m, 4H), 0.92 – 0.69 (m, 2H)。

【0540】 步驟 C. (3*R*,5*S*)-3-胺基-5-(2-硼乙基)-1-((*S*)-2,5-二胺基戊酰基)哌啶-3-羧酸三鹽酸鹽。

【0541】 將(3*R*,5*S*)-3-胺基-1-((*S*)-2-胺基-5-(((苄氧基)羰基)氨基)戊酰基)-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽(76毫克，0.14毫莫耳)溶解於4毫升之MeOH，灌入氫氣。繼而加入3毫克之10% Pd/C (濕性)，並將結果之混合物在氫氛(氣球)中攪拌過夜。而後將反應混合物經由矽鈣石片過濾，並將濾出液濃縮。粗產物經製備HPLC (0.1 -1%乙腈之水溶液)純化，產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾) 23.8毫克(34%)之相應產物，其形態為白色固體(7:3 旋轉異構物混合物之D₂O溶液，室溫，

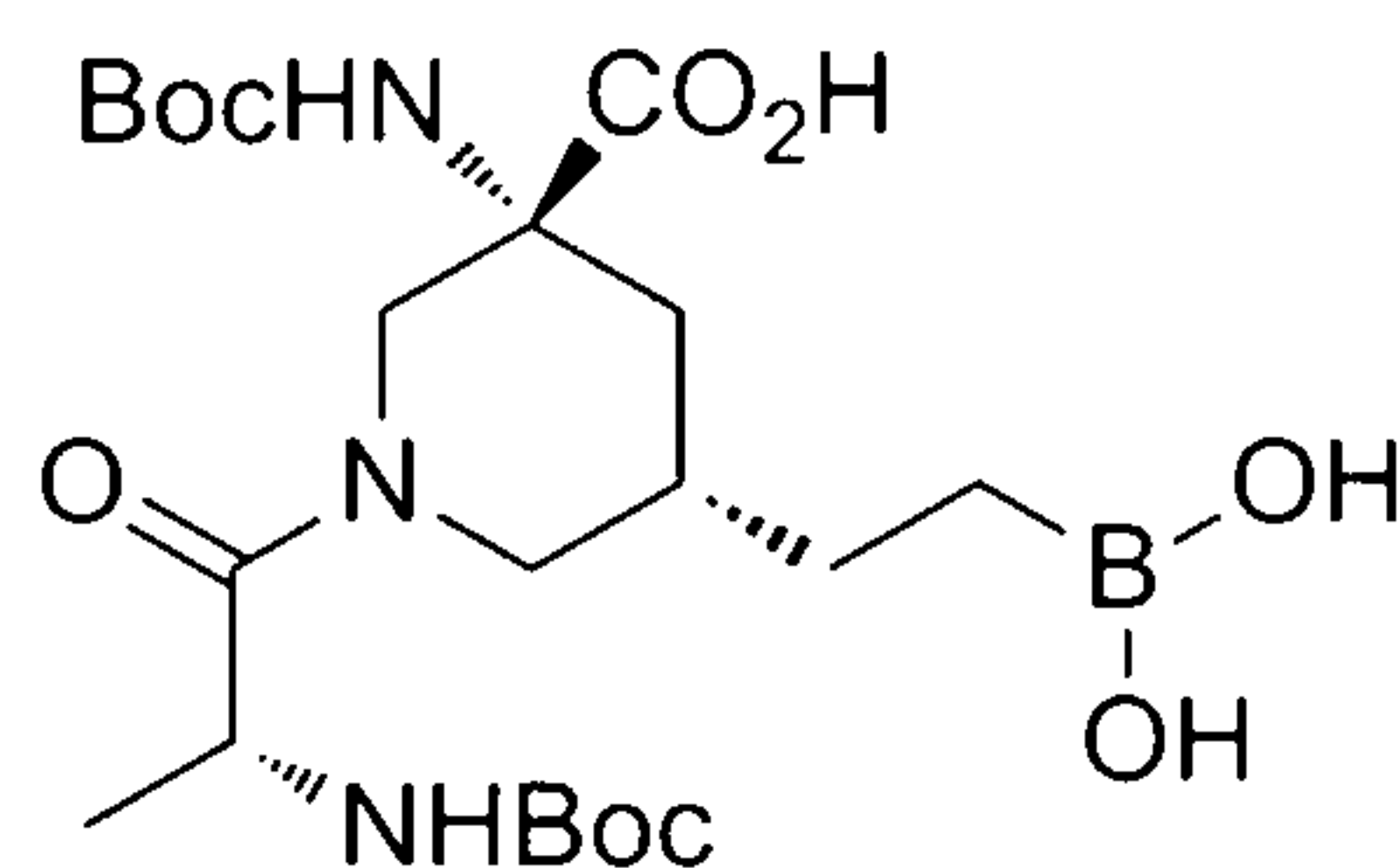
基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 330.85$ ($M+1$)⁺; ESI-MS: $m/z = 328.85$ ($M-1$)⁻。 ¹H NMR (700 MHz, 300K, 重水) δ 4.92 (dt, $J = 13.0$, 1.8 Hz, 0.7H), 4.64 (dd, $J = 6.9$, 5.2 Hz, 0.7H), 4.60 (t, $J = 5.5$ Hz, 0.3H), 4.50 (dd, $J = 13.0$, 4.3 Hz, 0.3H), 4.26 (d, $J = 13.5$ Hz, 0.3H), 3.89 (dd, $J = 13.6$, 4.1 Hz, 0.7H), 3.40 (d, $J = 13.5$ Hz, 0.3H), 3.15 – 3.04 (m, 2.7H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.54 – 2.42 (m, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 0.7H), 2.10 – 1.94 (m, 2.3H), 1.89 – 1.77 (m, 1.7H), 1.77 – 1.69 (m, 0.3H), 1.56 – 1.30 (m, 3H), 0.99 – 0.74 (m, 2H)。

【0542】 實例23. (3*R*,5*S*)-1-(*D*-丙胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0543】

【0544】 步驟A. (3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*D*-丙胺醯基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。



【0545】

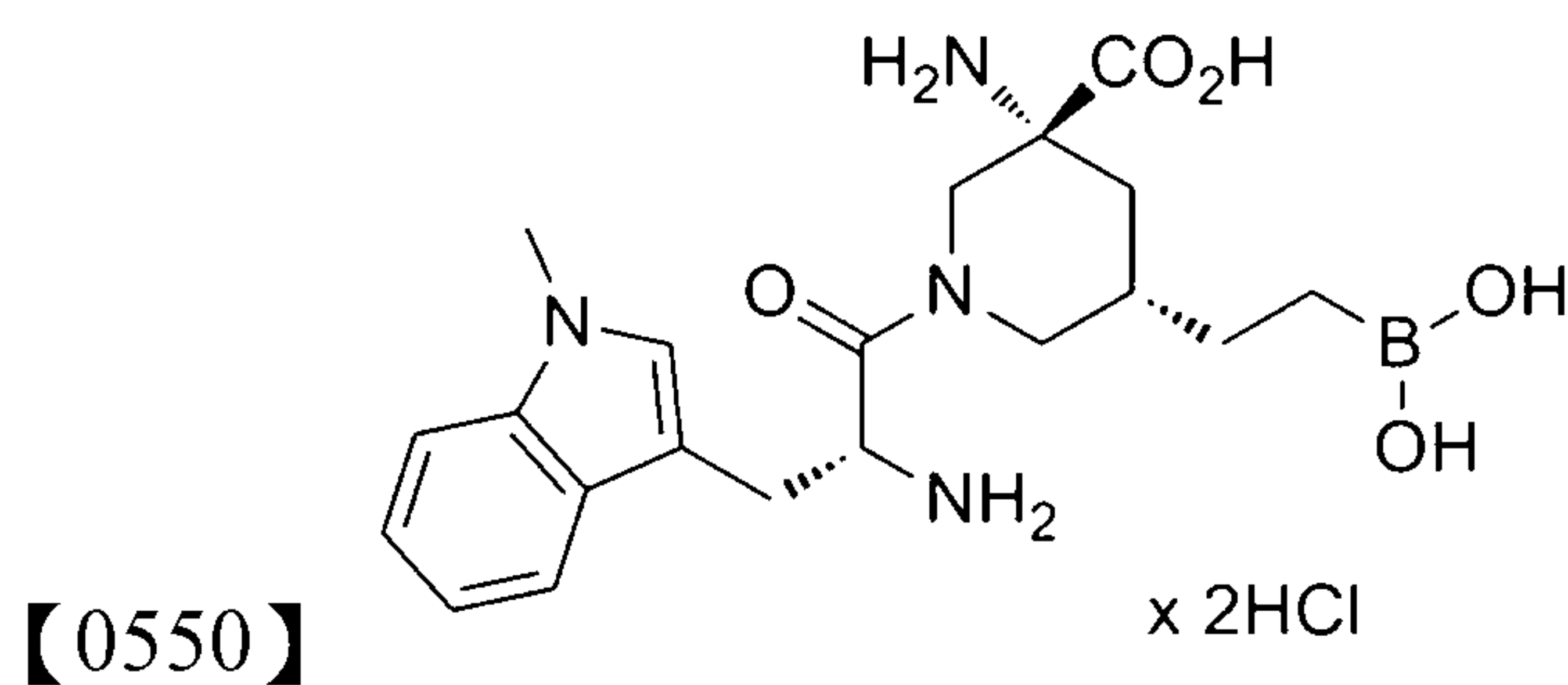
【0546】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(0.1克，0.32毫莫耳)、Boc-*D*-Ala-OSu (0.13克，0.41毫莫耳)及DMF (2毫升)。將粗產物置於矽膠凝體上以管柱層析法使用DCM/MeOH (80:1至0:1)純化，產出80毫克(52%)之相應產物，其形態為無色薄膜(5:2 旋轉異構物混合物之CD₃OD溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 488.05$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 486.05$ ($M-1$)⁻。 ¹H NMR (700 MHz，300 K，全氘代甲醇) δ 5.05 (m, 0.7H), 4.97 (m, 0.3H), 4.63 – 4.41 (m, 2.7H), 3.99 – 3.90 (m, 0.3H), 3.73 – 3.59 (m, 1H), 3.04 – 2.92 (m, 1H)，2.41 – 2.15 (m, 2H), 1.57 – 1.36 (m, 18H), 1.22 – 1.35 (m, 5H), 0.95 – 0.74 (m, 2H)。

【0547】 步驟 B. (3*R*,5*S*)-1-(*D*-丙胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

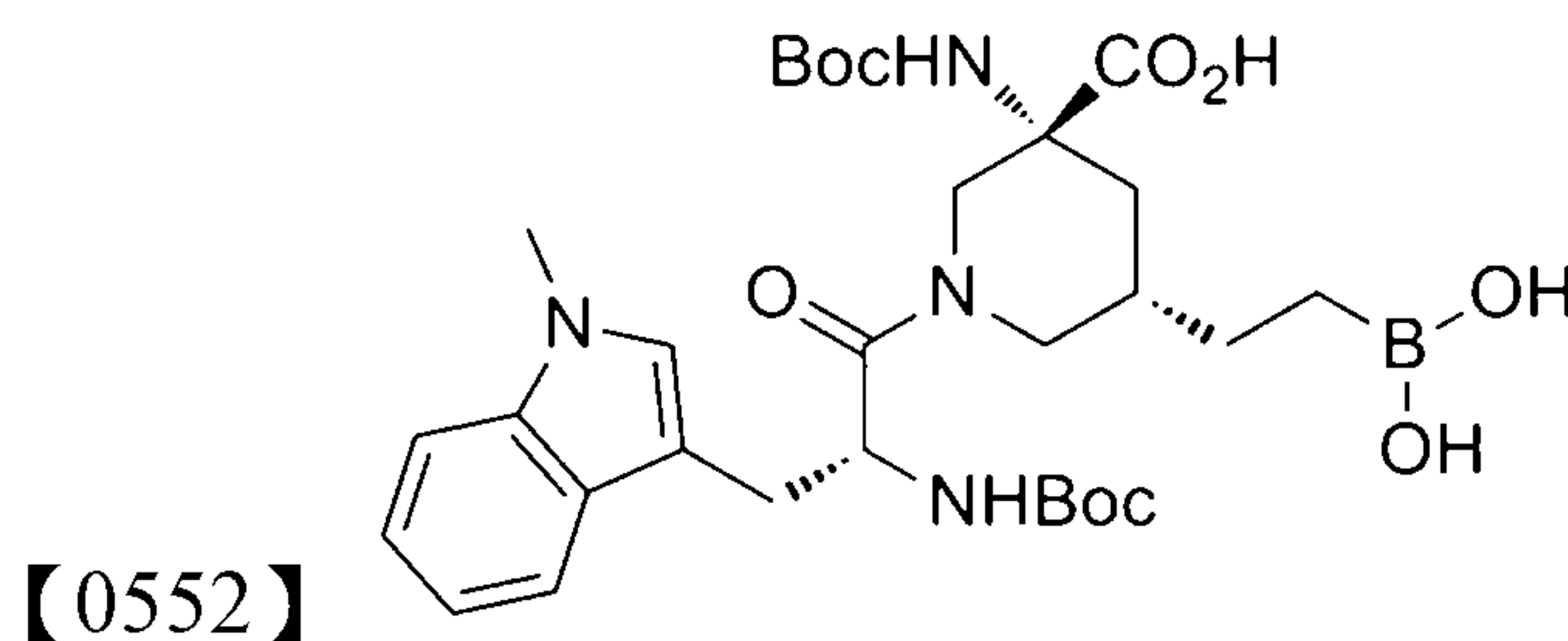
【0548】 依據實例1之步驟(L)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*D*-丙胺醯基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(70毫克，0.13毫莫耳)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(5毫升)。粗產物經製備HPLC (0.1 -1%乙腈之水溶液)純化，產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾) 39毫克，(73%)之相應產物，其形態為白色固體(4:1 旋轉異構物混合物之D₂O溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 287.85$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 267.85$ ($M-18-1$)⁻。 ¹H NMR (700 MHz, 300 K, 重水) δ 4.87 (dt, $J = 13.3$ ，2.0 Hz, 0.8H), 4.54 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.46 – 4.40 (m, 0.2H), 4.23 (dt, $J = 13.3$ ，2.0 Hz, 0.2H), 3.87 – 3.81 (m, 0.8H), 3.40 (d, $J = 13.9$ Hz, 0.2H), 2.92 (d, $J = 13.4$ Hz, 0.8H), 2.84 (dd, $J = 14.1$ ，12.1 Hz, 0.8H), 2.48 – 2.40 (m, 1H),

2.35 (dd, $J = 14.1, 12.1$ Hz, 0.2H), 2.04 – 1.97 (m, 0.8H), 1.68 – 1.58 (m, 0.2H), 1.56 – 1.48 (m, 1H), 1.46 – 1.29 (m, 5H), 0.83 – 0.72 (m, 2H)。

【0549】 實例24. (3*R*,5*S*)-3-胺基-5-(2-硼乙基)-1-(1-甲基-*D*-色胺醯基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0551】 步驟A. (3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-(*N*^α-(叔丁氧羰基)-1-甲基-*D*-色胺醯基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。

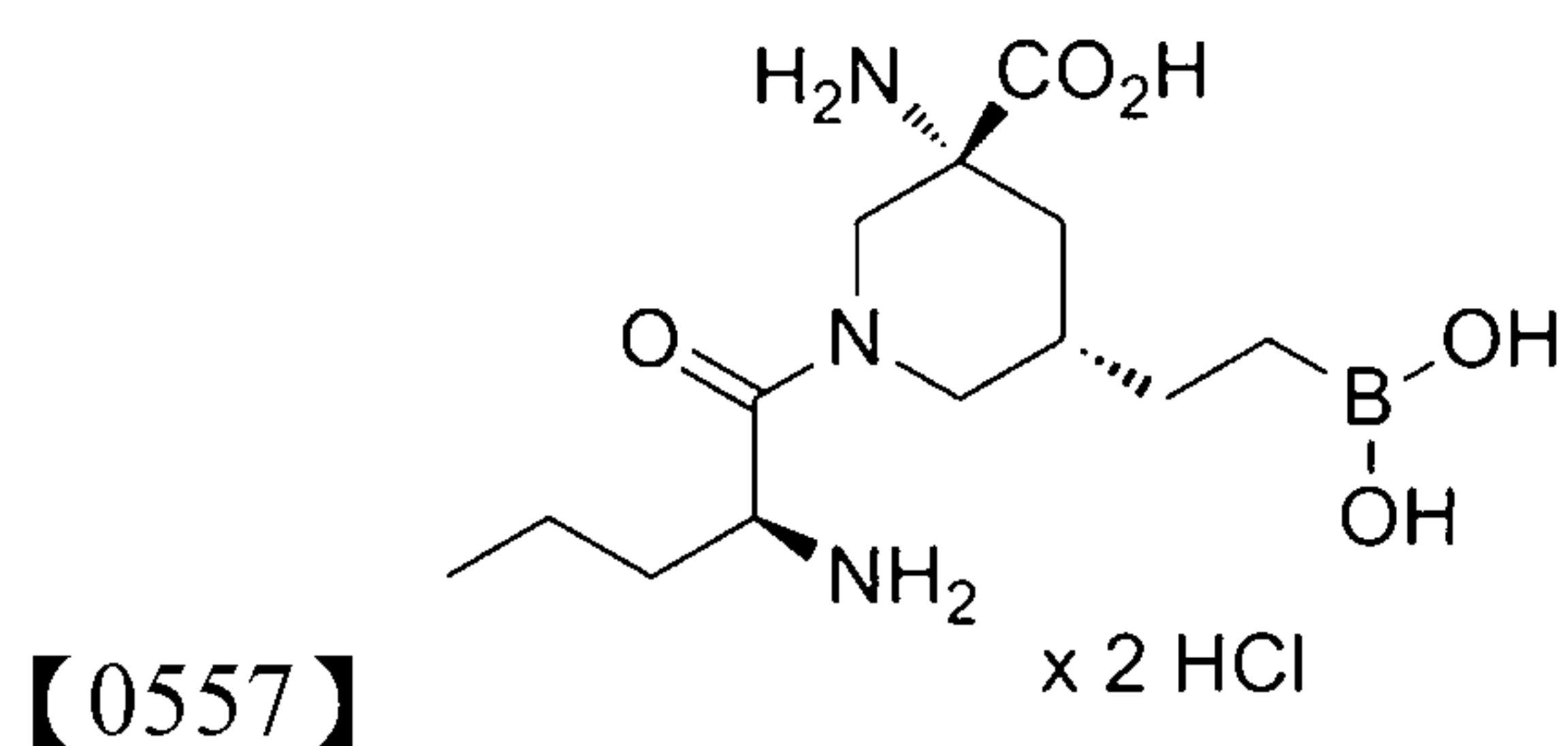


【0553】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(0.1克，0.32毫莫耳)、1-Me-Boc-*D*-Trp-OSu(0.17克，0.41毫莫耳)及DMF(2毫升)。在室溫下攪拌24小時，再於70 °C攪拌2天。將粗產物置於矽膠凝體上以管柱層析法使用DCM/MeOH(50:1至15:1)純化，產出100毫克(51%)之相應產物，型態為灰白色固體。ESI+MS: $m/z = 617.15$ ($M+1$)⁺。

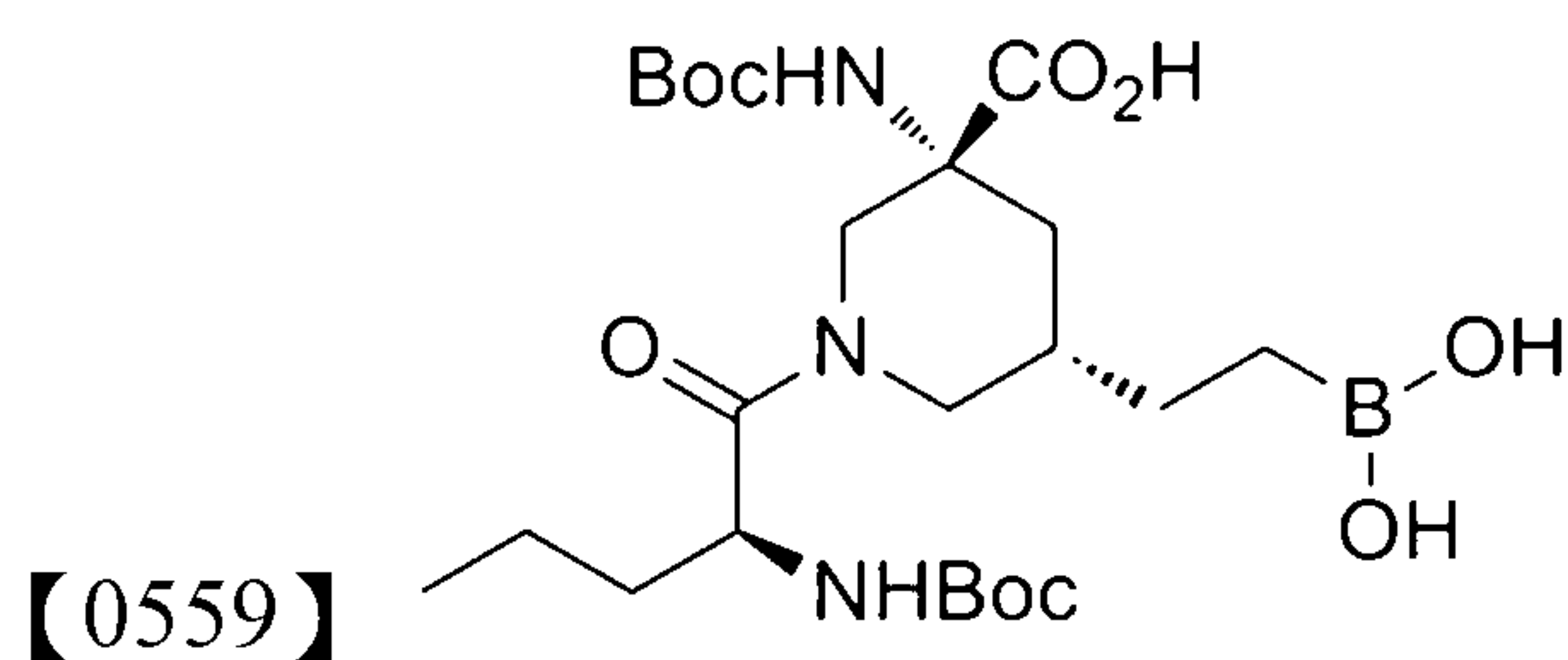
【0554】 步驟 B. (3*R*,5*S*)-3-胺基-5-(2-硼乙基)-1-(1-甲基-*D*-色胺醯基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

【0555】 依據實例1之步驟(L)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-(*N*^α-(叔丁氧羰基)-1-甲基-*D*-色胺醯基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(100毫克，0.16毫莫耳)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(5毫升)。製備HPLC (0.1 -5%乙腈之水溶液)將粗產物純化，產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾) 70毫克，(89%)之相應產物，其形態為白色固體(3.3：1 旋轉異構物混合物之D₂O溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 417.00 (M+1)^+$ 。 ¹H NMR (700 MHz, 300 K, 重水) δ 7.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 0.6H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 1.3H), 7.23 – 7.18 (m, 1.3H), 7.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 0.3H), 7.02 (s, 1H), 4.97 – 4.89 (m, 2H), 4.76 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 0.3H), 4.31 – 4.26 (m, 0.3H), 3.80 (d, $J = 14.2$ Hz, 0.3H), 3.76 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.40 (dd, $J = 14.6, 5.2$ Hz, 0.3H), 3.35 (dd, $J = 14.4, 4.6$ Hz, 1H), 3.27 – 3.23 (m, 0.3H), 3.21 (dd, $J = 14.4, 11.0$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 13.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.40 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.30 – 2.23 (m, 1.3H), 2.12 (d, $J = 13.9$ Hz, 0.3H), 1.84 (t, $J = 12.6$ Hz, 0.3H), 1.57 – 1.49 (m, 0.3H), 1.30 – 1.16 (m, 1H), 1.09 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 0.70 (t, $J = 8.2$ Hz, 0.6H), 0.56 – 0.44 (m, 2H), 0.04 (ddd, $J = 15.9, 11.9, 3.9$ Hz, 1H), -0.02 – -0.12 (m, 1H), -0.21 (tt, $J = 12.5, 4.0$ Hz, 1H)。

【0556】 實例25. (3*R*,5*S*)-3-胺基-1-((*S*)-2-胺基戊醯基)-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0558】 步驟A. (3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)-1-((*S*)-2-((叔丁氧羰基)胺基)戊醯基)哌啶-3-羧酸。

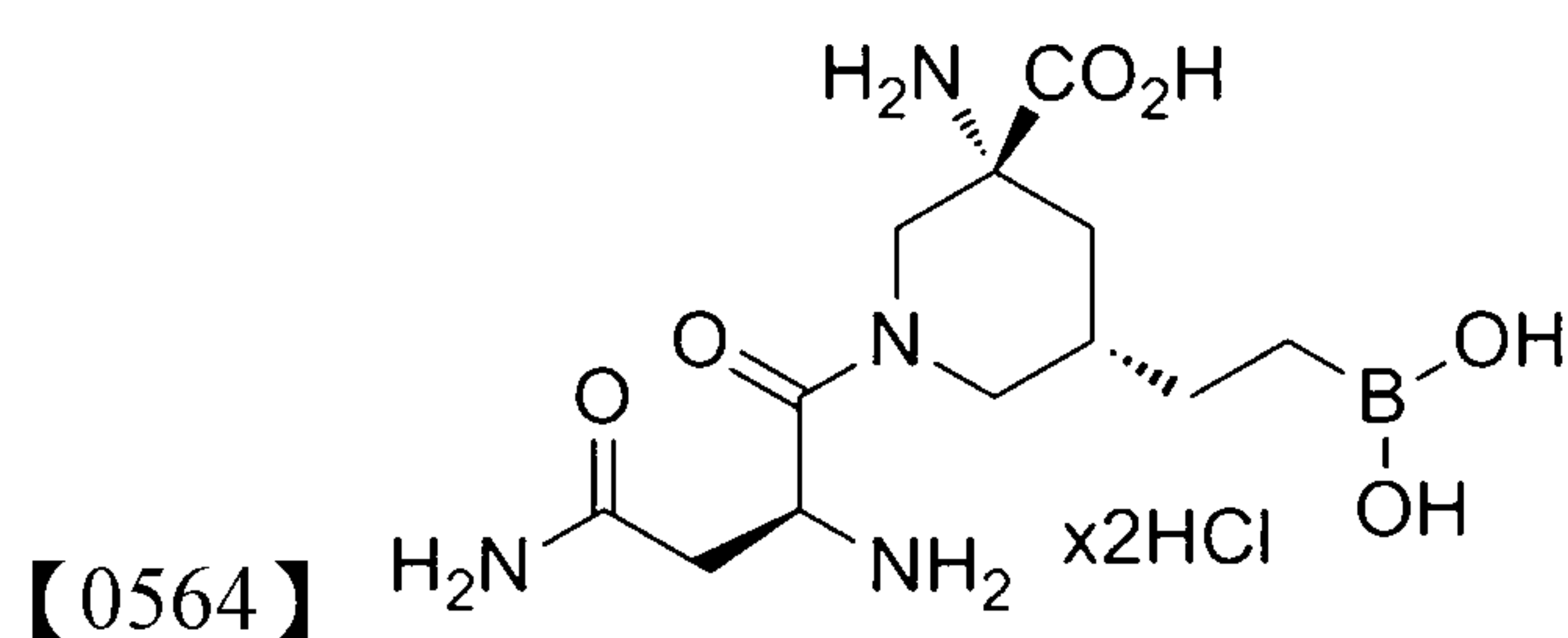


【0560】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(0.1克，0.32毫莫耳)、Boc-*L*-Nva-OSu (0.13克，0.41毫莫耳)及DMF (2毫升)。將粗產物置於矽膠凝體上以管柱層析法使用DCM/MeOH (80:1至0:1)純化，產出64毫克(39%)之相應產物，其形態為白色固體(5:2 旋轉異構物混合物之CD₃OD溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: *m/z* = 516.05 (*M*+1)⁺；ESI-MS: *m/z* = 514.10 (*M*-1)⁻。 ¹H NMR (700 MHz，300 K，全氘代甲醇) δ 5.13 – 5.02 (m, 0.7H), 4.67 – 4.56 (m, 0.7H), 4.55 – 4.50 (m, 0.3H), 4.43 – 4.35 (m, 1H), 4.23 – 4.13 (m, 0.3H), 3.97 – 3.89 (m, 1H), 2.79 – 2.59 (m, 2H), 2.41 – 2.34 (m, 0.7H), 2.31 – 2.25 (m, 0.3H), 1.81 – 1.67 (m, 1H), 1.60 – 1.53 (m, 2H), 1.49 – 1.40 (m, 18H), 1.40 – 1.25 (m, 4H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.91 – 0.71 (m, 2H)。

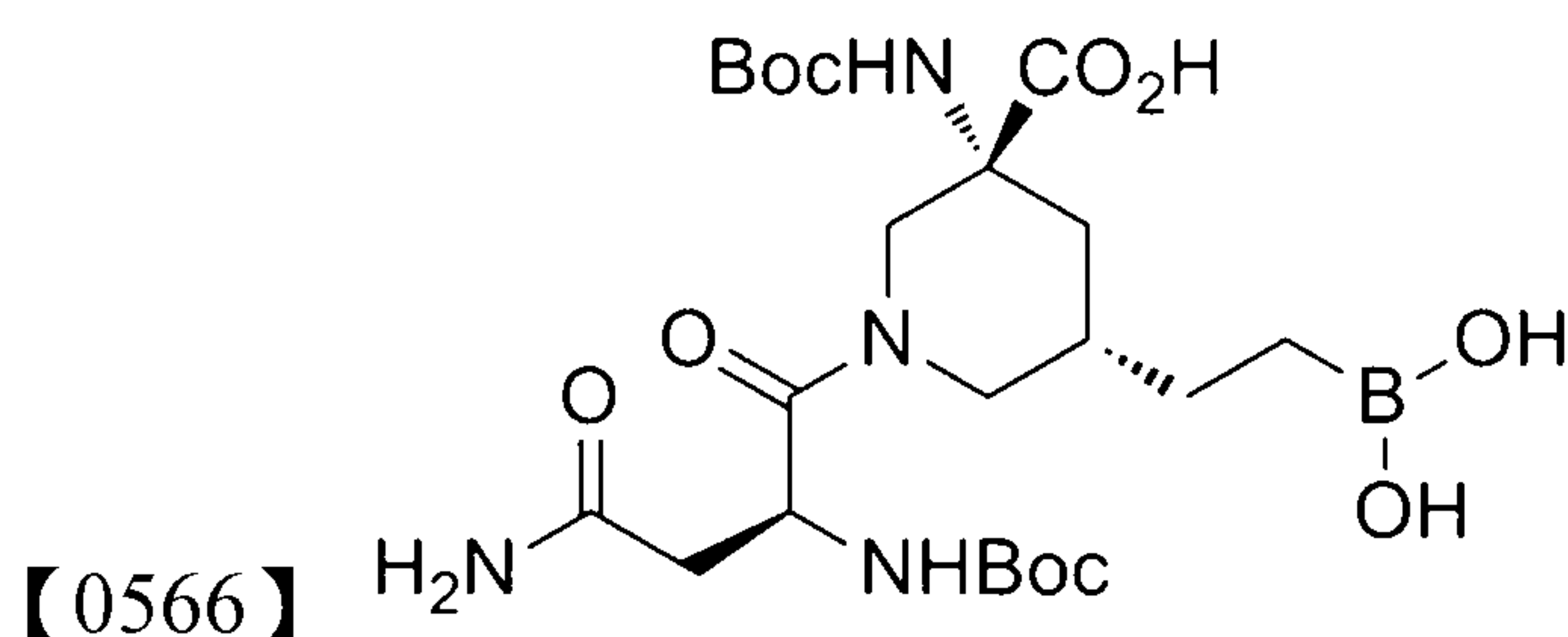
【0561】 步驟 B. (3*R*,5*S*)-3-胺基-1-((*S*)-2-胺基戊醯基)-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

【0562】 依據實例1之步驟(L)取得標題化合物，(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)-1-((*S*)-2-((叔丁氧羰基)胺基)戊醯基)哌啶-3-羧酸(58毫克，0.11毫莫耳)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(7毫升)。粗產物經製備HPLC (0.1 -1%乙腈之水溶液)純化，產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾) 21毫克(49%)之相應產物，其形態為白色固體(9:1 旋轉異構物混合物之D₂O溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 315.85$ (M+1)⁺; 297.75 (M-18+1)⁺; ESI-MS: $m/z = 295.85$ (M-18-1)⁻。 ¹H NMR (700 MHz, 300 K, 重水) δ 4.88 (d, $J = 13.2$ Hz, 0.9H), 4.48 (dd, $J = 7.7$, 4.7 Hz, 0.9H), 4.40 (dd, $J = 7.9$, 3.9 Hz, 0.1H), 4.36 (dd, $J = 13.3$, 4.4 Hz, 0.1H), 4.22 (d, $J = 13.8$ Hz, 0.1H), 3.81 (dd, $J = 13.6$, 4.4 Hz, 0.9H), 3.41 (d, $J = 13.8$ Hz, 0.1H), 2.94 – 2.85 (m, 1.8H), 2.46 – 2.40 (m, 1.1H), 2.10 – 1.97 (m, 0.9H), 1.96 – 1.85 (m, 0.1H), 1.85 – 1.69 (m, 2H), 1.49 – 1.29 (m, 5H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.84 – 0.72 (m, 2H)。

【0563】 實例26. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-天冬醯胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0565】 步驟A. (3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-天冬醯胺醯基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。



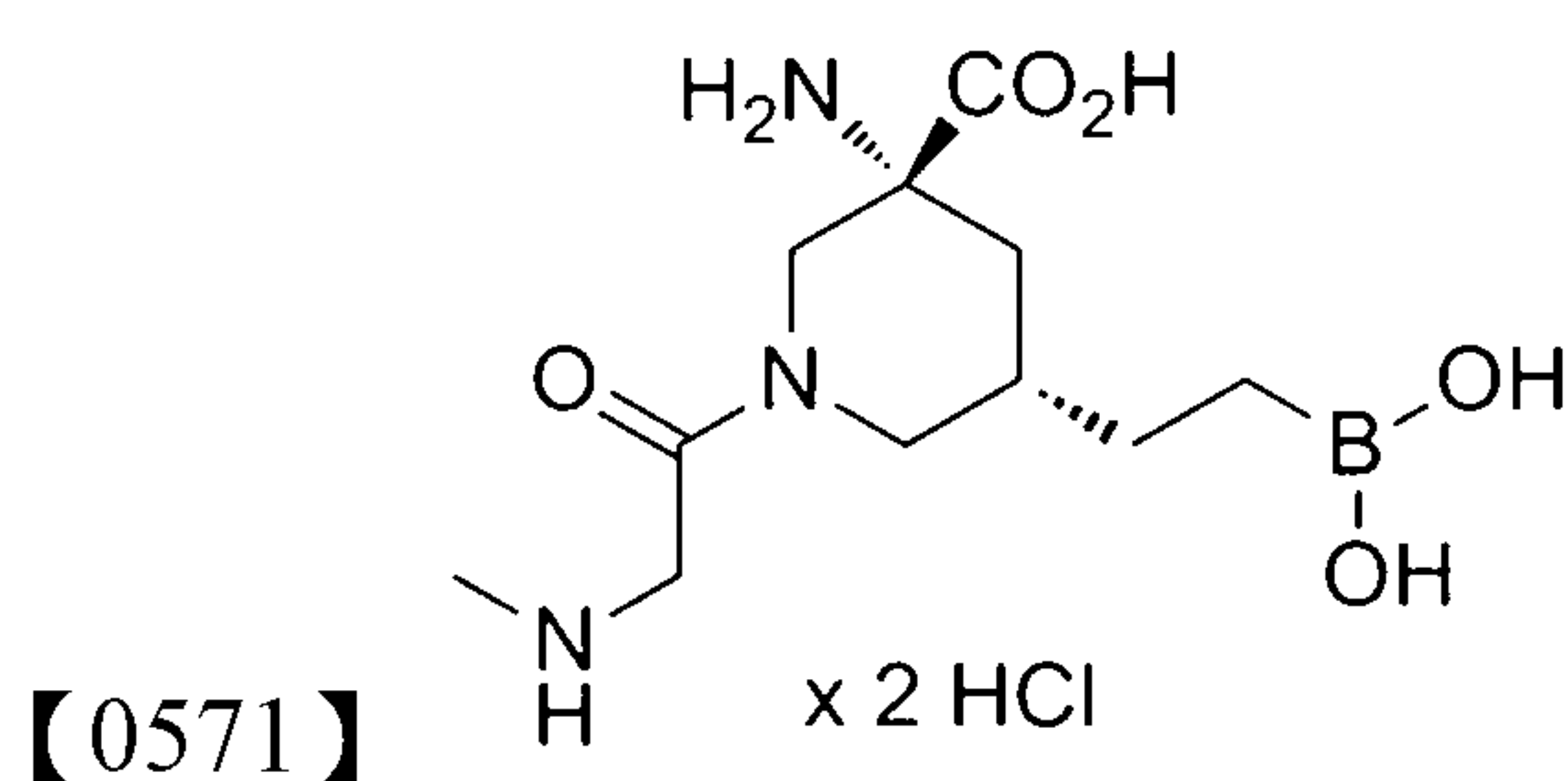
【0567】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(0.114克，0.36毫莫耳)、Boc-*L*-Asn-OSu (0.154克，0.47毫莫耳)及DMF (2毫升)。將粗產物置於矽膠凝體上以管柱層析法使用CHCl₃/MeOH (10:1至3:1)純化，產出60毫克(31 %)之相應產物，其形態為白色固體。ESI+MS: $m/z = 531.15$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 529.05$ ($M-1$)⁻。¹H NMR (700 MHz，300 K，全氘代甲醇) δ 5.40-5.18 (m, 1H), 4.63-4.48 (m, 1H), 4.29 (bs, 1H), 3.35 (bs, 1H), 2.94 – 2.81 (m, 1H), 2.81 – 2.61 (m, 2H), 2.58 – 2.32 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 1.64 – 1.22 (m, 22H), 0.85 – 0.70 (m, 1H)。

【0568】 步驟 B. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-天冬醯胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

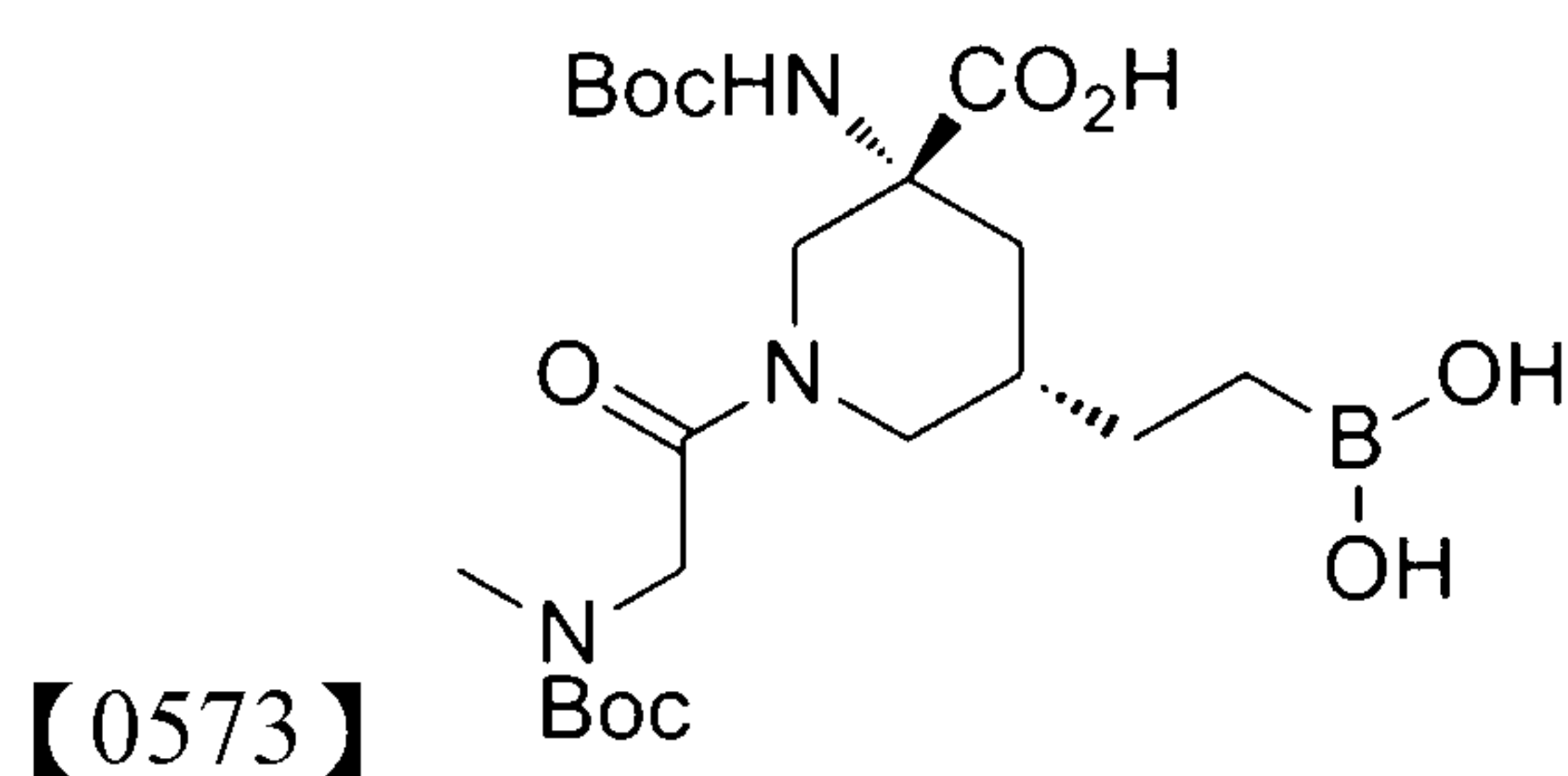
【0569】 依據實例1之步驟(L)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-天冬醯胺醯基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(60毫克，0.11毫莫耳)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(3毫升)。粗產物經製備HPLC (0.1 -1%乙腈之水溶液)純化，產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾) 7毫克(16%)之相應產物，其形

態為白色固體(5：2 旋轉異構物混合物之D₂O溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 330.85$ (M+1)⁺；ESI-MS: $m/z = 328.85$ (M-1)⁻。 ¹H NMR (700 MHz, 300 K, 重水) δ 4.94 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 4.88 (dd, $J = 8.9$, 4.1 Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 9.6$ Hz, 0.2H), 4.42 – 4.26 (m, 0.2H), 3.90 (dd, $J = 13.6$, 4.2 Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 13.6$ Hz, 0.2H), 3.26 – 2.90 (m, 3H), 2.86 (dd, $J = 16.9$, 8.9 Hz, 1H), 2.53 (t, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.24 – 2.08 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 0.2H), 1.62 – 1.47 (m, 2H), 1.43 (tdd , $J = 13.6$, 11.0 , 7.5 Hz, 1H), 0.87 (ttd , $J = 15.6$, 9.8 , 5.2 Hz, 2H)。

【0570】 實例27. (3*R*,5*S*)-3-胺基-5-(2-硼乙基)-1-(甲基甘胺醯基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0572】 步驟A. (3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-(*N*-(叔丁氧羰基)-*N*-甲基甘胺醯基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。



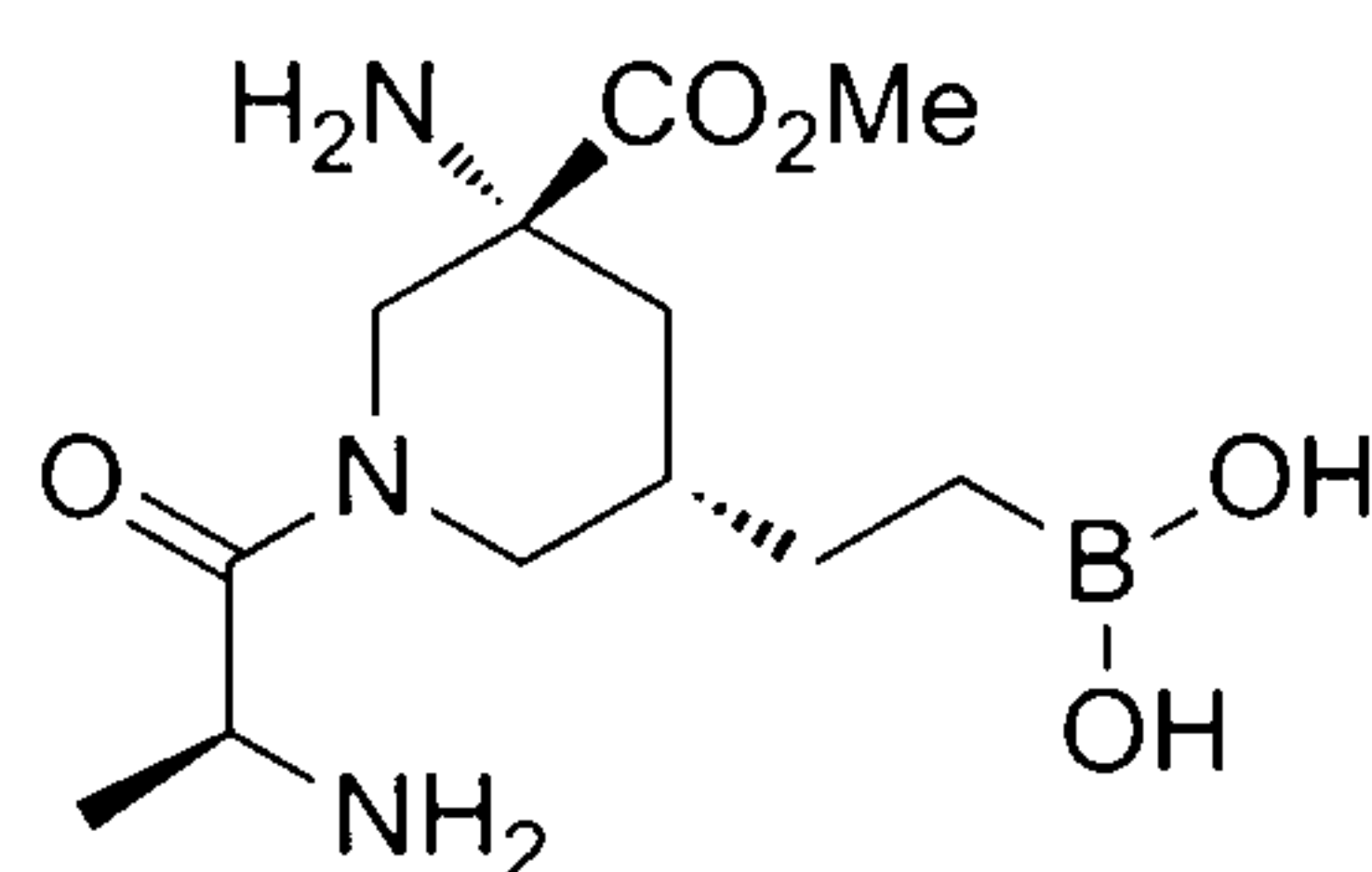
【0574】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(0.10克，0.32毫莫耳)、Boc-Sar-OSu (91毫克，

0.32毫莫耳)、TEA (49微升, 0.35毫莫耳)及DMF (2毫升)。之後, 使DMF揮發。將殘餘物以乙酸乙酯(30毫升)稀釋並以1M KHSO₄ (1 x 20毫升)、H₂O (1 x 20毫升)、濃鹽水 (1 x 20毫升) 清洗, 經MgSO₄乾燥後, 濃縮以 產出119毫克(77%)之相應產物, 其形態為帶黃色固體。ESI+MS: $m/z = 488.05 (M+1)^+$; ESI-MS: $m/z = 485.95 (M-1)^-$ 。 ¹H NMR (700 MHz, 300 K, 全氘代甲醇) δ 4.65 – 4.48 (m, 2H), 4.43 – 4.34 (m, 1H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 2.92 – 2.83 (m, 4H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 1.51 – 1.43 (m, 19H), 1.40 – 1.28 (m, 4H), 0.89 – 0.78 (m, 2H)。

【0575】 步驟 B. (3*R*,5*S*)-3-胺基-5-(2-硼乙基)-1-(甲基甘胺醯基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

【0576】 依據實例1之步驟(L)取得標題化合物, 使用(3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-(*N*-(叔丁氧羰基)-*N*-甲基甘胺醯基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(110毫克, 0.23毫莫耳)及3.6 M鹽酸之乙酸乙酯(5毫升)溶液。粗產物經製備HPLC (0.1 -1% 乙腈之水溶液)純化, 產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾) 40毫克(49%)之相應產物, 其形態為白色泡沫 (3 : 2 旋轉異構物混合物之D₂O溶液, 室溫, 基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 287.85 (M+1)^+$; ESI-MS: $m/z = 267.90 (M-18-1)^-$ 。 ¹H NMR (700 MHz, 300 K, 重水) δ 4.79 – 4.76 (m, 0.6H), 4.48 – 4.39 (m, 0.4H), 4.20 – 4.00 (m, 2.4H), 3.68 (dd, $J = 13.8$, 4.2 Hz, 0.6H), 3.26 (d, $J = 13.8$ Hz, 0.4H), 2.95 (d, $J = 13.3$ Hz, 0.6H), 2.83 – 2.66 (m, 3.6H), 2.42 – 2.29 (m, 1.4H), 2.05 – 1.98 (m, 0.6H), 1.73 – 1.66 (m, 0.4H), 1.48 – 1.24 (m, 3H), 0.82 – 0.73 (m, 2H)。

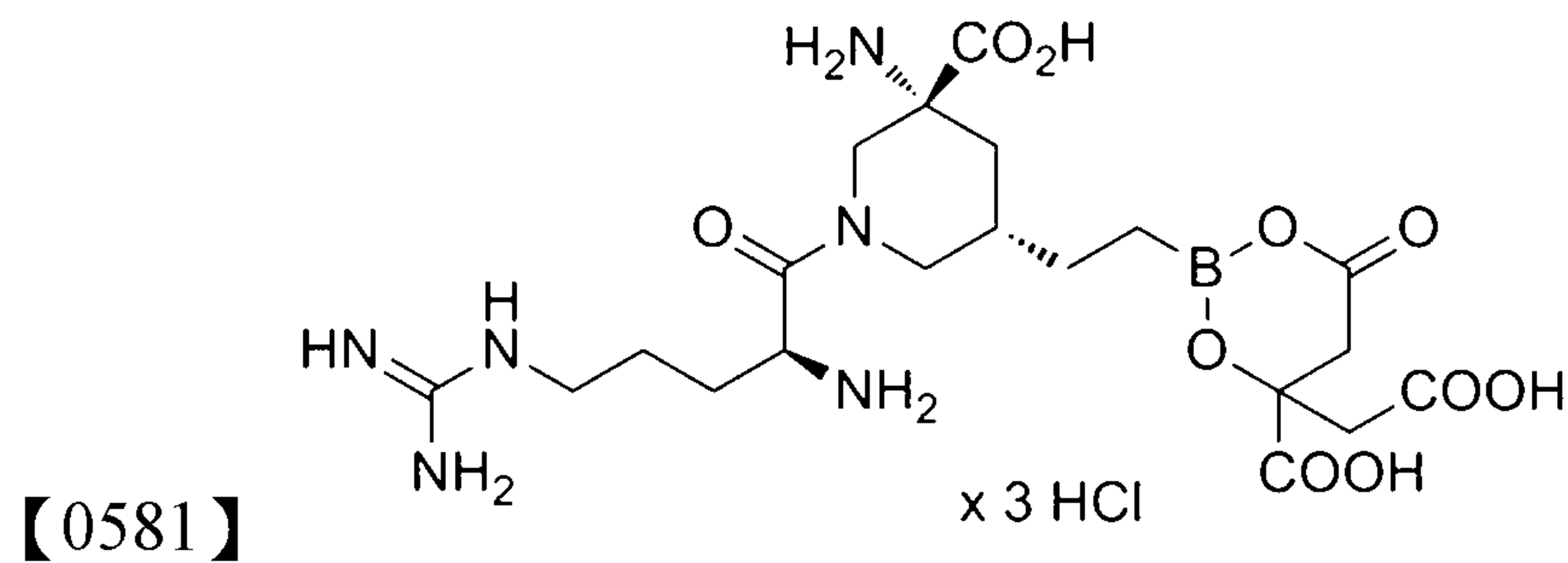
【0577】 實例28. (2-((3*S*,5*R*)-1-(*L*-丙胺鹽基)-5-胺基-5-(甲氧羰基)哌啶-3-基)乙基) 硼酸二鹽酸鹽。



【0578】 x 2HCl

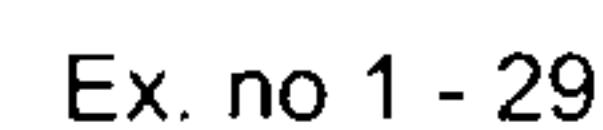
【0579】 在(3*R*,5*S*)-1-(*L*-丙胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽(82毫克，0.23毫莫耳)之甲苯 (1毫升)及甲醇 (0.4毫升)溶液中加入三甲基矽烷化重氮甲烷 2M之Et₂O (173微升，0.34毫莫耳)溶液。將混合物於室溫中攪拌過夜。使溶劑揮發。以製備HPLC (0.1 -10%乙腈之水溶液)純化粗產物，產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾) 6.4毫克(8%)之相應產物，其形態為白色固體(9：1 旋轉異構物混合物之D₂O溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 301.90 (M+1)^+$ 。 ¹H NMR (700 MHz, 300K，重水) δ 4.95 (dt, $J = 13.3$ ，2.0 Hz, 0.9H), 4.59 (q, $J = 7.1$ Hz, 0.9H), 4.54 (q, $J = 7.0$ Hz, 0.1H), 4.48 (d, $J = 13.7$ Hz, 0.1H), 4.33 (d, $J = 13.7$ Hz, 0.1H), 3.92 – 3.85 (m, 3.9H), 3.46 (d, $J = 13.8$ Hz, 0.1H), 3.07 – 2.89 (m, 1.9H), 2.53 (dd, $J = 28.5$ ，13.1 Hz, 1H), 2.02 (dt, $J = 11.4$ ，5.2 Hz, 0.9H), 1.87 – 1.74 (m, 0.1H), 1.63 – 1.48 (m, 5H), 1.43 (ddt, $J = 13.6$ ，9.8，6.7 Hz, 1H), 0.97 – 0.78 (m, 2H)。

【0580】 實例29. (3*R*,5*S*)-1-(*L*-精胺鹽基)-3-胺基-5-(2-(4-羧基-4-(羧基甲基)-6-側氧基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-3-羧酸三鹽酸鹽。

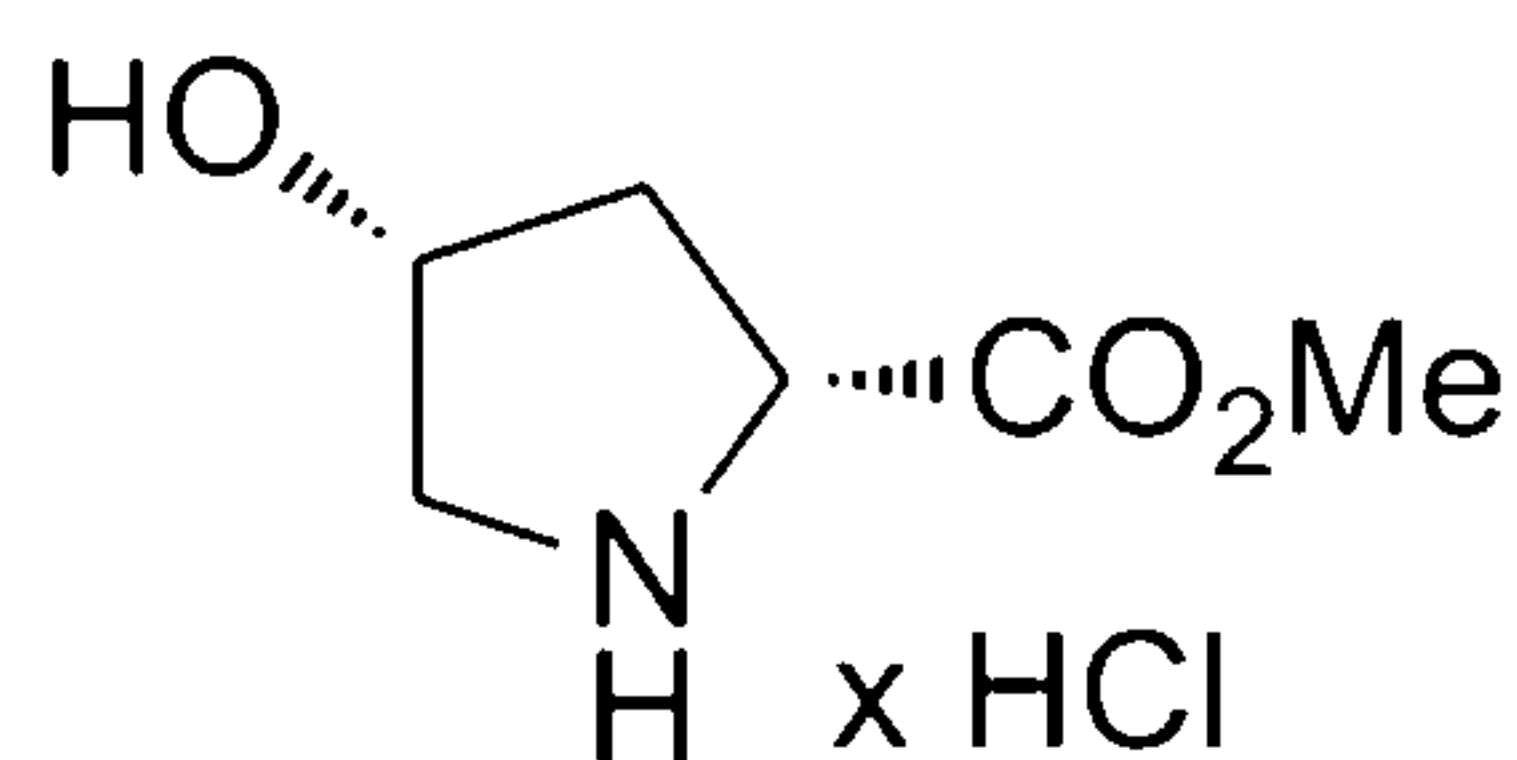


【0582】 於(3*R*,5*S*)-1-(左旋精胺酸基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸三鹽酸鹽(20毫克, 0.04毫莫耳)之甲醇(1毫升)溶液中加入檸檬酸(9毫克, 0.04毫莫耳), 並將結果之混合物在室溫下攪拌2小時。將反應物濃縮至乾燥, 取得26毫克(98%)之相應產物, 型態為白色固體。¹H NMR (700 MHz, 300 K, DMSO-*d*₆) δ 9.03 – 8.78 (m, 3H), 8.41 – 8.17 (m, 3H), 8.02 – 7.79 (m, 1H), 7.57 – 6.86 (m, 3H), 4.90 – 4.82 (m, 1H), 4.66 – 4.50 (m, 1H), 4.31 – 4.19 (m, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.60 – 3.53 (m, 2H), 3.20 – 3.06 (m, 2H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.88 – 2.72 (m, 1H), 2.69 – 2.56 (m, 2H), 2.56 – 2.53 (m, 1H), 2.43 – 2.15 (m, 3H), 1.95 – 1.63 (m, 3H), 1.62 – 1.39 (m, 3H), 1.35 – 1.04 (m, 2H), 0.41 – 0.14 (m, 2H)。

【0583】 製備實例 1 – 29之中間產物或可經由下述方式取得。



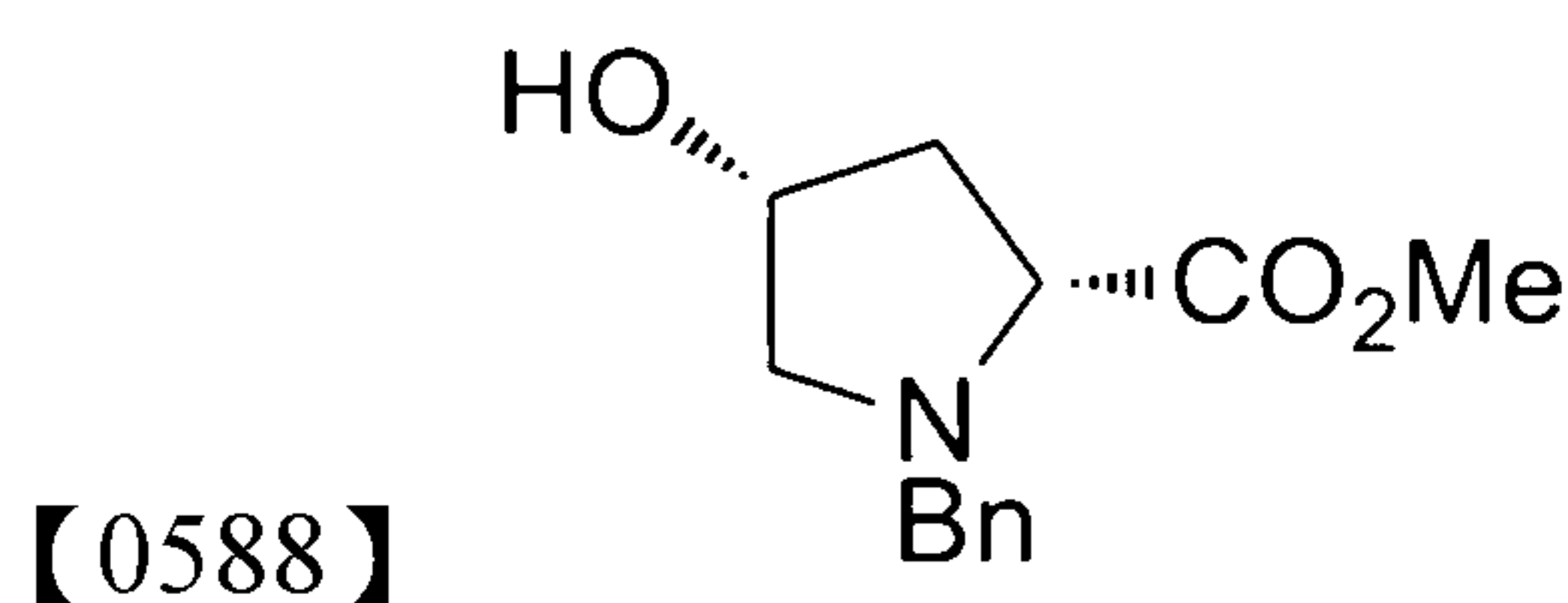
【0585】



第 132 頁，共 182 頁(發明說明書)

卻至0 °C。將氯化亞砷(95.8毫升，1.31莫耳)於1.5小時期間滴加入反應混合物(維持於0 °C)。將反應混合物加溫至室溫1小時，並加熱以迴流1小時。將反應混合物冷卻至室溫(過夜)，轉移至圓底燒瓶後濃縮。使用CHCl₃ (3 x 1公升)使膠狀殘餘物揮發，並於高真空下以50 °C乾燥1小時(水浴)。以抹刀弄碎殘餘物，將之懸浮於Et₂O (1公升)中，置於超音波浴40分鐘 (2 x 20分鐘)。將白色固體過濾，以Et₂O (2 x 0.5公升)清洗，再於高真空下以50 °C (水浴)乾燥4小時，產出234.6克之粗產物，直接用於後續步驟，不另加純化。ESI+MS $m/z = 146 (M+1)^+$ ；¹H NMR (700 MHz, D₂O) δ 4.75 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.70 (qt, $J = 4.2$, 1.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 7H), 3.57 – 3.50 (m, 5H), 2.59 (ddd, $J = 14.4$, 10.1, 4.2 Hz, 3H), 2.51 – 2.47 (m, 2H)。

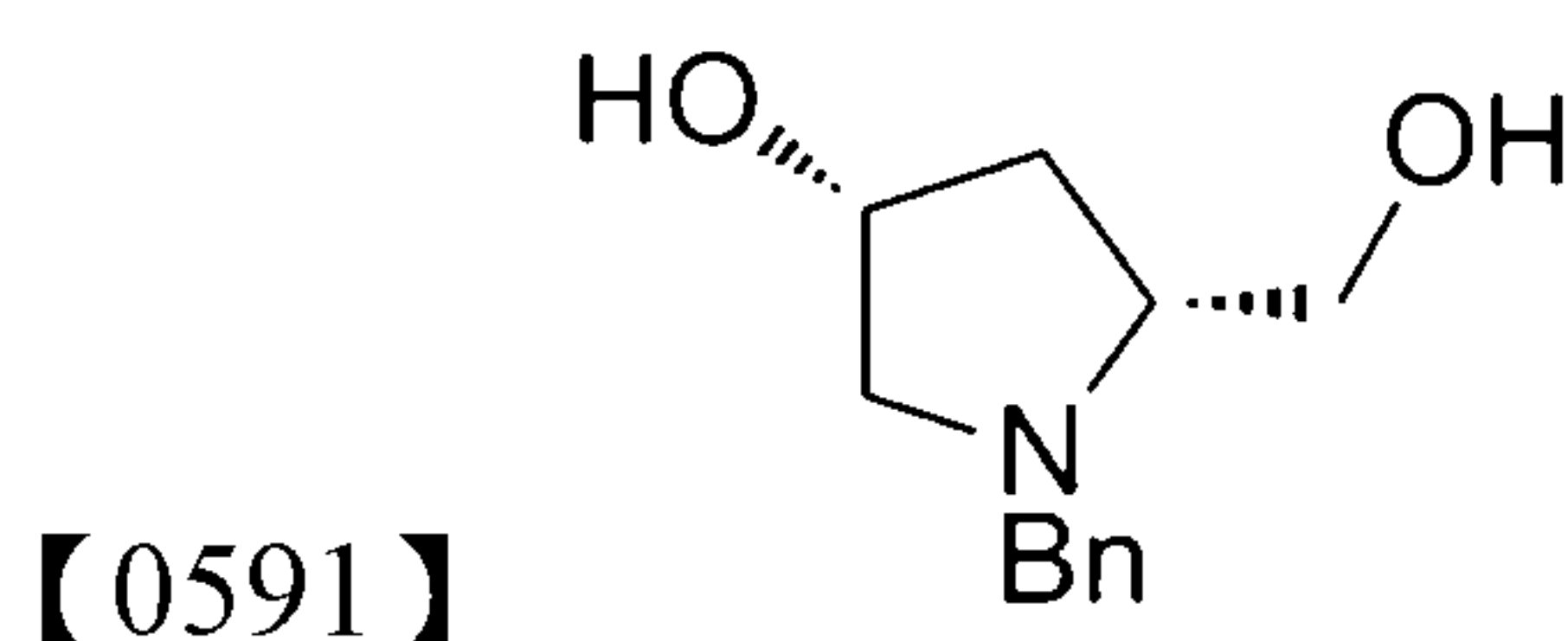
【0587】 步驟B. 甲基(2*R*,4*R*)-1-苄基-4-羥基吡咯啉-2-羧酸酯。



【0589】 於配備有機械攪拌棒、迴流冷凝管、分液漏斗及隔膜之四頸燒瓶中裝入CHCl₃ (2公升)，使甲基(2*R*,4*R*)-4-羥基吡咯啉-2-羧酸酯鹽酸鹽(1.19莫耳)懸浮其中，並冷卻至0 °C。於0 °C滴加N,N-二異丙基乙基胺 (DIPEA，520毫升，2.98莫耳)，並將反應混合物加溫至室溫。溴化苄 (141.7毫升，1.19莫耳)於1小時期間滴加入混合物。之後將反應混合物加熱以迴流(75 °C，油浴溫度)1小時，再冷卻至室溫 (加有碎冰之水浴)。將水(1公升)加入反應混合物並分離各層。以水

(1 x 1公升)、1M NaOH (1 x 1公升)、濃鹽水(1 x 1公升)清洗有機層，經MgSO₄乾燥後過濾，然後於減壓下濃縮以產出233.4克(83%，2步驟之後)所需產物，其型態為淡橙色油體。ESI+MS $m/z = 235.95$ (M+1)⁺；¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.23 (m, 4H), 4.24 (m, 1H), 3.86 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.34 (dd, $J = 10.1, 3.8$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.01 (dt, $J = 9.9, 1.6$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 10.1, 3.8$ Hz, 1H), 2.37 (ddd, $J = 14.2, 10.0, 5.7$ Hz, 1H), 1.95 (m, 1H)。

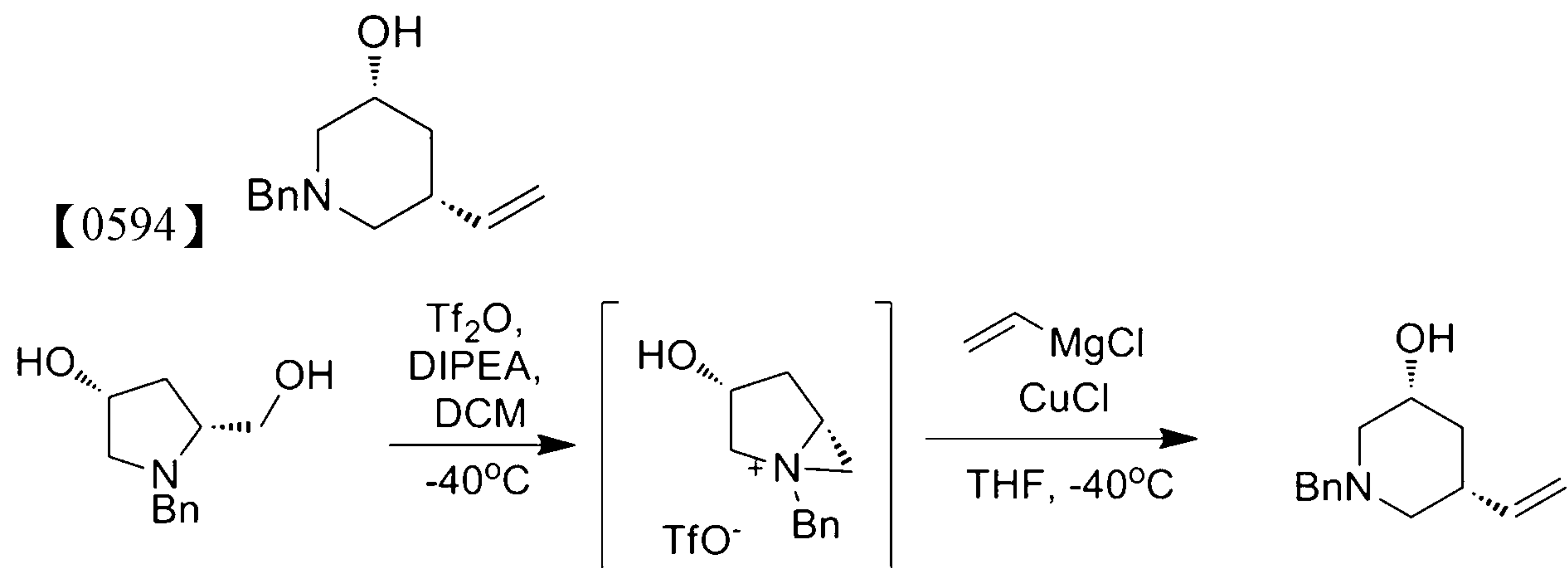
【0590】 步驟C. (3*R*,5*R*)-1-苄基-5-(羥基甲基)吡咯烷-3-醇。



【0592】 將以上述方式取得之甲基(2*R*,4*R*)-1-苄基-4-羥基吡咯啉-2-羧酸酯(90克，0.38莫耳)與 乾性THF (0.9公升)製成溶液，在室溫下於其中緩慢加入NaBH₄ (44克，1.16莫耳)。加熱反應混合物至迴流，並在1.5小時期間滴加甲醇 (180毫升)，觀察泡騰。將反應混合物冷卻至室溫，並以1M NaOH淬火 (240毫升，於15分鐘期間滴入)。使無機污染物沉澱。分離各層，並將白色固體溶解於水(250毫升)，以Et₂O (3 x 200毫升)清洗。結合之有機層經MgSO₄乾燥後，過濾並濃縮，產出75.3克(95%)之(3*R*,5*R*)-1-苄基-5-(羥基甲基)吡咯烷-3-醇，其型態為冷藏即固化之無色油狀物。ESI+MS: $m/z = 207.95$ (M+1)⁺；¹H NMR (700 MHz, 氘代氯仿) δ 7.35 – 7.28 (m, 4H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 4.19 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.50 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H),

3.01 (dd, $J = 10.3$, 2.1 Hz, 1H), 2.90 – 2.83 (m, 1H), 2.77 (bs, 2H), 2.46 (dd, $J = 10.2$, 3.8 Hz, 1H), 2.35 (ddd, $J = 14.3$, 10.3, 5.9 Hz, 1H), 1.82 – 1.75 (m, 1H)。

【0593】 步驟D. (3*R*,5*R*)-1-苄基-5-乙烯基哌啶-3-醇。



【0595】 鹽之製備：(3*R*,5*R*)-1-苄基-3-羥基-1-氮雜雙環[3.1.0]溴苯丁乙甲-1-銨三氟甲磺酸酯：

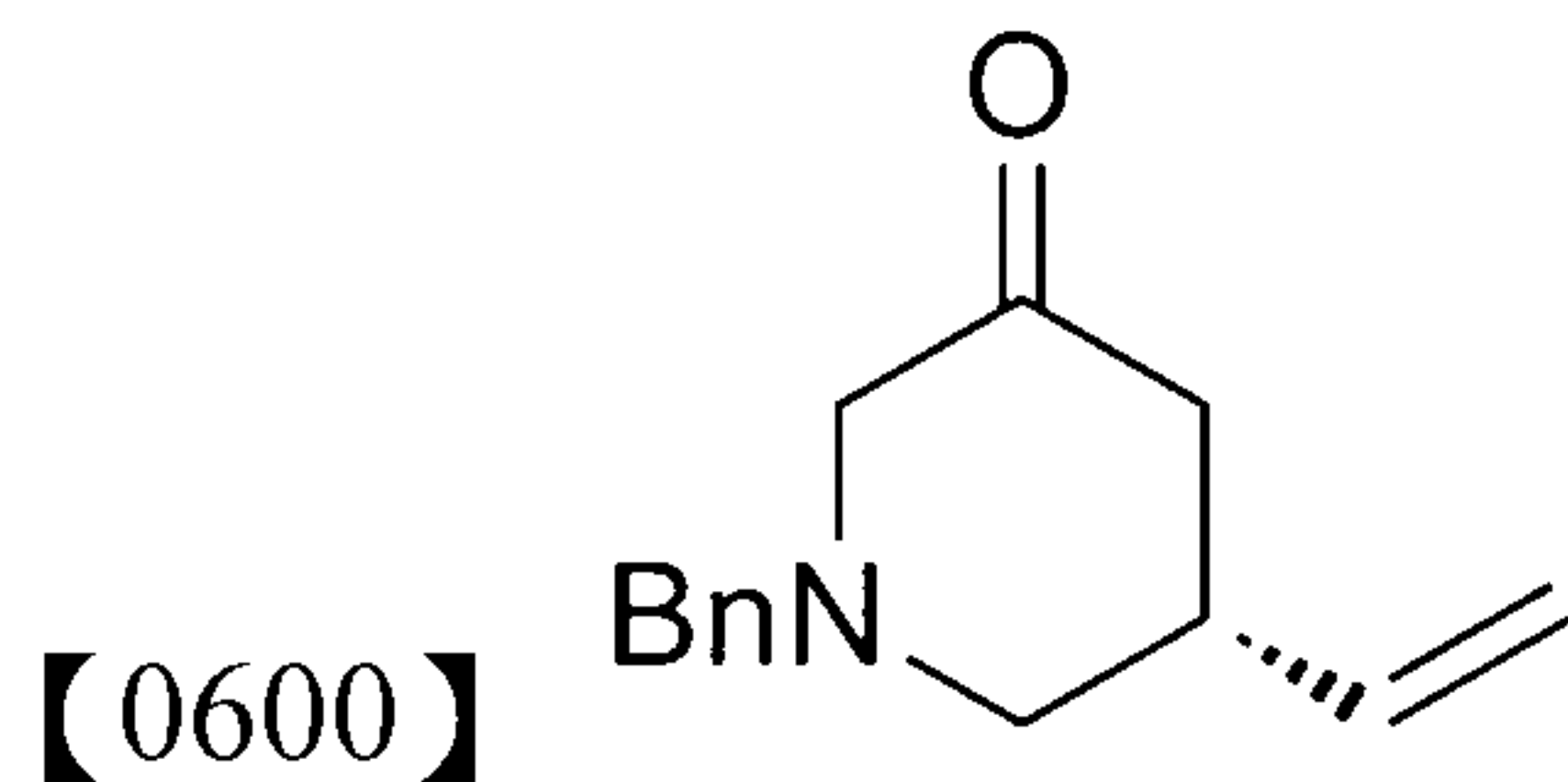
【0596】 (3*R*,5*R*)-1-苄基(5-羥基甲基)-哌啶-3-醇 (96.55克，0.466莫耳)與N,N-二異丙基乙基胺(162毫升，0.932莫耳)之乾性二氯甲烷(450毫升)溶液中，在40分鐘期間，於氬氣氛內，滴加入三氟甲磺酸酐(86毫升，0.512莫耳)。反應溫度維持在 -30°C 至 -10°C 。加成完成後，將反應混合物在 -25°C 下攪拌20分鐘，達成約95%轉換。TLC： $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1) + MVP。(於附ELSD之LC-MS上觀察總基質消耗)。

【0597】 擴環：

【0598】 在60分鐘期間於氬氣中對CuCl (6.92克, 0.07莫耳)之乾性THF (250毫升) 懸浮液滴加氯化乙烯基鎂 1.7 M之THF (1100毫升, 1.86莫耳)溶液。反應混合物之溫度維持在-40 °C至-25 °C。在50分鐘期間, 於氬氣中, 經由套管對此混合物加入新鮮製備(如上述)之低溫溶液 (3*R*,5*R*)-1-苄基-3-羥基-1-氮雜雙環[3.1.0]溴苯丁乙甲-1-銨三氟甲磺酸酯。反應溫度維持在 -35 °C至-10 °C。將結果之混合物於-30 °C 下攪拌60分鐘。繼而加入1M NaOH_{aq} (1300毫升)及4M NaOH_{aq} (300毫升), 使反應混合物淬火。使有機溶劑在減壓 (30 °C, 水浴)中揮發。以Et₂O (約500毫升)處理水性殘餘物。利用矽鈣石(celite)將形成之懸浮液過濾。以Et₂O (約1000毫升)清洗固體。將濾出液(有機及水層)分離。以Et₂O(1 x 300毫升)清洗水層。結合之有機層經MgSO₄乾燥後過濾, 並於減壓下濃縮, 產出108克之粗產物, 其型態為橙色油體。以4M鹽酸在二噁烷(180毫升)處理粗產物, 於減壓下揮發約50毫升之二噁烷。將固體濾出並以丙酮(約120毫升)清洗, 在真空中乾燥, 產出45克(38%)之(3*R*,5*R*)-1-苄基-5-乙基哌啶-3-醇鹽酸鹽, 其型態為米灰色固體。在鹽酸鹽之 H₂O (200毫升) 懸浮液中加入4M NaOH_{aq} (至pH 12), 並將混合物以二氯甲烷(2 x 400毫升)清洗。結合之有機層經MgSO₄乾燥後過濾, 繼而於減壓下濃縮, 以產出38.2克(38%)之(3*R*,5*R*)-1-苄基-5-乙基哌啶-3-醇, 型態為冷藏即凝結之黃色油狀物。或可經由快速色層分析, 將粗化合物置於矽膠凝體上, 以己烷/乙酸乙酯(8:1至1:1)為洗提液進行純化, 產生純(3*R*,5*R*)-1-苄基-5-乙基哌啶-3-醇, 產率為50%。ESI+MS: $m/z = 217.95 (M+1)^+$; ¹H NMR (700 MHz, 氘代氯仿) δ 7.36 – 7.31 (m, 4H), 7.29 – 7.29 (m, 1H), 5.75 (ddd, $J = 17.1, 10.5, 6.5$ Hz, 1H), 5.15 – 4.95 (m, 2H), 3.84 (tt, $J = 9.6, 4.1$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.07 – 2.99 (m, 1H), 2.83 (ddt, $J = 11.1, 3.6, 1.5$ Hz, 1H), 2.39 (dtdt,

$J = 7.9, 6.5, 5.2, 3.8$ Hz, 1H), 2.10 (dtd, $J = 12.2, 4.0, 1.9$ Hz, 1H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.14 (q, $J = 11.6$ Hz, 1H)。

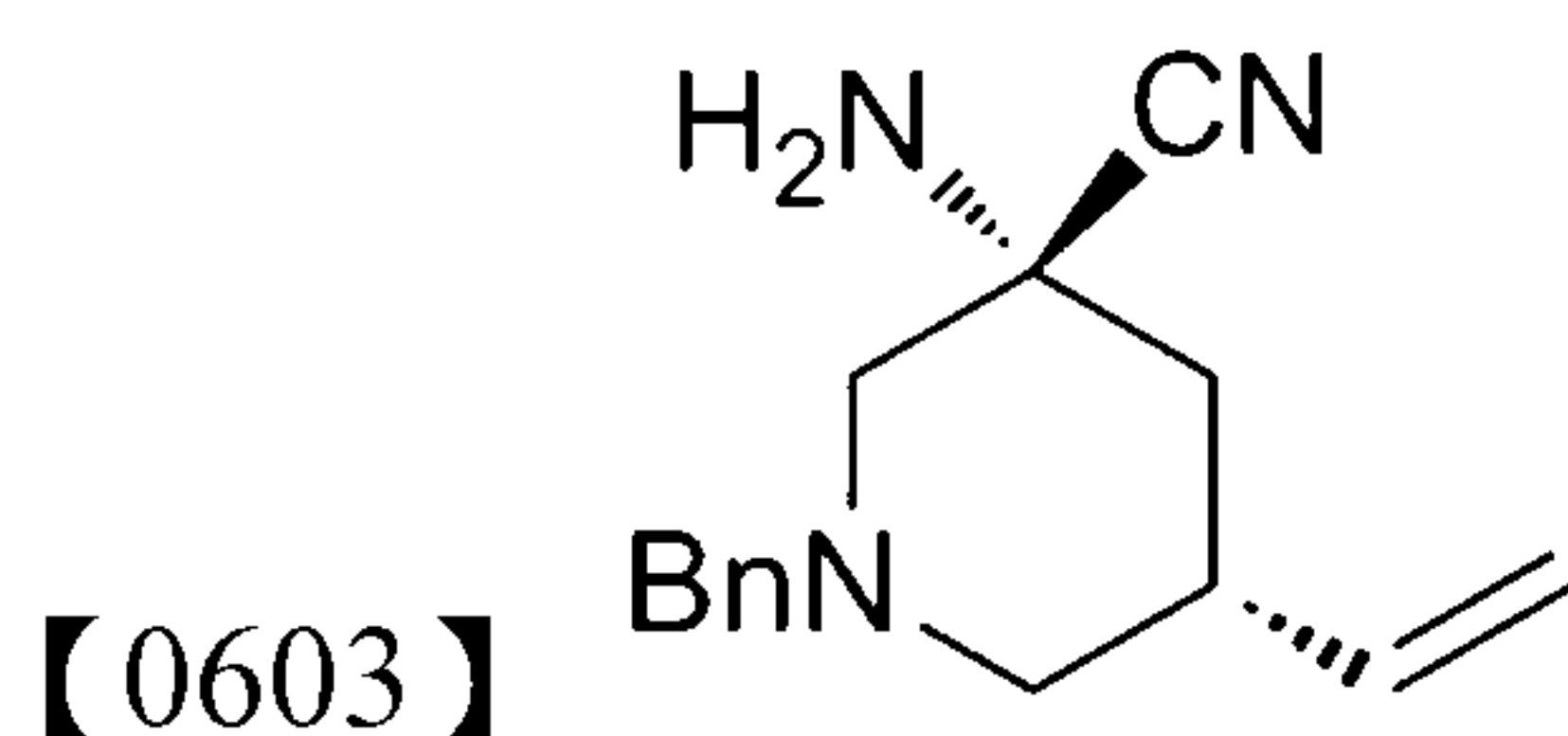
【0599】 步驟E. (*R*)-1-苄基-5-乙炔基哌啶-3-酮。



【0601】 *N*-氯代琥珀醯亞胺(NCS) (44.7克, 0.335莫耳)懸浮於乾性甲苯(0.5公升), 將之冷卻至0 °C。將二甲基亞碲 (41毫升, 0.558莫耳)之甲苯(0.5公升)溶液滴加至反應混合物, 於0 °C攪拌30分鐘。而後, 將混合物冷卻至-20 °C, 並將(3*R*,5*R*)-1-苄基-5-乙炔基哌啶-3-醇 (48.5克, 0.223莫耳)之甲苯(0.5公升)溶液滴加入反應混合物中, 於-20 °C攪拌2小時。滴加入*N,N*-二異丙基乙基胺 (117毫升, 0.67莫耳)之甲苯 (0.2公升)溶液之後, 將反應混合物緩慢加溫 (於約1小時期間)至室溫。使用UPLC/MS [ESI+MS $m/z = 233.95$ ($M+18$)⁺]及TLC (己烷:乙酸乙酯1:5)執行反應進度。待基質消耗完全後, 將反應混合物冷卻至0 °C。加入飽和NaHCO₃ (2公升)及Et₂O (0.5公升), 攪拌10分鐘。分離各層並以Et₂O (3 x 0.5公升) 萃取水相。使用濃鹽水 (1公升) 清洗結合有機層, 經MgSO₄乾燥後, 過濾並濃縮。粗產物用於後續步驟, 並不再加純化。ESI+MS $m/z = 233.95$ ($M+18$)⁺。¹H NMR (700 MHz, 300 K, 氘代氯仿) δ 7.37 – 7.26 (m, 5H), 5.76 (ddd, $J = 17.2, 10.6, 6.7$ Hz, 1H), 5.10 – 5.03 (m, 2H), 3.66 – 3.56 (m, 2H), 3.19 (dt, $J = 14.4, 1.6$ Hz, 1H), 2.95 (ddt, $J = 11.5, 3.3, 1.5$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.78 – 2.71 (m, 1H), 2.53

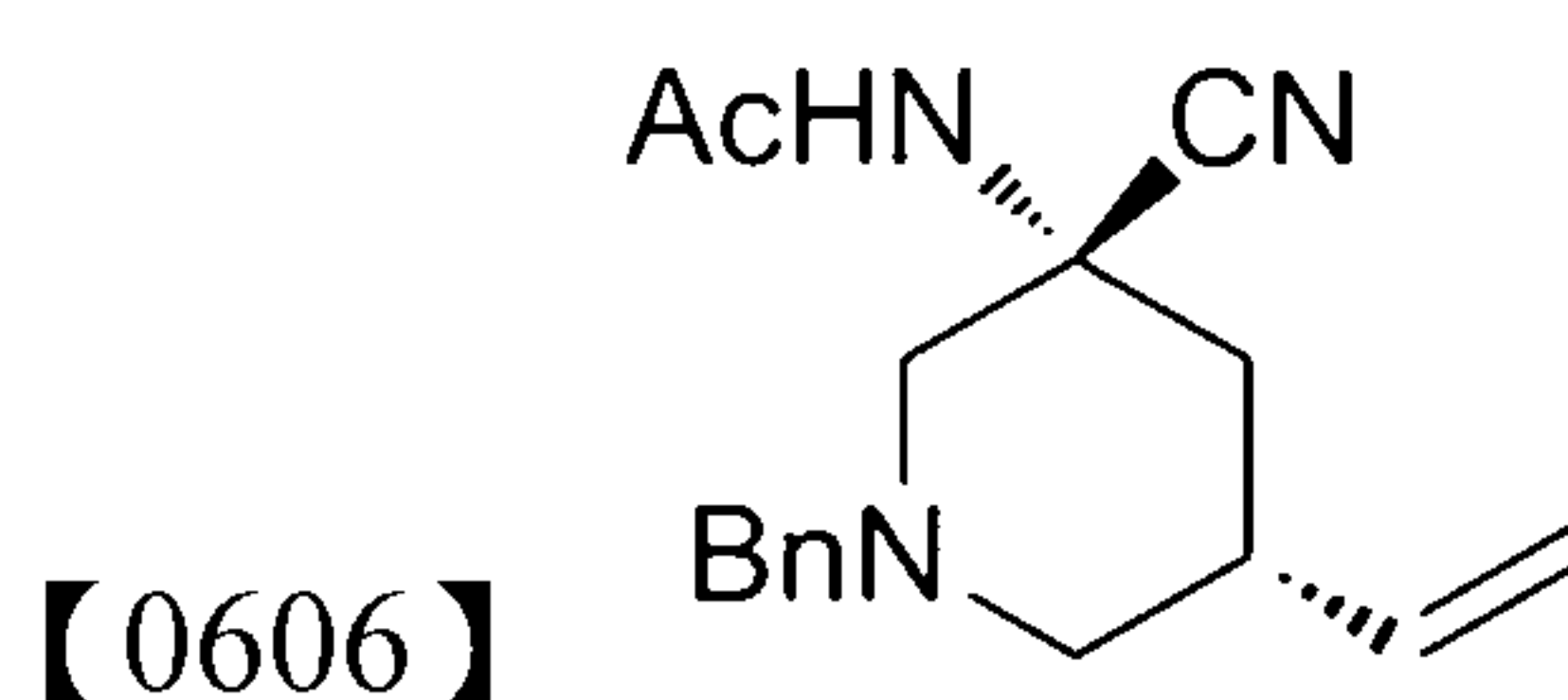
(dd, $J = 15.4, 5.1$ Hz, 1H), 2.29 (dd, $J = 11.5, 9.6$ Hz, 1H), 2.20 (ddd, $J = 15.4, 11.0, 0.9$ Hz, 1H)。

【0602】 步驟F. (3*R*,5*R*)-3-胺基-1-苄基-5-乙炔基哌啶-3-腈。



【0604】 於(*R*)-1-苄基-5-乙炔基哌啶-3-酮(0.223莫耳)之乙醇 (96%，300毫升)水溶液中先後加入丙酮氰醇 (25毫升，0.268莫耳)及氨水 (25%，300毫升)。在滅菌釜條件中於60 °C (油浴溫度)下將混合物攪拌3天。待反應混合物冷卻至室溫後，在減壓中使乙醇揮發。取得二相混合物。分離各層。以二乙基醚 (3 x 150毫升)以及二氯甲烷(50毫升) 清洗水層。結合之有機層經濃鹽水 (50毫升)清洗，以Na₂SO₄乾燥，然後於減壓下濃縮，產出54.6克粗產物，其形態為淡褐色油體。粗產物為非鏡像異構物之6.5：1混合物 (基於¹H NMR)，直接用於後續步驟，不再加以純化。ESI+MS: $m/z = 242.00$ (M+1)⁺。

【0605】 步驟 G. *N*-((3*R*,5*R*)-1-苯甲基-3-氰基-5-乙炔基哌啶-3-基)乙醯胺。



【0607】 將如上取得之(3*R*,5*R*)-3-胺基-1-苄基-5-乙烯基哌啶-3-腈(54.6克，0.22莫耳)溶入二氯甲烷(800毫升)製成溶液，而後加入TEA (78毫升，0.56莫耳)及乙酸酐 (23毫升，0.24莫耳)。在室溫下將混合物攪拌3小時。之後加入TEA (12毫升，0.09莫耳)及乙酸酐 (4毫升，0.04莫耳)。將結果之混合物於室溫中攪拌過夜。以二氯甲烷(100毫升)稀釋混合物並以5% NaHCO₃ (2x 300毫升)清洗。以二氯甲烷(200毫升)萃取水層。將結合之有機層以濃鹽水(200毫升)清洗，經MgSO₄乾燥並在真空中濃縮。粗產物於矽膠凝體上以管柱層析法純化使用CH₃Cl/丙酮(1:0至100:1)，產出35.0克(55%，3步驟之後)之相應產物，其形態為淡黃色泡沫(單一主非鏡像異構物，其鏡像異構物過剩率 $ee > 99.9\%$)。ESI+MS: $m/z = 284.05$ (M+1)⁺；ESI-MS: $m/z = 282.00$ (M-1)⁻。 ¹H NMR (700 MHz, 300K，氘代氯仿) δ 7.36 – 7.31 (m, 4H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 5.66 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 6.5$ Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.13 – 4.91 (m, 2H), 3.68 – 3.56 (m, 3H), 2.90 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.49 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.08 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.97 – 1.90 (m, 1H), 1.51 – 1.41 (m, 1H)。

【0608】 $Ee > 99.9\%$ 。鏡像異構物過剩率(ee)之測量使用手性 HPLC：管柱：Phenomenex Lux[®] 5 μ m 纖維素 4 (150 x 4.6毫米)；洗提系統：5至10%(*i*PrOH:EtOH 4:1)己烷溶液20分鐘；流速：1毫升/分鐘；偵測器：ELSD/UV (210 nm)；停留時間： $t_{R1} = 6.72$ 分鐘， $t_{R2} = 12.05$ 分鐘。見圖1及2。代表積分結果示於以下表3及表4：

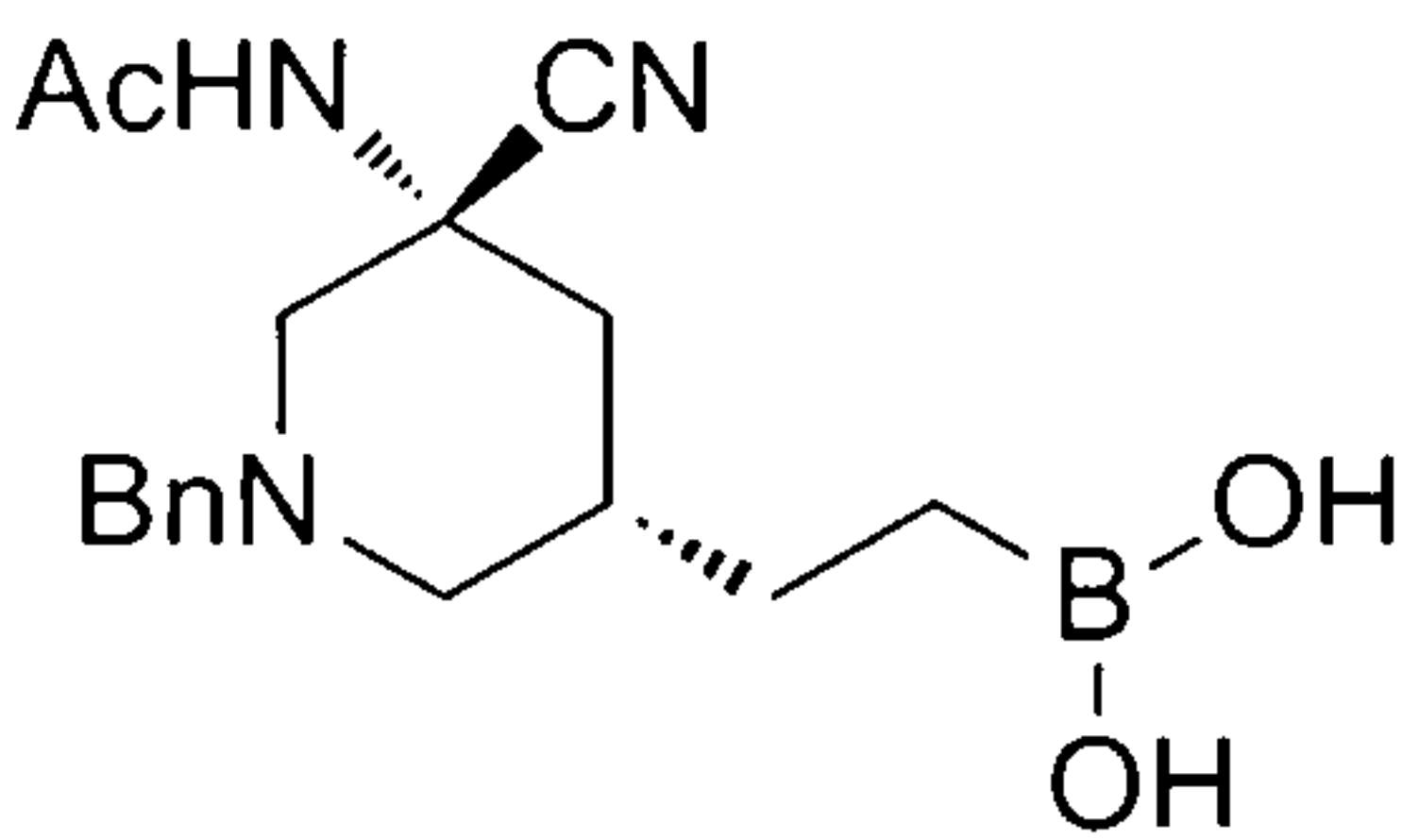
表3. 消旋*N*-((3*R*,5*R*)-1-苯甲基-3-氰基-5-乙烯基哌啶-3-基)乙醯胺

波峰編號	停留時間 (分鐘)	面積 (mV*min.)	高度 (mV)	相對面積 (%)	相對高度 (%)
1	6.722	85.408	285.567	52.61	61.09
2	12.053	76.942	181.865	47.39	38.91

表4. 鏡像異構富集 *N*-((3*R*,5*R*)-1-苄甲基-3-氰基-5-乙烯基哌啶-3-基)乙醯胺

波峰編號	停留時間 (分鐘)	面積 (mV*min.)	高度 (mV)	相對面積 (%)	相對高度 (%)
1	6.742	146.708	482.843	100.00	100.00

【0609】 步驟H. (2-((3*S*,5*R*)-5-乙醯胺-1-苄基-5-氰基哌啶-3-基)乙基)硼酸。

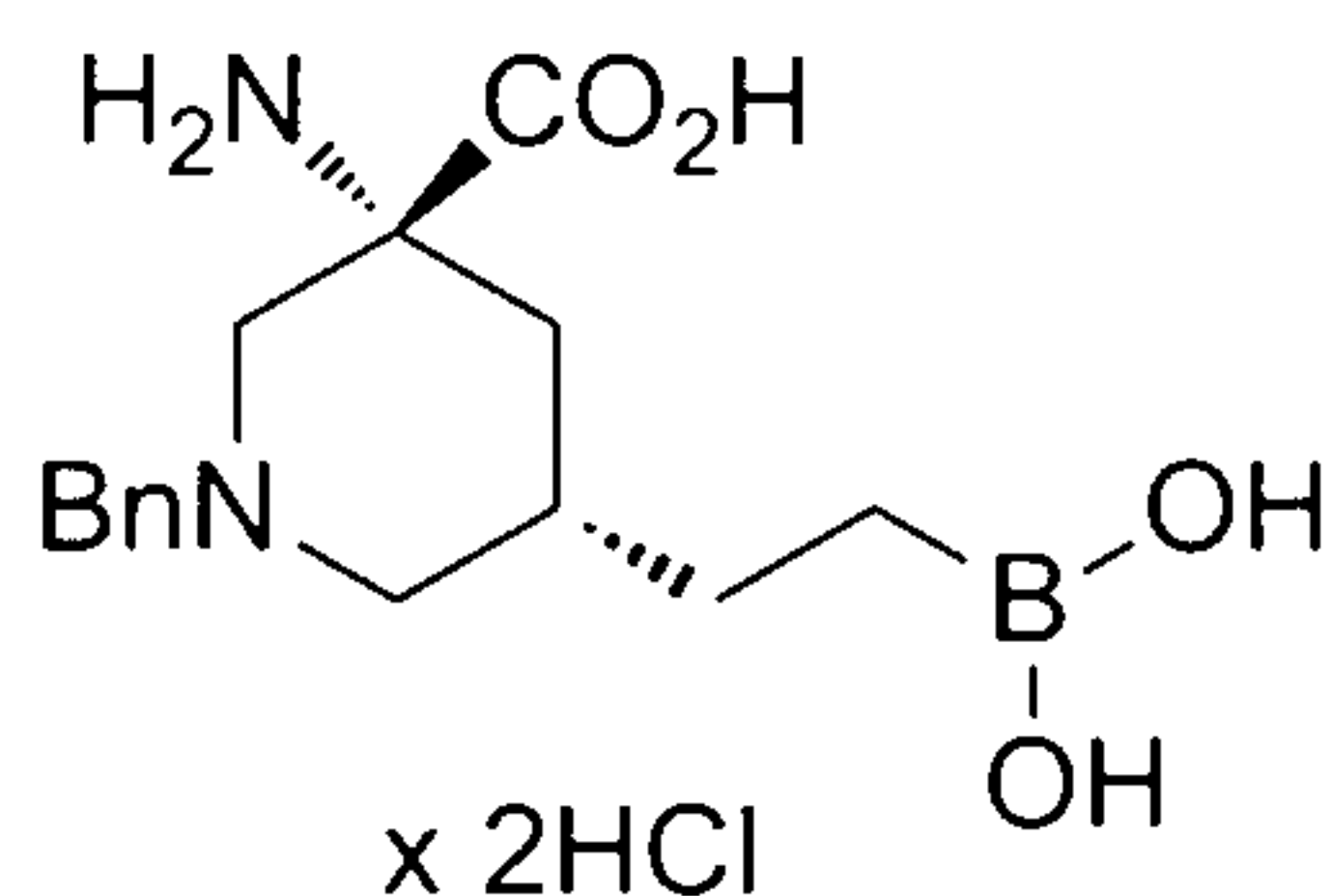


【0610】

【0611】 雙(1,5-環辛二烯)二鋇 (I) 二氯(1.05克，1.58毫莫耳)及1,2-雙(二苯基膦)乙烷(1.25克，3.15毫莫耳)溶解於二氯甲烷(195毫升)，於室溫下攪拌15分鐘。繼而加入*N*-((3*R*,5*R*)-1-苄基-3-氰基-5-乙烯基哌啶-3-基)乙醯胺 (29.8克，105毫莫耳)之二氯甲烷(120毫升)溶液，將混合物在室溫下攪拌30分鐘。將混合物冷卻至0 °C後，於15分鐘期間加入 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷(21.2毫升，147毫莫耳)。

在室溫下將結果之混合物攪拌48小時，而後加入4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷(3.0毫升，21毫莫耳)。再將混合物攪拌4小時。以二氯甲烷(70毫升)清洗反應物並以5% NaHCO₃ (200毫升)及濃鹽水(150毫升)稀釋。有機層經MgSO₄乾燥後，在真空中濃縮產出51.5克相應產物，其型態為橙色泡沫。ESI+MS: $m/z = 411.95$ (M+1)⁺。將粗N-((3*R*,5*S*)-1-苺基-3-氰基-5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-3-基)乙醯胺(51.5克，105毫莫耳)懸浮於Et₂O(40毫升)及己烷(325毫升)中。加入1M鹽酸(250毫升)及苯基硼酸(13.44克，110毫莫耳)。將反應混合物劇烈攪拌1小時(形成沉澱)。反應混合物經過濾後，將濾出液移至分液漏斗。分離各層。以己烷(3 x 300毫升)清洗水層，並以4M NaOH將之鹼化至pH ≈ 12 (將燒瓶置於冰水浴中冷卻)。將包含油性沉澱物之水層以Et₂O (3 x 300毫升)清洗。傾析後，再次以Et₂O (2 x 150毫升)清洗水層。以1M NaOH (100毫升)與二氯甲烷(250毫升)之混合物處理油性殘餘物，並經超音波處理，取得近乎澄清之二相混合物。分離各層。以水(50毫升)及1M NaOH (10毫升)清洗有機層。結合之所有水層經Et₂O (3 x 200毫升)清洗後，以濃鹽酸酸化至pH ≈ 3，隨後小心以固體NaHCO₃將之鹼化至pH ≈ 8。以乙酸乙酯(4 x 400毫升)萃取水層。結合之有機層經MgSO₄乾燥後，過濾並濃縮以提供(2-((3*S*,5*R*)-5-乙醯胺-1-苺基-5-氰基哌啶-3-基)乙基)硼酸，其型態為白色泡沫(29.17克，84%)。ESI+MS: $m/z = 329.85$ (M+1)⁺。 ¹H NMR (700 MHz，300 K，全氘代甲醇) δ 7.38 – 7.34 (m, 3H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 3.68 – 3.62 (m, 2H), 3.57 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.99 – 2.95 (m, 1H), 2.49 (dt, $J = 12.7$ ，1.8 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.91 – 1.88 (m, 1H), 1.87 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.67 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.32 (dddd, $J = 20.8$ ，13.7，9.7，6.8 Hz, 2H), 1.11 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 0.83 – 0.73 (m, 2H)。

【0612】 步驟I. (3*R*,5*S*)-3-胺基-1-苄基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

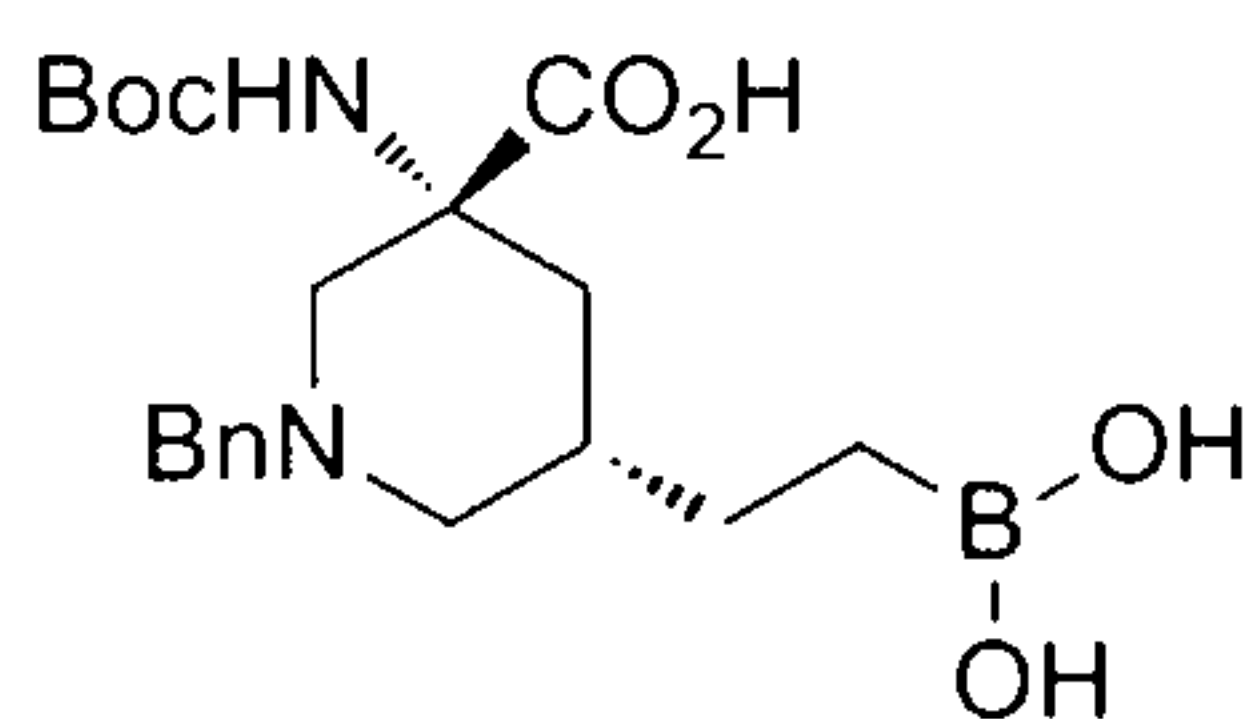


【0613】

x 2HCl

【0614】 將(2-((3*S*,5*R*)-5-乙醯胺-1-苄基-5-氰基哌啶-3-基)乙基)硼酸(28.43克，86.36毫莫耳)與12M鹽酸(224毫升)之混合物加熱於120 °C維持5小時。將反應混合物於減壓中濃縮。將殘餘物溶解於H₂O (150毫升)，並以Et₂O (2 x 100毫升)清洗。而後以NaHCO_{3(s)}使水層鹼化，並以Et₂O (2 x 100毫升)清洗。將水溶液用於下一步。

【0615】 步驟J. (3*R*,5*S*)-1-苄基-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。

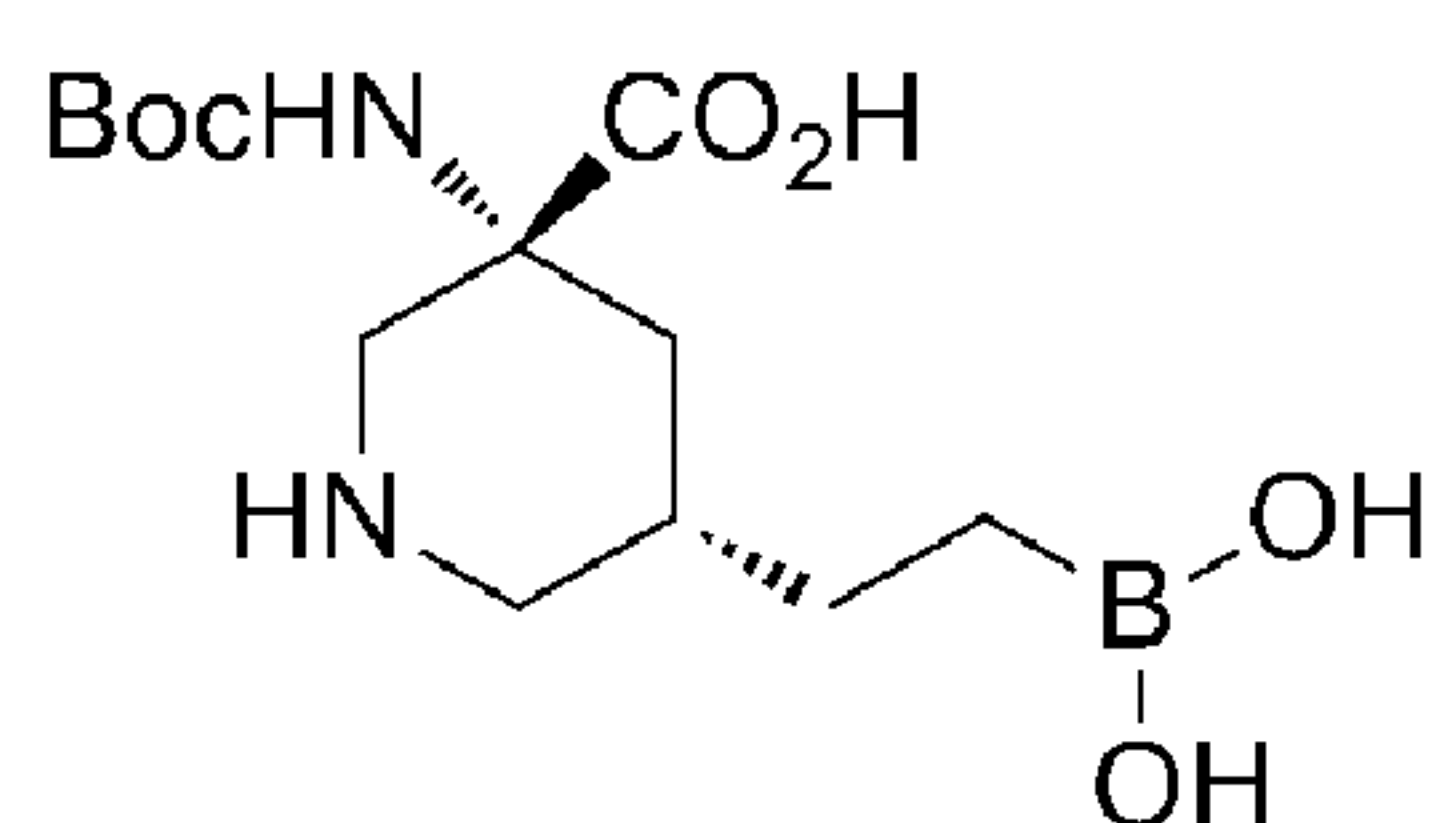


【0616】

【0617】 於(3*R*,5*S*)-3-胺基-1-苄基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸之H₂O鹼性溶液內加入固態 Na₂CO₃ 至pH = 9、丙酮 (250毫升)及二叔丁基二碳酸鹽(50.89克，233毫莫耳)。將結果之混合物於室溫中攪拌過夜。以丙酮 (500毫升)使無機污染物沉澱，加以濾出。以丙酮 (5 x 50毫升) 清洗固體。在減壓下使丙酮揮發，並將

沉澱之固體濾出，以Et₂O (3 x 40毫升) 清洗並於高真空中乾燥，產出24.04克(69%)之相應產物，其形態為白色固體。以Et₂O (2 x 100毫升) 清洗水層，以1M鹽酸中和(至pH = 7)，然後於減壓下濃縮至50毫升。將殘餘物靜置冷藏過夜。濾出沉澱固體，以Et₂O (2 x 100毫升) 清洗，並在高真空中乾燥，產出6.64克(19%)之相應產物，其形態為白色固體。總產率：30.68克(88 %，兩步驟後)。ESI+MS: $m/z = 407.10 (M+1)^+$ ；ESI-MS: $m/z = 405.15 (M-1)^-$ 。 ¹H NMR (700 MHz，300 K，重水) δ 7.63 – 7.52 (m, 5H), 4.70 – 4.58 (m, 1H), 4.06 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.85 – 3.73 (m, 1H), 3.69 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.87 – 2.60 (m, 2H), 2.12 – 2.07 (m, 1H), 1.99 – 1.88 (m, 1H), 1.54 – 1.29 (m, 9H), 1.11 (s, 3H), 0.90 – 0.73 (m, 2H)。

【0618】 步驟K. (3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸。

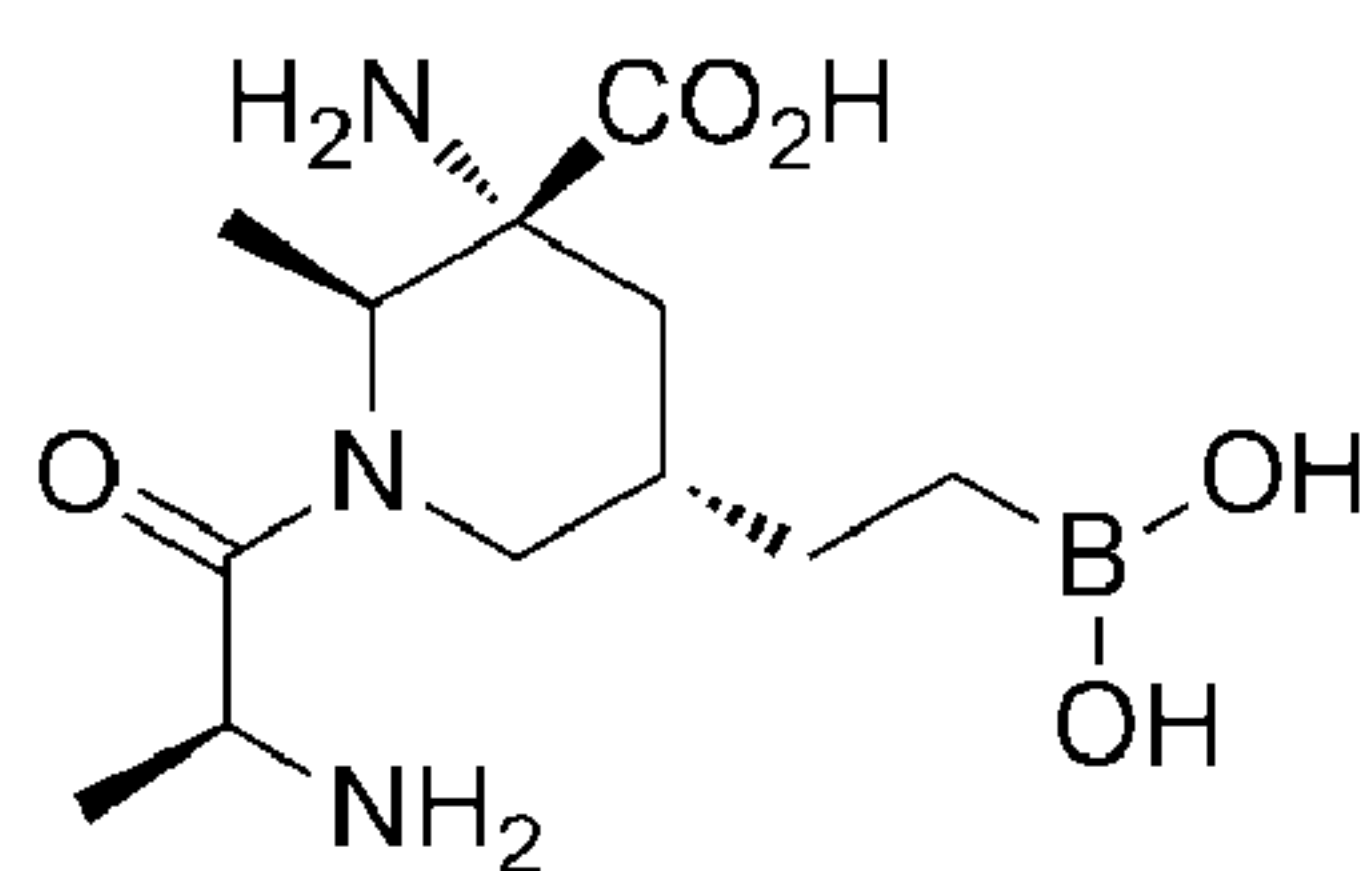


【0619】

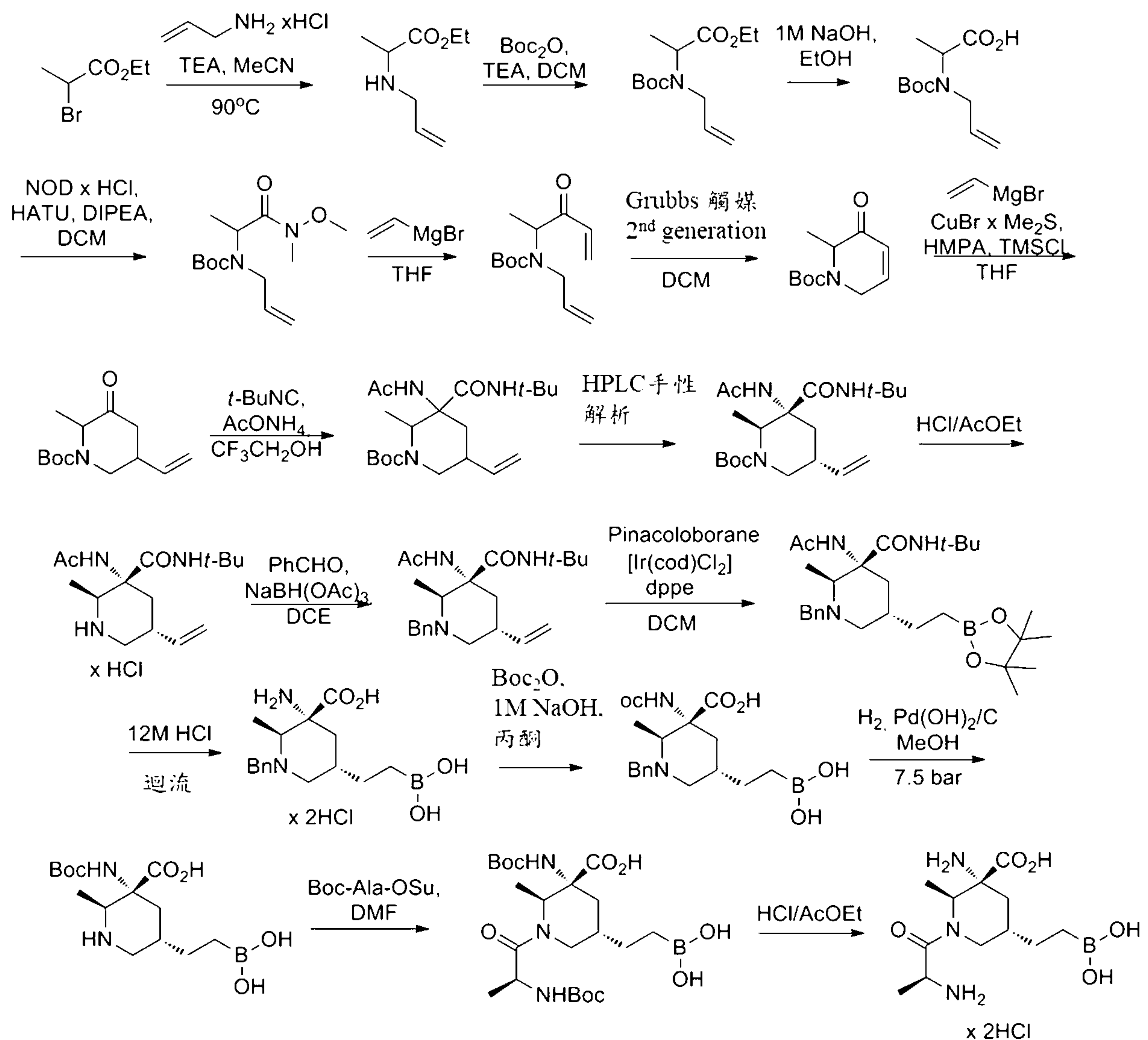
【0620】 在氫氣中對(3*R*,5*S*)-1-苄基-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(30.68克，75.51毫莫耳)之MeOH (350毫升) 溶液加入20% Pd(OH)₂/C (1克)。將混合物在氫氛 (自氣球)中攪拌過夜。以矽鈣石片過濾反應混合物，並以MeOH (10 x 100毫升)清洗。在真空中濃縮濾出液產出22.66克(95%)之相應產物，其形態為白色固體。ESI+MS: $m/z = 317.00 (M+1)^+$ ；ESI-MS: $m/z = 315.05 (M-1)^-$ 。 ¹H NMR (700 MHz，300 K，重水) δ 4.01 (dt, $J = 12.1$ ，1.6 Hz, 1H), 3.45 (dd, $J =$

12.3 , 4.1 Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.64 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.12 (bs, 1H), 1.83 (bs, 1H), 1.49 – 1.34 (m, 12H), 0.88 – 0.76 (m, 2H) 。

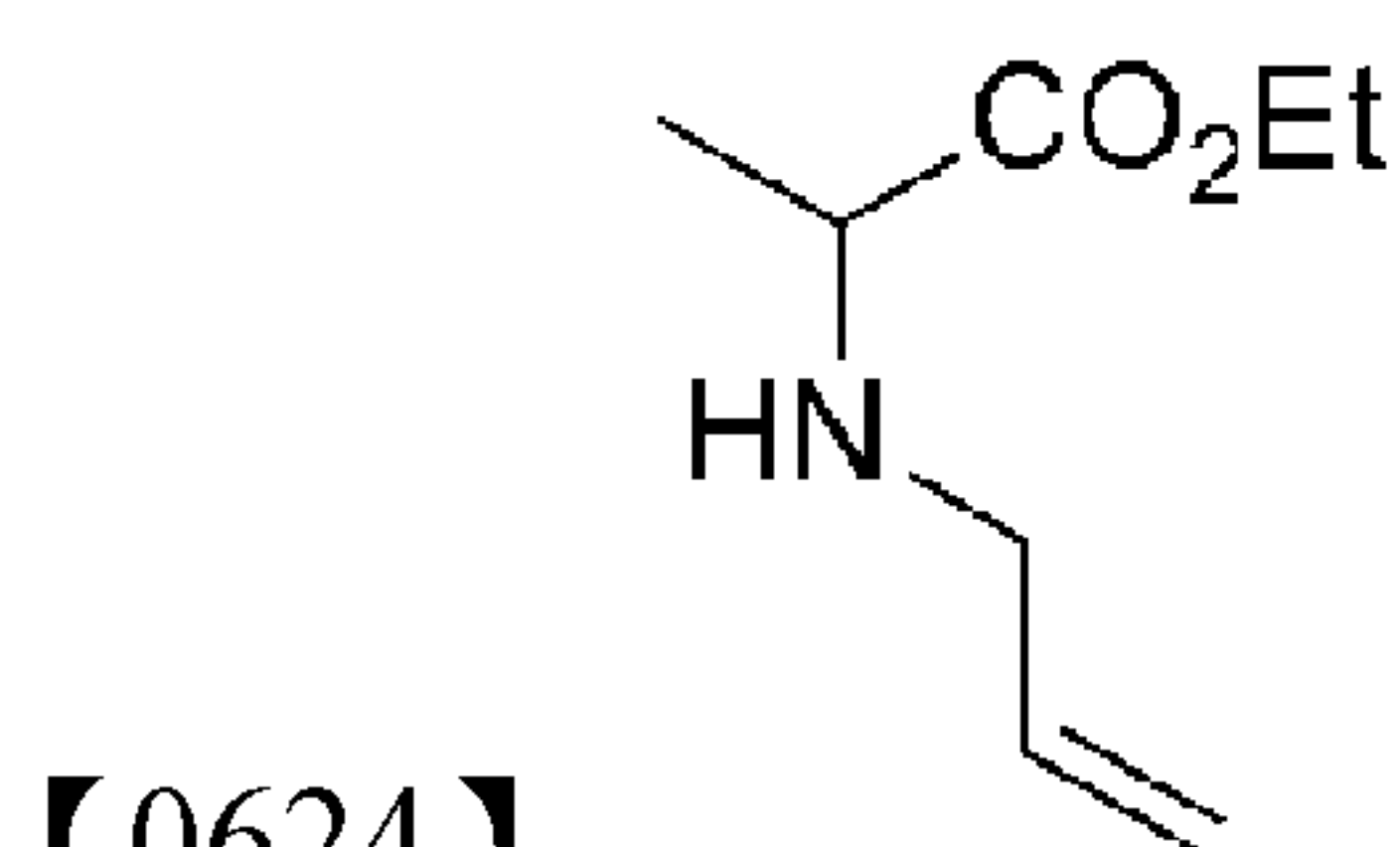
【0621】 實例30. (2*S*,3*R*,5*S*)-1-(*L*-丙胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)-2-甲基哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽 。



【0622】 x 2HCl



【0623】步驟A. 乙基烯丙基丙胺酸酯。

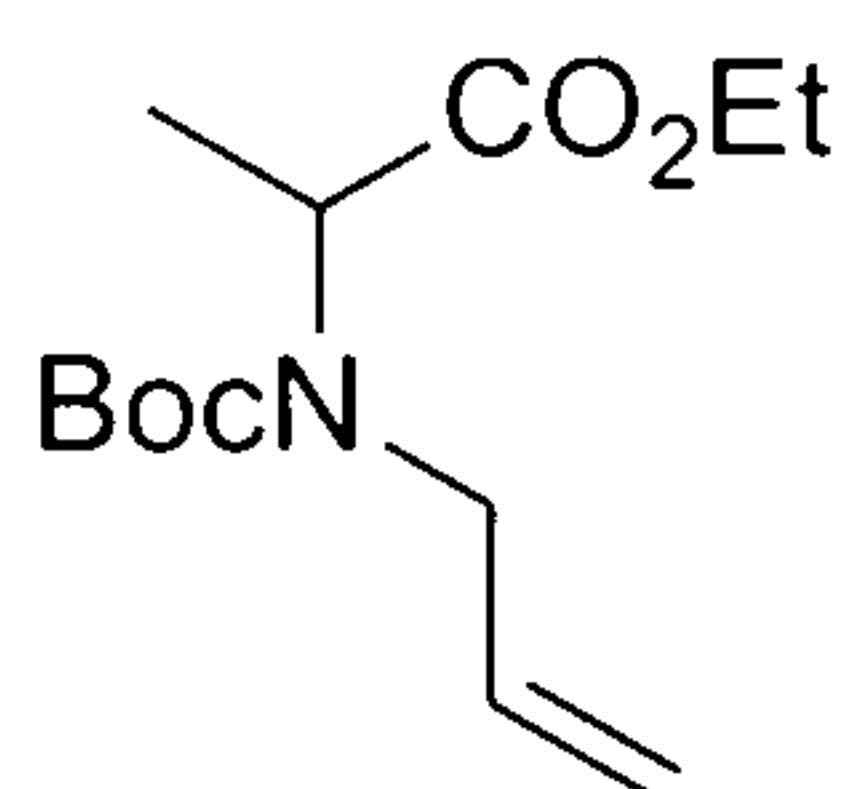


【0624】

【0625】在烯丙基胺鹽酸鹽(7.75克，82.86毫莫耳)與TEA (23毫升，165.72毫莫耳)之乙腈(60毫升)溶液中加入乙基2-溴丙酸酯(15克，82.86毫莫耳)。將混合物在90℃下攪拌過夜。使溶劑揮發。以5% NaHCO₃(50毫升)稀釋殘餘物，並以

乙酸乙酯(2x 50毫升)萃取。結合之有機層經MgSO₄乾燥後，在真空中濃縮產出13克(100%)之相應產物，其形態為淡黃色油狀物。ESI+MS: $m/z = 158.00 (M+1)^+$ 。

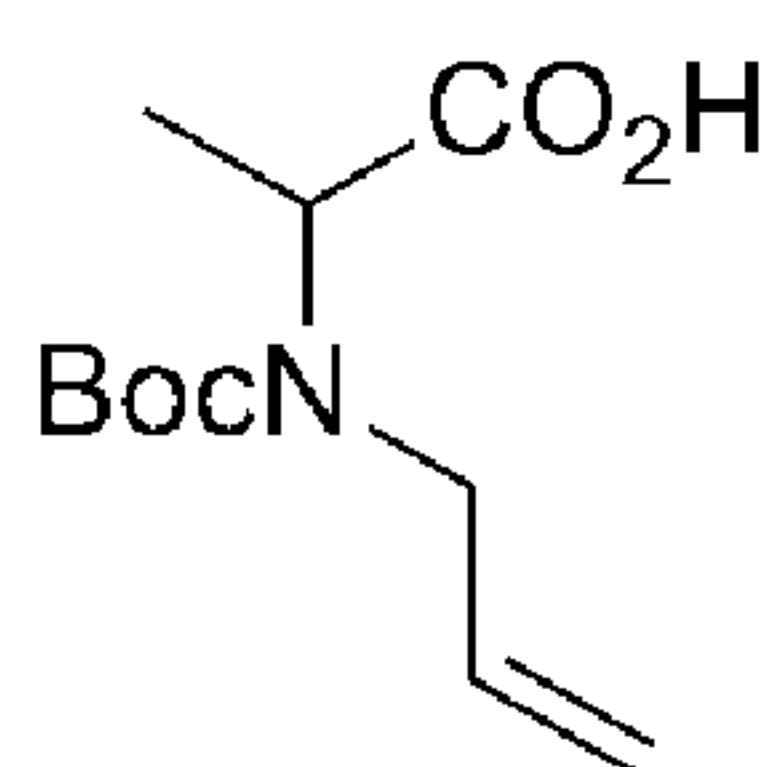
【0626】 步驟B. 乙基 *N*-烯丙基-*N*-(叔丁氧羰基)丙胺酸酯。



【0627】

【0628】 於乙基烯丙基丙胺酸酯 (13克，82.86毫莫耳)之二氯甲烷(200毫升)溶液中加入TEA (11毫升，82.86毫莫耳)及二叔丁基二碳酸鹽(18克，82.86毫莫耳)。將結果之混合物於室溫中攪拌過夜。以二氯甲烷(100毫升)稀釋混合物，並以1 M 鹽酸(100毫升)清洗。有機層經MgSO₄乾燥後在真空中濃縮。將粗產物置於矽膠凝體上以管柱層析法使用己烷/乙酸乙酯(50:1至15:1)純化，產出17克(80%)之相應產物，其形態為無色油狀物。ESI+MS: $m/z = 258.05 (M+1)^+$ 。 ¹H NMR (250 MHz, 300K，氘代氯仿) δ 5.95 – 5.70 (m, 1H), 5.32 – 4.99 (m, 2H), 4.62 – 4.37 (m, 0.5H), 4.15 (qd, $J = 7.1$, 3.8 Hz, 2H), 4.05 – 3.83 (m, 2H), 3.74 – 3.60 (m, 0.5H), 1.46 – 1.38 (m, 12H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

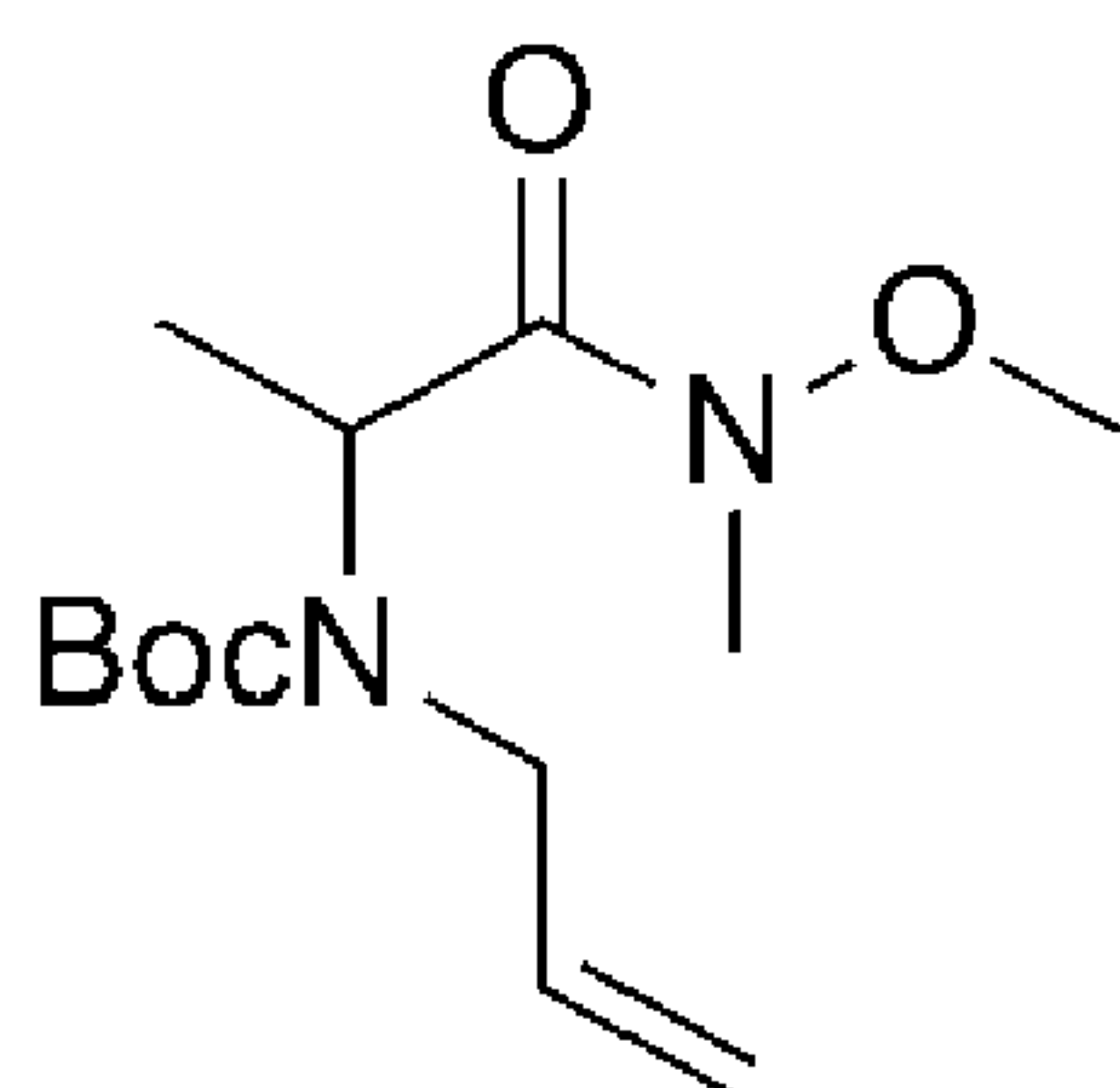
【0629】 步驟C. *N*-烯丙基-*N*-(叔丁氧羰基)丙胺酸。



【0630】

【0631】 於乙基*N*-烯丙基-*N*-(叔丁氧羰基)丙胺酸酯 (17克，66毫莫耳)之 EtOH (132毫升) 溶液中加入1M NaOH (132毫升)。將混合物在室溫下攪拌2.5小時。使EtOH揮發。以2M鹽酸將水層酸化至pH=2，並以Et₂O (3 x 70毫升) 萃取。結合之有機層經MgSO₄乾燥後在真空中濃縮，產出15克(99%)之相應產物，其形態為無色油狀物。ESI+MS: $m/z = 251.95 (M+23)^+$ ；ESI-MS: $m/z = 228.05 (M-1)^-$ 。¹H NMR (250 MHz, 300K，氘代氯仿) δ 5.84 (ddt, $J = 16.3, 10.6, 5.9$ Hz, 1H), 5.29 – 4.91 (m, 2H), 4.59 – 4.37 (m, 0.5H), 4.16 – 3.84 (m, 2H), 3.88 – 3.64 (m, 0.5H), 1.48 – 1.39 (m, 12H)。

【0632】 步驟D. 叔丁基烯丙基(1-(甲氧基(甲基)胺基)-1-氧代丙-2-基)胺甲酸酯。

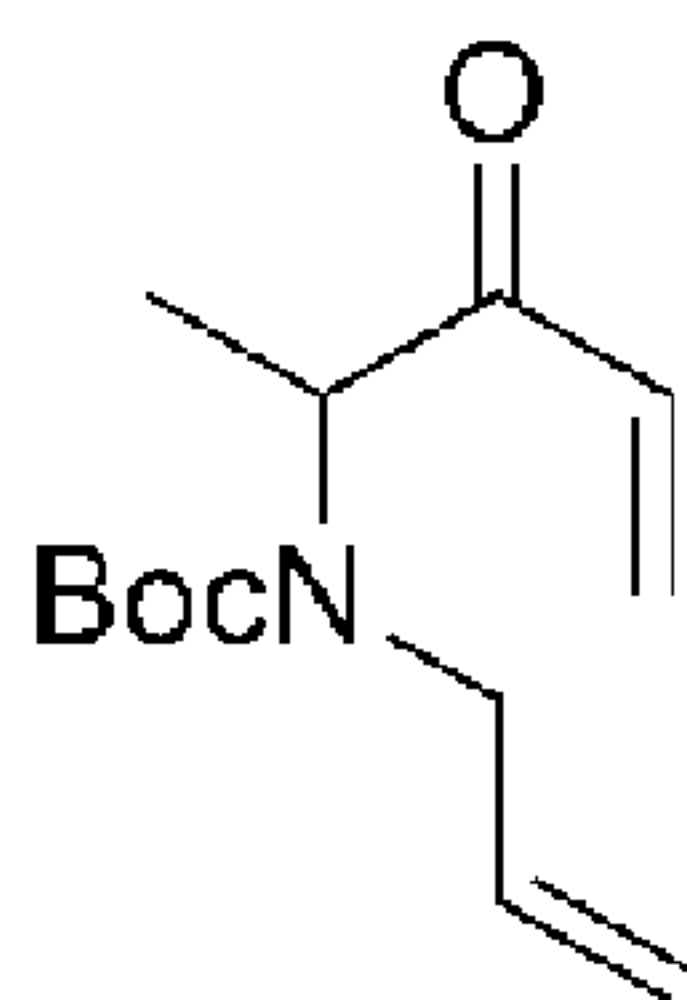


【0633】

【0634】 於*N*-烯丙基-*N*-(叔丁氧羰基)丙胺酸(15克，65毫莫耳) 之二氯甲烷 (150毫升) 溶液中加入*N,N*-二異丙基乙基胺 (24毫升，137毫莫耳)、*N,O*-二甲基羥基胺 (6.6克，68毫莫耳)及HATU (26克，68毫莫耳)。將結果之混合物於室溫中攪拌過夜。以二氯甲烷(75毫升)稀釋混合物，並以1M NaOH (75毫升)、1M鹽酸 (75毫升)及濃鹽水 (75毫升)清洗。有機層經MgSO₄乾燥後在真空中濃縮。將粗產物置於矽膠凝體上以管柱層析法使用己烷/乙酸乙酯(20:1至4:1)純化，產出17.8克

(100%)之相應產物，其形態為無色油狀物。ESI+MS: $m/z = 273.05$ ($M+1$)⁺。¹H NMR (250 MHz, 300K, 氘代氯仿) δ 5.81 (ddd, $J = 21.4, 10.0, 5.0$ Hz, 1H), 5.30 – 4.71 (m, 3H), 3.92 – 3.77 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

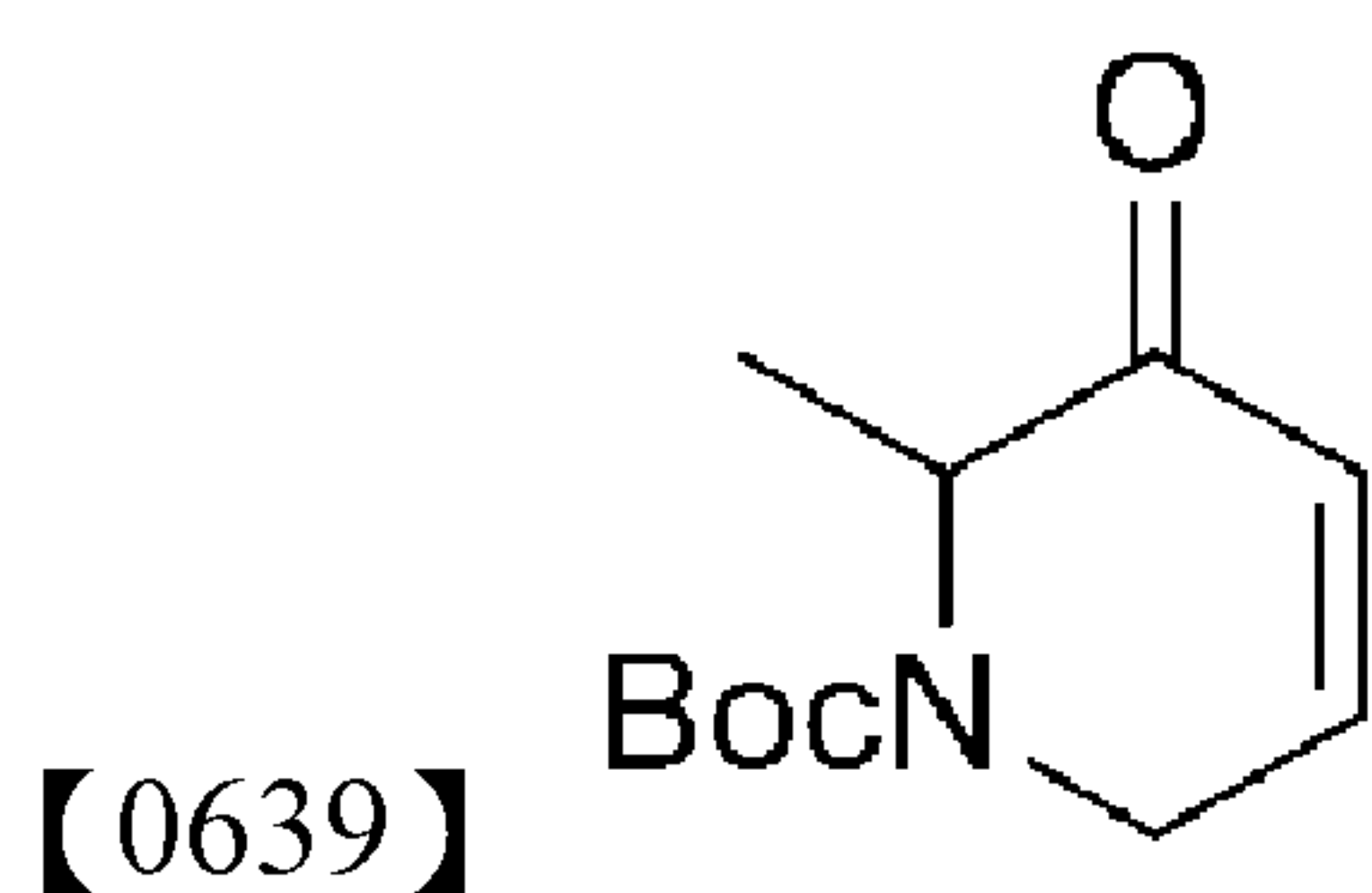
【0635】 步驟E. 叔丁基烯丙基(3-氧代-4-en-2-基)胺甲酸酯。



【0636】

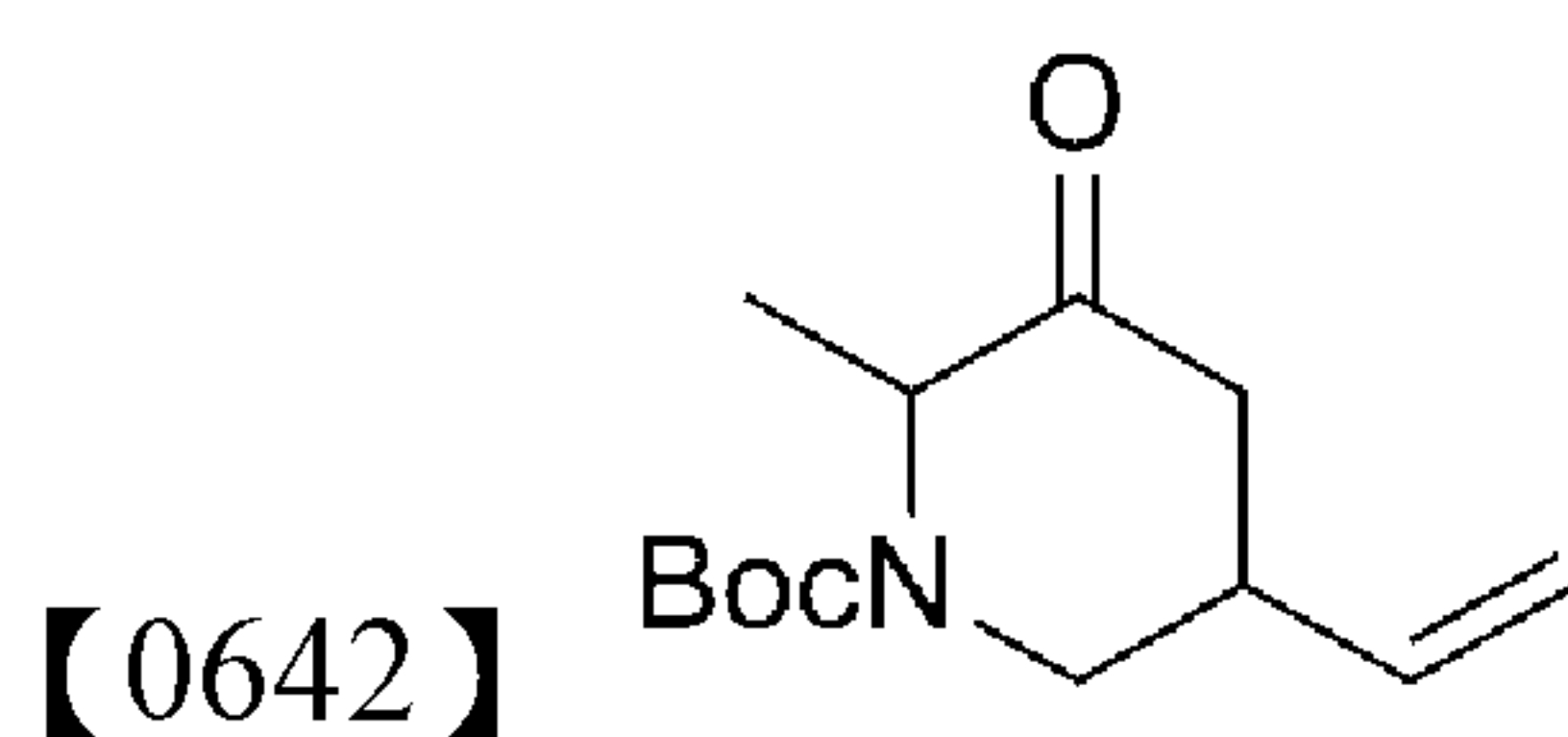
【0637】 在-78°C之充氬環境中，將1M乙烯基溴化鎂溶液之THF溶液 (147毫升，147毫莫耳)滴加入叔丁基烯丙基(1-(甲氧基(甲基)胺基)-1-氧代丙-2-基)胺甲酸酯(10克，36.7毫莫耳)之乾性THF (50毫升)溶液中。將混合物於2小時期間加溫至 -20 °C。繼而將反應混合物倒入3M鹽酸(冷凍) (100毫升)並以Et₂O (2x 100毫升)萃取。結合之有機層經MgSO₄乾燥，並在真空中濃縮產出8.8g (100%)之相應產物，其形態為淡黃色油狀物。ESI+MS: $m/z = 262.10$ ($M+23$)⁺。¹H NMR (250 MHz, 氘代氯仿) δ 6.71 – 6.44 (m, 1H), 6.35 (dd, $J = 17.3, 1.9$ Hz, 1H), 5.99 – 5.56 (m, 2H), 5.32 – 4.69 (m, 3H), 4.19 – 3.49 (m, 2H), 1.58 – 1.20 (m, 12H)。

【0638】 步驟F. 叔丁基2-甲基-3-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯。



【0640】 於叔丁基烯丙基(3-氧代-4-en-2-基)胺甲酸酯(8.8克，36.7毫莫耳)之二氯甲烷(1200毫升)溶液中加入二代Grubbs 催化劑(1.56克，1.84毫莫耳)。混合物於室溫中攪拌過夜。使溶劑揮發。將粗產物置於矽膠凝體上以管柱層析法使用己烷/乙酸乙酯(60:1至8:1)純化，產出5.16克(66%)之相應產物，型態為橙色油體。ESI+MS: $m/z = 235.10$ ($M+23$)⁺. ¹H NMR (700 MHz, 300K，氘代氯仿) δ 6.98 (s, 1H), 6.09 (dddd, $J = 10.3, 2.7, 1.9, 0.5$ Hz, 1H), 4.77 – 4.56 (m, 2H), 3.82 (d, $J = 21.2$ Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

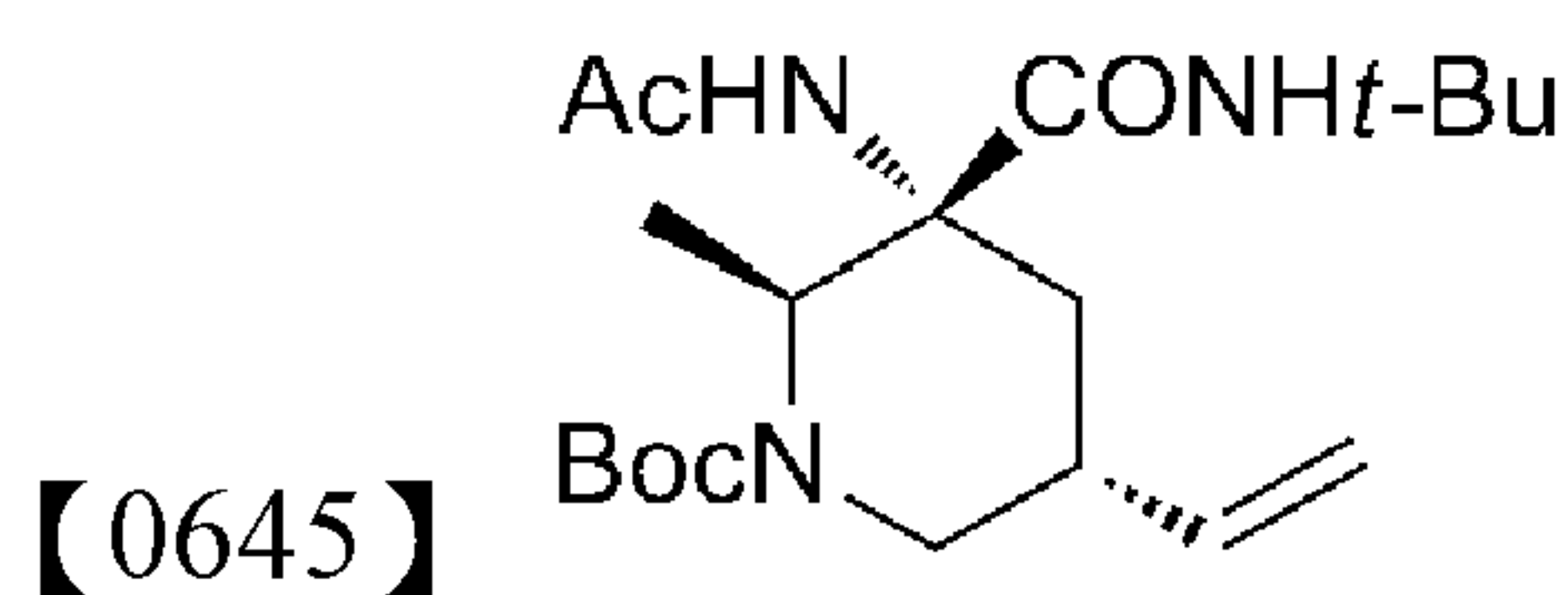
【0641】 步驟G. 叔丁基2-甲基-3-側氧基-5-乙烯基吡啶-1-羧酸酯。



【0643】 在燒瓶中放入CuBr x Me₂S複合物(0.75克，3.66毫莫耳)及乾性THF (100毫升)，於-78 °C之充氬環境中，加入HMPA (17毫升，97.6毫莫耳)及乙烯基溴化鎂在THF中之1M溶液 (85毫升，85.4毫莫耳)。將反應混合物攪拌15分鐘，而後於30分鐘期間滴加叔丁基2-甲基-3-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯(5.16克，24.4毫莫耳)與三甲基氯矽烷(15.4毫升，122毫莫耳)之THF (65毫升)溶液。將反應混合物於-78 °C下攪拌2小時，隨後於室溫過夜。反應完成後，加入80毫升

之飽和 NH_4Cl 水溶液，繼而分離各層。以 NH_4Cl (3 x 30 毫升) 清洗有機層。以 H_2O (100 毫升) 稀釋水層，並以 Et_2O (2 x 40 毫升) 清洗。結合之有機層經 MgSO_4 乾燥後在真空中濃縮。粗產物於矽膠凝體上以管柱層析法純化使用己烷/乙酸乙酯(100:1 至 15:1)，產出 4.34 克(74%)之相應產物，其形態為橙色油狀物(非鏡像異構物之 7:3 混合物於 CDCl_3 溶液中，室溫，基於 NMR)。ESI+MS: $m/z = 183.90$ ($\text{M}-56+1$)⁺. ^1H NMR (700 MHz, 300K，氘代氯仿) δ 5.85 – 5.77 (m, 0.7H), 5.77 – 5.69 (m, 0.3H), 5.16 – 5.05 (m, 2H), 4.54 (bs, 0.7H), 4.28 (bs, 0.3H), 3.88 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 13.5, 4.6$ Hz, 0.7H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 2.68 (dddd, $J = 13.2, 11.6, 6.5, 3.3$ Hz, 0.3H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 2.48 (ddt, $J = 16.0, 7.2, 1.0$ Hz, 0.7H), 2.34 (dd, $J = 16.0, 11.8$ Hz, 0.3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H)。

【0644】 步驟H. 叔丁基(2*S*,3*R*,5*R*)-3-乙醯胺-3-(叔丁基胺甲醯基)-2-甲基-5-乙烯基哌啶-1-羧酸酯。

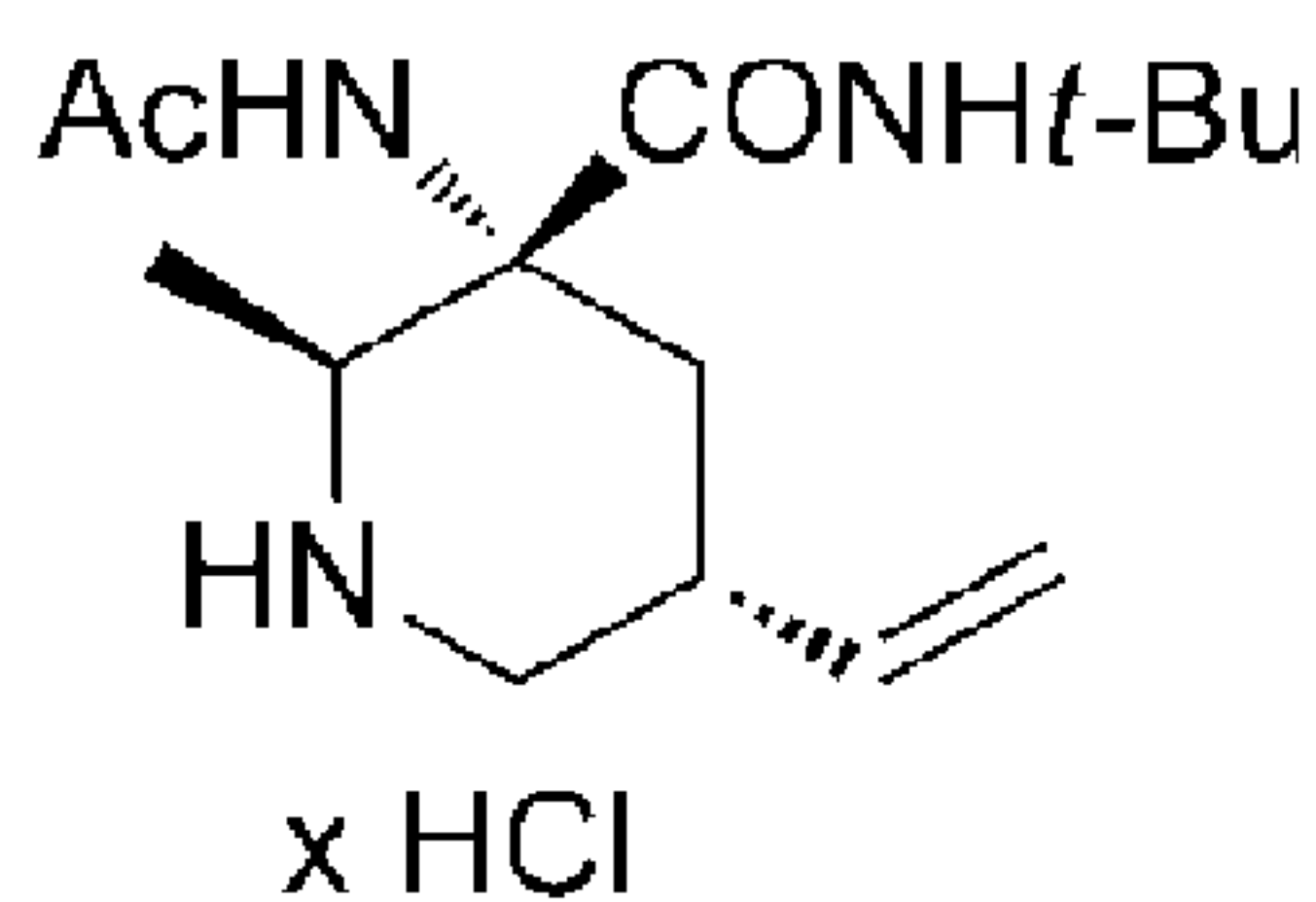


【0646】 於叔丁基2-甲基-3-側氧基-5-乙烯基哌啶-1-羧酸酯(3.3 克，13.8 毫莫耳)與乙酸銨 (4.25 克，55.2 毫莫耳)之2,2,2-三氟乙醇 (44 毫升)溶液中，滴加叔丁基異氰化物(3 毫升，27.6 毫莫耳)，並將結果之混合物於室溫中攪拌過夜。反應完成後，於減壓中揮發溶劑，並將殘餘物以乙酸乙酯(60 毫升)及水 (25 毫升) 稀釋。使用乙酸乙酯(3 x 20 毫升)清洗分離之水層。結合之有機層經 MgSO_4 乾燥後，過

濾後在真空中濃縮。將粗產物置於矽膠凝體上以管柱層析法使用己烷/乙酸乙酯(50:1至1:3)純化，產出3克(非鏡像異構物之7:3混合物)。非鏡像異構物之混合物自乙酸乙酯結晶化，產出1.34克之白色固體(單一非鏡像異構物)。採用手性製備HPLC方法(Lux® 5微米纖維素-4 (21.2 x 250毫米))分離消旋混合物，以2-丙醇與正己烷(梯度：8 - 30%)為洗提液，加上ELSD偵測，取得其鏡像異構物。叔丁基(2*S*,3*R*,5*R*)-3-乙醯胺-3-(叔丁基胺甲醯基)-2-甲基-5-乙烯基哌啶-1-羧酸酯於製備HPLC中之停留時間為 3.1至5.5分鐘。叔丁基(2*R*,3*S*,5*S*)-3-乙醯胺-3-(叔丁基胺甲醯基)-2-甲基-5-乙烯基哌啶-1-羧酸酯於製備HPLC中之停留時間為 7.7至10.5分鐘。以手性分析HPLC方法判定兩種鏡像異構物之鏡像異構物過剩率，使用Lux® 5微米纖維素-4 (4.6 x 150毫米)管柱進行ELSD偵測，以10% 2-丙醇之正己烷溶液為洗提液，洗提10分鐘。第一所需鏡像異構物叔丁基(2*S*,3*R*,5*R*)-3-乙醯胺-3-(叔丁基胺甲醯基)-2-甲基-5-乙烯基哌啶-1-羧酸酯(0.64克，12%，白色固體)，停留時間為3.6分鐘，第二所需鏡像異構物叔丁基(2*R*,3*S*,5*S*)-3-乙醯胺-3-(叔丁基胺甲醯基)-2-甲基-5-乙烯基哌啶-1-羧酸酯(0.61克，12%，白色固體)於8.7分鐘，其鏡像異構物過剩率各為約98% ee或以上。

【0647】 ESI+MS: $m/z = 382.00$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 380.00$ ($M-1$)⁻。 ¹H NMR (700 MHz, 300K，氘代氯仿) δ 7.11 (bs, 1H), 5.67 (ddd, $J = 17.4$ ，10.6，6.0 Hz, 1H), 5.53 (bs, 1H), 5.35 (bs, 1H), 5.14 – 5.02 (m, 2H), 4.13 – 3.84 (m, 1H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.40 – 2.18 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.28 – 1.24 (m, 1H), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

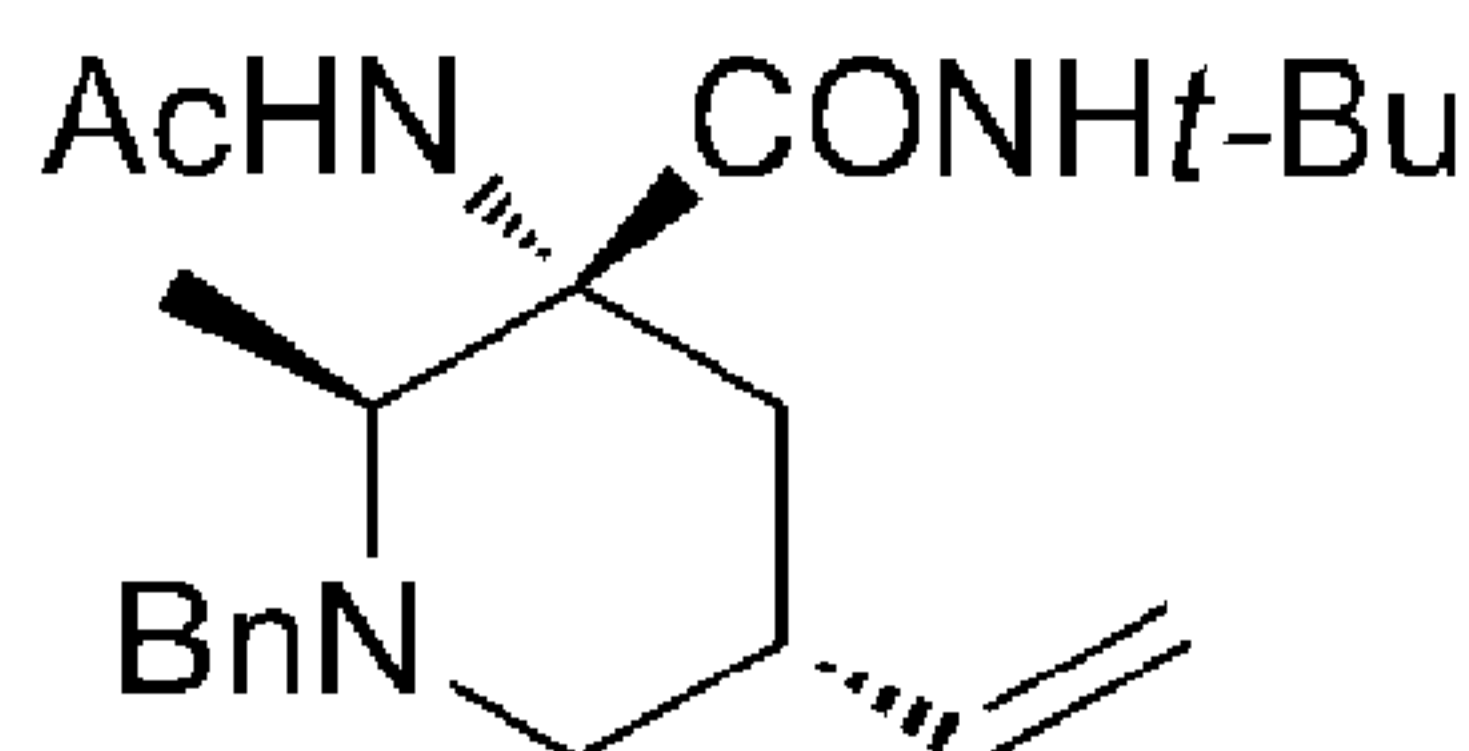
【0648】 步驟I. (2*S*,3*R*,5*R*)-3-乙醯胺-*N*-(叔丁基)-2-甲基-5-乙烯基哌啶-3-羧醯胺鹽酸鹽。



【0649】

【0650】 依據實例1之步驟(E)取得標題化合物，使用叔丁基(2*S*,3*R*,5*R*)-3-乙醯胺-3-(叔丁基胺甲醯基)-2-甲基-5-乙烯基哌啶-1-羧酸酯(0.59克，1.54毫莫耳)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(20毫升)。取得之所需產物為白色固體(0.49克，100%)。ESI+MS: $m/z = 281.95$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 280.00$ ($M-1$)⁻。 ¹H NMR (700 MHz, 氘代氯仿) δ 10.45 (bs, 1H), 8.75 (bs, 1H), 8.52 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.65 (ddd, $J = 17.1$, 10.5, 6.5 Hz, 1H), 5.24 – 5.11 (m, 2H), 4.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.82 (q, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.58 – 2.49 (m, 1H), 2.15 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.10 – 2.02 (m, 3H), 1.37 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.34 (s, 9H)。

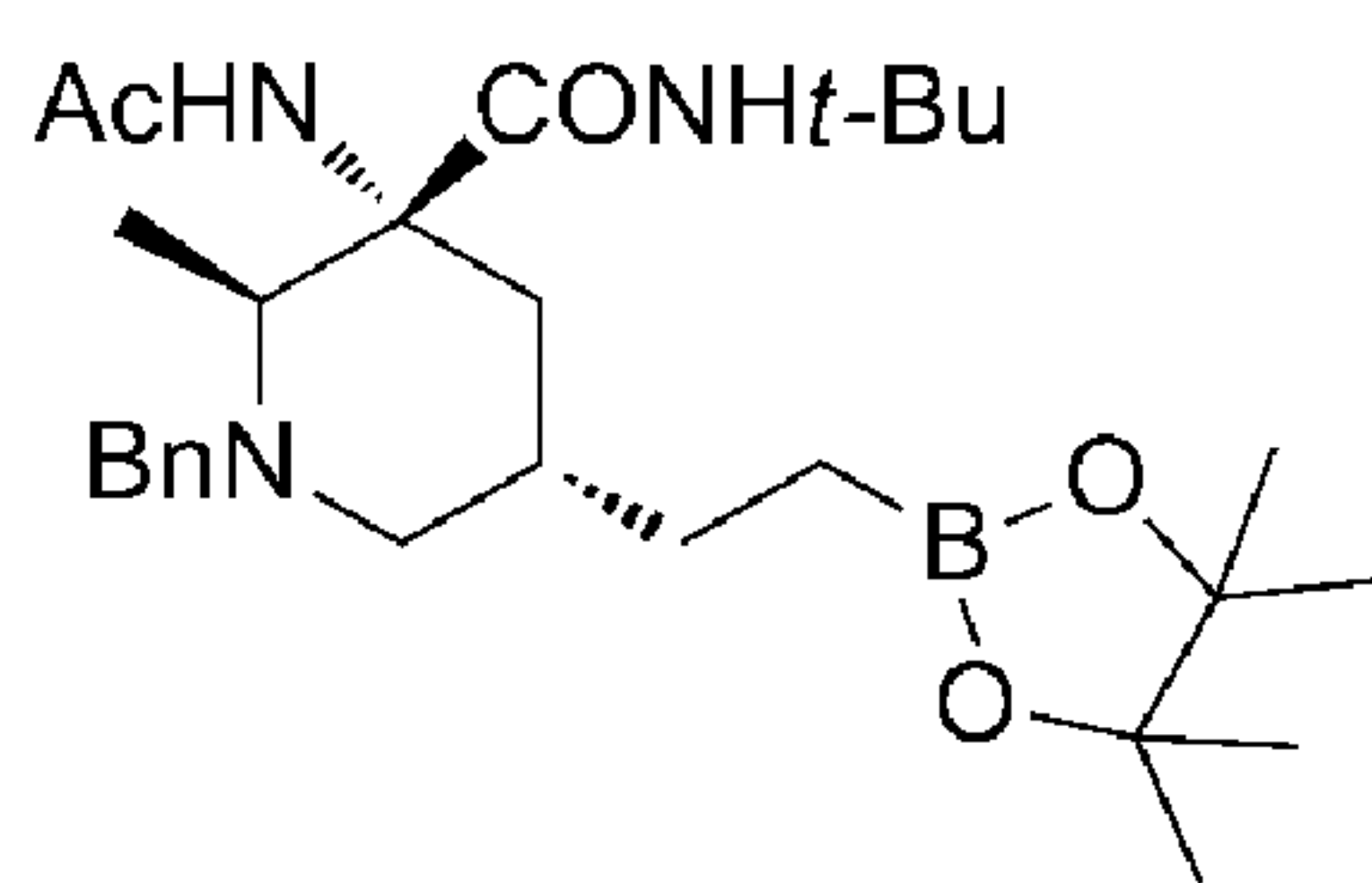
【0651】 步驟J. (2*S*,3*R*,5*R*)-3-乙醯胺-1-苄基-*N*-(叔丁基)-2-甲基-5-乙烯基哌啶-3-羧醯胺。



【0652】

【0653】 依據實例1之步驟(F)取得標題化合物，使用(2*S*,3*R*,5*R*)-3-乙醯胺-*N*-(叔丁基)-2-甲基-5-乙烯基哌啶-3-羧醯胺鹽酸鹽(0.49克，1.54毫莫耳)，苯甲醛(187微升，1.85毫莫耳)，三乙醯氧基硼氫化鈉(1.63克，7.70毫莫耳)及DCE (16毫升)。取得之所需產物為白色泡沫(395毫克，68%)。ESI+MS: $m/z = 372.15$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 370.05$ ($M-1$)⁻。 ¹H NMR (700 MHz, 300K，氘代氯仿) δ 8.67 (s, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 5H), 5.60 (ddd, $J = 17.1$ ，10.7，6.3 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.02 – 4.88 (m, 2H), 4.24 (br s，1H), 3.76 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 11.7$ ，4.6 Hz, 1H), 2.44 (dq， $J = 11.8$ ，5.8 Hz, 1H), 2.15 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.87 (dd, $J = 12.5$ ，4.2 Hz, 1H), 1.45 – 1.39 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

【0654】 步驟K. (2*S*,3*R*,5*S*)-3-乙醯胺-1-苄基-*N*-(叔丁基)-2-甲基-5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-3-羧醯胺。



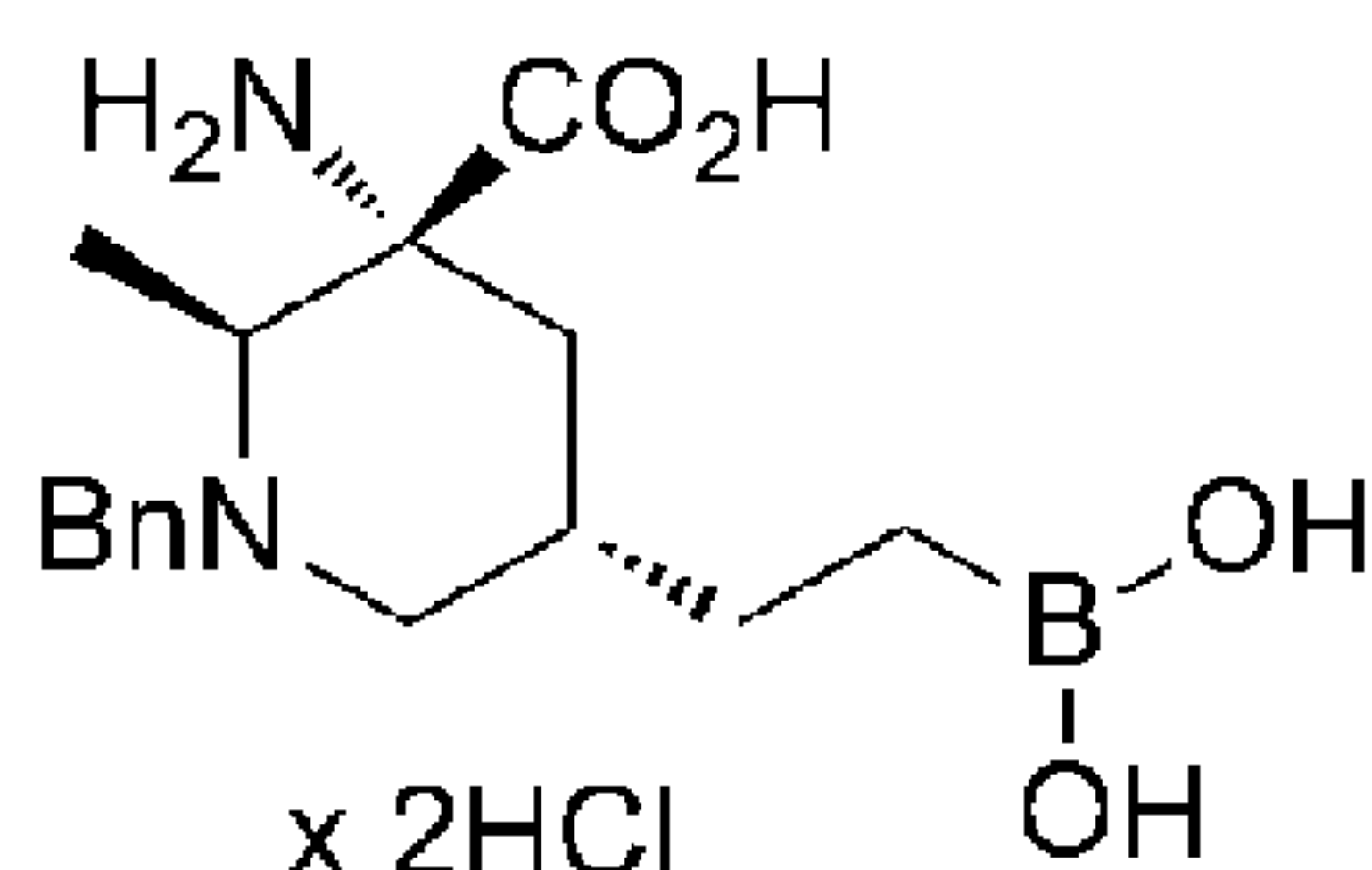
【0655】

【0656】 依據實例1步驟(G)取得標題化合物，使用(2*S*,3*R*,5*R*)-3-乙醯胺-1-苄基-*N*-(叔丁基)-2-甲基-5-乙烯基哌啶-3-羧醯胺 (395毫克，1.06毫莫耳)，1,2-雙(二苯基膦)乙烷(25毫克，0.064毫莫耳)，雙(1,5-環辛二烯)二銻(I) 二氯 (21毫克，0.032毫莫耳)，4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷(230微升，1.59毫莫耳)以及二氯甲烷(20毫升)。粗產物於矽膠凝體上以管柱層析法純化(己烷：乙酸乙酯，2:1至0:1)，

產出488毫克(92%)之相應產物，其形態為白色泡沫。ESI+MS: $m/z = 500.15 (M+1)^+$.

^1H NMR (700 MHz, 300K, 氘代氯仿) δ 8.80 (s, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 5H), 5.34 (s, 1H), 4.24 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 11.6, 4.5$ Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.83 (dd, $J = 12.4, 4.0$ Hz, 1H), 1.66 (dq, $J = 12.8, 6.7$ Hz, 1H), 1.32 (s, 12H), 1.28 – 1.22 (m, 2H), 1.19 (s, 9H), 1.18 – 1.09 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.72 – 0.65 (m, 1H), 0.61 (ddd, $J = 16.1, 9.7, 6.8$ Hz, 1H)。

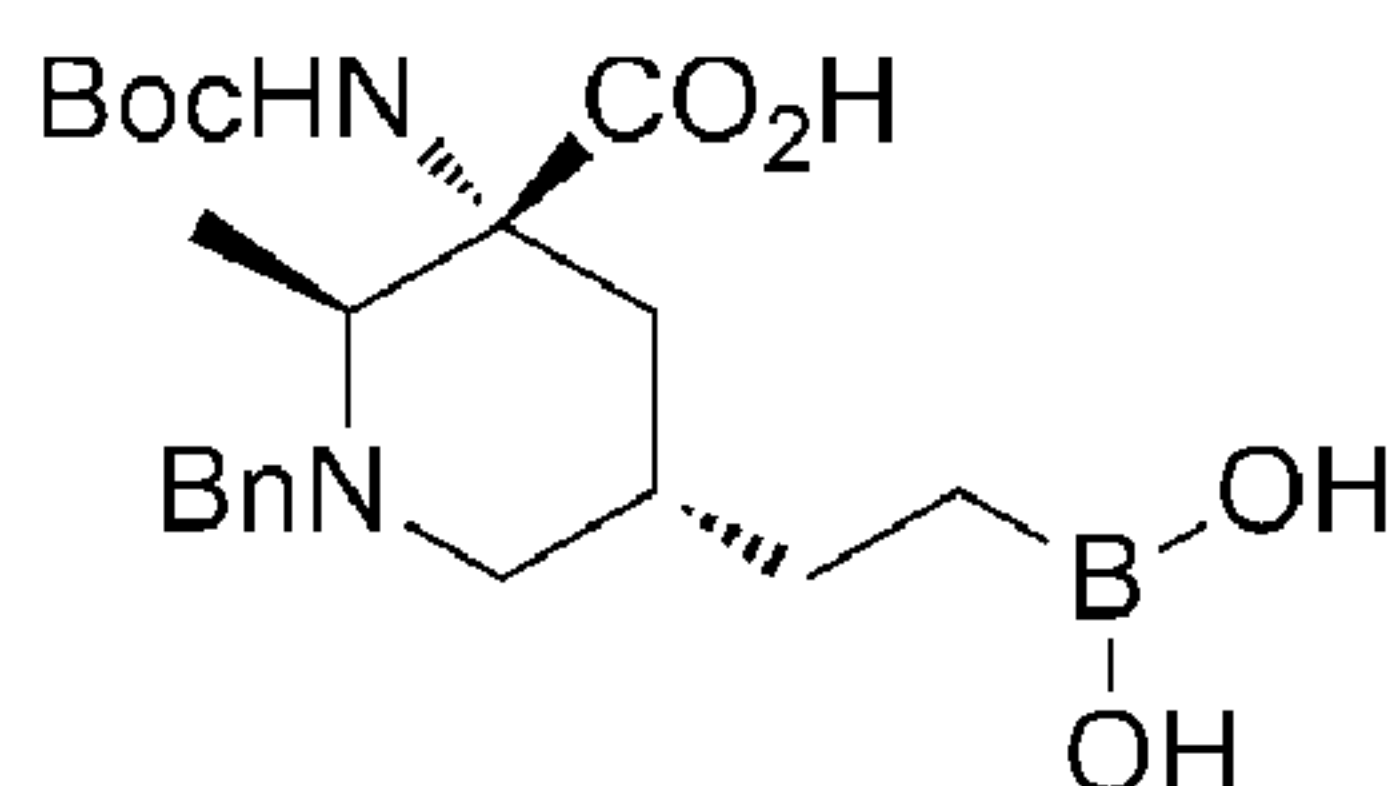
【0657】 步驟L. (2*S*,3*R*,5*S*)-3-胺基-1-苄基-5-(2-硼乙基)-2-甲基哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0658】

【0659】 依據實例1之步驟(H)取得標題化合物，使用(2*S*,3*R*,5*S*)-3-乙醯胺-1-苄基-*N*-(叔丁基)-2-甲基-5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-3-羧醯胺 (440毫克，0.88毫莫耳)及12M鹽酸_(aq) (8毫升)。取得之所需產物為淡黃色泡沫 (346毫克，100%)。ESI+MS: $m/z = 320.80 (M+1)^+$ ；ESI-MS: $m/z = 318.95 (M-1)^-$ 。 ^1H NMR (700 MHz, 300K, 重水) δ 7.58 (s, 5H), 4.53 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.86 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 12.8, 4.7$ Hz, 1H), 3.03 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 13.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.07 (tt, $J = 11.3, 5.6$ Hz, 1H), 1.78 (t, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.55 – 1.41 (m, 5H), 0.87 – 0.70 (m, 2H)。

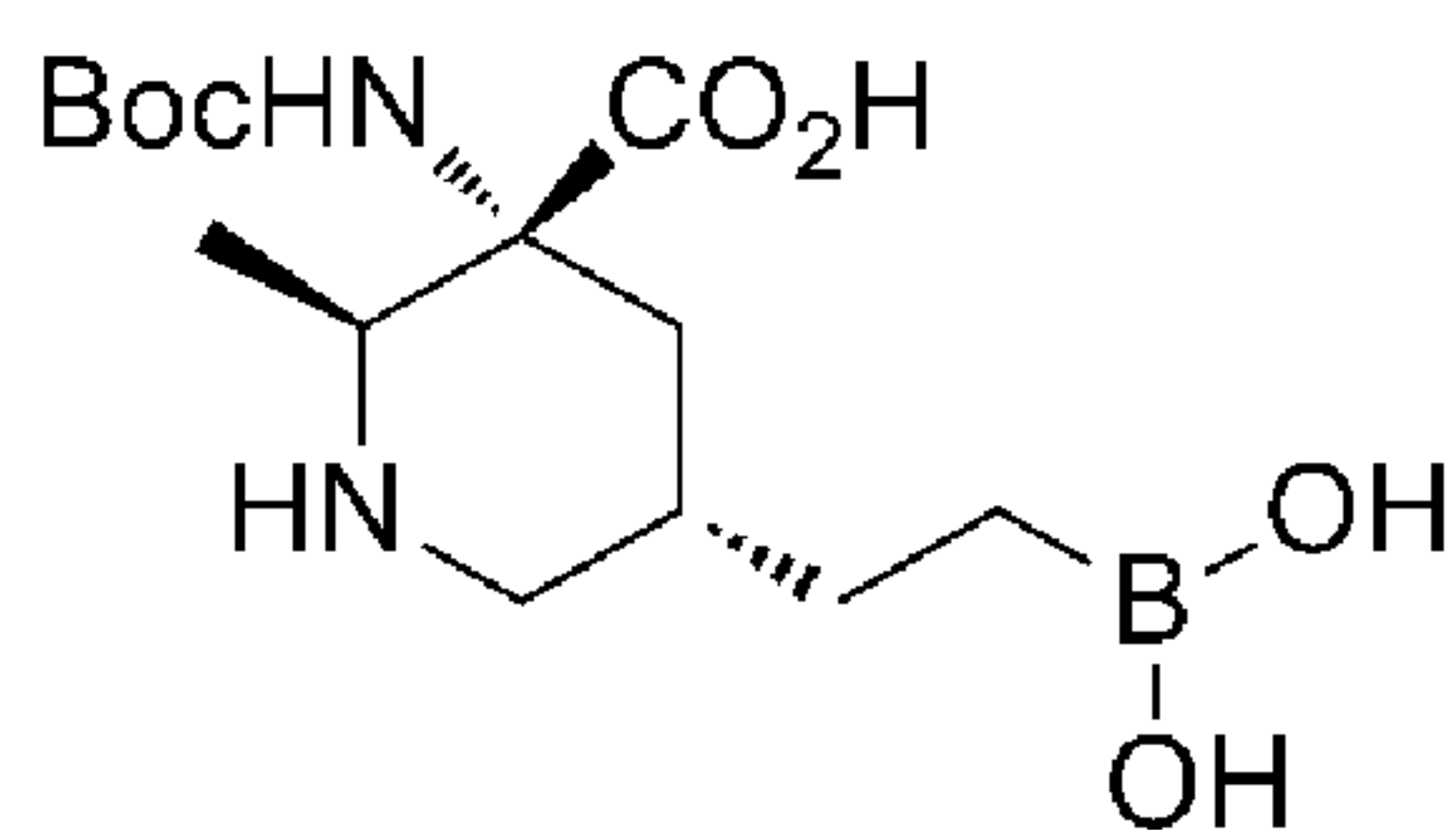
【0660】 步驟M. (2*S*,3*R*,5*S*)-1-苯甲基-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)-2-甲基哌啶-3-羧酸。



【0661】

【0662】 依據實例1之步驟(I)取得標題化合物，使用(2*S*,3*R*,5*S*)-3-胺基-1-苄基-5-(2-硼乙基)-2-甲基哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽(340毫克，0.86毫莫耳)、二叔丁基二碳酸鹽(560毫克，2.57毫莫耳)，1M NaOH_(aq) (4毫升)及丙酮(10毫升)。取得之所需產物為白色固體(360毫克，99%)。ESI+MS: $m/z = 420.95$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 419.00$ ($M-1$)⁻。 ¹H NMR (700 MHz, 全氘代甲醇) δ 7.55 – 7.46 (m, 5H), 4.48 – 4.41 (m, 1H), 4.35 – 4.27 (m, 1H), 4.17 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.87 – 3.75 (m, 1H), 3.36 – 3.28 (m, 1H), 2.98 – 2.80 (m, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 1H), 1.48 – 1.30 (m, 2H), 1.27 – 1.21 (m, 4H), 1.03 (s, 9H), 0.81 – 0.67 (m, 2H)。

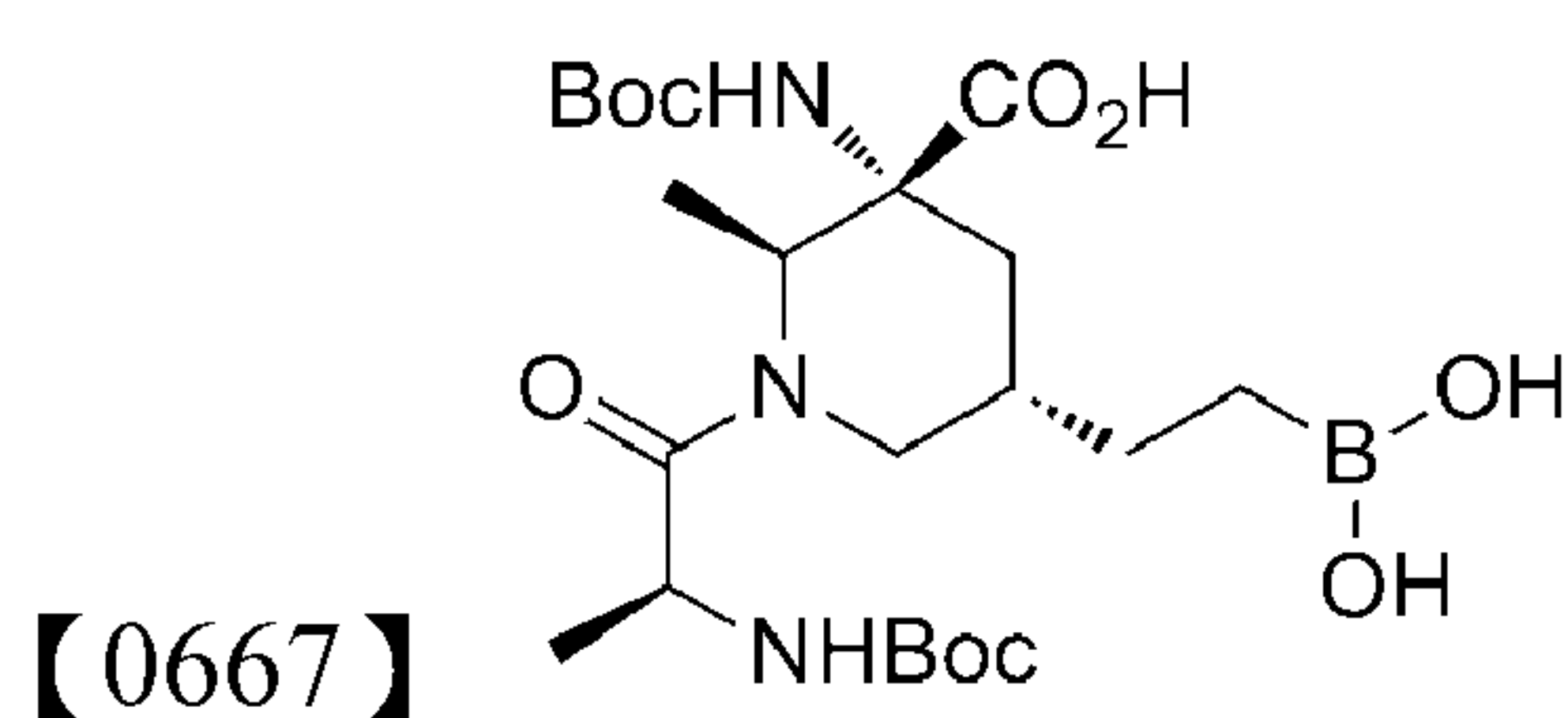
【0663】 步驟N. (2*S*,3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)-2-甲基哌啶-3-羧酸。



【0664】

【0665】 依據實例1之步驟(J)取得標題化合物，使用(2*S*,3*R*,5*S*)-1-苄基-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)-2-甲基哌啶-3-羧酸(360克，0.86毫莫耳)、20% Pd(OH)₂/C (30毫克)及MeOH (6毫升)。取得之所需產物為白色固體(282毫克，100%)。ESI+MS: $m/z = 330.85$ (M+1)⁺；ESI-MS: $m/z = 328.80$ (M-1)⁻。 ¹H NMR (700 MHz, 300K，重水) δ 4.36 (p, $J = 8.5$, 7.9 Hz, 1H), 4.10 – 4.02 (m, 1H), 3.24 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.81 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 1.95 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.55 – 1.49 (m, 1H), 1.44 – 1.39 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.22 (s, 9H), 0.91 – 0.73 (m, 2H)。

【0666】 步驟O. (2*S*,3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-丙胺鹽基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)-2-甲基哌啶-3-羧酸。



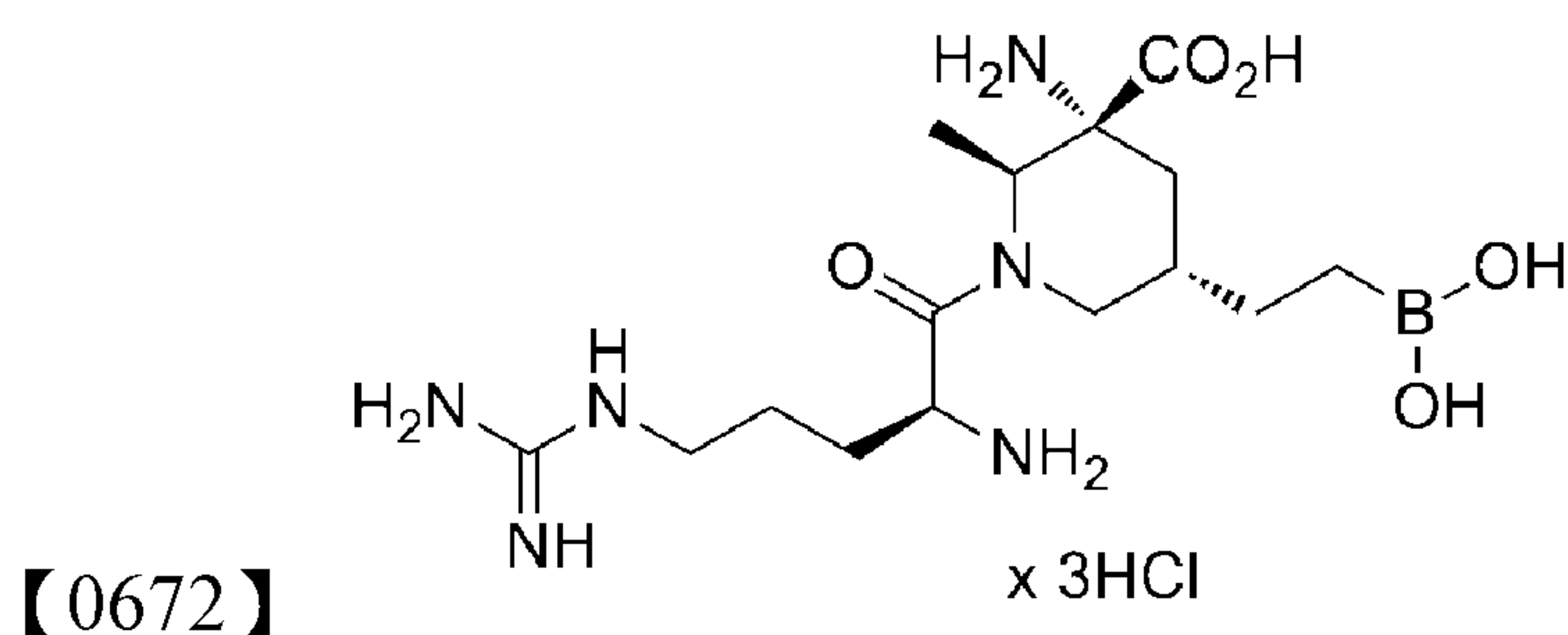
【0668】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(2*S*,3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)-2-甲基哌啶-3-羧酸(183毫克，0.55毫莫耳)、Boc-*L*-Ala-OSu (206克，0.72毫莫耳)及DMF (2.5毫升)。以管柱層析法在矽膠凝體上純化粗產物，使用CHCl₃/MeOH (80:1至2:1)，產出181毫克(65%)之相應產物，其形態為白色固體。ESI+MS: $m/z = 501.95$ (M+1)⁺；ESI-MS: $m/z = 500.00$ (M-1)⁻。 ¹H NMR (700 MHz, 全氘代甲醇) δ 5.61 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.14 – 5.02 (m, 1H), 4.46 – 4.37 (m, 1H), 3.71 – 3.65 (m, 1H), 2.74 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.18 –

2.12 (m, 1H), 2.06 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.41 – 1.25 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.83 – 0.74 (m, 2H)。

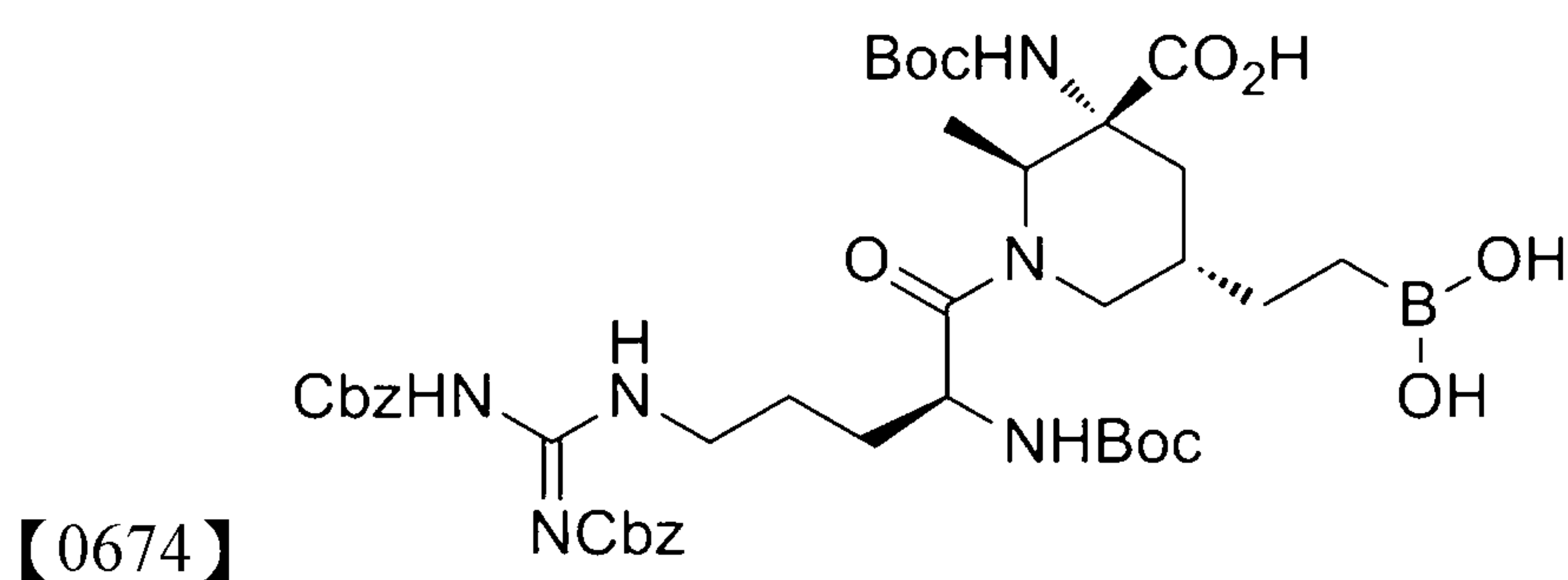
【0669】 步驟 P. (2*S*,3*R*,5*S*)-1-(*L*-丙胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)-2-甲基哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

【0670】 依據實例1之步驟(L)取得標題化合物，使用(2*S*,3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-1-((叔丁氧羰基)-*L*-丙胺醯基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)-2-甲基哌啶-3-羧酸(88毫克，0.18毫莫耳)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(6毫升)。粗產物經製備HPLC (0.1 - 1%乙腈之水溶液)純化，產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾) 35.3毫克(54%)之相應產物，其形態為白色固體(9：1 旋轉異構物混合物之D₂O溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 301.85$ ($M+1$)⁺. ¹H NMR (700 MHz, 重水) δ 5.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 0.9H), 4.44 (q, $J = 7.0$ Hz, 0.9H), 4.39 (dq, $J = 14.1$, 7.0 Hz, 0.1H), 4.33 (dd, $J = 13.8$, 4.7 Hz, 0.1H), 3.58 (dd, $J = 14.0$, 4.6 Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 14.1$, 12.2 Hz, 0.9H), 2.55 – 2.45 (m, 0.1H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 1.96 (dt, $J = 11.8$, 5.5 Hz, 0.9H), 1.91 – 1.84 (m, 0.1H), 1.56 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.52 – 1.40 (m, 4H), 1.38 – 1.31 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.85 – 0.72 (m, 2H)。

【0671】 實例31. (2*S*,3*R*,5*S*)-1-(*L*-精胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)-2-甲基哌啶-3-羧酸三鹽酸鹽。

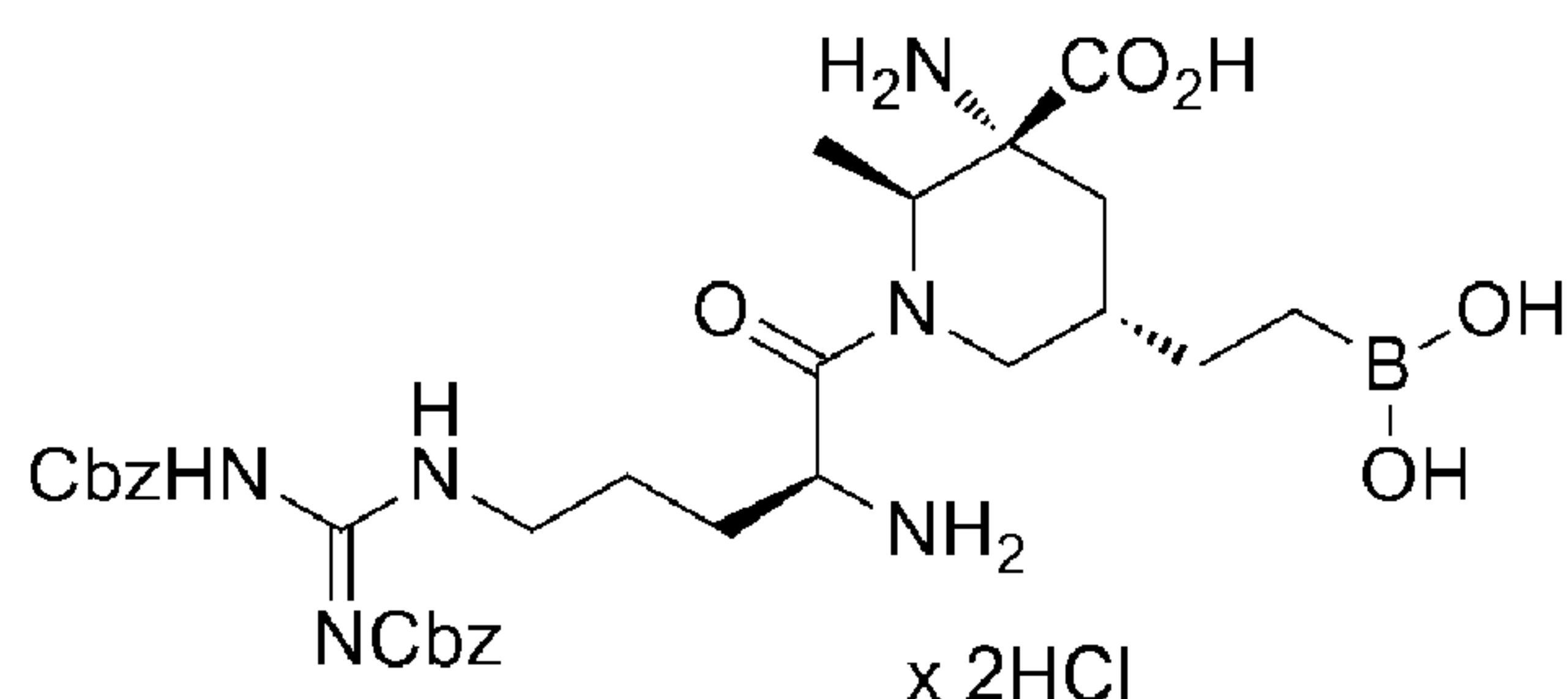


【0673】 步驟A. (2*S*,3*R*,5*S*)-1-(*N*^ω,*N*^{ω'}-雙((羧基)胺基)-*N*2-(叔丁氧羰基)-左旋精胺酸基)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)-2-甲基哌啶-3-羧酸。



【0675】 依據實例1之步驟(K)取得標題化合物，使用(2*S*,3*R*,5*S*)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)-2-甲基哌啶-3-羧酸(100毫克，0.30毫莫耳)、Boc-*L*-Arg(Cbz)₂-OSu (252毫克，0.39毫莫耳)及DMF (2毫升)。粗產物於矽膠凝體上以管柱層析法使用CHCl₃/MeOH (80:1至6:1)純化，產出75毫克(27%)之相應產物，其形態為白色固體。ESI+MS: *m/z* = 855.15 (*M*+1)⁺；ESI-MS: *m/z* = 853.20 (*M*-1)⁻。
¹H NMR (700 MHz, 300K，全氘代甲醇) δ 7.50 – 7.19 (m, 10H), 5.35 – 5.18 (m, 2H), 5.15 – 5.03 (m, 2H), 4.46 – 4.35 (m, 1H), 4.13 – 3.86 (m, 2H), 3.66 – 3.54 (m, 1H), 1.84 – 1.55 (m, 5H), 1.51 – 1.37 (m, 19H), 1.36 – 1.25 (m, 5H), 1.22 – 1.15 (m, 2H), 1.02 – 0.97 (m, 1H), 0.96 – 0.85 (m, 2H)。

【0676】 步驟B. (2*S*,3*R*,5*S*)-3-胺基-1-((*E*)- N^{ω} , $N^{\omega'}$ -雙((苄氧基)羰基)-左旋精胺酸基)-5-(2-硼乙基)-2-甲基哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0677】

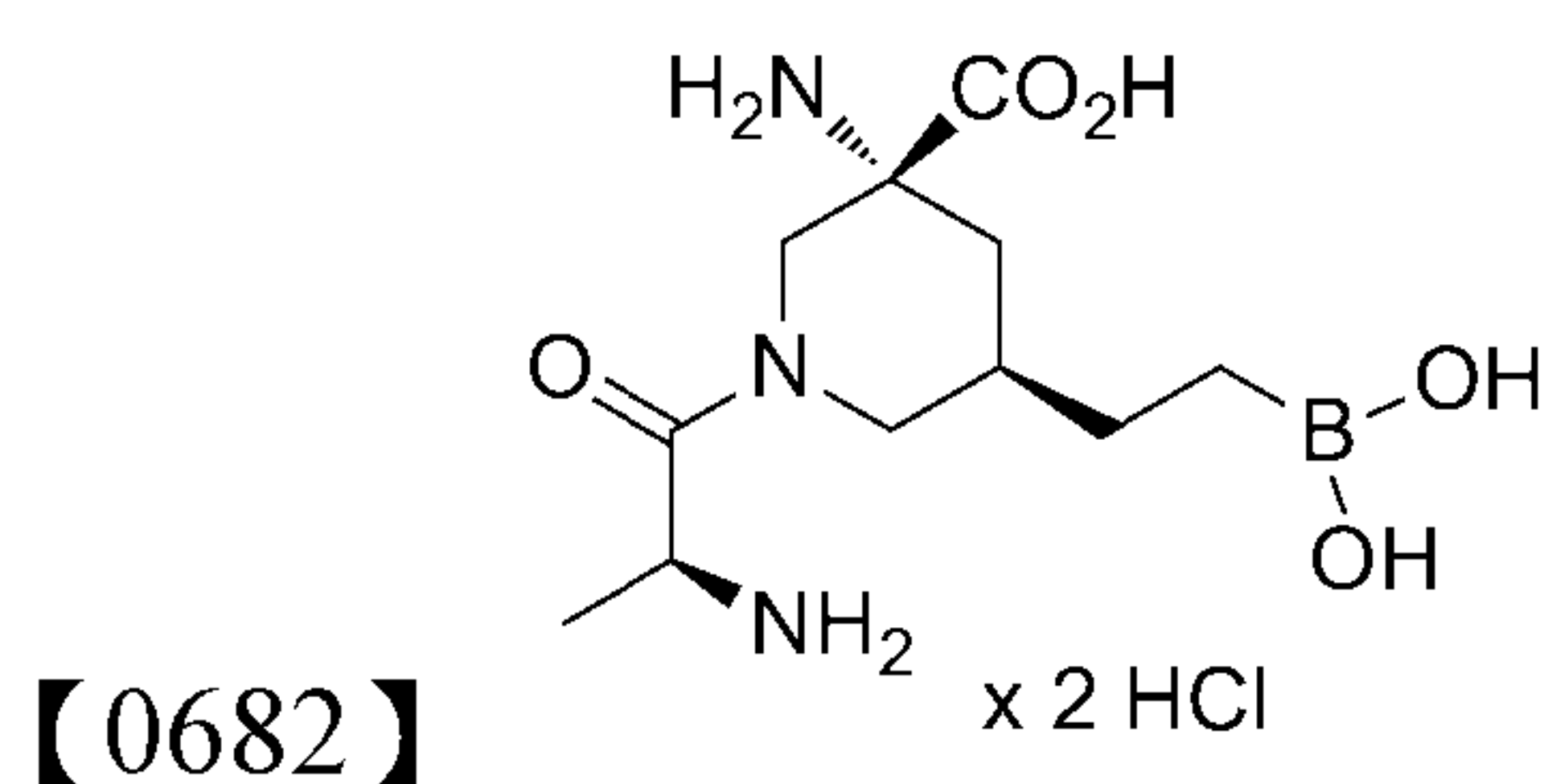
【0678】 依據實例1取得標題化合物步驟(L)，使用(2*S*,3*R*,5*S*)-1-(N^{ω} , $N^{\omega'}$ -雙((苄氧基)羰基)-*N*2-(叔丁氧羰基)-左旋精胺酸基)-5-(2-硼乙基)-3-((叔丁氧羰基)胺基)-2-甲基哌啶-3-羧酸(75毫克，0.09毫莫耳)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(5毫升)。取得之所需產物為淡黃色泡沫 (63毫克，100%)。ESI+MS: $m/z = 655.25 (M+1)^+$. $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, 300K，全氘代甲醇) δ 7.53 – 7.25 (m, 10H), 5.41 – 5.11 (m, 5H), 4.11 (dq, $J = 14.5$, 7.2 Hz, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 3.66 – 3.55 (m, 1H), 2.28 (dd, $J = 13.0$, 4.8 Hz, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 2H), 1.59 – 1.14 (m, 7H), 0.97 – 0.72 (m, 3H)。

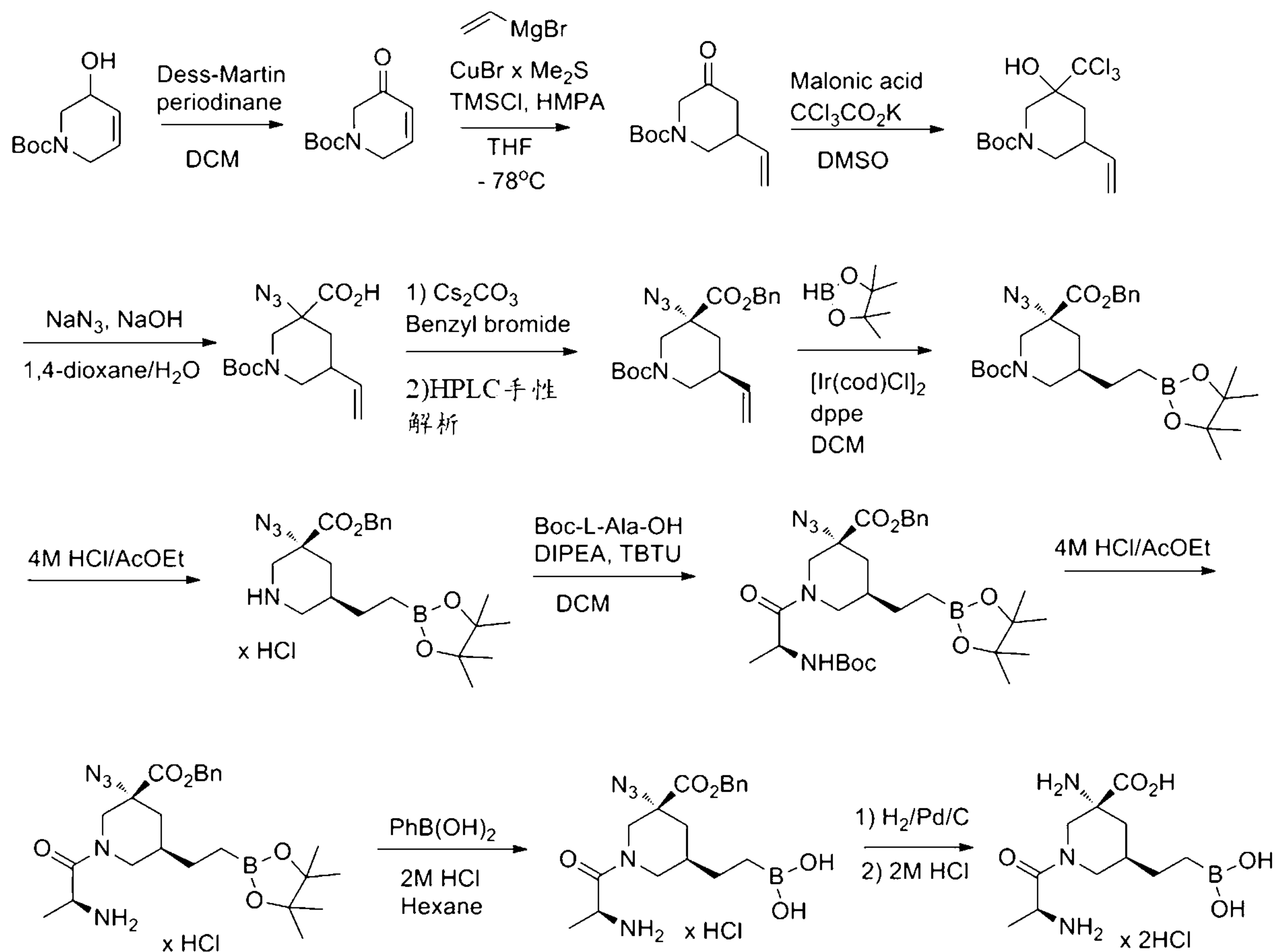
【0679】 步驟 C. (2*S*,3*R*,5*S*)-1-(左旋精胺酸基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)-2-甲基哌啶-3-羧酸三鹽酸鹽。

【0680】 將(2*S*,3*R*,5*S*)-3-胺基-1-((*E*)- N^{ω} , $N^{\omega'}$ -雙((苄氧基)羰基)-左旋精胺酸基)-5-(2-硼乙基)-2-甲基哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽(63毫克，0.09毫莫耳)溶解於2毫升之MeOH中，並灌入氬氣。繼而加入3毫克之Pd/C (濕性，10%)，並將結果之混合

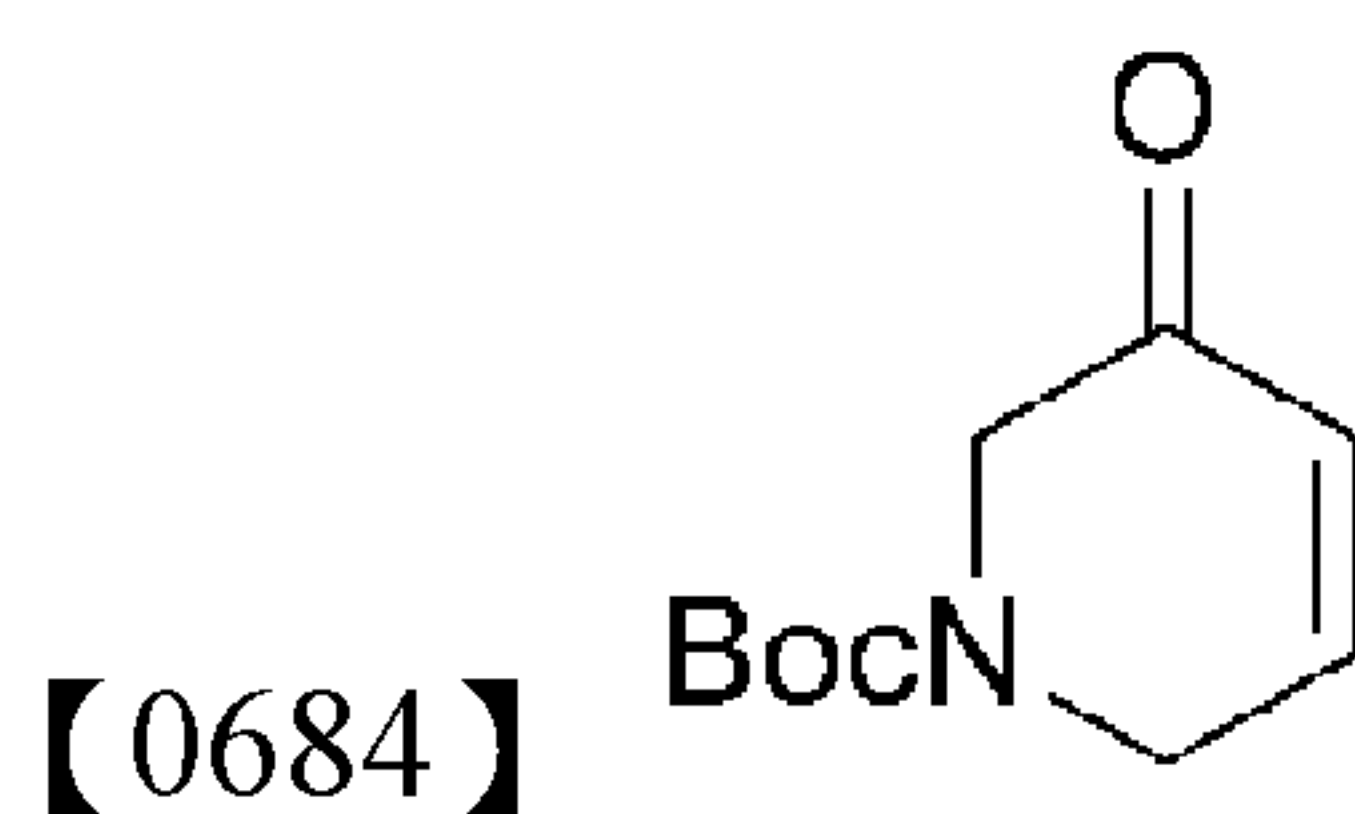
物於氫氣(氣囊)中攪拌過夜。之後以矽鈣石板過濾反應混合物，並進行濃縮。粗產物經製備HPLC (0.1 -1%乙腈之水溶液)純化，產出(經以2M鹽酸酸化後凍乾) 13.6毫克(32%)之相應產物，其形態為白色固體(9：1 旋轉異構物混合物之D₂O溶液，室溫，基於NMR)。ESI+MS: $m/z = 387.00$ ($M+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 384.90$ ($M-1$)⁻。 ¹H NMR (700 MHz, 300K，重水) δ 5.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 0.9H), 4.63 (t, $J = 6.0$ Hz, 0.9H), 4.55 (t, $J = 5.1$ Hz, 0.1H), 4.51 (dd, $J = 6.7$ ，5.3 Hz, 0.1H), 4.42 (dd, $J = 13.8$ ，4.7 Hz, 0.1H), 3.70 (dd, $J = 14.0$ ，4.6 Hz, 0.9H), 3.38 – 3.18 (m, 2H), 3.08 (dd, $J = 13.9$ ，11.8 Hz, 0.9H), 2.67 – 2.55 (m, 0.1H), 2.34 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.17 – 1.85 (m, 3H), 1.82 – 1.60 (m, 3.1H), 1.54 (ddt, $J = 13.0$ ，10.3，6.4 Hz, 0.9H), 1.49 – 1.40 (m, 1H), 1.35 (dd, $J = 7.2$ ，1.2 Hz, 3H), 0.97 – 0.74 (m, 2H)。

【0681】 實例32. (3*R*,5*R*)-1-(*L*-丙胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。





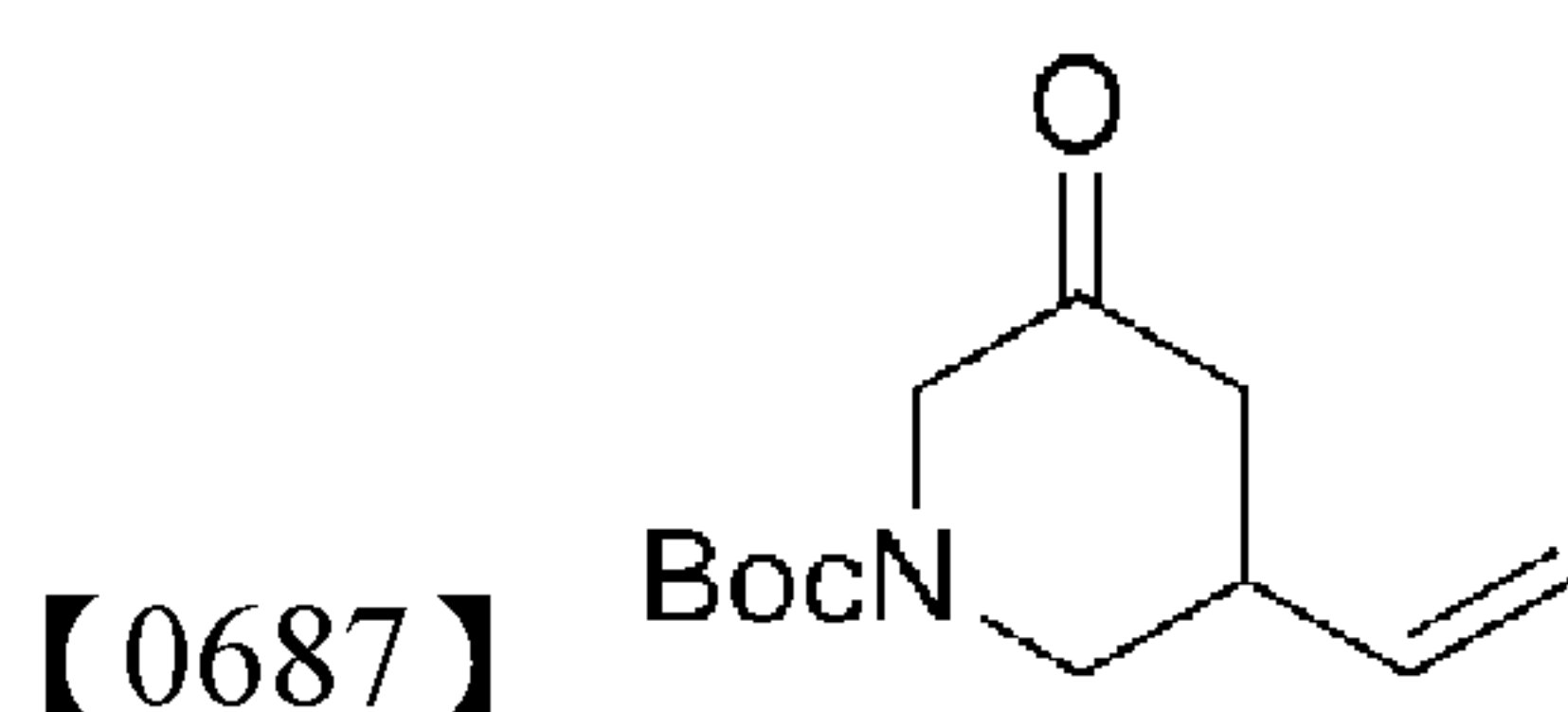
【0683】 步驟A. 叔丁基3-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯。



【0685】 於叔丁基3-羥基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯(10克，50.19毫莫耳)與二氯甲烷(200毫升)之溶液中加入戴斯馬汀過碘烷(25.55克，60.2毫莫耳)。攪拌1.5小時後，將額外量之戴斯馬汀過碘烷(2.50克，12.54毫莫耳)連同二氯甲烷(50毫升)加入。將反應混合物繼續攪拌1.5小時；繼而加入750毫升之己烷，再繼續攪拌10分鐘。將沉澱之固體濾除。濾出液經濃縮後以乾淨之己烷(500毫升)處理，過濾後在真空中濃縮產出10.01克(100%)之叔丁基3-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧

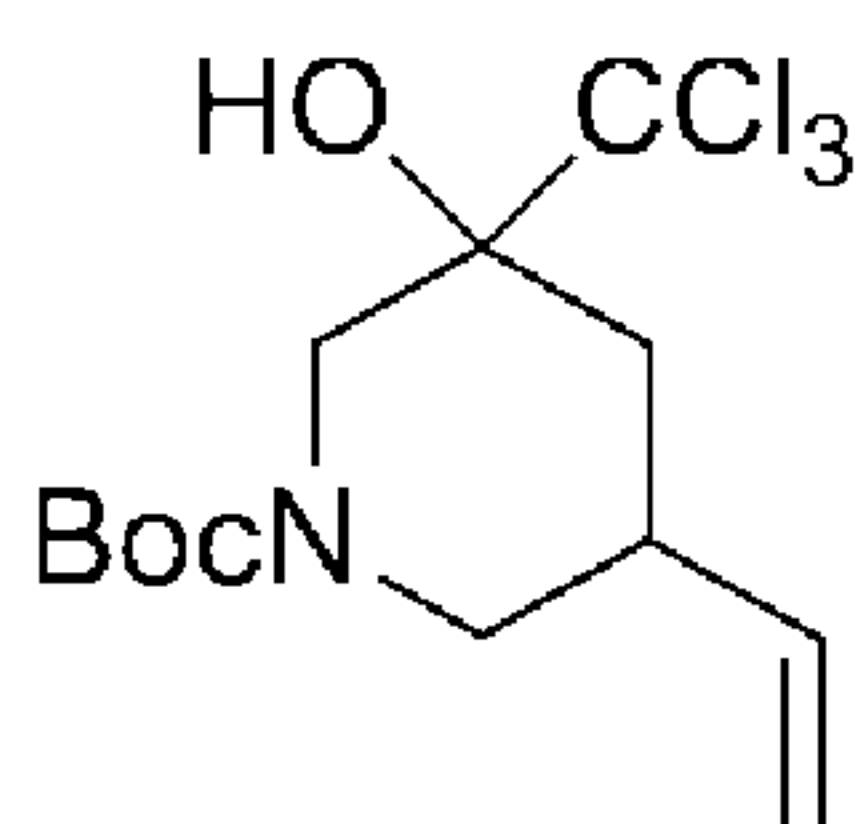
酸酯，其形態為橙色固體。ESI+MS: $m/z = 142.20$ ($M - 56 + 1$)⁺. ¹H NMR (700 MHz, 300 K, DMSO-*d*₆) δ 7.22 (bs, 1H), 6.10 (dt, $J = 10.3$, 2.3 Hz, 1H), 4.18 (bs, 1H), 4.01 (bs, 1H), 1.42 (s, 9H)。

【0686】 步驟B. 叔丁基3-側氧基-5-乙炔基吡啶-1-羧酸酯。



【0688】 在燒瓶中放入CuBr x Me₂S複合物(0.78克，3.8毫莫耳)及乾性THF (125毫升)，於-78 oC之氬氣環境中加入 HMPA (17.60毫升，101.40毫莫耳)及乙炔基溴化鎂在THF中之1M溶液 (88.72 毫升，88.72 毫莫耳)。攪拌反應混合物15分鐘，而後於30分鐘期間滴加叔丁基3-側氧基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯(5克，25.35毫莫耳)與三甲基氯矽烷 (16.08毫升，126.75毫莫耳)之 THF (75毫升)溶液。於-78 oC攪拌反應混合物2小時，繼而於室溫中攪拌過夜。反應完成後，加入60毫升之飽和NH₄Cl水溶液，並將各層分離。以NH₄Cl (3 x 30毫升)清洗有機層。以H₂O (100毫升)稀釋水層，並以乙酸乙酯(2 x 40毫升)清洗。以濃鹽水 (20毫升)清洗結合之有機層，經MgSO₄乾燥後在真空中濃縮。使用己烷/乙酸乙酯(1:0至1:4)為洗提液，將粗產物以矽膠凝體管柱層析法純化。取得之所需產物為無色油狀物。產量：4.23克(74 %)。ESI+MS: $m/z = 170.15$ ($M - 56 + 1$)⁺. ¹H NMR (700 MHz, 300 K, 氘代氯仿) δ 5.77 (ddd, $J = 17.0$, 10.5, 6.3 Hz, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 2H), 4.09 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 4.05 – 3.72 (m, 2H), 3.21 (bs, 1H), 2.78 – 2.71 (m, 1H), 2.61 (dd, $J = 16.3$, 4.7 Hz, 1H), 2.37 (dd, $J = 16.2$, 10.0 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H)。

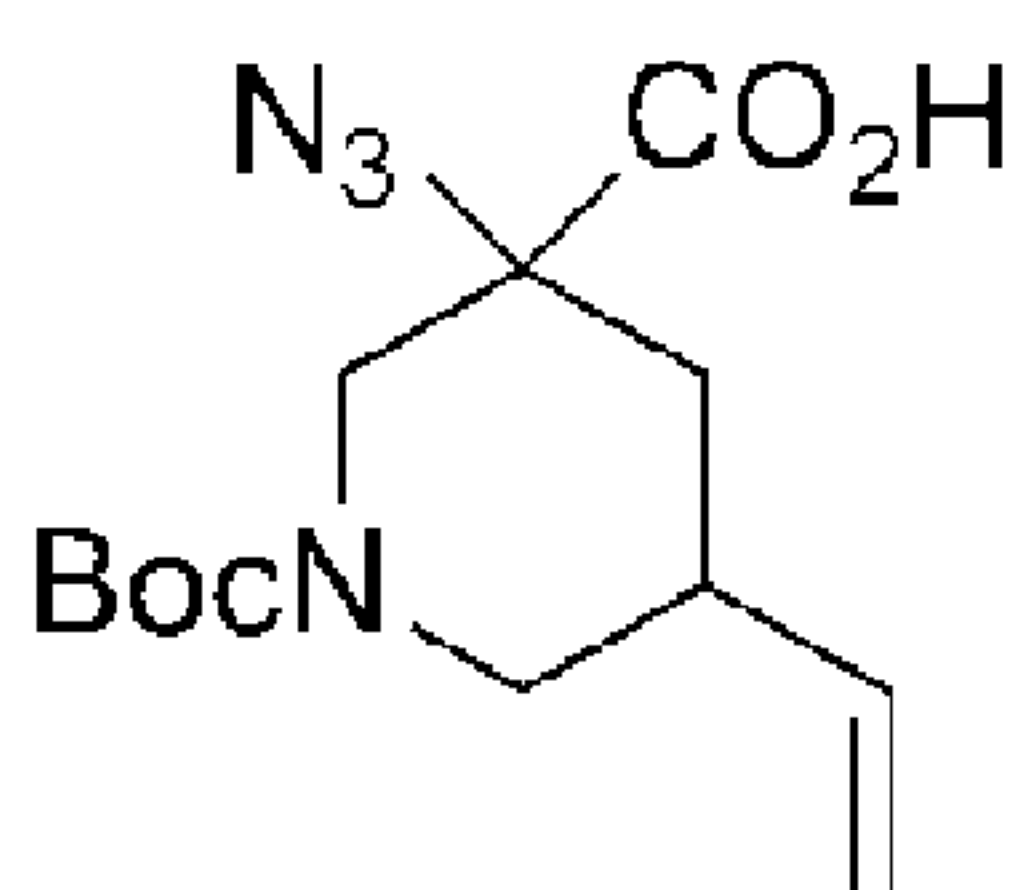
【0689】 步驟C. 叔丁基3-羥基-3-(三氯甲基)-5-乙基哌啶-1-羧酸酯。



【0690】

【0691】 於裝有叔丁基3-側氧基-5-乙基哌啶-1-羧酸酯(406毫克，1.80莫耳)之燒瓶中加入丙二酸(187毫克，1.80莫耳)。在室溫中反應過夜。爾後於反應混合物中倒入乙酸乙酯(50毫升)、H₂O (2毫升)並以濃鹽水(3 x 10毫升)清洗。含有產物之有機溶液經MgSO₄乾燥，過濾後在真空中濃縮。採用矽膠凝體管柱層析法純化產物，始於100% 正己烷，終於乙酸乙酯/正己烷，1:4。取得之產物為四種立體異構物之混合物(其中兩種為非鏡像異構物，兩種為鏡像異構物)。以LCMS判定兩組非鏡像異構物之鏡像異構混合物間關聯性(主要70%，較低停留時間 C18-管柱及微量30%，較高停留時間 C18-管柱)。取得叔丁基-3-羥基-3-(三氯甲基)-5-乙基哌啶-1-羧酸酯(279毫克，45%)，其型態為無色油體。波峰 1 (70%) ESI+MS: m/z =244.05 (M+1-Boc)⁺ 及波峰 2 (30%) ESI+MS: m/z =244.00 (M+1-Boc)⁺。

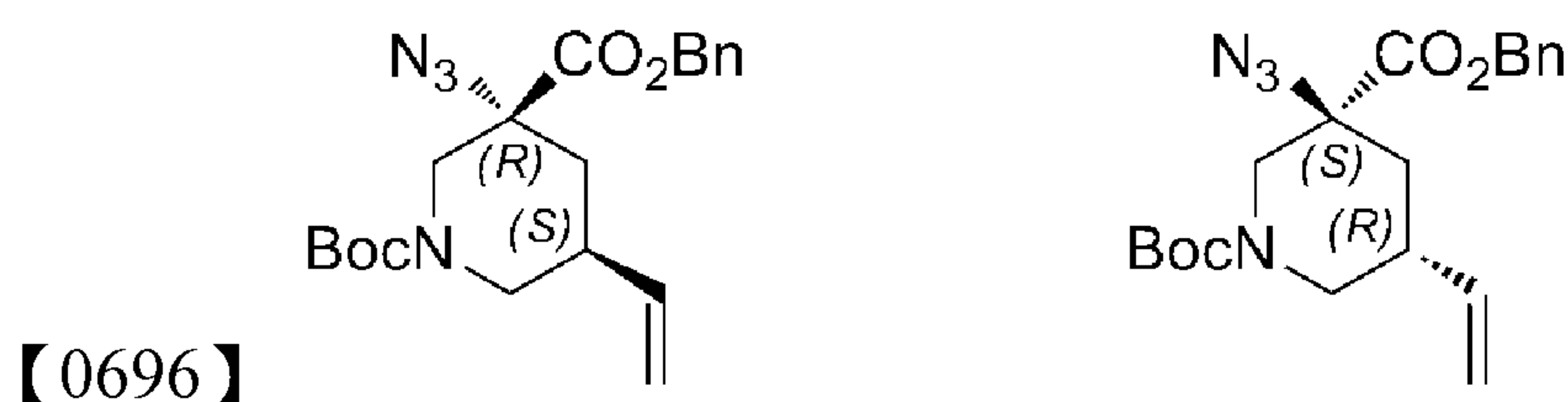
【0692】 步驟D. 3-疊氮-1-(叔丁氧羰基)-5-乙基哌啶-3-羧酸。



【0693】

【0694】 在裝有叔丁基-3-羥基-3-(三氯甲基)-5-乙炔基哌啶-1-羧酸酯(270毫克，0.78莫耳)之燒瓶中，倒入1,4-二噁烷，以及NaN₃ (254毫克，3.91莫耳)與NaOH (157毫克，3.91莫耳)之H₂O (5毫升)溶液。反應完成後，使1,4-二噁烷揮發，將反應以飽和 NH₄Cl淬火，並以二氯甲烷(3 x 10毫升)提取出污染物。在配備有隔膜之燒瓶中將水層酸化，繼而使用裝有4M NaOH之燒瓶，在真空中去氣。以二氯甲烷(5 x 30毫升)萃取產物。將結合之有機層以濃鹽水清洗，經MgSO₄乾燥，過濾後在真空中濃縮。取得淺黃色黃色油狀產物，3-疊氮-1-(叔丁氧羰基)-5-乙炔基哌啶-3-羧酸(179毫克，77%)。ESI-MS: m/z =295.10 (M-1)⁻。

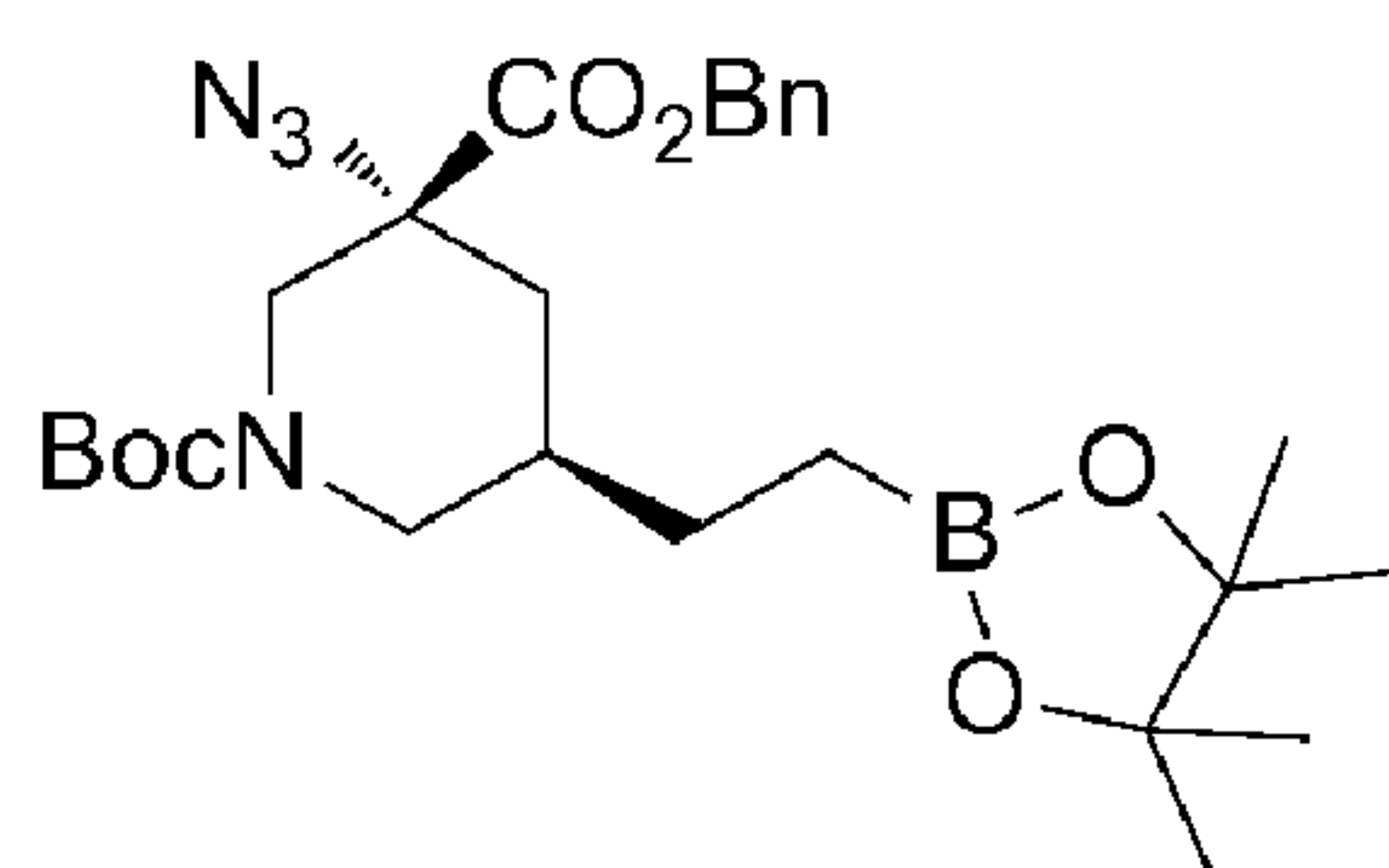
【0695】 步驟E. 3-苯甲基1-(叔丁基) (3*R*,5*S*)-3-疊氮-5-乙炔基哌啶-1,3-二羧酸酯and 3-苄基1-(叔丁基) (3*S*,5*R*)-3-疊氮-5-乙炔基哌啶-1,3-二羧酸酯。



【0697】 於裝有3-疊氮-1-(叔丁氧羰基)-5-乙炔基哌啶-3-羧酸(265毫克，0.89毫莫耳)之燒瓶中加入CH₃CN (4毫升)、Cs₂CO₃ (157毫克，1.79毫莫耳)及溴化苄(117微升，0.98毫莫耳)。於室溫中攪拌過夜，進行反應。產物之純化係採用矽膠凝體管柱層析法，自100%正己烷始，以乙酸乙酯/正己烷1:4終。此時以矽膠凝體管柱層析法將兩組非鏡像異構物之鏡像異構混合物分離。主要非鏡像異構物(140毫克)分離為其鏡像異構物，所述分離採用手性製備HPLC方法(LumiSep Chiralcel AD 管柱)，以2-丙醇與正己烷(等強度，1%)為洗提液，加上ELSD 偵測。

3-苄基1-(叔丁基) (3*R*,5*S*)-3-疊氮-5-乙烯基哌啶-1,3-二羧酸酯在製備HPLC上之停留時間為17.3至20.1分鐘。3-苄基1-(叔丁基) (3*S*,5*R*)-3-疊氮-5-乙烯基哌啶-1,3-二羧酸酯在製備HPLC上之停留時間為 22.5至28.3分鐘。以手性分析HPLC 方法判定兩種鏡像異構物之鏡像異構物過剩率，使用RegisPack (5微米，4.6 x 250毫米)管柱進行ELSD偵測，以2% 2-丙醇之正己烷溶液為洗提液，洗提15分鐘。第一鏡像異構物3-苄基1-(叔丁基) (3*R*,5*S*)-3-疊氮-5-乙烯基哌啶-1,3-二羧酸酯(26毫克，19%，無色油狀物)之停留時間為8.1分鐘，第二所需鏡像異構物3-苄基1-(叔丁基) (3*S*,5*R*)-3-疊氮-5-乙烯基哌啶-1,3-二羧酸酯(31毫克，22%，無色油狀物)為 9.2分鐘，鏡像異構物過剩率各為約98%。ESI+MS: $m/z = 409.20 (M+23)^+$. $^1\text{H NMR}$ (700 MHz，300 K，氘代氯仿) δ 7.41 – 7.32 (m, 5H), 5.64 (ddd, $J = 17.1$ ，10.5，6.3 Hz, 1H), 5.13 – 5.03 (s, 2H), 5.09 (dd, $J = 22.1$, 13.9 Hz, 2H), 4.45 – 4.23 (m, 2H), 3.12 – 2.91 (m, 1H), 2.55 – 2.32 (m, 2H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.68 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.48 (s, 9H)。

【0698】 步驟F. 3-苯甲基1-(叔丁基) (3*R*,5*R*)-3-疊氮-5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-1,3-二羧酸酯。

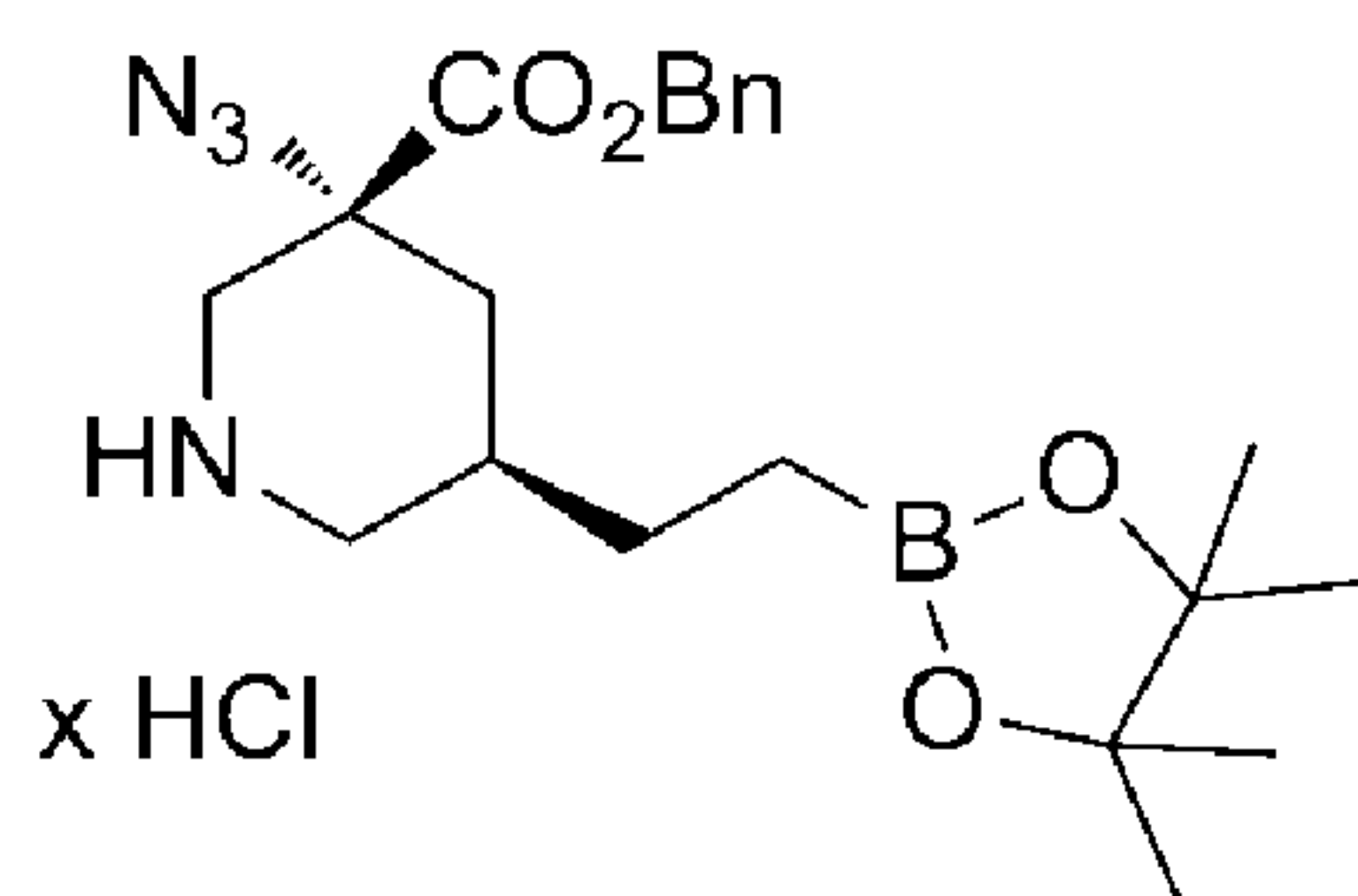


【0699】

【0700】 於1,2-雙(二苯基膦)乙烷(1.60毫克，0.004毫莫耳)與雙(1,5-環辛二烯)二銻(I)二氯 (1.30毫克，0.002毫莫耳)在二氯甲烷(0.5毫升)內之混合物中灌入

氫氣(氣泡)。隨後，將以4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷(15微升，0.097毫莫耳)與3-苄基1-(叔丁基) (3*R*,5*S*)-3-疊氮-5-乙炔基哌啶-1,3-二羧酸酯(25毫克，0.065毫莫耳)加入0.5毫升之乾性二氯甲烷之另製溶液室溫下加入上述混合物。將結果之混合物於室溫中攪拌過夜。之後將反應混合物以二氯甲烷(10毫升)稀釋，並以 5% NaHCO₃ (1x 10毫升)及濃鹽水(1x 10毫升)清洗。有機層經MgSO₄乾燥，過濾後在真空中濃縮。粗產物於矽膠凝體上以管柱層析法使用己烷/乙酸乙酯(50:1至10:1)純化，產出25毫克(75%)之相應產物，其形態為無色油狀物。ESI+MS: $m/z = 415.25$ ($M-100+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 559.25$ ($M+45$)⁻。¹H NMR (700 MHz，300 K，氘代氯仿) δ 7.41–7.30 (m, 5H), 5.23 (br s, 2H), 4.41–4.06 (m, 2H), 2.99 (d, $J = 81.2$ Hz, 1H), 2.17 (br s, 1H), 2.06 (br s, 1H), 1.71 (br s, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.27 (br s, 3H), 1.23 (s, 12H), 0.78 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H)。

【0701】 步驟G. 苯甲基(3*R*,5*R*)-3-疊氮-5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-3-羧酸酯鹽酸鹽。

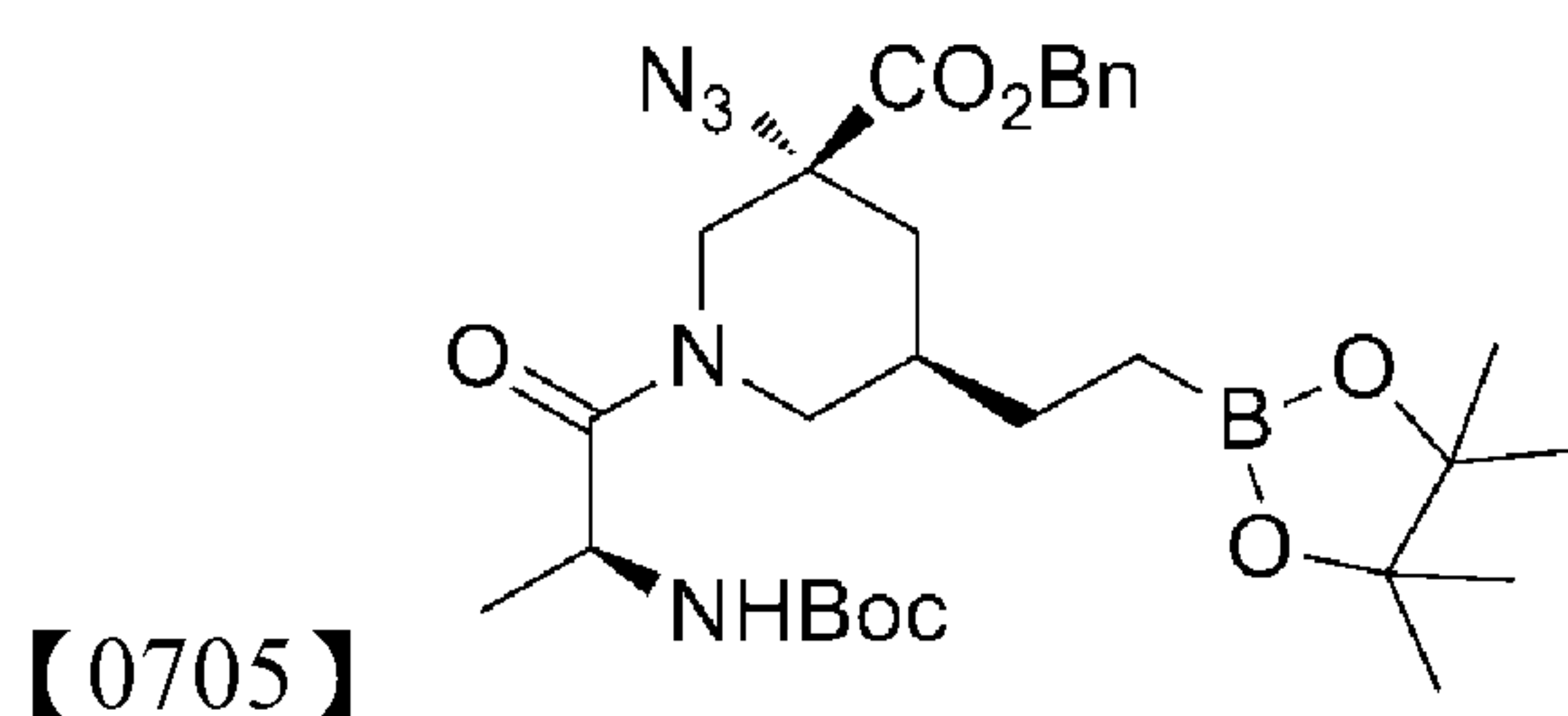


【0702】

【0703】 於3-苄基1-(叔丁基) (3*R*,5*R*)-3-疊氮-5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-1,3-二羧酸酯(25毫克，0.047毫莫耳)之乙酸乙酯(1毫升)溶液中加入4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(1毫升)，並將結果之混合物於室溫中攪拌1小時。繼而將反應混合物於減壓下濃縮產出22毫克(99%)之相應產物，其形態為無

色油狀物。ESI+MS: $m/z = 415.20 (M+1)^+$. $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, 300 K, 氘代氯仿) δ 7.44 – 7.32 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 5.27 – 5.21 (m, 2H), 3.54 – 5.49 (m, 1H), 3.38 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.44 (br s, 1H), 2.32 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.17 (br s, 1H), 1.40 – 1.25 (m, 3H), 1.24 (s, 12H), 0.88 – 0.75 (m, 2H)。

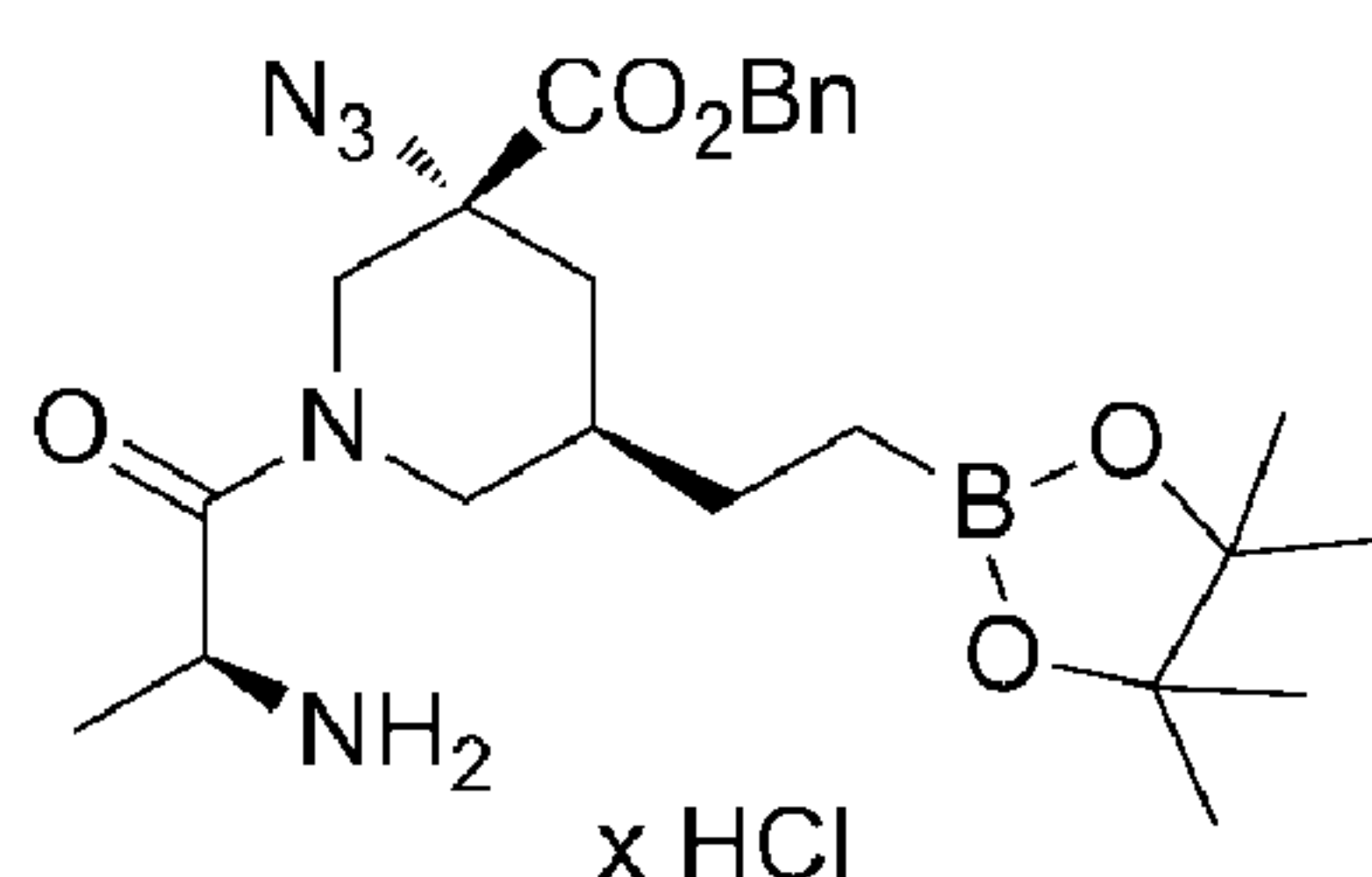
【0704】 步驟H. 苄基(3*R*,5*R*)-3-疊氮-1-((叔丁氧羰基)-*L*-丙胺鹽基)-5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-3-羧酸酯。



【0706】 於苄基(3*R*,5*R*)-3-疊氮-5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-3-羧酸酯鹽酸鹽(22毫克, 0.048毫莫耳)之二氯甲烷(0.8毫升)溶液中加入*N,N*-二異丙基乙基胺(21微升, 0.12毫莫耳)及Boc-*L*-Ala-OH (9.1毫克, 0.048毫莫耳)。繼而於反應混合物中加入TBTU (17毫克, 0.053毫莫耳), 並於室溫中攪拌過夜。以1M鹽酸(1x 2毫升)、1M NaOH (1x 2毫升)及濃鹽水 (1x 2毫升)清洗反應物。有機層經MgSO₄乾燥, 過濾後在真空中濃縮。粗產物於矽膠凝體上以管柱層析法純化使用己烷/乙酸乙酯(10:1至3:1), 產出10毫克(36%)之相應產物, 其形態為無色油狀物。ESI+MS: $m/z = 586.35 (M+1)^+$; $608.35 (M+23)^+$. (5 : 2 旋轉異構物混合物之CDCl₃溶液, 室溫, 基於NMR)。 $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, 300 K, 氘代氯仿) δ 7.42 – 7.32 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 5.58 (dd, $J = 50.1, 7.8$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.83 (d, $J = 14.0$ Hz, 0.7H), 4.71 – 4.56 (m, 1.3H), 3.91 (d, $J = 13.8$ Hz, 0.7H), 3.75 (d,

$J = 14.3$ Hz, 0.3H), 3.31 (d, $J = 14.1$ Hz, 0.3H), 2.85 (d, $J = 13.9$ Hz, 0.7H), 2.64 (dd, $J = 13.7$, 11.8 Hz, 0.7H), 2.35 – 2.29 (m, 0.3H), 2.16 – 2.11 (m, 1H), 1.84 – 1.68 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.24 (s, 2H), 1.23 (s, 12H), 0.81 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H)。

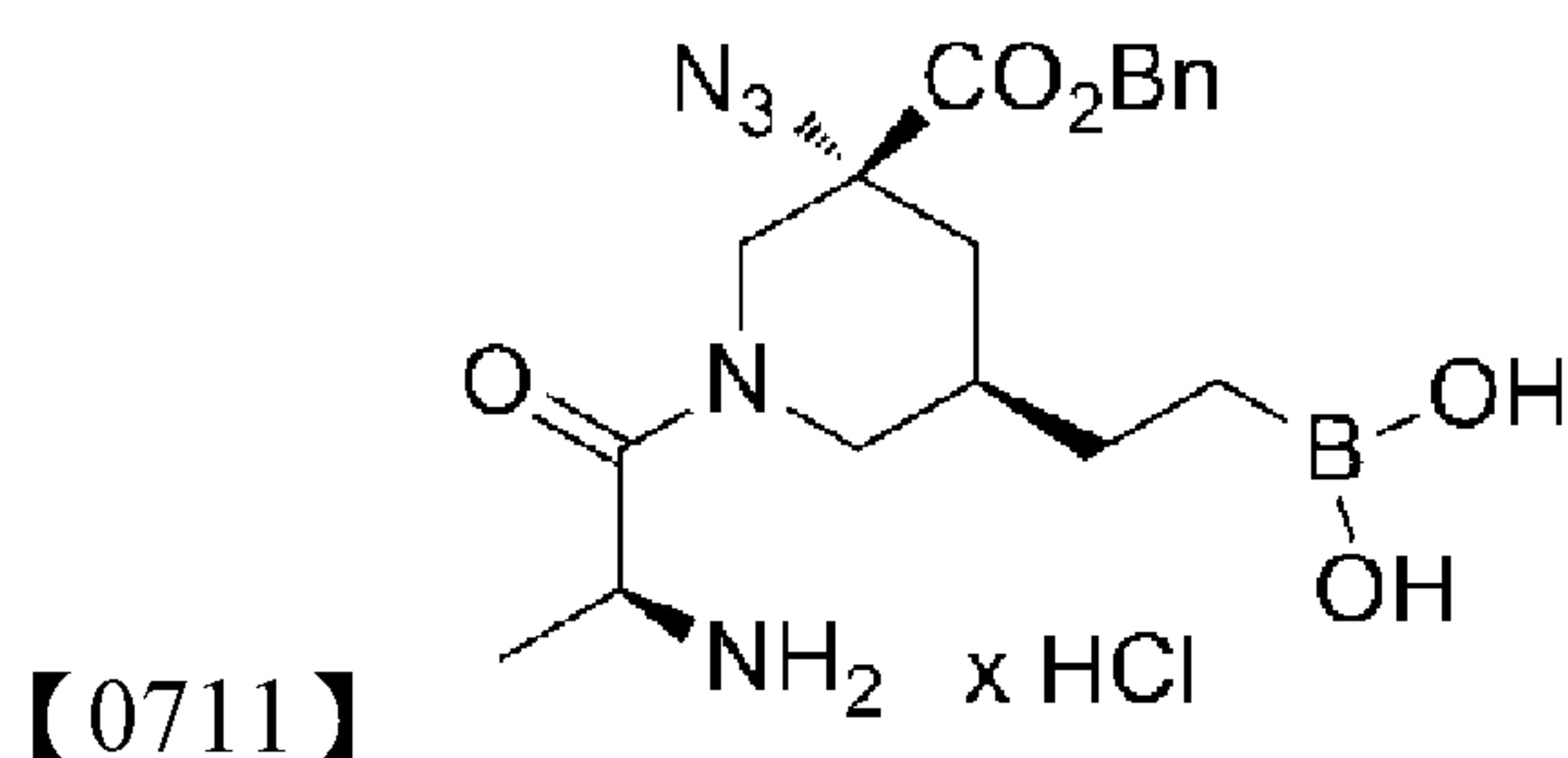
【0707】 步驟I. 苄基(3*R*,5*R*)-1-(*L*-丙胺鹽基)-3-疊氮-5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-3-羧酸酯鹽酸鹽。



【0708】

【0709】 於苄基(3*R*,5*R*)-3-疊氮-1-((叔丁氧羰基)-*L*-丙胺鹽基)-5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-3-羧酸酯(8毫克, 0.014毫莫耳)中加入 4M 鹽酸之乙酸乙酯溶液(1毫升)並將結果之混合物於室溫中攪拌1小時。繼而將反應混合物於減壓下濃縮，產出7.1毫克(99%)之相應產物，其形態為無色薄膜。ESI+MS: $m/z = 486.30$ ($M+1$)⁺. ¹H NMR (700 MHz, 300 K, 氘代氯仿) δ 8.53 (br s, 3H), 7.39 (d, $J = 25.8$ Hz, 5H), 5.27 (br s, 2H), 4.75 – 4.55 (m, 2H), 3.86 – 3.56 (m, 2H), 2.37 – 2.07 (m, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 1.28 – 1.25 (m, 6H), 1.22 (s, 12H), 0.90 – 0.72 (m, 2H)。

【0710】 步驟J. (2-((3*R*,5*R*)-1-(*L*-丙胺鹽基)-5-疊氮-5-((苄氧基)羰基)哌啶-3-基)乙基)硼酸鹽酸鹽。

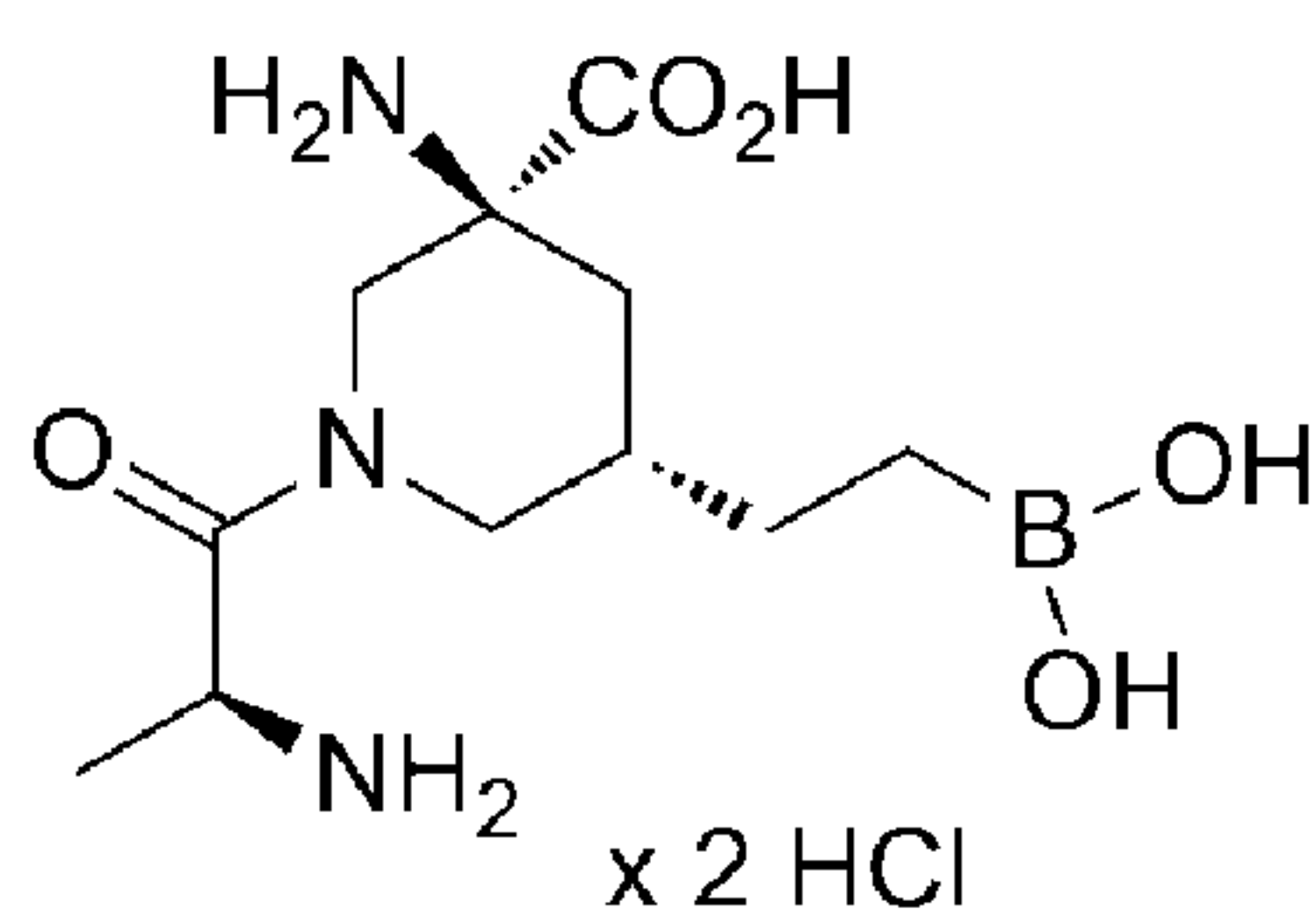


【0712】 在苄基(3*R*,5*R*)-1-(*L*-丙胺鹽基)-3-疊氮-5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-3-羧酸酯鹽酸鹽(6毫克，0.012毫莫耳)及苯基硼酸(1.4毫克，0.012毫莫耳)與H₂O (1毫升)之懸浮液中加入2N鹽酸(0.25毫升)及己烷(1.5毫升)，並將混合物於室溫中攪拌30分鐘。分離反應混合物並於水層加入苯基硼酸(0.3毫克，0.002毫莫耳)及己烷，繼而於攪拌下再行反應30分鐘。繼而分離各層並將水層以Et₂O (2 x 3毫升)清洗，然後於減壓下濃縮以產出5毫克(99%)之相應產物，其形態為無色油狀物。ESI+MS: $m/z = 404.15 (M+1)^+$. (3 : 2 旋轉異構物混合物之D₂O溶液，室溫，基於NMR)。¹H NMR (700 MHz, 300 K, 重水) δ 7.54 – 7.45 (m, 5H), 5.39 – 5.34 (m, 2H), 4.66 – 4.55 (m, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 1H), 3.84 – 3.77 (m, 2H), 3.68 (d, $J = 14.5$ Hz, 0.4H), 3.20 (d, $J = 13.9$ Hz, 0.6H), 2.93 (dd, $J = 14.0$, 11.5 Hz, 0.6H), 2.53 – 2.46 (m, 0.4H), 2.39 (dd, $J = 13.9$, 2.8 Hz, 0.4H), 2.32 – 2.26 (m, 0.6H), 1.88 – 1.73 (m, 2H), 1.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.47 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.45 – 1.31 (m, 1H), 0.90 – 0.85 (m, 2H)。

【0713】 步驟 K. (3*R*,5*R*)-1-(*L*-丙胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

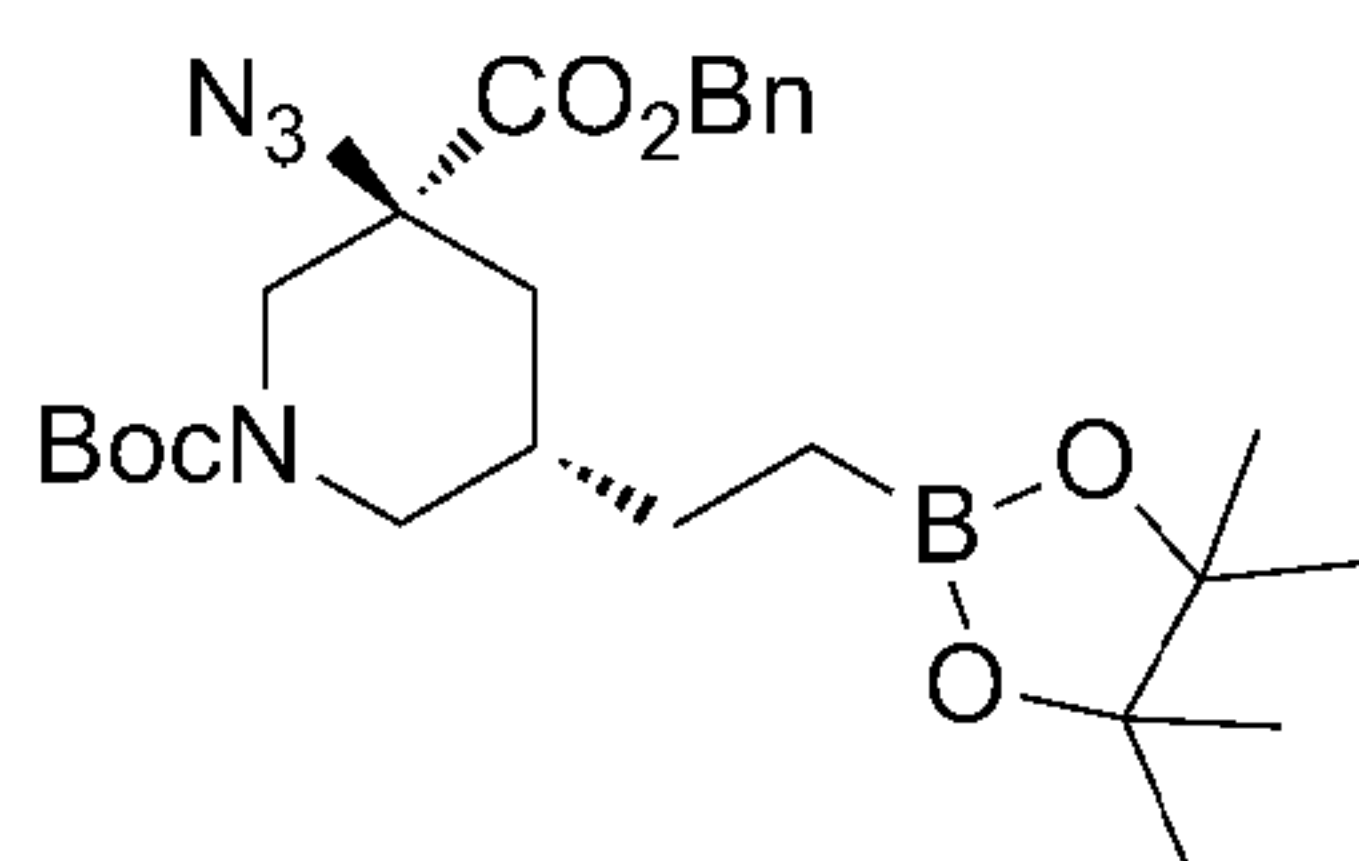
【0714】 將(2-((3*R*,5*R*)-1-(*L*-丙胺鹽基)-5-疊氮-5-((苄氧基)羰基)哌啶-3-基)乙基)硼酸鹽酸鹽(4.5毫克, 0.01毫莫耳)之H₂O/乙酸乙酯(0.5毫升:50微升)溶液混合物至於氬氣中, 加入1毫克10% Pd/C (濕性)。混合物經去氣後, 充入H₂, 並於室溫中攪拌過夜。混合物以矽鈣石片過濾, 以H₂O (2 x 10毫升) 清洗, 再於濾出液中加入2滴2M鹽酸, 並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於H₂O (2毫升), 冷凍並凍乾產出2.3毫克(63%)之相應產物, 其形態為白色泡沫。ESI+MS: *m/z* = 288.15 (M+1)⁺; ESI-MS: *m/z* = 286.05 (M-1)⁻。 ¹H NMR (700 MHz, 300 K, 重水) δ 4.68 – 4.52 (m, 2H), 3.95 – 3.78 (m, 1H), 3.39 – 3.28 (m, 1H), 2.96 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 1H), 2.00 – 1.88 (m, 1H), 1.62 – 1.58 (m, 2H), 1.55 – 1.47 (m, 3H), 1.37 – 1.22 (m, 1H), 0.90 – 0.85 (m, 2H)。

【0715】 實例33. (3*S*,5*S*)-1-(*L*-丙胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。



【0716】

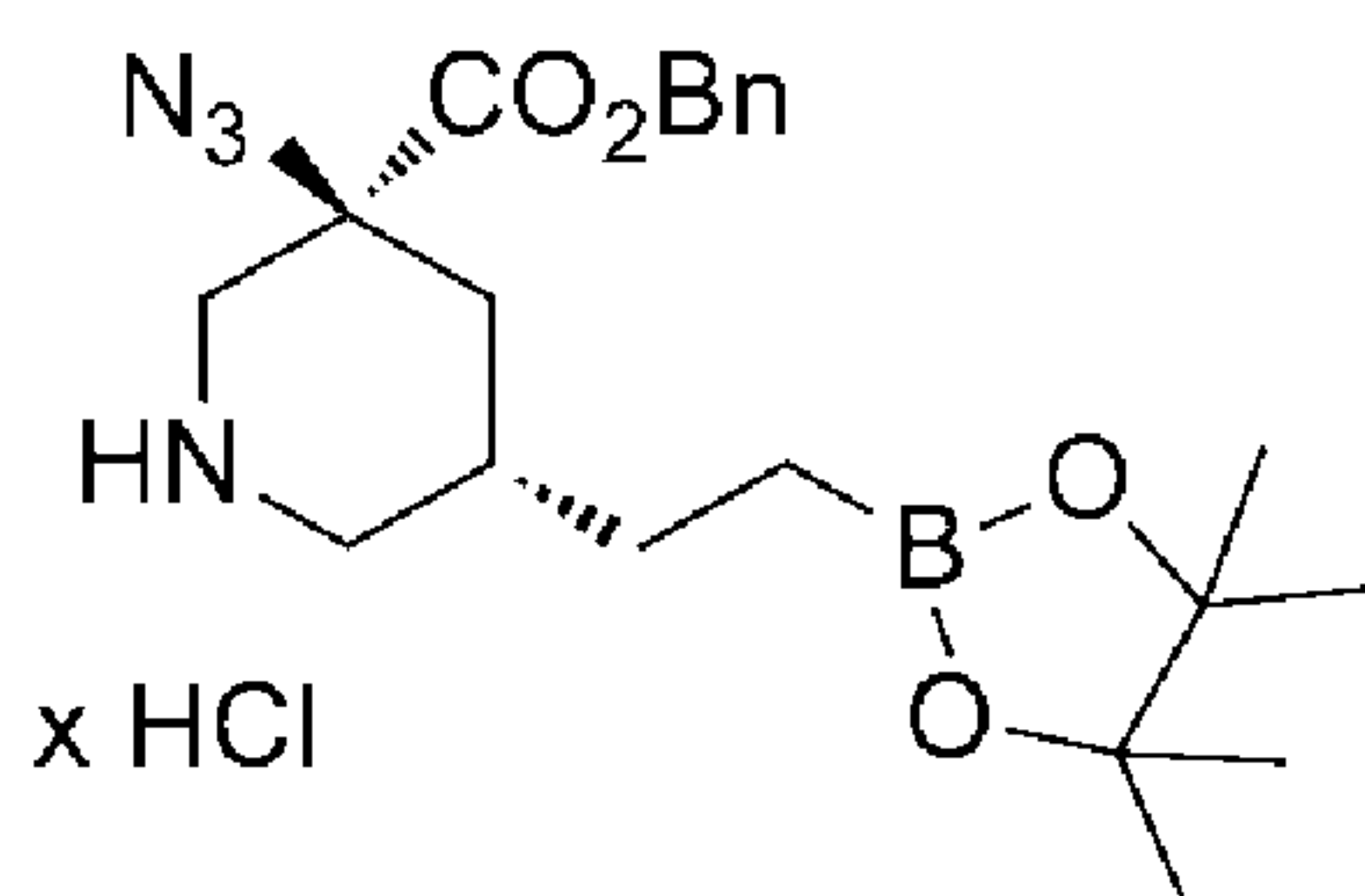
【0717】 步驟A. 3-苯甲基1-(叔丁基) (3*S*,5*S*)-3-疊氮-5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-1,3-二羧酸酯。



【0718】

【0719】 依據實例32之步驟(F)取得標題化合物，使用3-苄基1-(叔丁基)(3*S*,5*R*)-3-疊氮-5-乙烯基哌啶-1,3-二羧酸酯(30毫克，0.078毫莫耳)、1,2-雙(二苯基磷)乙烷(2毫克，0.005毫莫耳)，雙(1,5-環辛二烯)二銦(I)二氯(1.6毫克，0.0023毫莫耳)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷(18微升，0.116毫莫耳)以及二氯甲烷(1毫升)。粗產物於矽膠凝體上以管柱層析法使用己烷/乙酸乙酯(50:1至10:1)純化，產出32毫克(80%)之相應產物，其形態為無色油狀物。ESI+MS: $m/z = 415.25$ ($M-100+1$)⁺；ESI-MS: $m/z = 559.20$ ($M+45$)⁻。 ¹H NMR (700 MHz, 300 K, 氘代氯仿) δ 7.42 – 7.32 (m, 5H), 5.23 (bs, 2H), 4.45 – 4.04 (m, 2H), 3.08 – 2.89 (m, 1H), 2.18 (d, $J = 19.5$ Hz, 1H), 2.06 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 1.71 (bs, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.24 (bs, 3H), 1.23 (s, 12H), 0.79 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H)。

【0720】 步驟B. 苯甲基(3*S*,5*S*)-3-疊氮-5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-3-羧酸酯鹽酸鹽。



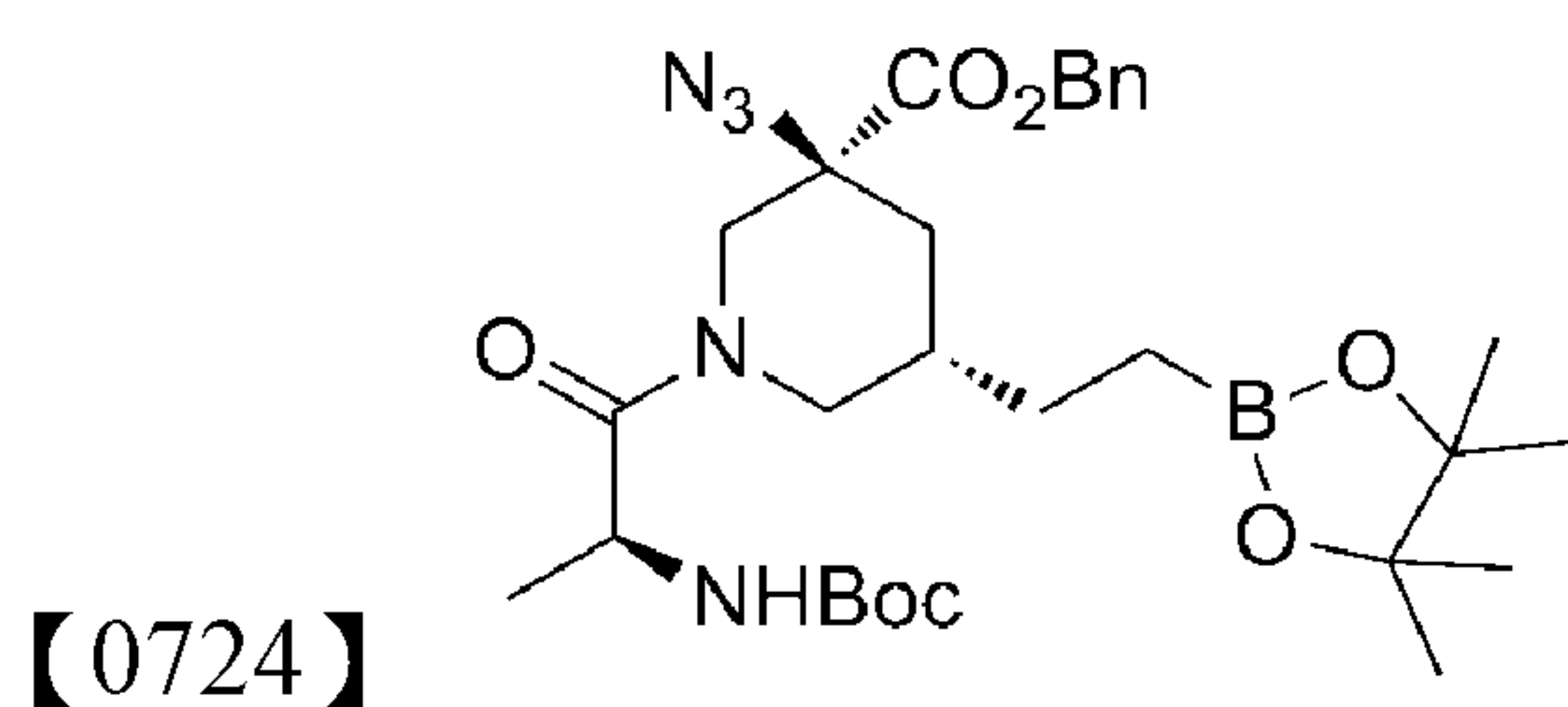
【0721】

【0722】 依據實例32之步驟(G)取得標題化合物，使用3-苄基1-(叔丁基)(3*S*,5*S*)-3-疊氮-5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-1,3-二羧酸酯

(31毫克，0.06毫莫耳)、乙酸乙酯(1毫升)及4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(1毫升)。將反應混合物於減壓中濃縮，產出26毫克(96%)相應產物，其形態為白色固體。

ESI+MS: $m/z = 415.20$ ($M+1$)⁺. ¹H NMR (700 MHz, 300 K, 氘代氯仿) δ 7.42 – 7.33 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 5.28 – 5.19 (m, 2H), 3.58 – 5.49 (m, 1H), 3.38 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.44 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.31 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 2.16 (bs, 1H), 1.51 – 1.42 (m, 1H), 1.41 – 1.32 (m, 1H), 1.30 – 1.25 (m, 1H), 1.23 (s, 12H), 0.90 – 0.75 (m, 2H)。

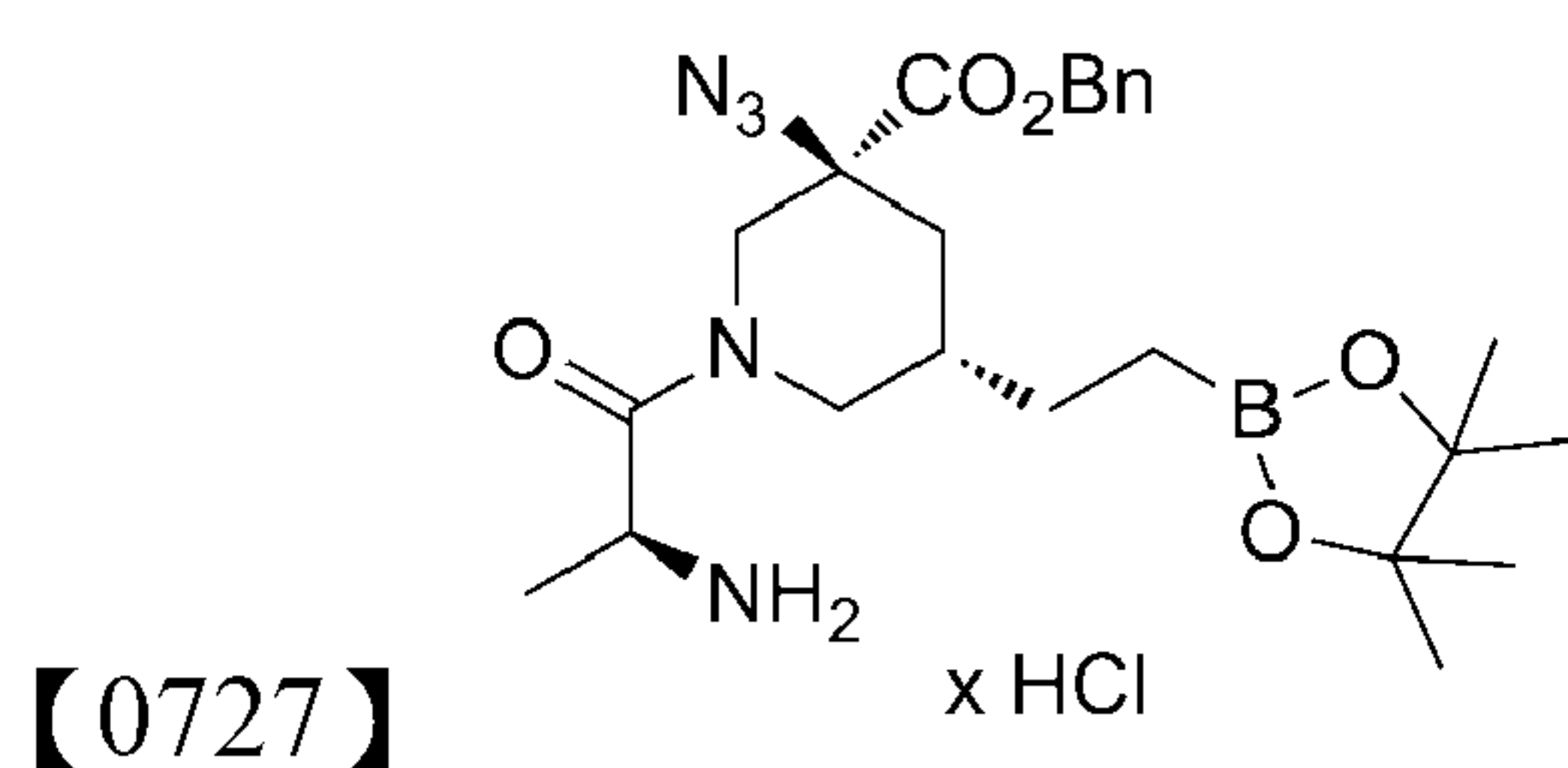
【0723】 步驟C. 苯甲基(3*S*,5*S*)-3-疊氮-1-((叔丁氧羰基)-*L*-丙胺鹽基)-5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-3-羧酸酯。



【0725】 依據實例32之步驟(H)取得標題化合物，使用苄基(3*S*,5*S*)-3-疊氮-5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-3-羧酸酯鹽酸鹽(25.5毫克，0.057毫莫耳)、*N,N*-二異丙基乙基胺(24微升，0.14毫莫耳)、Boc-*L*-Ala-OH(10.7毫克，0.057毫莫耳)、TBTU(20毫克，0.062毫莫耳)以及二氯甲烷(1毫升)。粗產物於矽膠凝體上以管柱層析法使用己烷：乙酸乙酯(10:1至2:1)純化，產出20.5毫克(62%)之相應產物，其形態為無色油狀物。ESI+MS: $m/z = 586.35$ ($M+1$)⁺; 608.35 ($M+23$)⁺. (3:2 旋轉異構物混合物之CDCl₃溶液，室溫，基於NMR)。¹H NMR (700 MHz, 300 K, 氘代氯仿) δ 7.42 – 7.34 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 5.57 (d, $J = 7.6$ Hz,

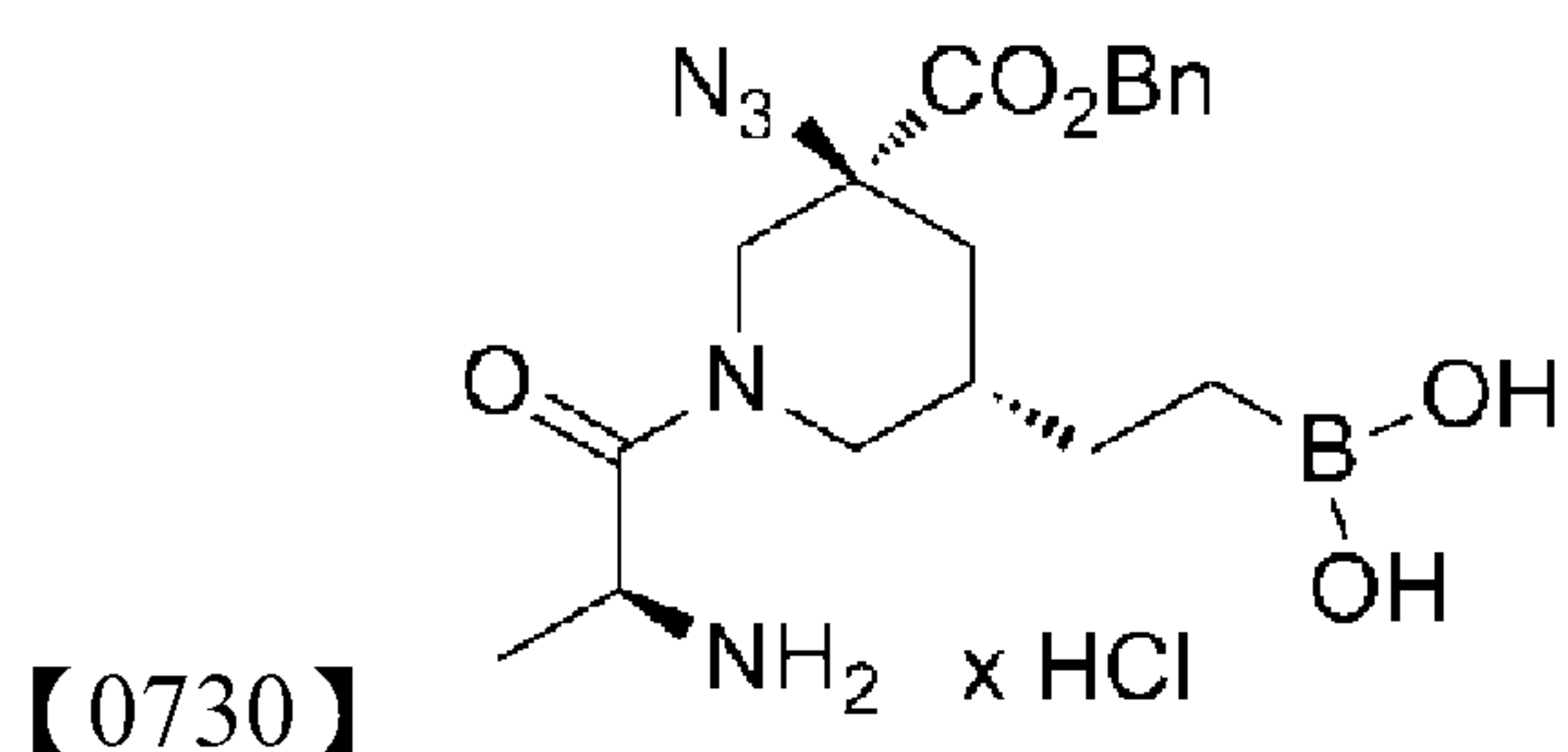
0.6H), 5.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.4H), 5.26 – 5.20 (m, 2H), 4.80 (d, $J = 13.8$ Hz, 0.6H), 4.72 – 4.67 (m, 0.4H), 4.65 – 4.59 (m, 0.6H), 4.58 – 4.53 (m, 0.4H) 3.89 (dd, $J = 24.3$, 13.8 Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 14.0$ Hz, 0.4H), 2.86 (d, $J = 13.9$ Hz, 0.6H), 2.61 (dd, $J = 13.5$, 11.7 Hz, 0.6H), 2.31 (d, $J = 14.7$ Hz, 0.4H), 2.16 (d, $J = 11.1$ Hz, 0.6H), 2.12 (dd, $J = 13.2$, 11.7 Hz, 0.4H), 1.81 (bs, 0.6H), 1.68 (br s , 0.4H), 1.43 (d, $J = 18.7$ Hz, 9H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.26 – 1.24 (m, 2H), 1.23 (s, 12H), 0.86 – 0.74 (m, 2H) 。

【0726】 步驟D. 苄基(3*S*,5*S*)-1-(*L*-丙胺鹽基)-3-疊氮-5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-3-羧酸酯鹽酸鹽 。



【0728】 依據實例32之步驟(I)取得標題化合物，使用苄基(3*S*,5*S*)-3-疊氮-1-((叔丁氧羰基)-*L*-丙胺鹽基)-5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-3-羧酸酯(19毫克，0.032毫莫耳)，4M鹽酸之乙酸乙酯溶液(2毫升)。將反應混合物於減壓中濃縮，產出17毫克(99%)之相應產物，其形態為無色薄膜。ESI+MS: $m/z = 486.30$ ($M+1$)⁺. ¹H NMR (700 MHz, 300 K, 氘代氯仿) δ 8.59 (br s, 1H), 8.37 (bs, 2H), 7.42 – 7.33 (m, 5H), 5.24 (bs, 2H), 4.78 – 4.38 (m, 2H), 3.82 – 3.35 (m, 3H), 2.29 – 2.14 (m, 2H), 1.56 – 1.42 (m, 1H), 1.35 – 1.28 (m, 3H) 1.22 (s, 12H), 1.18 – 1.12 (m, 2H), 0.85 – 0.77 (m, 2H) 。

【0729】 步驟E. (2-((3*S*,5*S*)-1-(*L*-丙胺醯基)-5-疊氮-5-((苄氧基)羰基)哌啶-3-基)乙基)硼酸鹽酸鹽。



【0731】 依據實例32之步驟(J)取得標題化合物，使用苄基(3*S*,5*S*)-1-(*L*-丙胺醯基)-3-疊氮-5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-3-羧酸酯鹽酸鹽(15毫克，0.029毫莫耳)、苯基硼酸(4.2毫克，0.034毫莫耳)、H₂O (1.5毫升)、2N鹽酸(0.25毫升)及己烷(2毫升)。取得之最終化合物為無色油狀物(11.6毫克，92%)。ESI+MS: $m/z = 404.20$ ($M+1$)⁺。(5：2 旋轉異構物混合物之D₂O溶液，室溫，基於NMR)。¹H NMR (700 MHz, 300 K, 重水) δ 7.55 – 7.47 (m, 5H), 5.38 – 5.32 (m, 2H), 4.60 – 4.53 (m, 1.3H), 4.50 – 4.42 (m, 0.7H), 3.83 (dd, $J = 14.3$, 5.1 Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 14.2$ Hz, 0.3H), 3.22 (d, $J = 13.9$ Hz, 0.7H), 2.98 (dd, $J = 13.8$, 11.6 Hz, 0.7H), 2.55 – 2.50 (m, 0.3H), 2.42 (d, $J = 14.1$ Hz, 0.3H), 2.26 (d, $J = 13.8$ Hz, 0.7H), 1.87 – 1.71 (m, 2H), 1.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.44 – 1.36 (m, 1H), 0.92 – 0.80 (m, 2H)。

【0732】 步驟 F. (3*S*,5*S*)-1-(*L*-丙胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸二鹽酸鹽。

【0733】 依據實例32之步驟(K)取得標題化合物，使用(2-((3*S*,5*S*)-1-(*L*-丙胺鹽基)-5-疊氮-5-((苄氧基)羰基)哌啶-3-基)乙基)硼酸鹽酸鹽(11毫克，0.025毫莫耳)、Pd/C (2毫克)、H₂O (1毫升)及乙酸乙酯(0.1毫升)。於濾出液中加入2滴2M鹽酸並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於H₂O (2毫升)，冷凍並凍乾產出6.8毫克(76%)之相應產物，其形態為白色泡沫。ESI+MS: $m/z = 288.15 (M+1)^+$; $270.20 (M-18+1)^+$; ESI-MS: $m/z = 286.05 (M-1)^-$ 。 ¹H NMR (700 MHz, 300 K, 重水) δ 4.74 – 4.70 (m, 1H), 4.61 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 1H), 3.36 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.10 – 3.03 (m, 1H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 2.03 – 1.92 (m, 1H), 1.85 – 1.77 (m, 1H), 1.61 – 1.46 (m, 4H), 1.47 – 1.40 (m, 1H), 0.91 – 0.78 (m, 2H)。

【0734】 人類精胺酸酶抑制試驗

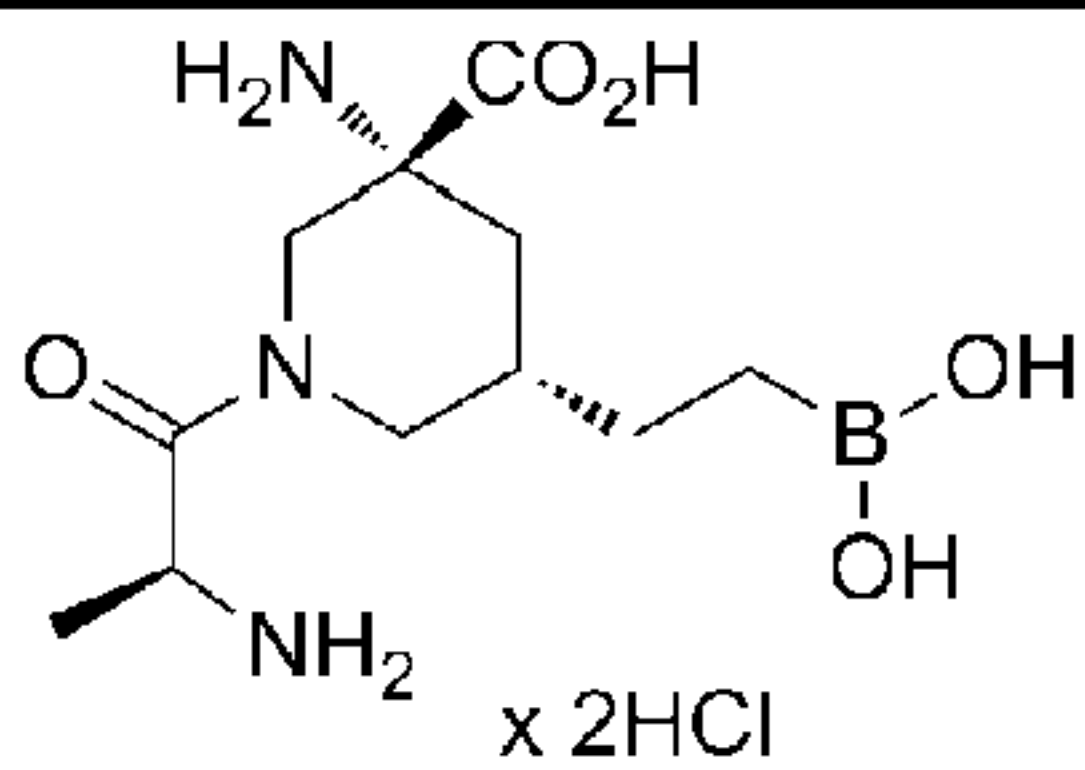
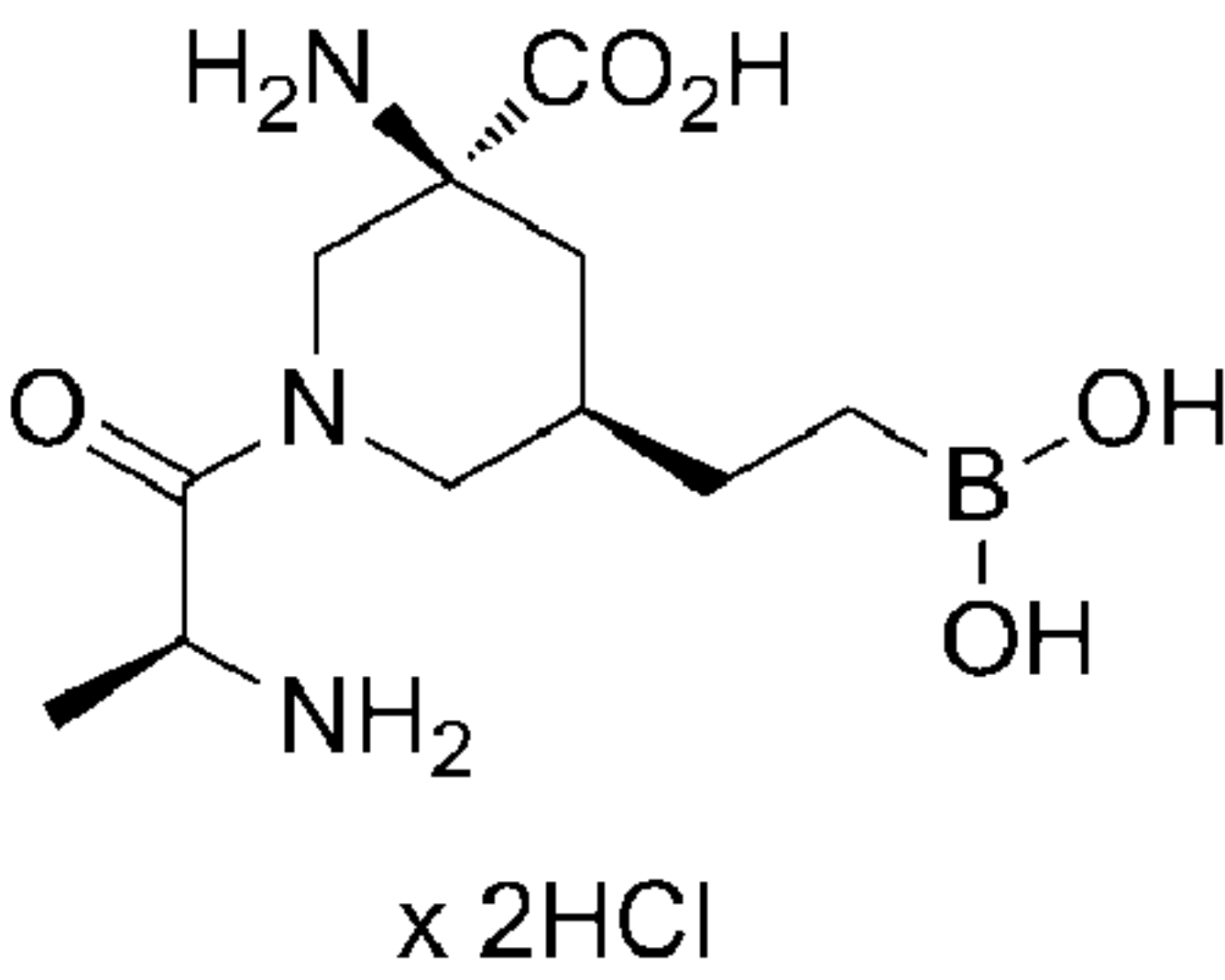
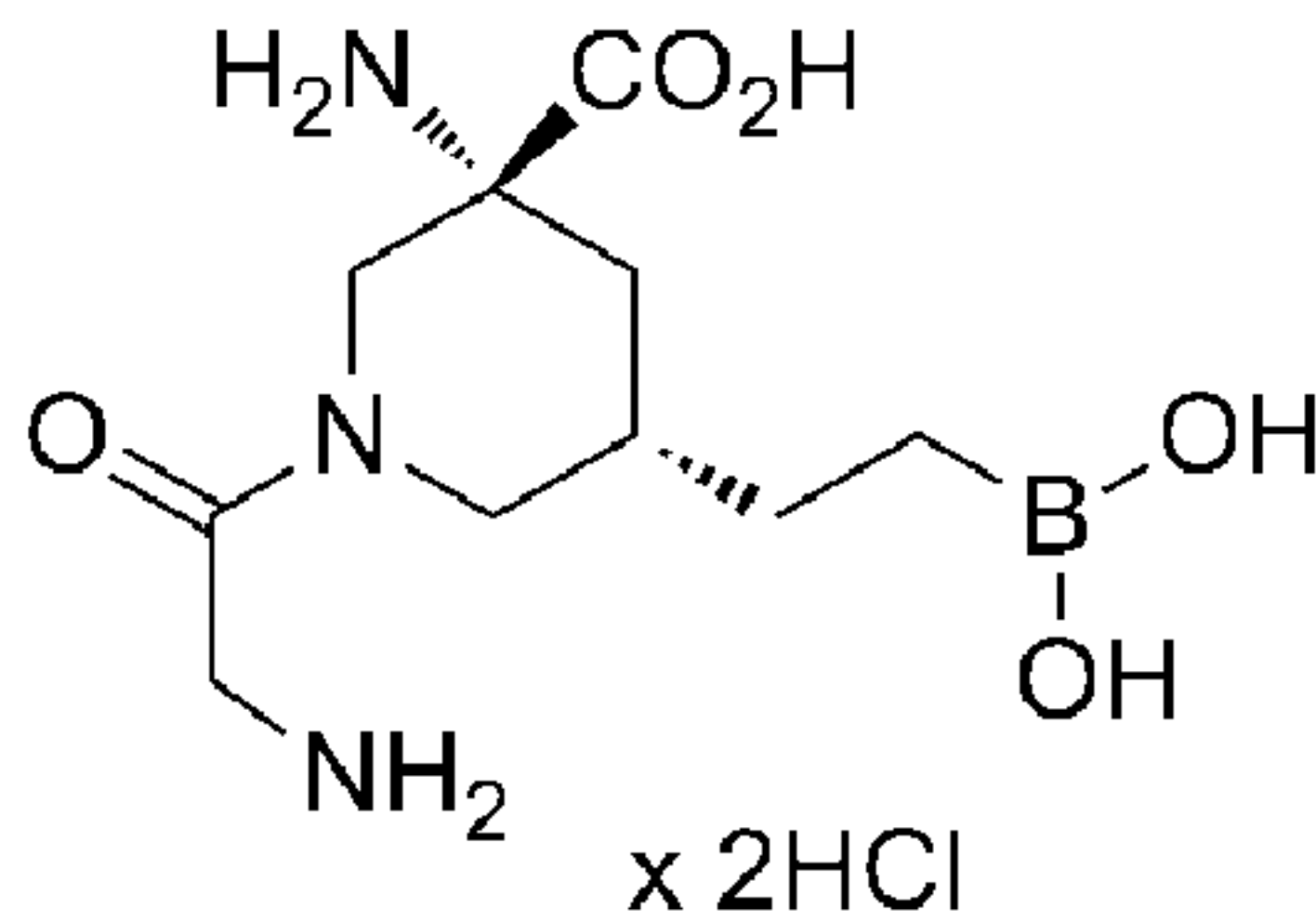
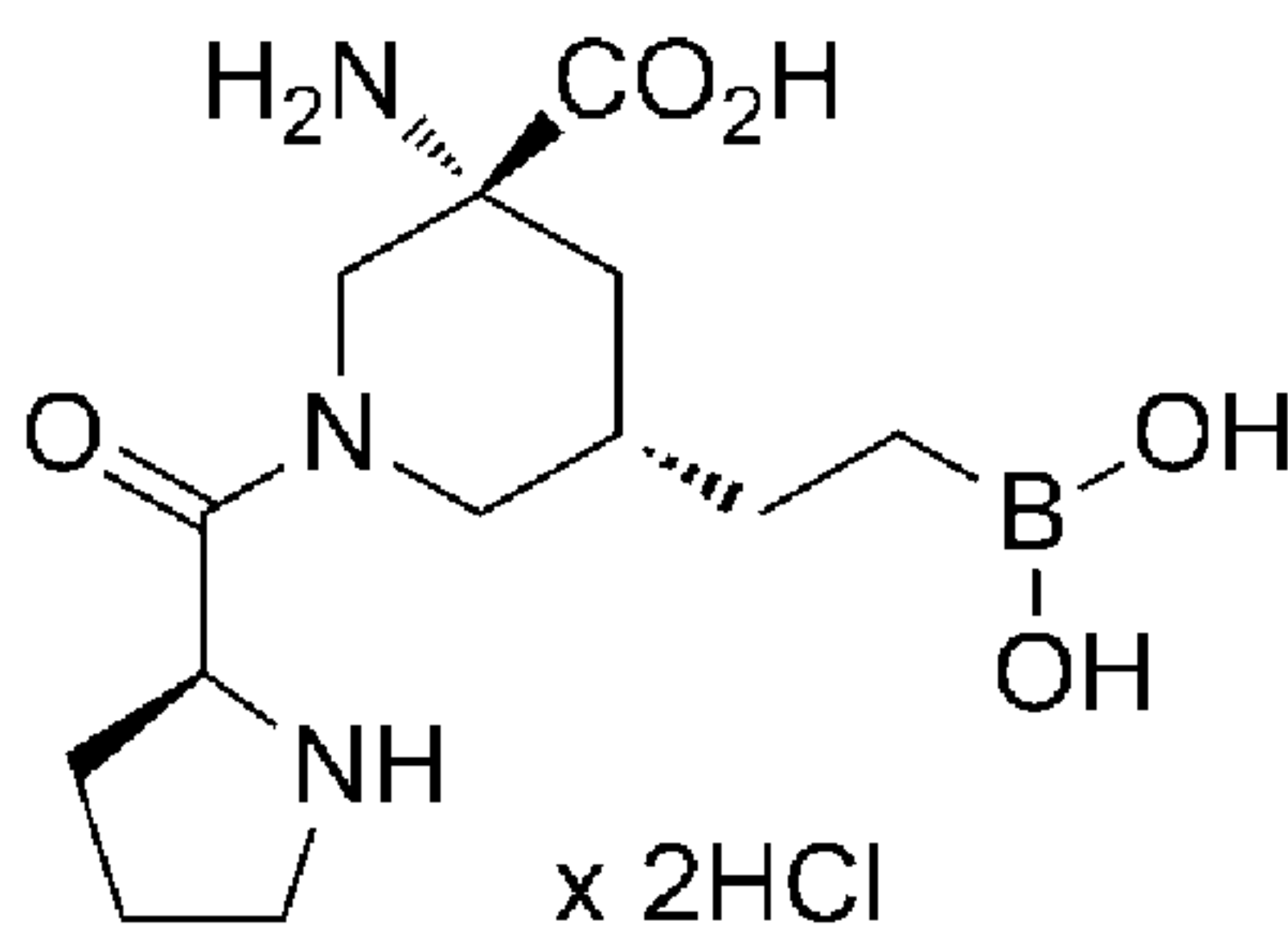
【0735】 使用重組人類精胺酸酶1及2評估本發明化合物之抑制活性(inhibitory activities)。以原核表達系統(大腸桿菌)生物合成兩種酵素，並以快速蛋白質液相層析法(FPLC)純化。將化合物置入96孔盤中篩選，總反應量為100微升。簡言之，將重組酵素於37 °C以受測化合物在包含基質(10毫莫耳每升左旋精胺酸鹽酸鹽)及輔因子(Cofactor，200 μ M MnCl₂)之反應緩衝液(100毫莫耳每升磷酸鈉緩衝溶液、130毫莫耳每升NaCl、1毫克/毫升BSA，pH 7.4)中培養1小時。試驗基於尿素之偵測，而尿素係於左旋精胺酸轉換為以ARG1或ARG2結晶之L-鳥胺酸時產生。添加試劑A (4毫莫耳mMoPA、50毫莫耳mM硼酸，1 M硫酸、0.03% Brij-35)與試劑B (4毫莫耳mMNED、50毫莫耳mM硼酸、1 M硫酸、0.03% Brij-35)之等比例混合物以發展比色法可偵測產物。於515 nm測量其各自吸收率，計算酵

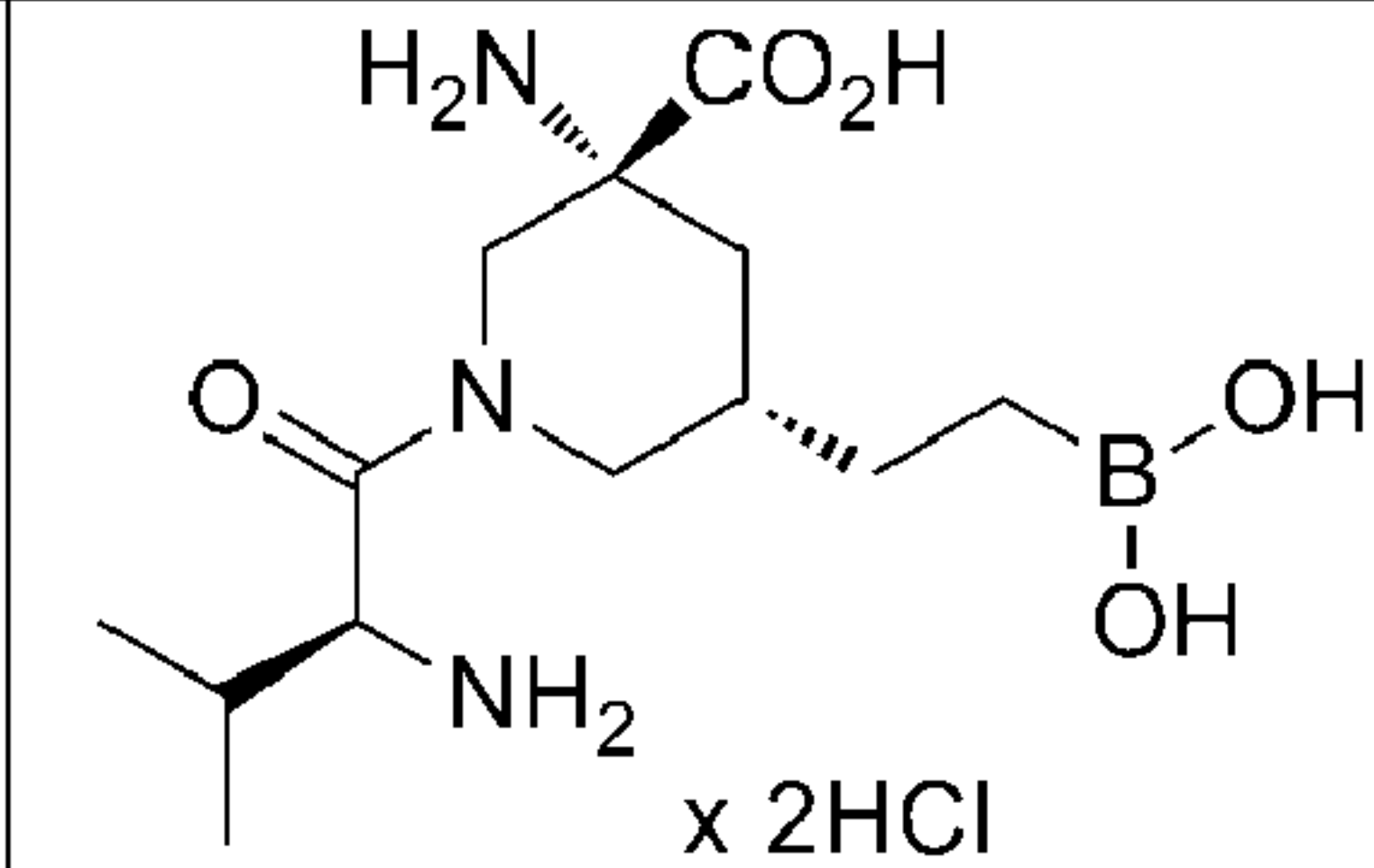
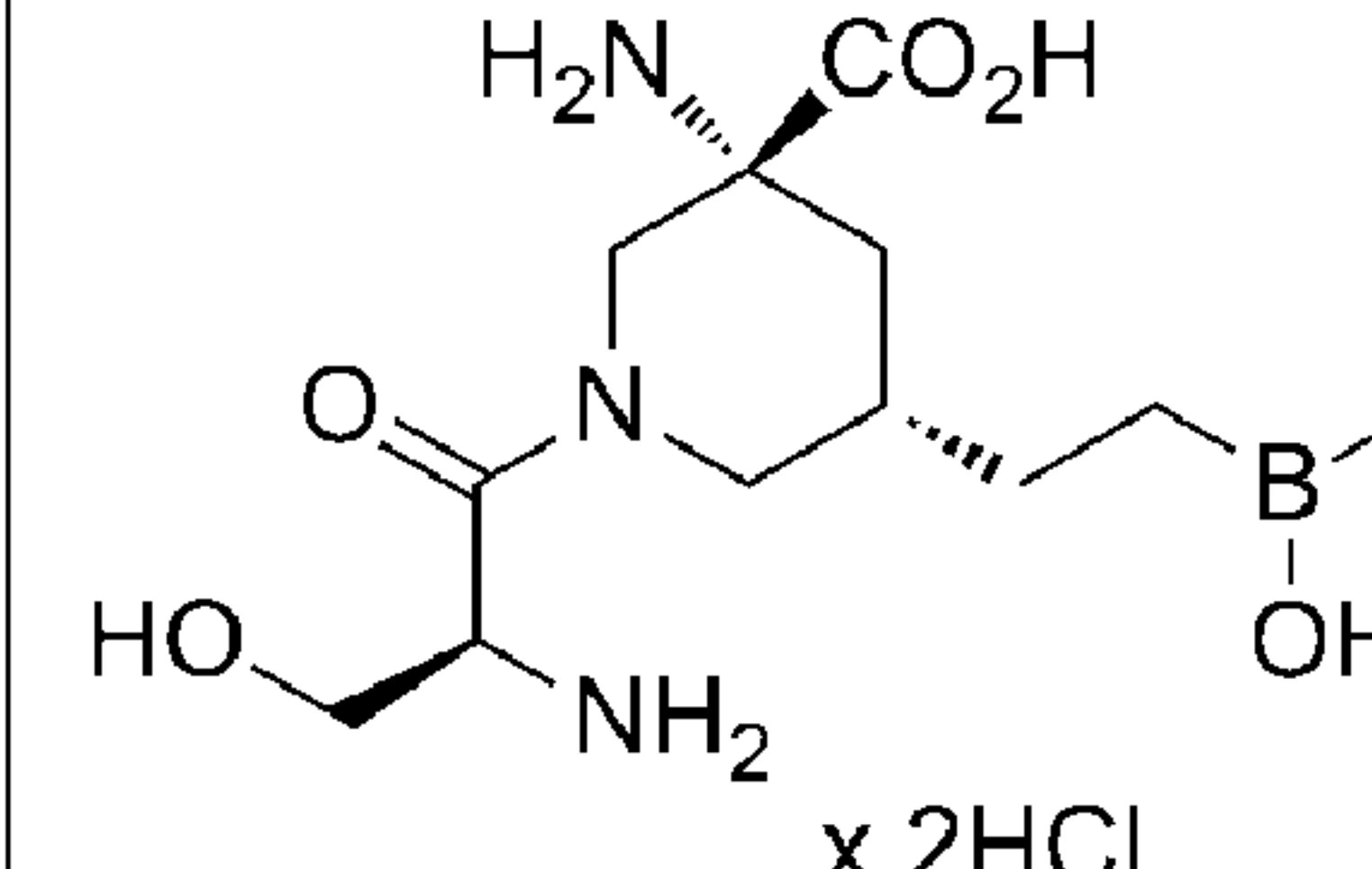
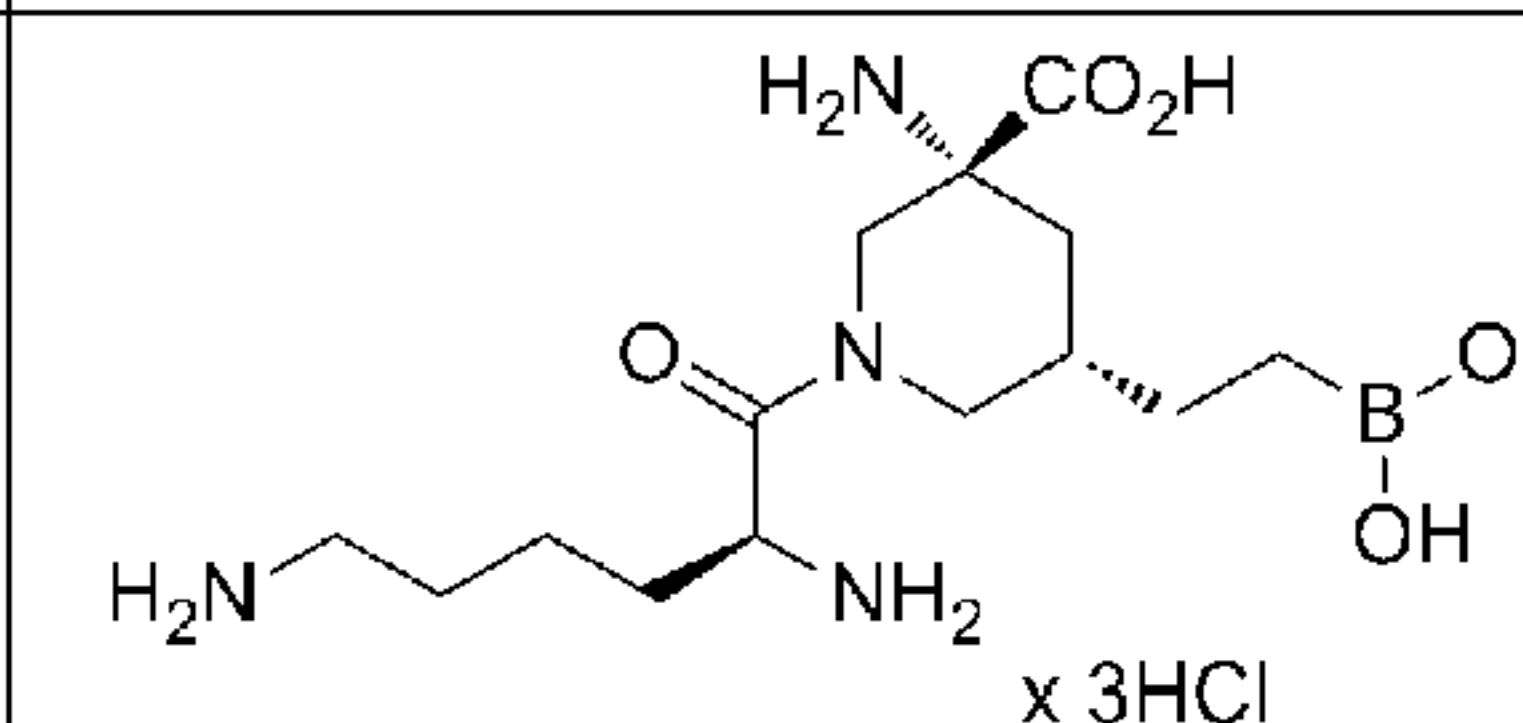
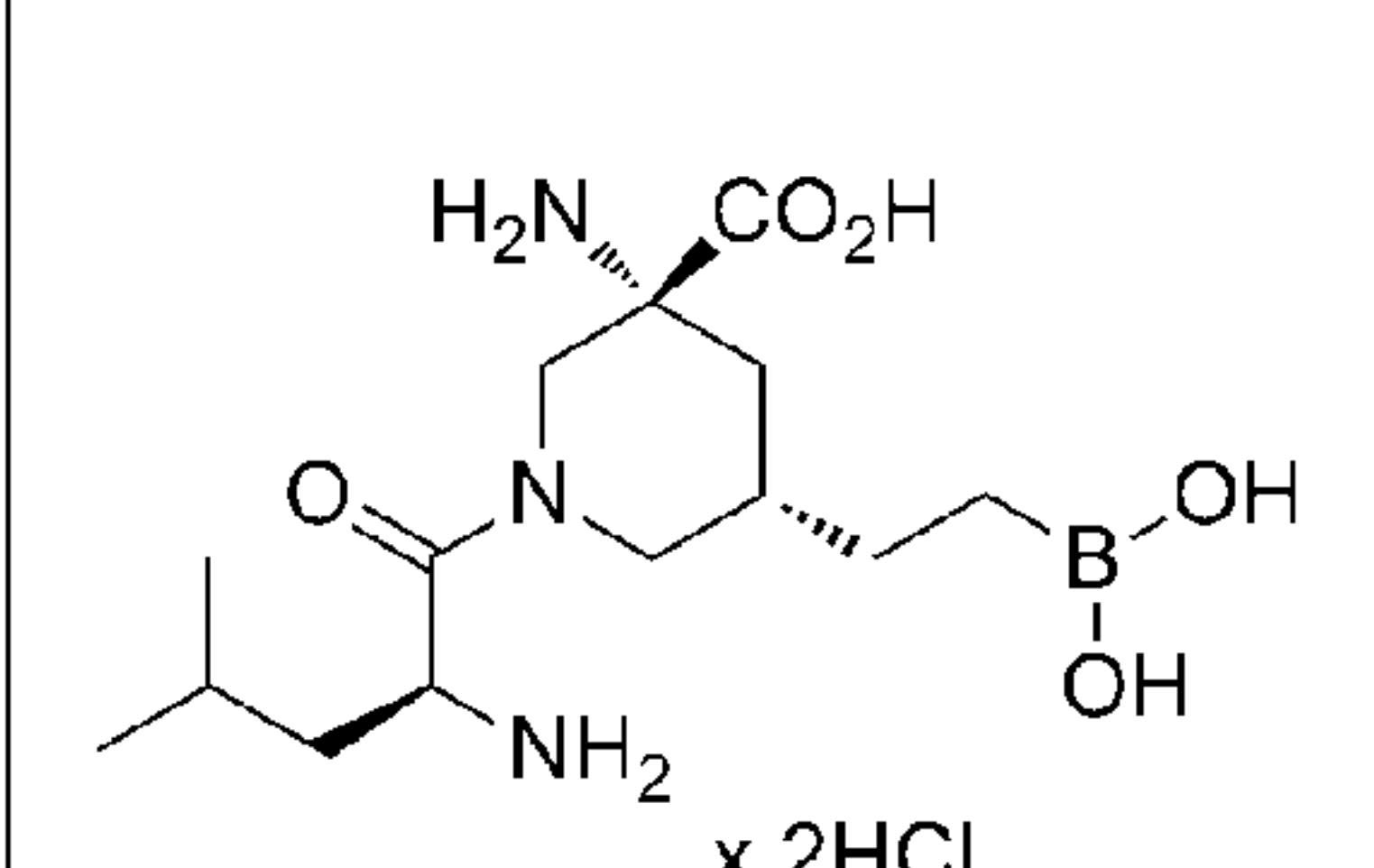
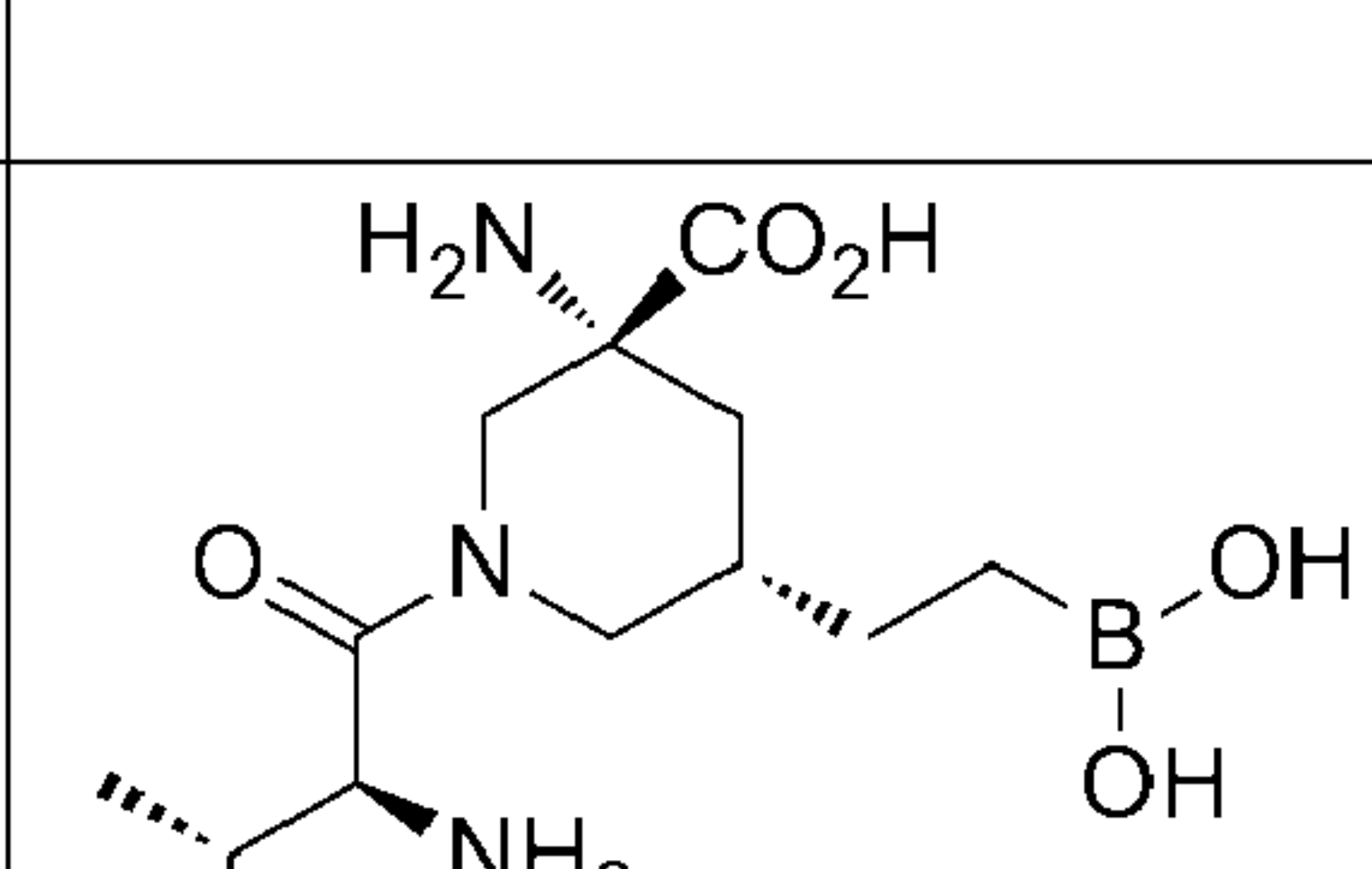
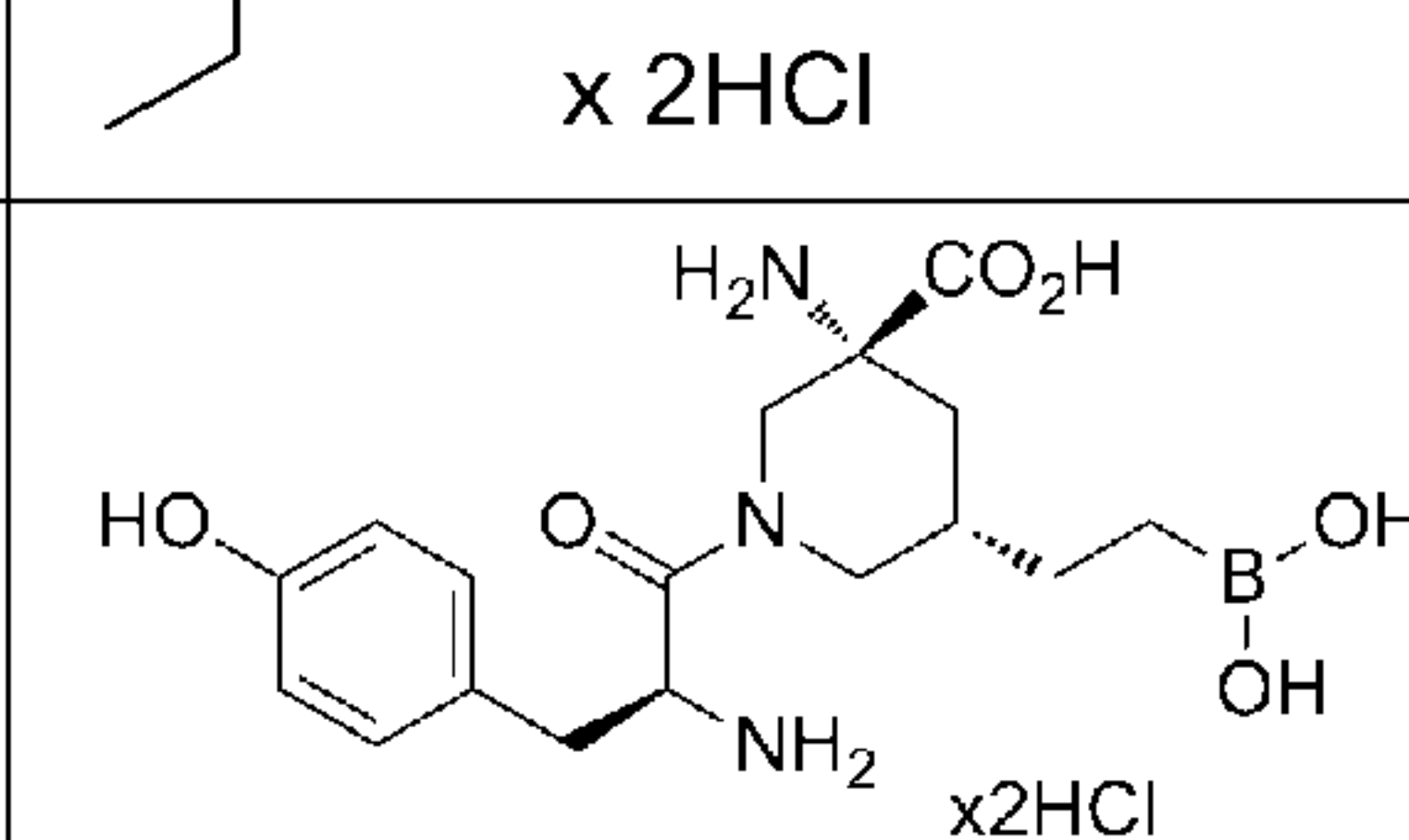
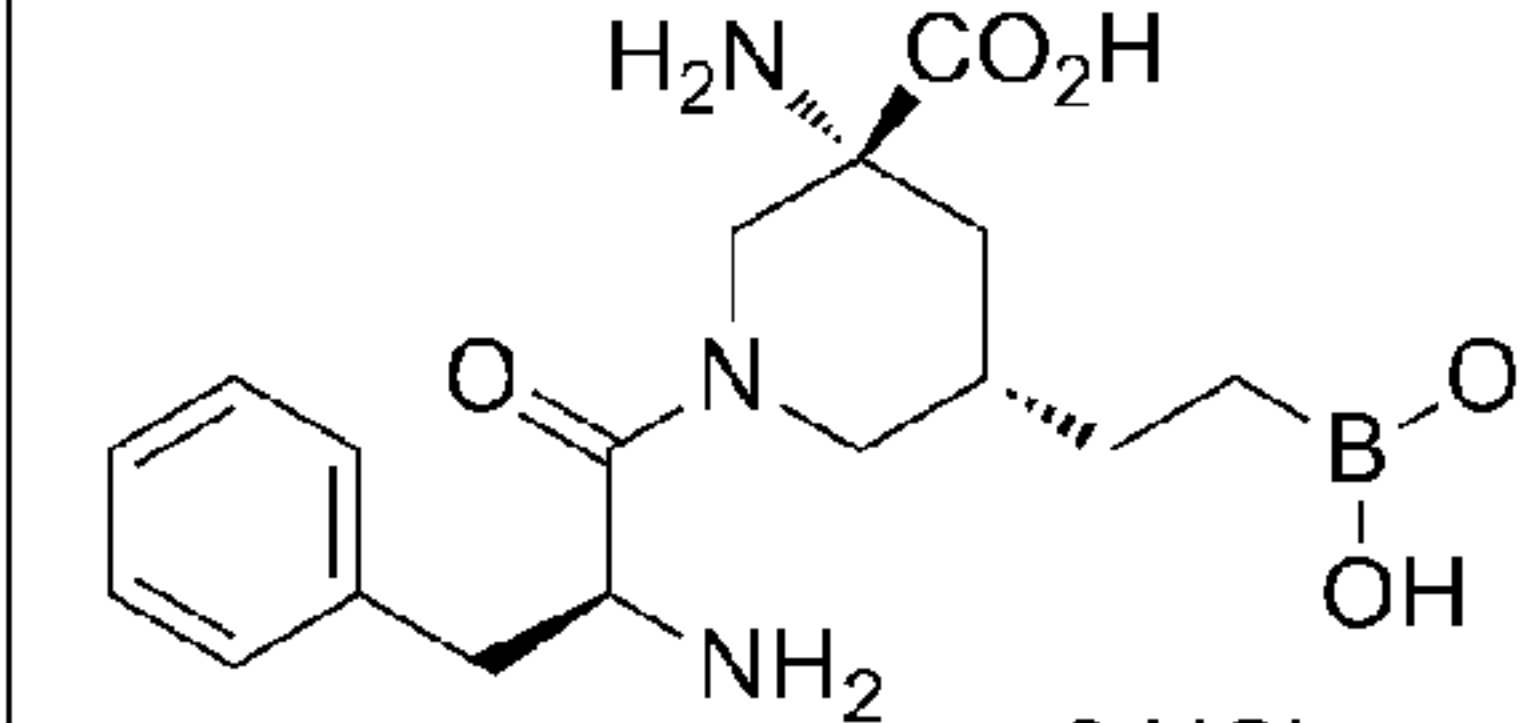
素抑制。任何受測化合物中沒有尿素生產即為最高酵素活性。自所有數值中減除缺乏精胺酸酶(背景)之吸收率。使用GraphPad Prism 7.0 軟體分析標準化值，劃出抑制曲線並判定IC₅₀值。

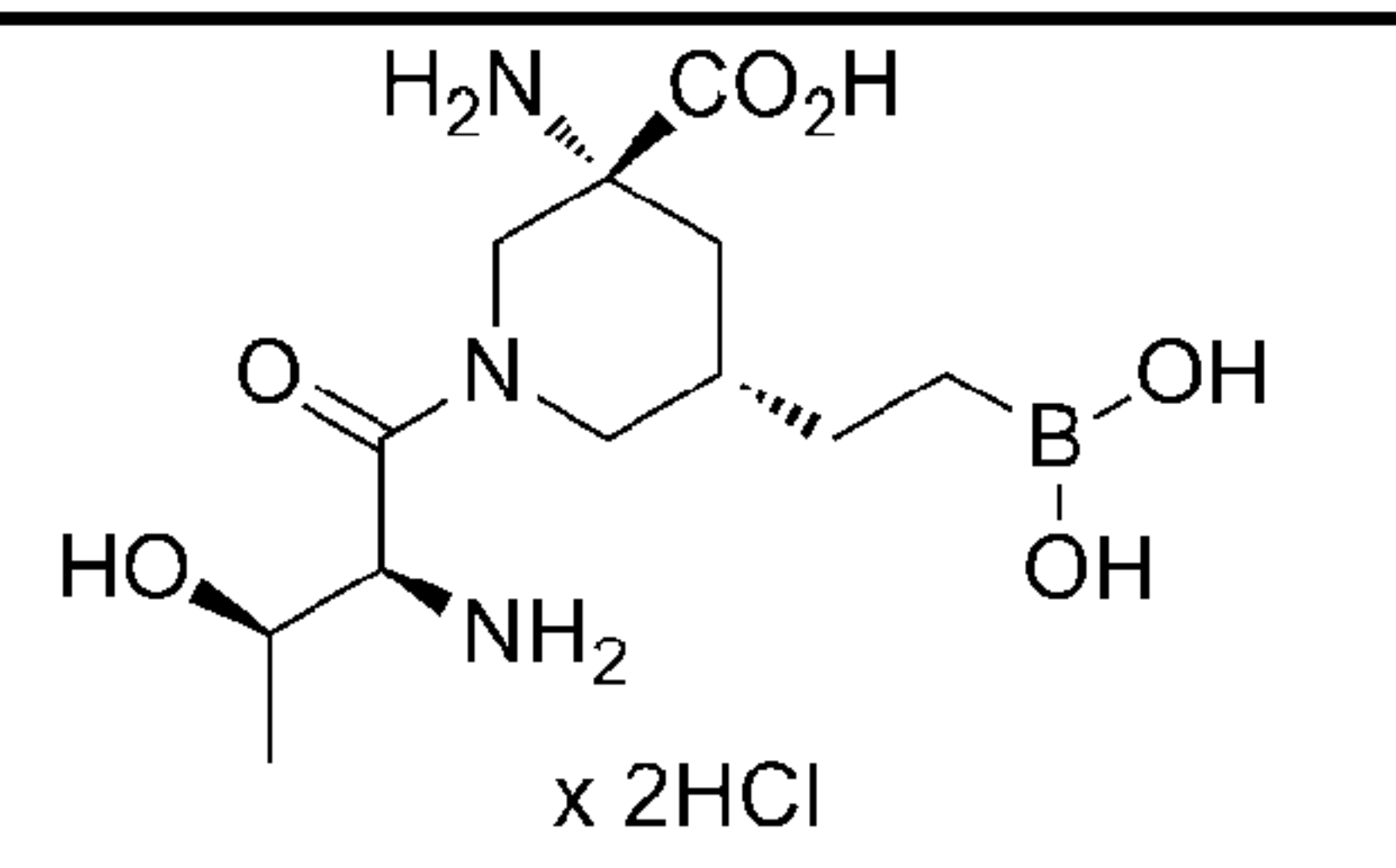
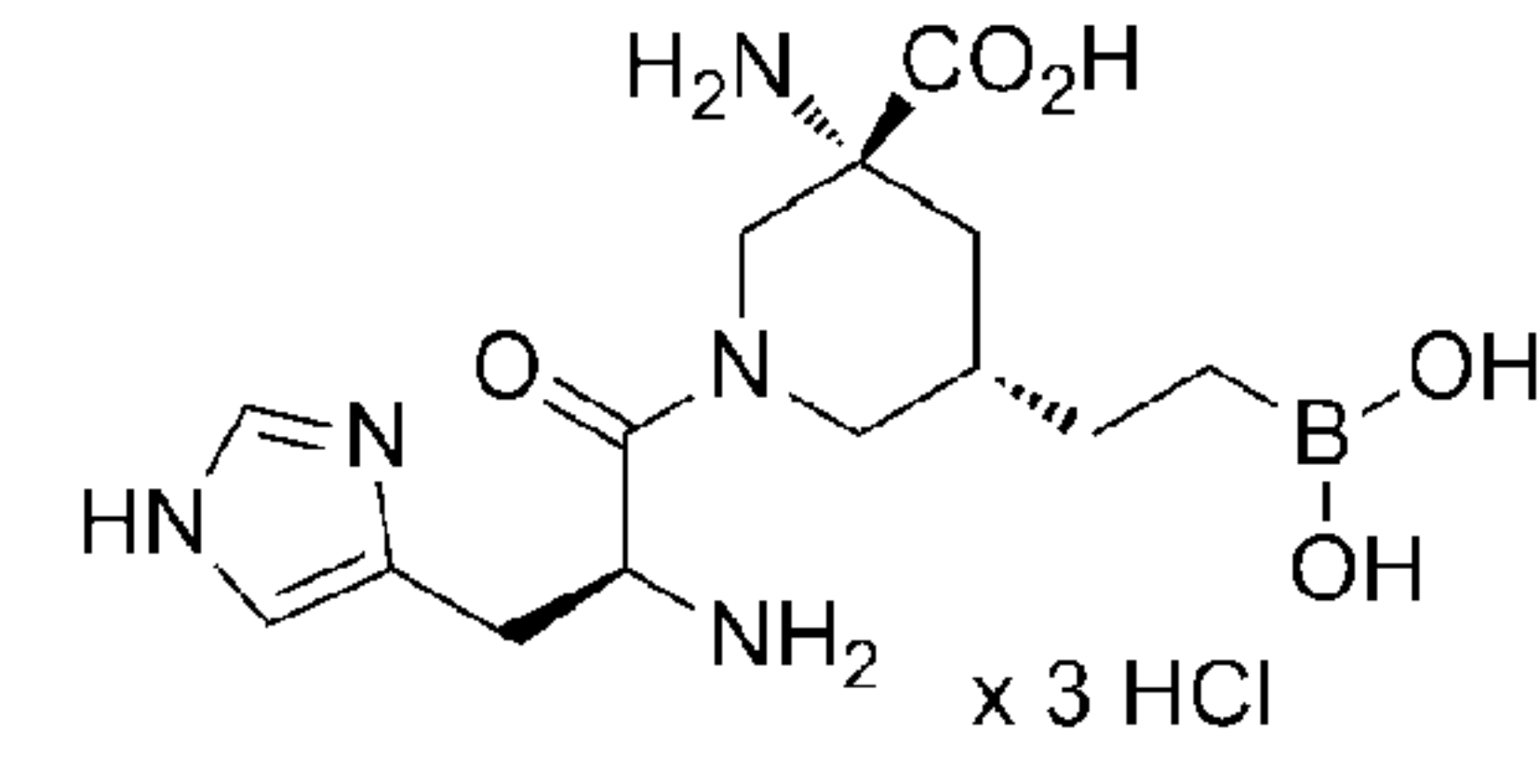
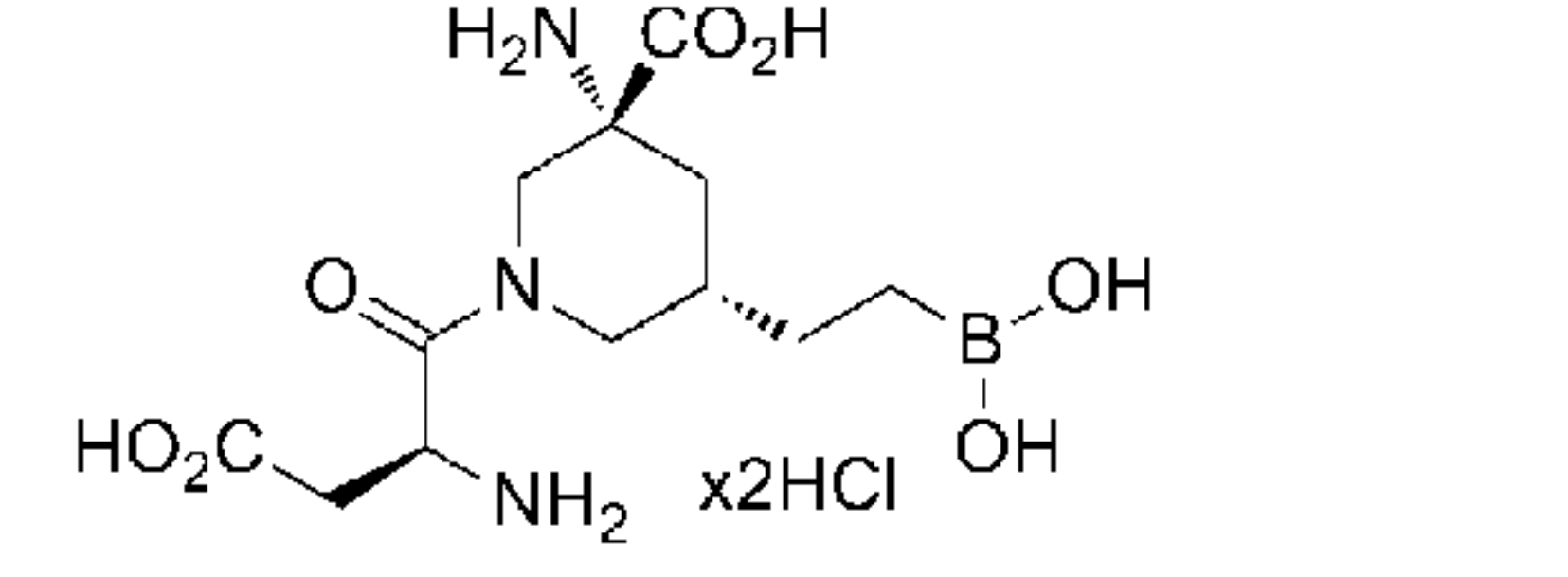
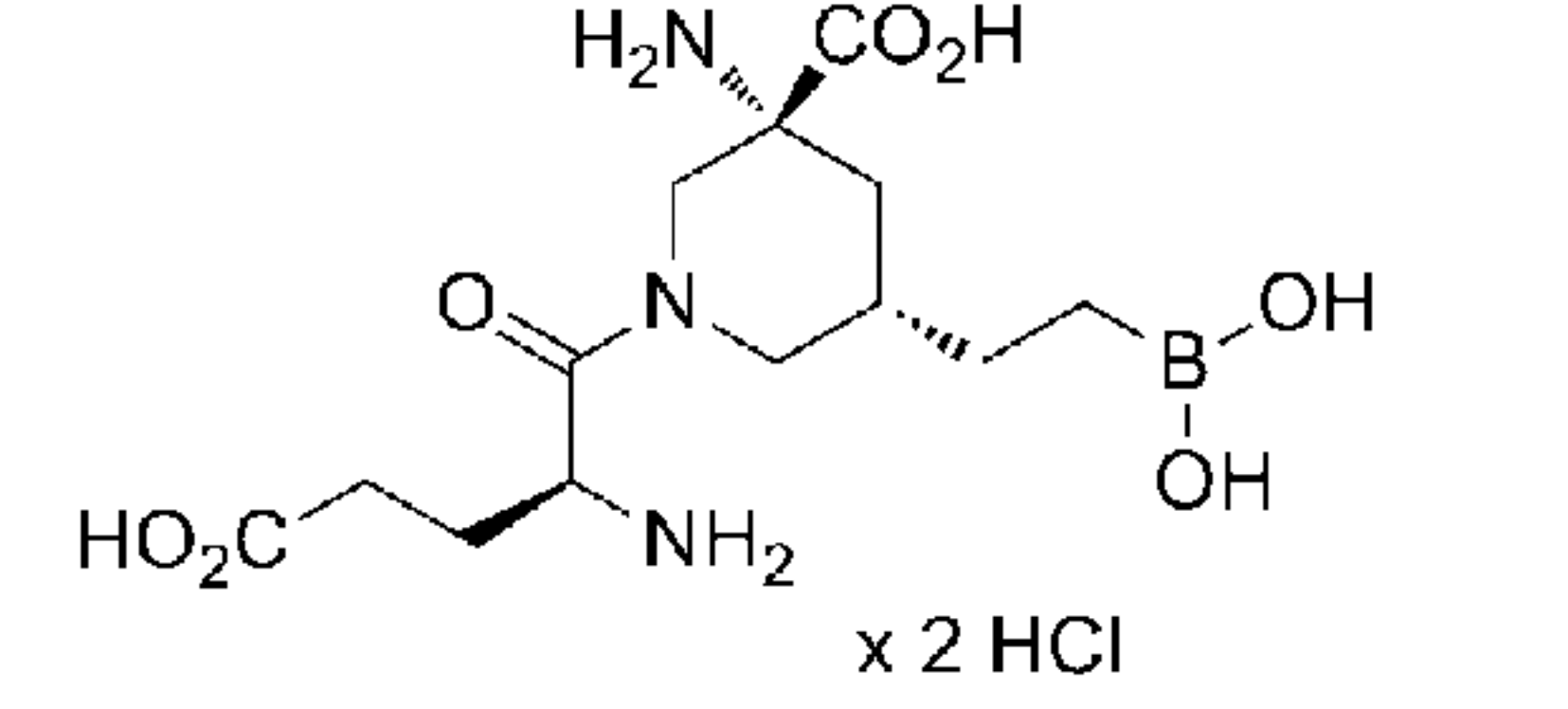
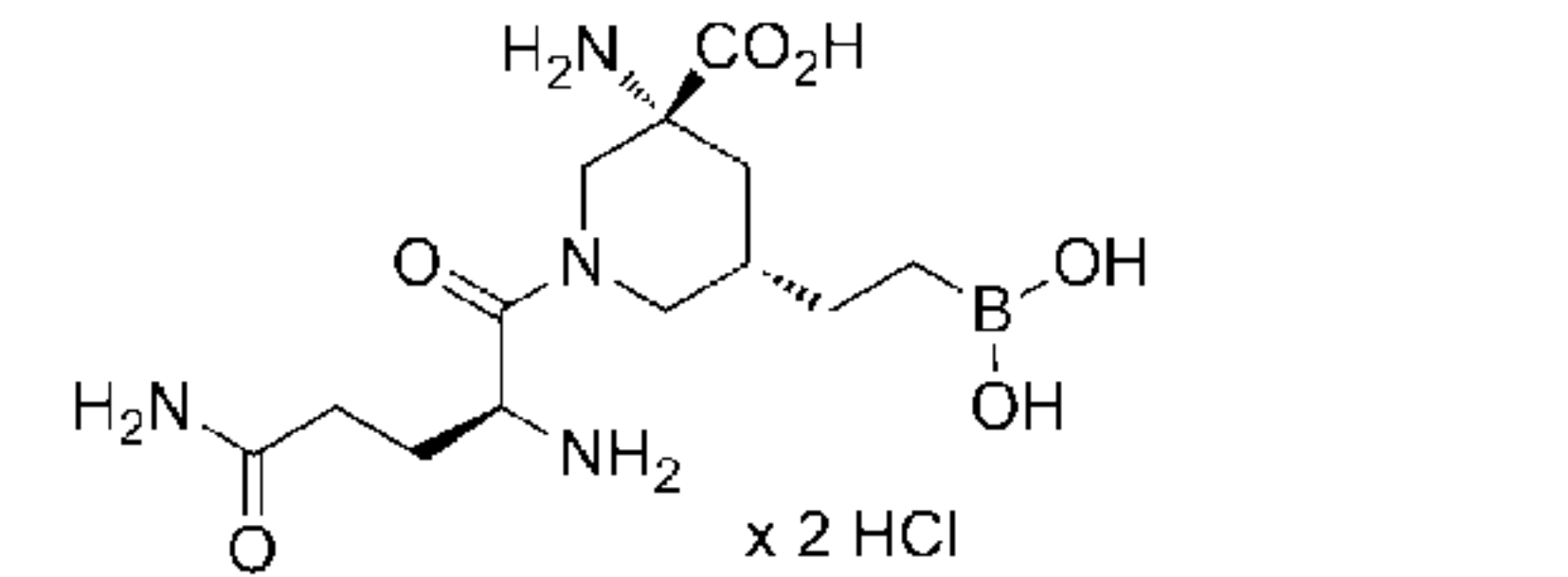
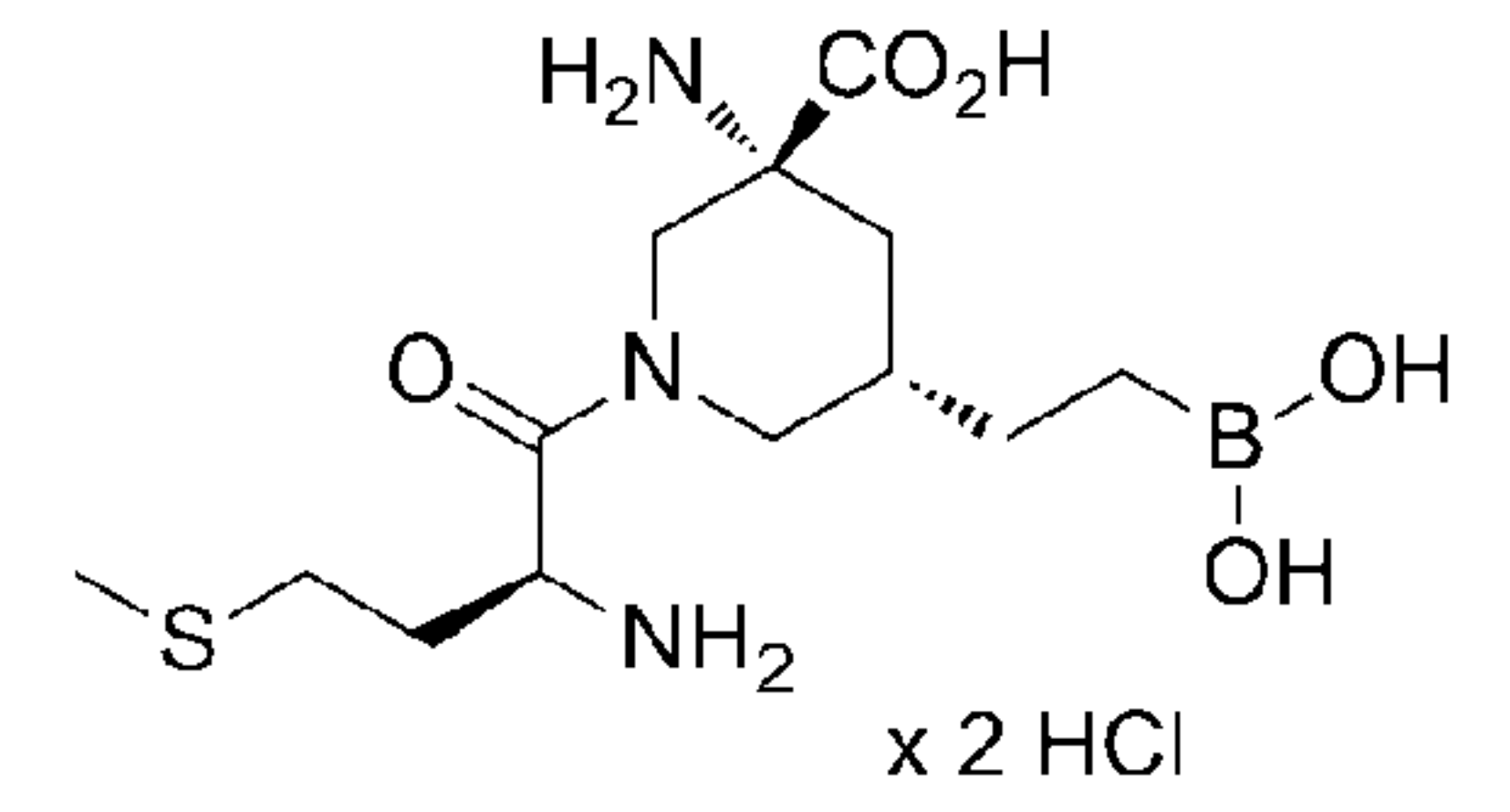
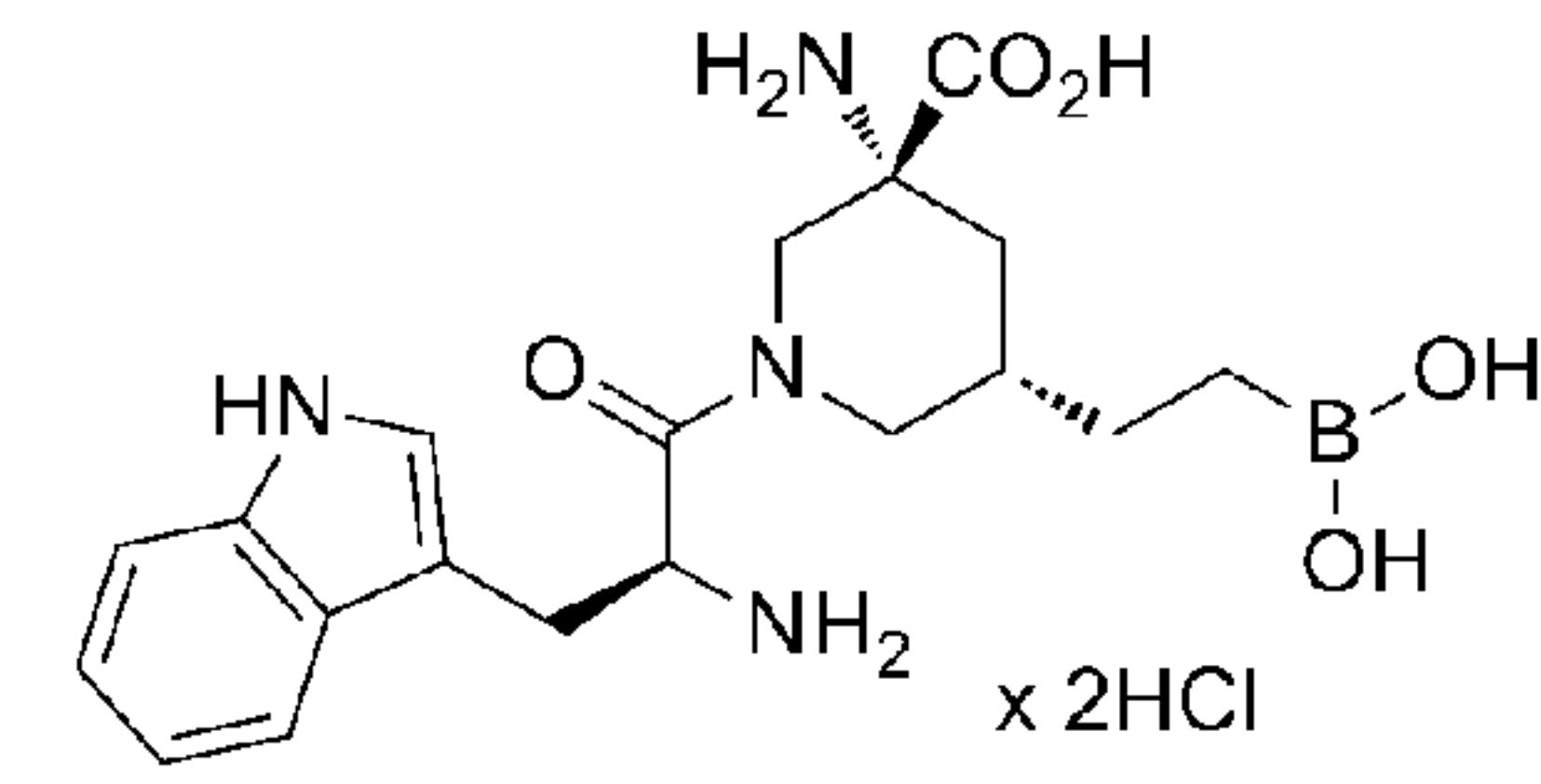
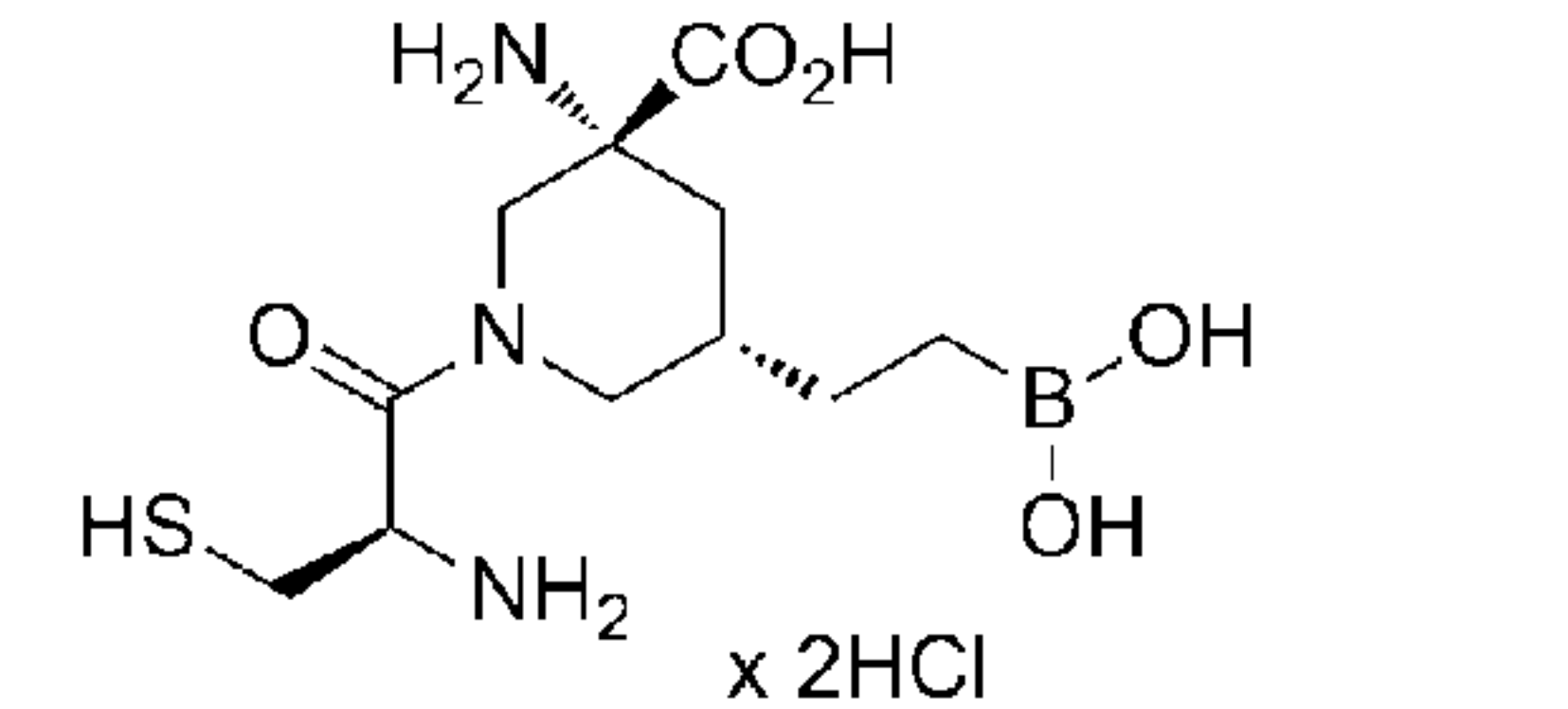
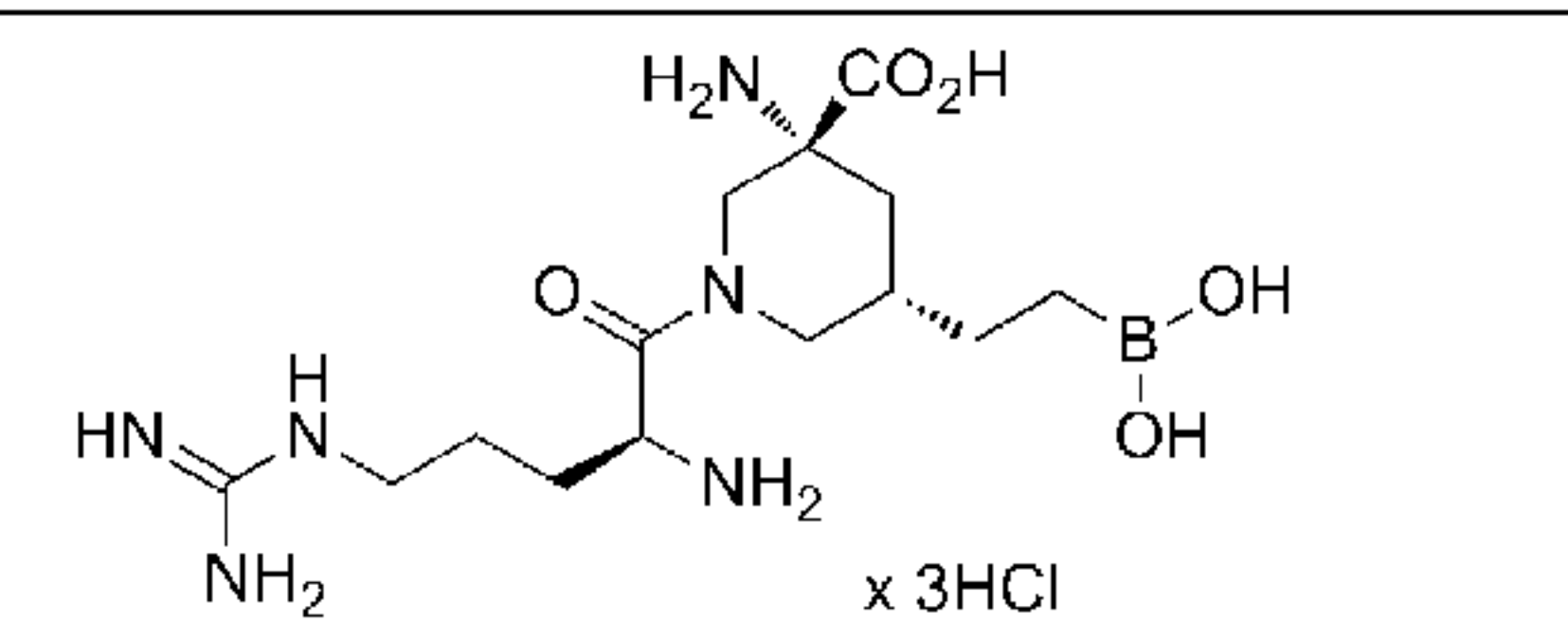
【0736】 使用GraphPad Prism 計算IC₅₀值並將之分為以下類別：A = 1-249 nM；B = 250-499 nM；C = 500-999 nM；D = 1-10 μM；E >10 μM。

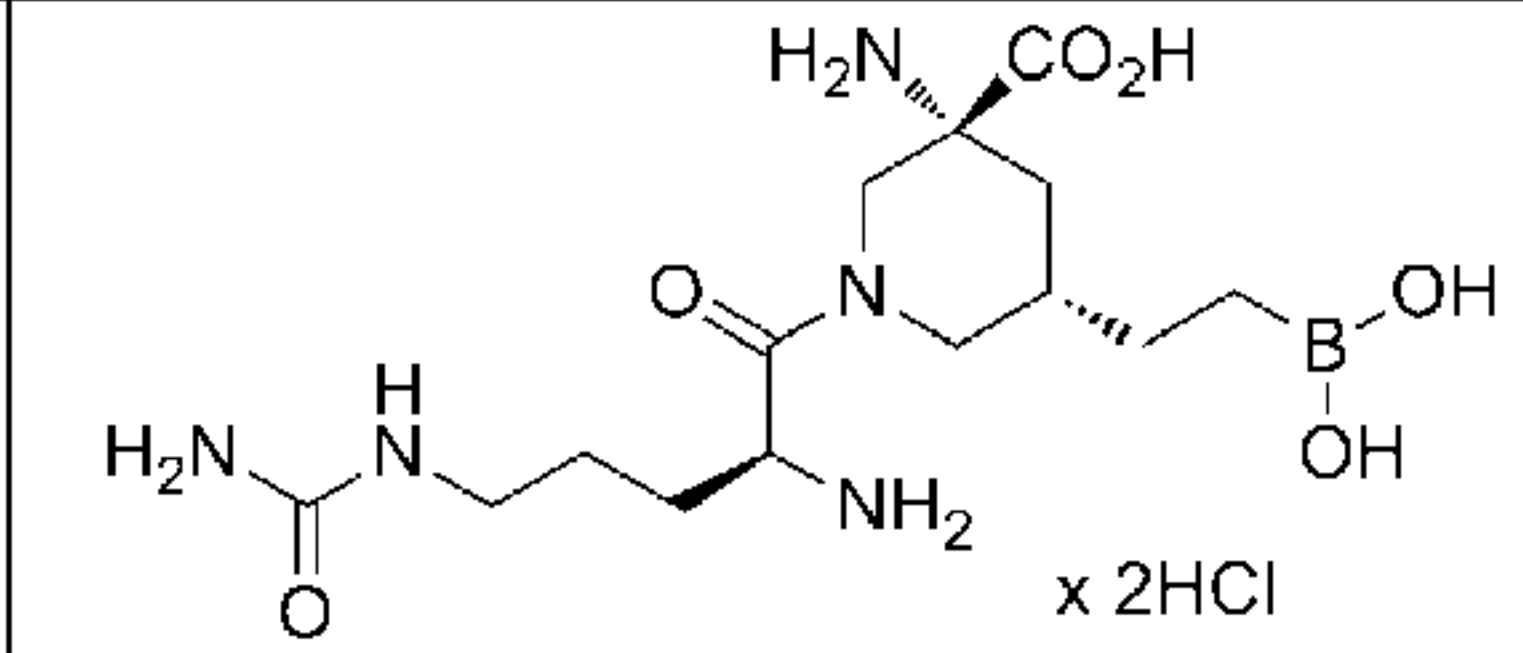
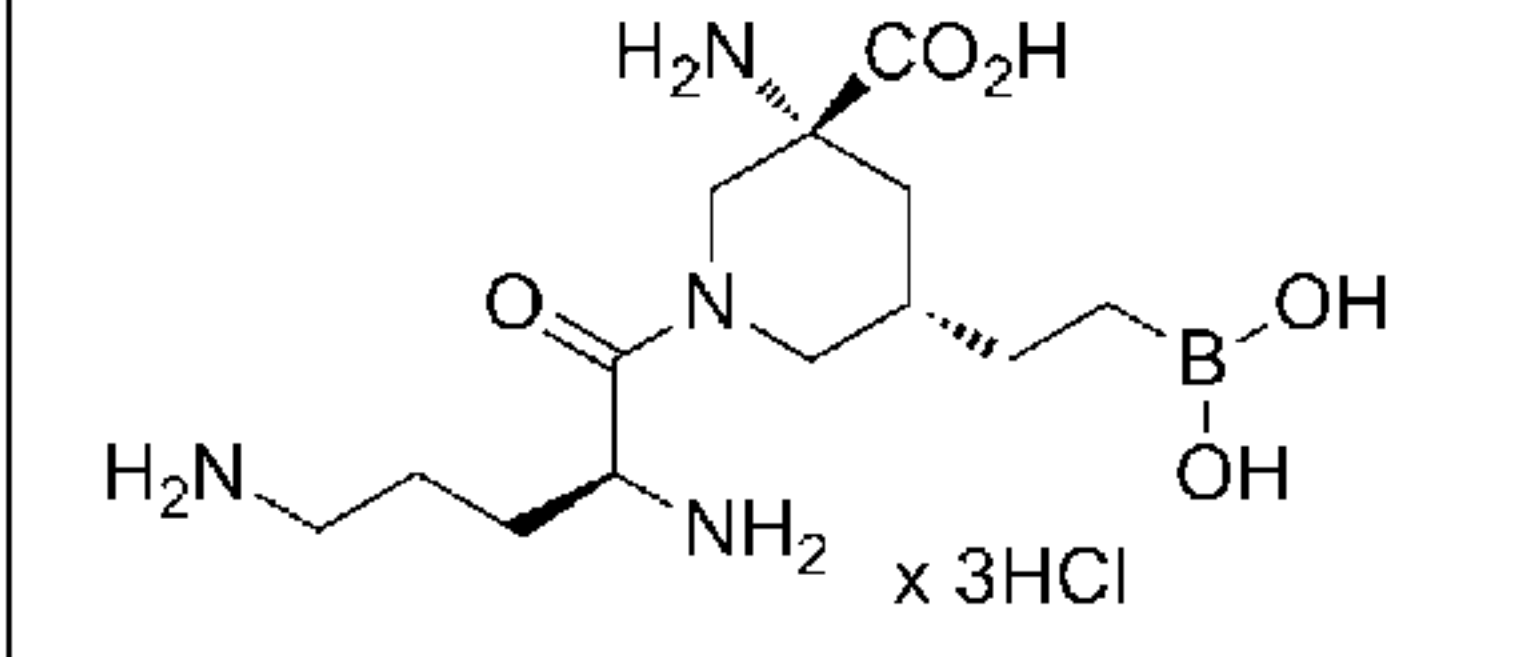
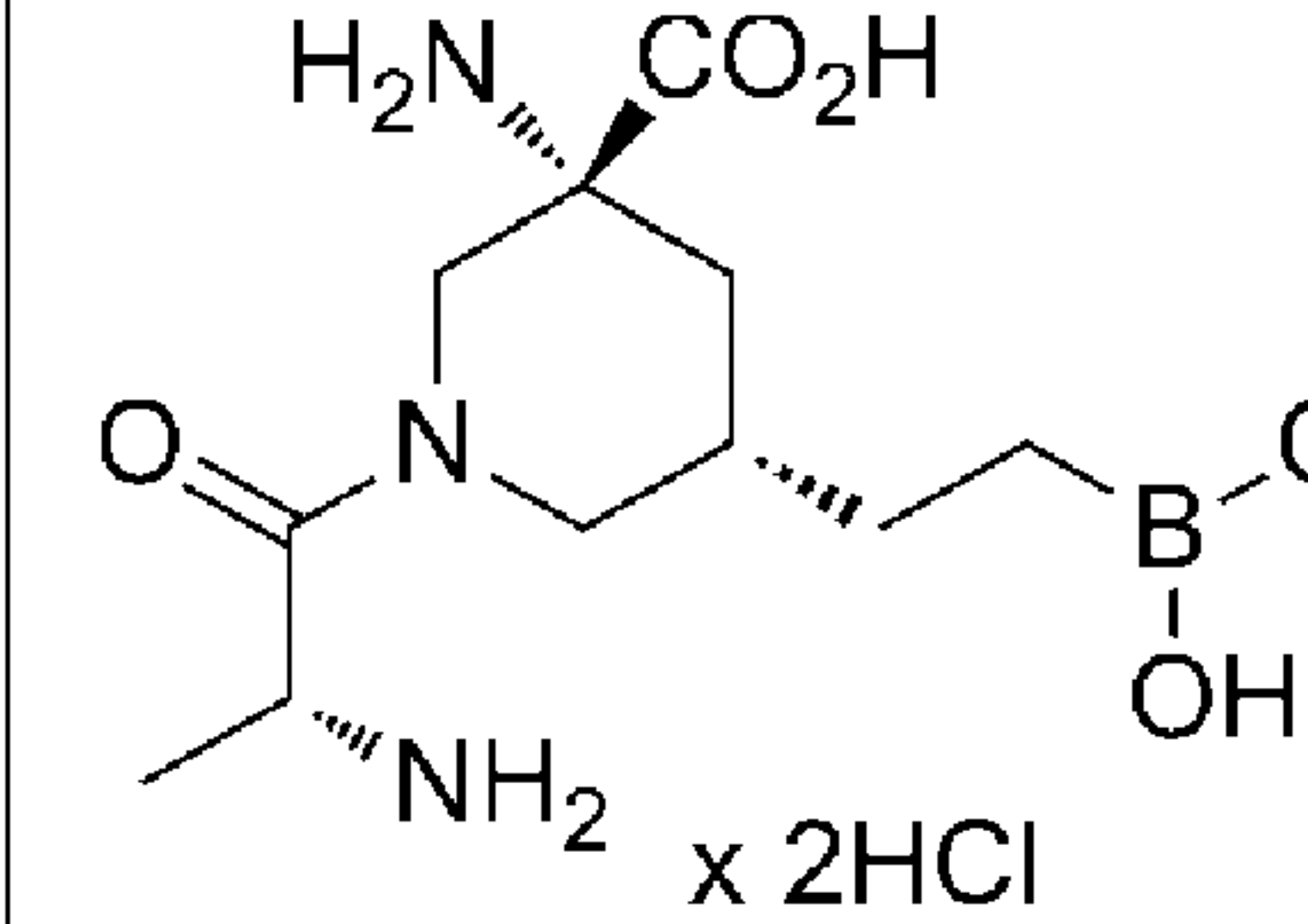
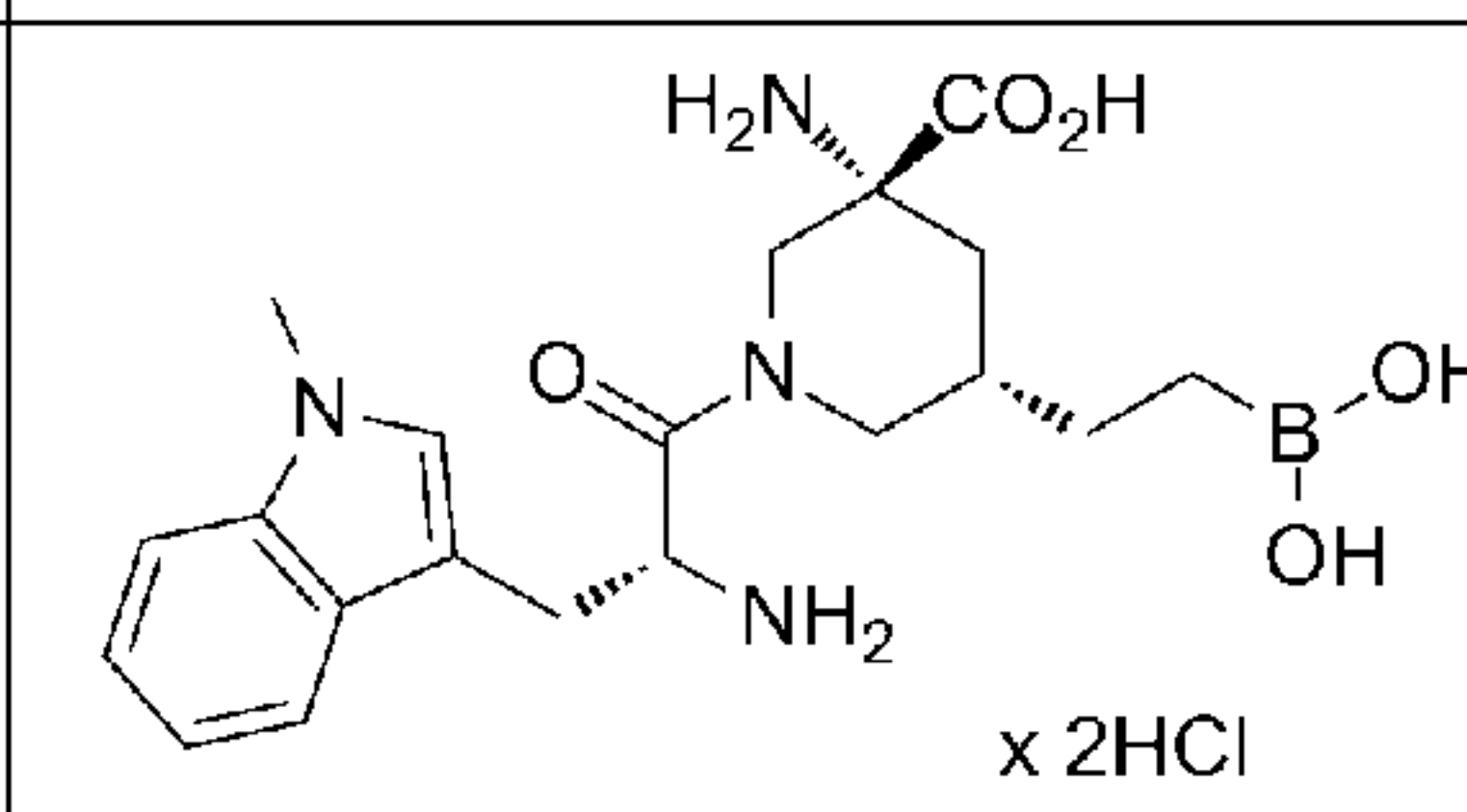
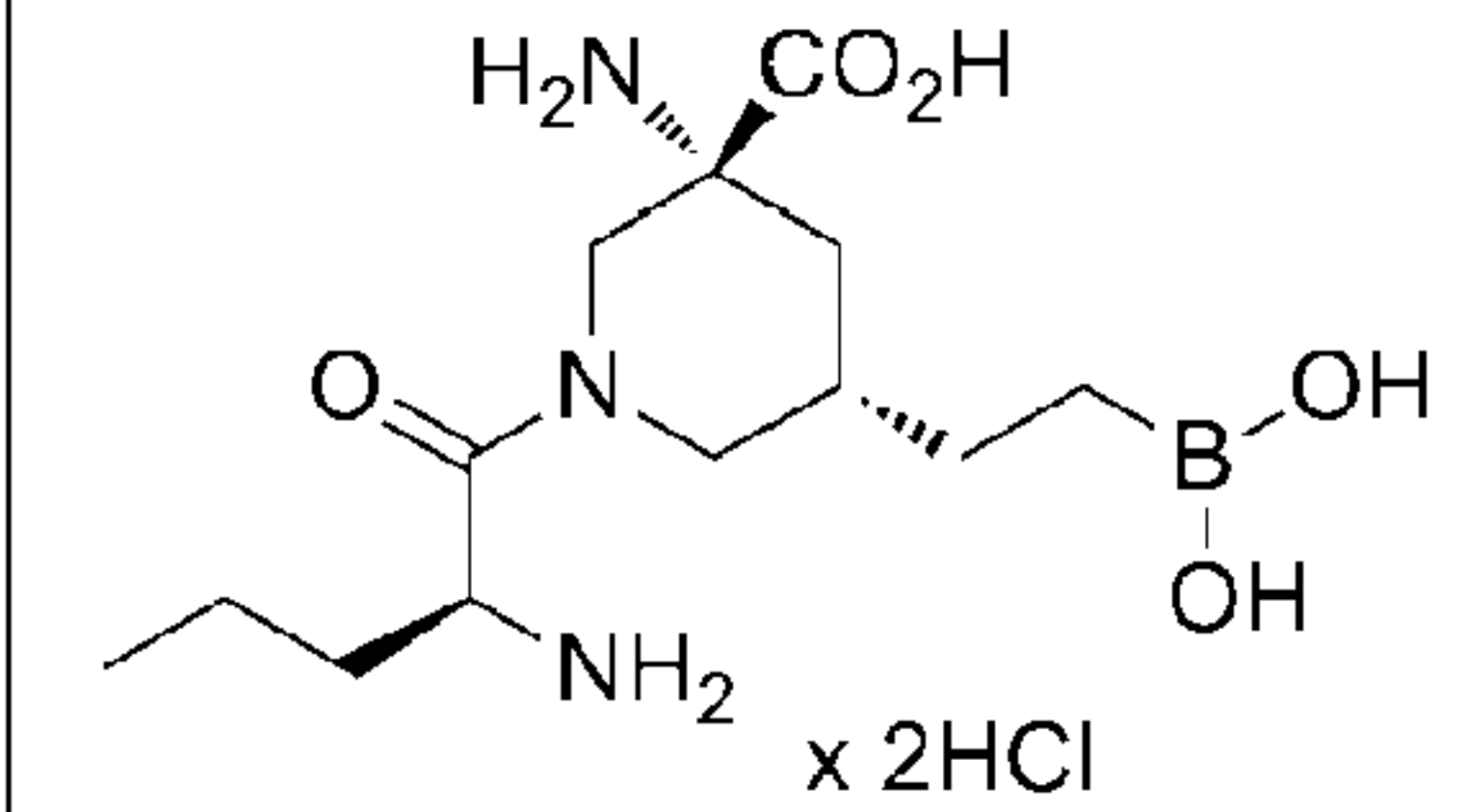
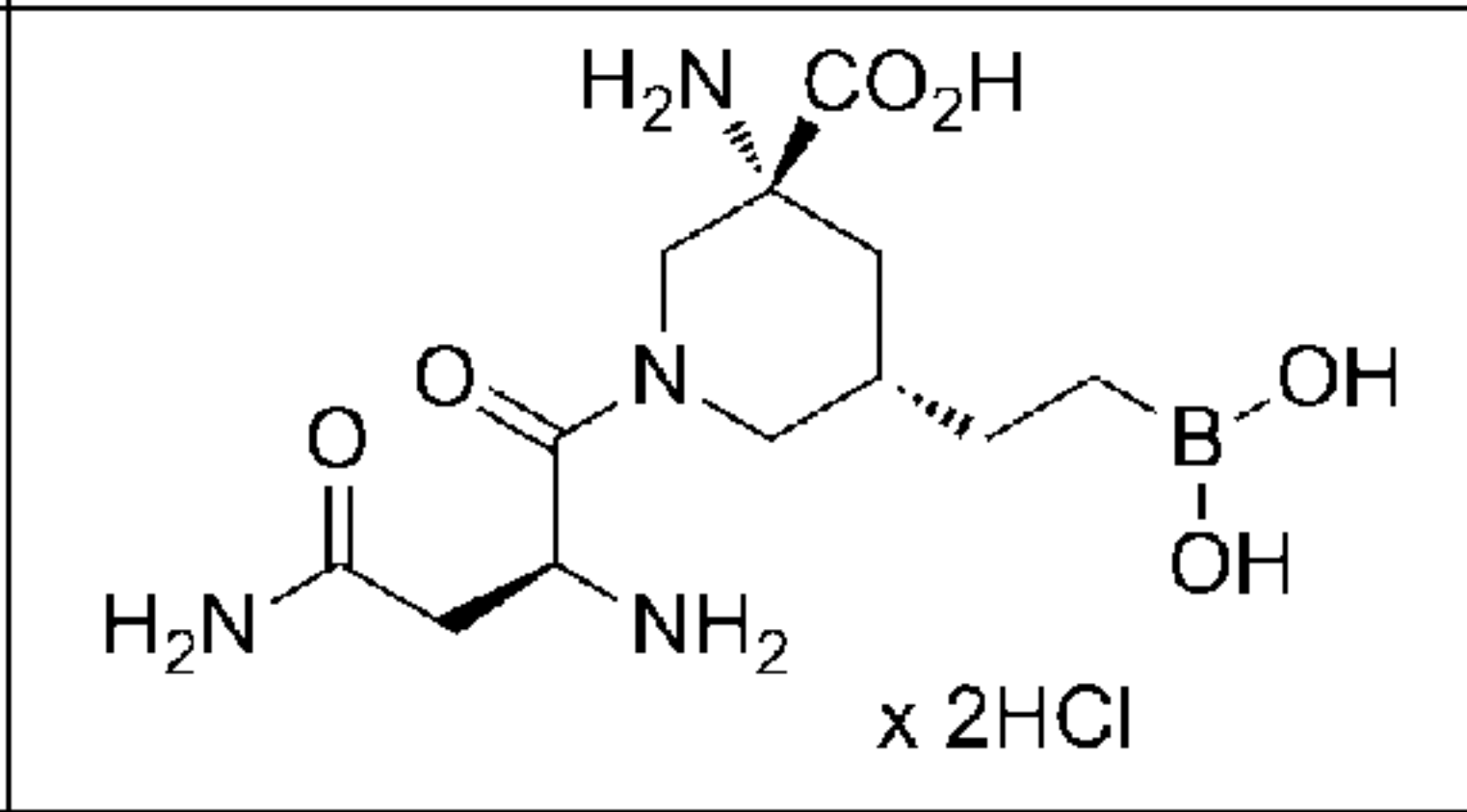
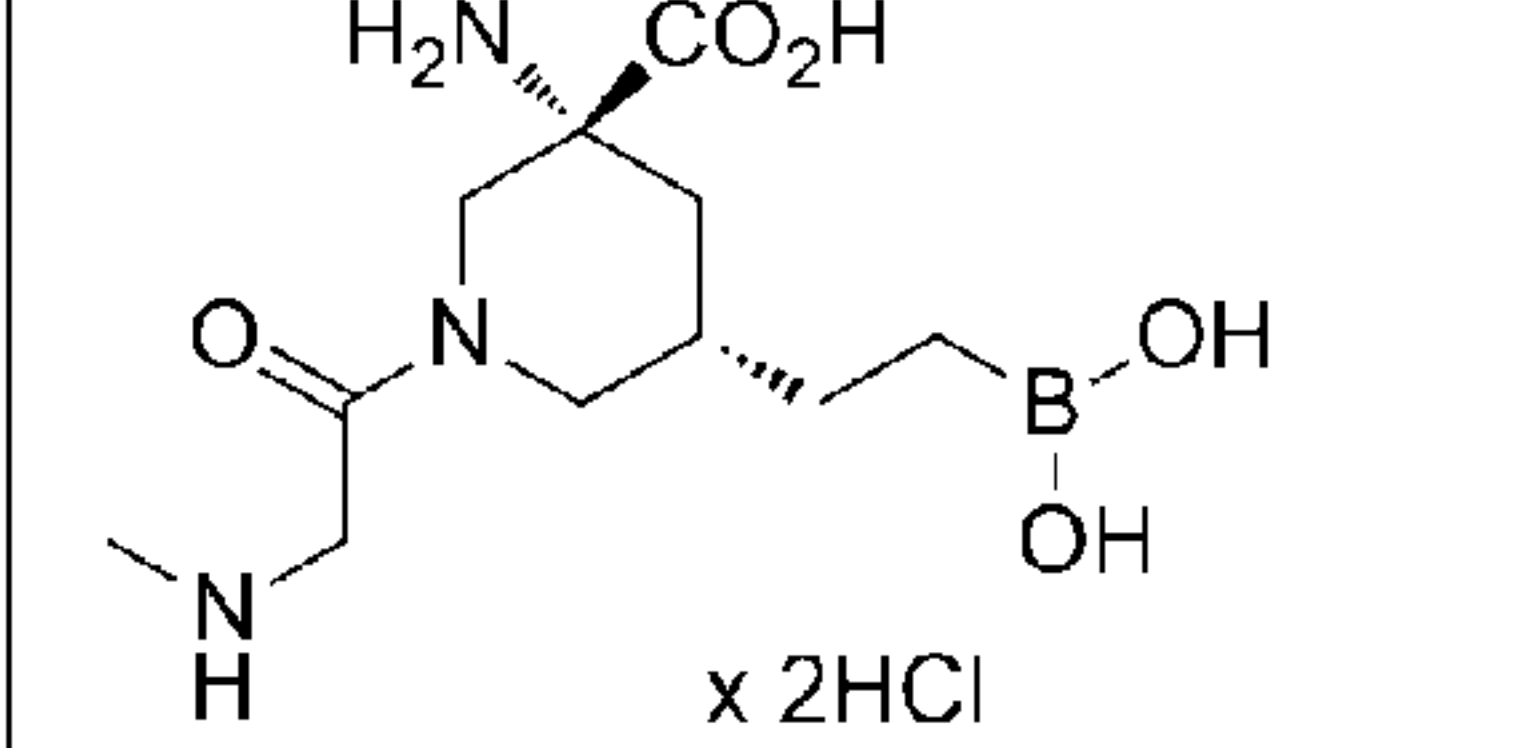
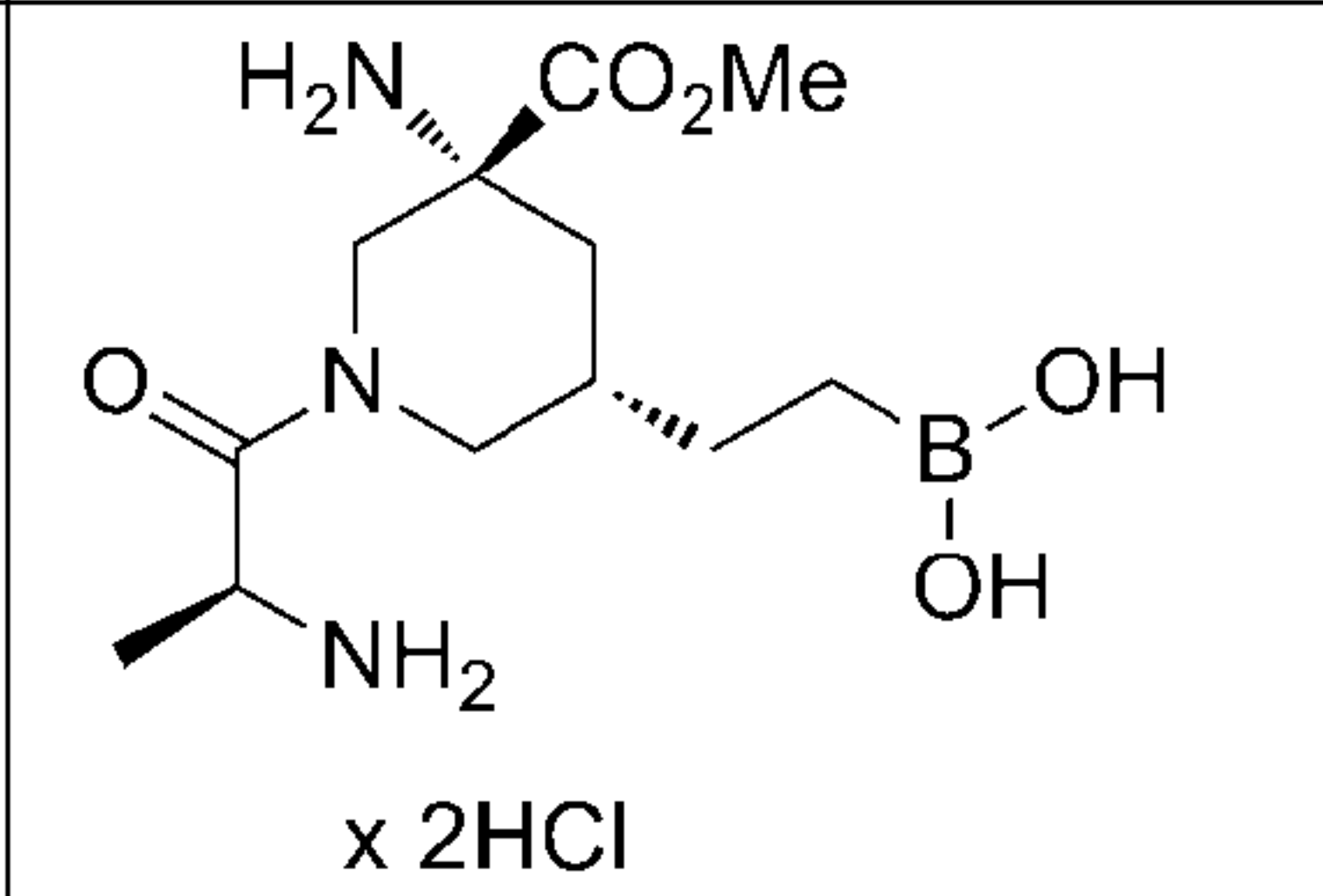
【0737】 表5顯示本發明實例化合物鹽酸鹽對於人類精胺酸酶1之抑制活性。

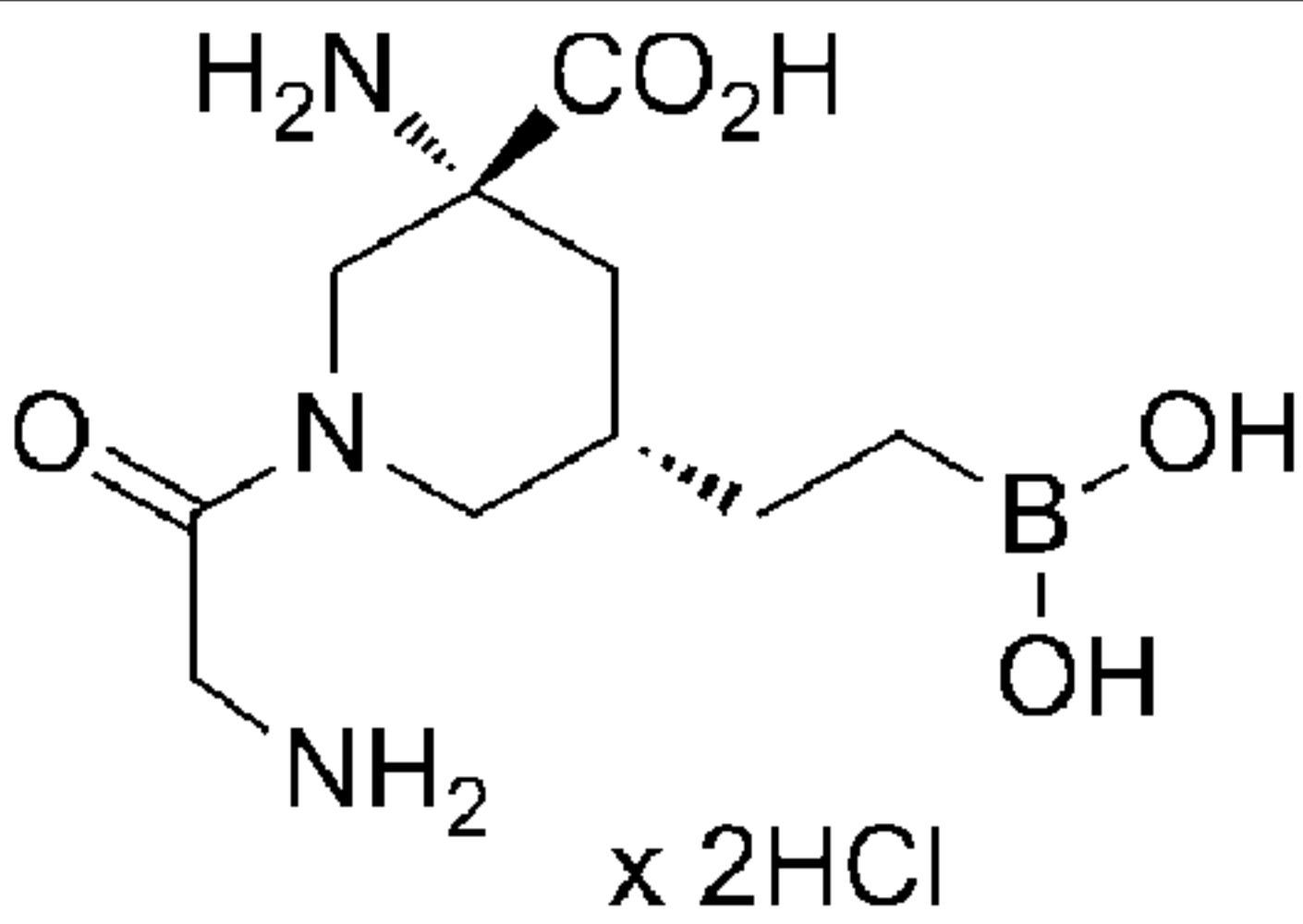
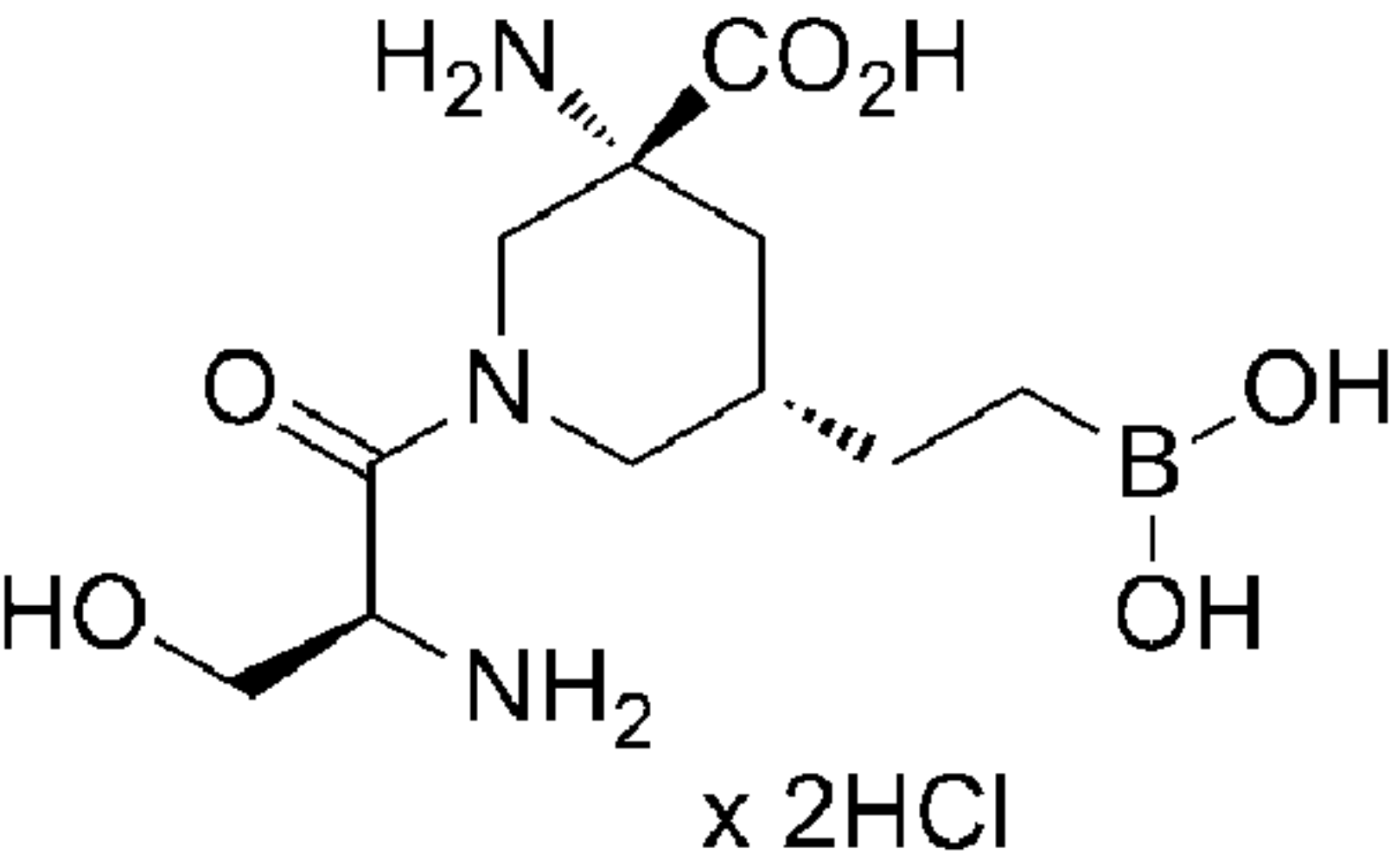
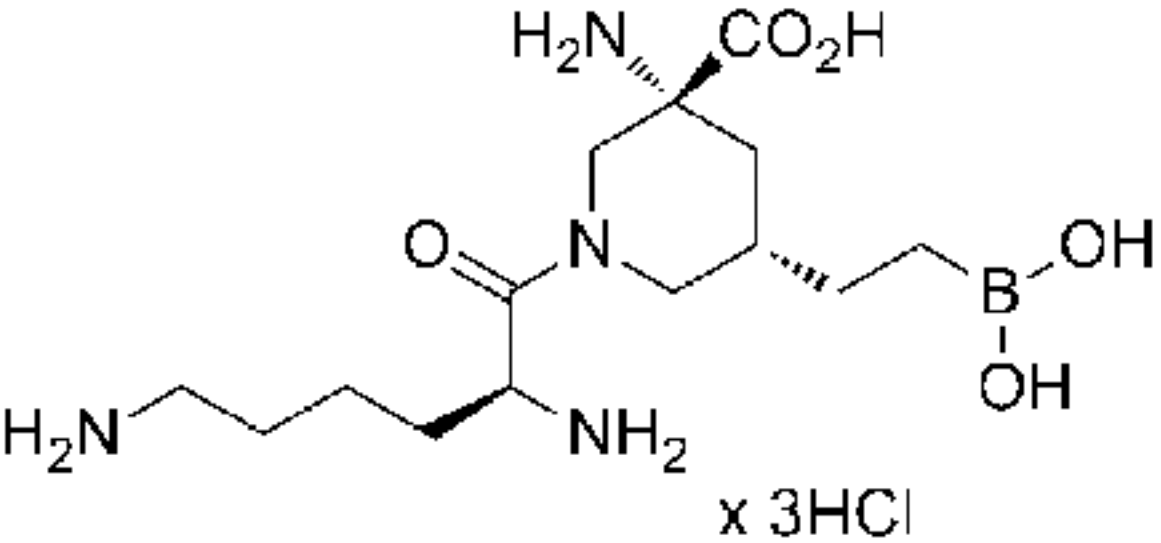
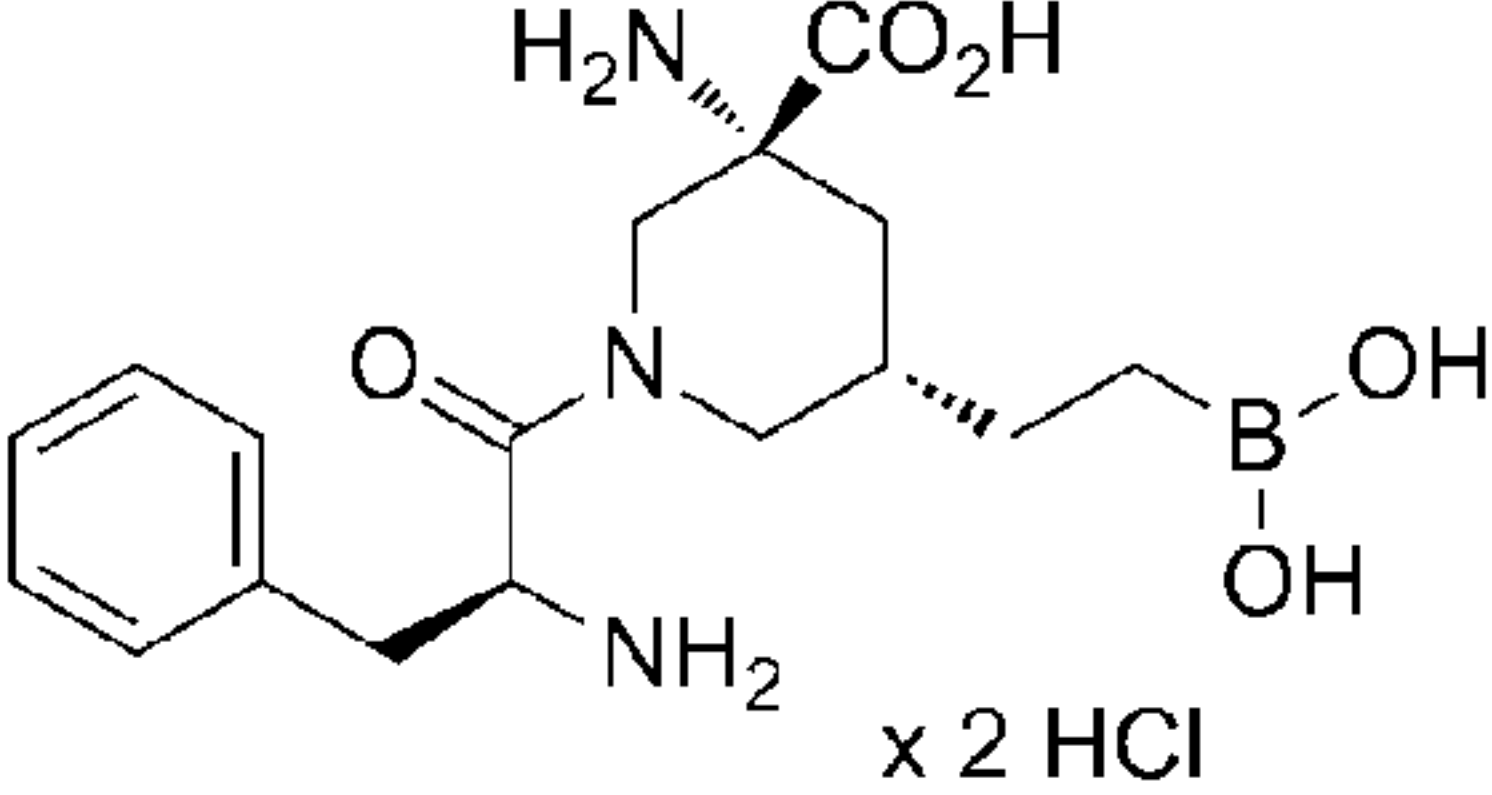
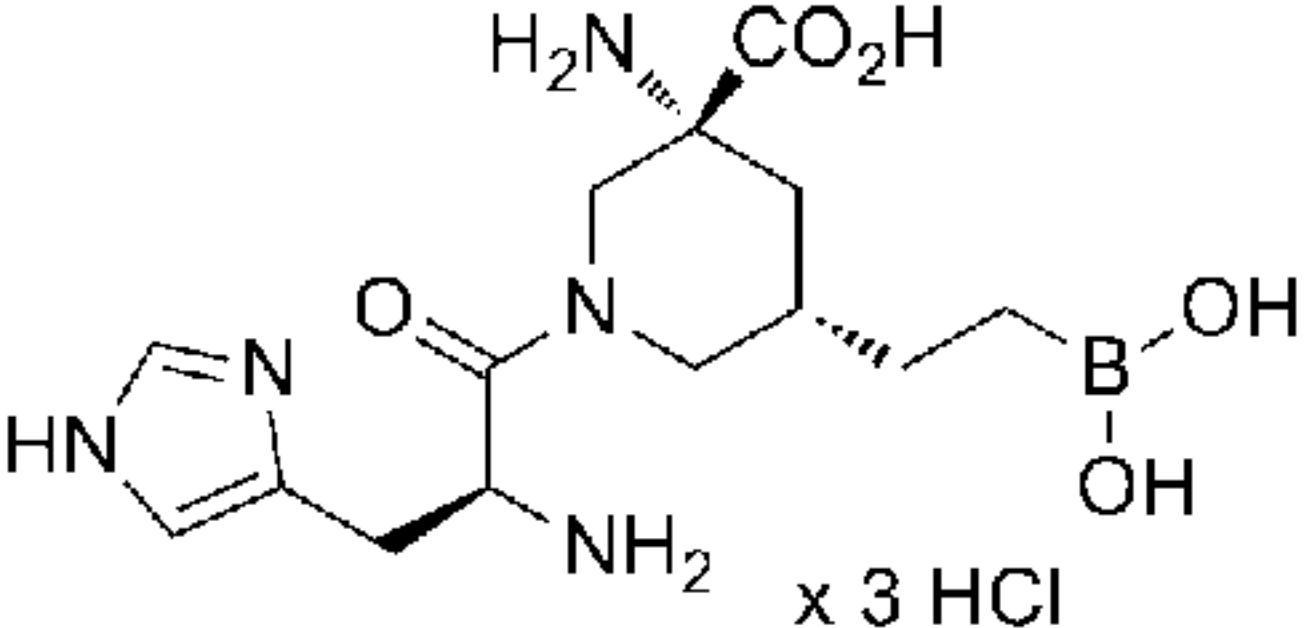
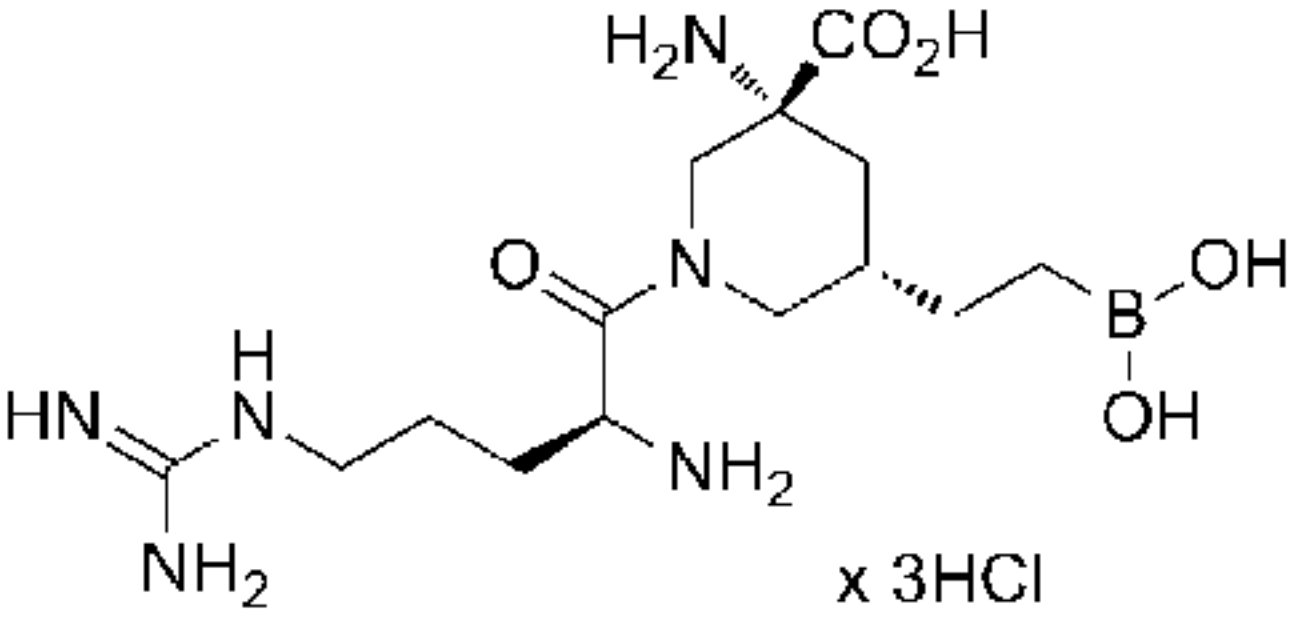
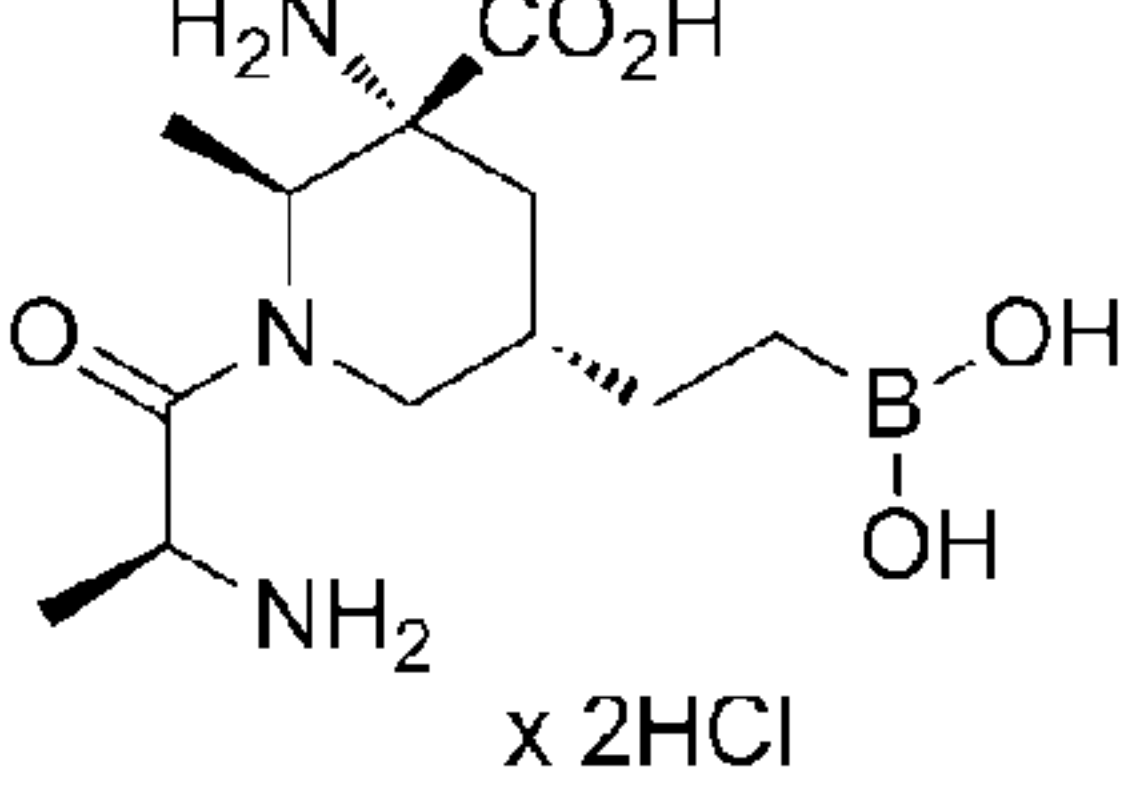
表5. 精胺酸酶1抑制活性

實例編號	化合物結構	活性類別 (ARG I)
1		B
2		E
3		A
4		B

實例編號	化合物結構	活性類別 (ARG I)
5	 x 2HCl	B
6	 x 2HCl	A
7	 x 3HCl	A
8	 x 2HCl	C
9	 x 2HCl	C
10	 x2HCl	B
11	 x 2 HCl	A

實例編號	化合物結構	活性類別 (ARG I)
12	 x 2HCl	B
13	 x 3HCl	A
14	 x 2HCl	C
15	 x 2HCl	C
16	 x 2HCl	B
17	 x 2HCl	B
18	 x 2HCl	B
19	 x 2HCl	C
20	 x 3HCl	A

實例編號	化合物結構	活性類別 (ARG I)
21		B
22		B
23		D
24		C
25		B
26		B
27		B
28		E

實例編號	化合物結構	活性類別 (ARG II)
3		C
6		C
7		C
11		D
13		C
20		B
30		C

【0739】 藥物動力學(PK)與藥效動力學(PD)特性之評估

【0740】 實例 34. 藥物動力學與藥效動力學研究

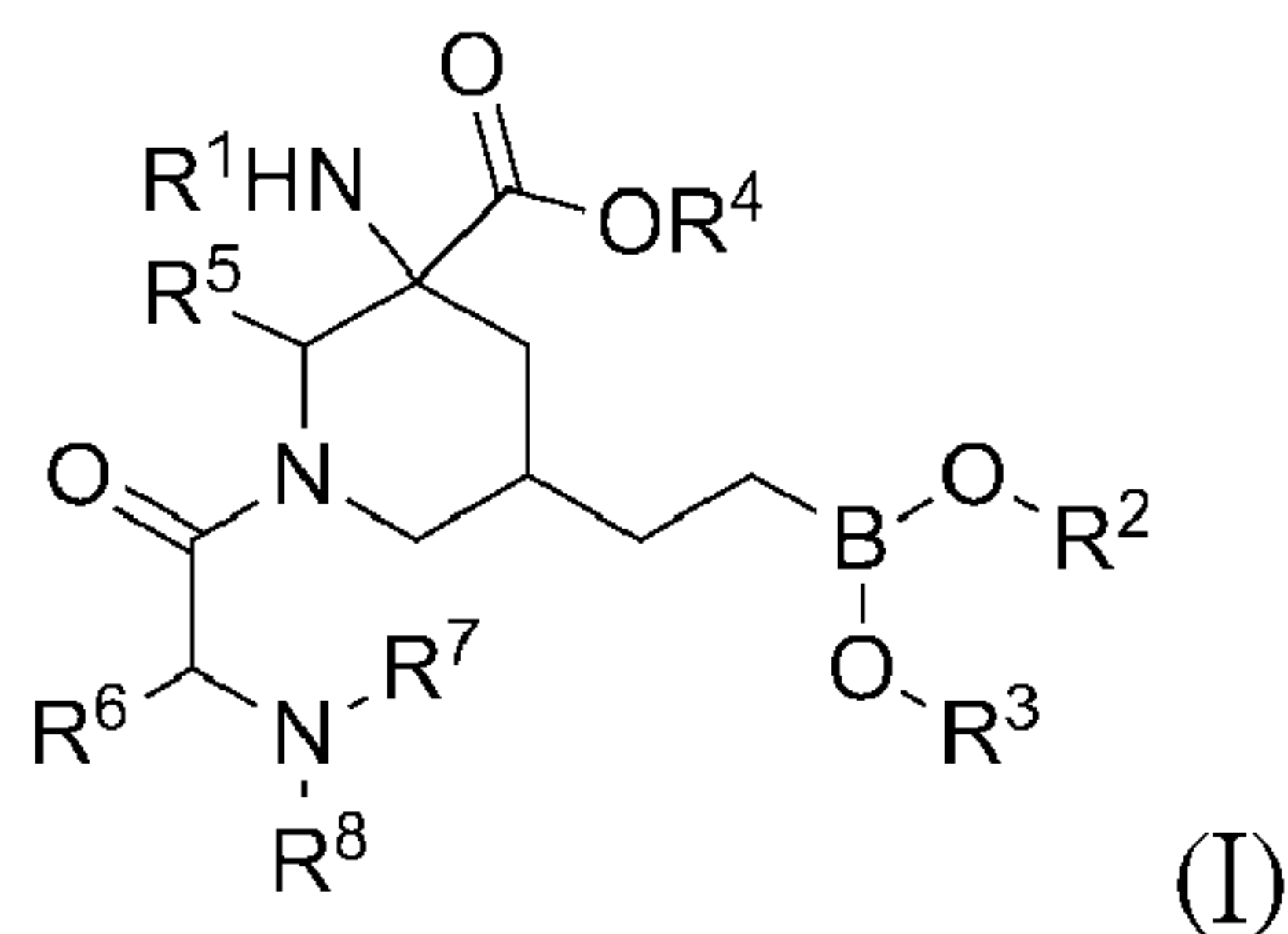
【0741】 使用BALB/c小鼠或史道二氏大鼠進行PK/PD研究。於靜脈內及口服(胃內)分別給藥3毫克/公斤或10毫克/公斤之劑量後測試化合物。以食鹽溶液(適用於輸注者)為載體。於適當時間點自動物身上採集血液樣本，置入EDTA管(每一時間點各3個樣本)，通常是於給藥後24小時內。透過LC-MS 方法判定血漿中之受測化合物及左旋精胺酸濃度。使用MS Excel軟體中之標準方程式，以無室模式法判定藥物動力學參數($C_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 、AUC、CL、 V_{ss} 、 $t_{1/2}$ 、F)。結果如圖3至圖6所示。

【符號說明】

【0742】 無

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種式(I)之化合物，



其中：

R^1 係由以下項目構成之群組選出：H、直鏈或支鏈(C₁-C₆)烷基、HC(O)-，以及(C₁-C₆)烷基-C(O)-；

R^2 及 R^3 係各自獨立選自氫、直鏈或支鏈(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)烷基-C(O)-，或 R^2 及 R^3 連同其所結合之硼原子及氧原子形成一完全飽和或部分飽和之四、五、六或七員環，

或 R^2 及 R^3 連同其所結合之硼原子及氧原子形成一包含硼酸與多元醇之二酯，所述多元醇係為蒎烷二醇(pinaediol)、甘露醇、丙三醇、木糖醇、山梨醇或赤蘚醇，

或 R^2 及 R^3 連同其所結合之硼原子及氧原子形成一酐或包含硼酸與羧酸或二羧酸之混合酯酐，所述羧酸或二羧酸係為亞氨二乙酸、*N*-甲基亞氨二乙酸、草酸、酒石酸、檸檬酸、蘋果酸、丙二酸、杏仁酸、甘醇酸、乳酸或3-羥基丙酸；

R^4 係由以下項目構成之群組選出：H、直鏈及支鏈(C₁-C₆)烷基；

R^5 係由以下項目構成之群組選出：H、F、甲基、乙基、丙基、異丙基、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂NHCH₂CH₃、-CH₂NHCH(CH₃)₂、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂N(CH₃)CH₂CH₃、-CH₂N(CH₂CH₃)₂、-CH₂N(CH₃)CH(CH₃)₂、-CH₂-氮雜環丁基、-CH₂-吡咯啶基及-CH₂-哌啶基；

R^6 係選自Gly、Ala、Val、Ser、Phe、Lys、Thr、Met、Tyr、His、Asp、Glu、Asn、Gln、Cys、Sec、Ile、Leu、Arg、Orn、Cit、Trp、1-Me-Trp及Nva之胺基酸側鏈；以及

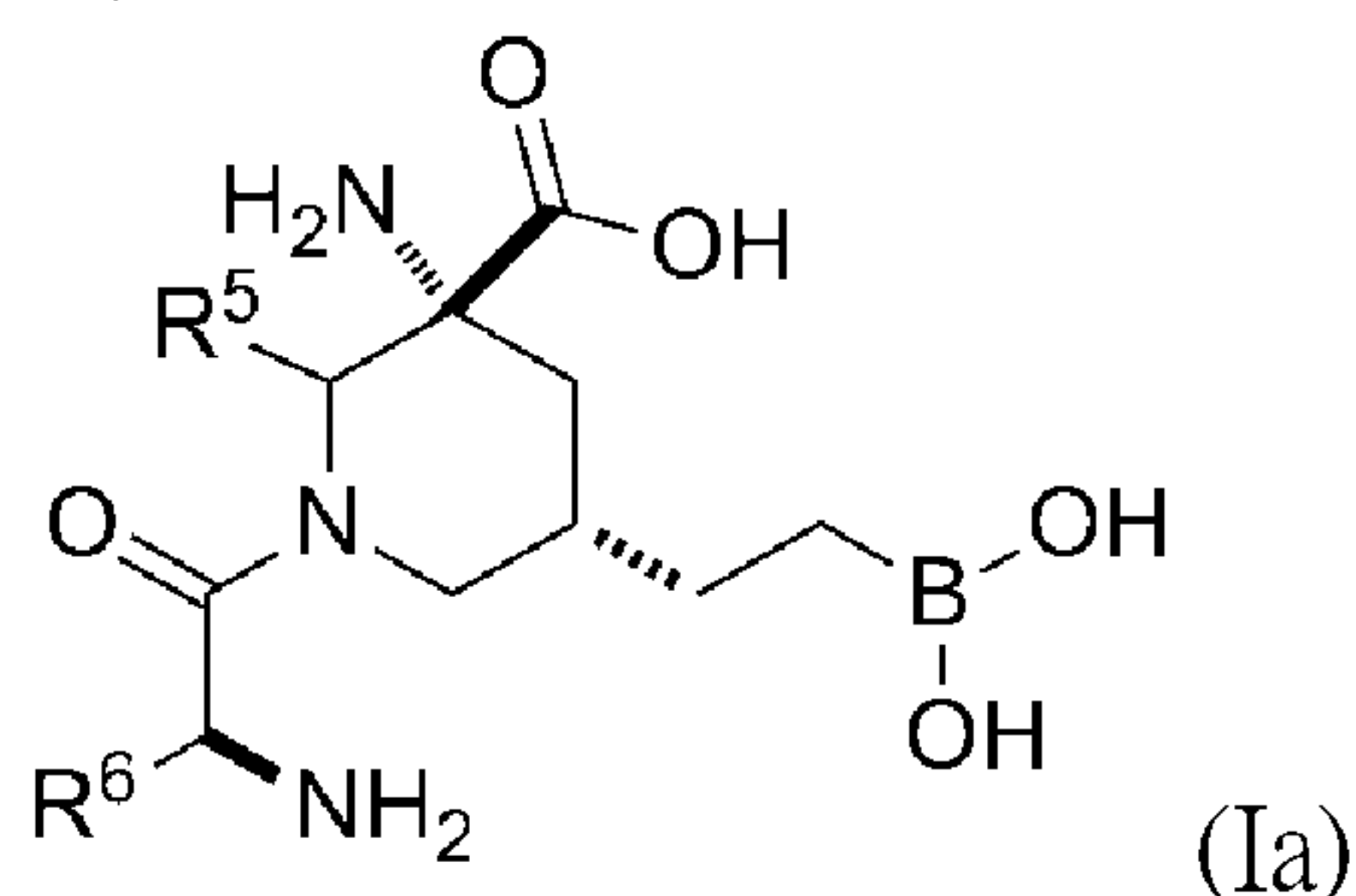
R^7 及 R^8 係各自獨立選自氫及甲基，

或者，當 R^7 為H時， R^6 及 R^8 連同攜帶 R^8 之氮原子形成吡咯啉環(脯胺酸側鏈)；

或其藥學上可接受之鹽；

其中，式(I)之化合物的結構表示具有相同鍵合的鏡像異構體、非鏡像異構體或其混合物。

【第2項】如申請專利範圍第1項所述之化合物，具有式(Ia)，



其中：

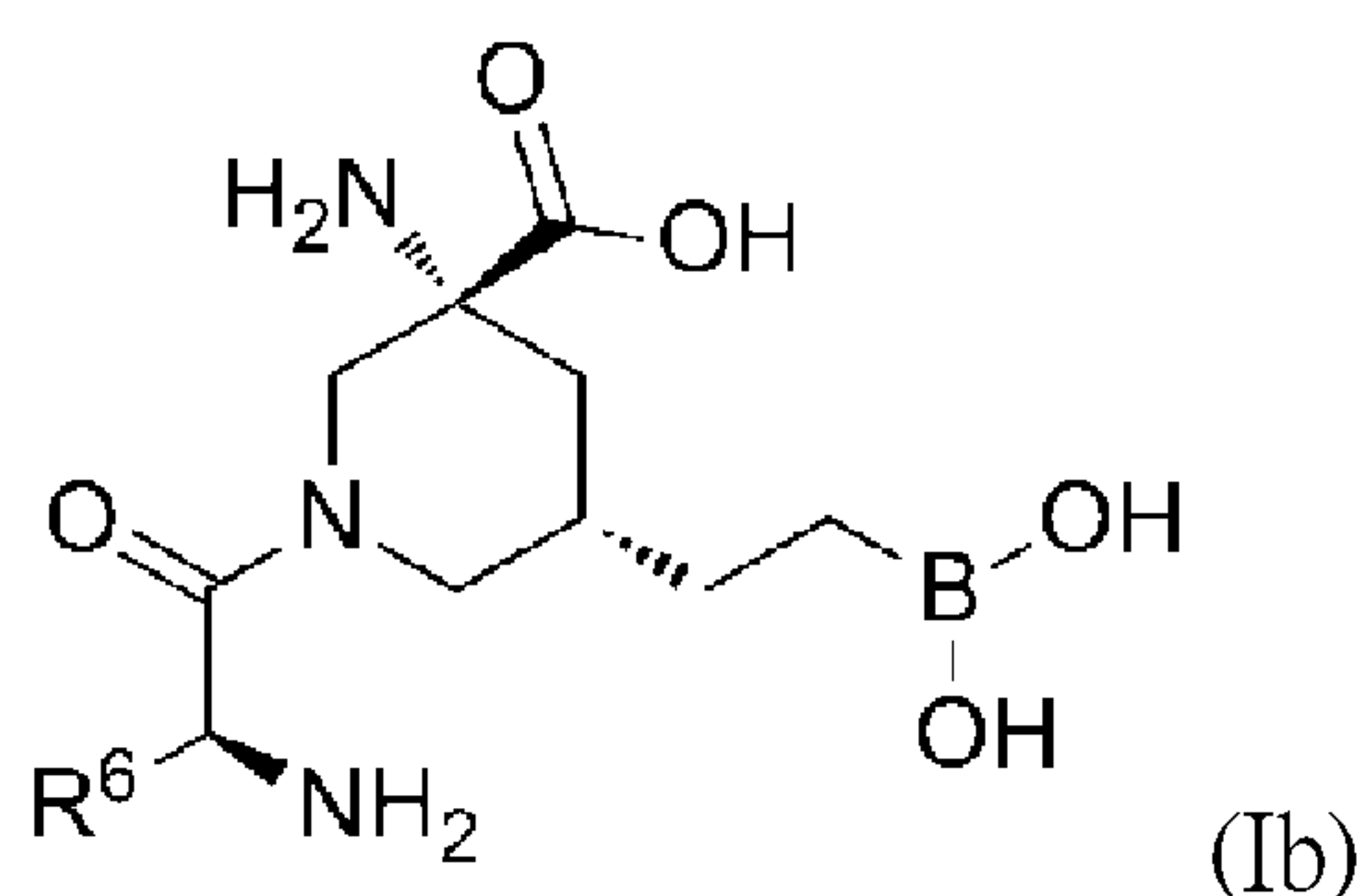
R^5 係由以下項目構成之群組選出：

H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 及 $-CH_2$ -吡咯啉基；以及

R^6 係選自Gly、Ala、Val、Ser、Phe、Lys、Thr、Met、Tyr、His、Asp、Glu、Asn、Gln、Cys、Sec、Ile、Leu、Arg、Orn、Cit、Trp、1-Me-Trp及Nva之胺基酸側鏈；

或其藥學上可接受之鹽。

【第3項】如申請專利範圍第1項所述之化合物，具有式(Ib)，



其中：

R^6 係為Gly、Ala、Val、Ser、Phe、Lys、Thr、Met、Tyr、His、Asp、Glu、Asn、Gln、Cys、Sec、Ile、Leu、Arg、Orn、Cit、Trp、1-Me-Trp或Nva之胺基酸側鏈或其藥學上可接受之鹽。

【第4項】 如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中：

R^5 為 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2$ -吡咯啉基、 $-\text{CH}_2$ -氮雜環丁基或 CH_2 -哌啶基。

【第5項】 如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中：

R^6 係選自Gly、Ala、Val、Ser、Phe、Lys、Thr、Met、Tyr、His、Asp、Glu、Asn、Gln、Cys、Sec、Ile、Leu、Arg、Orn、Cit、Trp、1-Me-Trp及Nva之胺基酸側鏈。

【第6項】 如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中：

R^6 係選自Gly、Ala、Val、Ser、Phe、Lys、Thr、Met、Tyr、His、Asp、Glu、Asn、Gln、Cys、Sec、Ile、Leu、Arg、Orn、Cit、Trp及1-Me-Trp之胺基酸側鏈。

【第7項】 如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中：

R^1 為H； R^2 為H； R^3 為H； R^4 為H； R^7 為H；及 R^8 為H。

【第8項】 如申請專利範圍第1項所述之化合物，選自以下化合物：

(3*R*,5*S*)-1-(*L*-丙胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；

(3*S*,5*R*)-1-(*L*-丙胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；

(3*R*,5*S*)-3-胺基-5-(2-硼乙基)-1-甘胺醯基哌啶-3-羧酸；
(3*R*,5*S*)-1-(*L*-脯胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；
(3*R*,5*S*)-1-(*L*-纈胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；
(3*R*,5*S*)-1-(*L*-絲胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；
(3*R*,5*S*)-1-(*L*-離胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；
(3*R*,5*S*)-1-(*L*-白胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；
(3*R*,5*S*)-1-(*L*-異白胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；
(3*R*,5*S*)-1-(*L*-酪胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；
(3*R*,5*S*)-1-(*L*-苯基丙胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；
(3*R*,5*S*)-1-(*L*-蘇胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；
(3*R*,5*S*)-1-(*L*-組胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；
(3*R*,5*S*)-1-(*L*-天冬胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；
(3*R*,5*S*)-1-(*L*-麩胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；
(3*R*,5*S*)-1-(*L*-穀胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；
(3*R*,5*S*)-1-(*L*-甲硫胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；
(3*R*,5*S*)-1-(*L*-色胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；
(3*R*,5*S*)-1-(*L*-半胱胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；
(3*R*,5*S*)-1-(*L*-左旋精胺酸基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；
(3*R*,5*S*)-3-胺基-1-((*S*)-2-胺基-5-脲基戊醯基)-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；
(3*R*,5*S*)-3-胺基-5-(2-硼乙基)-1-((*S*)-2,5-二胺基戊醯基)哌啶-3-羧酸；
(3*R*,5*S*)-1-(*D*-丙胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；
(3*R*,5*S*)-3-胺基-5-(2-硼乙基)-1-(1-甲基-*D*-色胺醯基)哌啶-3-羧酸；
(3*R*,5*S*)-3-胺基-1-((*S*)-2-胺基戊醯基)-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；
(3*R*,5*S*)-1-(*L*-天冬醯胺醯基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；

(3*R*,5*S*)-3-胺基-5-(2-硼乙基)-1-(甲基甘胺鹽基)哌啶-3-羧酸；

(2-((3*S*,5*R*)-1-(*L*-丙胺鹽基)-5-胺基-5-(甲氧基羰基)哌啶-3-基)乙基)硼酸；

(3*R*,5*S*)-1-(*左旋精胺酸基*)-3-胺基-5-(2-(4-羧基-4-(羧基甲基)-6-側氧基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)乙基)哌啶-3-羧酸；

(2*S*,3*R*,5*S*)-1-(*L*-丙胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)-2-甲基哌啶-3-羧酸；

(2*S*,3*R*,5*S*)-1-(*左旋精胺酸基*)-3-胺基-5-(2-硼乙基)-2-甲基哌啶-3-羧酸；

(3*R*,5*R*)-1-(*L*-丙胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；

(3*S*,5*S*)-1-(*L*-丙胺鹽基)-3-胺基-5-(2-硼乙基)哌啶-3-羧酸；

或其藥學上可接受之鹽。

【第9項】一種醫藥組成物，其係包含(i)一具治療活性量之至少一種如申請專利範圍第1項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽；及(ii)其藥學上可接受之載體、載劑或賦形劑。

【第10項】一種如申請專利範圍第1項所述化合物或其藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療與精胺酸酶1、精胺酸酶2或其組合表達或活性有關之疾病或症狀之藥物。

【第11項】如申請專利範圍第1項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽，用於治療與精胺酸酶1、精胺酸酶2或其組合表達或活性有關之疾病或症狀。

【第12項】如申請專利範圍第11項所述之化合物，其中該疾病或症狀係由以下項目構成之群組選出：心血管失調、肺失調、自體免疫失調、免疫失調、溶血性疾病、腸胃失調、性失調、感染、癌症及傷口癒合障礙。

【第13項】如申請專利範圍第12項所述之化合物，其中該疾病或症狀為一心血管失調選自由以下項目構成之群組：全身性高血壓、肺動脈高血壓(PAH)、高海拔肺動脈高血壓、缺血再灌流(IR)傷害、心肌梗塞及動脈硬化。

【第14項】如申請專利範圍第13項所述之化合物，其中該疾病或症狀為肺動脈高血壓(PAH)。

【第15項】如申請專利範圍第13項所述之化合物，其中該疾病或症狀為心肌梗塞或動脈硬化。

【第16項】如申請專利範圍第12項所述之化合物，其中該疾病或症狀為一肺失調，其係由以下項目構成之群組選出：化學誘發肺纖維化、特發性肺纖維化、囊腫性纖維化、慢性阻塞性肺部疾病(COPD)及哮喘。

【第17項】如申請專利範圍第12項所述之化合物，其中該疾病或症狀為一自體免疫失調，其係由以下項目構成之群組選出：腦脊髓炎、多發性硬化、抗磷脂質症候群1、自體免疫溶血性貧血、慢性脫髓鞘多發性神經病變、疱疹性皮膚炎、皮肌炎、重肌無力症、天皰瘡、類風濕性關節炎、僵體症候群、第一型糖尿病、僵直性脊椎炎、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、陣發性寒冷血紅素尿、嚴重原發性自體免疫溶血性貧血及古巴斯捷氏症候群。

【第18項】如申請專利範圍第12項所述之化合物，其中該疾病或症狀為一免疫失調，其係由以下項目構成之群組選出：骨髓衍生抑制細胞(MDSC)介導T細胞功能缺陷、人類免疫缺乏病毒(HIV)感染、自體免疫腦脊髓炎及ABO錯配輸血反應。

【第19項】如申請專利範圍第18項所述之化合物，其中該疾病或症狀為由骨髓衍生抑制細胞(MDSC)介導T細胞功能缺陷。

【第20項】如申請專利範圍第12項所述之化合物，其中該疾病或症狀為一溶血性疾病，其係由以下項目構成之群組選出：鎌狀細胞疾病、地中海貧血、遺傳性球形紅血球症、口型紅血球症、微血管病變溶血性貧血、丙酮酸激酶缺乏症、感染誘發貧血、心肺分流、機械性瓣膜誘發貧血及化學藥物誘發貧血。

【第21項】 如申請專利範圍第20項所述之化合物，其中該疾病或症狀為鎌狀細胞疾病。

【第22項】 如申請專利範圍第12項所述之化合物，其中該疾病或症狀為一腸胃失調，其係由以下項目構成之群組選出：胃腸道運動性失調、胃部癌症、發炎性大腸疾病、克隆氏症、潰瘍性結腸炎及胃潰瘍。

【第23項】 如申請專利範圍第12項所述之化合物，其中該疾病或症狀為一性失調，其係由以下項目構成之群組選出：佩洛尼氏症及勃起功能障礙。

【第24項】 如申請專利範圍第13項所述之化合物，其中該疾病或症狀為缺血再灌流(IR)傷害，其係由以下項目構成之群組選出：肝IR、腎IR及心肌IR。

【第25項】 如申請專利範圍第12項所述之化合物，其中該疾病或症狀為一癌症，其係由以下項目構成之群組選出：食道、胃、結腸、卵巢、乳房、頭頸、及肺部位之癌症。

【第26項】 如申請專利範圍第12項所述之化合物，其中該疾病或症狀為一癌症，其係選自鱗狀及非小細胞肺癌、腎臟細胞上皮細胞癌、前列腺上皮細胞癌、多發性骨髓瘤、間皮瘤及黑色素瘤、B 細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤及NK 細胞淋巴瘤、急性及慢性、骨髓淋巴白血病、胃食道交界癌、大腸直腸癌、胰臟癌、肝癌、乳癌、急性及慢性白血病、腦瘤，選自神經母細胞瘤、神經膠母細胞瘤、及星形細胞瘤、頭頸鱗狀細胞上皮細胞癌、慢性淋巴球性白血病、急性淋巴性白血病、慢性髓源性白血病、急性髓源性白血病、腎上腺皮質上皮細胞癌、直腸癌、闌尾癌、非典型畸胎/類橫紋肌細胞瘤、基礎細胞上皮細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦及脊髓腫瘤、腦幹膠質細胞瘤、中樞神經系統非典型畸胎/類橫紋肌細胞瘤、中樞神經系統胚胎性瘤、支氣管腫瘤、勃氏淋巴瘤、類癌腫瘤、不明原發部位上皮細胞癌、中樞神經系統癌、子宮頸癌、兒童癌症、脊囊瘤、結腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、乳管原位癌、胚胎性瘤、子

宮內膜癌、成腦室管膜細胞瘤、室管膜瘤、食道癌、嗅神經母細胞瘤、尤文氏肉瘤、肝外型膽管癌、眼癌、骨骼纖維性組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、腸胃類癌腫瘤、胃腸道基質瘤、生殖細胞瘤、顱外胚細胞瘤、性腺外生殖細胞瘤、卵巢生殖細胞瘤、妊娠滋養層細胞腫瘤、神經膠質瘤、髮樣細胞白血病、心臟癌、肝細胞癌、組織細胞增殖症、蘭格罕細胞癌、霍奇金氏淋巴瘤、下咽癌、眼內黑色素瘤、胰島細胞腫瘤、卡波西氏肉瘤、腎癌、蘭格罕細胞組織球增生症、喉癌、唇部及口腔癌、乳小葉原位癌、淋巴瘤、AIDS相關淋巴瘤、巨球蛋白血症、男性乳癌、成髓細胞瘤、髓上皮瘤、默克細胞癌、惡性間皮瘤、轉移性鱗狀頸癌、NUT基因涉及中線道癌、口癌、多發性內分泌腫瘤症候群、漿細胞腫瘤、蕈狀肉芽腫、骨髓瘤、慢性骨髓增生性疾病、鼻腔癌、鼻竇癌、鼻咽癌、非霍奇金氏淋巴瘤、口部癌、口腔癌、唇癌、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、乳頭狀瘤病、副神經節瘤、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、嗜鉻細胞瘤、中間型松果體實質瘤、松果體母細胞瘤、垂體瘤、胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、直腸癌、腎臟細胞癌、腎盂癌、輸尿管癌、過渡性細胞癌、視網膜胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、西紮利氏症候群、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞上皮細胞癌、無原發腫瘤之鱗狀頸癌、胃癌、天幕上原始神經外胚層腫瘤、睪丸癌、咽喉癌、胸腺瘤、胸腺上皮細胞癌、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管過渡性細胞癌、不明原發部位癌、兒童罕見癌、尿道癌、子宮癌、子宮肉瘤、華氏巨球蛋白血症及威爾姆氏腫瘤。

【第27項】如申請專利範圍第11項所述之化合物，其中該疾病或症狀係由以下項目構成之群組選出：腎病發炎、乾癬、利什曼原蟲症、神經退化性疾病、傷口癒合、人類免疫缺乏病毒(HIV)感染、B型肝炎病毒(HBV)感染、幽門螺旋桿菌感染、纖維化疾病、關節炎、念珠菌症、牙周病、癍瘤、扁桃腺疾病、非洲睡眠病及查加斯氏症。

【第28項】如申請專利範圍第12項所述之化合物，其中該疾病或症狀為一傷口癒合障礙，其係包含受感染及未受感染之傷口癒合。

【第29項】如申請專利範圍第11項所述之化合物，其中該化合物係與一或多種其他治療劑同時或先後投用，該其他治療劑係由以下項目構成之群組選出：類固醇、細胞膜穩定劑、5LO抑制劑、白三烯合成及受體抑制劑、IgE同型轉換或IgE合成之抑制劑、IgG同型轉換或IgG合成、 β 促進劑、胰蛋白酶抑制劑、阿斯匹靈、COX抑制劑、氨甲蝶呤、抗TNF藥、利妥昔單抗、p38抑制劑、PDE4抑制劑及抗組胺劑、免疫治療劑，選自檢查點抑制劑PD-1、PD-L1、CTLA-4、LAG-3、TIM-3、TIGIT、VISTA抑制劑、IDO/TDO抑制劑、腺苷酸A2A受體拮抗劑、外核苷酸酶(CD73及CD39)抑制劑、免疫抑制劑、介白素影響劑、細胞激素與趨化因子、激素抑制劑、化學治療劑，選自烷化防腫瘤劑、抗代謝劑、微管蛋白聚合抑制劑、拓撲異構酶抑制劑、細胞毒性抗生素或標靶治療，選自抗體、帶藥抗體、細胞免疫療法、奈米顆粒、防癌疫苗以及放射療法。

【第30項】如申請專利範圍第29項所述之化合物，其中該一或多種額外化學治療劑係由以下項目構成之群組選出：胺麩精、安吡啶、阿那曲唑、天冬醯胺酸酶、AZD5363、卡介苗(BCG)、比卡魯胺、博來黴素、硼替佐米、布舍瑞林、補素芬、喜樹鹼、卡培他濱、卡鉑、卡非佐米、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、氯喹、順鉑、克拉屈濱、氯膦酸、考比替尼、秋水仙素、環磷醯胺、醋酸環丙孕酮、阿糖胞苷、達卡巴仁、放線菌素、道諾黴素、脫甲綠膠酶素、地塞米松、二氯乙酸鹽、己二烯雌酚、己烯雌酚、歐洲紫杉醇、阿黴素、泛艾黴素、厄洛替尼、雌二醇、雌莫司汀、依託泊苷、依維莫司、依西美坦、非格司亭、氟達拉濱、氟氫可的松、氟尿嘧啶、氟脛甲酮、氟他胺、吉西他濱、金雀異黃酮、戈舍瑞林、羥基脲、艾達黴素、異環磷醯胺、伊馬替尼、干擾素、愛萊諾迪肯、來那度胺、來曲唑、亞葉酸、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氯尼達

明、甲氮芥、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法侖、巯嘌呤、美司鈉、二甲双胍、氨甲蝶呤、米替福新、絲裂黴素、米托坦、米托蒽醌、MK-2206、尼魯米特、諾考達唑、體抑素胜肽、奧拉帕尼、奧沙利鉑、紫杉醇、帕米膦酸鹽、帕唑帕尼、噴司他丁、哌立福辛、普卡霉素、泊馬度胺、吡非爾、甲基苄肼、雷替曲塞、利妥昔單抗、魯卡帕尼、司美替尼、索拉非尼、鏈脲佐菌素、舒尼替尼、蘇拉明、他拉唑帕尼、泰莫西芬、替莫唑胺、坦羅莫司、替尼泊苷、羧固酮、沙利竇邁、硫代鳥嘌呤、噻替哌、二氯二茂鈦、托普樂肯、曲美替尼、曲妥珠單抗、視網酸、維利帕尼、長春花鹼、長春花新鹼、長春地辛以及溫諾平。

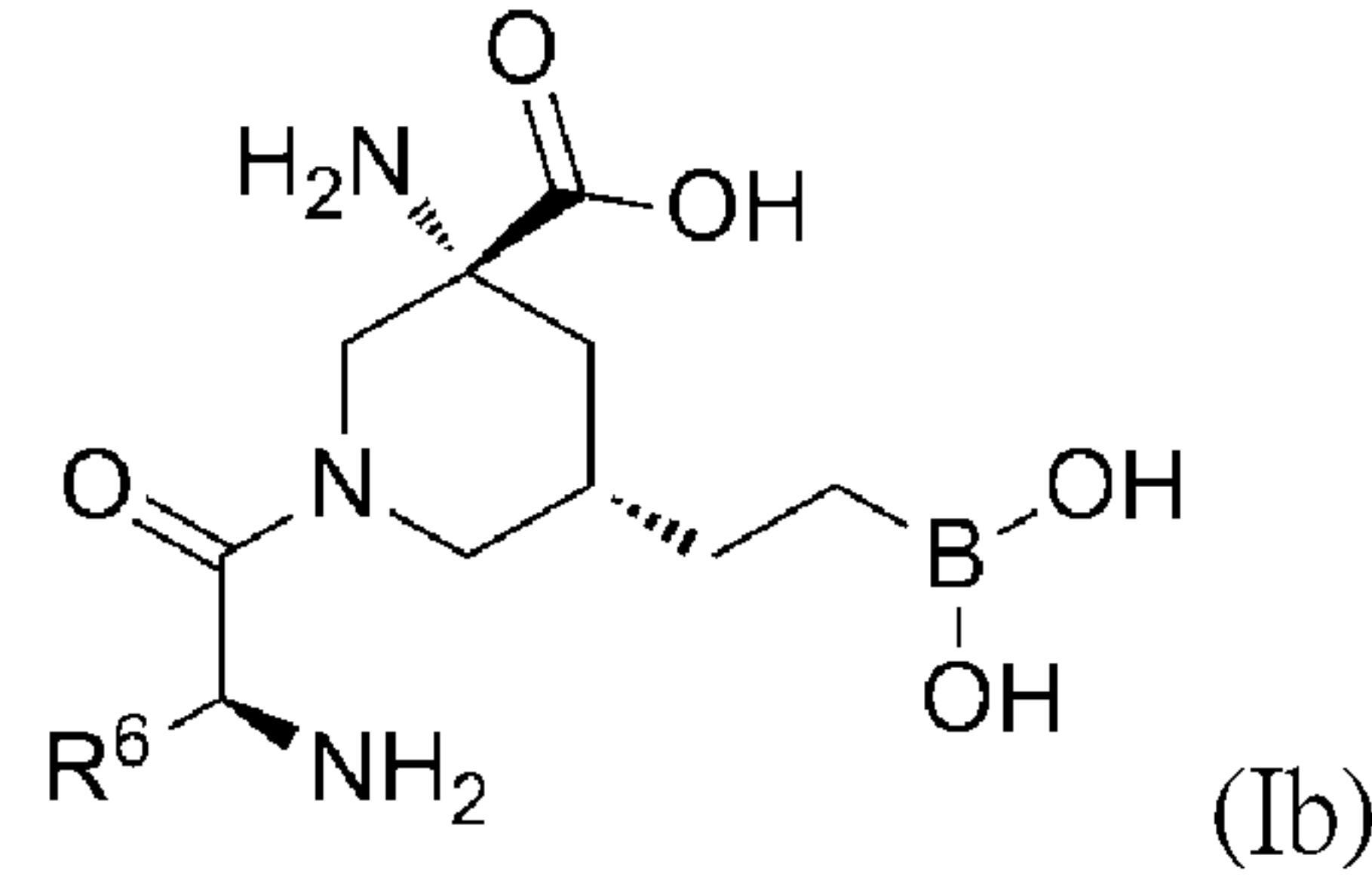
【第31項】 如申請專利範圍第29項所述之化合物，其中該一或多種額外化學治療劑係由以下項目構成之群組選出：阿巴伏單抗、阿德木單抗、阿托珠單抗、麻安莫單抗、阿泊珠單抗、阿維魯單抗、博納吐單抗、卡妥索單抗、德瓦魯單抗、依帕珠單抗、依託珠單抗、英妥木單抗、伊匹單抗、伊沙妥昔單抗、蘭洛珠單抗、納武單抗、奧卡拉珠單抗、奧拉單抗、帕博利珠單抗、皮地利珠單抗、替西木單抗、薩摩利珠單抗、曲美木單抗及BMS-936559。

【第32項】 如申請專利範圍第29項所述之化合物，其中該一或多種額外化學治療劑係由以下項目構成之群組選出：AB122、AB154、AB680、AB928、BMS-202、BMS-813160、BMS-986016、BMS-986205、BMS-986207、CA-170、CA-327、EOS200271、埃帕卡斯特、GDC-0919、LY3321367、1-甲基-d-色胺酸、MGA012、MK-7684、OMP-313M32、PF-06840003、REGN2810、SHR-1210及TSR-022。

【第33項】 如申請專利範圍第29項所述之化合物，其中該一或多種額外化學治療劑係由以下項目構成之群組選出：阿特珠單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、伊匹單抗、納武單抗、帕博利珠單抗及皮地利珠單抗。

【第34項】 如申請專利範圍第29項所述之化合物，其中該一種額外化學治療劑為羥基脲。

【第35項】 一種用以製備式Ib化合物或其藥學上可接受之鹽之方法，

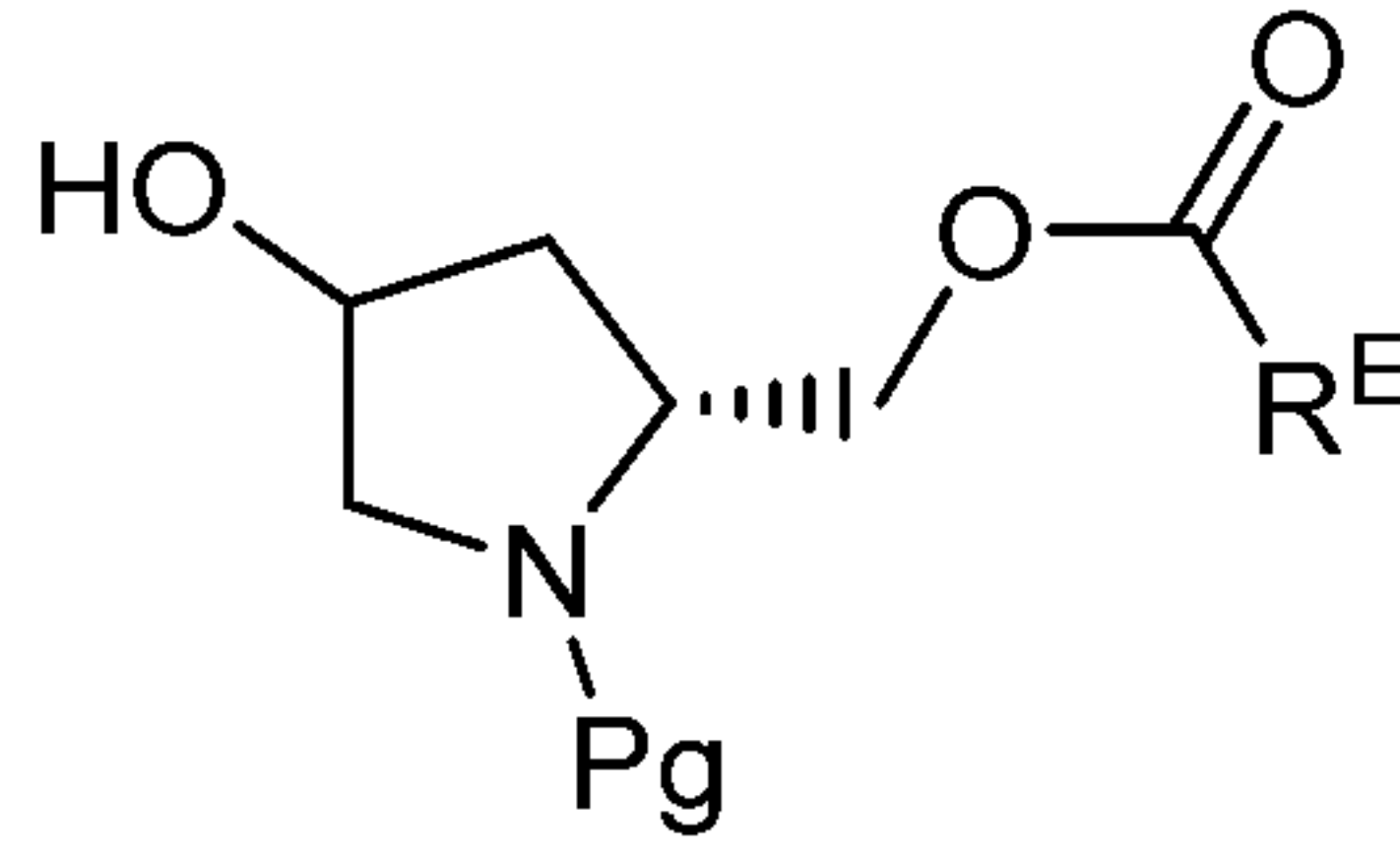


其中：

R⁶係選自Gly、Ala、Val、Ser、Phe、Lys、Thr、Met、Tyr、His、Asp、Glu、Asn、Gln、Cys、Sec、Ile、Leu、Arg、Orn、Cit、Trp、1-Me-Trp及Nva之胺基酸側鏈；

包含：

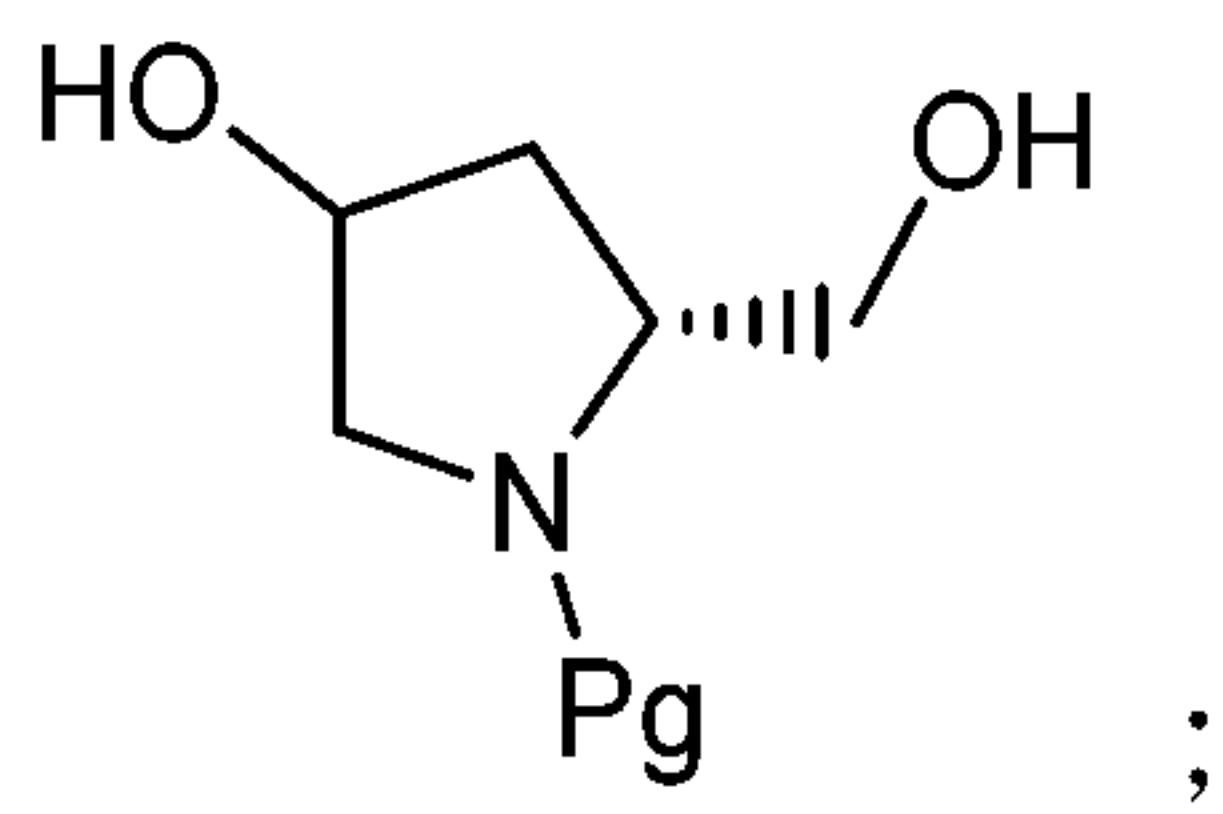
還原下式之酯



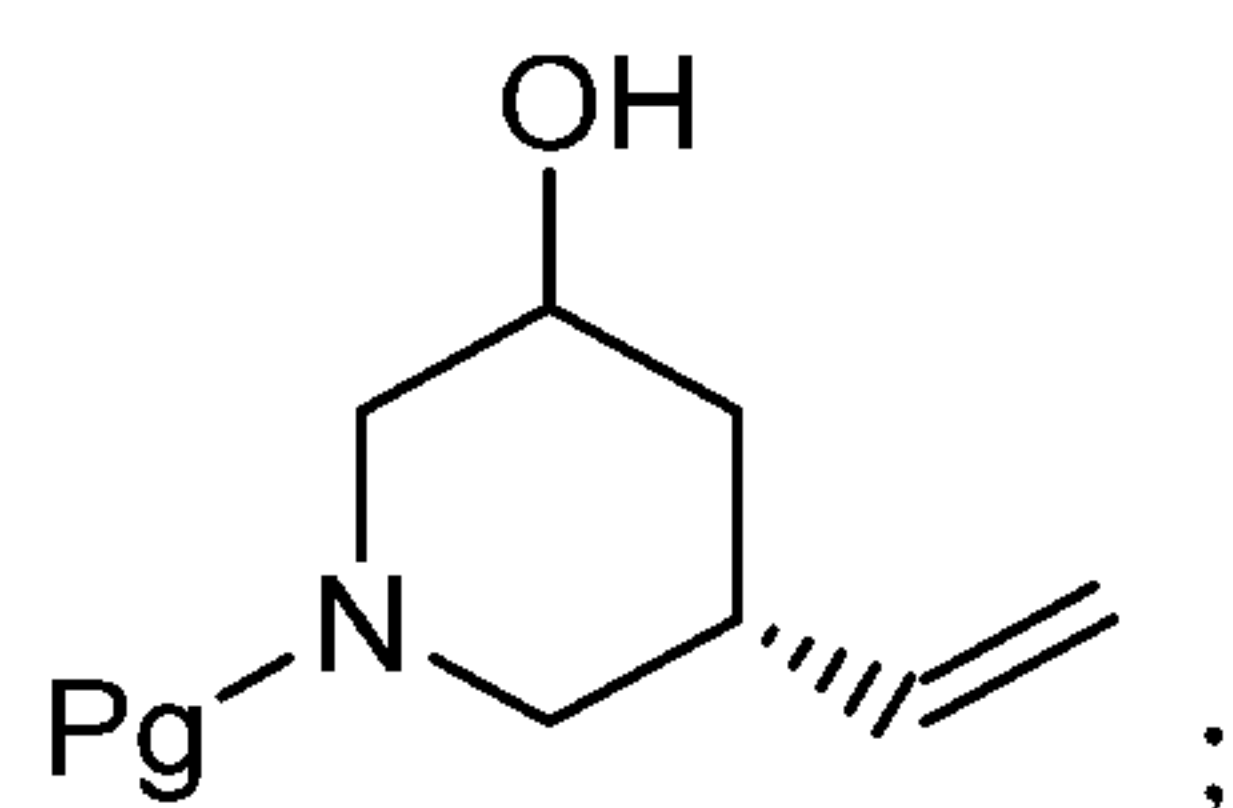
其中

P_g為以1、2或3個苯基團取代之甲基，其中各苯基團係隨選以1、2或3個獨立選自鹵素、硝基、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₆烷基之基團取代；

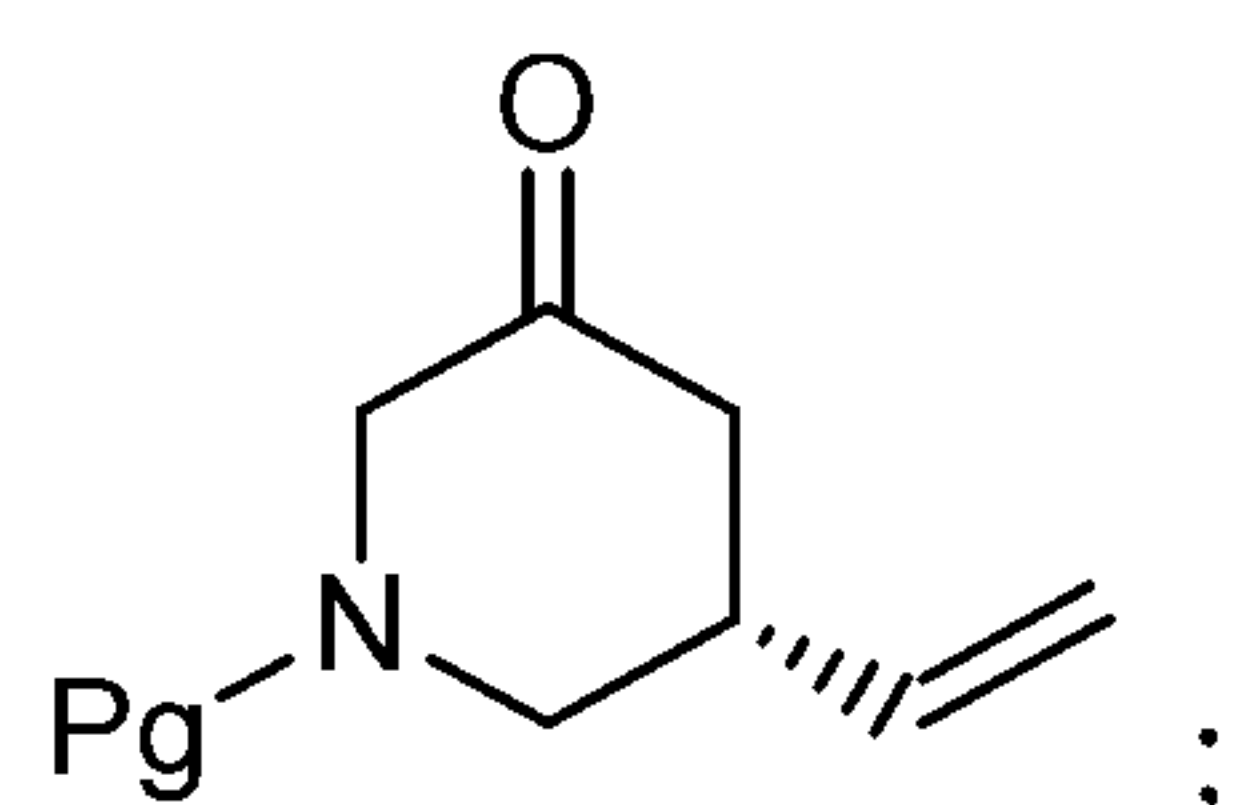
R^E為C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₃-C₆環烷基(C₁-C₆)烷基或以1、2或3個苯基團取代之甲基，其中各苯基團係隨選以1、2或3個獨立選自鹵素、硝基、C₁-C₆烷氧基、或C₁-C₆烷基之基團取代，以生成下式之受保護羥基甲基吡咯啉：



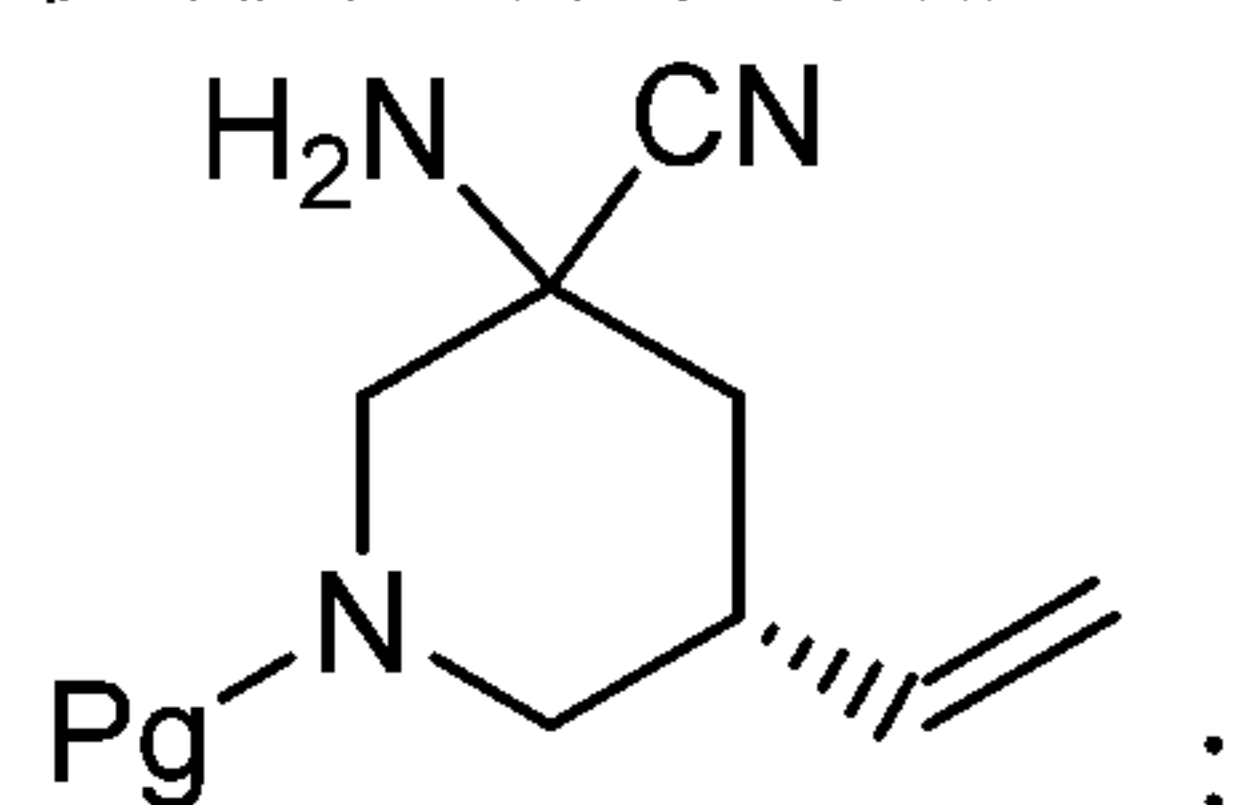
使該受保護羥基甲基吡咯啉接觸擴環條件以產出下式之受保護哌啶：



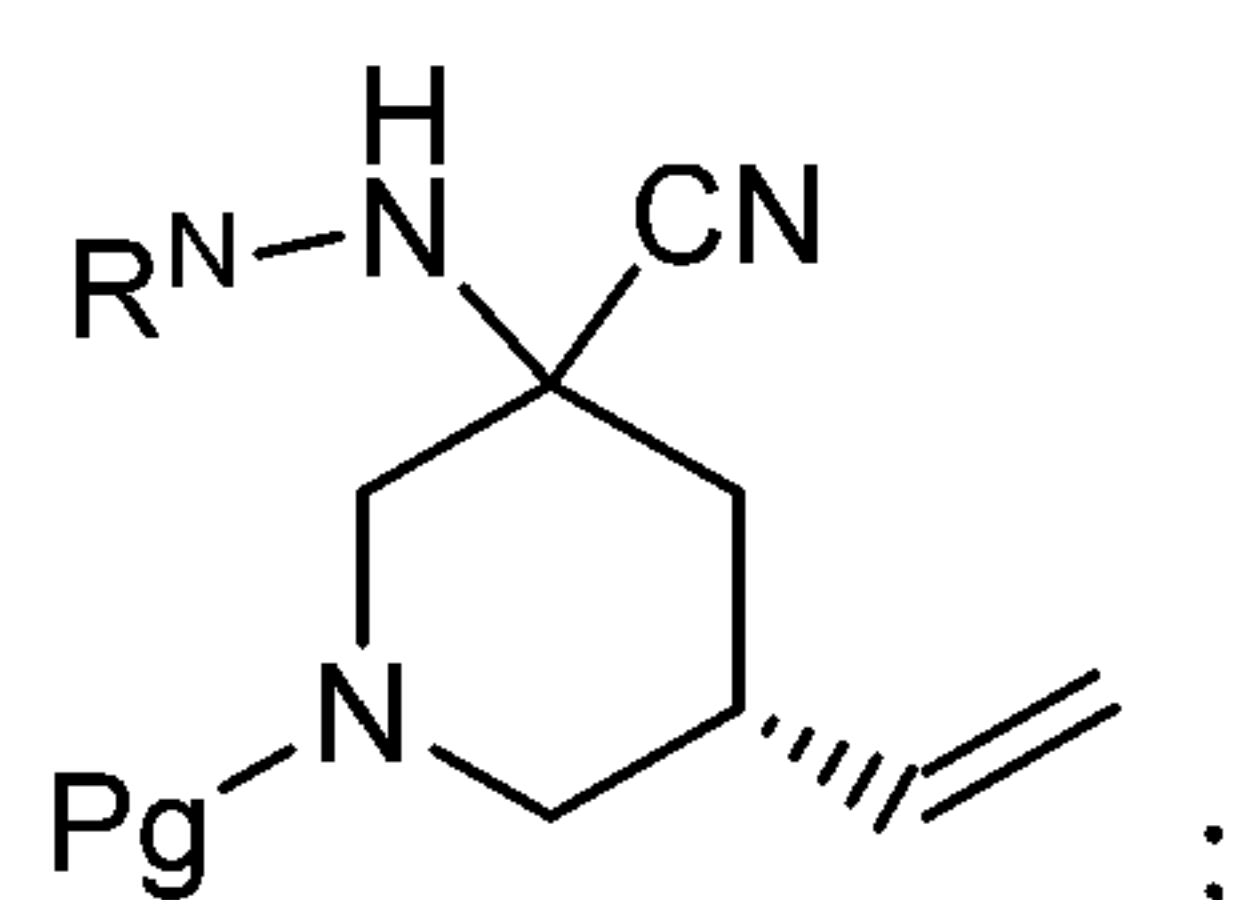
氧化該受保護哌啶以形成一包含下式酮之鏡像富集產物：



使酮與氰化物及一胺源反應以生成下式之 α -氰胺：



醯化該 α -氰胺之胺基團以生成下式之醯化 α -氰胺：

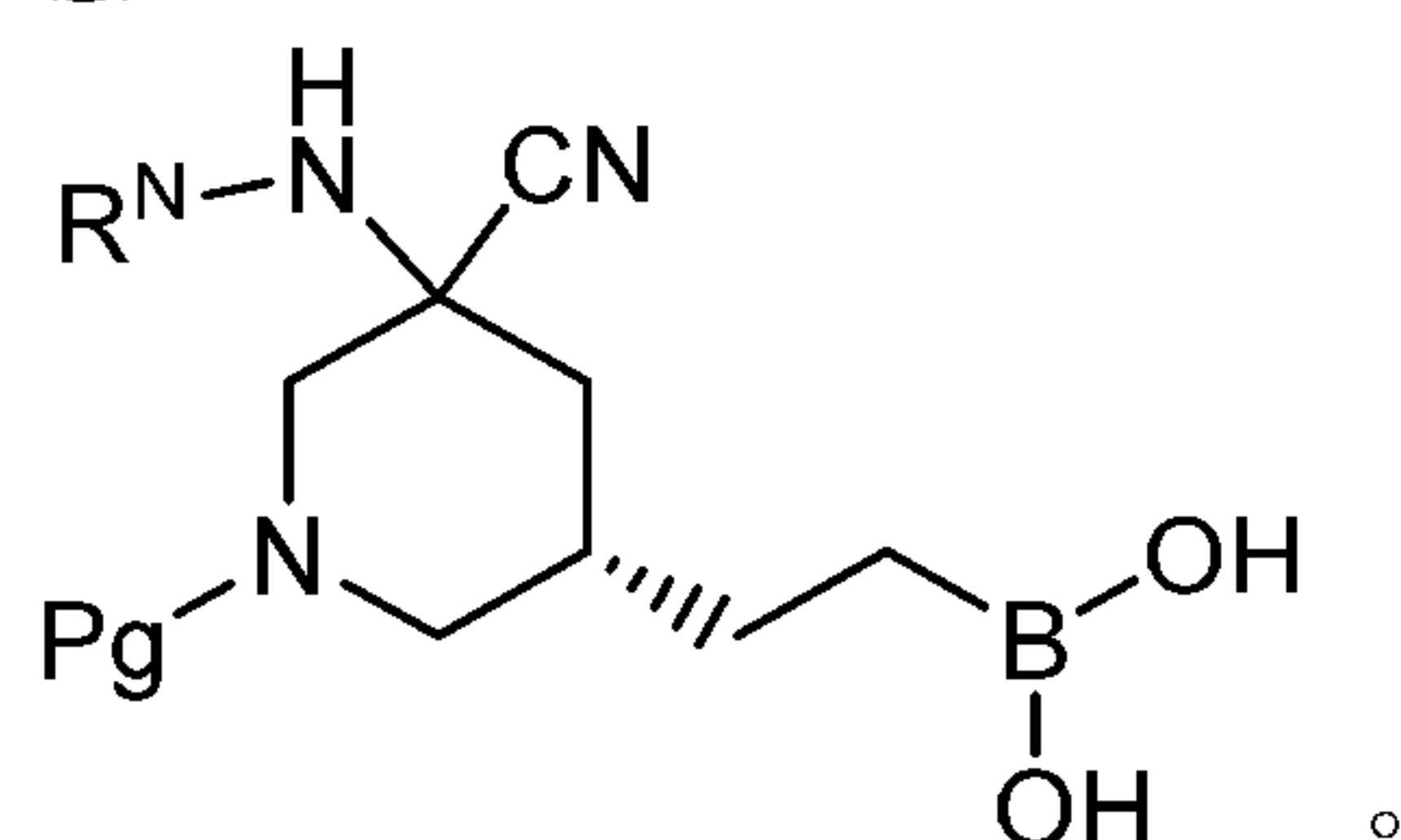


其中 R^N 為 C_2 - C_6 烷醯基。

【第36項】 如申請專利範圍第35項所述之方法，進一步包含

(f) 使該醯化 α -氰胺接觸硼氫化條件；且

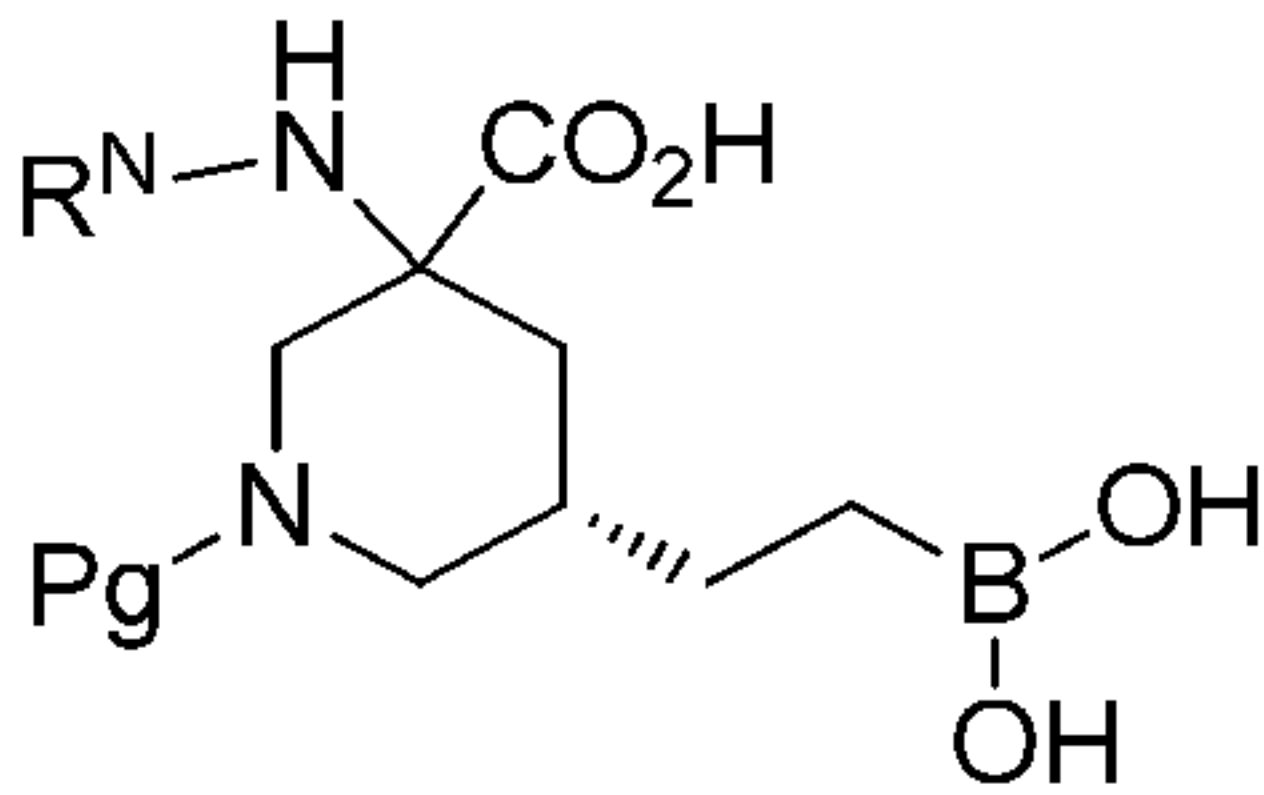
(g) 對結果之環硼酸酯進行脫保護以產出下式之硼酸：



【第37項】 如申請專利範圍第36項所述之方法，進一步包含

(h) 水解該醯基團以產出一具有一無保護胺基團之 α -胺基酸；且

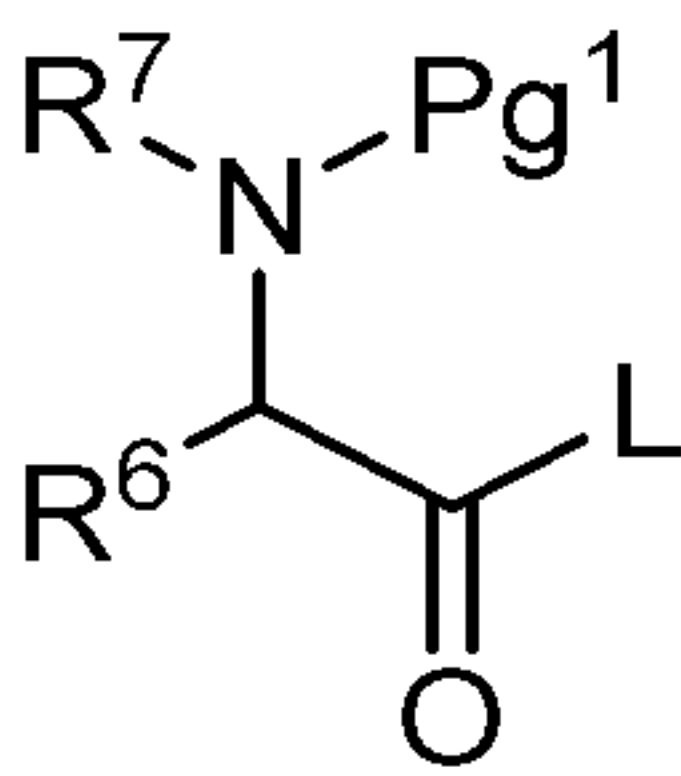
保護 α -胺基酸之胺基團以產生式B-1之硼酸：



B-1

其中R^N 代表一氮保護基團。

【第38項】 如申請專利範圍第37項所述之方法，進一步包含使式B-1之化合物與下式之化合物反應：



其中

L為一離去基團，選自*N*-羥基琥珀醯亞胺基、羧酸酯及碳酸鹽；

Pg¹為一氮保護基團；

R⁶代表一胺基酸之側鏈，該胺基酸係由以下項目構成之群組選出：Gly、Ala、Val、Ser、Phe、Lys、Thr、Met、Tyr、His、Asp、Glu、Asn、Gln、Cys、Sec、Ile、Leu、Arg、Orn、Cit、Trp、1-Me-Trp及Nva；且

R⁷為氫。

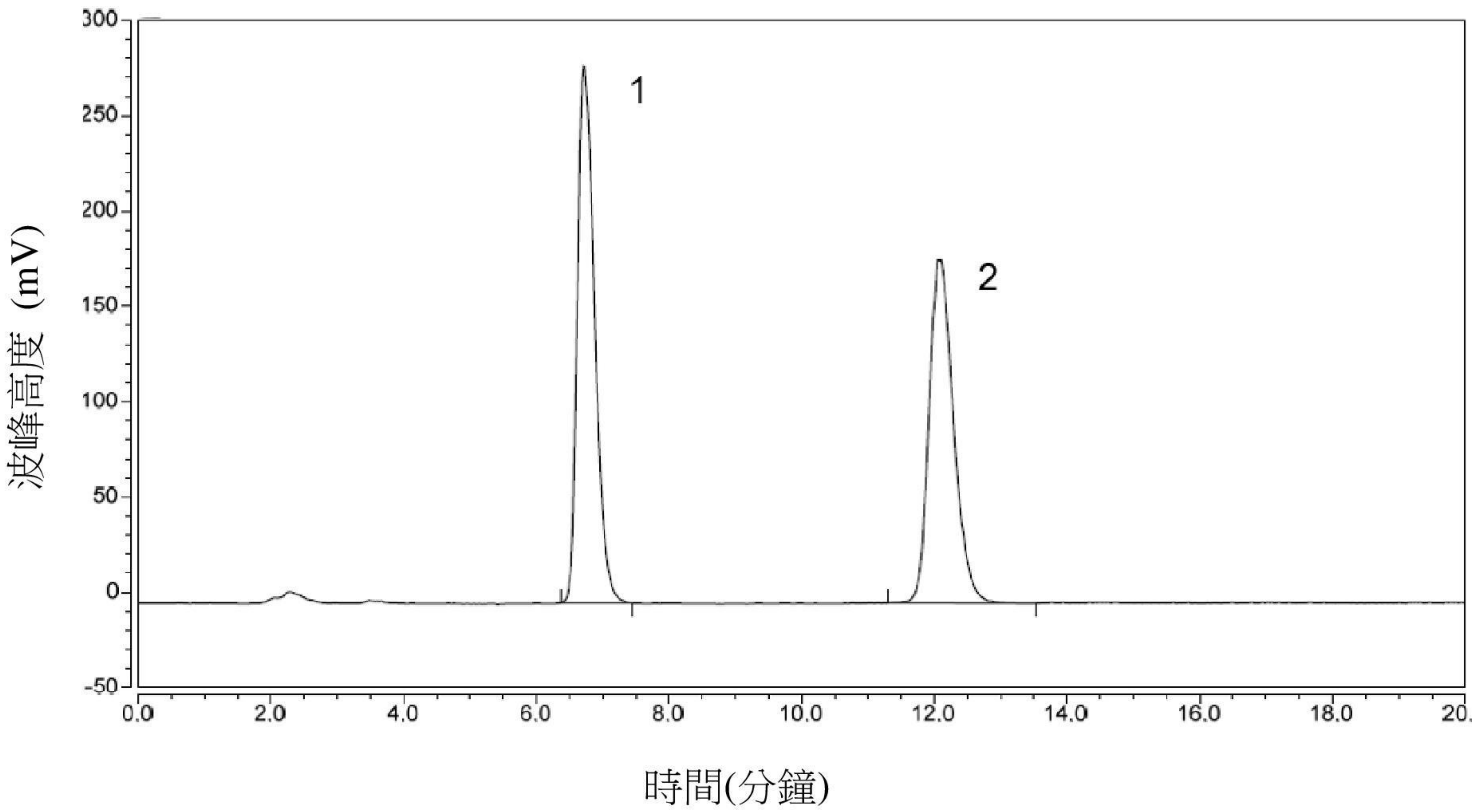


圖 1

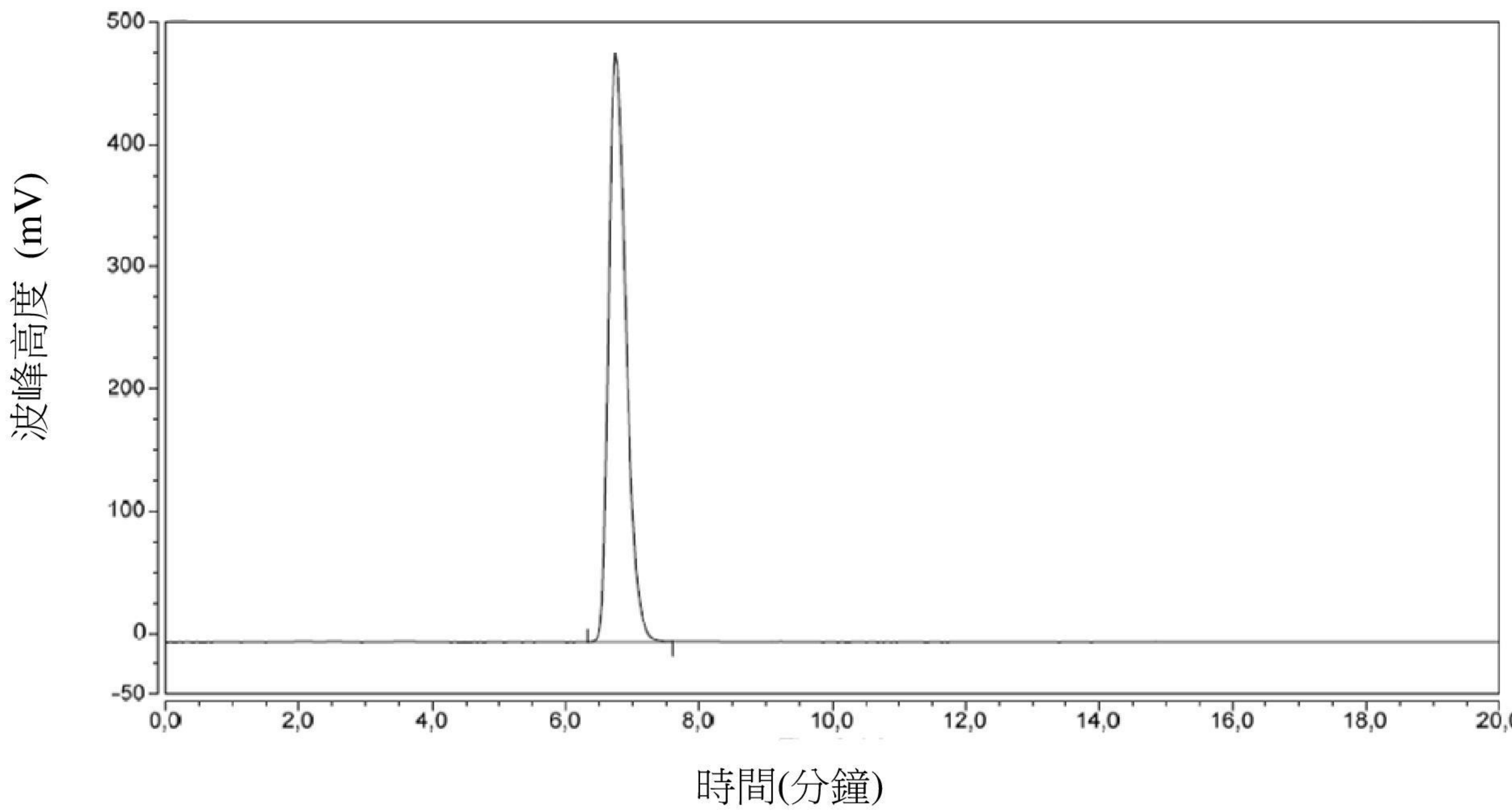


圖 2

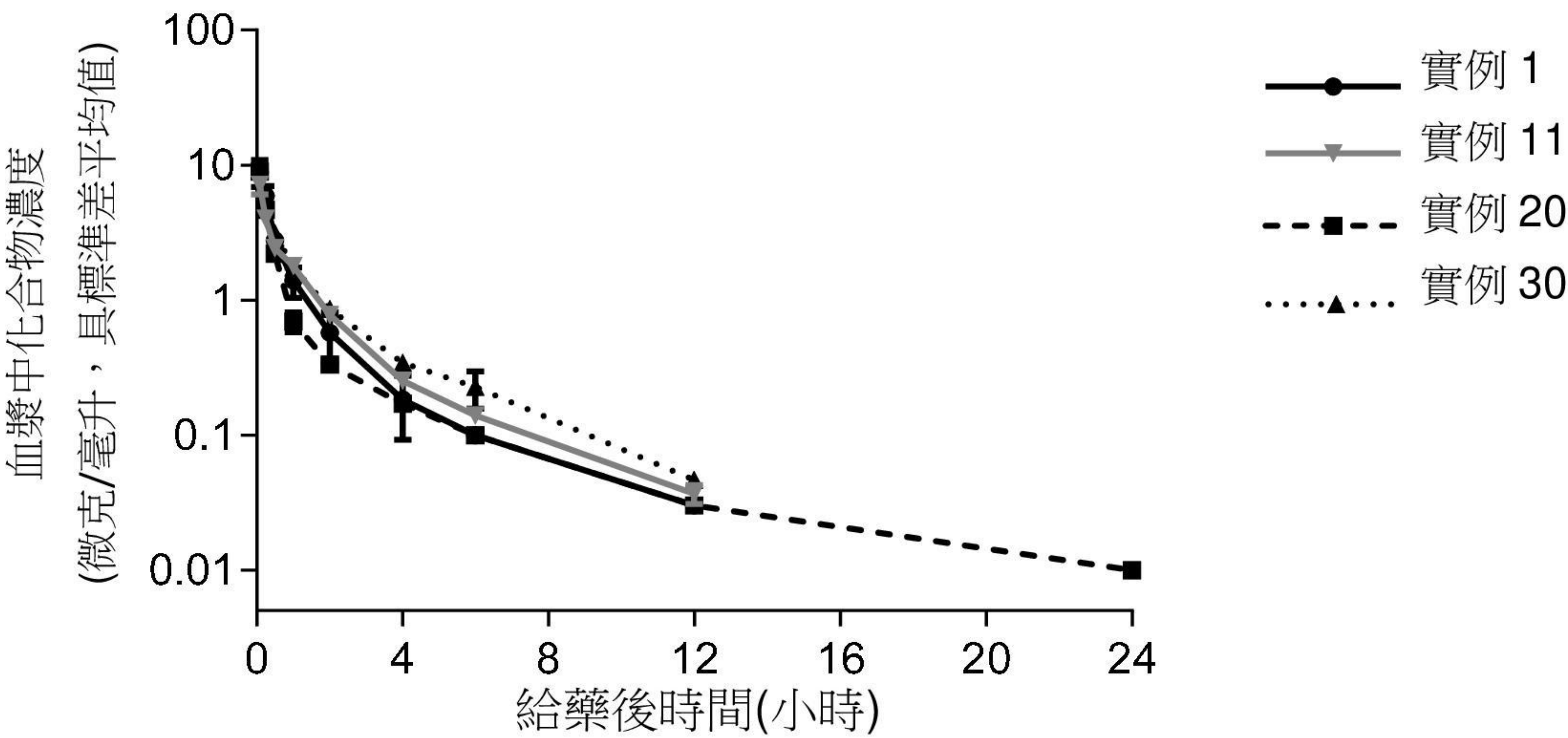


圖 3

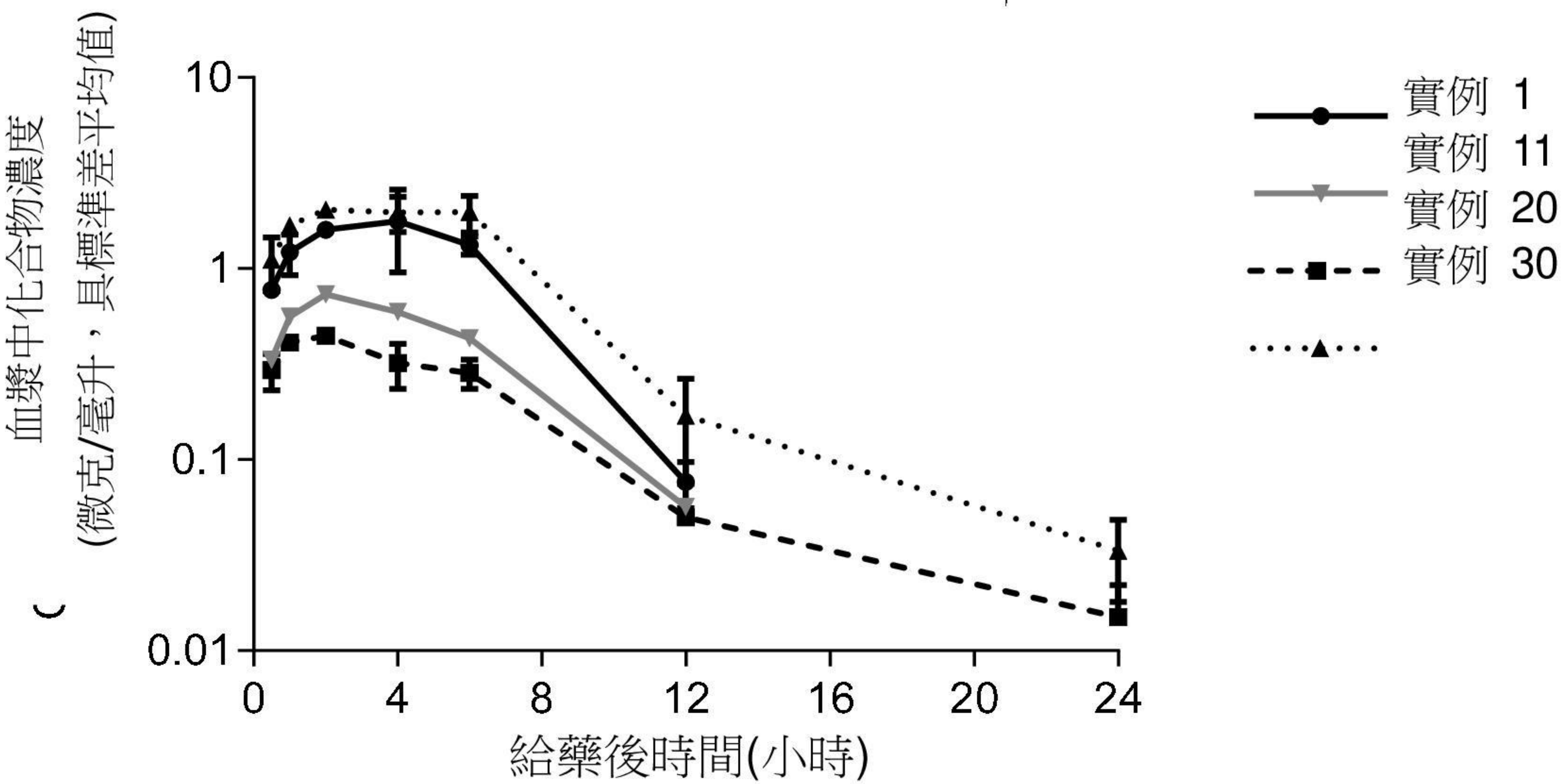


圖 4

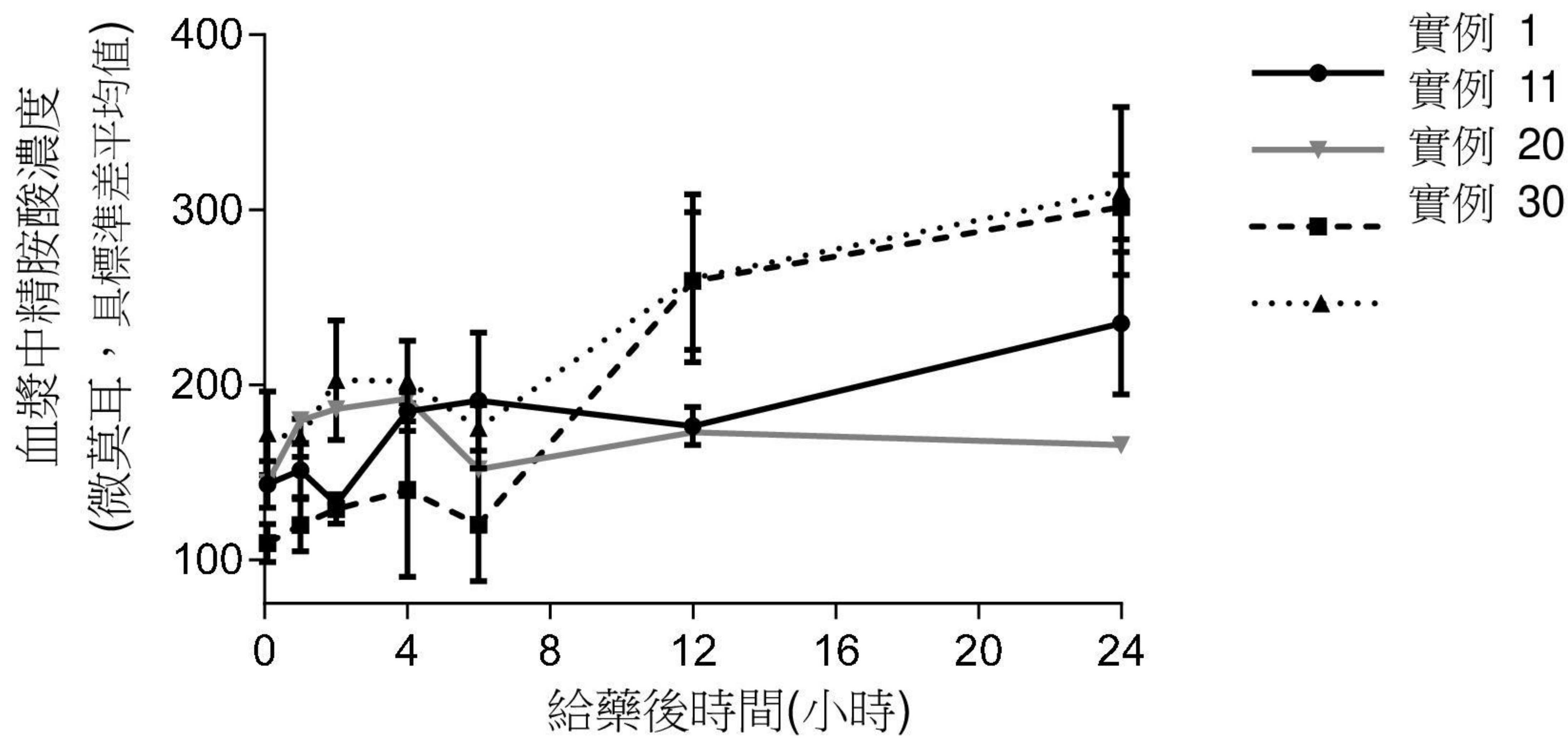


圖 5

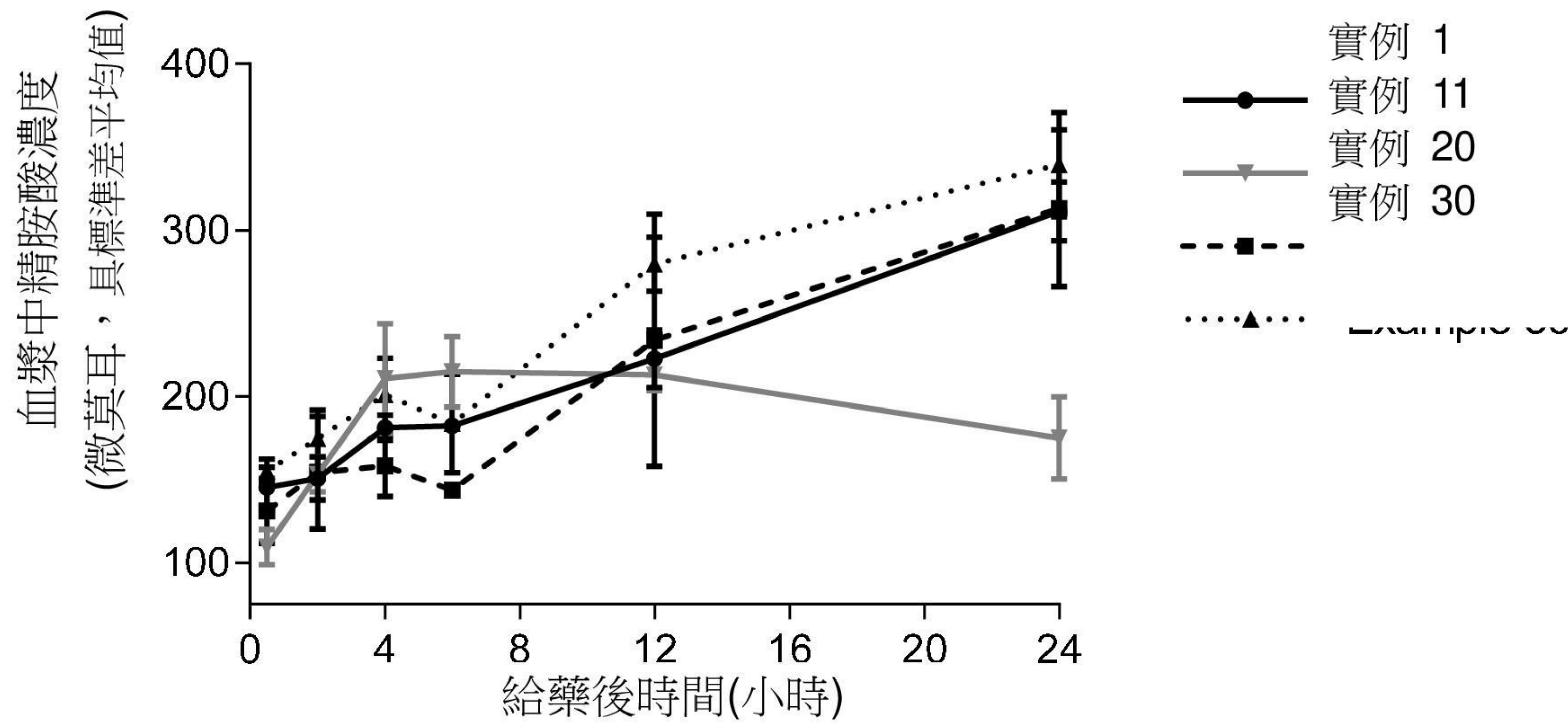


圖 6