



- (21)申請案號：112105454 (22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 15 日
- (51)Int. Cl. : *C07K5/06 (2006.01)* *A61K38/05 (2006.01)*  
*A61K47/64 (2017.01)* *A61P35/00 (2006.01)*
- (30)優先權：2022/02/15 美國 63/310,400  
 2022/05/12 美國 63/341,238
- (71)申請人：美商 R S 腫瘤學有限責任公司 (美國) RS ONCOLOGY, LLC (US)  
 美國
- (72)發明人：璫莫 喬治 N NAUMOV, GEORGE N. (US)；當肯 賈蕾 B DUNCAN, JARRETT B. (US)；沃科文 保羅 R WERKHOVEN, PAUL R. (NL)；迪寇特 巴特 DECORTE, BART (US)；柯尼夫 布萊恩 CUNNIFF, BRIAN (US)；梅斯訥 喬哈尼斯 W G MEISSNER, JOHANNES W.G. (NL)
- (74)代理人：陳長文；呂光；朱淑尹
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：85 項 圖式數：5 共 176 頁

## (54)名稱

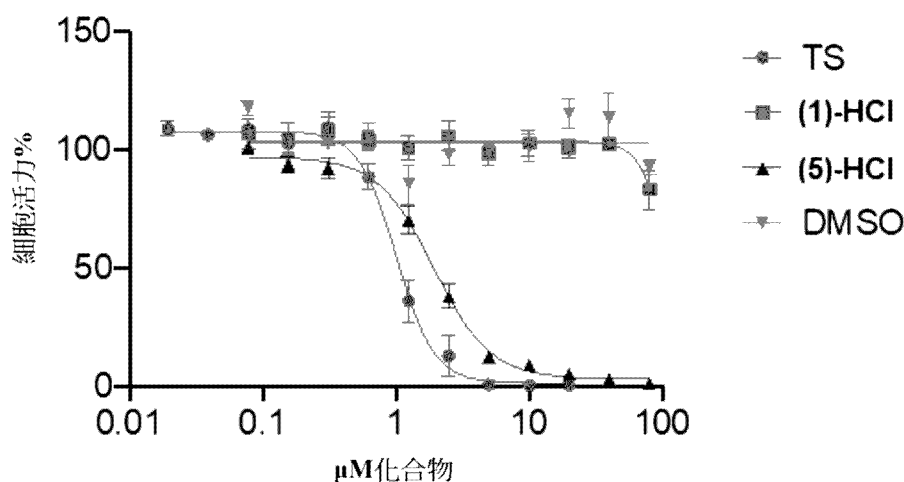
用於治療癌症之基於硫鏈絲菌肽之化合物及其製備

## (57)摘要

本文揭示基於硫鏈絲菌肽(thiostrepton)之醫藥學上相關之化合物的結構、組合物及合成，以及用此類化合物治療癌症之方法。

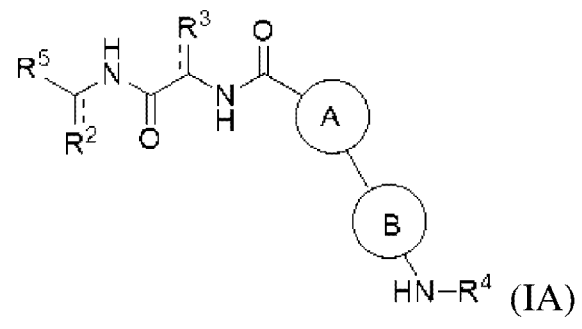
Disclosed herein are structures, compositions and syntheses of pharmaceutically relevant compounds inspired by thiostrepton, as well as methods of treating cancer with such compounds.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：



## 【發明摘要】

【中文發明名稱】用於治療癌症之基於硫鏈絲菌肽之化合物及其製備

【英文發明名稱】 THIOSTREPTON-INSPIRED COMPOUNDS FOR  
TREATMENT OF CANCER AND PREPARATION THEREOF

【中文】

本文揭示基於硫鏈絲菌肽(thiostrepton)之醫藥學上相關之化合物的結構、組合物及合成，以及用此類化合物治療癌症之方法。

【英文】

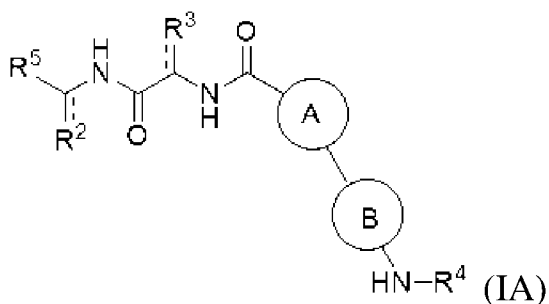
Disclosed herein are structures, compositions and syntheses of pharmaceutically relevant compounds inspired by thiostrepton, as well as methods of treating cancer with such compounds.

【指定代表圖】圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



## 【發明說明書】

【中文發明名稱】用於治療癌症之基於硫鏈絲菌肽之化合物及其製備

【英文發明名稱】 THIOSTREPTON-INSPIRED COMPOUNDS FOR  
TREATMENT OF CANCER AND PREPARATION THEREOF

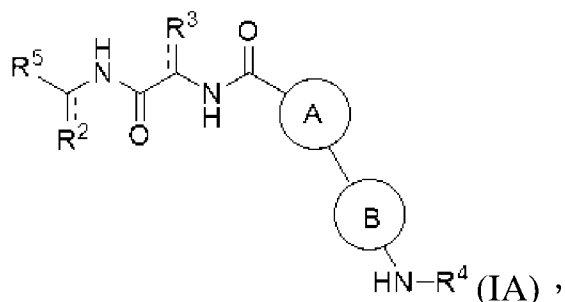
【技術領域】

【先前技術】

【0001】 硫鏈絲菌肽為環狀寡肽抗生素，亦以其他名稱已知，諸如硫鏈絲菌素(Bryamycin)、硫活素(Thiactin)、丙胺醯胺、HR4S203Y18 等。新進研究已顯示硫鏈絲菌肽亦具有有前景之抗癌活性。仍需要具有有益藥理學性之硫鏈絲菌肽衍生物。

【發明內容】

【0002】 在某些實施例中，本發明提供一系列具有式(IA)結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R<sup>1</sup> 為-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、-O-CH<sub>3</sub>或-NH-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH<sub>2</sub>；

R<sup>2</sup> 為-H、-CH<sub>3</sub>、=CH<sub>2</sub>或=CH(烷基)；

R<sup>3</sup> 為-H、-CH<sub>3</sub>、=CH<sub>2</sub>或=CH(烷基)；

R<sup>5</sup> 為-C(O)-R<sub>1</sub>或-CN；

環 A 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

環 B 不存在或存在，且當存在時為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

R<sup>4</sup> 為氫、保護基、-C(O)-CH<sub>3</sub>、-L'或-L-Y；

L'當存在時為反應性連接子部分；

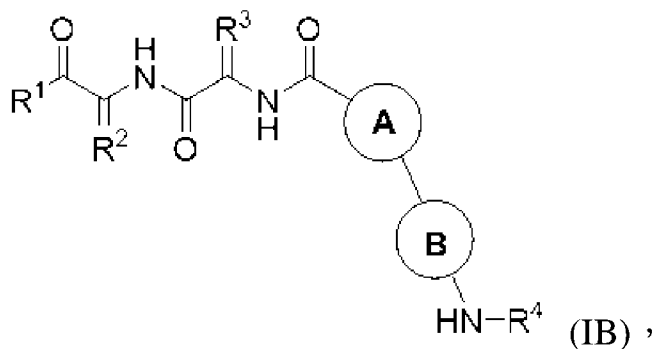
L 當存在時為連接子部分；

Y 當存在時為粒線體靶向部分；

各—獨立地為單鍵或雙鍵；且

任何氫原子視情況經氘置換。

【0003】 在某些實施例中，本發明亦提供一系列具有式(1B)結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R<sup>1</sup> 為-NH<sub>2</sub> 或-O-CH<sub>3</sub>；

R<sup>2</sup> 為 CH<sub>2</sub> 或 CH(烷基)；

R<sup>3</sup> 為 CH<sub>2</sub> 或 CH(烷基)；

環 A 為雜芳基、環烷基或雜環基；

環 B 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

R<sup>4</sup> 為氫、保護基、-C(O)-CH<sub>3</sub>、-L'或-L-Y；

L'當存在時為反應性連接子部分；

L 當存在時為連接子部分；

Y 當存在時為粒線體靶向部分；且

任何氫原子視情況經氘置換。

【0004】 本文亦提供治療癌症之方法，該方法包括向有需要之個體投與本文所述之醫藥組合物中之任一者。

**【圖式簡單說明】****【0005】**

圖 1：用化合物(1)-HCl 或(5)-HCl 處理之惡性間皮瘤(MM)細胞(HMESO 細胞株)中之細胞活力檢定數據。N = 由 2 名不同實驗室技術人員進行之 2 次技術重複及 2 次生物重複。所有化合物溶解於 100% DMSO 中。(5)-HCl 在添加至完全組織培養基中時在約 20-80  $\mu\text{M}$  之濃度下沈澱。

圖 2A：用(5)-HCl 處理之 HMESO 間皮瘤細胞之視圖(40 倍放大)。

圖 2B：用(5)-HCl 處理之 HMESO 間皮瘤細胞之視圖(20 倍放大)。

圖 3：來自用(1)或(5)處理之 HMESO 間皮瘤細胞之 PRX3 之西方墨點。

圖 4：PRX3 (PRX3 - X - PRX3)之條形圖：用(1)或(5)處理之 HMESO 間皮瘤細胞之單體比率。

圖 5 為總結本文所述之各種化合物之實例 42-44 之結果的表格。NT 指示「未測試」。對於  $\text{EC}_{50}$  值，「A」代表小於或等於 5.0  $\mu\text{M}$  之  $\text{EC}_{50}$ ，「B」代表 5.1  $\mu\text{M}$  至 10.0  $\mu\text{M}$  之  $\text{EC}_{50}$ ，「C」代表 10.1  $\mu\text{M}$  至 50.0  $\mu\text{M}$  之  $\text{EC}_{50}$ ，且「D」代表大於 50.0  $\mu\text{M}$  之  $\text{EC}_{50}$ 。

**【實施方式】****相關申請案之交叉引用**

**【0006】** 本申請案主張 2022 年 2 月 15 日提交申請之美國臨時專利申請案第 63/310400 號及 2022 年 5 月 12 日提交申請之美國臨時專利申請案第 63/341238 號的優先權權益，各臨時專利申請案藉此以全文引用之方式併入。

**醫藥組合物**

**【0007】** 本文所述之組合物及方法可用於治療有需要之個體。在某些實施例中，個體為哺乳動物，諸如人類或非人類哺乳動物。當向動物，諸如人類投與時，組合物或化合物較佳地作為醫藥組合物投與，該醫藥組合物包含例如本文

所述之化合物及醫藥學上可接受之載劑。醫藥學上可接受之載劑在此項技術中為熟知的，且作為非限制性實例包括水溶液，諸如水或生理緩衝鹽水；或其他溶劑或媒劑，諸如二醇、甘油；油，諸如橄欖油；或可注射有機酯。在較佳實施例中，當此類醫藥組合物用於人類投藥，尤其用於侵入性投藥途徑(亦即，避免經上皮障壁轉運或擴散之途徑，諸如注射或植入)時，水溶液為無熱原的，或實質上無熱原的。可選擇賦形劑，例如，以實現劑之延遲釋放或選擇性地靶向一或多種細胞、組織或器官。醫藥組合物可呈單位劑型，諸如錠劑、膠囊(包括噴灑膠囊及明膠膠囊)、顆粒、用於重構之凍乾劑、粉末、溶液、糖漿、栓劑、注射劑或類似劑型。組合物亦可存在於經皮遞送系統中，例如皮膚貼片。組合物亦可存在於適合於局部投藥之溶液中，諸如洗劑、乳膏或軟膏。

**【0008】** 醫藥學上可接受之載劑可含有生理學上可接受之劑，其起到例如穩定化合物(諸如本文所述之化合物)、增加該化合物之溶解度或增加該化合物之吸收的作用。此類生理學上可接受之劑包括例如碳水化合物，諸如葡萄糖、蔗糖或葡聚醣；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或麩胱甘肽；螯合劑；低分子量蛋白質；或其他穩定劑或賦形劑。醫藥學上可接受之載劑(包括生理學上可接受之劑)的選擇取決於例如組合物之投藥途徑。製劑或醫藥組合物可為自乳化藥物遞送系統或自微乳化藥物遞送系統。醫藥組合物(製劑)亦可為脂質體或其他聚合物基質，其中可摻入例如本文所述之化合物。舉例而言，包含磷脂或其他脂質之脂質體為無毒、生理學上可接受及可代謝之載劑，其製造及投藥相對簡單。

**【0009】** 片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指彼等化合物、材料、組合物及/或劑型，其在合理醫學判斷之範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理效益/風險比相稱。

**【0010】** 如本文所用，片語「醫藥學上可接受之載劑」意指醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊

封材料。在與調配物之其他成分相容且對患者無害之意義上，各載劑必須為「可接受的」。可用作醫藥學上可接受之載劑之材料的一些實例包括：(1)糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及醋酸纖維素；(4)粉狀黃耆膠；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石；(8)賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；(9)油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇，諸如丙二醇；(11)多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；(12)酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩沖劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)海藻酸；(16)無熱原水；(17)等張鹽水；(18)林格氏液(Ringer's solution)；(19)乙醇；(20)磷酸鹽緩衝溶液；及(21)醫藥調配物中所採用之其他無毒相容物質。

**【0011】** 醫藥組合物(製劑)可藉由許多投藥途徑中之任一者向個體投與，包括例如經口(例如，水性或非水性溶液或懸浮液中之灌洗劑、錠劑、膠囊(包括噴灑膠囊及明膠膠囊)、大丸劑、粉末、顆粒、施用於舌頭之糊劑)；經口腔黏膜吸收(例如，舌下)；皮下；經皮(例如，作為施用於皮膚之貼片)；及局部(例如，作為施用於皮膚之乳膏、軟膏或噴霧)。化合物亦可經調配用於吸入。在某些實施例中，化合物可簡單地溶解或懸浮於無菌水中。適當投藥途徑及適合於該等投藥途徑之組合物的細節可見於例如美國專利第 6,110,973 號、第 5,763,493 號、第 5,731,000 號、第 5,541,231 號、第 5,427,798 號、第 5,358,970 號及第 4,172,896 號以及其中引用之專利中。

**【0012】** 調配物可方便地以單位劑型呈現且可藉由藥劑學技術中熟知之任何方法製備。可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分的量將取決於所治療之宿主、特定投藥模式而變化。可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分的量一般將為產生治療作用之化合物的量。一般而言，在 100%中，此量將在約 1%至約 99%之活性成分、較佳約 5%至約 70%、最佳約 10%至約 30%之範圍內。

【0013】 製備此等調配物或組合物之方法包括使活性化合物(諸如本文所述之化合物)與載劑及視情況存在之一或多種輔助成分締合之步驟。一般而言，藉由使本文所述之化合物與液體載劑或精細分散之固體載劑或兩者均勻且緊密地締合，接著必要時使產物成型來製備調配物。

【0014】 適合於經口投藥之本文所述之調配物可呈膠囊(包括噴灑膠囊及明膠膠囊)、扁囊劑、丸劑、錠劑、口含錠(使用調味基料，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃耆膠)、凍乾劑、粉末、顆粒之形式，或作為水性或非水性液體中之溶液或懸浮液，或作為水中油或油中水液體乳液，或作為酞劑或糖漿，或作為軟錠(使用惰性鹼，諸如明膠及甘油，或蔗糖及阿拉伯膠)及/或作為漱口劑及類似劑型，各自含有預定量之本文所述之化合物作為活性成分。組合物或化合物亦可作為大丸劑、舐劑或糊劑投與。

【0015】 為製備用於經口投藥之固體劑型(膠囊(包括噴灑膠囊及明膠膠囊)、錠劑、丸劑、糖衣丸、粉末、顆粒及類似劑型)，將活性成分與一或多種醫藥學上可接受之載劑混合，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或以下任一者：(1)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯澱粉或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶液阻滯劑，諸如石蠟；(6)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；(7)潤濕劑，諸如鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯；(8)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；(10)複合劑，諸如經改質及未經改質之環糊精；及(11)著色劑。在膠囊(包括噴灑膠囊及明膠膠囊)、錠劑及丸劑之情況下，醫藥組合物亦可包含緩沖劑。類似類型之固體組合物亦可用作軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑，使用諸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇及類似物之賦形劑。

【0016】 錠劑可藉由壓製或模製而製成，視情況與一或多種輔助成分一起。壓製錠劑可使用黏合劑(例如，明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如，乙醇酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性劑或分散劑來製備。模壓錠劑可藉由在適合之機器中模壓用惰性液體稀釋劑潤濕之粉狀化合物的混合物來製成。

【0017】 錠劑及醫藥組合物之其他固體劑型，諸如糖衣丸、膠囊(包括噴灑膠囊及明膠膠囊)、丸劑及顆粒，可視情況刻痕或用包衣及外殼製備，諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。該等劑型亦可經調配以提供其中活性成分之緩慢或受控釋放，例如，使用不同比例之羥丙基甲基纖維素以提供所需釋放型態、其他聚合物基質、脂質體及/或微球。該等劑型可藉由例如經細菌截留過濾器過濾，或藉由在使用前立即摻入可溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式的滅菌劑來滅菌。此等組合物亦可視情況含有遮光劑且可具有僅或優先在胃腸道之某個部分釋放活性成分之組成，視情況以延遲方式釋放。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。適當時，活性成分亦可與上述賦形劑中之一或多者一起呈微囊封形式。

【0018】 可用於經口投藥之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、用於重構之凍乾劑、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及醃劑。除活性成分以外，液體劑型可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑、環糊精及其衍生物；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特別為棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃甲醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇脂肪酸酯，及其混合物。

【0019】 除惰性稀釋劑以外，經口組合物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。

【0020】 除活性化合物以外，懸浮液可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃耆膠，及其混合物。

【0021】 用於局部或經皮投藥之劑型包括粉末、噴霧、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑以及可能需要之任何防腐劑、緩沖劑或推進劑混合。

【0022】 除活性化合物以外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃耆膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅，或其混合物。

【0023】 除活性化合物以外，粉末及噴霧可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末，或此等物質之混合物。另外，噴霧可含有常用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代烴，諸如丁烷及丙烷。

【0024】 經皮貼片具有將本文所述之化合物受控遞送至身體的額外優點。此類劑型可藉由將活性化合物溶解或分散於適當介質中來製成。吸收增強劑亦可用於增加化合物穿過皮膚之通量。此通量之速率可藉由提供速率控制膜或將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

【0025】 如本文所用，片語「非經腸投藥」及「非經腸投與」係指除經腸及局部投藥以外之投藥模式，通常藉由注射，且包括但不限於靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、角質層下、關節內、囊下、蛛網膜下腔、脊柱內及胸骨內注射及輸注。適合於非經腸投藥之醫藥組合物包含一或多種活性化合物與一或多種醫藥學上可接受之無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液或無菌粉末的組合，該等無菌粉末可在臨用前重構為無菌可注射溶液或分散液，該等醫藥組合物可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、使調配物與預期接受者之血液等張之溶質或者懸浮劑或

增稠劑。

**【0026】** 可用於本文所述之醫藥組合物中之適合水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及類似物)及其適合之混合物、植物油(諸如橄欖油)以及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)。舉例而言，可藉由使用諸如卵磷脂之包衣材料，在分散液之情況下藉由維持所需粒度，及藉由使用表面活性劑來維持適當流動性。

**【0027】** 此等組合物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。藉由包含各種抗細菌劑及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸及類似物，可確保防止微生物作用。亦可能需要在組合物中包含等張劑，諸如糖、氯化鈉及類似物。另外，可藉由包含延遲吸收劑，諸如單硬脂酸鋁及明膠來達成可注射醫藥形式之延遲吸收。

**【0028】** 在一些情況下，為延長藥物作用，需要減緩來自皮下或肌肉內注射之藥物的吸收。此可藉由使用水溶性差之結晶或非晶材料之液體懸浮液來實現。藥物之吸收速率則取決於其溶解速率，而溶解速率進而可能取決於晶體大小及結晶形式。或者，藉由將藥物溶解或懸浮於油媒劑中來實現非經腸投與之藥物形式之延遲吸收。

**【0029】** 藉由在生物可降解聚合物，諸如聚丙交酯-聚乙交酯中形成主題化合物之微囊封基質來製成可注射貯存形式。取決於藥物與聚合物之比率及所用特定聚合物之性質，可控制藥物釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦藉由將藥物包裹於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備貯存可注射調配物。

**【0030】** 對於在本文所述之方法中使用，活性化合物可本身或作為醫藥組合物給予，該醫藥組合物含有例如 0.1%至 99.5% (更佳地，0.5%至 90%)之活性成分與醫藥學上可接受之載劑的組合。

【0031】 引入方法亦可由可充電或生物可降解裝置提供。近年來已開發並在活體內測試各種緩慢釋放聚合物裝置以用於藥物之受控遞送，該等藥物包括蛋白質生物藥物。多種生物相容性聚合物(包括水凝膠)，包括生物可降解聚合物及不可降解聚合物兩者，可用於形成植入物，用於在特定目標部位持續釋放化合物。

【0032】 醫藥組合物中活性成分之實際劑量水準可變化以獲得針對特定患者、組合物及投藥模式有效達成所需治療反應，而不會對患者產生毒性的活性成分之量。

【0033】 所選劑量水準將取決於多種因素，包括所用特定化合物或化合物組合或其酯、鹽或醯胺之活性；投藥途徑；投藥時間；所用特定化合物之排泄速率；治療持續時間；與所用特定化合物組合使用之其他藥物、化合物及/或材料；所治療患者之年齡、性別、體重、疾患、一般健康狀況及既往病史；及醫學技術中熟知之類似因素。

【0034】 一般熟習此項技術之醫師或獸醫可容易地確定所需醫藥組合物之治療有效量且開具處方。舉例而言，醫師或獸醫可能以低於為達成所需治療作用而需要之水準的水準起始醫藥組合物或化合物之劑量，且逐漸增加劑量直至達成所需作用。「治療有效量」意指足以引發所需治療作用之化合物濃度。一般應了解，化合物之有效量將根據個體之體重、性別、年齡及病史而變化。影響有效量之其他因素可包括但不限於患者疾患之嚴重程度、所治療之病症、化合物之穩定性，及必要時與本文所述之化合物一起投與之另一種類型之治療劑。可藉由劑之多次投藥來遞送較大之總劑量。確定功效及劑量之方法為熟習此項技術者已知的(Isselbacher 等 (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 第 13 版, 1814-1882，以引用之方式併入本文中)。

【0035】 一般而言，本文所述之組合物及方法中所用之活性化合物的適合日

劑量將為作為該化合物有效產生治療作用之最低劑量的量。此種有效劑量一般將取決於上文所述之因素。

【0036】 必要時，活性化合物之有效日劑量可作為一個、兩個、三個、四個、五個、六個或更多個亞劑量投藥，該等亞劑量在一天中以適當時間間隔獨立投與，視情況呈單位劑型。在某些實施例中，活性化合物可每天投與兩次或三次。在較佳實施例中，活性化合物將每天投與一次。

【0037】 接受此種治療之患者為有需要之任何動物，包括靈長類動物，特別為人類；及其他哺乳動物，諸如馬、牛、豬、綿羊、貓及犬；家禽；及一般寵物。

【0038】 在某些實施例中，本文所述之化合物可單獨使用或與另一種類型之治療劑聯合投與。

【0039】 本揭示案包括本文所述之化合物之醫藥學上可接受之鹽在本文所述之組合物及方法中的用途。在某些實施例中，預期之鹽包括但不限於烷基、二烷基、三烷基或四烷基銨鹽。在某些實施例中，預期之鹽包括但不限於 L-精胺酸、苯乙苳胺(benenthamine)、苳星青黴素(benzathine)、甜菜鹼、氫氧化鈣、膽鹼、地阿諾(deanol)、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙基胺基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺、哈胺(hydrabamine)、1H-咪唑、鋰、L-離胺酸、鎂、4-(2-羥乙基)嗎啉、哌嗪、鉀、1-(2-羥乙基)吡咯啉、鈉、三乙醇胺、緩血酸胺(tromethamine)及鋅鹽。在某些實施例中，預期之鹽包括但不限於 Na、Ca、K、Mg、Zn 或其他金屬鹽。在某些實施例中，預期之鹽包括但不限於 1-羥基-2-萘甲酸、2,2-二氯乙酸、2-羥基乙烷磺酸、2-側氧基戊二酸、4-乙醯胺基苯甲酸、4-胺基水楊酸、乙酸、己二酸、1-抗壞血酸、1-天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、(+)-樟腦酸、(+)-樟腦-10-磺酸、羊蠟酸(癸酸)、羊油酸(己酸)、羊脂酸(辛酸)、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環拉酸(cyclamic acid)、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、甲酸、

反丁烯二酸、半乳糖二酸、龍膽酸、d-葡萄糖庚酸、d-葡萄糖酸、d-葡萄糖醛酸、麩胺酸、戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、馬尿酸、氫溴酸、鹽酸、異丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、順丁烯二酸、1-蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、甲烷磺酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、菸鹼酸、硝酸、油酸、草酸、棕櫚酸、撲酸(pamoic acid)、磷酸、丙酸、1-焦麩胺酸、水楊酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫酸、1-酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸及十一碳烯酸鹽。

**【0040】** 醫藥學上可接受之酸加成鹽亦可作為各種溶劑合物存在，諸如與水、甲醇、乙醇、二甲基甲醯胺及類似物之溶劑合物。亦可製備此類溶劑合物之混合物。此種溶劑合物之來源可來自結晶溶劑，製備或結晶溶劑中固有的，或此種溶劑之外來物。

**【0041】** 潤濕劑、乳化劑及潤滑劑，諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂，以及著色劑、釋放劑、包衣劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

**【0042】** 醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：(1)水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、亞硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及類似物；(2)油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基茴香醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚及類似物；及(3)金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及類似物。

定義

**【0043】** 除非本文另有定義，否則本申請案中所用之科學及技術術語應具有一般熟習此項技術者通常理解之含義。一般而言，與本文所述之化學、細胞及組織培養、分子生物學、細胞及癌症生物學、神經生物學、神經化學、病毒學、免疫學、微生物學、藥理學、遺傳學及蛋白質與核酸化學相關之命名法及其技術為此項技術中熟知及常用之彼等。

【0044】 除非另有指示，否則本揭示案之方法及技術一般根據此項技術中熟知之常規方法以及如本說明書通篇引用及論述之各種一般及更具體之參考文獻中所述來進行。

【0045】 除非本文另有定義，否則本文所用之化學術語係根據此項技術中之常規用法使用，如「The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms」, Parker S. 編, McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985)所例示。

【0046】 所有上述內容以及本申請案中提及之任何其他公開案、專利及公開專利申請案特定地以引用之方式併入本文中。在衝突之情況下，將以本說明書(包括其具體定義)為準。

【0047】 術語「劑」在本文中用於表示化合物(諸如有機或無機化合物、化合物之混合物)、生物巨分子(諸如核酸、抗體，包括其部分以及人源化抗體、嵌合抗體及人類抗體及單株抗體、蛋白質或其部分，例如肽、脂質、碳水化合物)，或由生物材料，諸如細菌、植物、真菌或動物(特別為哺乳動物)細胞或組織製成之提取物。劑包括例如結構已知之劑及結構未知之彼等。

【0048】 「患者」、「個體」或「個人」可互換使用且係指人類或非人類動物。此等術語包括哺乳動物，諸如人類、靈長類動物、家畜動物(包括牛、豬等)、伴侶動物(例如，犬、貓等)及嚙齒動物(例如，小鼠及大鼠)。

【0049】 「治療」疾患或患者係指採取步驟以獲得有益或所需結果，包括臨床結果。如本文所用且如此項技術中充分了解，「治療」為用於獲得有益或所需結果(包括臨床結果)之方法。有益或所需臨床結果可包括但不限於減輕或改善一或多種症狀或疾患、減輕疾病程度、穩定(亦即，不惡化)疾病狀態、防止疾病傳播、延遲或減緩疾病進展、改善或緩和疾病狀態，及緩解(部分或完全)，無論可偵測抑或不可偵測。「治療」亦可意指與不接受治療之預期存活期相比延長存活期。

【0050】 術語「預防」為技術公認的，且當與諸如局部復發(例如，疼痛)、諸如癌症之疾病、諸如心臟衰竭之症候群復合症或任何其他醫學疾患之疾患相關聯使用時為此項技術中充分了解的，且包括投與組合物，該組合物相對於未接受組合物之個體降低個體之醫學疾患之症狀的頻率或延遲症狀發作。因此，癌症預防包括例如相對於未經治療之對照群體減少接受預防性治療之患者群體中可偵測之癌性生長的數目，及/或延遲對比未經治療之對照群體在經治療之群體中可偵測之癌性生長的出現，例如，以統計上及/或臨床上顯著之量。

【0051】 可使用熟習此項技術者已知之多種方法之一向個體進行物質、化合物或劑之「投與」或「投藥」。舉例而言，可靜脈內、經動脈、皮內、肌肉內、腹膜內、皮下、經眼、舌下、經口(藉由攝取)、鼻內(藉由吸入)、脊柱內、大腦內及經皮(藉由吸收，例如經皮膚導管)投與化合物或劑。化合物或劑亦可適當地藉由可充電或生物可降解聚合物裝置或其他裝置，例如貼片及泵或調配物引入，該等裝置或調配物提供化合物或劑之延長、緩慢或受控釋放。亦可例如一次、多次及/或在一或多個延長之時段內進行投與。

【0052】 向個體投與物質、化合物或劑之適當方法亦將取決於例如個體之年齡及/或身體狀況以及化合物或劑之化學及生物學特性(例如，溶解度、消化率、生物利用度、穩定性及毒性)。在一些實施例中，化合物或劑例如藉由攝取向個體經口投與。在一些實施例中，經口投與之化合物或劑在延長釋放或緩慢釋放調配物中，或使用用於此種緩慢或延長釋放之裝置投與。

【0053】 如本文所用，片語「聯合投藥」係指兩種或更多種不同治療劑之任何投藥形式，使得第二劑在先前投與之治療劑在體內仍有效的同時投與(例如，當使用行業可接受之方法全身可偵測到至少 5% 之藥物產品時，或者當兩種劑對患者同時有效時，此可包括兩種劑之協同作用)。舉例而言，不同治療化合物可在同一調配物中或在單獨調配物中相伴或依序投與。在某些實施例中，不同治

療化合物可在彼此之一小時、12 小時、24 小時、36 小時、48 小時、72 小時或一週內投與。因此，接受此種治療之個體可受益於不同治療劑之組合作用。

**【0054】** 本文所述之化合物或其他劑之「治療有效量」或「治療有效劑量」為當向個體投與時將具有預期治療作用之藥物或劑的量。完全治療作用不一定藉由投與此種藥物或劑之一個劑量而發生，且可能僅在投與一系列劑量(多個連續劑量)後發生。因此，可在一或多次投藥中投與治療有效量。個體所需之精確有效量將取決於例如個體之體型、健康狀況及年齡，以及所治療之疾患(諸如癌症)之性質及程度。

**【0055】** 如本文所用，術語「視情況存在」或「視情況」意指隨後描述之事件或情形可能發生或可能不發生，且描述包括事件或情形發生之情況以及事件或情形不發生之情況。舉例而言，「視情況經取代之烷基」係指烷基可經取代以及烷基未經取代之情況。

**【0056】** 如本文所用，術語「調節」包括抑制或阻抑功能或活性(諸如細胞增殖)以及增強功能或活性。

**【0057】** 術語「醫藥學上可接受」為技術公認的。在某些實施例中，該術語包括組合物、賦形劑、佐劑、聚合物及其他材料及/或劑型，其在合理醫學判斷之範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理效益/風險比相稱。

**【0058】** 「醫藥學上可接受之鹽」或「鹽」在本文中用於指適合於患者治療或與患者治療相容之酸加成鹽或鹼加成鹽。

**【0059】** 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之酸加成鹽」係指任何鹼化合物之任何無毒有機或無機鹽。形成適合鹽之說明性無機酸包括鹽酸、氫溴酸、硫酸及磷酸，以及金屬鹽，諸如正磷酸一氫鈉及硫酸氫鉀。形成適合鹽之說明性有機酸包括單羧酸、二羧酸及三羧酸，諸如乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、

丁二酸、戊二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、順丁烯二酸、苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸及水楊酸，以及磺酸，諸如對甲苯磺酸及甲烷磺酸。可形成單酸鹽或二酸鹽，且此類鹽可呈水合、溶劑合及實質上無水形式存在。一般而言，化合物之酸加成鹽更易溶於水及各種親水性有機溶劑，且與其游離鹼形式相比一般展現出更高熔點。適當鹽之選擇將為熟習此項技術者已知的。其他非醫藥學上可接受之鹽，例如草酸鹽，可用於例如分離化合物以供實驗室使用，或用於隨後轉化為醫藥學上可接受之酸加成鹽。

**【0060】** 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」意指任何酸化合物或其任何中間物之任何無毒有機或無機鹼加成鹽。形成適合鹽之說明性無機鹼包括氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧化鎂或氫氧化鋇。形成適合鹽之說明性有機鹼包括脂族、脂環族或芳族有機胺，諸如甲胺、三甲胺及甲吡啶或氨。適當鹽之選擇將為熟習此項技術者已知的。

**【0061】** 許多可用於本揭示案之方法及組合物的化合物在其結構中具有至少一個立體異構源中心。此立體異構源中心可呈 R 或 S 構型存在，該 R 及 S 符號用於與 Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30 中所述之規則相對應。本揭示案涵蓋化合物、鹽、前藥或其混合物(包括所有可能之立體異構物混合物)之所有立體異構形式，諸如對映異構及非對映異構形式。參見例如 WO 01/062726。

**【0062】** 一些化合物亦可呈互變異構形式存在。此類形式儘管未在本文所述之式中明確指示，但意欲包括在本揭示案之範疇內。

**【0063】** 「前藥」或「醫藥學上可接受之前藥」係指在投與後在宿主中代謝，例如水解或氧化以形成本揭示案之化合物的化合物。前藥之典型實例包括在活性化合物之官能部分上具有生物不穩定或可裂解(保護)基團之化合物。前藥包括可氧化、還原、胺基化、去胺基化、羥基化、去羥基化、水解、去水解、烷基化、去烷基化、醯化、去醯化、磷酸化或去磷酸化以產生活性化合物之化合物。

使用酯或胺基磷酸酯作為生物不穩定或可裂解(保護)基團之前藥的實例揭示於美國專利 6,875,751、7,585,851 及 7,964,580 中，該等專利之揭示內容以引用之方式併入本文中。本揭示案之前藥經代謝以產生 IPA 或其鹽。本揭示案在其範疇內包括本文所述之化合物之前藥。用於選擇及製備適合前藥之常規程序描述於例如「Design of Prodrugs」H. Bundgaard 編, Elsevier, 1985 中。

【0064】 如本文所用，片語「醫藥學上可接受之載劑」意指醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如可用於調配用於醫學或治療用途之藥物的液體或固體滲劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料。

【0065】 如本文所用，術語「連接子」意指「連接」或經化學鍵連接醫藥學相關分子中之任何兩個或更多個其他化學官能基的任何化學官能基。作為在醫藥背景中使用連接子之非限制性實例，抗體-藥物結合物(ADC)包含由連接子連接至大分子抗體之醫藥學活性小分子、藥物或毒素。

【0066】 常見連接子類型之實例包括可裂解及不可裂解連接子。可裂解連接子包括可對生理刺激，諸如化學梯度、pH 變化或酶促活性作出反應而裂解之化學官能基。非限制性實例包括酸或鹼不穩定官能基、焦磷酸二酯、二硫鍵、肽、 $\beta$ -葡糖苷酸等。不可裂解連接子包含對前述生理刺激一般不太穩定之化學官能基，且非限制性實例包括某些烷基及有機聚合官能基。

【0067】 如本文所用，術語「反應性連接子部分」係指具有末端部分之化學結構，該末端部分可與另一部分(諸如粒線體靶向部分)反應且形成共價鍵。

【0068】 如本文所用，術語「粒線體靶向肽」、「粒線體靶向序列」、「粒線體靶向部分」為技術公認之術語，係指「靶向」粒線體膜 - 亦即，容易轉運至粒線體膜並由其吸收之化學官能基(肽、序列或部分) (J. Zielonka, B. Kalyanaraman 等人, 2017)。如本文所用，粒線體靶向部分可包括但不限於以下種類：小藥鹼陽離子、羅丹明陽離子、吡啶鎘陽離子、吡啶鎘陽離子、四胍鎘陽

離子、花青衍生物、胍鎘陽離子、雙胍鎘陽離子、三苯基鎘陽離子、三乙基鎘陽離子、三苯胺、四苯基乙烯部分、芳基鎘陽離子、SS 肽、粒線體穿透肽(MPP)、粒線體靶向序列(MTS)肽、半短桿菌肽 S-連接之硝基氧、地喹氯鎘(Dequalinium, DQA)陽離子、非定域親脂性陽離子、F16 (碘化(E)-4-(1H-吡啶-3-基乙烯基)-N-甲基吡啶鎘)、(L-環己基丙胺酸-D-精胺酸)<sub>3</sub>、粒線體靶向奈米載體、DDDK 肽、甘草次酸、 $\alpha$ -生育酚丁二酸酯( $\alpha$ -TOS)、氧化石墨烯奈米載體、PEG-促凋亡肽(KLAKLAK)<sub>2</sub>、Dmt-D-Arg-Phe-Lys-NH<sub>2</sub> 肽、丙酮醛、N-壬基吡啶鎘、喹啉、苯乙基鎘螢光團或 15d-PGJ<sub>2</sub>。示例性粒線體靶向部分列於參考。J Zielonka 等人, Chem Rev 2017, 117, 第 10043-10120 頁；K L Horton 等人, Chemistry & Biology 2008, 15, 第 375-382 頁；G Battogtokh 等人, Front Pharmacol 2018, 9:922；美國專利第 9,173,952 號及第 9,132,198 號，各文獻之內容以引用之方式併入本文中。

**【0069】** 應了解，本文所述之化合物上之取代基及取代模式可由一般熟習此項技術者選擇，以產生化學上穩定之化合物，該等化合物可容易地藉由此項技術中已知之技術以及下文所闡述之彼等方法自易於可用之起始材料合成。若取代基本身經多於一個基團取代，則應了解，此多個基團可在同一碳上或不同碳上，只要產生穩定結構即可。

**【0070】** 如本文所用，術語「視情況經取代」係指給定結構中之一至六個氫基經指定取代基之基團置換，該取代基包括但不限於：羥基、羥烷基、烷氧基、鹵素、烷基、硝基、矽烷基、醯基、醯氧基、芳基、環烷基、雜環基、胺基、胺基烷基、氰基、鹵烷基、鹵烷氧基、-OCO-CH<sub>2</sub>-O-烷基、-OP(O)(O-烷基)<sub>2</sub> 或 -CH<sub>2</sub>-OP(O)(O-烷基)<sub>2</sub>。較佳地，「視情況經取代」係指給定結構中之一至四個氫基經上文所提及之取代基置換。更佳地，一至三個氫基經如上文所提及之取代基置換。應了解，取代基可進一步經取代。

**【0071】** 術語「醯基」為技術公認的且係指由通式羥基 C(O)-，較佳為烷基

C(O)-表示之基團。

【0072】 術語「醯基胺基」為技術公認的且係指經醯基取代之胺基且可例如由式烴基 C(O)NH-表示。

【0073】 術語「醯氧基」為技術公認的且係指由通式烴基 C(O)O-，較佳為烷基 C(O)O-表示之基團。

【0074】 術語「烷氧基」係指具有與其連接之氧的烷基。代表性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、三級丁氧基及類似基團。

【0075】 術語「烷氧基烷基」係指經烷氧基取代之烷基且可由通式烷基-O-烷基表示。

【0076】 如本文所用，術語「烷基」係指飽和脂族基團，包括但不限於 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 直鏈烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 支鏈烷基。較佳地，「烷基」基團係指 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 直鏈烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 支鏈烷基。更佳地，「烷基」基團係指 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 直鏈烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 支鏈烷基。「烷基」之實例包括但不限於甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、正丁基、二級丁基、三級丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、新戊基、1-己基、2-己基、3-己基、1-庚基、2-庚基、3-庚基、4-庚基、1-辛基、2-辛基、3-辛基或 4-辛基及類似基團。

【0077】 此外，如說明書、實例及申請專利範圍通篇所用之術語「烷基」意欲包括未經取代及經取代之烷基，後者係指具有置換烴主鏈之一或多個碳上之氫的取代基之烷基部分，包括鹵烷基，諸如三氟甲基及 2,2,2-三氟乙基等。

【0078】 當與諸如醯基、醯氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基之化學部分聯合使用時，術語「C<sub>x-y</sub>」或「C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>」意欲包括在鏈中含有 x 至 y 個碳之基團。C<sub>0</sub> 烷基指示基團處於末端位置之氫，若在內部則為一鍵。舉例而言，C<sub>1-6</sub> 烷基在鏈中含有一至六個碳原子。

【0079】 如本文所用，術語「烷基胺基」係指經至少一個烷基取代之胺基。

【0080】 如本文所用，術語「烷硫基」係指經烷基取代之硫醇基且可由通式



【0088】 術語「碳環」包括 5-7 員單環及 8-12 員雙環。雙環碳環之各環可選自飽和、不飽和及芳族環。碳環包括雙環分子，其中兩個環之間共享一個、兩個或三個或更多個原子。術語「稠合碳環」係指雙環碳環，其中環中之每一者與另一個環共享兩個相鄰原子。稠合碳環之各環可選自飽和、不飽和及芳族環。在示例性實施例中，芳族環，例如苯基可與飽和或不飽和環，例如環己烷、環戊烷或環己烯稠合。在價數允許之情況下，飽和、不飽和及芳族雙環之任何組合包括在碳環之定義中。示例性「碳環」包括環戊烷、環己烷、雙環[2.2.1]庚烷、1,5-環辛二烯、1,2,3,4-四氫萘、雙環[4.2.0]辛-3-烯、萘及金剛烷。示例性稠合碳環包括十氫萘、萘、1,2,3,4-四氫萘、雙環[4.2.0]辛烷、4,5,6,7-四氫-1H-茛及雙環[4.1.0]庚-3-烯。「碳環」可在任何一或多個能夠帶有氫原子之位置經取代。

【0089】 如本文所用，術語「碳環基烷基」係指經碳環基取代之烷基。

【0090】 術語「碳酸酯」為技術公認的且係指基團-OCO<sub>2</sub>-。

【0091】 如本文所用，術語「羧基」係指由式-CO<sub>2</sub>H 表示之基團。

【0092】 如本文所用，術語「酯」係指基團-C(O)OR<sup>9</sup>，其中 R<sup>9</sup> 表示烴基。

【0093】 如本文所用，術語「醚」係指經由氧與另一個烴基連接之烴基。因此，烴基之醚取代基可為烴基-O-。醚可為對稱的或不對稱的。醚之實例包括但不限於雜環-O-雜環及芳基-O-雜環。醚包括「烷氧基烷基」基團，其可由通式烷基-O-烷基表示。

【0094】 如本文所用，術語「鹵基」及「鹵素」係指鹵素且包括氯、氟、溴及碘。

【0095】 如本文所用，術語「雜芳烷基(hetaralkyl/heteroaralkyl)」係指經雜芳基取代之烷基。

【0096】 術語「雜芳基(heteroaryl/hetaryl)」包括經取代或未經取代之芳族單環結構，較佳為 5 員至 7 員環，更佳為 5 員至 6 員環，其環結構包括至少一個雜原

子，較佳為一至四個雜原子，更佳為一個或兩個雜原子。術語「雜芳基 (heteroaryl/hetaryl)」亦包括具有兩個或更多個環之多環系統，其中兩個或更多個碳為兩個相鄰環所共有，其中至少一個環為雜芳族，例如，其他環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基。雜芳基包括例如吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嗒嗪及嘧啶及類似基團。

**【0097】** 如本文所用，術語「雜原子」意指除碳或氫以外之任何元素的原子。較佳雜原子為氮、氧及硫。

**【0098】** 如本文所用，術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基。

**【0099】** 術語「雜環基」、「雜環」及「雜環狀」係指經取代或未經取代之非芳族環結構，較佳為 3 員至 10 員環，更佳為 3 員至 7 員環，其環結構包括至少一個雜原子，較佳為一至四個雜原子，更佳為一個或兩個雜原子。術語「雜環基」及「雜環」亦包括具有兩個或更多個環之多環系統，其中兩個或更多個碳為兩個相鄰環所共有，其中至少一個環為雜環，例如，其他環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基。雜環基包括例如哌啶、哌嗪、吡咯啶、嗎啉、內酯、內醯胺及類似基團。

**【0100】** 如本文所用，術語「烴基」係指經由不具有=O 或=S 取代基之碳原子鍵結之基團，且典型地具有至少一個碳氫鍵及主要碳主鏈，但可視情況包括雜原子。因此，出於本申請案之目的，如甲基、乙氧基乙基、2-吡啶基及甚至三氟甲基等基團視為烴基，但諸如乙醯基(其在連接碳上具有=O 取代基)及乙氧基(其經由氧而非碳連接)之取代基不為烴基。烴基包括但不限於芳基、雜芳基、碳環、雜環、烷基、烯基、炔基及其組合。

**【0101】** 如本文所用，術語「烴烷基」係指經烴基取代之烷基。

**【0102】** 當與諸如醯基、醯氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基之化學部分聯合使用時，術語「低級」意欲包括其中取代基中有十個或更少原子，較佳為六



胺基。

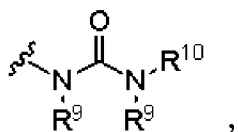
**【0110】** 術語「經取代」係指具有置換主鏈之一或多個碳上之氫的取代基之部分。應了解，「取代」或「經……取代」包括以下隱含條件：此種取代與經取代之原子及取代基之允許價數一致，且取代產生穩定化合物，例如，其不會自發經歷諸如重排、環化、消除等轉化。如本文所用，術語「經取代」預期包括有機化合物之所有可允許之取代基。在廣泛態樣中，可允許之取代基包括有機化合物之非環狀及環狀、支鏈及無支鏈、碳環及雜環、芳族及非芳族取代基。對於適當有機化合物，可允許之取代基可為一或多個且相同或不同。出於本揭示案之目的，諸如氮之雜原子可具有氫取代基及/或滿足雜原子價數之本文所述之有機化合物的任何可允許之取代基。取代基可包括本文所述之任何取代基，例如，鹵素、羥基、羰基(諸如羧基、烷氧羰基、甲醯基或醯基)、硫羰基(諸如硫酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷醯基、磷酸酯、膦酸酯、次膦酸酯、胺基、醯胺基、脒、亞胺、氰基、硝基、疊氮基、巯基、烷硫基、硫酸酯、磺酸酯、胺磺醯基、磺醯胺基、磺醯基、雜環基、芳烷基或芳族或雜芳族部分。熟習此項技術者將了解，適當時，烴鏈上取代之部分本身可經取代。

**【0111】** 如本文所用，術語「硫烷基」係指經硫醇基取代之烷基。

**【0112】** 如本文所用，術語「硫酯」係指基團-C(O)SR<sup>9</sup>或-SC(O)R<sup>9</sup>，其中 R<sup>9</sup>表示烴基。

**【0113】** 如本文所用，術語「硫醚」等同於醚，其中氧經硫置換。

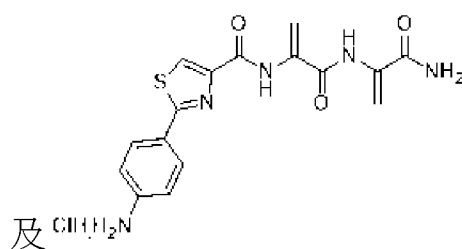
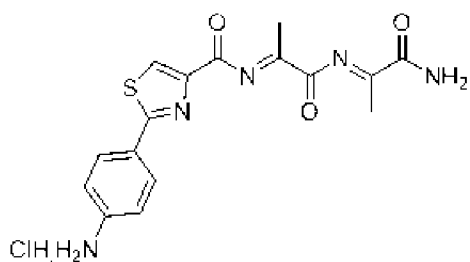
**【0114】** 術語「脲」為技術公認的且可由以下通式表示



其中 R<sup>9</sup>及 R<sup>10</sup>獨立地表示氫或烴基。

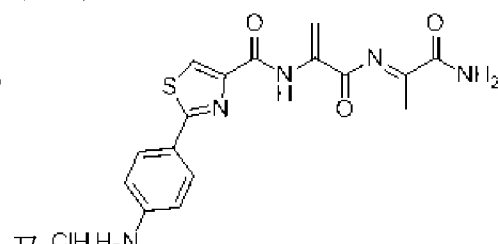
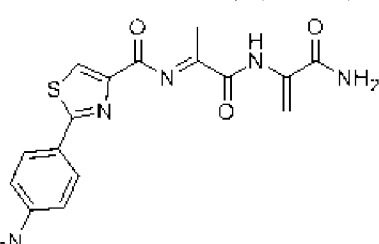
**【0115】** 術語「互變異構物」係指化合物之兩種或更多種異構物中之每一者，

該等異構物一起以平衡狀態存在，且藉由分子內之原子或基團(諸如氫原子)的遷移而互換。本揭示案之示例性互變異構物包括但不限於



。在本揭示案中對屬

或化合物種類內之一種互變異構物的描繪意欲涵蓋所繪製之化合物及其所有互變異構物。具體而言，對於上述實例，彼等結構中之任一者對於一系列  $2n$  個不

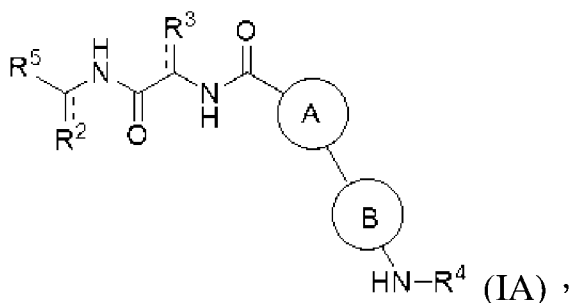


同種類亦揭示

，其中

$n$  為分子上互變異構位點之數目。

**【0116】** 在某些實施例中，本發明提供一系列具有式(IA)結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R^1$  為  $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$  或  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ ；

$R^2$  為  $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $=\text{CH}_2$  或  $=\text{CH}$ (烷基)；

$R^3$  為  $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $=\text{CH}_2$  或  $=\text{CH}$ (烷基)；

$R^5$  為  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_1$  或  $-\text{CN}$ ；

環 A 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

環 B 不存在或存在，且當存在時為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；



T 係選自烷基及 $(-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-)_v-$ ；

v 為選自 3-9 之整數；

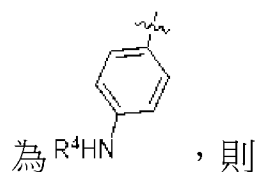
Y 當存在時為粒線體靶向部分；

各  $\equiv$  獨立地為單鍵或雙鍵；

任何氫原子視情況經氘置換；

前提條件為

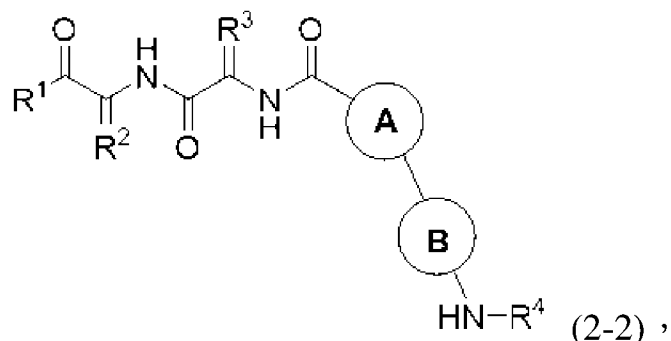
若環 A 係選自未經取代之噻唑基、噁唑基、環戊基及雙環[2.1.1]己烷且環 B-NHR<sup>4</sup>



a) R<sup>4</sup> 為 -L'-Y 或 L；或

b) R<sup>2</sup> 及 R<sup>3</sup> 不同時為 =CH<sub>2</sub> 或不同時為 =CH(烷基)。

**【0118】** 在某些實施例中，本發明亦提供一系列具有式(2-2)結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R<sup>1</sup> 為 -NH<sub>2</sub> 或 -O-CH<sub>3</sub>；

R<sup>2</sup> 為 =CH<sub>2</sub> 或 CH(烷基)；

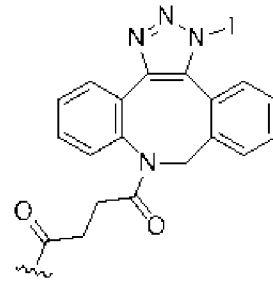
R<sup>3</sup> 為 =CH<sub>2</sub> 或 CH(烷基)；

環 A 為雜芳基、環烷基或雜環基；

環 B 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

R<sup>4</sup> 為氫、保護基、-C(O)-CH<sub>3</sub>、-L'或-L-Y；

L'當存在時為包含炔基之反應性連接子部分；



L 當存在時為連接子部分，例如， ；

T 係選自烷基及 $(-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-)_v$ ；

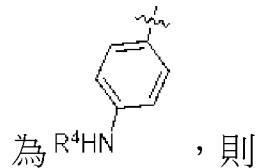
v 為選自 3-9 之整數；

Y 當存在時為粒線體靶向部分；且

任何氫原子視情況經氘置換；

前提條件為

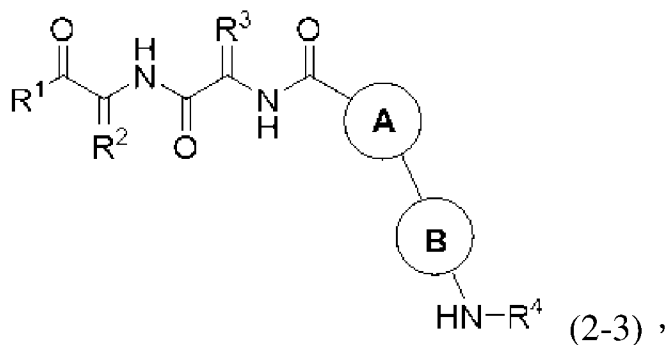
若環 A 係選自未經取代之噻唑基、噁唑基、環戊基及雙環[2.1.1]己烷且環 B-NHR<sup>4</sup>



a) R<sup>4</sup> 為-L'-Y 或 L；或

b) R<sup>2</sup> 及 R<sup>3</sup> 不同時為=CH<sub>2</sub> 或不同時為=CH(烷基)。

【0119】 在某些實施例中，本發明亦提供一系列具有式(2-3)結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R<sup>1</sup> 為-NH<sub>2</sub> 或-O-CH<sub>3</sub>；

R<sup>2</sup> 為=CH<sub>2</sub> 或=CH(烷基)；

$R^3$  為  $=CH_2$  或  $=CH$ (烷基)；

環 A 為雜芳基、環烷基或雜環基；

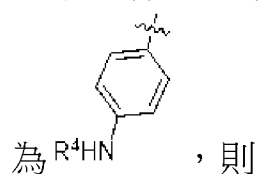
環 B 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

$R^4$  為氫、保護基或  $-C(O)-CH_3$ ；且

任何氫原子視情況經氘置換；

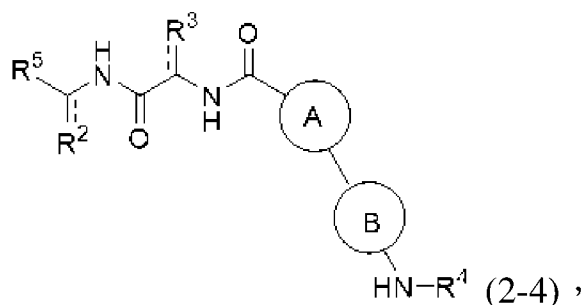
前提條件為

若環 A 係選自未經取代之噻唑基、噁唑基、環戊基及雙環[2.1.1]己烷且環 B-NHR<sup>4</sup>



$R^2$  及  $R^3$  不同時為  $=CH_2$  或不同時為  $=CH$ (烷基)。

【0120】 在某些實施例中，本發明提供一系列具有式(2-4)結構之化合物：



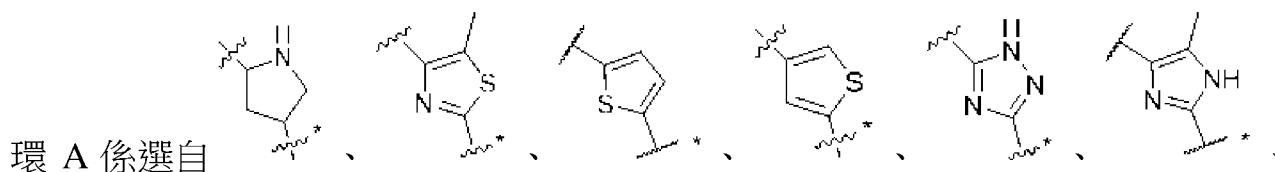
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

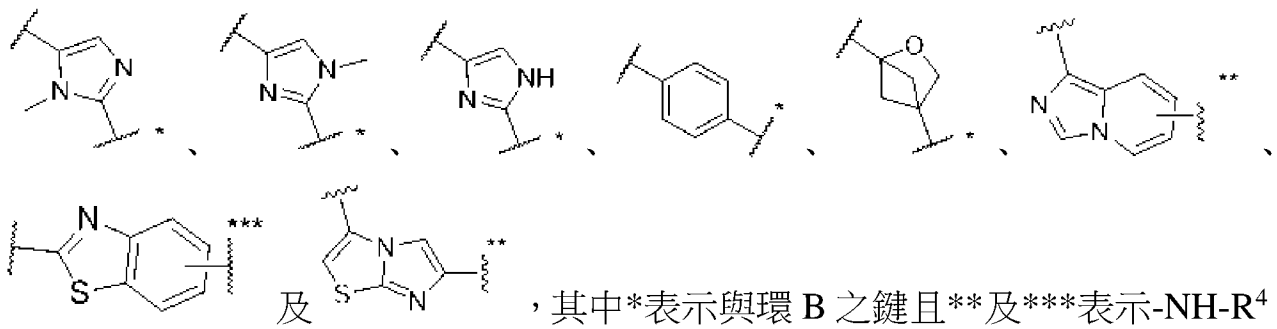
$R^1$  為  $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-O-CH_3$  或  $-NH-CH_2-C(O)-NH_2$ ；

$R^2$  為  $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $=CH_2$  或  $=CH$ (烷基)；

$R^3$  為  $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $=CH_2$  或  $=CH$ (烷基)；

$R^5$  為  $-C(O)-R_1$  或  $-CN$ ；

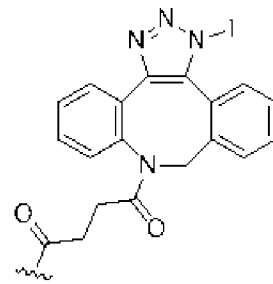




環 B 不存在或存在，且當存在時為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

R<sup>4</sup> 為氫、保護基、-C(O)-CH<sub>3</sub>、-L'或-L-Y；

L'當存在時為包含炔基之反應性連接子部分；



L 當存在時為連接子部分，例如，

T 係選自烷基及(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O)<sub>v</sub>-；

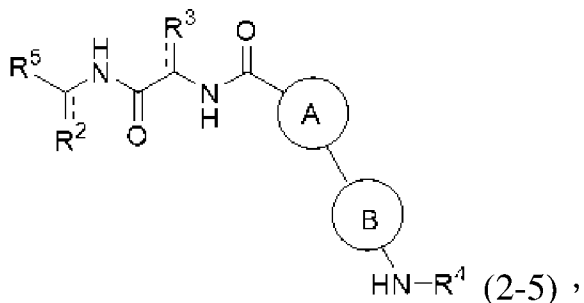
v 為選自 3-9 之整數；

Y 當存在時為粒線體靶向部分；

各≡獨立地為單鍵或雙鍵；且

任何氫原子視情況經氘置換。

**【0121】** 在某些實施例中，本發明提供一系列具有式(2-5)結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

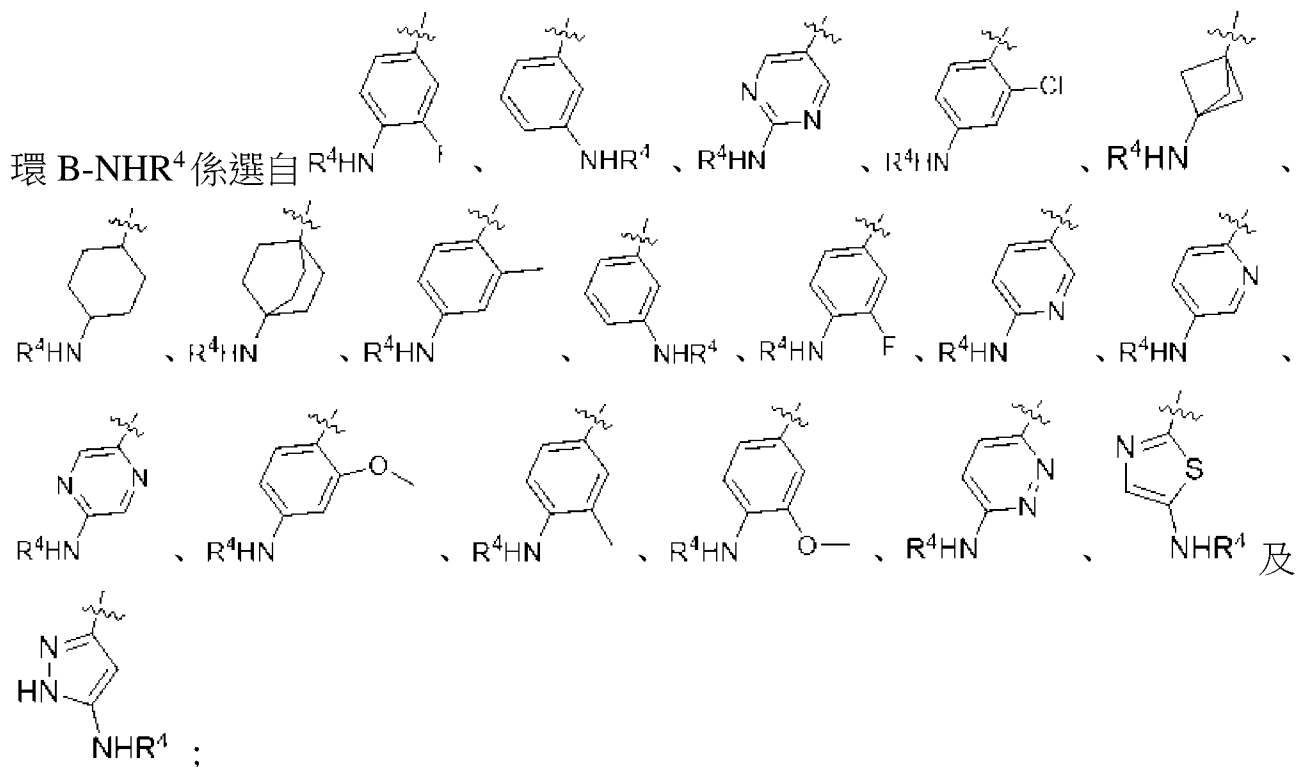
R<sup>1</sup> 為-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、-O-CH<sub>3</sub>或-NH-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH<sub>2</sub>；

R<sup>2</sup> 為-H、-CH<sub>3</sub>、=CH<sub>2</sub>或=CH(烷基)；

$R^3$  為-H、-CH<sub>3</sub>、=CH<sub>2</sub>或=CH(烷基)；

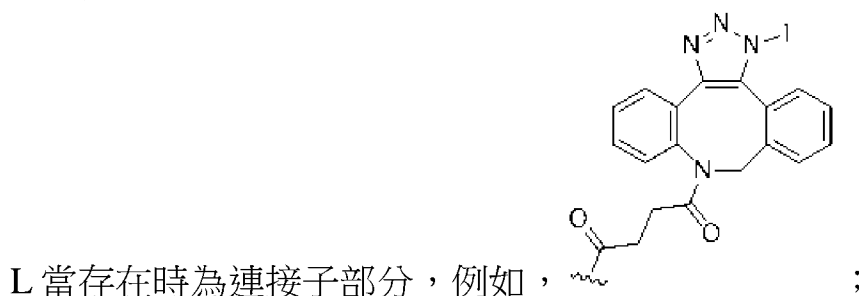
$R^5$  為-C(O)-R<sub>1</sub>或-CN；

環 A 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；



$R^4$  為氫、保護基、-C(O)-CH<sub>3</sub>、-L'或-L-Y；

L'當存在時為包含炔基之反應性連接子部分；



T 係選自烷基及(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O)<sub>v</sub>-；

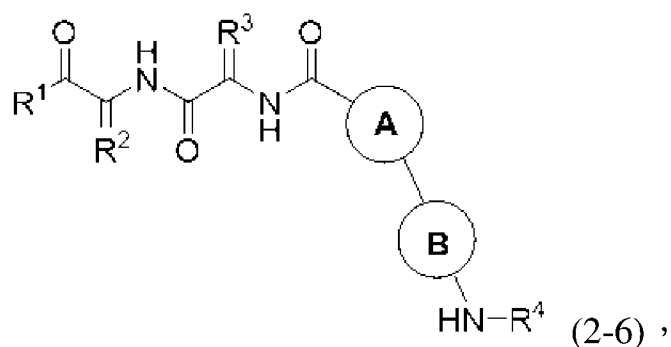
v 為選自 3-9 之整數；

Y 當存在時為粒線體靶向部分；

各  $\equiv$  獨立地為單鍵或雙鍵；且

任何氫原子視情況經氬置換。

【0122】 在某些實施例中，本發明提供一系列具有式(2-6)結構之化合物：



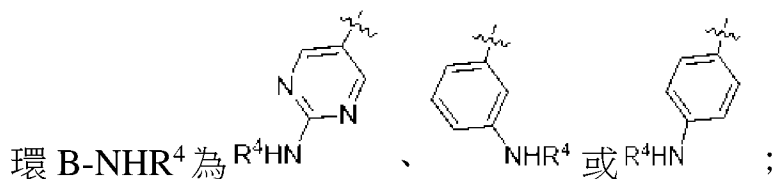
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R<sup>1</sup> 為-NH<sub>2</sub> 或-O-CH<sub>3</sub>；

R<sup>2</sup> 為=CH<sub>2</sub> 或=CH(烷基)；

R<sup>3</sup> 為=CH<sub>2</sub> 或=CH(烷基)；

環 A 為經烷基或噻吩基取代之噻唑基；



R<sup>4</sup> 為保護基或-L'；

L'當存在時為包含炔基之反應性連接子部分；

任何氫原子視情況經氘置換。

【0123】 在某些實施例中，R<sup>5</sup> 為-C(O)-R<sup>1</sup>；且 R<sup>1</sup> 為-OCH<sub>3</sub>。在其他實施例中，R<sup>5</sup> 為-C(O)-R<sup>1</sup>；且 R<sup>1</sup> 為-NH<sub>2</sub>。

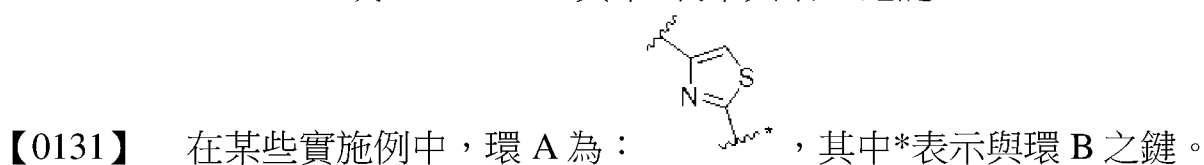
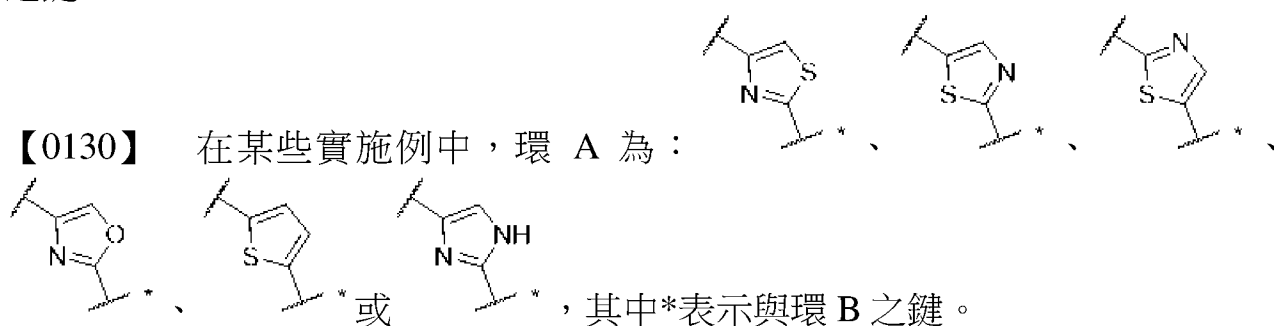
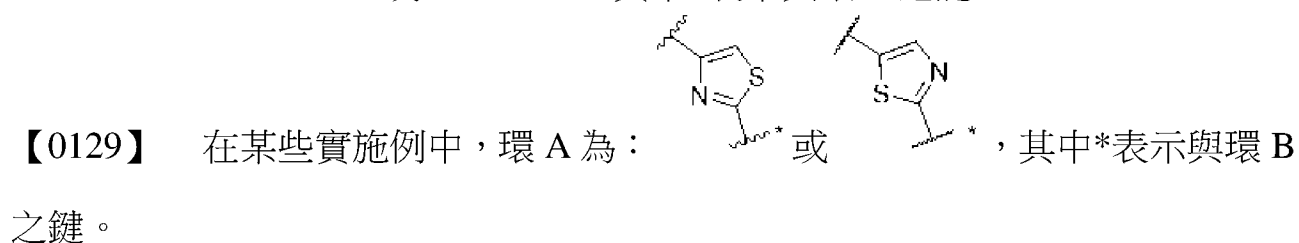
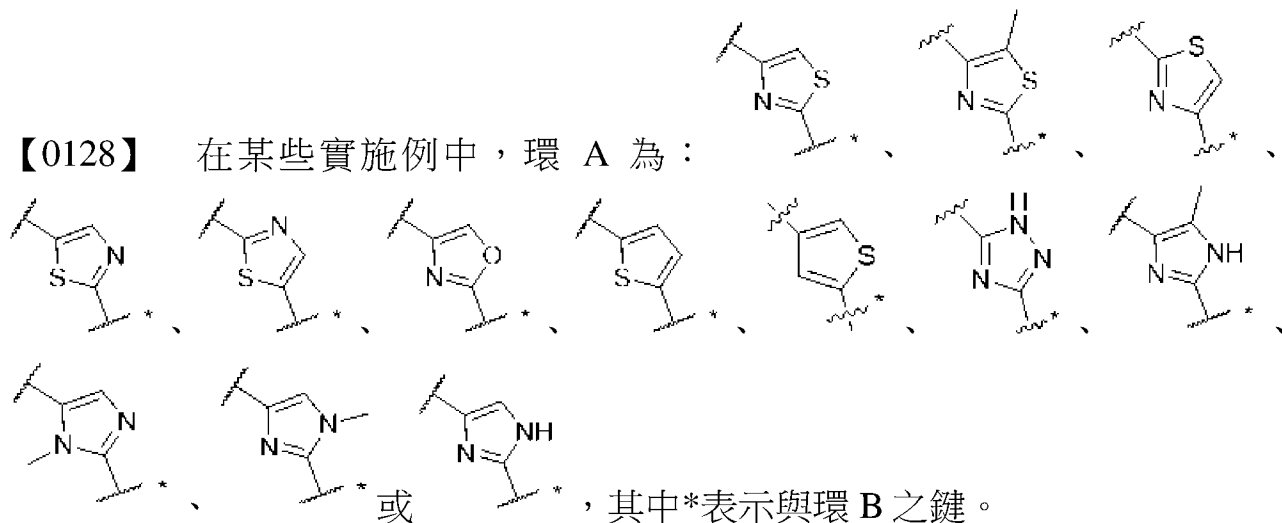
【0124】 在某些實施例中，當環 A 為多環時，則環 B 不存在。

【0125】 在某些實施例中，環 A 為 5 員環或與第二個環稠合之 5 員環。

【0126】 在某些實施例中，環 A 為 5 員雜芳基。在一些實施例中，環 A 為雙環雜芳基。

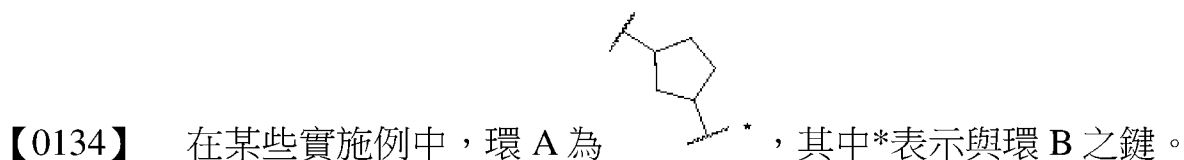
【0127】 在某些實施例中，環 A 為噻唑基、噻吩基、噁唑基或咪唑基。在其他實施例中，環 A 為噻唑基、噻吩基或噁唑基。在一些實施例中，環 A 為吡咯

啶基。在其他實施例中，環 A 為噻唑基。



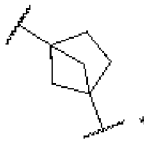
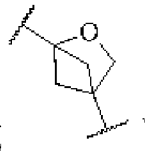
【0132】 在某些實施例中，環 A 為 5 員環烷基或雜環基。

【0133】 在某些實施例中，環 A 為環戊基或四氫呋喃基。

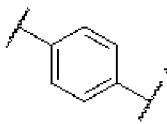
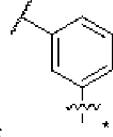


【0135】 在某些實施例中，環 A 為橋聯雙環環烷基或雜環基。

【0136】 在某些實施例中，環 A 為雙環[2.1.1]己基或氧雜雙環[2.1.1]己基。

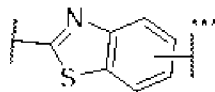
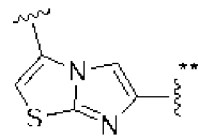
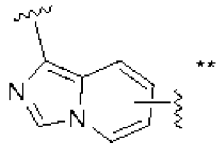
【0137】 在某些實施例中，環 A 為 \* 或 \*，其中\*表示與環 B 之鍵。

【0138】 在某些實施例中，其中環 A 為苯基。

【0139】 在某些實施例中，環 A 為 \* 或 \*，其中\*表示與環 B 之鍵。

【0140】 在某些實施例中，環 A 為多環芳基、雜芳基、環烷基或雜環基。

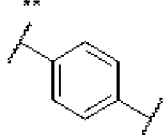
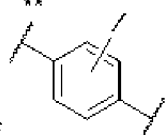
【0141】 在某些實施例中，環 A 為雙環雜芳基。

【0142】 在某些實施例中，環 A 為：\*\*\*、\*\* 及 \*\*，其中\*\*\*及\*\*表示環 B 或-NH-R<sup>4</sup>。

【0143】 在某些實施例中，環 B 為 6 員環。

【0144】 在某些實施例中，B 為苯基。

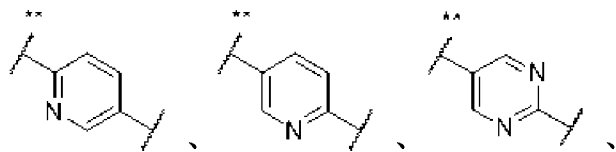
【0145】 在某些實施例中，環 B 為未經取代之苯基。在其他實施例中，環 B 為經鹵素取代之苯基。

【0146】 在某些實施例中，環 B 為：\*\* 或 \*\*，其中 Z 為鹵基且\*\*表示與環 A 之鍵。在一些實施例中，Z 係選自氟或氯。在某些實施例中，Z

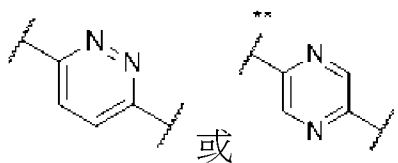
為烷氧基，諸如甲氧基，或烷基，諸如甲基。在其他實施例中，環 B 為 \*\*。

【0147】 在某些實施例中，環 B 為 6 員雜芳基。

【0148】 在某些實施例中，環 B 為吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。



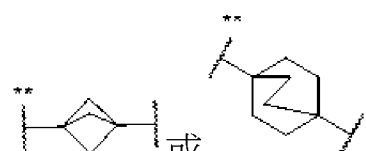
【0149】 在某些實施例中，環 B 為：



或，其中\*表示與環 A 之鍵。

【0150】 在某些實施例中，環 B 為橋聯雙環環烷基。

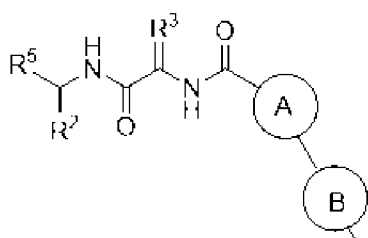
【0151】 在某些實施例中，環 A 為雙環[2.2.2]辛基或雙環[1.1.1]戊基。

【0152】 在某些實施例中，環 B 為：，其中 Z 為鹵基且\*\*表示與環 A 之鍵。

【0153】 在某些實施例中，環 B 係選自，其中\*表示與-NHR<sup>4</sup>之鍵。

【0154】 在某些實施例中，R<sup>5</sup> 為-CN。

【0155】 在某些實施例中，式(IA)化合物具有式(IA-1)結構：



IIIN-R<sup>4</sup> (IA-I)，或其醫藥學上可接受之鹽，

其中

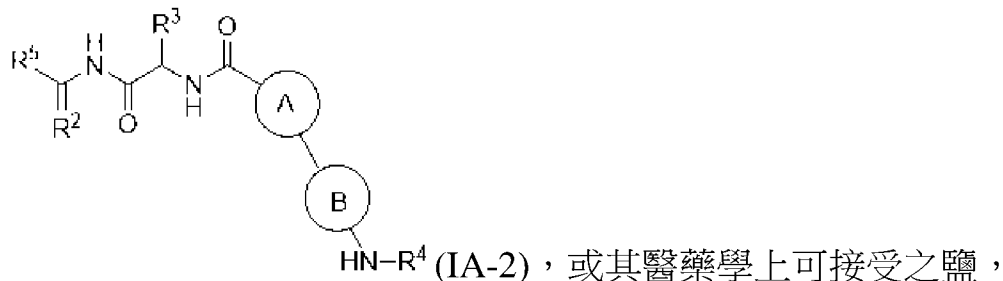
R<sup>2</sup> 為-H 或-CH<sub>3</sub>；且

R<sup>3</sup> 為=CH<sub>2</sub> 或=CH(烷基)；且

環 A、環 B、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup> 及 R<sup>5</sup> 中之每一者為上文針對式(IA)所闡述之實施例中之任一者。

【0156】 在式(IA-1)之某些實施例中， $R^2$  為-H 且  $R^3$  為= $CH_2$ ，或者  $R^2$  為- $CH_3$  且  $R^3$  為= $CH_2$ 。

【0157】 在某些實施例中，式(IA)化合物具有式(IA-2)結構：



其中

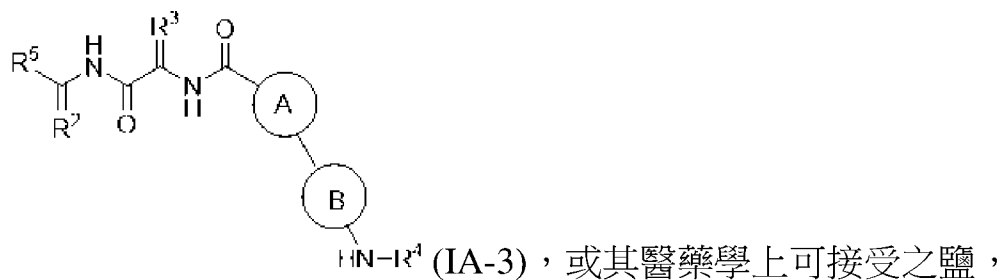
$R^2$  為= $CH_2$  或= $CH$ (烷基)；且

$R^3$  為-H 或- $CH_3$ ；且

環 A、環 B、 $R^1$ 、 $R^4$  及  $R^5$  中之每一者為上文針對式(IA)所闡述之實施例中之任一者。

【0158】 在式(IA-2)之某些實施例中， $R^2$  為= $CH_2$  且  $R^3$  為-H，或者  $R^2$  為= $CH_2$  且  $R^3$  為- $CH_3$ 。

【0159】 在某些實施例中，式(IA)化合物具有式(IA-3)結構：



其中

$R^2$  為= $CH_2$  或= $CH$ (烷基)；且

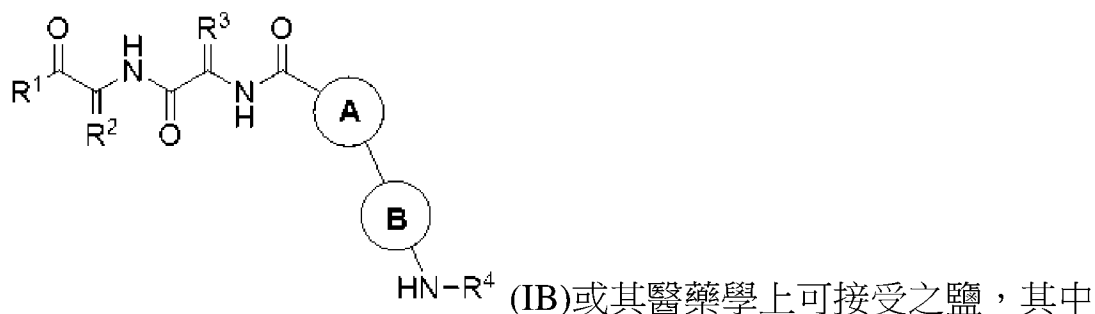
$R^3$  為= $CH_2$  或= $CH$ (烷基)；且

環 A、環 B、 $R^1$ 、 $R^4$  及  $R^5$  中之每一者為上文針對式(IA)所闡述之實施例中之任一者。

【0160】 在式(IA-3)之某些實施例中， $R^2$  為= $CH_2$  且  $R^3$  為= $CH_2$ ， $R^2$  為= $CH_2$  且

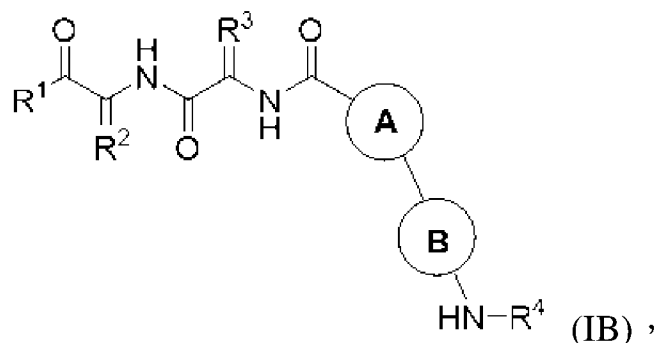
$R^3$  為  $=CH(CH_3)$ ，或者  $R^2$  為  $=CH(CH_3)$  且  $R^3$  為  $=CH_2$ 。

【0161】 在某些實施例中，式(IA)化合物具有式(IB)結構：



環 A、環 B、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及  $R^4$  中之每一者為上文針對式(IA)所闡述之實施例中之任一者。

【0162】 在某些實施例中，式(IA)化合物具有式(IB)結構：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R^1$  為  $-NH_2$  或  $-O-CH_3$ ；

$R^2$  為  $CH_2$  或  $CH$ (烷基)；

$R^3$  為  $CH_2$  或  $CH$ (烷基)；

環 A 為雜芳基、環烷基或雜環基；

環 B 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

$R^4$  為氫、保護基、 $-C(O)-CH_3$ 、 $-L'$ 或 $-L-Y$ ；

$L'$ 當存在時為反應性連接子部分；

$L$ 當存在時為連接子部分；

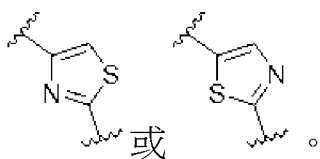
$Y$ 當存在時為粒線體靶向部分；且

任何氫原子視情況經氘置換。

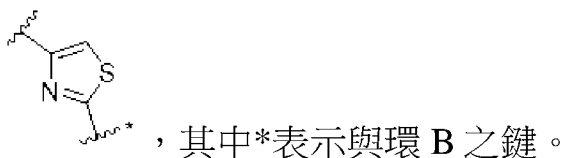
【0163】 在式(IB)之某些實施例中，環 A 為 5 員環或與第二個環稠合或橋聯之 5 員環。在某些實施例中，環 A 為噻唑基、噻吩基、噁唑基、環戊基或雙環 [2.1.1]己基。

【0164】 在式(IB)之某些實施例中，環 A 為噻唑基。

【0165】 在式(IB)之某些實施例中，環 A 為：



【0166】 在式(IB)之某些實施例中，環 A 為：



【0167】 在式(IB)之某些實施例中，環 B 為六員環。在某些實施例中，環 B 為苯基或吡啶基。在某些實施例中，環 B 為未經取代之苯基。

【0168】 在式(IB)之某些實施例中，環 B 為經鹵素取代之苯基。

【0169】 在式(IB)之某些實施例中， $R^2$  與  $R^3$  不同。

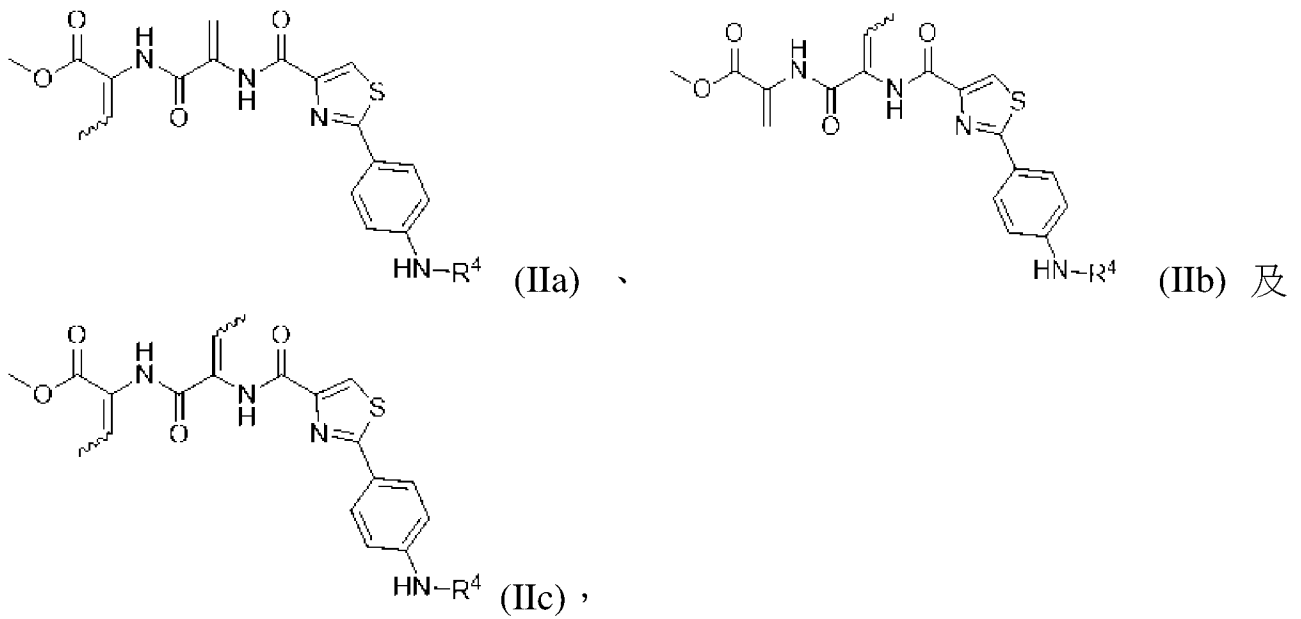
【0170】 在式(IB)之某些實施例中， $R^2$  與  $R^3$  相同。在某些實施例中， $R^2$  為  $\text{CH}(\text{Me})$  或  $-\text{CH}_2$ 。

【0171】 在式(IB)之某些實施例中， $R^3$  為  $\text{CH}(\text{Me})$  或  $-\text{CH}_2$ 。

【0172】 在式(IB)之某些實施例中， $R^2$  及  $R^3$  各自為  $\text{CH}_2$ 。

【0173】 在式(IB)之某些實施例中， $R^4$  為氫、保護基或  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 。

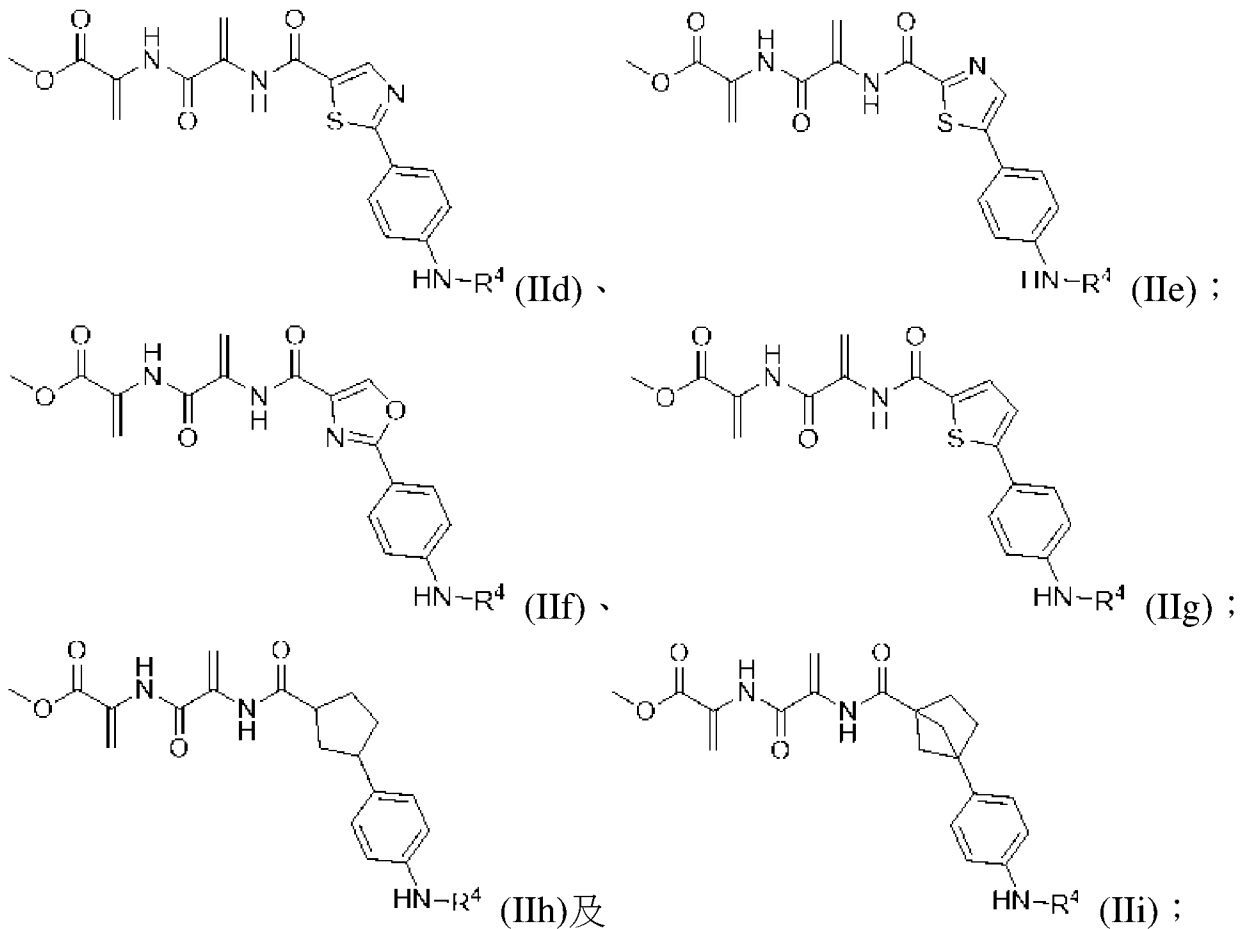
【0174】 在某些實施例中，化合物係選自：



其中  $R^4$  為氫、保護基或  $-C(O)-CH_3$ ；且

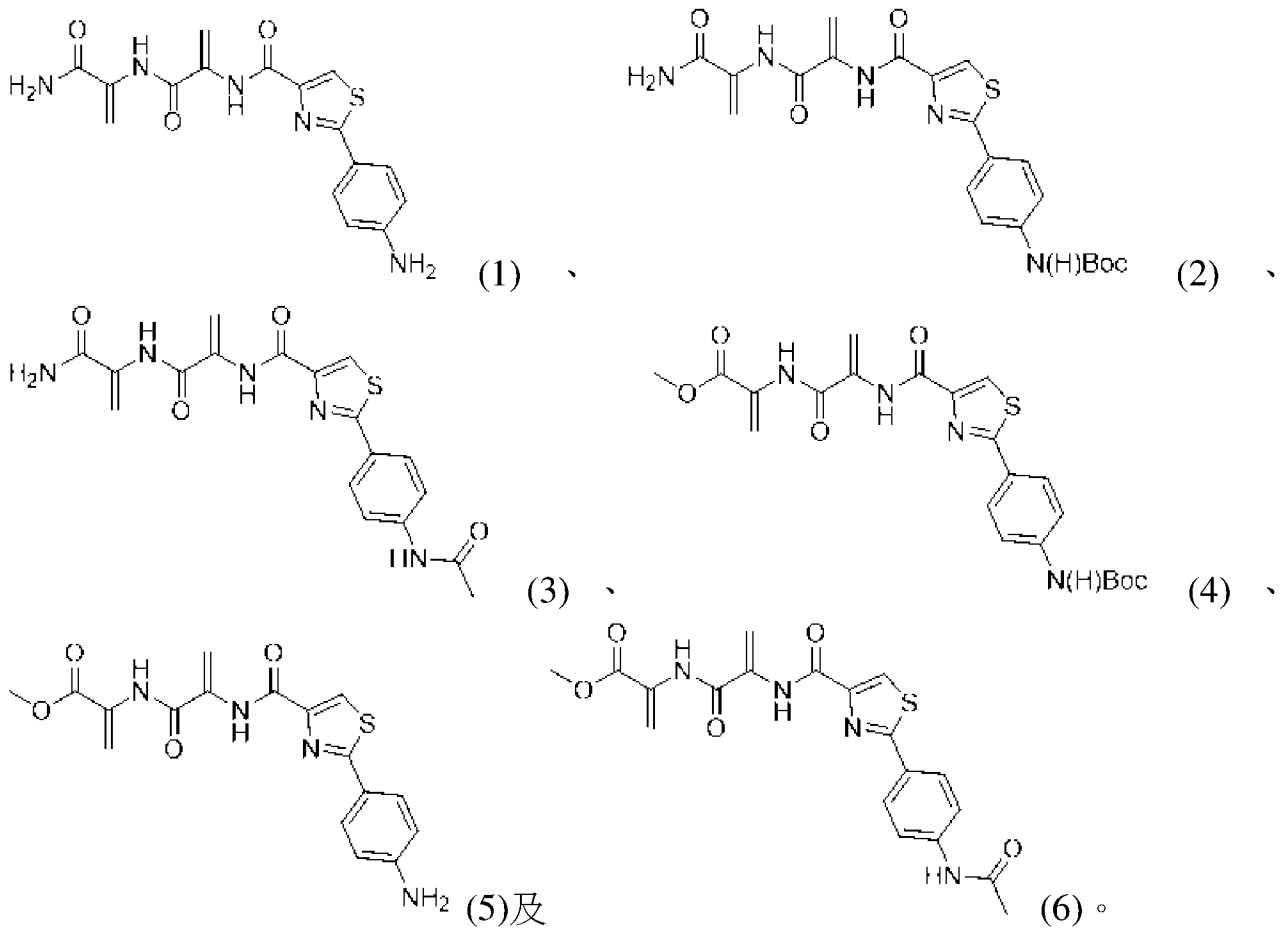
其中繪製為「 $\sim$ 」之鍵表示所連接之烯烴的可能立體化學，*E* 或 *Z*。

【0175】 在某些實施例中，化合物係選自：

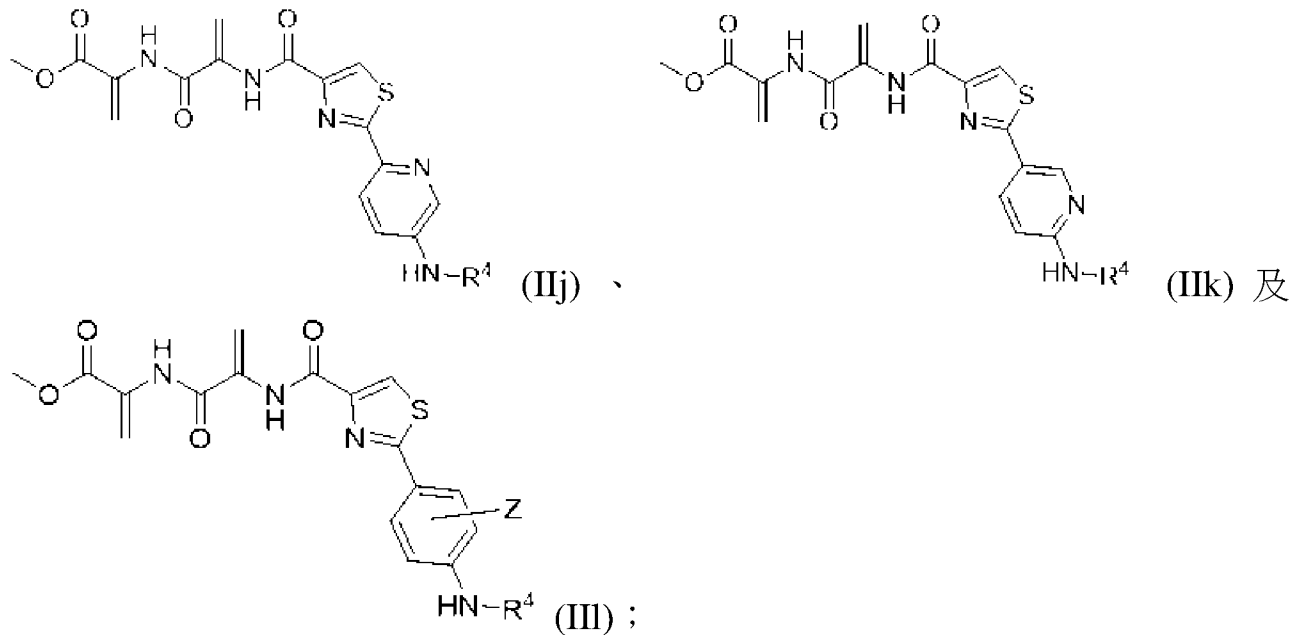


其中  $R^4$  為氫、保護基或  $-C(O)-CH_3$ 。

【0176】 在某些實施例中，化合物係選自：



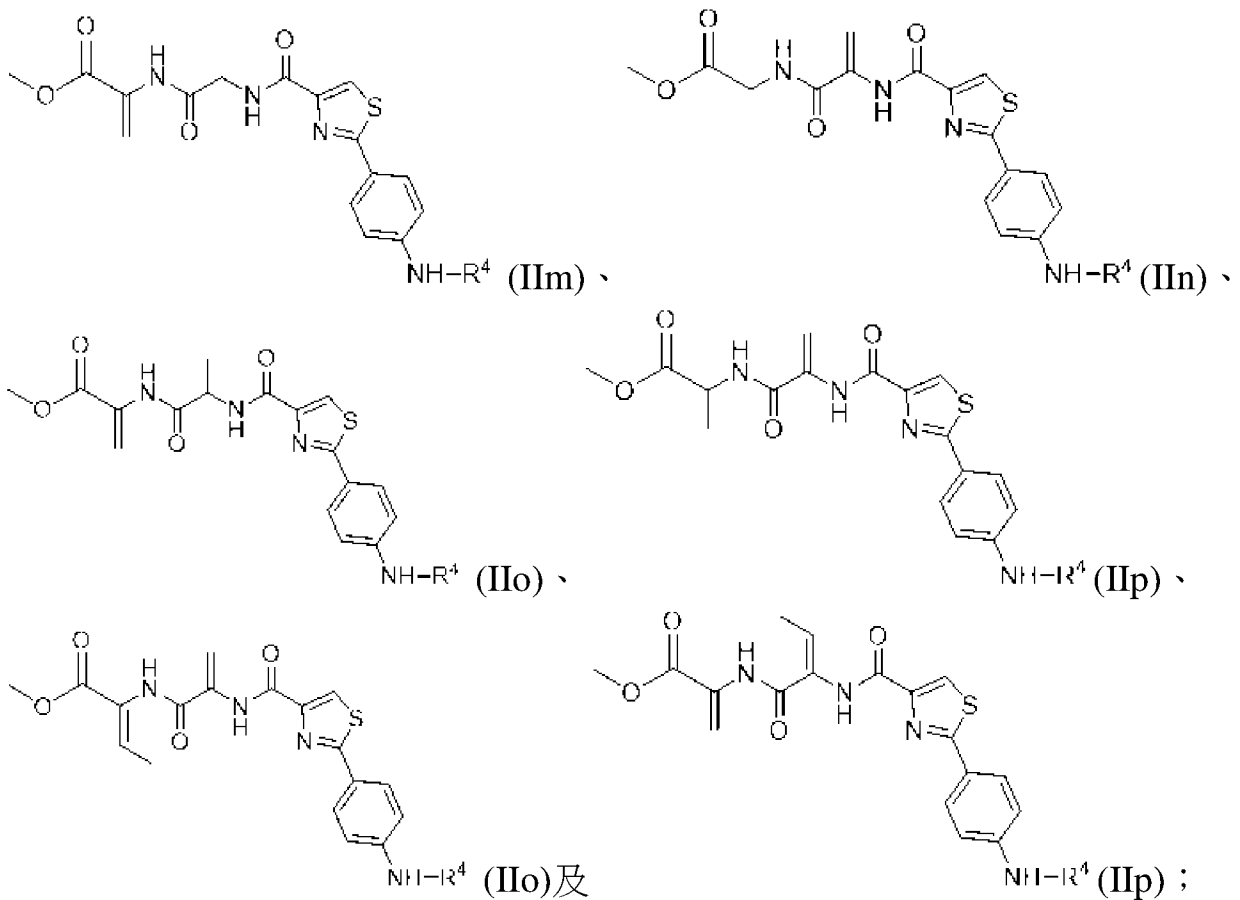
【0177】 在某些實施例中，化合物係選自：



其中  $R^4$  為氫、保護基或  $-C(O)-CH_3$  ；

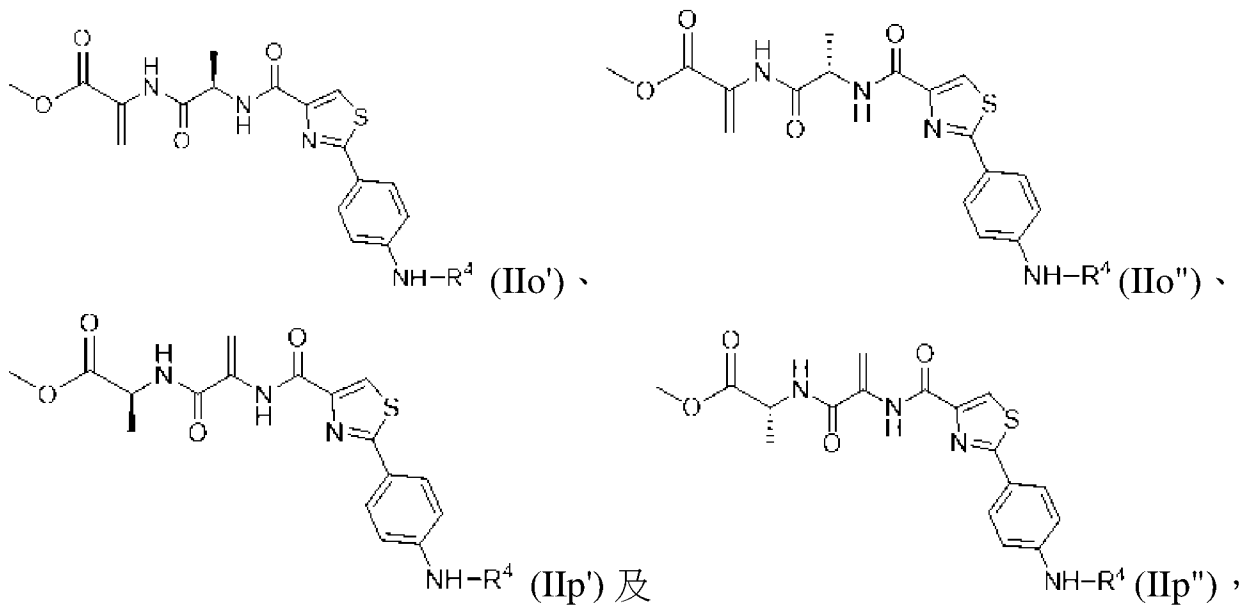
且其中  $Z$  係選自氟、氯、溴及碘。

【0178】 在某些實施例中，化合物係選自：



其中 R<sup>4</sup> 為氫、保護基或-C(O)-CH<sub>3</sub>。

【0179】 在某些實施例中，化合物係選自：

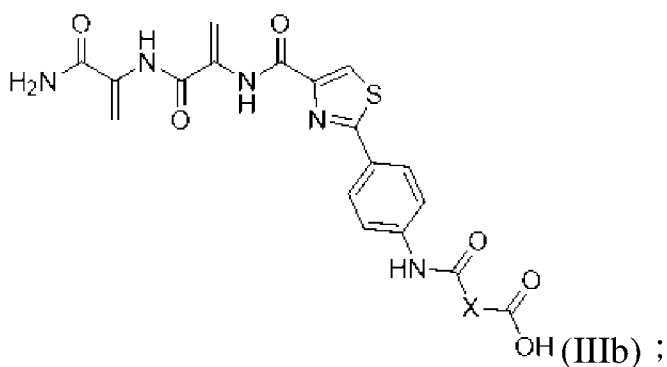
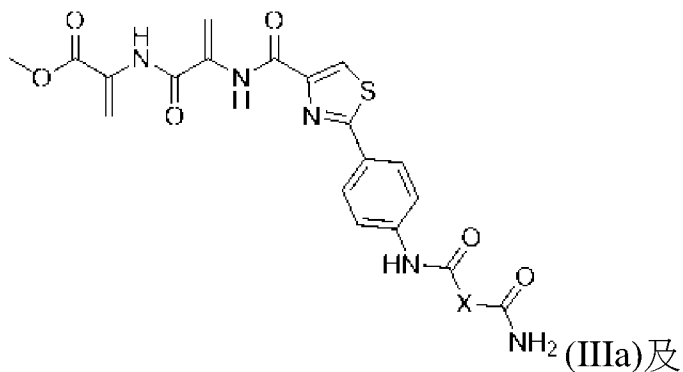


其中 R<sup>4</sup> 為氫、保護基或-C(O)-CH<sub>3</sub>。

【0180】 在某些實施例中，保護基為 Boc。

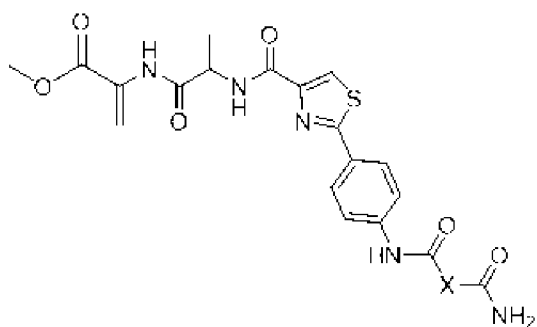
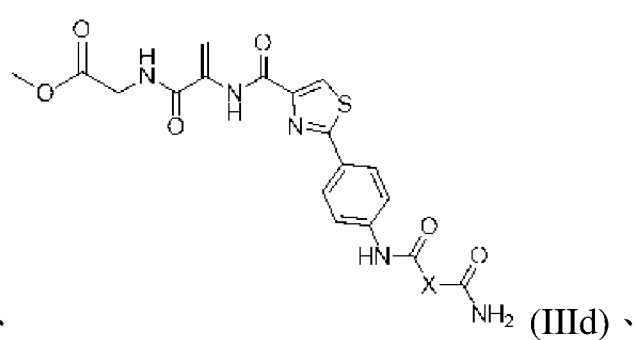
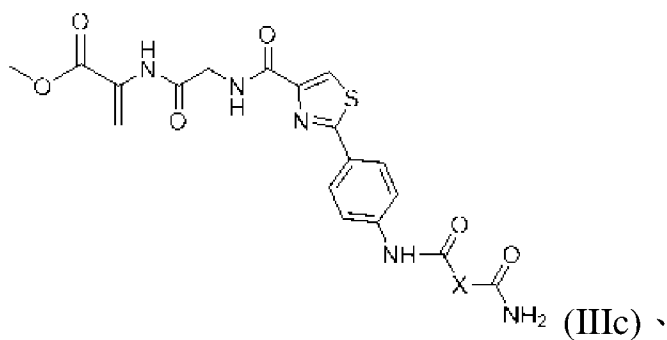
【0181】 在某些實施例中， $R^4$  為  $-L'$ 。在某些實施例中， $L'$  為  $-C(O)-X-C(O)OH$  或  $-C(O)-X-C(O)NH_2$ ； $X$  為  $-(CH_2)_n-$ ，且  $n$  為 2、3、4 或 5。

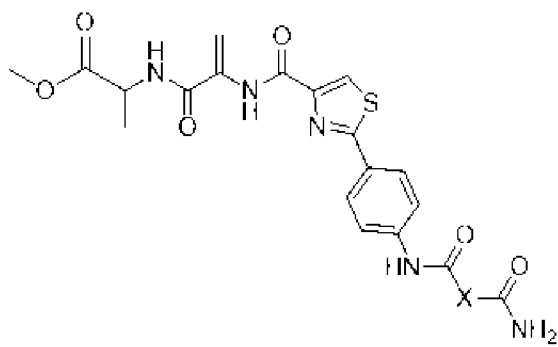
【0182】 在某些實施例中，化合物係選自：



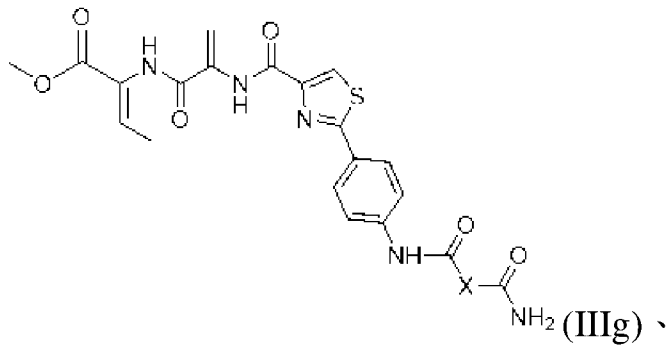
其中  $X$  為  $-(CH_2)_n-$ ；且  $n$  為 2、3、4 或 5。

【0183】 在某些實施例中，化合物係選自：

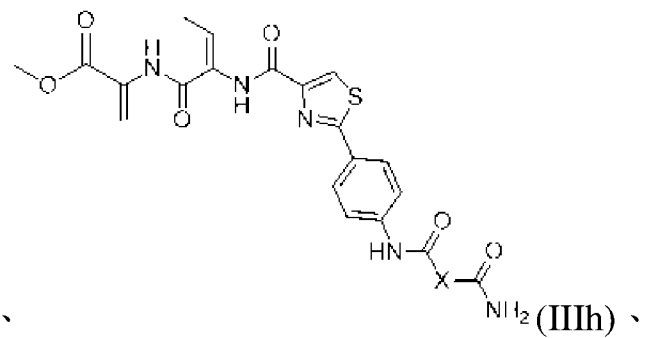




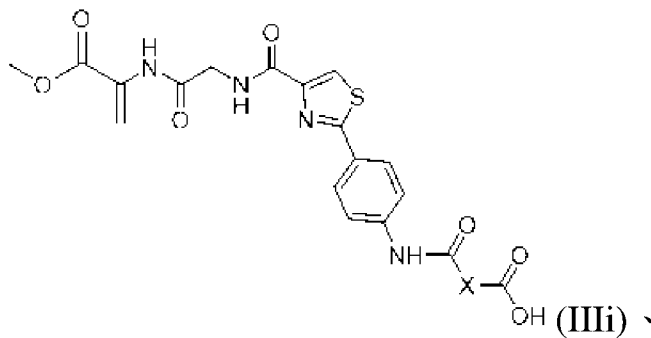
(III f)



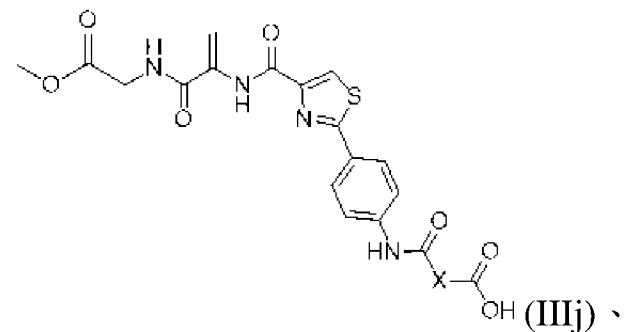
(III g)



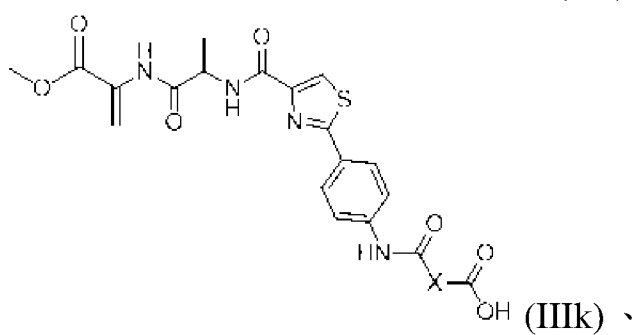
(III h)



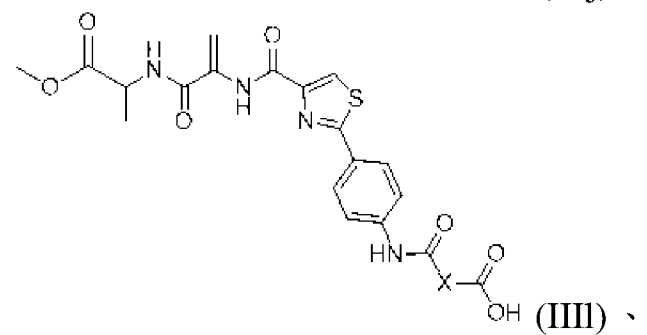
(III i)



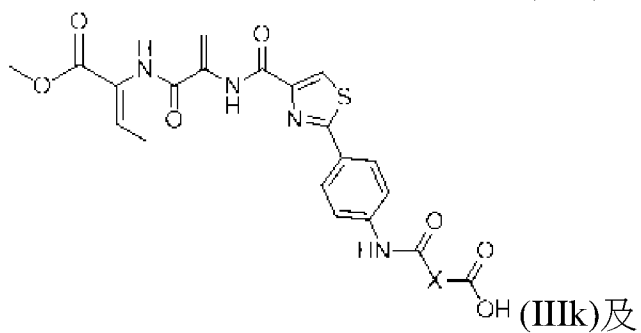
(III j)



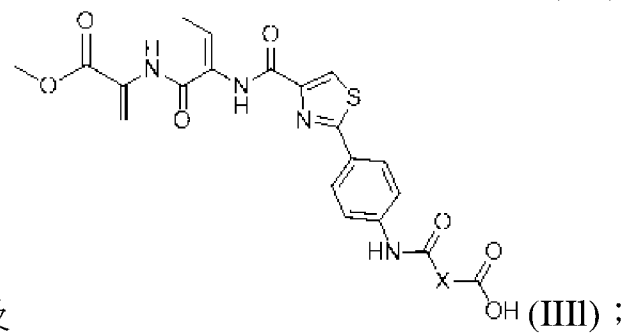
(III k)



(III l)



(III m)及



(III n) ;



其中 X 為  $-(CH_2)_n-$  ; 且

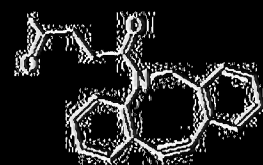
n 為 2、3、4 或 5。在某些實施例中， $R^4$  為 -L-Y。在某些實施例中，L 為可裂解

連接子。在某些實施例中，L為不可裂解連接子。在某些實施例中，L具有約2至約30個原子之鏈長。在某些實施例中，L具有約5至約20個原子之鏈長。

[0184] 在某些實施例中，L為  $\text{C}(\text{O})\text{-X}\text{-C}(\text{O})\text{-}$ ；X為  $(\text{C}_6\text{H}_4)_m$ ；且m為2、3、4或5。

[0185] 在某些實施例中，L為  $\text{C}(\text{O})\text{-X}\text{-C}(\text{O})\text{-}$ ；X為  $(\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_4\text{O})_m(\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_4)\text{-}$ ；且m為2、3、4、5或6。

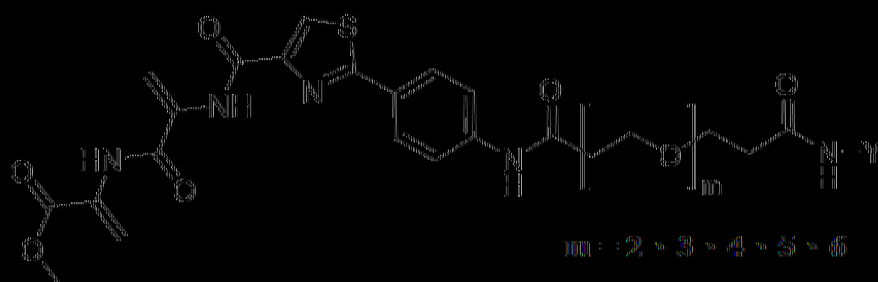
[0186] 在某些實施例中， $\text{R}^1$ 為L，其中炔基為  或 。



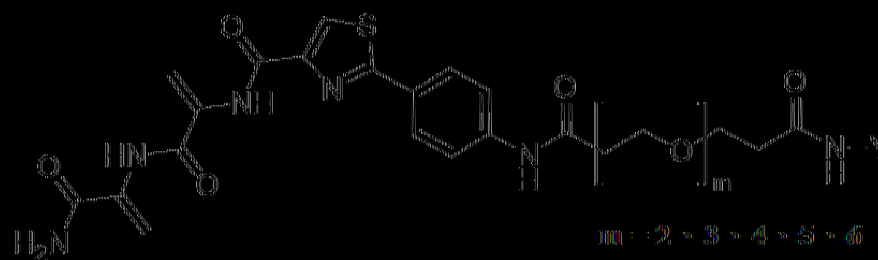
或



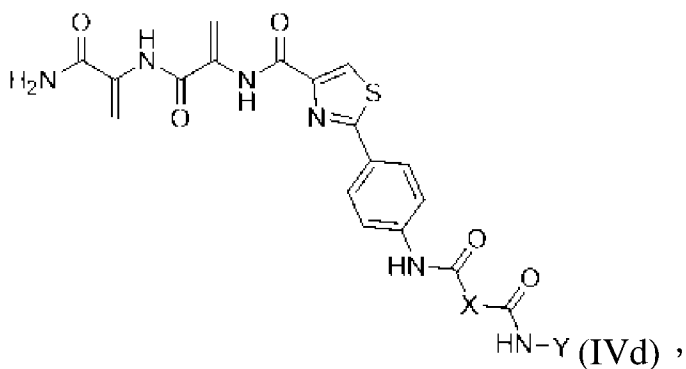
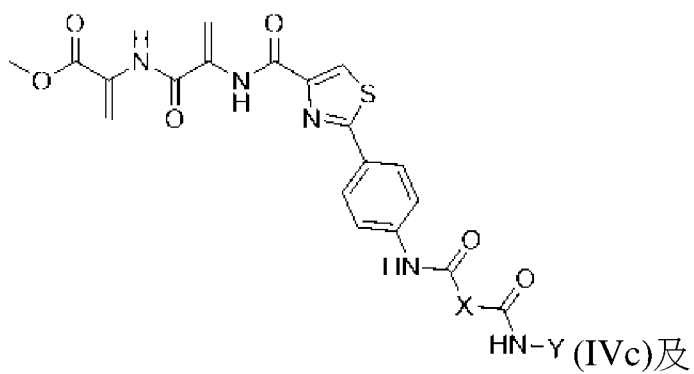
[0187] 在某些實施例中，化合物係選自：



(IVa)、

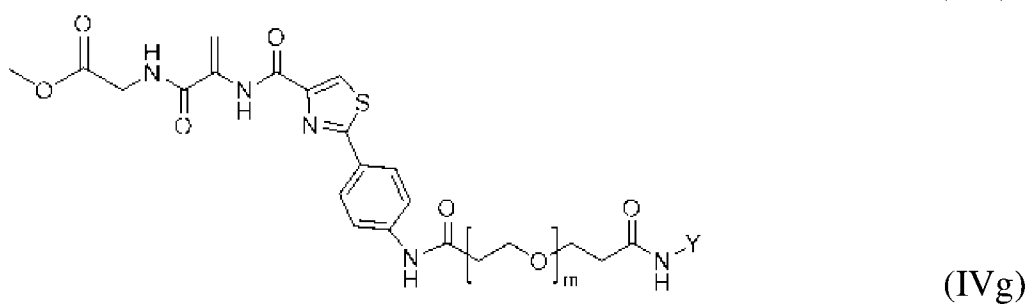
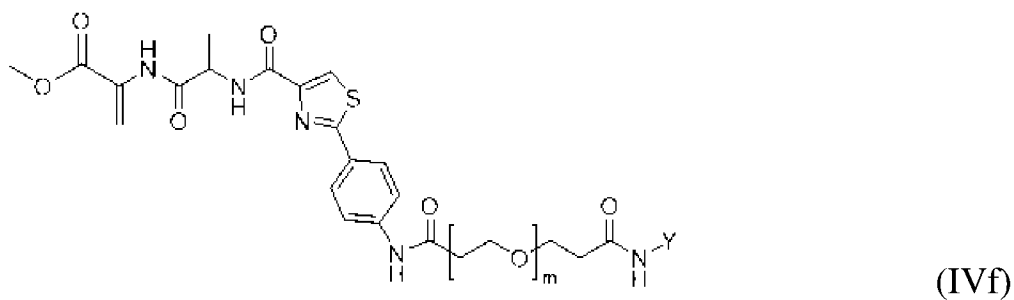
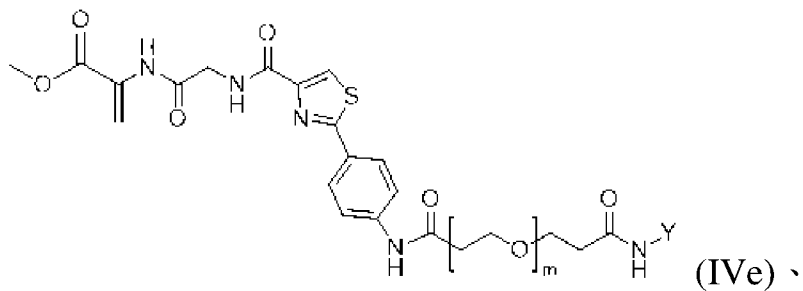


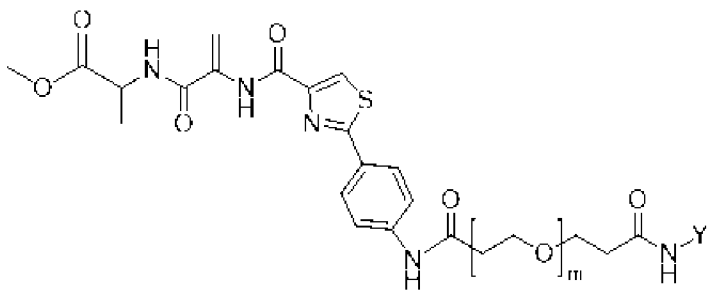
(IVb)、



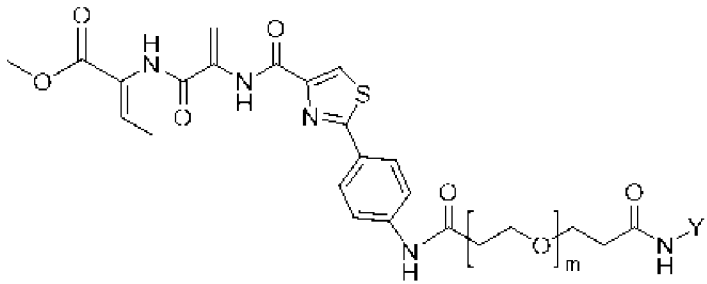
其中 X 為  $-(CH_2)_n-$  ; 且 n 為 2、3、4 或 5。

**【0188】** 在某些實施例中，化合物係選自：

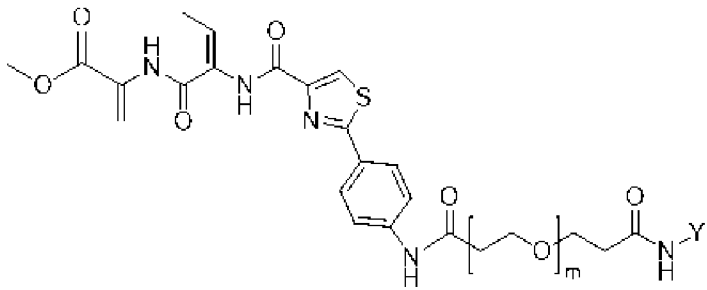




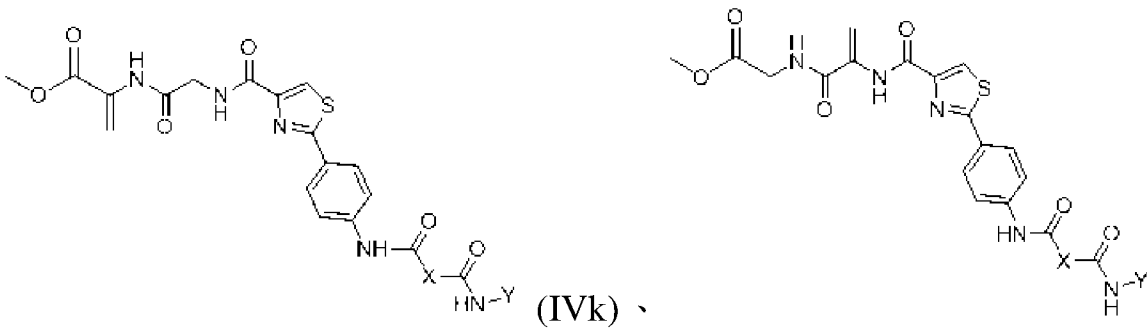
(IVh)



(IVi)

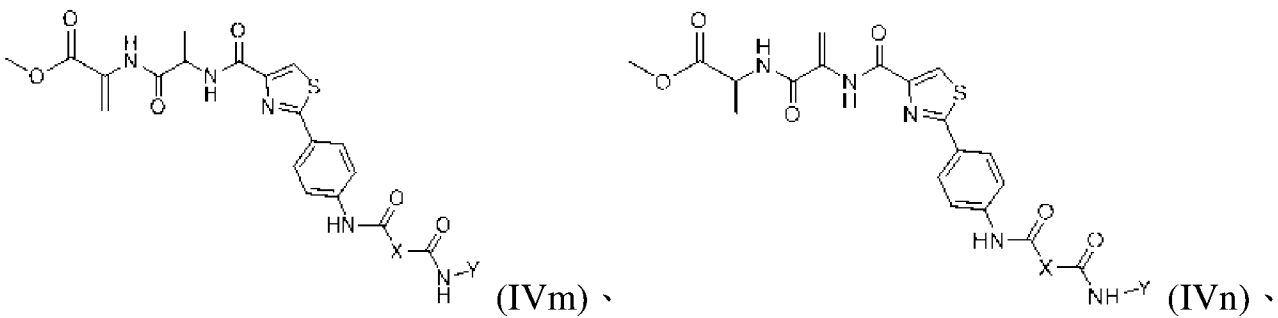


(IVj)



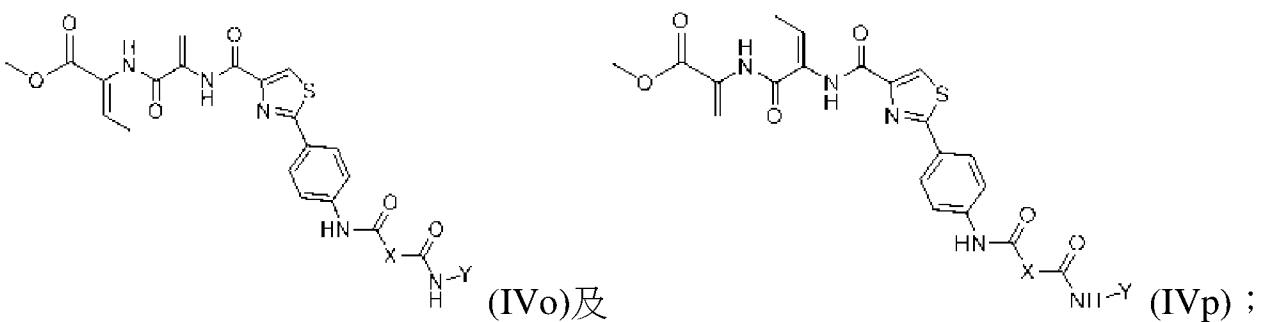
(IVk)

(IVl)



(IVm)

(IVn)



(IVo)及

(IVp) ;

其中 X 為  $-(CH_2)_n-$ ；

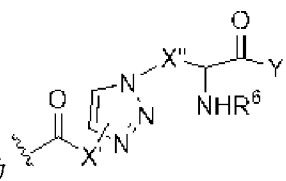
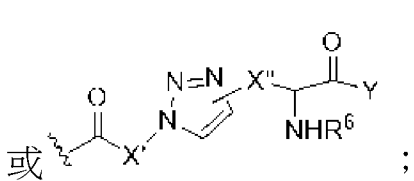
m 為 2、3、4、5 或 6；且

n 為 2、3、4 或 5。

【0189】 在某些實施例中，L' 包含炔基或疊氮基。

【0190】 在某些實施例中，其中  $R^4$  為  $-C(O)-X'-C\equiv CH$  或  $-C(O)-X'-N_3$ ； $X'$  為  $-(CH_2)_n-$ ；且 n 為 2、3、4 或 5。

【0191】 在某些實施例中，L 包含雜芳基。在其他實施例中，L 包含三唑基。

【0192】 在某些實施例中， $R^4$  為  或 ；

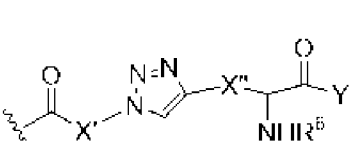
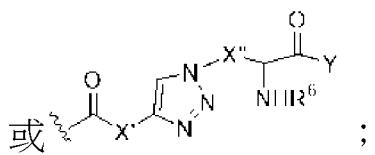
$R^6$  為  $-H$  或  $-C(O)CH_3$ ；

$X'$  為  $-(CH_2)_n-$ ；

$X''$  為  $-(CH_2)_o-$ ；

n 為 2、3、4 或 5；且

o 為 2、3、4 或 5。

【0193】 在某些實施例中， $R^4$  為  或 ；

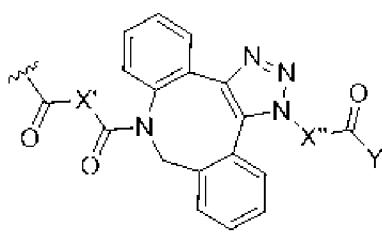
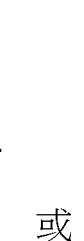
$R^6$  為  $-H$  或  $-C(O)CH_3$ ；

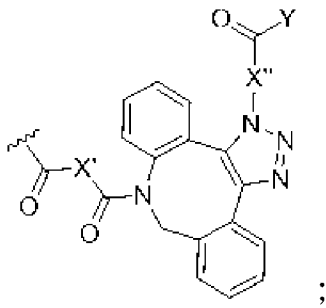
$X'$  為  $-(CH_2)_n-$ ；

$X''$  為  $-(CH_2)_o-$ ；

n 為 2、3、4 或 5；且

o 為 2、3、4 或 5。

【0194】 在某些實施例中， $R^4$  為  或 ；



X' 為  $-(CH_2)_n-$  ；

X'' 為  $-(CH_2)_o-$  ；

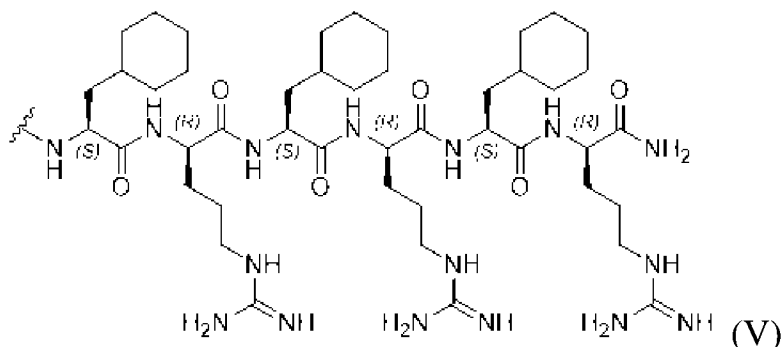
n 為 2、3、4 或 5；且

o 為 2、3、4 或 5。

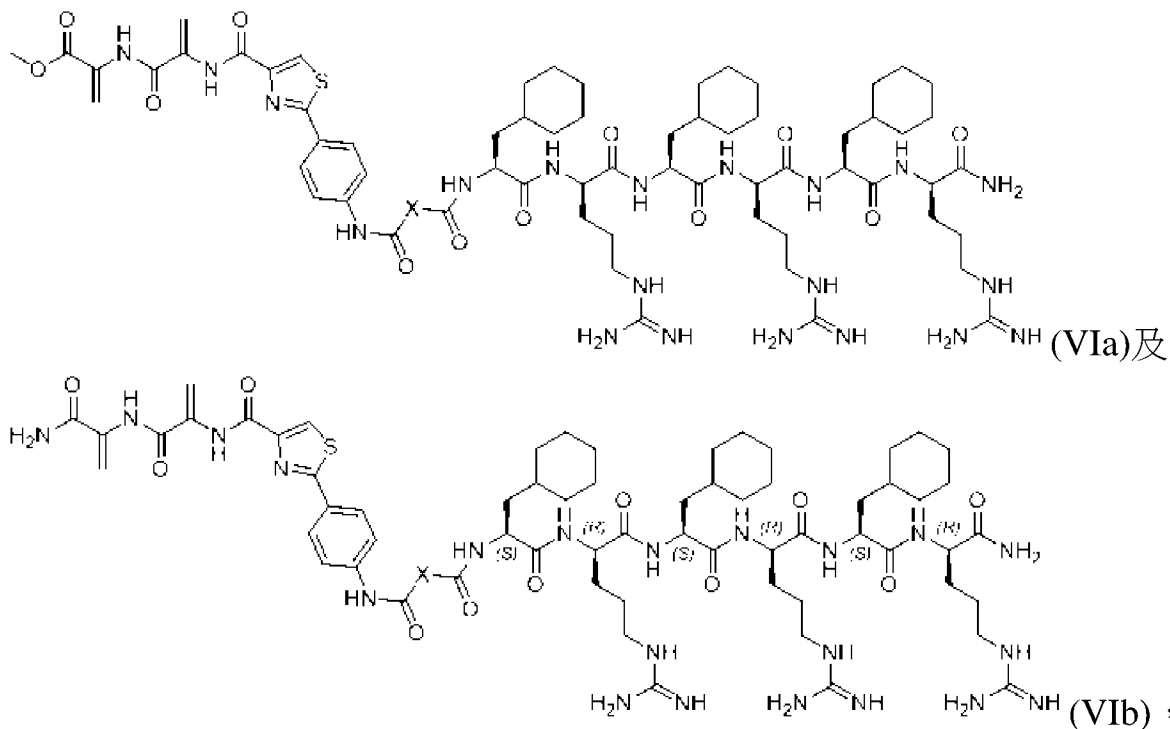
【0195】 在某些實施例中，Y 為小蘗鹼陽離子、羅丹明陽離子、吡啶鎊陽離子、吡啶鎊陽離子、四氘鎊陽離子、花青衍生物、氘鎊陽離子、雙氘鎊陽離子、三苯基鎊陽離子、三乙基銨陽離子、三苯胺、四苯基乙烯部分、芳基鎊陽離子、SS 肽、粒線體穿透肽(MPP)、粒線體靶向序列(MTS)肽、半短桿菌肽 S-連接之硝基氧、地喹氯銨(DQA)陽離子、非定域親脂性陽離子、F16 (碘化(E)-4-(1H-吡啶-3-基乙烯基)-N-甲基吡啶鎊)、(L-環己基丙胺酸-D-精胺酸)<sub>3</sub>、粒線體靶向奈米載體、DDDK 肽、甘草次酸、 $\alpha$ -生育酚丁二酸酯( $\alpha$ -TOS)、氧化石墨烯奈米載體、PEG-促凋亡肽(KLAKLAK)<sub>2</sub>、Dmt-D-Arg-Phe-Lys-NH<sub>2</sub> 肽、丙酮醛、N-壬基吡啶橙、喹啉、苯乙烯基螢光團或 15d-PGJ<sub>2</sub>。

【0196】 在某些實施例中，Y 為粒線體穿透肽。

【0197】 在某些實施例中，Y 具有結構式(V)：



在某些實施例中，化合物係選自：



或其醫藥學上可接受之鹽；其中 X 為 $[-(\text{CH}_2)_n-]$ 或 $[-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-})_m\text{-}(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{-}]$ ；n 為 3、4 或 5；且 m 為 2、3、4、5 或 6。

**【0198】** 在某些實施例中，本發明提供一種醫藥學上可接受之組合物，該組合物包含本文所述之化合物中之任一者；及醫藥學上可接受之載劑。

**【0199】** 在某些實施例中，組合物經調配用於經口或非經腸遞送。

**【0200】** 在某些實施例中，化合物包含於奈米粒子、脂質體或膠束內，其中該奈米粒子、該脂質體或該膠束結合至粒線體靶向部分。

**【0201】** 在某些實施例中，本發明揭示一種包含式(IA)或其任何子式之化合物的組合物，其中  $\text{R}^4$  為氫、保護基或 $\text{-C(O)-CH}_3$  或本文所述之其更具體實施例中之任一者，該化合物包含於奈米粒子、脂質體或膠束內，其中該奈米粒子、該脂質體或該膠束結合至粒線體靶向部分。

**【0202】** 在某些實施例中，組合物經調配用於經口或非經腸遞送。

**【0203】** 在某些實施例中，本發明揭示一種包含式(IB)化合物之組合物，其中  $\text{R}^4$  為氫、保護基或 $\text{-C(O)-CH}_3$  或本文所述之其更具體實施例中之任一者，該化合

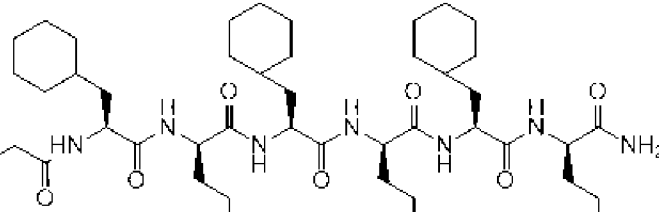
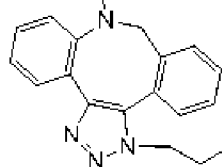
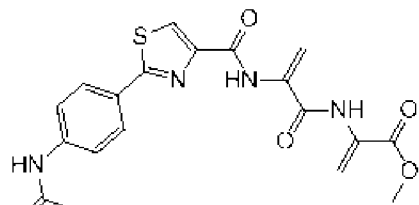




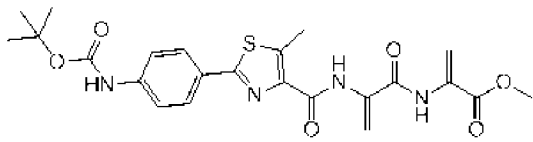




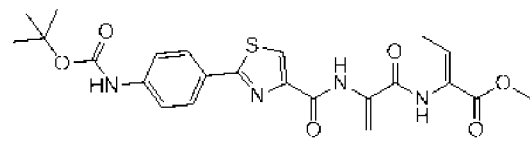




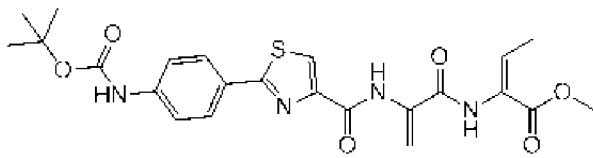
(51) 、



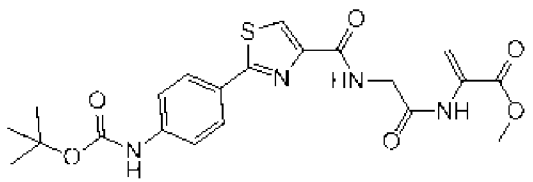
(52) 、



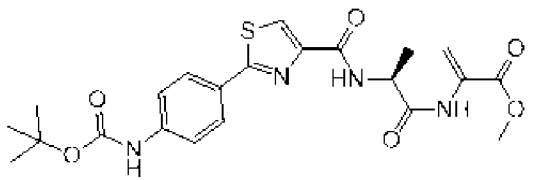
(53) 、



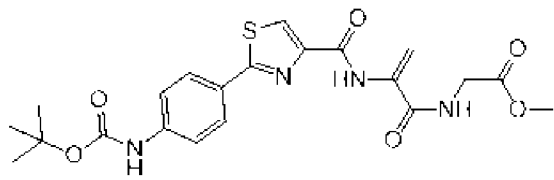
(55) 、



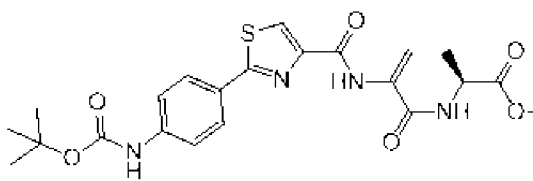
(56) 、



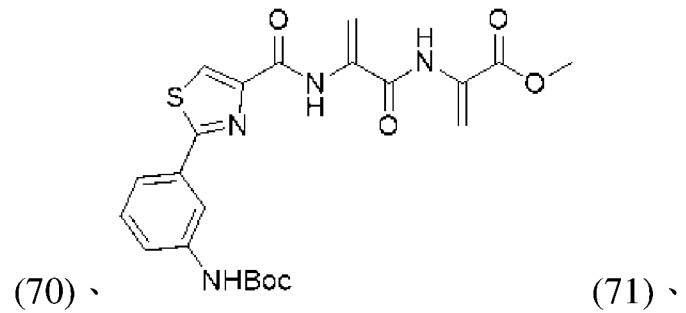
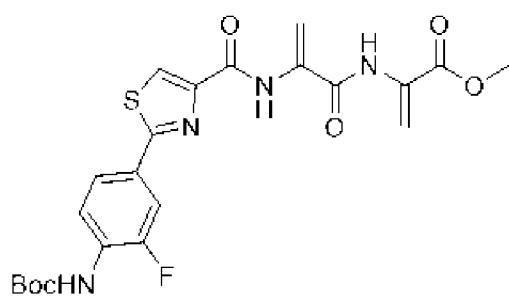
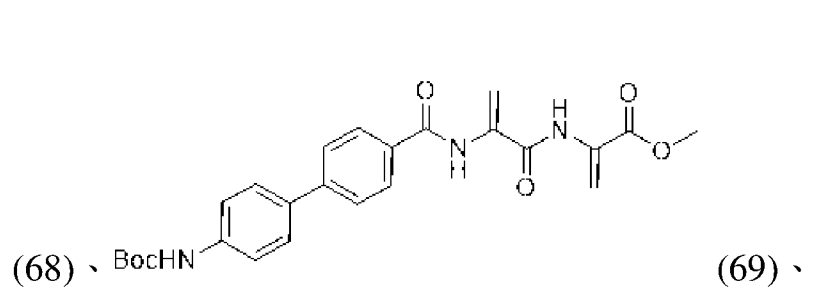
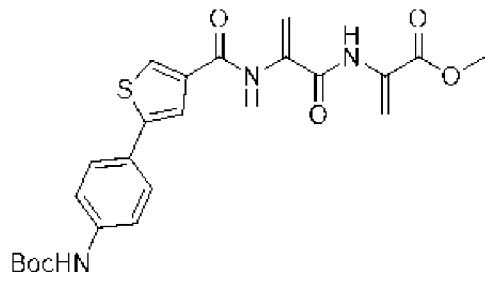
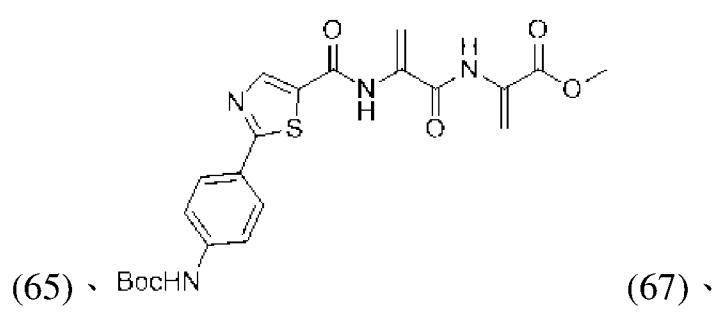
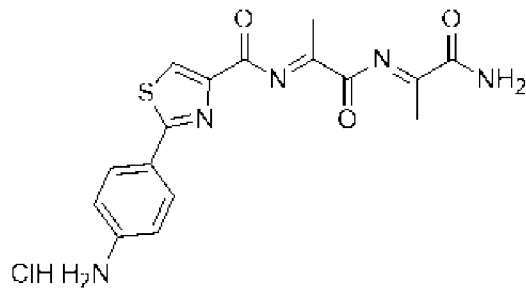
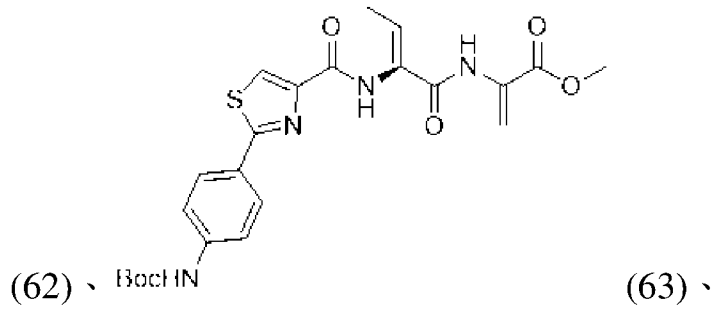
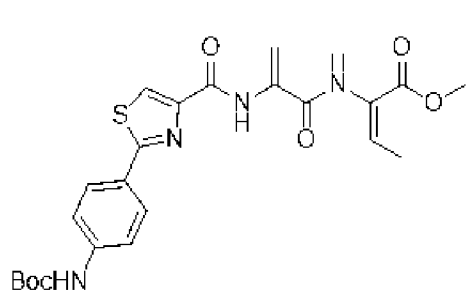
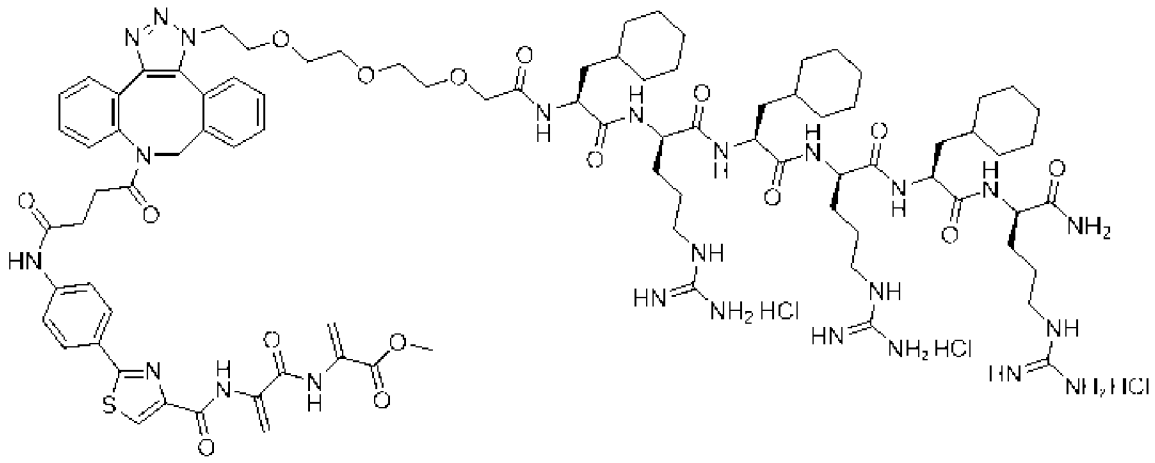
(57) 、

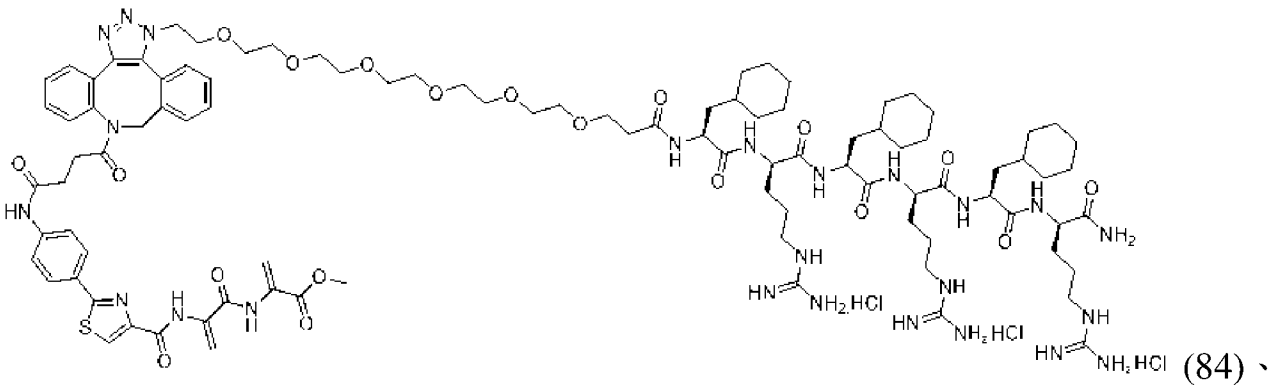
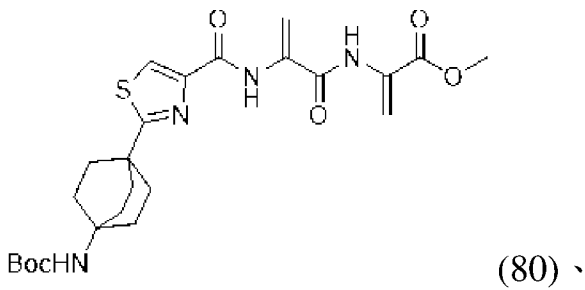
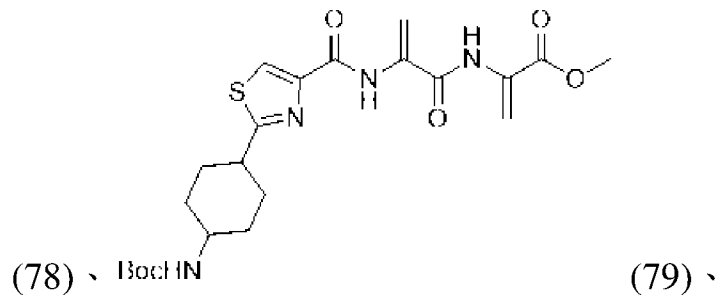
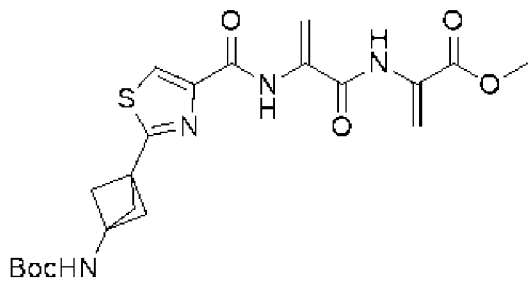
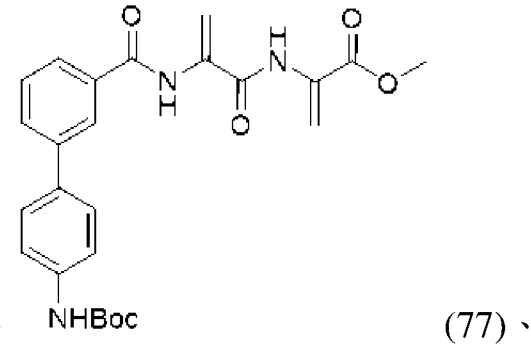
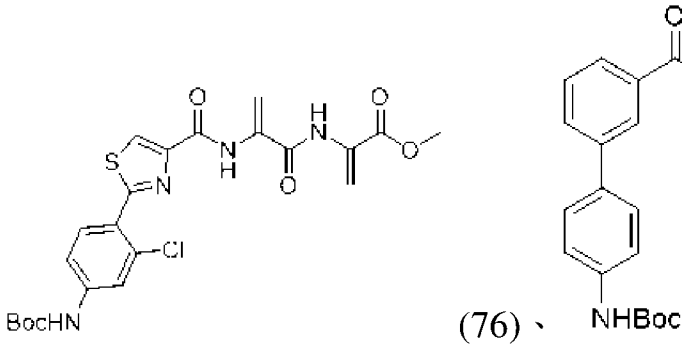
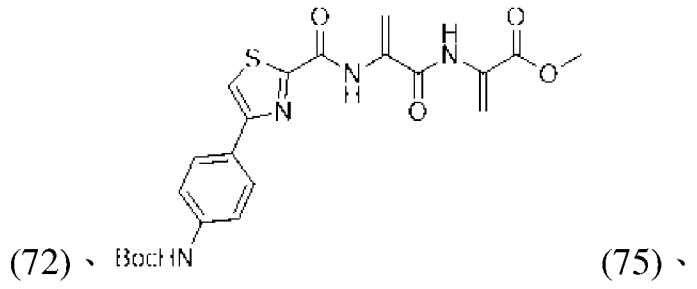
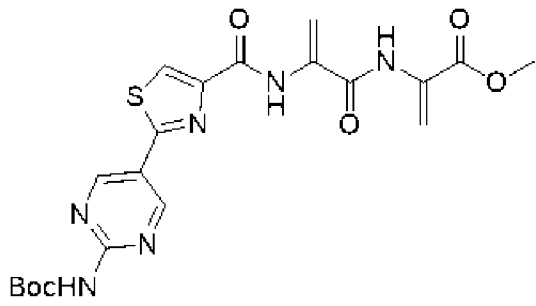


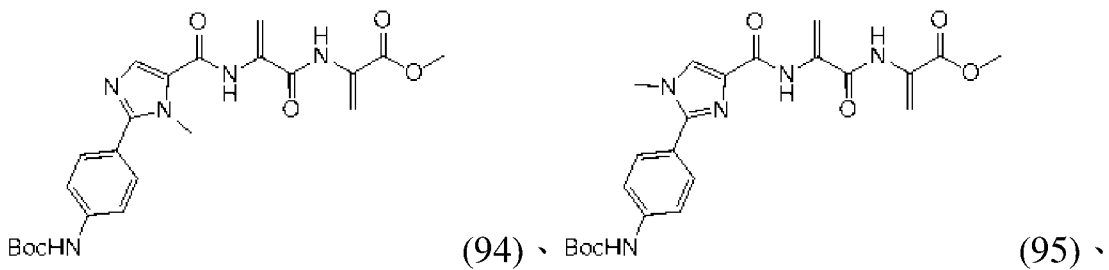
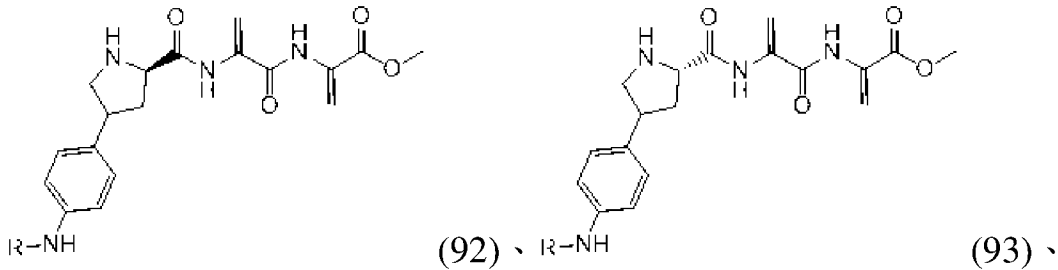
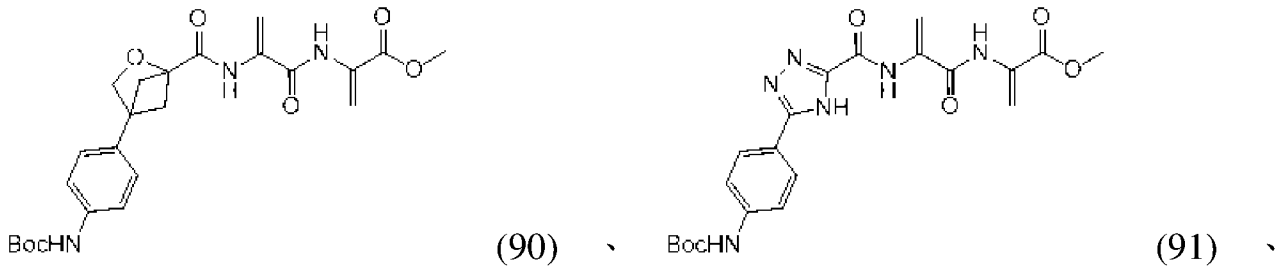
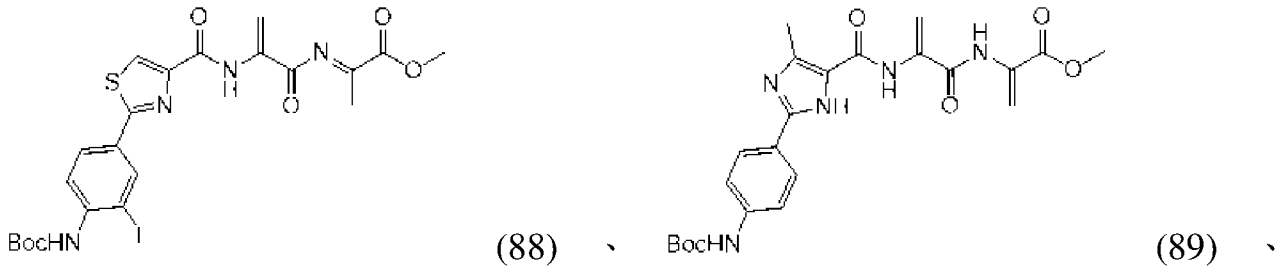
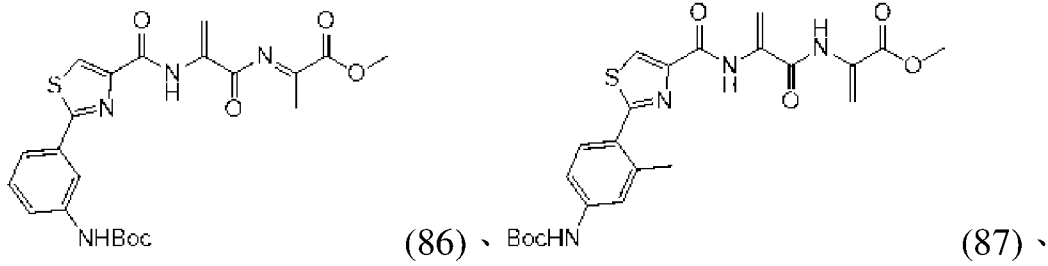
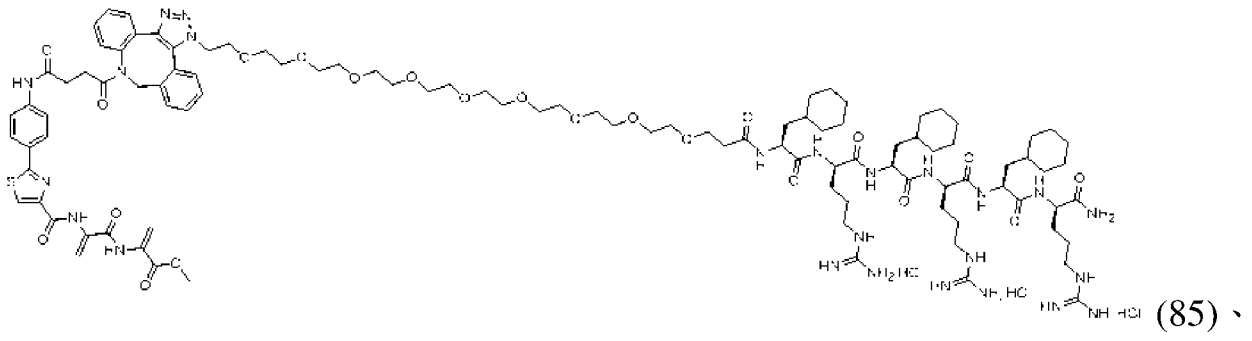
(58) 、

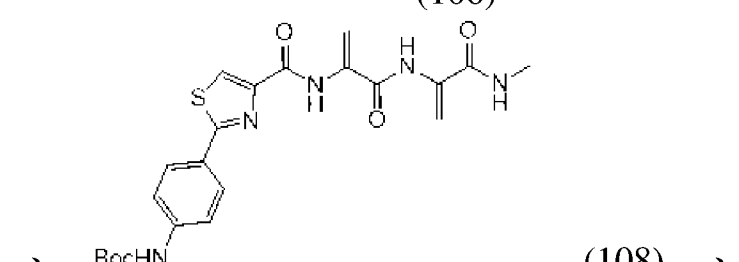
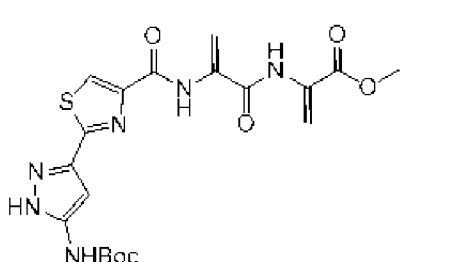
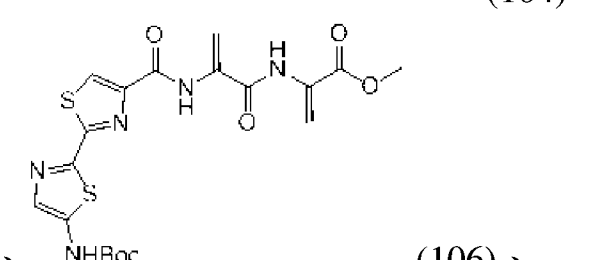
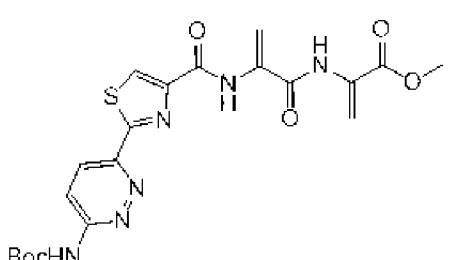
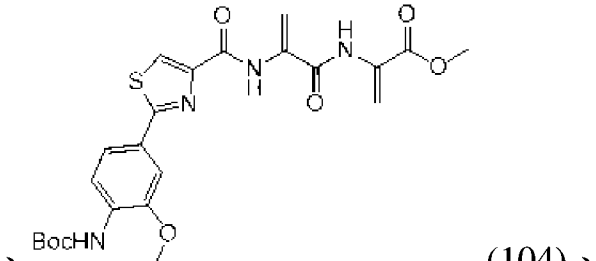
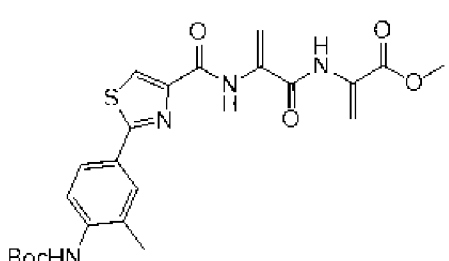
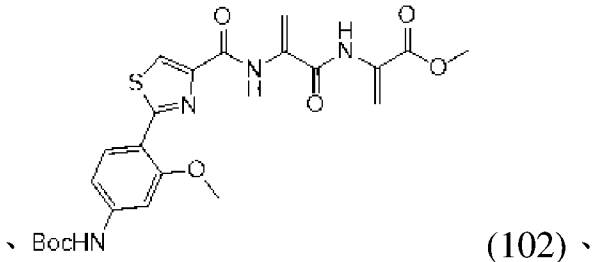
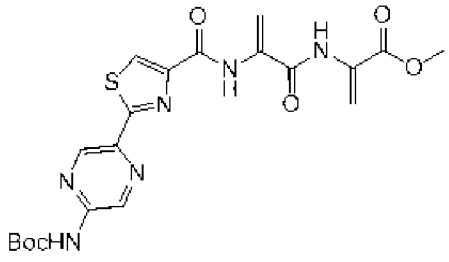
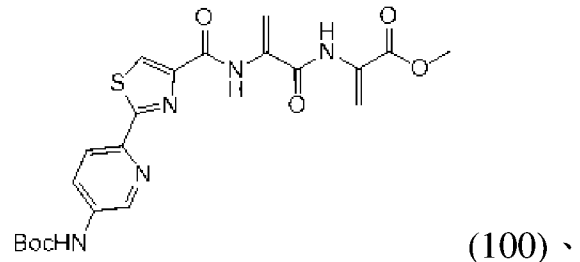
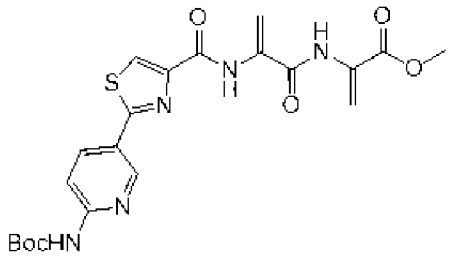
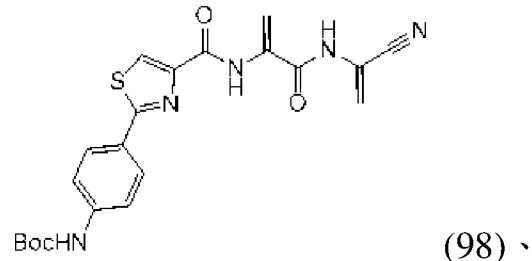
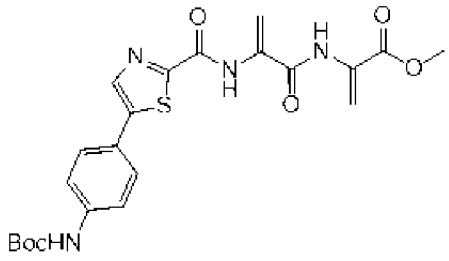
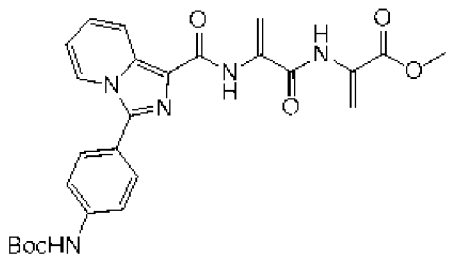


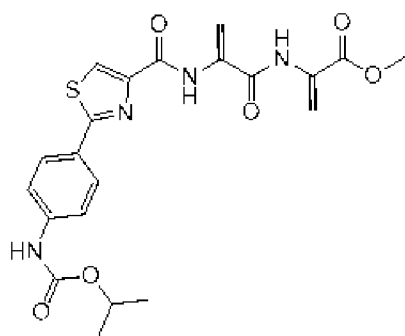
(59) 、





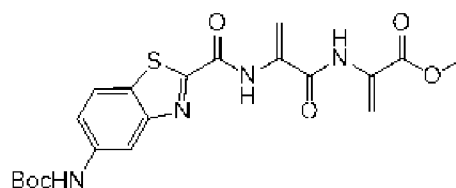






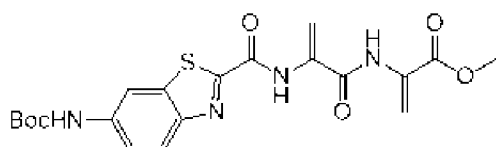
(109)

、

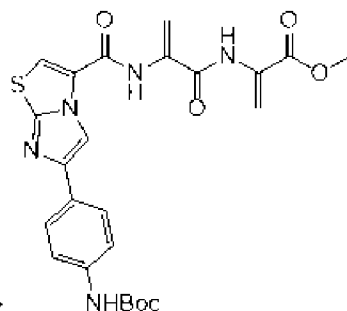


(110)

、



(111)及



(112)。

## 實例

### 一般實驗程序 1

#### 鈴木偶合(Suzuki coupling)

【0207】 在  $N_2$  下將起始硼酸或硼酸酯(1 當量)引入燒瓶中。添加 1,2-二甲氧基乙烷(0.1 M)、溴化物(1.05 當量)、2 M 碳酸鈉水溶液(5 當量)。接著將混合物用  $N_2$  脫氣數分鐘。接著添加鈷(0.05 當量)，且在  $90^\circ C$  (外部)下攪拌混合物直至完全轉化(隔夜)。接著停止反應。添加水，且用 EtOAc 萃取混合物。添加鹽水以改進分離。經  $Na_2SO_4$  乾燥有機層，過濾並濃縮。藉由自動化 FCC 純化粗物質。以 40-70%之產率獲得所需產物。注意：在一些反應中亦觀察到水解產物。藉由酸化水相來分離此物且用 EtOAc 萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機物，經  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾並濃縮，得到水解產物。

### 一般實驗程序 2

#### 酯水解

【0208】 向酯(1 當量)於 THF (0.05 M)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(4 當量)於水(2M)中之溶液，且在室溫下攪拌混合物 2-16 小時。用 EtOAc 稀釋混合物且

用 1 M HCl 及鹽水(各 30 mL)洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並濃縮，得到所需產物。

### 一般實驗程序 3

#### EDCI 介導之醯胺偶合

【0209】 向酸(1 當量)及胺(1 當量)於 DCM (0.05 M)中之溶液中添加 DiPEA (3 當量)、氰基(E)-2-(羥基亞胺基)丁酸酐(1.3 當量)及 EDCI (1.3 當量)，且在室溫下攪拌所得混合物 16 小時。用 1M HCl、水、NaHCO<sub>3</sub> 及鹽水洗滌混合物，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並濃縮。藉由自動化 FCC 純化粗物質，得到所需產物。

### 一般實驗程序 4

#### HATU 介導之醯胺偶合

【0210】 向酸(1 當量)及胺(1 當量)於 DCM (0.05 M)中之溶液中添加 DiPEA (3 當量)及 HATU (1.2 當量)，且在室溫下攪拌所得混合物 2-16 小時。用 1M HCl、水、NaHCO<sub>3</sub> 及鹽水洗滌混合物，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並濃縮。藉由自動化 FCC 純化粗物質，得到所需產物。

### 一般實驗程序 5

#### 絲胺酸側鏈之乙醯化

【0211】 向游離醇(1 當量)於 MeCN (0.05 M)中之溶液中添加三乙胺(2 當量/醇)、DMAP (0.2 當量)及乙酸酐(1.1 當量/醇)，且攪拌所得混合物 2 小時。用水稀釋反應混合物且在真空中移除 MeCN。用 EtOAc 萃取混合物，且用鹽水洗滌有機相，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並濃縮。藉由自動化 FCC 純化粗物質，得到所需產物。

### 一般實驗程序 6

#### 單 TBDPS 保護之雙絲胺酸的逐步消除

【0212】 向單 TBDPS 保護之雙絲胺酸衍生物(1 當量)於 DCM (0.05 M)中之溶

液中添加三乙胺(10 當量)及甲烷磺醯氯(1.2 當量),且在室溫下攪拌所得混合物 1 小時。藉由 LCMS 追蹤反應。視情況再添加三乙胺。完成後,添加氟化四丁基銨於 THF 中之溶液(1 M, 2 當量),且攪拌混合物 1 小時。用 1M HCl 及鹽水洗滌混合物,經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥,過濾並濃縮。將殘餘物溶於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中,且添加三乙胺(10 當量)及甲烷磺醯氯(1.2 當量)。在室溫下攪拌所得混合物 1 小時。藉由 LCMS 追蹤反應。視情況再添加三乙胺。用 1M HCl 及鹽水洗滌混合物,經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥,過濾並濃縮。藉由自動化逆相 FCC 純化粗物質。

### 一般實驗程序 7

#### 單 TBDPS、單乙酸酯之逐步消除

【0213】 向單 TBDPS 單乙醯基雙絲胺酸衍生物(1 當量)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.05 M)中之溶液中添加 DBU (2 當量),且在室溫下攪拌混合物 1-16 小時。接著添加 TBAF 於 THF 中之溶液(1 M, 2 當量),且攪拌混合物 2 小時。濃縮混合物且藉由自動化 FCC 純化。向單消除之中間物於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.05 M)中之溶液中添加三乙胺(6 當量)及甲烷磺醯氯(1.5 當量)。視情況再添加三乙胺。用 1M HCl 及鹽水洗滌混合物,經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥,過濾並濃縮。藉由自動化逆相 FCC 純化粗物質。

### 一般實驗程序 8

#### 雙乙酸酯之消除

【0214】 將雙乙酸酯於 THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1/1, v/v, 0.05 M)中之溶液冷卻至 0°C,且添加 DBU (4 當量)。在 0°C 下攪拌混合物 2 小時。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀釋混合物,且添加水及 HCl (1M 水溶液)以將混合物酸化至 pH=4。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x)萃取混合物,且用鹽水洗滌合併之有機層,經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥,過濾並濃縮。藉由自動化逆相 FCC 純化粗物質。

### 一般實驗程序 9

#### 一級醯胺之製備

【0215】 向甲酸(1 當量)於 DMF (0.1 M)或  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.15 M)中之溶液中添加  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 當量)、DiPEA (3.5 當量)及 HATU (1.1 當量)。在室溫下攪拌混合物隔夜。用水淬滅反應物。在澄清溶液之情況下，接著用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌有機層，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並濃縮。藉由自動化 FCC 純化粗物質。在沈澱物之情況下，接著過濾混合物，且用水及反應中使用之溶劑洗滌。回收固體，濃縮以移除痕量溶劑，且得到所需一級醯胺。

### 一般實驗程序 10

#### 一級醯胺之硫雜化

【0216】 向一級醯胺(1 當量)於 THF (0.2 M)中之溶液中添加勞氏试剂 (Lawesson's reagent) (0.7 當量)，且在  $80^\circ\text{C}$  (外部)下攪拌混合物直至完全轉化。接著用  $\text{NaHCO}_3$  飽和溶液淬滅反應物，且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌有機層，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並濃縮。藉由自動化 FCC 純化粗物質。

### 一般實驗程序 11

#### 自硫醯胺形成噻唑

【0217】 向一級硫醯胺(1 當量)於 EtOH (0.2 M)中之溶液中添加溴丙酮酸乙酯 (1.1 當量)，且在室溫或  $50^\circ\text{C}$  (外部)下攪拌所得混合物直至完全轉化。用  $\text{NaHCO}_3$  飽和溶液淬滅反應物，且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌有機層，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並濃縮。藉由自動化 FCC 純化粗物質。

#### 分析方法

#### LCMS 方法「21020335B TFA LCMS-5 C3」

系統： 具有 UV 偵測器及 HP 6130 MSD 質量偵檢器之 Agilent 1290 系列  
管柱： Waters XBridge BEH C18 XP (2.1 x 50 mm ; 2.5  $\mu\text{m}$ )  
移動相 A： 含 0.05% TFA 之 Milli-Q  
移動相 B： 乙腈

泵流量： 0.6 ml/min

UV 偵測： 215.8 nm

注射體積： 0.1  $\mu$ L

過柱時間： 3.5 min

管柱溫度： 35°C

泵程式： 梯度

時間(min)	% A	%B
0.0	95	5
0.5	95	5
2.5	10	90
3.5	10	90

LCMS 方法「21020335C TFA LCMS-5 C4」

系統： 具有 UV 偵測器及 HP 6130 MSD 質量偵檢器之 Agilent 1290 系列

管柱： Waters XBridge BEH C18 XP (2.1 x 50 mm ; 2.5  $\mu$ m)

移動相 A： 含 0.05% TFA 之 Milli-Q

移動相 B： 乙腈

泵流量： 0.6 ml/min

UV 偵測： 215.8 nm

注射體積： 0.1  $\mu$ L

過柱時間： 3.0 min

管柱溫度： 35°C

泵程式： 梯度

時間(min)	% A	%B
0.0	80	20
1.5	10	90
3.0	10	90

LCMS 方法「22010199 LCMS-5 C3」

系統： 具有 UV 偵測器及 HP 6130 MSD 質量偵檢器之 Agilent 1290 系列

管柱： Waters XBridge BEH C18 XP (2.1 x 50 mm ; 2.5 μm)

移動相 A： 10 mM NH<sub>4</sub>OAc (水/甲醇/乙腈 900/60/40)

移動相 B： 10 mM NH<sub>4</sub>OAc (水/甲醇/乙腈 100/540/360)

泵流量： 0.6 ml/min

UV 偵測： 215.8 nm

注射體積： 0.3 μL

過柱時間： 3.5 min

管柱溫度： 35°C

泵程式： 梯度

時間(min)	% A	%B
0.0	80	20
1.5	0	100
3.0	0	100

LCMS 方法「22010199A TFA LCMS-5 C1」

系統： 具有 UV 偵測器及 HP 6130 MSD 質量偵檢器之 Agilent 1290 系列

管柱： Waters Acquity HSS T3 (2.1 x 75 mm ; 1.8 μm)

移動相 A： 含 0.05% TFA 之 Milli-Q

移動相 B： 乙腈

泵流量： 0.6 ml/min

UV 偵測： 215.8 nm

注射體積： 0.8 μL

過柱時間： 3.0 min

管柱溫度： 35°C

泵程式： 梯度

時間(min)	% A	%B
0.0	50	50
1.5	10	90

3.0	10	90
-----	----	----

LCMS 方法「22010199C TFA LCMS-5 C3」

系統： 具有 UV 偵測器及 HP 6130 MSD 質量偵檢器之 Agilent 1290 系列

管柱： Waters XBridge BEH C18 XP (2.1 x 50 mm ; 2.5 μm)

移動相 A： 含 0.05% TFA 之 Milli-Q

移動相 B： 乙腈

泵流量： 0.6 ml/min

UV 偵測： 215.8 nm

注射體積： 0.8 μL

過柱時間： 3.0 min

管柱溫度： 35°C

泵程式： 梯度

時間(min)	% A	%B
0.0	80	20
1.5	10	90
3.0	10	90

LCMS 方法「22010199D TFA LCMS-5 C8」

系統： 具有 UV 偵測器及 HP 6130 MSD 質量偵檢器之 Agilent 1290 系列

管柱： Zorbax SB-C8 (2.1 x 50 mm ; 1.8 μm)

移動相 A： 含 0.05% TFA 之 Milli-Q

移動相 B： 乙腈

泵流量： 0.6 ml/min

UV 偵測： 215.8 nm

注射體積： 0.1 μL

過柱時間： 3.0 min

管柱溫度： 35°C

泵程式： 梯度

時間(min)	% A	%B
0.0	80	20
1.5	10	90
3.0	10	90

LCMS 方法「30833 LCMS-6」

系統： 具有 UV 偵測器、ELSD 1260 偵測器及 Agilent 6120 質量偵測器  
之 Agilent 1260 系列

管柱： Waters XBridge BEH C18 XP (2.1 x 50 mm , 2.5 um)

移動相 A： 含 0.1% TFA 之 Milli-Q

移動相 B： 含 0.1% TFA 之乙腈

泵流量： 0.6 ml/min

UV 偵測： 215.8 nm

注射體積： 0.6 µL

過柱時間： 6.0 min

管柱溫度： 35°C

泵程式： 梯度

時間(min)	% A	%B
0.0	80	20
0.5	80	20
3.5	10	90
6.0	10	90

LCMS 方法「General 3 basic」

系統： 具有 PDA 偵測器及 QDA 質量偵測器之 Waters Acquity UPLC

管柱： Waters XBridge BEH C18 (2.1 x 50 mm ; 2.5 µm)

移動相 A： 含 10mM 碳酸氫銨之水(pH 9.5)

移動相 B： 乙腈

泵流量： 0.6 ml/min

UV 偵測：  $\lambda_{\max}$

注射體積： 0.4  $\mu\text{l}$

過柱時間： 2.5 min

管柱溫度： 30°C

泵程式： 梯度

時間(min)	% A	%B
0.0	80	20
1.5	5	95
2.5	5	95
2.6	85	15

LCMS 方法「General 3 acidic」

系統： 具有 PDA 偵測器及 QDA 質量偵測器之 Waters Acquity UPLC

管柱： Waters XBridge BEH C18 (2.1 x 50 mm ; 2.5  $\mu\text{m}$ )

移動相 A： 含 0.1% (v/v)三氟乙酸之水

移動相 B： 乙腈

泵流量： 0.6 ml/min

UV 偵測：  $\lambda_{\max}$

注射體積： 0.4  $\mu\text{l}$

過柱時間： 2.5 min

管柱溫度： 30°C

泵程式： 梯度

時間(min)	% A	%B
0.0	80	20
1.5	5	95
2.5	5	95
2.6	85	15

**實例 1A：基於硫鏈絲菌肽之結構 A1 的示例性合成**

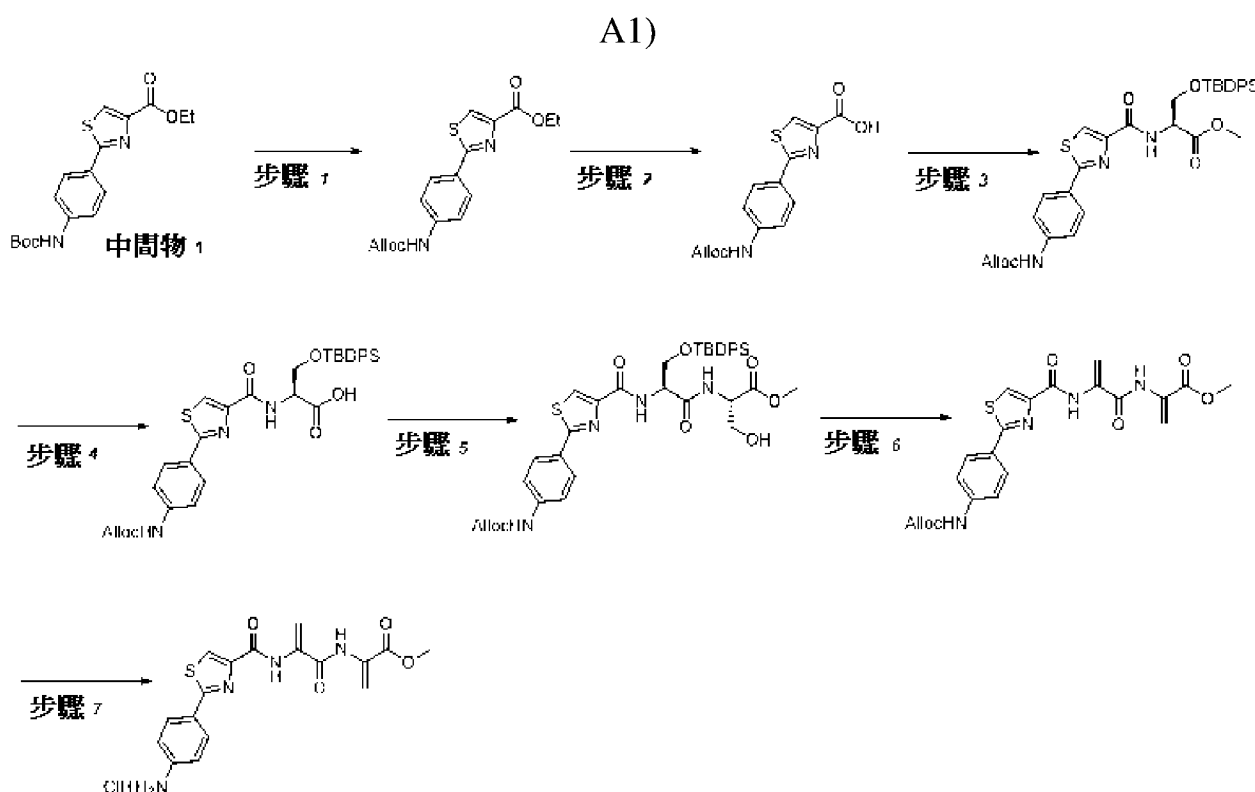




【0220】 步驟 1. 遵循一般實驗程序 1 製備 2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲酸乙酯(中間物 1)。4-(三級丁氧羰基)胺基)苯基硼酸(2.5 g, 11 mmol)及 2-溴噻唑-4-甲酸乙酯(2.5 g, 11 mmol)得到呈灰白色固體狀之 2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲酸乙酯(中間物 1) (2.4 g, 6.9 mmol, 65%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (s, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0221】 步驟 2. 遵循一般實驗程序 2 製備 2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲酸(中間物 2)。2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲酸酯(中間物 1) (0.93 g, 2.7 mmol)得到呈灰白色固體狀之 2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲酸(中間物 2) (0.82 g, 2.6 mmol, 97%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (s, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.24 - 1.13 (m, 1H)。

2-(2-(2-(4-胺基苯基)噻唑-4-甲醯胺基)丙基)丙酸甲酯鹽酸鹽(化合物



【0222】 步驟 1. 使用以下程序製備 2-(4-(((烯丙氧基)羰基)胺基)苯基)噻唑-4-

甲酸乙酯。向 2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲酸乙酯(中間物 1) (2.4 g, 1 當量, 6.9 mmol)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)中之溶液中添加 TFA (10 mL), 且在室溫下攪拌所得混合物 2 小時。在真空中濃縮混合物, 且將殘餘物溶於 THF (50 mL)中。向混合物中添加吡啶(2.8 mL, 5 當量, 34 mmol), 繼而添加氯甲酸烯丙酯(0.96 mL, 1.3 當量, 9.0 mmol), 且攪拌所得混合物 1 小時。用 EtOAc 稀釋混合物, 用 1 M HCl 及鹽水洗滌, 經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥並濃縮, 得到呈黃色固體狀之粗物質 2-(4-(((烯丙氧基)羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲酸乙酯。粗物質按原樣用於下一步驟中。

**【0223】** 步驟 2. 遵循一般實驗程序 2 製備 2-(4-(((烯丙氧基)羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲酸。粗物質 2-(4-(((烯丙氧基)羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲酸乙酯得到呈橙色固體狀之 2-(4-(((烯丙氧基)羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲酸(2.0 g, 6.6 mmol, 95%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (s, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.96 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.8 Hz, 1H), 5.37 (dq, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.32 - 5.24 (m, 1H), 4.68 (dt, *J* = 5.8, 1.4 Hz, 2H)

**【0224】** 步驟 3. 遵循一般實驗程序 3 製備 N-(2-(4-(((烯丙氧基)羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。2-(4-(((烯丙氧基)羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲酸 2-(4-(((烯丙氧基)羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲酸(1.1 g, 1 當量, 3.6 mmol)及 O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(1.7 g, 1.2 當量, 4.3 mmol)得到 N-(2-(4-(((烯丙氧基)羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(1.9 g, 3.0 mmol, 82%)。

**【0225】** 步驟 4. 遵循一般實驗程序 2 製備 N-(2-(4-(((烯丙氧基)羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸。N-(2-(4-(((烯丙氧基)羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(1.9 g, 1 當量, 3.0 mmol)得到呈透明油狀之 N-(2-(4-(((烯丙氧基)羰基)胺基)苯基)噻唑-4-

羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸(1.8 g, 2.8 mmol, 93%)。粗物質按原樣用於下一步驟中。

【0226】 步驟 5. 遵循一般實驗程序 3 製備 N-(2-(4-(((烯丙氧基)羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯。N-(2-(4-(((烯丙氧基)羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸(1.8 g, 2.8 mmol)得到呈黃色油狀之 N-(2-(4-(((烯丙氧基)羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯(0.75 g, 1.0 mmol, 35%)。

【0227】 步驟 6. 遵循一般實驗程序 6 製備 2-(2-(2-(4-(((烯丙氧基)羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯。N-(2-(4-(((烯丙氧基)羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯(0.75 g, 1 當量, 1.0 mmol)得到粗物質 2-(2-(2-(4-(((烯丙氧基)羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯(0.9 g), 其未經純化即用於下一步驟中。

【0228】 步驟 7. 使用以下程序製備 2-(2-(2-(4-胺基苯基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯。向粗物質 2-(2-(2-(4-(((烯丙氧基)羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯(0.90 g)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加苯基矽烷(1.1 g, 1.2 mL, 5 當量, 9.9 mmol), 繼而添加肆(三苯基膦)-鈹(0) (0.23 g, 0.1 當量, 0.20 mmol), 且攪拌所得混合物 1 小時。添加 MeCN (4 mL), 且在真空中移除  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。將混合物直接提交給自動化逆相 FCC, 得到呈灰白色固體狀之 2-(2-(2-(4-胺基苯基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯(8.5 mg, 23  $\mu\text{mol}$ , 1.2%)。LCMS (21020335C TFA LCMS-5 C4) RT: 1.274 min: 面積% (215 nm): 79.1%;  $m/z = 373.2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.38 (s, 1H), 8.33 - 8.17 (m, 2H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 6.60 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.76 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H)。



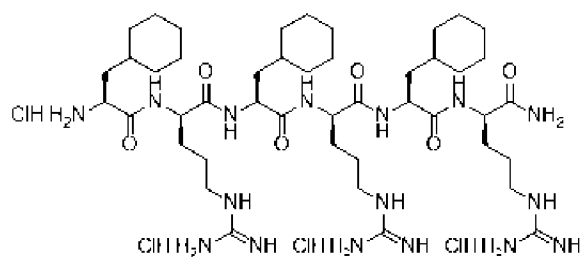


基)噻唑-2-基)苯基)胺基甲酸烯丙酯。2-(4-(((烯丙氧基)羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲酸(1.2 g, 1 當量, 3.8 mmol) (錯誤!未找到參考源, 如步驟 2 中製備)及(S)-2-胺基-N-((S)-1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)-3-((三級丁基二苯基矽烷基)氧基)丙醯胺鹽酸鹽(錯誤!未找到參考源, 如 7 中製備) (2.2 g, 1.2 當量, 4.6 mmol)得到呈白色泡沫狀之(4-(4-(((S)-1-(((S)-1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-((三級丁基二苯基矽烷基)氧基)-1-側氧基丙-2-基)胺甲醯基)噻唑-2-基)苯基)胺基甲酸烯丙酯(1.5 g, 2.1 mmol, 55%)。LCMS (General 3 acidic) RT: 1.44 min; 面積% (254 nm): 92%;  $m/z = 716.2 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.65 (tt,  $J = 6.2, 1.5$  Hz, 4H), 7.38 (dddd,  $J = 22.2, 20.7, 8.4, 6.7$  Hz, 8H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.03 - 5.89 (m, 1H), 5.42 - 5.32 (m, 2H), 5.31 - 5.23 (m, 1H), 4.71 - 4.59 (m, 3H), 4.56 (dt,  $J = 7.7, 4.1$  Hz, 1H), 4.22 (ddd,  $J = 17.4, 10.8, 3.3$  Hz, 2H), 3.95 (dd,  $J = 10.2, 4.9$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 11.4, 4.5$  Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 1.09 (s, 9H)。

**【0232】** 步驟 2. 遵循一般實驗程序 6 製備(4-(4-((3-((3-胺基-3-側氧基丙-1-烯-2-基)胺基)-3-側氧基丙-1-烯-2-基)胺甲醯基)噻唑-2-基)苯基)胺基甲酸烯丙酯。(4-(4-(((S)-1-(((S)-1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-((三級丁基二苯基矽烷基)氧基)-1-側氧基丙-2-基)胺甲醯基)噻唑-2-基)苯基)胺基甲酸烯丙酯(0.35 g, 0.49 mmol)得到粗物質(4-(4-((3-((3-胺基-3-側氧基丙-1-烯-2-基)胺基)-3-側氧基丙-1-烯-2-基)胺甲醯基)噻唑-2-基)苯基)胺基甲酸烯丙酯(0.35 g), 其按原樣用於下一步驟中。

**【0233】** 步驟 3. 使用以下程序製備 N-(3-((3-胺基-3-側氧基丙-1-烯-2-基)胺基)-3-側氧基丙-1-烯-2-基)-2-(4-胺基苯基)噻唑-4-甲醯胺鹽酸鹽。向粗物質(4-(4-((3-((3-胺基-3-側氧基丙-1-烯-2-基)胺基)-3-側氧基丙-1-烯-2-基)胺甲醯基)噻唑-2-基)苯基)胺基甲酸烯丙酯(0.35 g, 0.79 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中

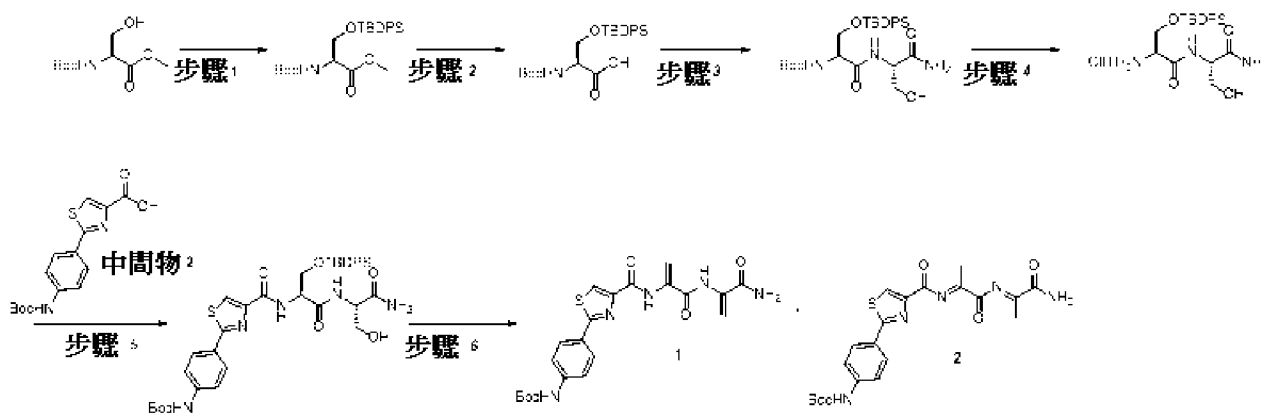




【0235】 遵循固相肽合成之一般程序在 2.8 mmol 規模上製備 H-Cha-D-Arg-C ha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH<sub>2</sub> HCl 鹽。使用 HCl 緩衝液進行純化，得到所需 HCl 鹽形式。分離呈白色固體狀之 H-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH<sub>2</sub> HCl 鹽(0.89 g, 0.82 mmol, 29%)。LCMS (30833 LCMS-6)：RT：1.819 min；面積：92.5% (215 nm)，99.7% (ELSD)；*m/z* = 945.9 [M+H]<sup>+</sup>

#### 實例 4：化合物 1 及 2

【0236】 (4-(4-((3-((3-胺基-3-側氧基丙-1-烯-2-基)胺基)-3-側氧基丙-1-烯-2-基)胺甲醯基)噻唑-2-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯及(4-(4-(((E)-1-(((E)-1-胺基-1-側氧基丙-2-亞基)胺基)-1-側氧基丙-2-亞基)胺甲醯基)噻唑-2-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯



【0237】 步驟 1. 使用以下程序製備 N-(三級丁氧羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。向(三級丁氧羰基)-L-絲胺酸甲酯(12 g, 1 當量, 55 mmol)於 DCM (250 mL)及咪唑(8.2 g, 2.2 當量, 0.12 mol)中之溶液中添加 TBDPS-Cl (17 g, 15 mL, 1.1 當量, 60 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。用 1 M HCl (200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌混合物，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並濃縮，得到呈渾濁油

狀之 N-(三級丁氧羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(24 g, 52 mmol, 96%)，將其靜置固化。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (m, 4H), 7.46 - 7.32 (m, 6H), 5.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.38 (dt, *J* = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 10.0, 3.0 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 10.1, 3.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.01 (s, 9H)。

【0238】 步驟 2. 遵循一般實驗程序 2 製備 N-(三級丁氧羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸。N-(三級丁氧羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(12 g, 26 mmol)得到 N-(三級丁氧羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸(11.9 g, 26.8 mmol, 定量)。該物質未經純化即用於下一步驟中。

【0239】 步驟 3. 遵循一般實驗程序 3 製備((S)-1-(((S)-1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-((三級丁基二苯基矽烷基)氧基)-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸三級丁酯。N-(三級丁氧羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸(10 g, 1 當量, 23 mmol)及 L-絲胺醯胺鹽酸鹽(6.5 g, 2 當量, 46 mmol)得到呈微粉色固體狀之((S)-1-(((S)-1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-((三級丁基二苯基矽烷基)氧基)-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸三級丁酯(2.5 g, 4.7 mmol, 20%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (m, 4H), 7.48 - 7.33 (m, 6H), 7.21 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.22 (dd, *J* = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 10.3, 4.1 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.04 (s, 9H)。

【0240】 步驟 4. 使用以下程序製備(S)-2-胺基-N-((S)-1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)-3-((三級丁基二苯基矽烷基)氧基)丙醯胺鹽酸鹽。將((S)-1-(((S)-1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-((三級丁基二苯基矽烷基)氧基)-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸三級丁酯(2.5 g, 1 當量, 4.7 mmol)溶解於 15 mL 含 4 M HCl 之二噁烷中，且在室溫下攪拌所得混合物 90 分鐘。濃縮混合物，得到呈白色固體狀之

(S)-2-胺基-N-((S)-1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)-3-((三級丁基二苯基矽烷基)氧基)丙醯胺鹽酸鹽(2.2 g, 4.6 mmol, 98%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.73 - 7.62 (m, 4H), 7.52 - 7.39 (m, 6H), 4.54 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.11 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 4.03 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 3.86 - 3.74 (m, 2H), 1.07 (s, 9H)。

【0241】 步驟 5. 遵循一般實驗程序 3 製備(4-(4-(((S)-1-(((S)-1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-((三級丁基二苯基矽烷基)氧基)-1-側氧基丙-2-基)胺甲醯基)噻唑-2-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯。2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲酸(中間物 2) (0.70 g, 2.2 mmol)及(S)-2-胺基-N-((S)-1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)-3-((三級丁基二苯基矽烷基)氧基)丙醯胺鹽酸鹽(2.0 g, 2 當量, 4.4 mmol)得到(4-(4-(((S)-1-(((S)-1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-((三級丁基二苯基矽烷基)氧基)-1-側氧基丙-2-基)胺甲醯基)噻唑-2-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯(1.3 g, 1.8 mmol, 81%)。LCMS (General 3 acidic) RT: 1.59 min; 面積% (214 nm): 75%;  $m/z = 732.2$  [M+H]<sup>+</sup>。

【0242】 步驟 6. 使用以下程序製備(4-(4-((3-((3-胺基-3-側氧基丙-1-烯-2-基)胺基)-3-側氧基丙-1-烯-2-基)胺甲醯基)噻唑-2-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯及(4-(4-(((E)-1-(((E)-1-胺基-1-側氧基丙-2-亞基)胺基)-1-側氧基丙-2-亞基)胺甲醯基)噻唑-2-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯。向(4-(4-(((S)-1-(((S)-1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)胺基)-3-((三級丁基二苯基矽烷基)氧基)-1-側氧基丙-2-基)胺甲醯基)噻唑-2-基)苯基)胺基甲酸三級丁酯(0.13 g, 0.18 mmol)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.12 mL, 5 當量, 0.89 mmol)及甲烷磺醯氯(21  $\mu$ L, 1.5 當量, 0.27 mmol), 且在室溫下攪拌所得混合物 3 小時。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL)稀釋混合物且用 1M HCl 及鹽水洗滌, 經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾並部分濃縮以達到約 10 mL 之體積。接著, 添加 DBU (54  $\mu$ L, 2 當量, 0.36 mmol), 且攪拌混合物 1 小時。添加 TBAF 於 THF 中之溶液(0.36 mL, 1.0 莫爾濃度, 2 當量, 0.36 mmol), 且攪拌混合物

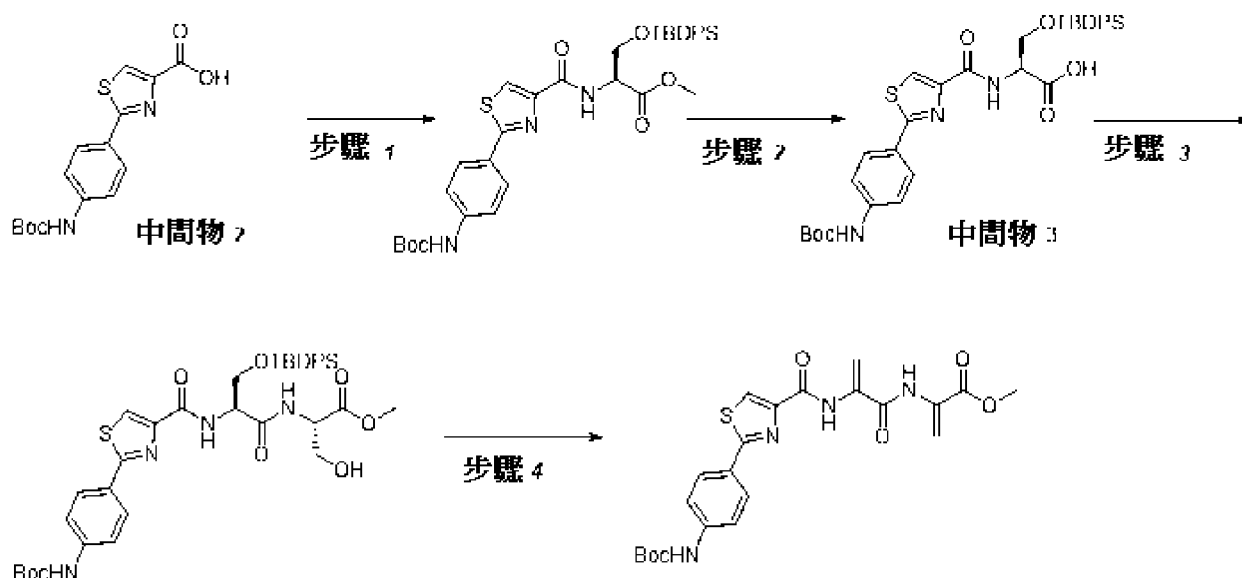
30 分鐘。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) 稀釋混合物且用 1M HCl 及鹽水洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並部分濃縮以達到約 10 mL 之體積。向所得混合物中添加三乙胺(0.12 mL, 5 當量, 0.89 mmol)及甲烷磺醯氯(21  $\mu\text{L}$ , 1.5 當量, 0.27 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物 1 小時。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) 稀釋混合物且用 1M HCl 及鹽水洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並部分濃縮以達到約 10 mL 之體積。添加 DBU (54  $\mu\text{L}$ , 2 當量, 0.36 mmol)，且攪拌所得混合物 1 小時。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) 稀釋混合物且用 1M HCl 及鹽水洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾並濃縮。藉由自動化逆相 FCC 純化粗物質，得到 **1** (2.0 mg, 4.4  $\mu\text{mol}$ , 2.4%)及 **2** (8.0 mg, 17  $\mu\text{mol}$ , 9.7%)。

【0243】 **1** : LCMS (22010199A TFA LCMS-5 C1) RT : 1.138 min ; 面積 : 63.7% (215 nm) ; m/z 458.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$  .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.99 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.07 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 6.76 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.53 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 5.43 - 5.36 (m, 1H), 1.65 (s, 13H), 1.52 (s, 9H)。

【0244】 **2** : LCMS (22010199 LCMS-5 C3) RT : 1.138 min ; 面積 : 63.7% (215 nm) ; m/z 458.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$  .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.84 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

#### 實例 5 : 化合物 4

2-(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯



**【0245】** 步驟 1. 遵循一般實驗程序 3 製備 N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲酸(中間物 2) (2.0 g, 6.2 mmol)及 O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(2.5 g, 1 當量, 6.2 mmol)得到 N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(3.5 g, 5.3 mmol, 85%)。

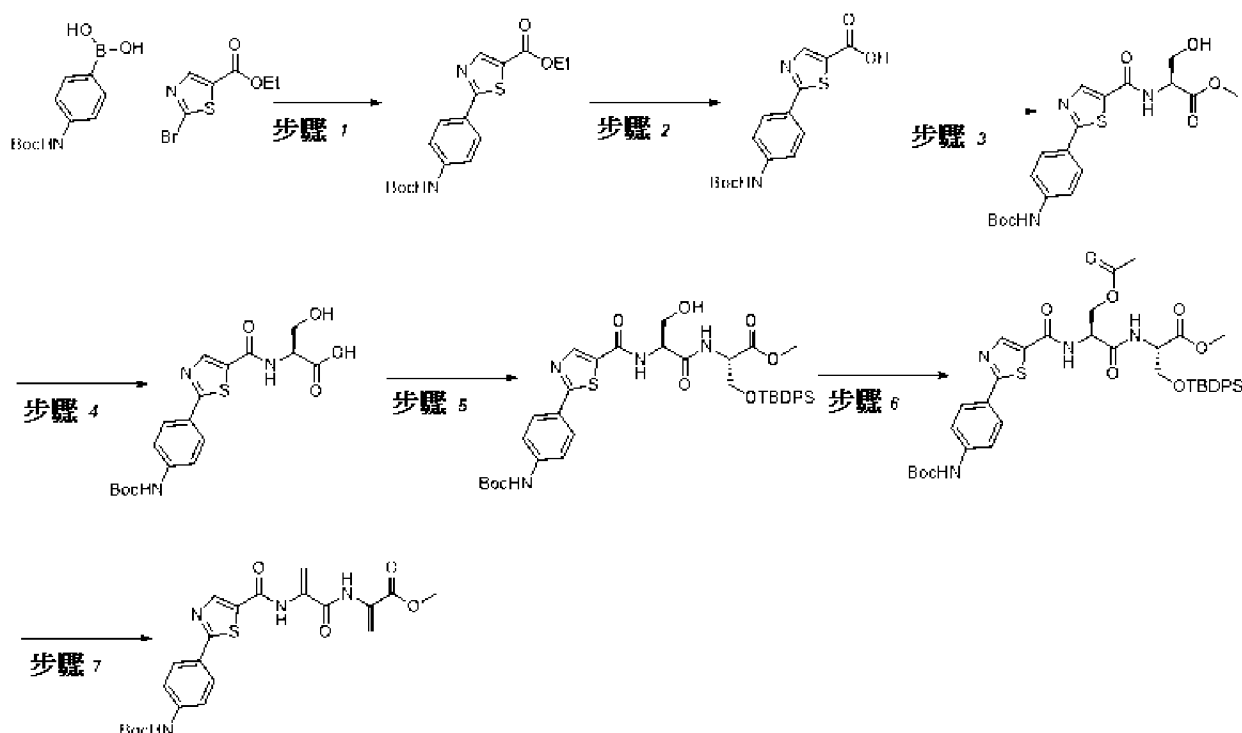
**【0246】** 步驟 2. 遵循一般實驗程序 2 製備 N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸(中間物 3)。N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(3.5 g, 5.3 mmol)得到呈透明油狀之粗物質 N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸(中間物 3)，其按原樣用於下一步驟中。

**【0247】** 步驟 3. 遵循一般實驗程序 3 製備 N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯。粗物質 N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸(中間物 3) (自步驟 2 獲得)及 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(1.2 g, 1.5 當量, 8.0

mmol)得到呈黃色油狀之 N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯(1.0 g, 1.3 mmol, 25%)。LCMS (General 3 acidic) RT : 1.74 min ; 面積% (254 nm) : 87% ;  $m/z = 747.2 [M+H]^+$ 。

【0248】 步驟 4. 遵循一般實驗程序 6 製備 2-(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯。N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯(0.10 g, 1 當量, 0.13 mmol)得到呈白色固體狀之 2-(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯(22 mg, 47  $\mu\text{mol}$ , 35%)。LCMS (22010199A TFA LCMS-5 C1) RT : 1.6884 min ; 面積% (215 nm) : 97.1% ;  $m/z = 473.2 [M+H]^+$ 。  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.98 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.45 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.75 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.01 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 5.48 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。

替代性合成：



【0249】 步驟 1. 遵循一般實驗程序 1 製備 2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻

唑-5-甲酸乙酯。 (4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)硼酸(2.0 g, 8.4 mmol)及 2-溴噻唑-5-甲酸乙酯(2.0 g, 8.4 mmol)得到呈黃色固體狀之 2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-甲酸乙酯(1.26 g, 3.62 mmol, 43%)。  $^1\text{H NMR}$  (299 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.39 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.49 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.40 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.55 (d,  $J = 1.0$  Hz, 10H), 1.42 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)。

【0250】 步驟 2. 遵循一般實驗程序 2 製備 2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-甲酸。 2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-甲酸乙酯(1.2 g, 3.4 mmol)得到呈白色固體狀之 2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-甲酸(1.0 g, 3.1 mmol, 91%)。

【0251】 步驟 3. 遵循一般實驗程序 4 製備(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-絲胺酸甲酯。 2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-甲酸(1.6 g, 5.0 mmol)及 H-Ser-OMe.HCl (0.93 g, 1.2 當量, 6.0 mmol)得到呈橙色油狀之(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-絲胺酸甲酯(1.4 g, 3.3 mmol, 67%)。 LCMS (General 3 acidic) RT: 0.99 min; 面積% (254 nm): 88%;  $m/z = 422.3$  [M+H]<sup>+</sup>。

【0252】 步驟 4. 遵循一般實驗程序 2 製備(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-絲胺酸。 (2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-絲胺酸甲酯(1.4 g, 3.3 mmol)得到(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-絲胺酸(0.98 g, 2.4 mmol, 72%)。

【0253】 步驟 5. 遵循一般實驗步驟 4 製備 N-((2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。 (2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-絲胺酸(0.98 g, 2.4 mmol)及 O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(1.1 g, 1.2 當量, 2.9 mmol)得到粗物質 N-((2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級

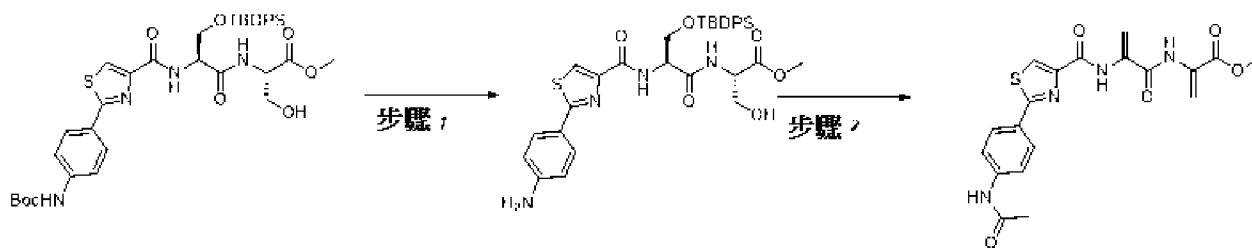
丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(2.25 g)，其按原樣用於下一步驟中。

【0254】 步驟 6. 遵循一般實驗程序 5 製備 N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。粗物質 N-((2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(2.25 g)及乙酸酐(0.34 mL, 3.6 mmol)得到 N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(0.40 g, 0.51 mmol, 21%, 經 2 個步驟)。LCMS (General 3 acidic) RT: 1.78 min; 面積% (214 nm): 100%;  $m/z = 789.6 [M+H]^+$ 。

【0255】 步驟 7. 遵循一般實驗程序 7 製備 2-(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯。N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(0.19 g, 0.24 mmol)得到呈白色固體狀之 2-(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯(7.8 mg, 16  $\mu\text{mol}$ , 27%)。LC-MS (22010199A TFA LCMS-5 C1): RT: 1.353 min; 面積 97.7% (215 nm), 96.7% (304 nm);  $m/z = 473.2 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.04 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 5.49 (dd,  $J = 2.3$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 1.54 (s, 9H)。

## 實例 6：化合物 6

2-(2-(2-(4-乙醯胺基苯基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯



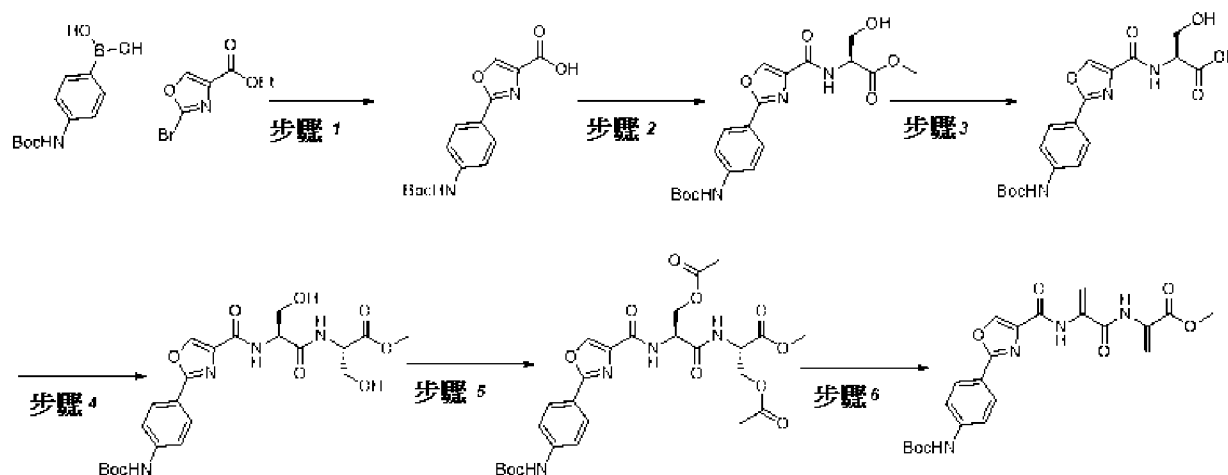
**【0256】** 步驟 1. 使用以下程序製備 N-(2-(4-胺基苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯。將 N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯(如步驟 3 中製備)(0.80 g, 1 當量, 1.1 mmol)溶解於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) 中, 且添加 TFA (5 mL)。在室溫下攪拌所得混合物 1 小時。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) 稀釋混合物且傾倒至 1M NaOH (150 mL 水溶液) 中。分離各層, 且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) 萃取水相。用鹽水洗滌合併之有機層, 經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥, 過濾並濃縮, 得到呈黃色油狀之 N-(2-(4-胺基苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯 (0.65 g, 1.0 mmol, 94%)。

**【0257】** 步驟 2. 使用以下程序製備(S)-2-(2-(2-(4-乙醯胺基苯基)噻唑-4-甲醯胺基)-3-((甲基磺醯基)氧基)丙醯胺基)丙烯酸甲酯。將 N-(2-(4-胺基苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯(0.22 g, 1 當量, 0.34 mmol)溶解於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) 中, 且添加 DIPEA (0.18 mL, 3 當量, 1.0 mmol) 及乙酸 (41 mg, 39  $\mu\text{L}$ , 2 當量, 0.68 mmol)。接著, 添加 COMU (0.17 g, 1.2 當量, 0.41 mmol), 且在室溫下攪拌所得混合物 16 小時。LCMS 監測顯示部分轉化為雙乙醯化產物。再添加 DiPEA (0.18 mL, 3 當量, 1.0 mmol)、乙酸 (39  $\mu\text{L}$ , 2 當量, 0.68 mmol) 及 COMU (0.17 g, 1.2 當量, 0.41 mmol), 且攪拌混合物 24 小時。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) 稀釋混合物且用 HCl (1M, 20 mL)、 $\text{NaHCO}_3$  (20 mL 飽和水溶液) 及鹽水洗滌, 經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥, 過濾並濃縮。將殘餘物溶解於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) 中且添加 DBU (0.15 mL, 3 當量, 1.0 mmol)。攪拌所得混合物 1 小時。添加氟

化四丁基銨於 THF 中之溶液(0.51 mL, 1.0 M, 1.5 當量, 0.51 mmol), 且攪拌所得混合物 1 小時。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL)稀釋混合物且用 HCl (1M, 20 mL)及鹽水洗滌, 經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾並濃縮。將殘餘物溶解於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中, 且添加甲烷磺醯氯(40 μL, 1.5 當量, 0.51 mmol)及三乙胺(0.24 mL, 5 當量, 1.7 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物 90 分鐘, 此後藉由 LCMS 監測觀察到完全甲磺酸化及部分消除。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL)稀釋混合物且用 HCl (1M, 20 mL)及鹽水洗滌, 經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾並濃縮。將殘餘物溶解於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中且添加 DBU (0.16 g, 0.15 mL, 3 當量, 1.0 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物 90 分鐘。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL)稀釋混合物且用 HCl (1M, 20 mL)及鹽水洗滌, 經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾並濃縮。藉由自動化逆相 FCC 純化粗物質, 得到呈白色固體狀之 2-(2-(2-(4-乙醯胺基苯基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯(5.2 mg, 0.34 mmol, 3.7%)。LCMS (22010199C TFA LCMS-5 C3) RT: 1.062 min; 面積% (215 nm): 91.0%;  $m/z = 415.0 [M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.99 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.61 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.76 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.01 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 5.48 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

### 實例 7: 化合物 16

#### 2-(2-(2-苯基噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯



【0258】 步驟 1. 使用以下程序製備 2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噁唑-4-甲酸。向(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)硼酸(1.0 g, 4.2 mmol)及 2-溴噁唑-4-甲酸乙酯(0.93 g, 4.2 mmol)於 1,2-二甲氧基乙烷(25 mL)中之溶液中添加碳酸鈉(水溶液, 2 M, 21 mL, 10 當量, 42 mmol)及肆鈮(0.24 g, 0.05 當量, 0.21 mmol)。在 80°C 下攪拌所得混合物 16 小時。將混合物冷卻至室溫且用 EtOAc 稀釋。用水洗滌混合物。藉由添加 1 M HCl 酸化水層。藉由過濾分離形成之沈澱物且在減壓下乾燥, 得到呈白色固體狀之 2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噁唑-4-甲酸(0.66 g, 2.2 mmol, 51%)。<sup>1</sup>H NMR (299 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 1.55 (s, 9H)。

【0259】 步驟 2. 遵循一般實驗程序 4 製備(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噁唑-4-羰基)-L-絲胺酸甲酯。2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噁唑-4-甲酸(0.66 g, 2.2 mmol)及 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(0.41 g, 1.2 當量, 2.6 mmol)得到呈橙色油狀之(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噁唑-4-羰基)-L-絲胺酸甲酯(0.98 g, 2.4 mmol, 定量)。

【0260】 步驟 3. 遵循一般實驗程序 2 製備(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噁唑-4-羰基)-L-絲胺酸。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噁唑-4-羰基)-L-絲胺酸甲酯(0.98 g, 2.4 mmol)得到呈灰白色固體狀之(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噁唑-4-羰基)-L-絲胺酸(0.64 g, 1.6 mmol, 68%)。<sup>1</sup>H NMR (299 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8.43 (s, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 4.71 m, 1H), 4.14 - 3.94 (m, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 1.55 (s, 9H)。

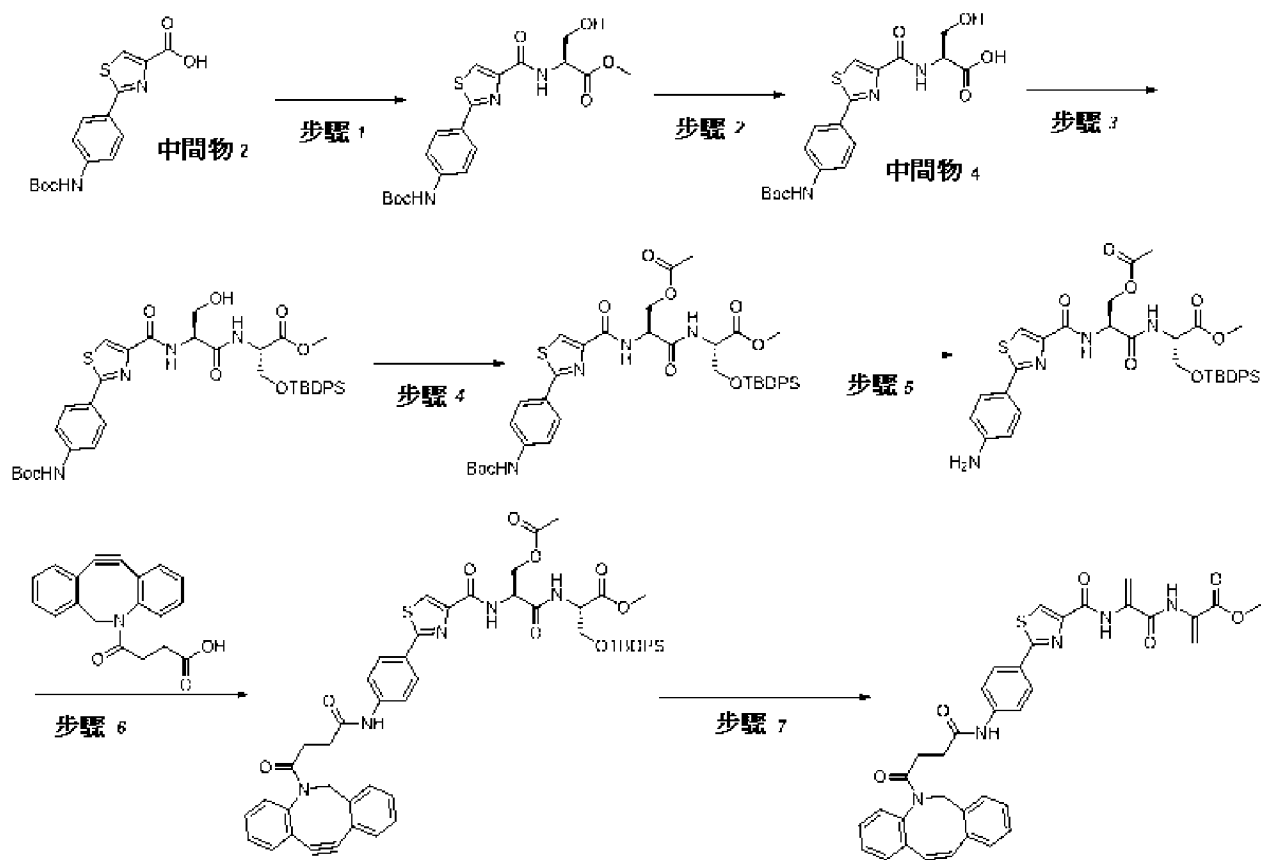
【0261】 步驟 4. 遵循一般實驗程序 4 製備(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噁唑-4-羰基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噁唑-4-羰基)-L-絲胺酸(0.20 g, 0.51 mmol)及 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(95 mg, 1.2 當量, 0.61 mmol)得到呈無色油狀之(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噁唑-4-羰基)-L-絲胺

醯基-L-絲胺酸甲酯(0.18 g, 0.37 mmol, 72%)。

【0262】 步驟 5. 遵循一般實驗程序 5 製備 O-乙醯基-N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噁唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-L-絲胺酸甲酯。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噁唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-L-絲胺酸甲酯(0.18 g, 0.37 mmol)及乙酸酐(90  $\mu$ L, 2.6 當量, 0.95 mmol)得到 O-乙醯基-N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噁唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-L-絲胺酸甲酯(0.12 g, 0.20 mmol, 56%)。<sup>1</sup>H NMR (299 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.26 (s, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.58 - 4.36 (m, 4H), 3.80 (m, 3H), 2.15 - 1.98 (m, 6H), 1.54 (s, 9H)。

【0263】 步驟 6. 遵循一般實驗程序 8 製備(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噁唑-4-甲醯胺基)丙烯醯基)-L-絲胺酸甲酯。O-乙醯基-N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噁唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-L-絲胺酸甲酯(0.12 g, 0.20 mmol)得到呈白色固體狀之(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噁唑-4-甲醯胺基)丙烯醯基)-L-絲胺酸甲酯(29 mg, 64  $\mu$ mol, 32%)。LC-MS (22010199A TFA LCMS-5 C1) : rt 1.560 min ; 面積 99.7% (215 nm) , 99.2% (304 nm) ;  $m/z$  = [M+H]<sup>+</sup> = 457.2 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.57 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.75 (d,  $J$  = 2.2 Hz), 6.71 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.03 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 5.49 (t,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), (s, 9H)。

### 實例 8 : 化合物 49



**【0264】** 步驟 1. 遵循一般實驗程序 4 製備(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸甲酯。2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲酸(中間物 2) (0.68 g, 2.1 mmol)及 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(0.40 g, 1.2 當量, 2.6 mmol)得到呈灰白色固體狀之(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)絲胺酸甲酯(0.87 g, 2.1 mmol, 97%)。LCMS (General 3 basic) RT: 1.44 min; 面積% (254 nm): 98%;  $m/z = 420.3 [M-H]^-$ 。

**【0265】** 步驟 2. 遵循一般實驗程序 2 製備(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸(中間物 4)。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸甲酯(0.88 g, 2.1 mmol)得到呈白色固體狀之(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸(中間物 4) (0.84 g, 2.1 mmol, 定量)。

**【0266】** 步驟 3. 遵循一般實驗步驟 4 製備 N-((2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸(中間物 4) (0.87 g, 2.1

mmol)及 L-Ser(OTBDPS)-OMe.HCl (1.0 g, 1.2 當量, 2.6 mmol)得到 N-((2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(1.5 g, 1.9 mmol, 91%) LCMS (General 3 acidic) RT : 1.75 min ; 面積% (254 nm) : 98% ;  $m/z = 747.6 [M+H]^+$  。

【0267】 步驟 4. 遵循一般實驗程序 5 製備 N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。N-((2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(1.5 g, 1.9 mmol)得到呈黃色泡沫狀之 N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(1.6 g, 2.0 mmol, 定量)。LCMS (General 3 acidic) RT : 1.84 min ; 面積% (254 nm) : 98% ;  $m/z = 789.6 [M+H]^+$  。

【0268】 步驟 5. 使用以下程序製備 N-(O-乙醯基-N-(2-(4-胺基苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。向 N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(1.6 g, 2.0 mmol)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL)中之溶液中添加 TFA (4.6 mL, 30 當量, 60 mmol), 且攪拌所得混合物 1 小時。用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液淬滅反應混合物, 直至氣體形成停止且 pH 試紙顯示混合物 pH 為約 7-8。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 100 ml)萃取混合物, 且經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥合併之有機物, 過濾並濃縮, 得到 N-(O-乙醯基-N-(2-(4-胺基苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(1.3 g, 1.8 mmol, 91%) LCMS (General 3 basic) RT : 2.01 min ; 面積% (254 nm) : 72% ;  $m/z = 687.4 [M-H]^-$  。

【0269】 步驟 6. 使用以下程序製備 DBCO 偶合之中間物。

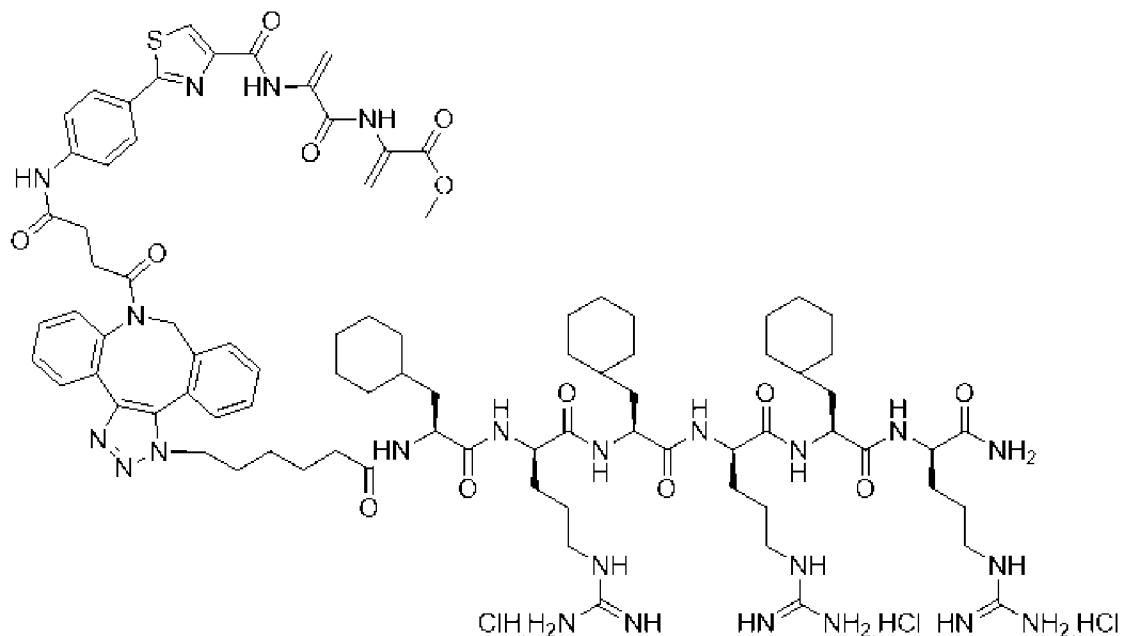
【0270】 在 0°C 下向 DBCO 酸(0.37 g, 1.2 mmol)及三乙胺(0.19 mL, 1.1 當量, 1.3 mmol)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL)中之溶液中添加氯甲酸丙酯(0.15 mL, 1.1 當量, 1.3



醯胺基)丙烯酸醯胺基)丙烯酸甲酯。將 N-(2-(4-胺基苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯(錯誤!未找到參考源,如步驟 1 中製備)(0.22 g, 0.334 mmol)溶解於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中,且添加 DiPEA (0.18 mL, 3 當量, 1.0 mmol)及己-5-炔酸(56 μL, 1.5 當量, 0.51 mmol)。接著添加 COMU (0.18 g, 1.2 當量, 0.41 mmol),且在室溫下攪拌所得混合物 16 小時。LCMS 監測顯示部分轉化為雙醯化產物。再添加 DiPEA (0.18 mL, 3 當量, 1.0 mmol)、己-5-炔酸(57 mg, 56 μL, 1.5 當量, 0.510 mmol)及 COMU (0.18 mg, 1.2 當量, 0.41 mmol),且攪拌所得混合物 24 小時。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL)稀釋混合物且用 HCl (1M, 20 mL)、NaHCO<sub>3</sub> (20 mL 飽和水溶液)及鹽水洗滌,經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥,過濾並濃縮。將殘餘物溶解於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中且添加 DBU (0.15 mL, 3 當量, 1.0 mmol)。攪拌所得混合物 1 小時。添加氟化四丁基銨於 THF 中之溶液(0.51 mL, 1.0 M, 1.5 當量, 0.51 mmol),且攪拌所得混合物 1 小時。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL)稀釋混合物且用 HCl (1M, 20 mL)及鹽水洗滌,經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥,過濾並濃縮。將殘餘物溶解於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中,且添加甲烷磺醯氯(40 μL, 1.5 當量, 0.51 mmol)及三乙胺(0.17 g, 0.24 mL, 5 當量, 1.7 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物 90 分鐘,此後藉由 LCMS 監測觀察到完全甲磺酸化及部分消除。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL)稀釋混合物且用 HCl (1M, 20 mL)及鹽水洗滌,經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥,過濾並濃縮。將殘餘物溶解於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中且添加 DBU (0.16 g, 0.15 mL, 3 當量, 1.0 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物 90 分鐘。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL)稀釋混合物且用 HCl (1M, 20 mL)及鹽水洗滌,經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥,過濾並濃縮。藉由自動化逆相 FCC 純化粗物質,得到呈白色固體狀之 2-(2-(2-(4-(己-5-炔醯胺基)苯基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯酸醯胺基)丙烯酸甲酯(4.5 mg, 9.6 μmol, 2.8%)。LCMS (22010199C TFA LCMS-5 C3) RT : 1.287 min ; 面積% (215 nm) : 93.0% ; m/z = 467.2 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.98 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H),

6.76 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.01 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 5.48 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.55 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.34 (td,  $J = 6.7, 2.6$  Hz, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 3H)。

### 實例 10：化合物 51



【0273】 遵循疊氮基-肽之間的結合化學之一般程序製備化合物 **51**。 **49** (3.0 mg, 4.5  $\mu$ mol) 及 **81** (5.4 mg, 4.5  $\mu$ mol) 得到呈白色固體狀之 **51** (3.5 mg, 1.9  $\mu$ mol, 41%)。 LCMS (30833 LCMS-6) : RT : 2.788 min 及 2.822 min (區域異構物) ; 面積 : 95.3% (215 nm) , 99.6% (ELSD) ;  $m/z = 1744.1$  [M+H]<sup>+</sup>

### 實例 11：化合物 52

2-(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)-5-甲基噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯



純化即用於下一步驟中。LCMS (General 3 basic) RT : 1.61 min ; 面積% (214 nm) : 69% ;  $m/z = 436.2 [M+H]^+$  。

【0277】 步驟 4. 遵循一般實驗程序 2 製備(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)-5-甲基噻唑-4-羰基)絲胺酸。粗物質(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)-5-甲基噻唑-4-羰基)絲胺酸甲酯(2.6 g 粗物質)得到粗物質(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)-5-甲基噻唑-4-羰基)絲胺酸(1.8 g) , 其未經純化即用於下一步驟中。LCMS (General 3 basic) RT : 1.06 min ; 面積% (214 nm) : 69% ;  $m/z = 422.4 [M+H]^+$  。

【0278】 步驟 5. 遵循一般實驗步驟 4 製備 N-((2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)-5-甲基噻唑-4-羰基)絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)-5-甲基噻唑-4-羰基)絲胺酸(1.4 g , 粗物質)及 O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(1.6 g , 4.0 mmol)得到呈透明黃色油狀之 N-((2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)-5-甲基噻唑-4-羰基)絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(1.2 g , 1.5 mmol) 。LCMS (General 3 acidic) RT : 1.85 min ; 面積% (214 nm) : 73% ;  $m/z = 761.6 [M+H]^+$  。

【0279】 步驟 6. 遵循一般實驗程序 5 製備 N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)-5-甲基噻唑-4-羰基)絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。N-((2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)-5-甲基噻唑-4-羰基)絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(1.2 g , 1.5 mmol)及乙酸酐(0.16 mL , 1.1 當量 , 1.7 mmol)得到呈黃色黏性油狀之 N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)-5-甲基噻唑-4-羰基)絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(1.1 g , 1.3 mmol , 87%) 。LCMS (General 3 basic) RT : 2.31 min ; 面積% (214 nm) : 86% ;  $m/z = 801.5 [M+H]^+$  。

【0280】 步驟 7. 遵循一般實驗程序 7 製備 2-(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)-5-甲基噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯。N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三



烷基)絲胺醯基-L-蘇胺酸甲酯(0.29 g, 0.38 mmol, 27%)。LCMS (General 3 basic) RT : 2.20 min ; 面積% (254 nm) : 81% ;  $m/z = 761.3 [M+H]^+$ 。

【0282】 步驟 2. 遵循一般實驗程序 5 製備 O-乙醯基-N-(N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)絲胺醯基)-L-蘇胺酸甲酯。N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)絲胺醯基-L-蘇胺酸甲酯(0.29 g, 0.38 mmol)及乙酸酐(37  $\mu$ L, 1.05 當量, 0.39 mmol)得到呈淺黃色泡沫狀之 O-乙醯基-N-(N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)絲胺醯基)-L-蘇胺酸甲酯(0.30 g, 0.37 mmol, 98%)。

【0283】 步驟 3. 遵循一般實驗程序 7 製備(Z)-2-(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丁-2-烯酸甲酯。O-乙醯基-N-(N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)絲胺醯基)-L-蘇胺酸甲酯(0.10 g, 0.13 mmol)得到(Z)-2-(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丁-2-烯酸甲酯(22 mg, 45  $\mu$ mol, 36%)。LCMS (22010199C TFA LCMS-5 C3) RT : 1.424 min ; 面積% (215 nm) : 92.9% ;  $m/z = 487.2 [M+H]^+$ 。  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.97 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.93 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.53 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.82 (dd,  $J = 7.2, 0.7$  Hz, 3H), 1.51 (s, 9H)。

### 實例 13 : 化合物 55

(E)-2-(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丁-2-烯酸甲酯





9H)。

【0288】 步驟 2. 遵循一般實驗程序 2 製備(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)甘胺酸。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)甘胺酸甲酯(0.37 mg, 1 當量, 0.94 mmol)得到呈白色固體狀之(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)甘胺酸(0.32 g, 0.85 mmol, 90%)。LCMS (General 3 basic) RT : 1.12 min ; 面積% (254 nm) : 96% ;  $m/z = 378.2 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.69 (s, 1H), 8.71 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 3.96 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 1.49 (s, 9H)。

【0289】 步驟 3. 遵循一般實驗程序 3 製備(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)甘胺醯基-L-絲胺酸甲酯。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)甘胺酸(0.31 g, 1 當量, 0.83 mol)及 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(0.16 g, 1.2 當量, 1.0 mmol)得到(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)甘胺醯基絲胺酸甲酯(0.29 mg, 0.60 mmol, 72%)。LCMS (General 3 basic) RT : 1.47 min ; 面積% (254 nm) : 93% ;  $m/z = 479.3 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.07 (s, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 4.56 (t,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 4.15 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 3.92 - 3.76 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)。

【0290】 步驟 4. 使用以下程序製備 2-(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲醯胺基)乙醯胺基)丙烯酸甲酯。向(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)甘胺醯基絲胺酸甲酯(0.25 g, 1 當量, 0.51 mmol)於 MeCN (30 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.14 mL, 2 當量, 1.0 mmol), 且在室溫下攪拌所得混合物 6 天。濃縮混合物且藉由自動化 FCC 及自動化逆相 FCC 進行純化, 得到呈白色固體狀之 2-(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲醯胺基)乙醯胺基)丙烯酸甲酯(28 mg, 61  $\mu$ mol, 12%)。LCMS (22010199D TFA LCMS-5 C8) RT : 1.382 min ; 面積% (215 nm) : 98.0% ;  $m/z = 461.2 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.36





【0295】 步驟 1. 遵循一般實驗程序 3 製備(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)絲胺酸甲酯。2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲酸(中間物 2) (1.0 g, 3.2 mmol)及 L-Ser-OMe.HCl (0.59 g, 1.2 當量, 3.8 mmol)得到(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)絲胺酸甲酯(0.88 g, 2.1 mmol, 66%)。LCMS (General 3 basic) RT: 1.54 min; 面積% (254 nm): 64%;  $m/z = 420.2 [M-H]^-$ 。

【0296】 步驟 2. 遵循一般實驗程序 2 製備(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)絲胺酸(中間物 4)。2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)絲胺酸甲酯(0.88 g, 2.1 mmol)得到呈白色固體狀之(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)絲胺酸(中間物 4) (0.84 mg, 2.1 mmol, 99%)。

【0297】 步驟 3. 遵循一般實驗程序 3 製備(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)絲胺醯基甘胺酸甲酯。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)絲胺酸(中間物 4) (0.42 g, 1.0 mmol)及 H-Gly-OMe.HCl (0.18 g, 1.4 mmol)得到呈黃色固體狀之(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)絲胺醯基甘胺酸甲酯(0.35 g, 0.72 mmol, 70%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.16 (s, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 4.71 (t,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 3H), 3.92 (dd,  $J = 11.3, 4.8$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

【0298】 步驟 4. 遵循一般實驗程序 5 製備 O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)絲胺醯基甘胺酸甲酯。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)絲胺醯基甘胺酸甲酯(0.13 mg, 0.27 mmol)及乙酸酐(26  $\mu$ L, 1 當量, 0.27 mmol)得到 O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)絲胺醯基甘胺酸甲酯(153 mg, 定量)。LCMS (General 3 acidic) RT: 1.14 min; 面積% (254 nm): 92%;  $m/z = 521.5 [M+H]^+$ 。

【0299】 步驟 5. 使用以下程序製備(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯基)甘胺酸甲酯。向(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑

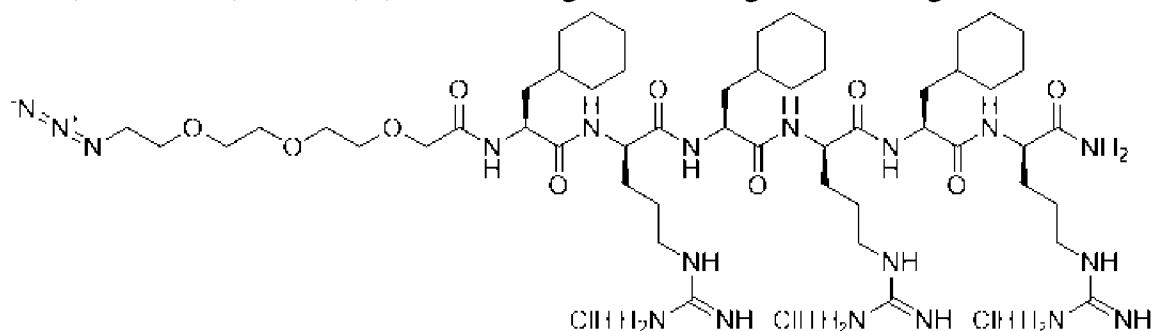


胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基-L-丙胺酸甲酯。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基-L-丙胺酸甲酯(0.20 g, 0.41 mmol)及乙酸酐(42  $\mu$ L, 0.44 mmol)得到呈淺黃色泡沫狀之 O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基-L-丙胺酸甲酯(0.23 g, 0.44 mmol, 定量)。LCMS (General 3 basic) RT: 1.59 min; 面積% (254 nm): 86%;  $m/z = 535.2 [M+H]^+$ 。

【0302】 步驟 3. 使用以下程序製備(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯基)-L-丙胺酸甲酯。向 O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基-L-丙胺酸甲酯(52 mg, 98  $\mu$ mol)於  $CH_2Cl_2$  (1 mL)中之溶液中添加 DBU (30  $\mu$ L, 0.20 mmol)中, 且在室溫下攪拌所得混合物 16 小時。在真空中濃縮反應混合物, 且藉由自動化逆相 FCC 純化粗物質, 得到(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯基)-L-丙胺酸甲酯(10.8 mg, 22.8  $\mu$ mol, 23%)。LCMS (22010199D TFA LCMS-5 C8) RT: 1.472 min; 面積% (215 nm): 97.4%;  $m/z = 475.2 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.99 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.80 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.67 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.44 - 5.39 (m, 1H), 4.69 (p,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.50 (m, 12H)。

### 實例 18: 化合物 60

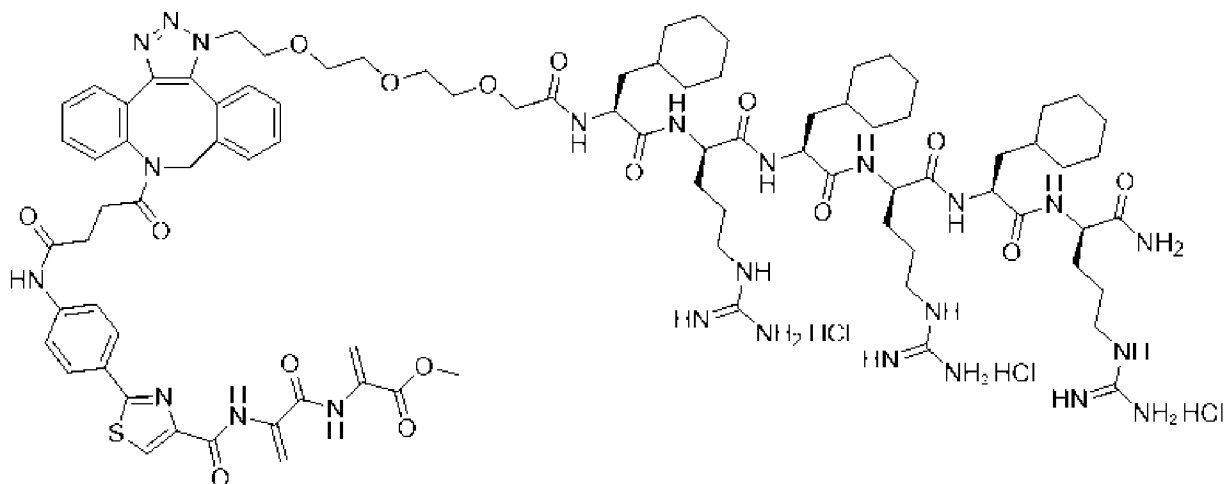
$N_3(CH_2CH_2O)_3CH_2C(O)-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH_2$  HCl 鹽



【0303】 遵循固相肽合成之一般程序在 0.25 mmol 規模上製備  $N_3(CH_2CH_2O)_3CH_2C(O)-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH_2$  HCl 鹽。使用 HCl 緩衝液進行純

化，得到所需 HCl 鹽形式。分離呈白色固體狀之  $N_3(CH_2CH_2O)_3CH_2C(O)-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH_2$  HCl 鹽(53 mg, 42  $\mu$ mol, 17%)。LCMS (30833 LCMS-6) : RT : 2.365 min ; 面積 : 83.7% (215 nm) , 99.8% (ELSD) ;  $m/z = 1160.8 [M+H]^+$

### 實例 19 : 化合物 61



【0304】 遵循疊氨基-肽之間的結合化學之一般程序製備化合物 61。化合物 49 (3.0 mg, 4.5  $\mu$ mol)及化合物 60 (5.8 mg, 4.5  $\mu$ mol)得到呈白色固體狀之化合物 61 (4.5 mg, 2.3  $\mu$ mol, 51%)。LCMS (30833 LCMS-6) : RT : 2.781 min ; 面積 : 91.1% (215 nm) , 99.4% (ELSD) ;  $m/z = 1820.1 [M+H]^+$

### 實例 20 : 化合物 62

(E)-2-(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丁-2-烯酸甲酯





甲酯(1.6 g, 3.2 mmol, 定量)。

【0309】 步驟 2. 遵循一般實驗程序 2 製備(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-別蘇胺酸。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-別蘇胺酸甲酯(1.6 g, 3.2 mmol)得到呈白色固體狀之(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-別蘇胺酸(1.4 g, 3.2 mmol, 定量)。

【0310】 步驟 3. 遵循一般實驗程序 4 製備 N-((2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-別蘇胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-別蘇胺酸(1.4 g, 3.2 mmol)及 O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(1.4 g, 1.1 當量, 3.5 mmol)得到 N-((2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-別蘇胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(2.3 g, 3.0 mmol, 93%)。

【0311】 步驟 4. 遵循一般實驗程序 5 製備 N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-別蘇胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。N-((2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-別蘇胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(2.3 g, 3.0 mmol)得到 N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-別蘇胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(2.2 g, 2.7 mmol, 90%)。

【0312】 步驟 5. 使用以下程序製備 O-乙醯基-N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-別蘇胺醯基)-L-絲胺酸甲酯。向 N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-別蘇胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(0.30 g, 0.37 mmol)於 THF (6 mL)中之溶液中添加 TBAF 於 THF 中之溶液(0.56 mL, 1M, 1.5 當量, 0.56 mmol), 且攪拌所得混合物 1 小時。在真空中濃縮反應混合物, 且將殘餘物溶解於 MeCN (6 mL)中。添加三乙胺(0.13 mL, 2.5 當量, 0.93 mmol)及乙酸酐(48  $\mu$ L, 1.35 當量, 0.50 mmol),

且在室溫下攪拌所得混合物 45 分鐘。添加水且在真空中濃縮混合物以移除 MeCN。接著用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌有機層，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並濃縮。藉由自動化 FCC 純化粗物質，得到呈白色固體狀之 O-乙醯基-N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-別蘇胺醯基)-L-絲胺酸甲酯(0.16 g, 0.27 mmol, 72%)。

**【0313】** 步驟 6. 遵循一般實驗程序 8 製備(Z)-2-(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲醯胺基)丁-2-烯醯胺基)丙烯酸甲酯(E/Z 立體化學任意指定)。O-乙醯基-N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-別蘇胺醯基)-L-絲胺酸甲酯(0.15 g, 0.25 mmol)得到呈白色固體狀之(Z)-2-(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲醯胺基)丁-2-烯醯胺基)丙烯酸甲酯(30 mg, 62 μmol, 25%)。LCMS (22010199C TFA LCMS-5 C3) RT: 1.387 min; 面積: 99.6% (215 nm), 99.3% (306 nm); m/z 487.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.73 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.73 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.89 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.54 (s, 9H)。

## 實例 22：化合物 67

2-(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-甲醯胺基)丙-1-烯醯胺基)丙-1-烯醯胺基)丙烯酸甲酯



67%)。LCMS (General 3 acidic) RT : 0.99 min ; 面積% (254 nm) : 88% ;  $m/z = 422.3$  [M+H]<sup>+</sup>。

**【0317】** 步驟 4. 遵循一般實驗程序 2 製備(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-絲胺酸。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-絲胺酸甲酯(1.4 g , 3.3 mmol)得到(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-絲胺酸(0.98 g , 2.4 mmol , 72%)。

**【0318】** 步驟 5. 遵循一般實驗步驟 4 製備 N-((2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-絲胺酸(0.98 g , 2.4 mmol)及 O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(1.1 g , 1.2 當量 , 2.9 mmol)得到粗物質 N-((2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(2.25 g) , 其按原樣用於下一步驟中。

**【0319】** 步驟 6. 遵循一般實驗程序 5 製備 N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。粗物質 N-((2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(2.25 g)及乙酸酐(0.34 mL , 3.6 mmol)得到 N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(0.40 g , 0.51 mmol , 21% , 經 2 個步驟)。LCMS (General 3 acidic) RT : 1.78 min ; 面積% (214 nm) : 100% ;  $m/z = 789.6$  [M+H]<sup>+</sup>。

**【0320】** 步驟 7. 遵循一般實驗程序 7 製備 2-(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-甲醯胺基)丙烯酸甲酯)丙烯酸甲酯。N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(0.19 g , 0.24 mmol)得到呈白色固體狀之 2-(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)



【0322】 步驟 2. 遵循一般實驗程序 2 製備 5-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻吩-3-甲酸。呈白色固體狀之 5-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻吩-3-甲酸乙酯(1.1 g, 3.2 mmol)及 5-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻吩-3-甲酸(0.90 g, 2.8 mmol, 89%)  $^1\text{H}$  NMR (299 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.08 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.48 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 1.54 (s, 8H)。

【0323】 步驟 3. 遵循一般實驗程序 3 製備(5-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻吩-3-羰基)-L-絲胺酸甲酯。5-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻吩-3-甲酸(0.90g, 2.8 mmol)及 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(0.44 g, 2.8 mmol)得到呈黃色油狀之(5-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻吩-3-羰基)-L-絲胺酸甲酯(1.0 g, 2.4 mmol, 84%)。  $^1\text{H}$  NMR (299 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 3H), 7.40 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.03 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.87 (dt,  $J = 7.2, 3.6$  Hz, 1H), 4.39 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.09 (t,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

【0324】 步驟 4. 遵循一般實驗程序 2 製備(5-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻吩-3-羰基)-L-絲胺酸。(5-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻吩-3-羰基)-L-絲胺酸甲酯(1.0 g, 0.24 mmol)得到呈黃色固體狀之(5-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻吩-3-羰基)-L-絲胺酸(0.90 g, 2.2 mmol, 93%)。  $^1\text{H}$  NMR (299 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.05 (s, 1H), 8.25 (d,  $J = 8.0$  Hz, 0H), 8.04 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.48 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.76 - 4.67 (m, 1H), 4.10 - 3.92 (m, 2H), 1.55 (s, 9H)。

【0325】 步驟 5. 遵循一般實驗程序 4 製備 N-((5-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻吩-3-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。(5-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻吩-3-羰基)-L-絲胺酸(0.20 g, 0.49 mmol)及 O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(0.23 g, 1.2 當量, 0.59 mmol)得到粗物質 N-((5-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻吩-3-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三

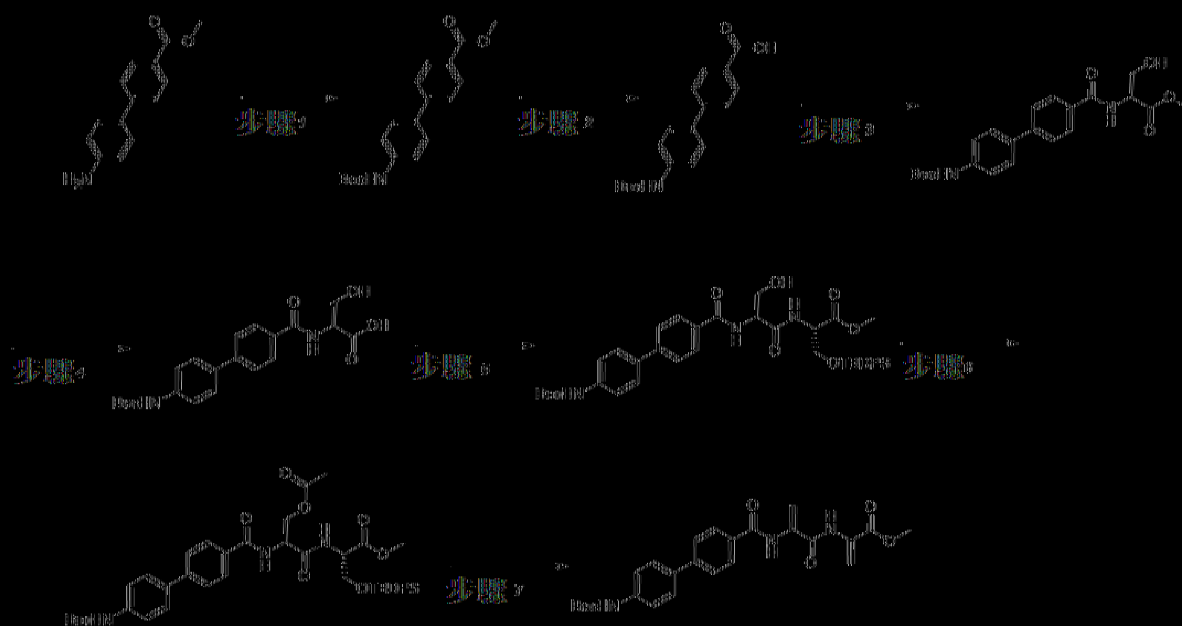
級丁基(苯基苄基)-L-絲胺酸甲酯(233 mg)，其未經純化即用於下一步驟中

[0326] 步驟 6. 遵循一般實驗程序 5 製備 N-(O-乙醯基-N-(5-(4-(C-級丁氧羰基)胺基)苯基)噁吩-3-羧基)-L-絲胺醯基)-O-(C-級丁基(苯基苄基)-L-絲胺酸甲酯)粗物質 N-(5-(4-(C-級丁氧羰基)胺基)苯基)噁吩-3-羧基)-L-絲胺醯基)-O-(C-級丁基(苯基苄基)-L-絲胺酸甲酯)(233 mg)得到 N-(O-乙醯基-N-(5-(4-(C-級丁氧羰基)胺基)苯基)噁吩-3-羧基)-L-絲胺醯基)-O-(C-級丁基(苯基苄基)-L-絲胺酸甲酯)(0.10 g, 0.13 mmol, 26%, 經 2 個步驟)

[0327] 步驟 7. 遵循一般實驗程序 7 製備 2-(2-(5-(4-(C-級丁氧羰基)胺基)苯基)噁吩-3-甲醯胺基)內烯醯胺基)內烯酸甲酯。N-(O-乙醯基-N-(5-(4-(C-級丁氧羰基)胺基)苯基)噁吩-3-羧基)-L-絲胺醯基)-O-(C-級丁基(苯基苄基)-L-絲胺酸甲酯)(50 mg, 63  $\mu$ mol)得到呈白色固體狀之 2-(2-(5-(4-(C-級丁氧羰基)胺基)苯基)噁吩-3-甲醯胺基)內烯醯胺基)內烯酸甲酯(3.9 mg, 8.3  $\mu$ mol, 31%)。LC-MS (22010199A HPA LCMS-5 C1) : RT 1.483 min ; 面積 84.0% (215 nm) , 88.1% (304 nm) ;  $m/z$  : 472.0 [M+H]<sup>+</sup>

#### 實例 24 : 化合物 69

2-(2-(4-(C-級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-甲醯胺基)內烯醯胺基)內烯酸甲酯



【0328】 步驟 1. 使用以下程序製備 4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸甲酯。向 4'-胺基-[1,1'-聯苯]-4-甲酸甲酯(0.50 g, 2.2 mmol)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL)中之溶液中添加 DMAP (0.54 g, 2 當量, 4.4 mmol)及 Boc<sub>2</sub>O (0.48 g, 1 當量, 2.2 mmol), 且在室溫下攪拌所得混合物 16 小時。過濾混合物且添加 HCl (1M, 50 mL 水溶液)。用 EtOAc 萃取混合物, 且經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥有機層, 過濾並濃縮。藉由 FCC 純化粗物質, 得到 4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸甲酯(0.30 g, 0.92 mmol, 42%)。<sup>1</sup>H NMR (299 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (m, 2H), 7.62 (m, 5H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

【0329】 步驟 2. 遵循一般實驗程序 2 製備 4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸。4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸甲酯(0.52 g, 1.6 mmol)得到 4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(0.34 g, 1.1 mmol, 66%) <sup>1</sup>H NMR (299 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.13 - 8.00 (m, 2H), 7.77 - 7.58 (m, 4H), 7.53 (m, 2H), 1.55 (s, 9H)。

【0330】 步驟 3. 遵循一般實驗程序 4 製備(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-羰基)-L-絲胺酸甲酯。4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(90 mg, 0.29 mmol)及 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(90 mg, 2 當量, 0.57 mmol)得到(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-羰基)-L-絲胺酸甲酯(34 mg, 82 μmol, 29%)。LCMS (General 3 acidic) RT : 1.07 min ; 面積% (254 nm) : 100% ; m/z = 415.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0331】 步驟 4. 遵循一般實驗程序 2 製備(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-羰基)-L-絲胺酸。(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-羰基)-L-絲胺酸甲酯(34 mg, 82 μmol)得到粗物質(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-羰基)-L-絲胺酸(77 mg), 其按原樣用於下一步驟中。LCMS (General 3 acidic) RT : 0.95 min ; 面積% (254 nm) : 82% ; m/z = 401.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0332】 步驟 5. 遵循一般實驗程序 4 製備 N-((4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-

聯苯]-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。N-((4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-羰基)-L-絲胺酸(100 mg, 0.25 mmol)及 O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(118 mg, 0.30 mmol)得到 N-((4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(66 mg, 89  $\mu$ mol, 36%)。LCMS (General 3 acidic) RT: 1.72 min; 面積% (254 nm): 77%;  $m/z = 740.6 [M+H]^+$ 。

【0333】 步驟 6. 遵循一般實驗程序 5 製備 N-(O-乙醯基-N-(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。N-((4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(66 mg, 89  $\mu$ mol)得到 N-(O-乙醯基-N-(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(44 mg, 56  $\mu$ mol, 63%)。LCMS (General 3 acidic) RT: 1.81 min; 面積% (254 nm): 100%;  $m/z = 740.6 [M+H]^+$ 。

【0334】 步驟 7. 遵循一般實驗程序 7 製備 2-(2-(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯。N-(O-乙醯基-N-(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(42 mg, 54  $\mu$ mol)得到 2-(2-(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯(5.0 mg, 11  $\mu$ mol, 20%)。LC-MS (22010199A TFA LCMS-5 C1): rt 1.483 min; 面積 78.4% (215 nm), 83.7% (304 nm);  $m/z = [M+H]^+ = 466.2$ 。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.92 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

## 實例 25：化合物 70

2-(2-(2-(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-3-氟苯基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸



(0.63 g, 1.9 mmol)及 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(0.32 g, 1.1 當量, 2.1 mmol)得到 (2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)-3-氟苯基)噻唑-4-羰基)絲胺酸甲酯(0.87 g, 純度 90%, 1.8 mmol, 96%)

【0338】 步驟 4. 遵循一般實驗程序 2 製備(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)-3-氟苯基)噻唑-4-羰基)絲胺酸。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)-3-氟苯基)噻唑-4-羰基)絲胺酸甲酯(0.87 g, 純度 90%, 1.8 mmol)得到呈灰白色固體狀之(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)-3-氟苯基)噻唑-4-羰基)絲胺酸(0.85 g, 純度: 90%, 1.8 mmol, 定量)。

【0339】 步驟 5. 遵循一般實驗程序 4 製備 N-((2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)-3-氟苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)-3-氟苯基)噻唑-4-羰基)絲胺酸(0.76 g, 1.8 mmol)及 O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(0.78 g, 1.1 當量, 2.0 mmol)得到 N-((2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)-3-氟苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(1.2 g, 1.5 mmol, 84%)

【0340】 步驟 6. 遵循一般實驗程序 5 製備 N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)-3-氟苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。N-((2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)-3-氟苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(1.2 g, 1.5 mmol)得到 N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)-3-氟苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(1.1 g, 1.4 mmol, 93%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 11.7, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 5H), 7.44 - 7.26 (m, 7H), 7.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 4.67 (dt, *J* = 8.2, 2.9 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 11.3, 6.2 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 10.3, 2.7 Hz, 2H), 3.88 (dd, *J* = 10.3, 3.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 0.96 (s,



唑-4-甲酸乙酯。2-溴噻唑-4-甲酸乙酯(2.3 g, 1.05 當量, 9.7 mmol)及(3-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)硼酸(2.2 g, 9.3 mmol)得到呈白色固體狀之 2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲酸乙酯(1.4 g, 4.0 mmol, 43%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (s, 1H), 7.94 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 7.7, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0343】 步驟 2. 遵循一般實驗程序 2 製備 2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲酸。2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲酸乙酯(1.4 g, 4.0 mmol)得到呈白色固體狀之 2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲酸(1.3 g, 3.8 mmol, 95%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H)。

【0344】 步驟 3. 遵循一般實驗程序 4 製備(2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)絲胺酸甲酯。2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲酸(1.3 g, 3.8 mmol)及 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(0.65 g, 1.1 當量, 4.2 mmol)得到(2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)絲胺酸甲酯(1.5 g, 3.5 mmol, 93%)。<sup>1</sup>H NMR (299 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 5H), 6.66 (s, 1H), 5.00 - 4.84 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)。

【0345】 步驟 4. 遵循一般實驗程序 2 製備(2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)絲胺酸。(2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)絲胺酸甲酯(1.5 g, 3.5 mmol)得到粗物質(2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)絲胺酸(1.5 g, 3.8 mmol, 定量), 其按原樣用於下一步驟中。

【0346】 步驟 5. 遵循一般實驗程序 4 製備 N-((2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。

(2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)絲胺酸(0.80 g, 2.0 mmol)及 O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(0.75 g, 1.9 mmol)得到 N-((2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(1.2 g, 1.6 mmol, 79%)。

【0347】 步驟 6. 遵循一般實驗程序 5 製備 N-(O-乙醯基-N-(2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。N-((2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(1.2 g, 1.6 mmol)得到 N-(O-乙醯基-N-(2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(1.1 g, 1.4 mmol, 89%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 6H), 7.44 - 7.26 (m, 8H), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.92 (dt, *J* = 7.9, 5.9 Hz, 1H), 4.67 (dt, *J* = 8.1, 2.8 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 11.3, 5.7 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 11.3, 6.2 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 10.3, 3.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 0.96 (s, 9H)。

【0348】 步驟 7. 遵循一般實驗程序 7 製備 2-(2-(2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯。N-(O-乙醯基-N-(2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(0.30 g, 0.38 mmol)得到呈白色固體狀之 2-(2-(2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯(51 mg, 0.11 mmol, 57%)。LCMS (22010199A TFA LCMS-5 C1): RT: 1.704 min; 面積: 98.9% (215 nm), 98.6% (306 nm); *m/z* 473.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.00 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.03 (d, *J* =



【0351】 步驟 3. 遵循一般實驗程序 4 製備(2-(2-((三級丁氧羰基)胺基)嘧啶-5-基)噻唑-4-羰基)絲胺酸甲酯。2-(2-((三級丁氧羰基)胺基)嘧啶-5-基)噻唑-4-甲酸(0.64 g, 2.0 mmol)及 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(0.34 g, 1.1 當量, 2.2 mmol)得到(2-(2-((三級丁氧羰基)胺基)嘧啶-5-基)噻唑-4-羰基)絲胺酸甲酯(0.93 g, 2.0 mmol, 定量)。

【0352】 步驟 4. 遵循一般實驗程序 2 製備(2-(2-((三級丁氧羰基)胺基)嘧啶-5-基)噻唑-4-羰基)絲胺酸。(2-(2-((三級丁氧羰基)胺基)嘧啶-5-基)噻唑-4-羰基)絲胺酸甲酯(0.84 g, 2.0 mmol)得到(2-(2-((三級丁氧羰基)胺基)嘧啶-5-基)噻唑-4-羰基)絲胺酸(0.55 g, 1.3 mmol, 67%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10.48 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.37 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 4.49 (dt,  $J$  = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 3.84 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

【0353】 步驟 5. 遵循一般實驗程序 4 製備 N-((2-(2-((三級丁氧羰基)胺基)嘧啶-5-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。(2-(2-((三級丁氧羰基)胺基)嘧啶-5-基)噻唑-4-羰基)絲胺酸(0.54 g, 1.3 mmol)及 O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(0.57 g, 1.1 當量, 1.4 mmol)得到呈灰白色固體狀之 N-((2-(2-((三級丁氧羰基)胺基)嘧啶-5-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(0.42 g, 0.56 mmol, 43%)。LCMS (General 3 acidic) RT: 1.53 min; 面積% (254 nm): 76%;  $m/z$  = 749.7 [M+H]<sup>+</sup>。

【0354】 步驟 6. 遵循一般實驗程序 5 製備 N-(O-乙醯基-N-(2-(2-((三級丁氧羰基)胺基)嘧啶-5-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。N-((2-(2-((三級丁氧羰基)胺基)嘧啶-5-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(0.40 g, 0.53 mmol)得到 N-(O-乙醯基-N-(2-(2-((三級丁氧羰基)胺基)嘧啶-5-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(0.24 g, 0.30 mmol, 57%)。LCMS (General 3 acidic)

RT : 1.63 min ; 面積% (254 nm) : 96% ;  $m/z = 691.5$  [M-Boc+H]<sup>+</sup>。

**【0355】** 步驟 7. 使用以下程序製備 O-乙醯基-N-(O-乙醯基-N-(2-(2-((三級丁氧羰基)胺基)嘓啶-5-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-L-絲胺酸甲酯。向 N-(O-乙醯基-N-(2-(2-((三級丁氧羰基)胺基)嘓啶-5-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(0.24 g, 0.30 mmol)於 THF (5 mL)中之溶液中添加 TBAF 於 THF 中之溶液(1M, 0.45 mL, 1.5 當量, 0.45 mmol), 且攪拌所得混合物 1 小時。濃縮混合物且將殘餘物溶於 MeCN (5 mL)中。添加三乙胺(0.10 mL, 2.4 當量, 0.72 mmol)及乙酸酐(38  $\mu$ L, 1.3 當量, 0.40 mmol), 且在室溫下攪拌所得混合物 45 分鐘。添加水且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌有機層, 經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾並濃縮。藉由自動化 FCC 純化粗物質, 得到 O-乙醯基-N-(O-乙醯基-N-(2-(2-((三級丁氧羰基)胺基)嘓啶-5-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-L-絲胺酸甲酯(87 mg, 0.15 mmol, 48%)。

**【0356】** 步驟 8. 使用以下程序製備 2-(2-(2-(2-((三級丁氧羰基)胺基)嘓啶-5-基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯。在 0°C 下向 O-乙醯基-N-(O-乙醯基-N-(2-(2-((三級丁氧羰基)胺基)嘓啶-5-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-L-絲胺酸甲酯(86 mg, 0.14 mmol)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL)及 THF (1.5 mL)中之溶液中添加 DBU (87  $\mu$ L, 4 當量, 0.58 mmol), 且在 0°C 下攪拌混合物 2 小時。添加水且藉由添加 1M HCl 將水相調節至 pH 4。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取混合物, 且用鹽水洗滌有機層, 經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾並濃縮。藉由自動化逆相 FCC 純化粗物質, 得到 2-(2-(2-(2-((三級丁氧羰基)胺基)嘓啶-5-基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯(27 mg, 57  $\mu$ mol, 39%)。LCMS (22010199A TFA LCMS-5 C1) : RT : 1.460 min ; 面積 : 96.8% (215 nm), 96.2% (306 nm) ;  $m/z$  473.0 [M-H]<sup>-</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.01 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.77 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.03 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 5.51 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.57 (s,



酯(0.60 g, 1.4 mmol)得到(4-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-2-羰基)-L-絲胺酸(0.59 g, 1.4 mmol, 定量)。

**【0360】** 步驟 4. 遵循一般實驗程序 4 製備(4-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-2-羰基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯。(4-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-2-羰基)-L-絲胺酸(0.58 g, 1.4 mmol)及 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(0.27 g, 1.2 當量, 1.7 mmol)得到(4-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-2-羰基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯(0.52 g, 1.0 mmol, 72%)。LCMS (General 3 acidic) RT : 0.94 min ; 面積% (254 nm) : 91% ;  $m/z = 509.4 [M+H]^+$ 。

**【0361】** 步驟 5. 遵循一般實驗程序 5 製備 O-乙醯基-N-(O-乙醯基-N-(4-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-2-羰基)-L-絲胺醯基)-L-絲胺酸甲酯。(4-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-2-羰基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯(0.52 g, 1.0 mmol)及乙酸酐(0.25 mL, 4 當量, 2.7 mmol)得到 O-乙醯基-N-(O-乙醯基-N-(4-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-2-羰基)-L-絲胺醯基)-L-絲胺酸甲酯(0.33 g, 0.56 mmol, 55%)

**【0362】** 步驟 6. 遵循一般實驗程序 8 製備 2-(2-(4-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-2-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯。O-乙醯基-N-(O-乙醯基-N-(4-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-2-羰基)-L-絲胺醯基)-L-絲胺酸甲酯(0.35 g, 0.59 mmol)得到呈白色固體狀之 2-(2-(4-(4-((三級丁氧羰基)胺基)苯基)噻唑-2-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯(85 mg, 0.18 mmol, 30%)。LC-MS (22010199A TFA LCMS-5 C1) : RT : 1.731 min ; 面積 98.6% (215 nm) , 97.8% (304 nm) ;  $m/z = 473.2 [M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.92 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.04 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 2.3 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。



基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸甲酯。2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)-2-氯苯基)噻唑-4-甲酸(0.44 g, 1.2 mmol)及 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(0.23 g, 1.2 當量, 1.5 mmol)得到(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)-2-氯苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸甲酯(0.42 g, 0.92 mmol, 75%)。LCMS (General 3 acidic) RT: 1.23 min; 面積% (254 nm): 93%;  $m/z = 456.3 [M+H]^+$ 。

**【0366】** 步驟 4. 遵循一般實驗程序 2 製備(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)-2-氯苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)-2-氯苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸甲酯(0.42 g, 0.92 mmol)得到呈橙色固體狀之(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)-2-氯苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸(0.33 g, 0.75 mmol, 81%)。

**【0367】** 步驟 5. 遵循一般實驗程序 4 製備 N-((2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)-2-氯苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)-2-氯苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸(0.33 g, 0.75 mmol)及 O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(0.35 g, 1.2 當量, 0.90 mmol)得到 N-((2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)-2-氯苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(0.37 g, 0.48 mmol, 64%)。

**【0368】** 步驟 6. 遵循一般實驗程序 5 製備 N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)-2-氯苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯。N-((2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)-2-氯苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(0.37 g, 0.48 mmol)及乙酸酐(68  $\mu$ L, 1.5 當量, 0.72 mmol)得到 N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)-2-氯苯基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-O-(三級丁基二苯基矽烷基)-L-絲胺酸甲酯(0.22 g, 0.27 mmol, 57%)。 $^1\text{H NMR}$  (299 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28 - 8.12 (m, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.46 - 7.30 (m, 6H), 7.19 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.95 (q,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.70 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.56 (dd,  $J = 11.3, 5.7$  Hz, 1H), 4.43 (dd,  $J = 11.3, 6.2$  Hz, 1H),



【0370】 步驟 1. 使用以下程序製備 4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸。向 4'-胺基-[1,1'-聯苯]-3-甲酸甲酯(0.50 g, 2.2 mmol)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL)中之溶液中添加 DMAP (0.54 g, 2 當量, 4.4 mmol)。接著逐份添加 Boc<sub>2</sub>O (0.72 g, 1.5 當量, 3.3 mmol), 且在室溫下攪拌混合物 16 小時。用水及鹽水洗滌混合物, 經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且在真空中濃縮。將粗物質溶解於 THF (20 mL)中, 且添加 NaOH 溶液(1M 水溶液, 7 當量, 15.4 mL, 15 mmol), 且攪拌所得混合物 64 小時。用 1M HCl 淬滅混合物, 用 EtOAc 萃取。經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥有機相, 過濾且在真空中濃縮, 得到呈黃色固體狀之 4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(0.47 g, 1.5 mmol, 68%)。

【0371】 步驟 2. 遵循一般實驗程序 4 製備(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-L-絲胺酸甲酯。4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-甲酸(0.45 g, 1.4 mmol)及 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(0.27 g, 1.2 當量, 1.7 mmol)得到粗物質(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-L-絲胺酸甲酯(0.60 g), 其按原樣用於下一步驟中。

【0372】 步驟 3. 遵循一般實驗程序 2 製備(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-L-絲胺酸。(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-L-絲胺酸甲酯(0.58 g, 1.4 mmol)得到呈黃色油狀之(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-L-絲胺酸(0.37 g, 0.92 mmol, 66%, 經 2 個步驟)。LCMS (General 3 acidic) RT: 0.97 min; 面積% (254 nm): 90%; *m/z* = 401.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0373】 步驟 4. 遵循一般實驗程序 4 製備(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯。(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-L-絲胺酸(0.20 g, 0.50 mmol)及 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(0.93 mg, 1.2 當量, 0.60 mmol)得到粗物質(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯(0.16 g), 其按原樣用於下一步驟中。LCMS (General 3 acidic) RT:

0.95 min ; 面積% (254 nm) : 84% ;  $m/z = 502.4 [M+H]^+$  。

**【0374】** 步驟 5. 遵循一般實驗程序 5 製備 O-乙醯基-N-(O-乙醯基-N-(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-L-絲胺醯基)-L-絲胺酸甲酯。粗物質(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯(0.16 g)及乙酸酐(0.12 mL, 2.6 當量, 1.3 mmol)得到 O-乙醯基-N-(O-乙醯基-N-(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-L-絲胺醯基)-L-絲胺酸甲酯(130 mg, 0.22 mmol, 44%)及單消除產物 O-乙醯基-N-(2-(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺基)丙烯醯基)-L-絲胺酸甲酯(0.10 g, 0.19 mmol, 38%)

**【0375】** 步驟 6. 遵循一般實驗程序 8 製備 2-(2-(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯。O-乙醯基-N-(O-乙醯基-N-(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-羰基)-L-絲胺醯基)-L-絲胺酸甲酯(130 mg, 0.22 mmol)及 O-乙醯基-N-(2-(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺基)丙烯醯基)-L-絲胺酸甲酯(0.10 g, 0.19 mmol) (錯誤!未找到參考源, 如步驟 5 中製備)得到呈白色固體狀之 2-(2-(4'-((三級丁氧羰基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯(6.6 mg, 14  $\mu$ mol)。LCMS (22010199A TFA LCMS-5 C1) : RT : 1.468 min ; 面積 98.0% (215 nm) , 97.2% (304 nm) ;  $m/z = 466.2 [M+H]^+$  。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.95 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.08 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.78 (ddt,  $J = 15.4, 7.9, 1.3$  Hz, 2H), 7.62 - 7.45 (m, 6H), 6.85 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.05 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 5.53 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.56 (s, 9H) 。

### 實例 31 : 化合物 78

2-(2-(2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯



-4-甲酸乙酯(1.8 g, 5.4 mmol)得到 2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-甲酸(1.7 g, 5.4 mmol, 定量)

【0380】 步驟 5. 遵循一般實驗程序 4 製備(2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸甲酯。2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-甲酸(1.7 g, 5.4 mmol)及 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(0.92 g, 1.1 當量, 5.9 mmol)得到呈白色固體狀之(2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸甲酯(1.6 g, 90%純度, 3.6 mmol, 67%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.44 (s, 6H), 1.45 (s, 9H)。

【0381】 步驟 6. 遵循一般實驗程序 2 製備(2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸。(2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸甲酯(1.6 g, 90%純度, 3.6 mmol)得到(2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸(1.5 g, 85%純度, 3.2 mmol, 89%)

【0382】 步驟 7. 遵循一般實驗程序 4 製備(2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯。(2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸(1.5 g, 3.2 mmol)及 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(0.70 g, 1.4 當量, 4.5 mmol)得到(2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯(1.6 g, 3.2 mmol, 98%)

【0383】 步驟 8. 遵循一般實驗程序 5 製備 O-乙醯基-N-(O-乙醯基-N-(2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-L-絲胺酸甲酯。(2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯(1.6 g, 3.2 mmol)得到呈白色固體狀之 O-乙醯基-N-(O-乙醯基-N-(2-(3-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-L-絲胺酸甲酯



級丁酯。反-4-((三級丁氧羰基)胺基)環己烷-1-甲酸(2.0 g, 8.2 mmol)得到呈白色固體狀之(反-4-胺甲醯基環己基)胺基甲酸三級丁酯(1.9 g, 7.7 mmol, 94%)。

【0386】 步驟 2. 遵循一般實驗程序 10 製備(4-硫代胺甲醯基環己基)胺基甲酸三級丁酯。(反-4-胺甲醯基環己基)胺基甲酸三級丁酯(1.9 g, 7.7 mmol)得到呈灰白色固體狀之(4-硫代胺甲醯基環己基)胺基甲酸三級丁酯(1.2 g, 4.7 mmol, 61%, 反式/順式 97:3)。

【0387】 步驟 3. 遵循一般實驗程序 11 製備 2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)環己基)噻唑-4-甲酸乙酯。(4-硫代胺甲醯基環己基)胺基甲酸三級丁酯(1.2 g, 4.7 mmol)得到 2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)環己基)噻唑-4-甲酸乙酯(1.1 g, 3.0 mmol, 64%, 反式/順式 9:1)。

【0388】 步驟 4. 遵循一般實驗程序 2 製備 2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)環己基)噻唑-4-甲酸。2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)環己基)噻唑-4-甲酸乙酯(1.1 g, 3.0 mmol)得到 2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)環己基)噻唑-4-甲酸(0.97 g, 3.0 mmol, 99%, 反式/順式 9:1)。

【0389】 步驟 5. 遵循一般實驗程序 4 製備(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)環己基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸甲酯。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)環己基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸(0.97 g, 3.0 mmol)及 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(0.51 g, 1.1 當量, 3.3 mmol)得到(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)環己基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸甲酯(1.1 g, 89%純度, 2.2 mmol, 75%)。

【0390】 步驟 6. 遵循一般實驗程序 2 製備(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)環己基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)環己基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸甲酯(1.1 g, 89%純度, 2.2 mmol)得到(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)環己基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸(1.0 g, 88%純度, 2.1 mmol, 97%)。

【0391】 步驟 7. 遵循一般實驗程序 4 製備(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)環己基)

噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)環己基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸(1.0 g, 88%純度, 2.1 mmol)及 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(0.36 g, 1.1 當量, 2.3 mmol)得到(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)環己基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯(0.55 g, 90%純度, 0.96 mmol, 45%)。

【0392】 步驟 8. 遵循一般實驗程序 5 製備 O-乙醯基-N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)環己基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-L-絲胺酸甲酯。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)環己基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯(0.55 g, 90%純度, 0.96 mmol)得到 O-乙醯基-N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)環己基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-L-絲胺酸甲酯(0.46 g, 0.77 mmol, 80%, 反式/順式 87:13)

【0393】 步驟 9. 遵循一般實驗程序 8 製備 2-(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)環己基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯酸胺基)丙烯酸甲酯。O-乙醯基-N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)環己基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-L-絲胺酸甲酯(0.20 g, 0.33 mmol)得到兩批 2-(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)環己基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯酸胺基)丙烯酸甲酯 79-1 及 79-2

【0394】 79-1 (81 mg, 0.17 mmol, 51%, 反式/順式 89:11) LCMS (22010199A TFA LCMS-5 C1) : RT : 1.492 min ; 面積 : 86.2% (215 nm) , 88.4% (306 nm) ; m/z 479.2 (M-H+) ; RT : 1.520 min ; 面積 10.80% (215 nm) , 11.61% (306 nm) ; m/z = 479.2 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H-NMR (主要異構物) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.90 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.01 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.46 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.51 (s, 1H), 2.97 (tt, J = 12.1, 3.6 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.17 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.66 (qd, J = 13.1, 3.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.27 (qd, J = 12.7, 3.4 Hz, 2H)。

【0395】 79-2 14 mg, 29 μmol, 8.7%, 反式/順式 63:37。LCMS-5 (22010199A



基)胺基甲酸三級丁酯。(4-胺甲醯基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸三級丁酯(1.2 g, 82%純度, 3.5 mmol)得到呈白色固體狀之(4-硫代胺甲醯基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸三級丁酯(0.48 g, 1.7 mmol, 47%)。

**【0398】** 步驟 3. 遵循一般實驗程序 11 製備 2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-甲酸乙酯。(4-硫代胺甲醯基雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸三級丁酯(0.48 g, 1.7 mmol)得到呈白色固體狀之 2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-甲酸乙酯(0.31 g, 0.82 mmol, 49%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (s, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 6H), 1.99 - 1.91 (m, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

**【0399】** 步驟 4. 遵循一般實驗程序 2 製備 2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-甲酸。2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-甲酸乙酯(0.31 g, 0.82 mmol)得到 2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-甲酸(0.32 g, 90%純度, 0.82 mmol, 定量)

**【0400】** 步驟 5. 遵循一般實驗程序 4 製備(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸甲酯。2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-甲酸(0.32 g, 90%純度, 0.82 mmol)及 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(0.14 g, 1.1 當量, 0.90 mmol)得到(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸甲酯(0.33, 88%純度, 0.64 mmol, 78%)

**【0401】** 步驟 6. 遵循一般實驗程序 2 製備(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸甲酯(0.33 g, 0.64 mmol)得到(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸(0.30 g, 0.66 mmol, 定量)。

**【0402】** 步驟 7. 遵循一般實驗程序 4 製備(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基-D-絲胺酸甲酯。(2-(4-((三級丁氧羰基)

胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺酸(0.30 g, 0.66 mmol)及 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(0.11 g, 1.1 當量, 0.73 mmol)得到(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基-D-絲胺酸甲酯(0.30 g, 0.55 mmol, 83%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.69 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 4.08 - 3.92 (m, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 12H), 1.42 (s, 9H)。

**【0403】** 步驟 8. 遵循一般實驗程序 5 製備 O-乙醯基-N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-L-絲胺酸甲酯。(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基-L-絲胺酸甲酯(0.30 g, 0.55 mmol)及乙酸酐(0.13 mL, 2.5 當量, 1.4 mmol)得到 O-乙醯基-N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-L-絲胺酸甲酯(0.26 g, 0.41 mmol, 76%)。

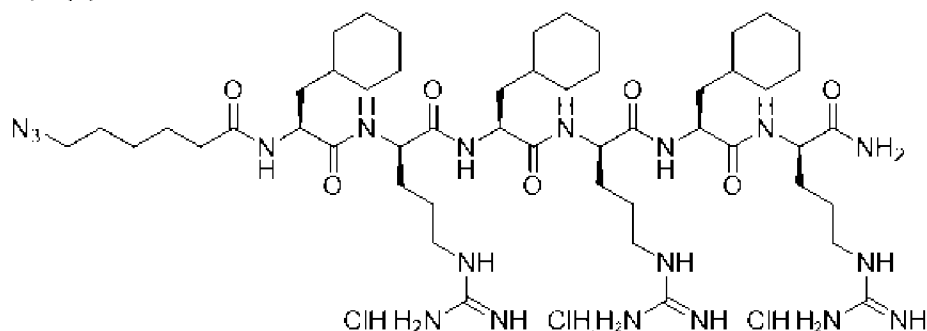
**【0404】** 步驟 9. 遵循一般實驗程序 8 製備 2-(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯。O-乙醯基-N-(O-乙醯基-N-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-羰基)-L-絲胺醯基)-L-絲胺酸甲酯(0.15 g, 0.23 mmol)得到呈白色固體狀之 2-(2-(2-(4-((三級丁氧羰基)胺基)雙環[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-甲醯胺基)丙烯醯胺基)丙烯酸甲酯(65 mg, 0.13 mmol, 55%)。LCMS (22010199A TFA LCMS-5 C1) : RT : 1.783 min ; 面積 : 99.9% (215 nm), 99.6% (306 nm) ; *m/z* = 505.2 [M+H]<sup>+</sup>

固相肽合成之一般程序

**【0405】** 藉由用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 1 分鐘, 10 mL/g 樹脂)洗滌使 Fmoc Rink 醯胺 AM 樹脂(0.70 mmol/g)溶脹。用 DMF (3x 1 分鐘, 10 mL/g 樹脂)洗滌樹脂且用含 20% 哌啶之 DMF (10 mL/g 樹脂)處理 30 分鐘。用 DMF (3 x 1 分鐘, 10 mL/g 樹脂)洗

滌樹脂。用 Fmoc-AA(PG)-OH (3 當量)、HATU (3 當量)及 DiPEA (3 當量)之溶液處理樹脂 2-3 小時或 16 小時。用 DMF (3 x 1 分鐘, 10 mL/g 樹脂)洗滌樹脂。對每個胺基酸偶合重複洗滌-去保護-洗滌-偶合週期。偶合週期完成後, 用 TFA:TIPS:水(95:2.5:2.5, 10 mL/g 樹脂)處理樹脂 2 小時。藉由過濾移除樹脂且用 MTBE:庚烷(1:1 v/v)使濾液沈澱。離心(5 分鐘, 3000 rpm)後, 棄去上清液, 且將殘留物再懸浮於 MTBE:庚烷(1:1 v/v)中並再次離心(5 分鐘, 3000 rpm)。棄去上清液, 且將團塊溶於 1:1 水/MeCN 中。將溶液部分濃縮並凍乾。藉由自動化逆相 FCC 純化粗肽。

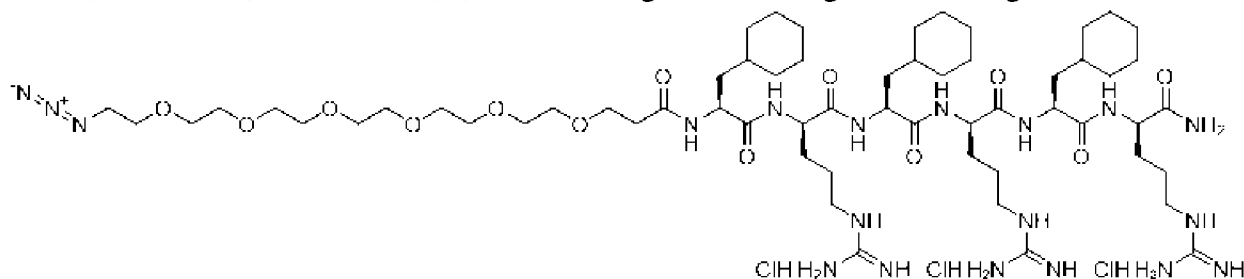
### 實例 34：化合物 81



【0406】 遵循固相肽合成之一般程序在 2.5 mmol 規模上製備  $N_3(CH_2)_5C(O)-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH_2$ 。使用 HCl 緩衝液進行純化, 得到所需 HCl 鹽形式。分離呈白色固體狀之  $N_3(CH_2)_5C(O)-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH_2$  HCl 鹽(0.58 g, 0.50 mmol, 20%)。LCMS (30833 LCMS-6) : RT : 2.403 min ; 面積 : 78.0% (215 nm) , 99.6% (ELSD) ;  $m/z = 1084.7 [M+H]^+$

### 實例 35：化合物 82

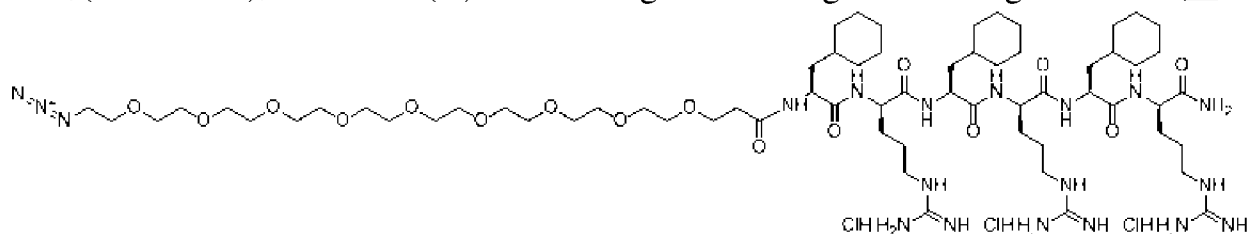
$N_3(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2C(O)-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH_2$  HCl 鹽



【0407】 遵循固相肽合成之一般程序在 0.25 mmol 規模上製備  $N_3(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2C(O)$ -Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH<sub>2</sub> HCl 鹽。使用 HCl 緩衝液進行純化，得到所需 HCl 鹽形式。分離呈白色固體狀之  $N_3(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2C(O)$ -Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH<sub>2</sub> HCl 鹽 (39 mg, 28 μmol, 11%)。LCMS (30833 LCMS-6) : RT : 2.365 min ; 面積 : 97.8% (215 nm) , 99.6% (ELSD) ;  $m/z = 1306.8 [M+H]^+$

### 實例 36 : 化合物 83

$N_3(CH_2CH_2O)_9CH_2CH_2C(O)$ -Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH<sub>2</sub> HCl 鹽



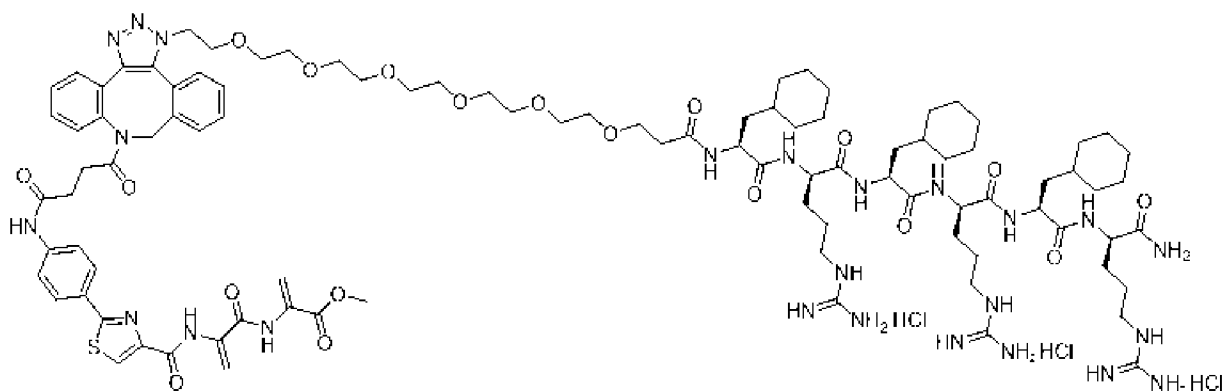
【0408】 遵循固相肽合成之一般程序在 0.25 mmol 規模上製備  $N_3(CH_2CH_2O)_9CH_2CH_2C(O)$ -Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH<sub>2</sub> HCl 鹽。使用 HCl 緩衝液進行純化，得到所需 HCl 鹽形式。分離呈白色固體狀之  $N_3(CH_2CH_2O)_9CH_2CH_2C(O)$ -Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH<sub>2</sub> HCl 鹽 (34 mg, 22 μmol, 8.8%)。LCMS (30833 LCMS-6) : RT : 2.415 min ; 面積 : 98.4% (215 nm) , 99.8% (ELSD) ;  $m/z = 1438.9 [M+H]^+$

疊氨基-肽與化合物 49 之間的結合化學之一般程序

【0409】 向化合物 49 於 DMF/水 (1:1, 2 mL)中之溶液中添加疊氨基-肽，且攪拌所得混合物 3 小時。使用自動化逆相 FCC 直接純化混合物。

### 實例 37 : 化合物 84

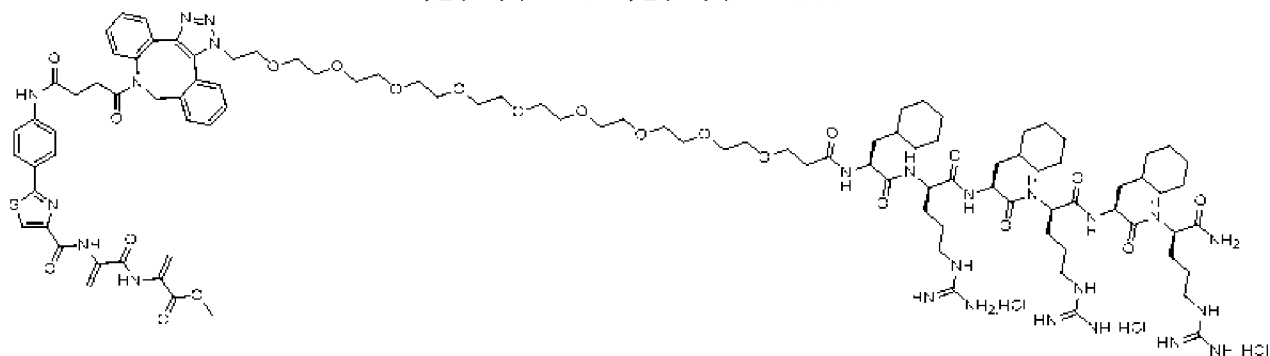
化合物 49 與化合物 82 偶合



**【0410】** 遵循疊氮基-肽與 49 之間的結合化學之一般程序製備化合物 84。化合物 49 (3.0 mg, 4.5  $\mu\text{mol}$ )及化合物 82 (6.4 mg, 4.5  $\mu\text{mol}$ )得到呈白色固體狀之化合物 84 (4.3 mg, 2.1  $\mu\text{mol}$ , 46%)。LCMS (30833 LCMS-6) : RT : 2.791 min ; 面積 : 81.9% (215 nm) , 98.1% (ELSD) ;  $m/z = 1966.2$  [M+H]<sup>+</sup>

### 實例 38 : 化合物 85

#### 化合物 49 與化合物 83 偶合



**【0411】** 遵循疊氮基-肽之間的結合化學之一般程序製備化合物 85。化合物 49 (3.0 mg, 4.5  $\mu\text{mol}$ )及化合物 83 (7.0 mg, 4.5  $\mu\text{mol}$ )得到呈白色固體狀之化合物 85 (4.3 mg, 2.0  $\mu\text{mol}$ , 43%)。LCMS (30833 LCMS-6) : RT : 2.802 min ; 面積 : 59.7% (215 nm) , 85.5% (ELSD) ;  $m/z = 1049.7$  [M+2H]<sup>2+</sup>

### 實例 39 : 預示性檢定

**【0412】** 為測試結合機制及探索結合標靶，如 Cunniff 等人 2015 將進行細胞處理及西方墨點法。藉由使用特異性抗體進行蛋白質西方墨點法可偵測酶之共價交聯。

【0413】 簡言之，將在適當培養基中培養人類腫瘤細胞株(來源於患有惡性間皮瘤之患者的 HMESO 細胞株)且用不同濃度之測試化合物(0.1  $\mu$ M - 100  $\mu$ M)處理 24 小時。暴露於測試化合物 24 小時後，將在標準溶解緩衝液(RIPA 緩衝液)中產生細胞溶解產物。將定量蛋白質豐度，且將藉由 SDS-聚丙烯醯胺凝膠電泳(SDS-PAGE)分離同等蛋白質濃度。將使用對蛋白質具有特異性之抗體，諸如 PRX1、PRX2、PRX3 及 PRX4 進行蛋白質西方墨點法。藉由蛋白質西方墨點上約 46 kD 抗體反應性種類之存在可偵測共價交聯修飾。

【0414】 如 Nelson 等人 2021 將進行細胞死亡檢定。簡言之，將在 96 孔板中培養人類腫瘤細胞株(來源於患有惡性間皮瘤之患者的 HMESO 細胞株)且與測試化合物一起培育 48 小時。將用結晶紫對殘餘量之細胞物質進行染色且將進行總細胞技術以確定細胞活力%。

#### 實例 40：細胞活力研究

【0415】 將細胞株以每孔 2500 個細胞之密度接種於 96 孔板(Corning, Kennebunk, ME, USA)中。次日，用完全培養基中稀釋之測試化合物處理細胞，繼而培育 48 小時。培育後，用 PBS (Corning Cellgro, Manassas, VA, USA)洗滌細胞，用含 3.0%甲醛(Fisher BioReagents, Fair Lawn, NJ, USA)之 PBS 固定，且用含 0.1%結晶紫(Acros Organics, Fair Lawn, NJ, USA)之水染色 30 分鐘。移除結晶紫染色劑，且將板用 H<sub>2</sub>O 洗滌並使其乾燥。為定量細胞活力，使用 Lionheart 板讀取器(BioTek Instruments, Winooski, VT, USA)使板成像及/或使用 Synergy HTX 板讀取器(BioTek Instruments, Winooski, VT, USA)由 540 nm 下之吸光度(溶解於 100%甲醇中之結晶紫染料)進行分析。為確定測試化合物之有效細胞毒性濃度(IC<sub>50</sub>)，使用 4 參數非線性回歸模型使用 GraphPad Prism7 軟體(GraphPad Software, San Diego, CA, USA)將數據繪圖。

【0416】 用化合物(1)-HCl 或(5) HCl 處理之 HMESO 間皮瘤細胞中之細胞活力

檢定數據匯總於下表 2 中。IC<sub>50</sub> (殺死 50%細胞所需之藥物濃度)以  $\mu\text{M}$  濃度示出表 2.

	TS	(1)-HCl	(5)-HCl	DMSO
IC <sub>50</sub>	1.013	747.8	1.930*	不穩定

\*1.699-2.187 之 95%信賴區間(CI)

#### 實例 41：交聯研究

**【0417】** 將惡性間皮瘤(MM)細胞(H-MESO 細胞株)於完全組織培養基中接種至 6 孔板中。使細胞黏附 24 小時，隨後用指定濃度之硫鏈絲菌肽(TS)、(1)或(5) (DMSO 儲備液)處理 24 小時。使用標準 RIPA 緩衝液產生細胞溶解產物，使用 Bradford 檢定來確定蛋白質濃度，且藉由還原型 SDS-聚丙烯醯胺凝膠電泳分離每個樣品 20  $\mu\text{g}$  之總蛋白質。將蛋白質轉移至 PVDF 膜，用 5%牛血清白蛋白(BSA)封閉 1 小時，且在 4°C 下於 1X Tris 緩衝鹽水與 Tween (TBST)中與 PRX3 初級抗體一起培育隔夜。將膜用 1X TBST 洗滌 3 次，且在室溫下與辣根過氧化酶偶合之(HRP)二級抗體一起培育 1 小時。將膜在 1X TBST 中洗滌 3 次，且使用增強化學發光使 HRP 信號顯影，並在 GE 數位成像儀上視像化。

**【0418】** 用 2.5 或 5  $\mu\text{M}$  TS 處理細胞促成共價 PRX3 交聯(PRX3 - X - PRX3)。對於(5)處理之細胞觀察到類似但不太穩固之結果(圖 3)。在用(1)處理之細胞中未觀察到 PRX3 - X - PRX3 交聯(亦見圖 3)。

#### 實例 42：測試化合物在惡性間皮瘤細胞株中之細胞毒性活性

**【0419】** 將惡性間皮瘤(HMESO 細胞株)細胞以每孔 2500 個細胞之密度接種於 96 孔板(Corning, Kennebunk, ME, USA)中。次日，用完全培養基中稀釋之測試化合物處理細胞，繼而培育 48 小時(以技術重複)。培育後，用 PBS (Corning Cellgro, Manassas, VA, USA)洗滌細胞，用含 3.0%甲醛(Fisher BioReagents, Fair Lawn, NJ, USA)之 PBS 固定，且用含 0.1%結晶紫(Acros Organics, Fair Lawn, NJ, USA)之水染色 30 分鐘。移除結晶紫染色劑，且將板用 H<sub>2</sub>O 洗滌並使其乾燥。

為定量細胞活力，使用 Lionheart 板讀取器(BioTek Instruments, Winooski, VT, USA)使板成像及/或使用 Synergy HTX 板讀取器(BioTek Instruments, Winooski, VT, USA)由 540 nm 下之吸光度(溶解於 100%甲醇中之結晶紫染料)進行分析。為確定測試化合物之有效細胞毒性濃度(EC<sub>50</sub>)，使用 4 參數非線性回歸模型使用 GraphPad Prism7 軟體(GraphPad Software, San Diego, CA, USA)將數據繪圖。結果列於圖 5 中。

### 實例 43：測試化合物對重組過氧化物還原酶 3 (recombinant Peroxiredoxin 3, rPRX3)之共價交聯

**【0420】** 將表 3 中之主混合試劑組合以在冰上於艾本德管(Eppendorf tube)中進行 1X 反應。以所測試之測試化合物之數目來按比例調整反應。將 16  $\mu$ L 主混液添加至含有 1  $\mu$ L 測試化合物(於 DMSO 中稀釋之 10 mM 儲備液)之新艾本德管中，且藉由輕彈並以 1,000 RPM 快速離心進行混合。在 37°C 下培育反應物 18 小時。自培育中移除反應物，且藉由添加 2  $\mu$ L 含有 0.2 M 二硫蘇糖醇(DTT)及 10%十二烷基硫酸鈉之拉姆利緩衝液(Laemmli buffer)進行淬滅。在 98°C 下煮沸樣品持續 5 分鐘。藉由聚丙烯醯胺凝膠電泳分離樣品，轉移至 PVDF 膜，且使用抗 PRX3 抗體(AbFrontier, LF-PA0255)進行蛋白質西方墨點法。將膜與 ECL 試劑(ThermoScientific, Rockford, IL, USA)一起培育，且使用 GE Amersham Imager 化學發光偵測系統視像化。未經修飾之 rPRX3 在約 23 kDa 處以單個條帶視像化，且經測試化合物共價修飾之 rPRX3 以約 45 kDa 條帶顯示。此為評估約 45 kDa 條帶存在與否之定性檢定。定性結果列於圖 5 中。

表 3：主混液

試劑	$\mu$ L
20 mM Tris pH 8	11
rPRX3 (1 mg/ml)	2
0.5 M TCEP	3

**實例 44：測試化合物對惡性間皮瘤細胞中過氧化物還原酶 3 (PRX3)之共價交聯**

**【0421】** 將人類惡性間皮瘤(HMESO 細胞株)細胞以每孔 200,000 個細胞之密度接種於 6 孔板中。24 小時後，用 DMSO 及細胞培養基中稀釋之測試化合物處理細胞。使用 RIPA 緩衝液(50 mM Tris-HCl、150 mM NaCl、1 mM EDTA、1% NP-40、0.25% 去氧膽酸鈉、0.1% 十二烷基硫酸鈉，於去離子(DI)水中)處理後 24 小時收集細胞溶解產物，用於還原有待藉由還原型 SDS-PAGE 分析之樣品。藉由 Bradford 檢定(ThermoScientific, Rockford, IL, USA)確定蛋白質濃度。藉由在還原條件下於 4-12% 梯度之 Bis-Tris Midi 凝膠(Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)上以恆定 200 V 持續 50 分鐘進行 SDS-PAGE 來解析溶解產物(15 µg 蛋白質/孔)。將凝膠在恆定 1A 下轉移至 PVDF 膜持續 50 分鐘，用 1× Tris 緩衝鹽水與 1% Tween-20 (TBS-T)中稀釋之 5% BSA 封閉最少 1 小時，且在 4°C 下於 5% BSA TBS-T 中與抗 PRX3 抗體一起培育隔夜。用 1× TBS-T 將膜洗滌 1 小時，與適當二級抗體一起培育 1 小時，且用 1× TBS-T 再次洗滌 1 小時。將膜與 ECL 試劑(ThermoScientific, Rockford, IL, USA)一起培育，且使用 GE Amersham Imager 化學發光偵測系統視像化。定性結果列於圖 5 中。

**以引用之方式併入**

**【0422】** 本文提及之所有公開案及專利藉此以全文引用之方式併入，如同各個別公開案或專利特定地及個別地指示以引用之方式併入一般。在衝突之情況下，將以本申請案(包括本文中任何定義)為準。

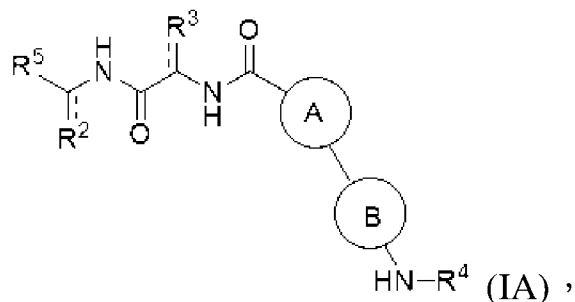
**等效物**

**【0423】** 前述書面說明應視為足以使熟習此項技術者能夠實施本發明。本發明之範疇不限於所提供之實例，此係因為該等實例意欲作為本發明之一個態樣之單一說明且其他功能等效之實施例在本發明之範疇內。除本文所示及描述之彼等以外，本發明之各種修改對於熟習此項技術者而言將自前述描述顯而易見

且處於所附申請專利範圍之範疇內。本發明之優點及目的不一定由本發明之各實施例所涵蓋。

## 【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種具有式(IA)結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R<sup>1</sup> 為-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、-O-CH<sub>3</sub> 或-NH-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH<sub>2</sub>；

R<sup>2</sup> 為-H、-CH<sub>3</sub>、=CH<sub>2</sub> 或=CH(烷基)；

R<sup>3</sup> 為-H、-CH<sub>3</sub>、=CH<sub>2</sub> 或=CH(烷基)；

R<sup>5</sup> 為-C(O)-R<sup>1</sup> 或-CN；

環 A 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

環 B 不存在或存在，且當存在時為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

R<sup>4</sup> 為氫、保護基、-C(O)-CH<sub>3</sub>、-L'或-L-Y；

L'當存在時為反應性連接子部分；

L 當存在時為連接子部分；

Y 當存在時為粒線體靶向部分；

各≡獨立地為單鍵或雙鍵；且

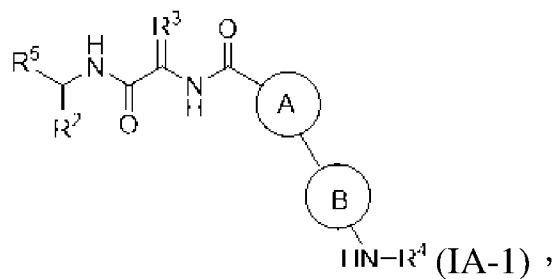
任何氫原子視情況經氘置換。

【請求項 2】 如請求項 1 之化合物，其中 R<sup>5</sup> 為-C(O)-R<sup>1</sup>；且 R<sup>1</sup> 為-OCH<sub>3</sub>。

【請求項 3】 如請求項 1 之化合物，其中 R<sup>5</sup> 為-C(O)-R<sup>1</sup>；且 R<sup>1</sup> 為-NH<sub>2</sub>。

【請求項 4】 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中當環 A 為多環時，則環 B 不存在。

【請求項 5】 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，該化合物具有式(IA-1)結構：



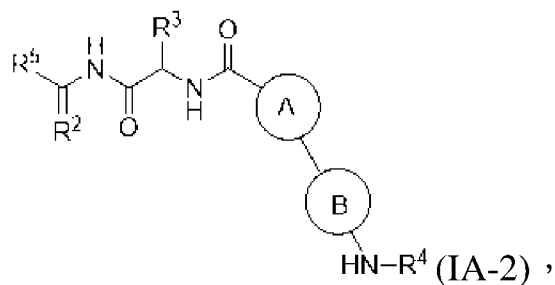
其中

R<sup>2</sup> 為-H 或-CH<sub>3</sub> ; 且

R<sup>3</sup> 為=CH<sub>2</sub> 或=CH(烷基)。

**【請求項 6】** 如請求項 5 之化合物, 其中 R<sup>2</sup> 為-H 且 R<sup>3</sup> 為=CH<sub>2</sub> 或者 R<sup>2</sup> 為-CH<sub>3</sub> 且 R<sup>3</sup> 為=CH<sub>2</sub>。

**【請求項 7】** 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物, 該化合物具有式(IA-2)結構:



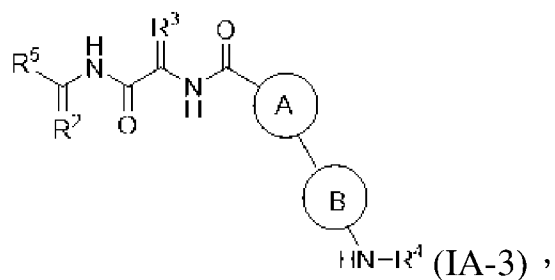
其中

R<sup>2</sup> 為=CH<sub>2</sub> 或=CH(烷基); 且

R<sup>3</sup> 為-H 或-CH<sub>3</sub>。

**【請求項 8】** 如請求項 7 之化合物, 其中 R<sup>2</sup> 為=CH<sub>2</sub> 且 R<sup>3</sup> 為-H 或者 R<sup>2</sup> 為=CH<sub>2</sub> 且 R<sup>3</sup> 為-CH<sub>3</sub>。

**【請求項 9】** 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物, 該化合物具有式(IA-3)結構:



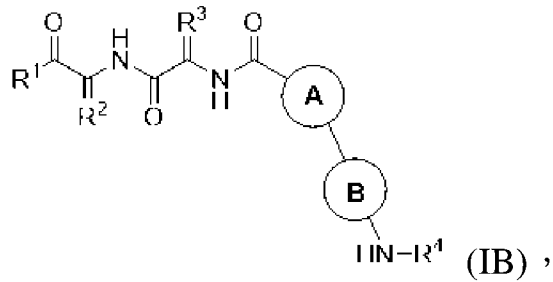
其中

$R^2$  為  $=CH_2$  或  $=CH$ (烷基)；且

$R^3$  為  $=CH_2$  或  $=CH$ (烷基)。

【請求項 10】 如請求項 9 之化合物，其中  $R^2$  為  $=CH_2$  且  $R^3$  為  $=CH_2$ ， $R^2$  為  $=CH_2$  且  $R^3$  為  $=CH(CH_3)$ ，或者  $R^2$  為  $=CH(CH_3)$  且  $R^3$  為  $=CH_2$ 。

【請求項 11】 如請求項 1 之化合物，該化合物具有式(1B)結構：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R^1$  為  $-NH_2$  或  $-O-CH_3$ ；

$R^2$  為  $CH_2$  或  $CH$ (烷基)；

$R^3$  為  $CH_2$  或  $CH$ (烷基)；

環 A 為雜芳基、環烷基或雜環基；

環 B 為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

$R^4$  為氫、保護基、 $-C(O)-CH_3$ 、 $-L'$  或  $-L-Y$ ；

$L'$  當存在時為反應性連接子部分；

$L$  當存在時為連接子部分；

$Y$  當存在時為粒線體靶向部分；且

任何氫原子視情況經氘置換。

【請求項 12】 如請求項 11 之化合物，其中  $R^2$  與  $R^3$  不同。

【請求項 13】 如請求項 11 之化合物，其中  $R^2$  與  $R^3$  相同。

【請求項 14】 如請求項 11 至 13 中任一項之化合物，其中  $R^2$  為  $CH(Me)$  或  $-CH_2$ 。

【請求項 15】 如請求項 11 至 13 中任一項之化合物，其中  $R^3$  為  $CH(Me)$  或  $-CH_2$ 。

【請求項 16】 如請求項 13 之化合物，其中  $R^2$  及  $R^3$  各自為  $CH_2$ 。

【請求項 17】 如請求項 1 至 16 中任一項之化合物，其中環 A 為 5 員環或與第二個環稠合之 5 員環。

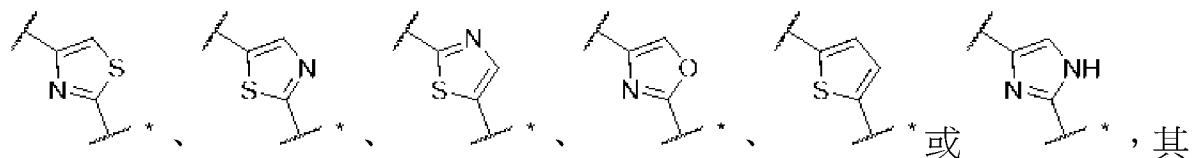
【請求項 18】 如請求項 1 至 16 中任一項之化合物，其中環 A 為 5 員雜芳基。

【請求項 19】 如請求項 18 之化合物，其中環 A 為噻唑基、噻吩基、噁唑基或咪唑基。

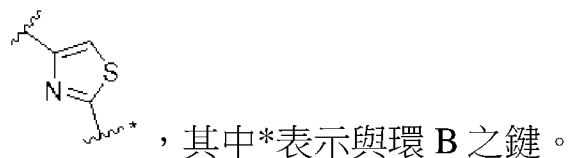
【請求項 20】 如請求項 19 之化合物，其中環 A 為噻唑基、噻吩基或噁唑基。

【請求項 21】 如請求項 20 之化合物，其中環 A 為噻唑基。

【請求項 22】 如請求項 18 之化合物，其中環 A 為：

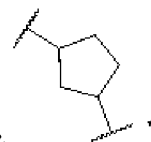


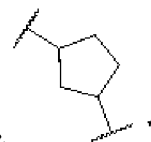
【請求項 23】 如請求項 18 之化合物，其中環 A 為：



【請求項 24】 如請求項 1 至 16 中任一項之化合物，其中環 A 為 5 員環烷基或雜環基。

【請求項 25】 如請求項 24 之化合物，其中環 A 為環戊基或四氫呋喃基。

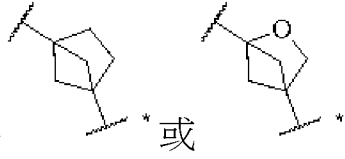



【請求項 26】 如請求項 25 之化合物，其中環 A 為 ，其中\*表示與環 B 之鍵。

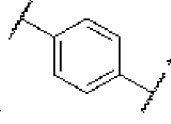
【請求項 27】 如請求項 1 至 16 中任一項之化合物，其中環 A 為橋聯雙環環烷基或雜環基。

【請求項 28】 如請求項 27 之化合物，其中環 A 為雙環[2.1.1]己基或氧雜雙環

[2.1.1]己基。

【請求項 29】 如請求項 28 之化合物，其中環 A 為 \* 或 \*，其中 \* 表示與環 B 之鍵。

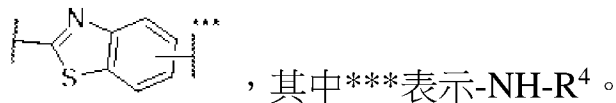
【請求項 30】 如請求項 1 至 16 中任一項之化合物，其中環 A 為苯基。

【請求項 31】 如請求項 30 之化合物，其中環 A 為 \*，其中 \* 表示與環 B 之鍵。

【請求項 32】 如請求項 1 至 16 中任一項之化合物，其中環 A 為多環芳基、雜芳基、環烷基或雜環基。

【請求項 33】 如請求項 32 之化合物，其中環 A 為雙環雜芳基。

【請求項 34】 如請求項 33 之化合物，其中環 A 為：



【請求項 35】 如請求項 1 至 31 中任一項之化合物，其中環 B 為 6 員環。

【請求項 36】 如請求項 35 之化合物，其中環 B 為苯基。

【請求項 37】 如請求項 36 之化合物，其中環 B 為未經取代之苯基。

【請求項 38】 如請求項 36 之化合物，其中環 B 為經鹵素取代之苯基。

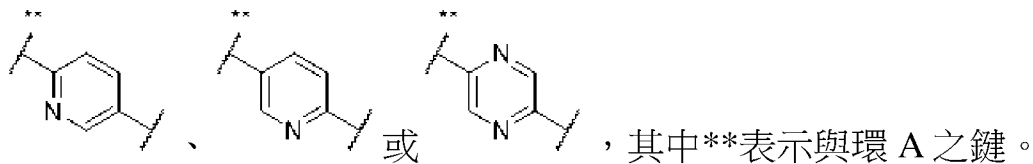
【請求項 39】 如請求項 37 或 38 之化合物，其中環 B 為：



【請求項 40】 如請求項 35 之化合物，其中環 B 為 6 員雜芳基。

【請求項 41】 如請求項 40 之化合物，其中環 B 為吡啶基或吡嗪基。

【請求項 42】 如請求項 41 之化合物，其中環 B 為：



【請求項 43】 如請求項 1 至 31 中任一項之化合物，其中環 B 為橋聯雙環環烷基。

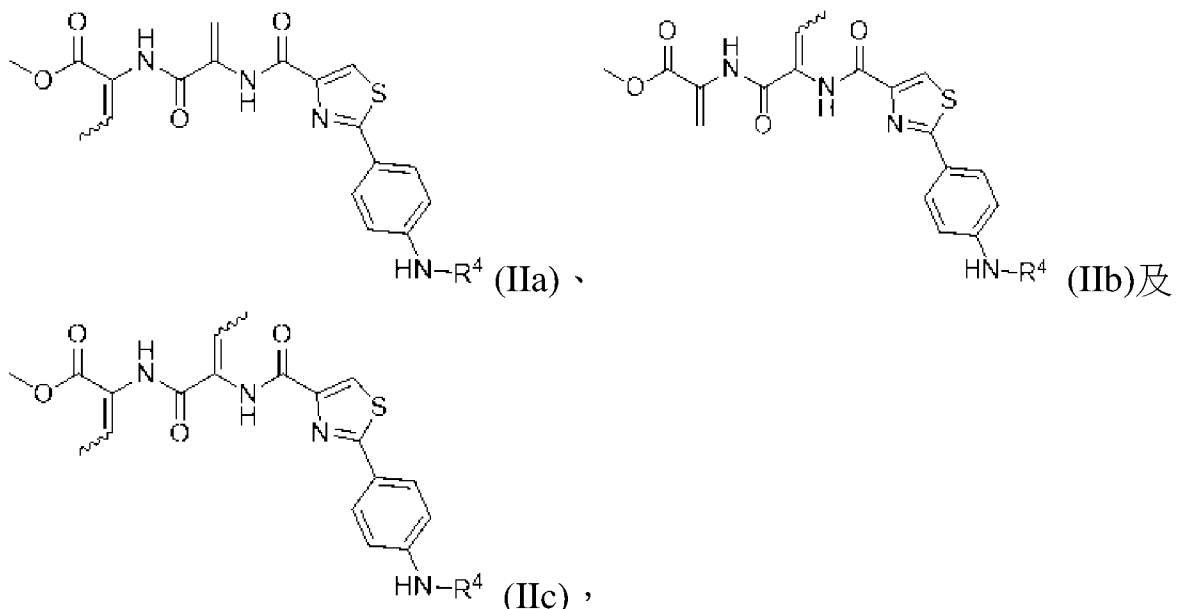
【請求項 44】 如請求項 43 之化合物，其中環 A 為雙環[2.2.2]辛基或雙環[1.1.1]戊基。

【請求項 45】 如請求項 44 之化合物，其中環 B 為：




【請求項 46】 如請求項 1 至 45 中任一項之化合物，其中  $R^4$  為氫、保護基或  $-C(O)-CH_3$ 。

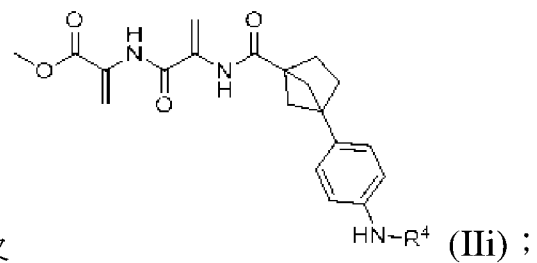
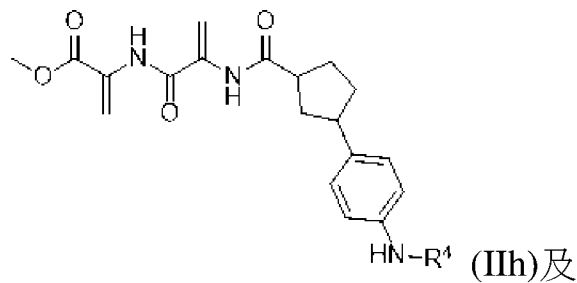
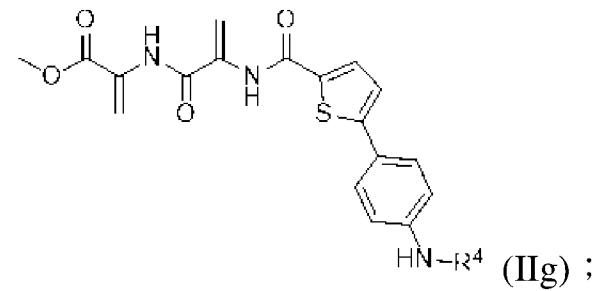
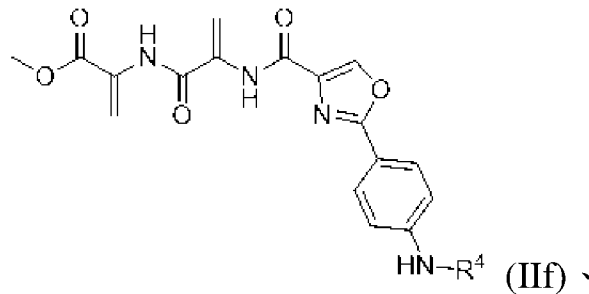
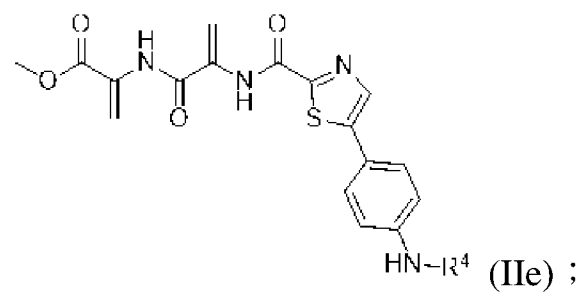
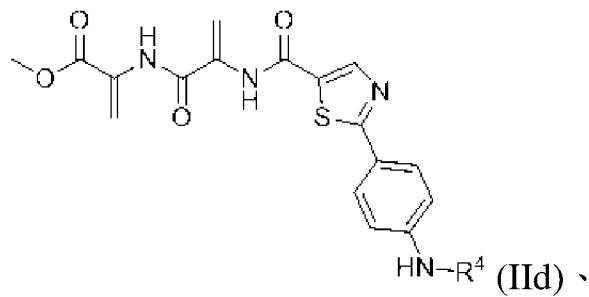
【請求項 47】 如請求項 1 之化合物，該化合物係選自：



其中  $R^4$  為氫、保護基或  $-C(O)-CH_3$ ；且

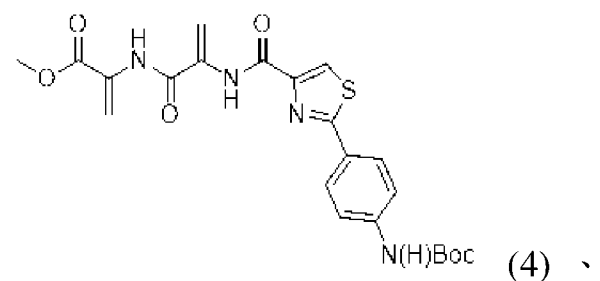
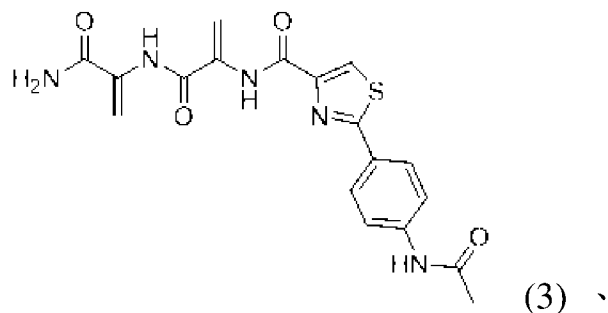
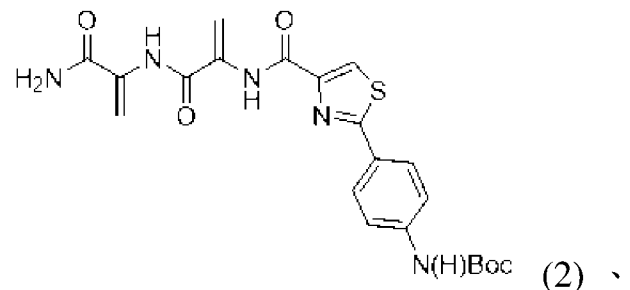
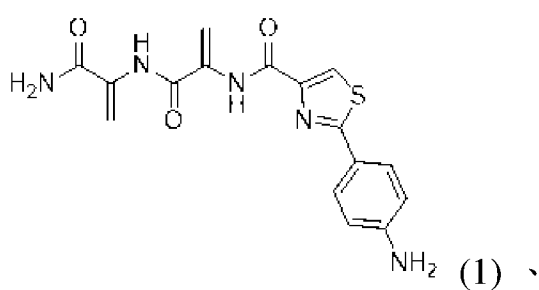
其中繪製為「」之鍵表示所連接之烯烴的可能立體化學，*E* 或 *Z*。

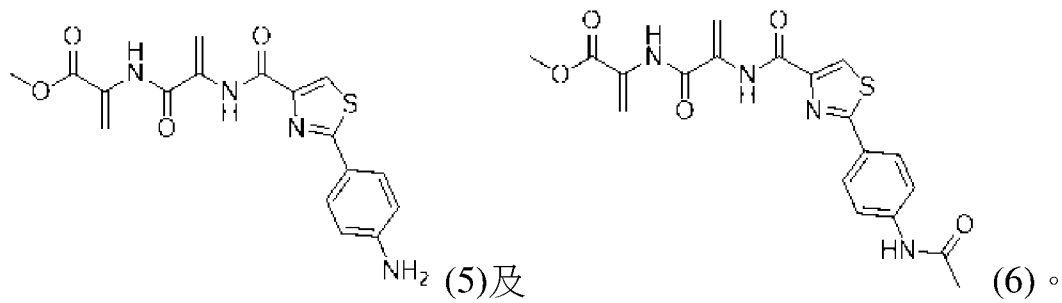
【請求項 48】 如請求項 1 之化合物，該化合物係選自：



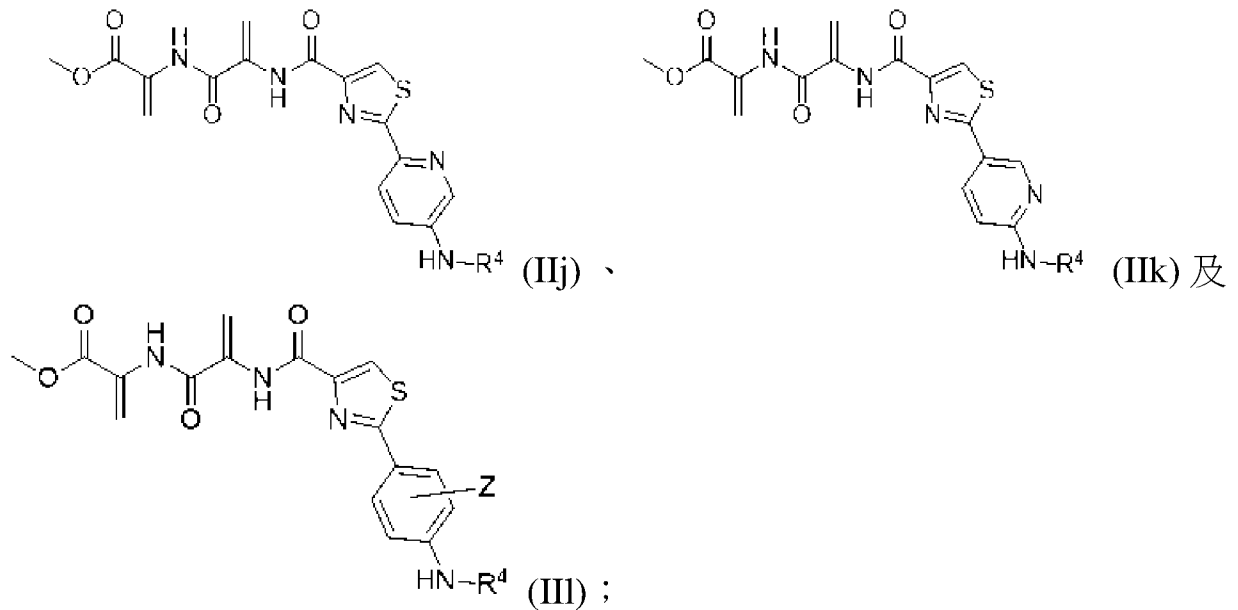
其中 R<sup>4</sup> 為氫、保護基或-C(O)-CH<sub>3</sub>。

【請求項 49】 如請求項 1 之化合物，該化合物係選自：





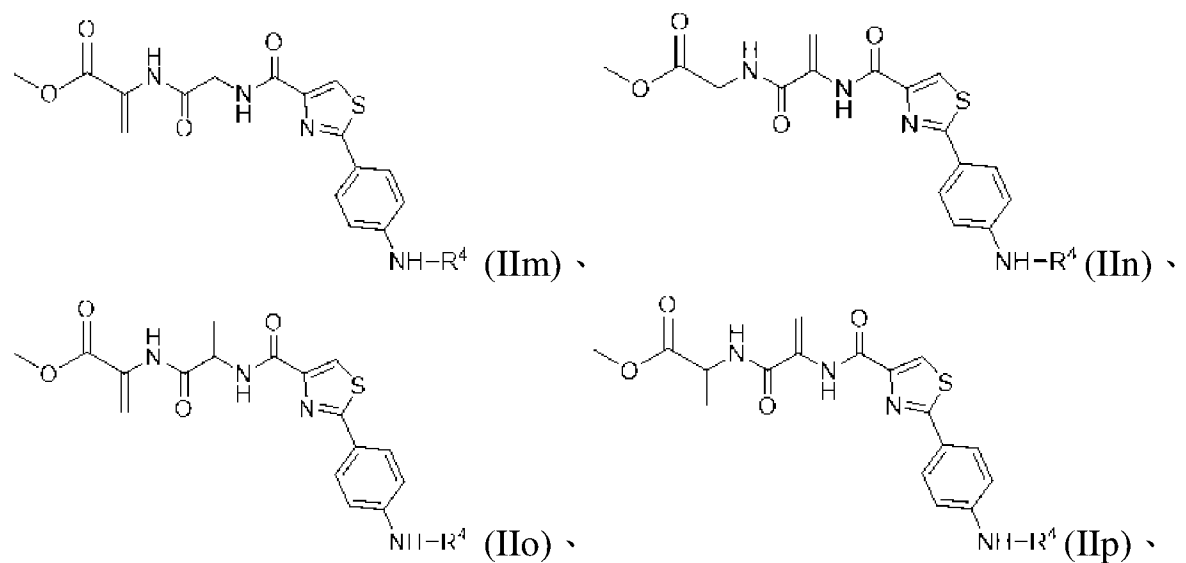
【請求項 50】 如請求項 1 之化合物，該化合物係選自：

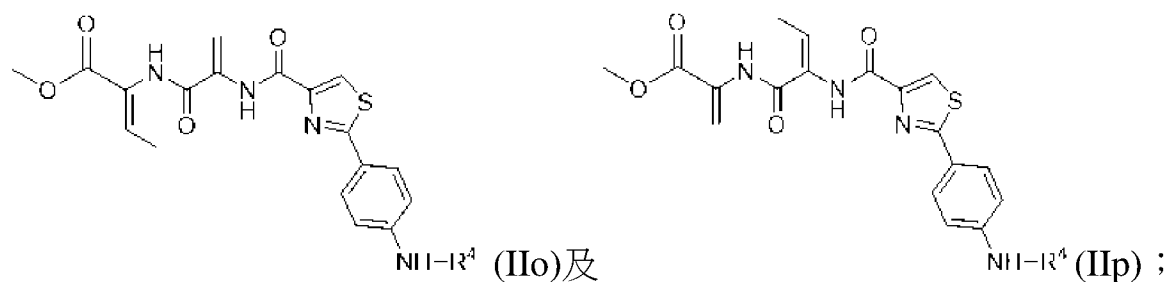


其中  $R^4$  為氫、保護基或  $-C(O)-CH_3$ ；

且其中  $Z$  係選自氟、氯、溴及碘。

【請求項 51】 如請求項 1 之化合物，該化合物係選自：





其中 R<sup>4</sup> 為氫、保護基或 -C(O)-CH<sub>3</sub>。

【請求項 52】 如請求項 51 之化合物，其中該保護基為 Boc。

【請求項 53】 如請求項 1 至 45 中任一項之化合物，其中 R<sup>4</sup> 為 -L'。

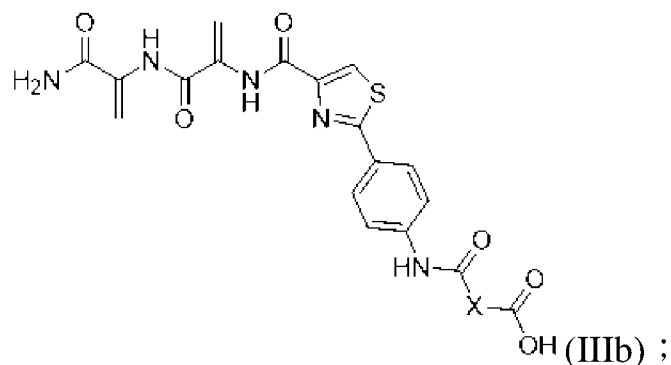
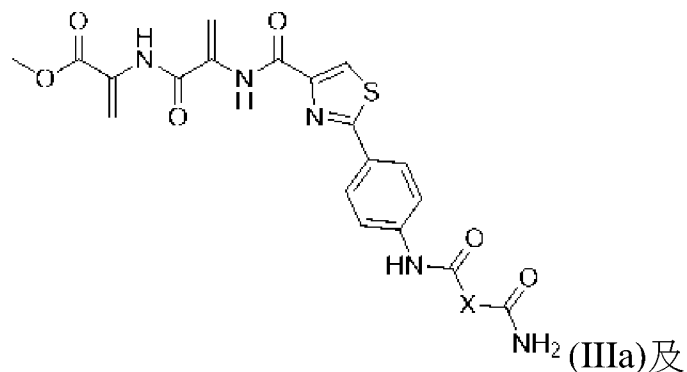
【請求項 54】 如請求項 53 之化合物，其中：

L' 為 -C(O)-X-C(O)OH 或 -C(O)-X-C(O)NH<sub>2</sub>；

X 為 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-；且

n 為 2、3、4 或 5。

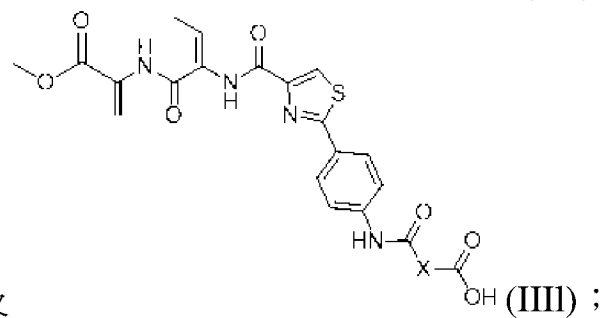
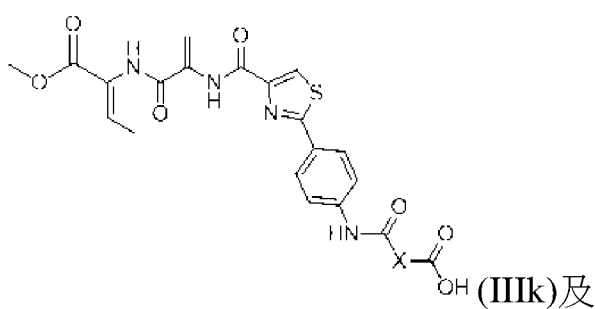
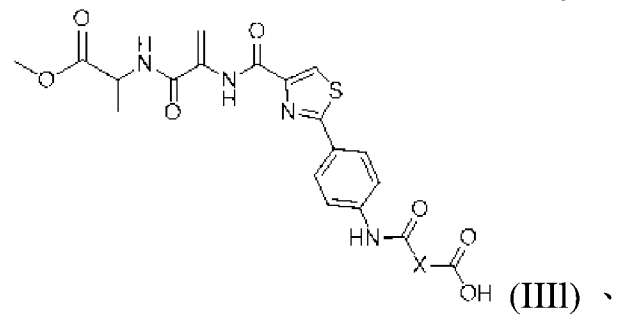
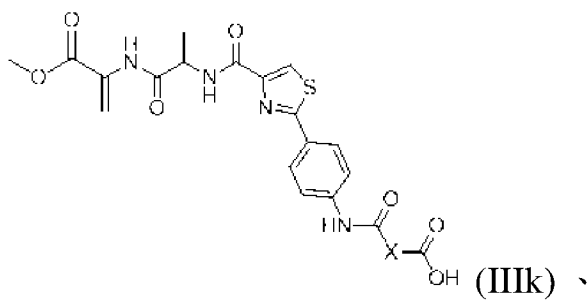
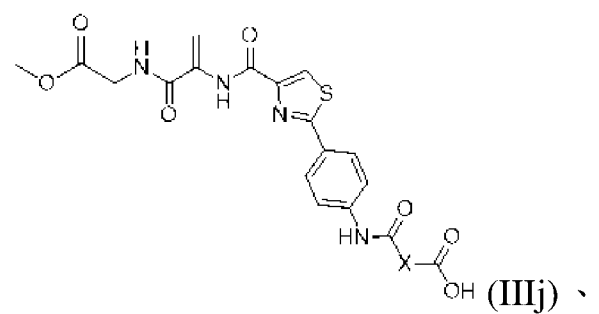
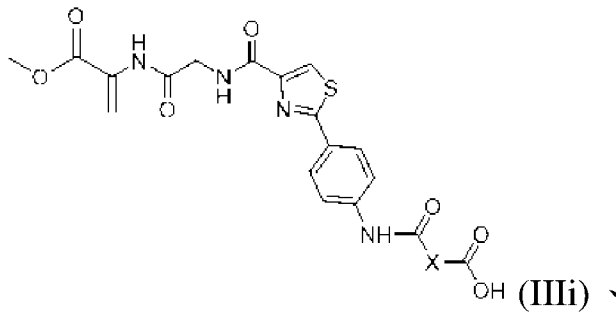
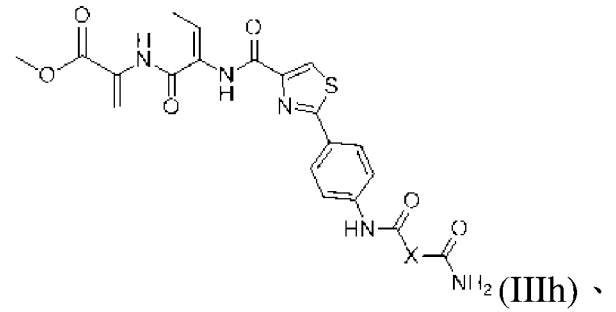
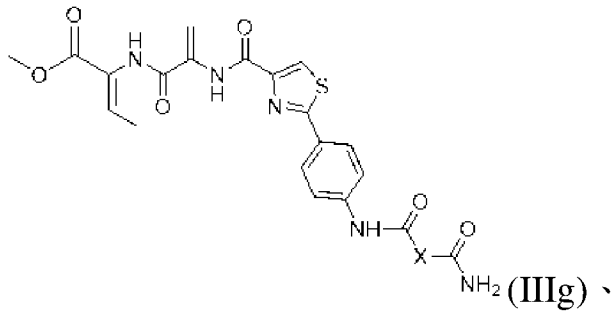
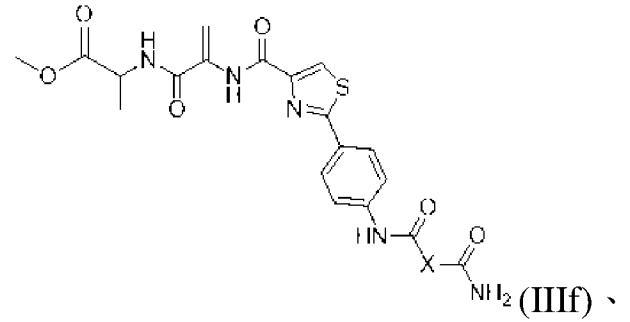
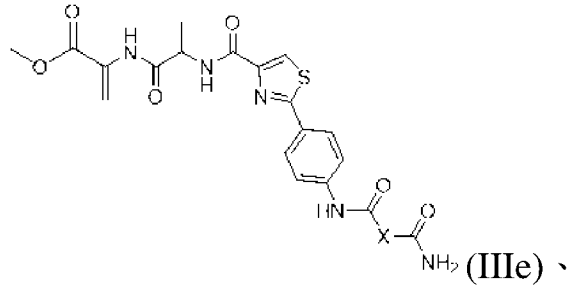
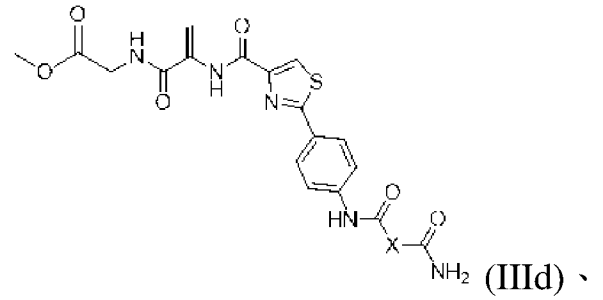
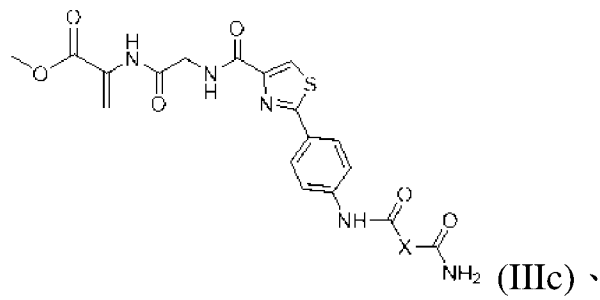
【請求項 55】 如請求項 54 之化合物，該化合物係選自：



其中 X 為 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-；且

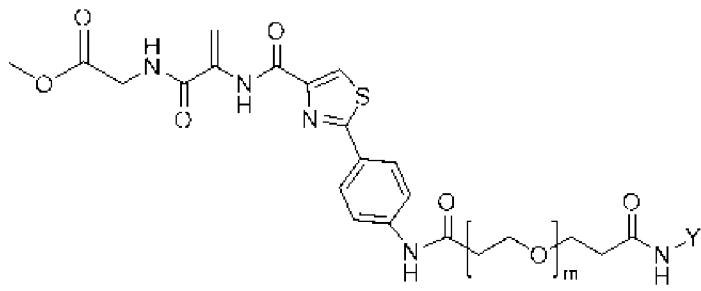
n 為 2、3、4 或 5。

【請求項 56】 如請求項 54 之化合物，該化合物係選自：

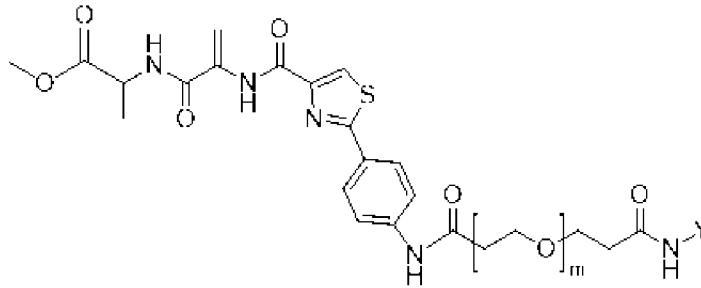




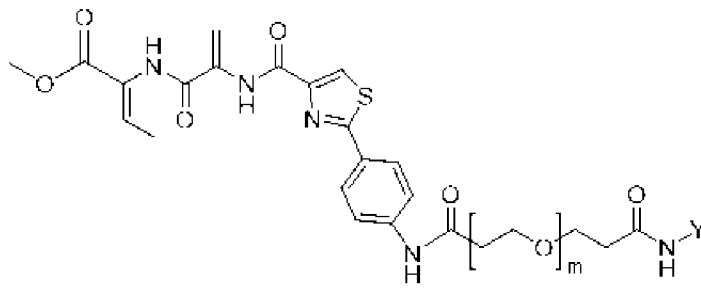




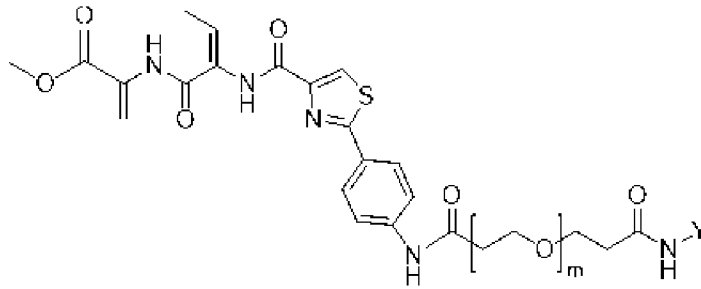
(IVg)



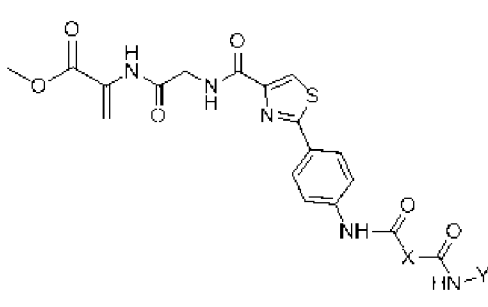
(IVh)



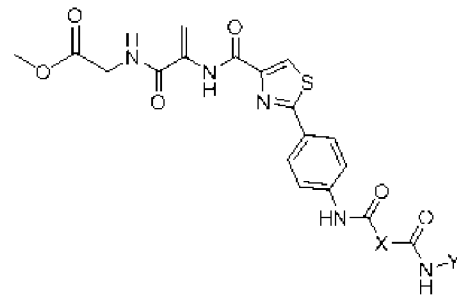
(IVi)



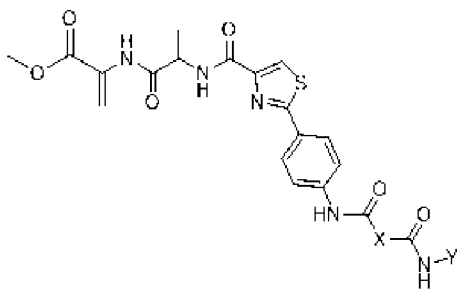
(IVj)



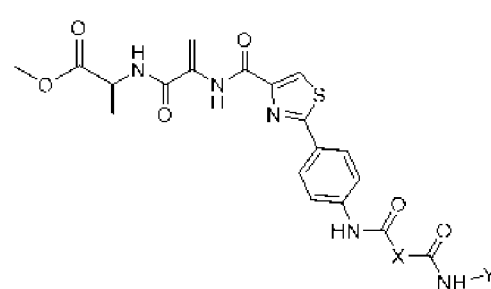
(IVk)



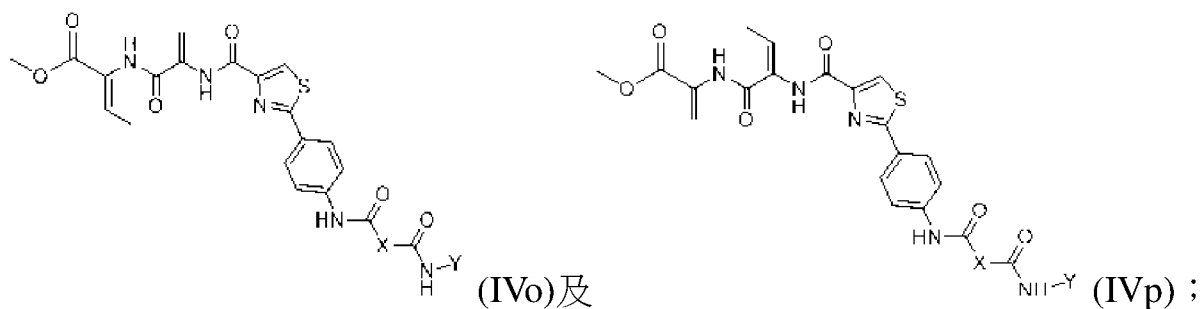
(IVl)



(IVm)



(IVn)



其中 X 為 $-(CH_2)_n-$  ;

m 為 2、3、4、5 或 6 ; 且

n 為 2、3、4 或 5 。

【請求項 66】 如請求項 53 之化合物，其中 L' 包含炔基或疊氮基。

【請求項 67】 如請求項 66 之化合物，其中

$R^4$  為 $-C(O)-X'-C\equiv CH$  或 $-C(O)-X'-N_3$  ;

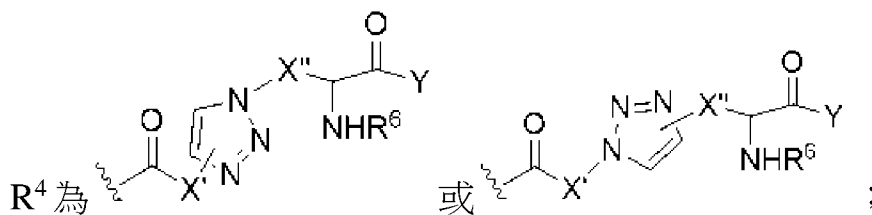
$X'$  為 $-(CH_2)_n-$  ; 且

n 為 2、3、4 或 5 。

【請求項 68】 如請求項 57 之化合物，其中 L 包含雜芳基。

【請求項 69】 如請求項 68 之化合物，其中 L 包含三唑基。

【請求項 70】 如請求項 69 之化合物，其中



$R^6$  為 $-H$  或 $-C(O)CH_3$  ;

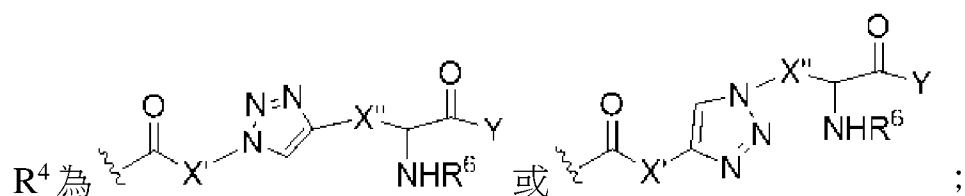
$X'$  為 $-(CH_2)_n-$  ;

$X''$  為 $-(CH_2)_o-$  ;

n 為 2、3、4 或 5 ; 且

o 為 2、3、4 或 5 。

【請求項 71】 如請求項 70 之化合物，其中



R<sup>6</sup> 為 -H 或 -C(O)CH<sub>3</sub> ;

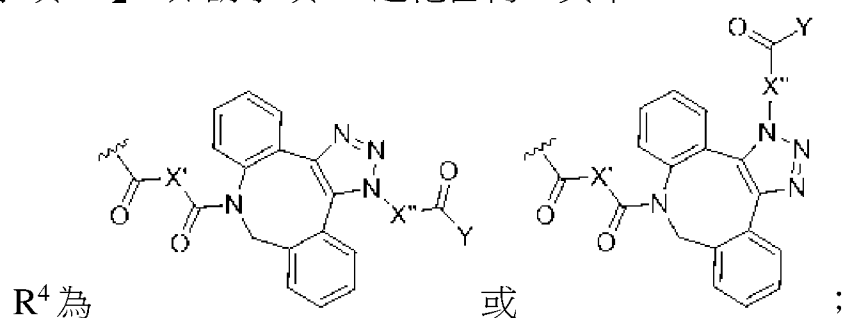
X' 為 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- ;

X'' 為 -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>- ;

n 為 2、3、4 或 5 ; 且

o 為 2、3、4 或 5 。

【請求項 72】 如請求項 69 之化合物，其中



X' 為 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- ;

X'' 為 -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>- ;

n 為 2、3、4 或 5 ; 且

o 為 2、3、4 或 5 。

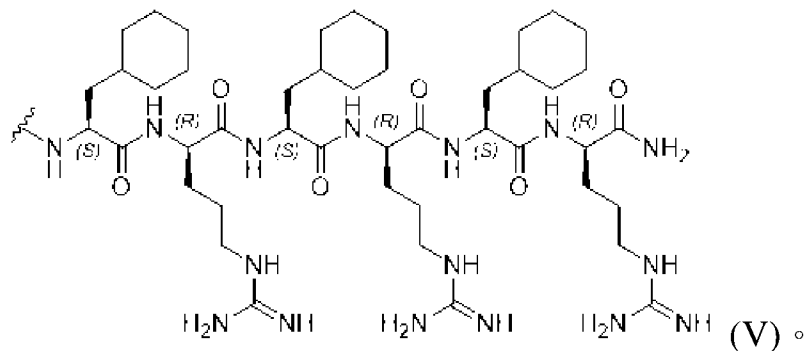
【請求項 73】 如請求項 57 至 72 中任一項之化合物，其中：

Y 為小藥鹼陽離子、羅丹明陽離子、吡啶鎊陽離子、吡啶鎊陽離子、四氫鎊陽離子、花青衍生物、鎊鎊陽離子、雙氫鎊陽離子、三苯基鎊陽離子、三乙基鎊陽離子、三苯胺、四苯基乙烯部分、芳基鎊陽離子、SS 肽、粒線體穿透肽(MPP)、粒線體靶向序列(MTS)肽、半短桿菌肽 S-連接之硝基氧、地喹氯鎊(Dequalinium, DQA)陽離子、非定域親脂性陽離子、F16 (碘化(E)-4-(1H-吡啶-3-基乙烯基)-N-甲基吡啶鎊)、(L-環己基丙胺酸-D-精胺酸)<sub>3</sub>、

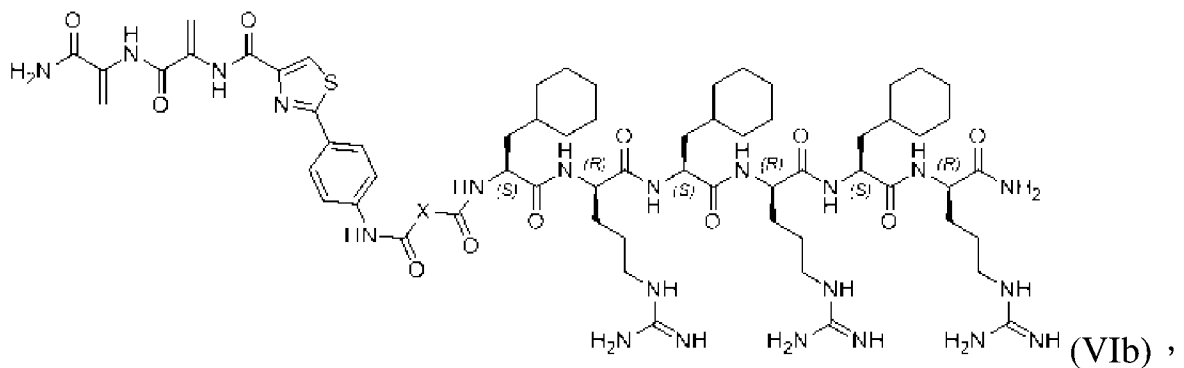
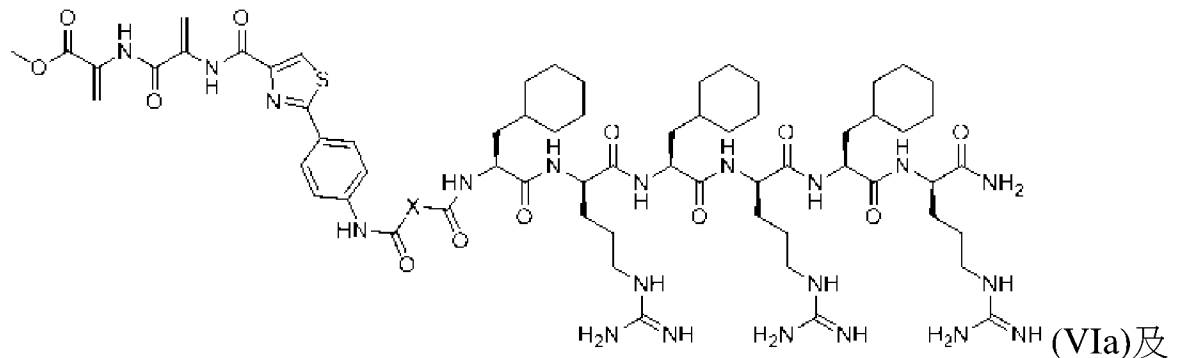
粒線體靶向奈米載體、DDDK 肽、甘草次酸、 $\alpha$ -生育酚丁二酸酯( $\alpha$ -TOS)、  
 氧化石墨烯奈米載體、PEG-促凋亡肽 (KLAKLAK)<sub>2</sub>、  
 Dmt-D-Arg-Phe-Lys-NH<sub>2</sub> 肽、丙酮醛、N-壬基吡啶橙、喹啉、苯乙烯基螢光  
 團或 15d-PGJ<sub>2</sub>。

【請求項 74】 如請求項 73 之化合物，其中 Y 為粒線體穿透肽(MPP)。

【請求項 75】 如請求項 73 之化合物，其中 Y 具有結構式(V)：



【請求項 76】 如請求項 1 之化合物，該化合物係選自：



或其醫藥學上可接受之鹽；

其中 X 為[-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-]或[-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-]；

n 為 3、4 或 5；且

m 為 2、3、4、5 或 6。

【請求項 77】 一種醫藥學上可接受之組合物，該組合物包含如請求項 1 至 76 中任一項之化合物；及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項 78】 如請求項 77 之組合物，該組合物經調配用於經口或非經腸遞送。

【請求項 79】 一種包含如請求項 1 至 76 中任一項之化合物的組合物，

其中該化合物包含於奈米粒子、脂質體或膠束內，其中該奈米粒子、該脂質體或該膠束結合至粒線體靶向部分。

【請求項 80】 一種包含式(IA)化合物之組合物，其中  $R^4$  為氫、保護基或  $-C(O)-CH_3$ ，

其中該化合物包含於奈米粒子、脂質體或膠束內，其中該奈米粒子、該脂質體或該膠束結合至粒線體靶向部分。

【請求項 81】 一種包含式(IB)化合物之組合物，其中  $R^4$  為氫、保護基或  $-C(O)-CH_3$ ，

其中該化合物包含於奈米粒子、脂質體或膠束內，其中該奈米粒子、該脂質體或該膠束結合至粒線體靶向部分。

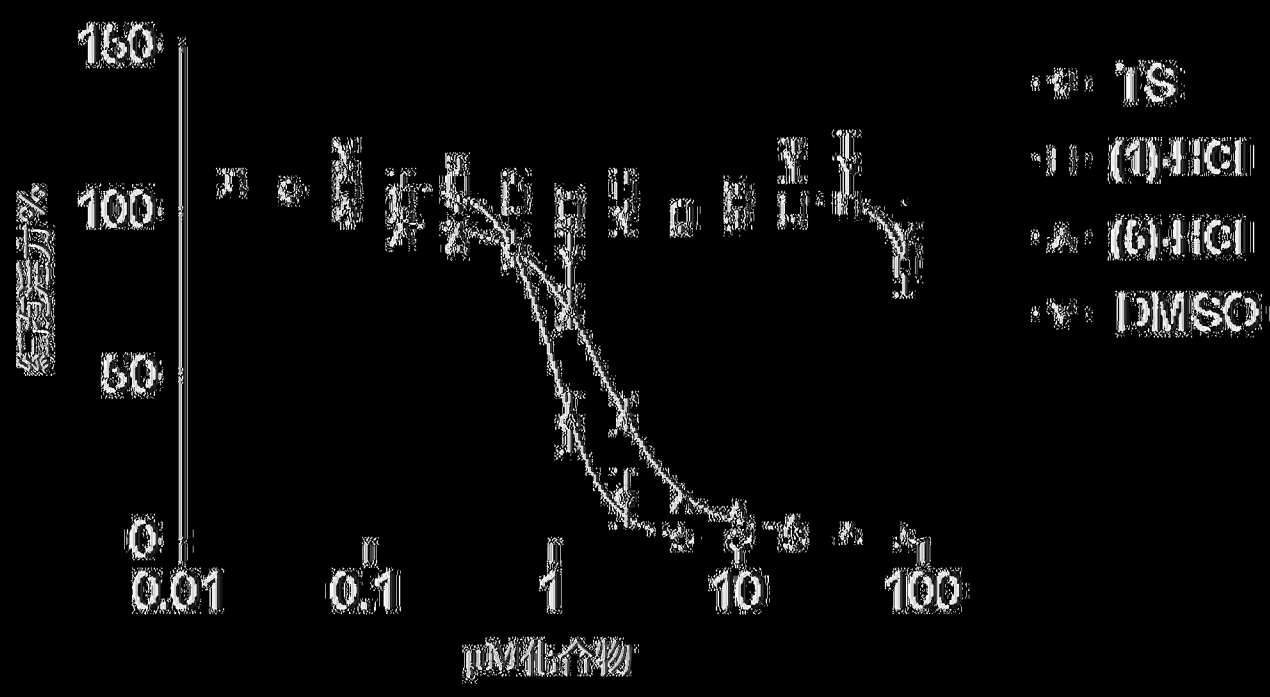
【請求項 82】 如請求項 79 至 81 中任一項之組合物，其中該奈米粒子、該脂質體或該膠束係選自聚(乙二醇)、聚( $\epsilon$ -己內酯)、多醣、聚[(2-羥丙基)-甲基丙烯酸]、聚(乳酸-共-乙醇酸)及前述各者之任何組合。

【請求項 83】 一種治療癌症(例如，實體瘤或血液癌)之方法，該方法包括向有需要之個體投與治療有效量之如請求項 1 至 76 中任一項之化合物或如請求項 77 至 82 中任一項之組合物。

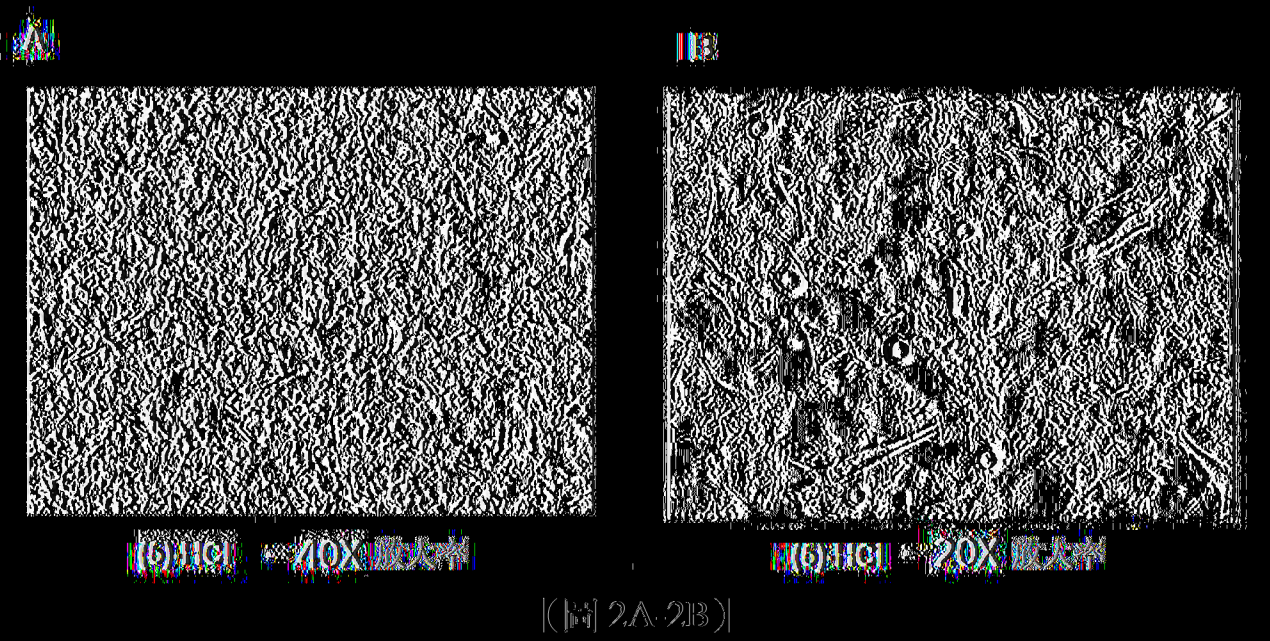
【請求項 84】 如請求項 83 之方法，其中該癌症(實體瘤或血液癌)係選自肺癌、乳癌、前列腺癌、黑色素瘤、食道癌、白血病、子宮頸癌、肝癌、結腸癌、胃癌、結腸直腸癌、神經膠質母細胞瘤、頭頸癌、胰臟癌、間皮瘤及卵巢癌。

【請求項 85】 如請求項 84 之方法，其中該癌症係選自間皮瘤、肺癌、卵巢癌及乳癌。

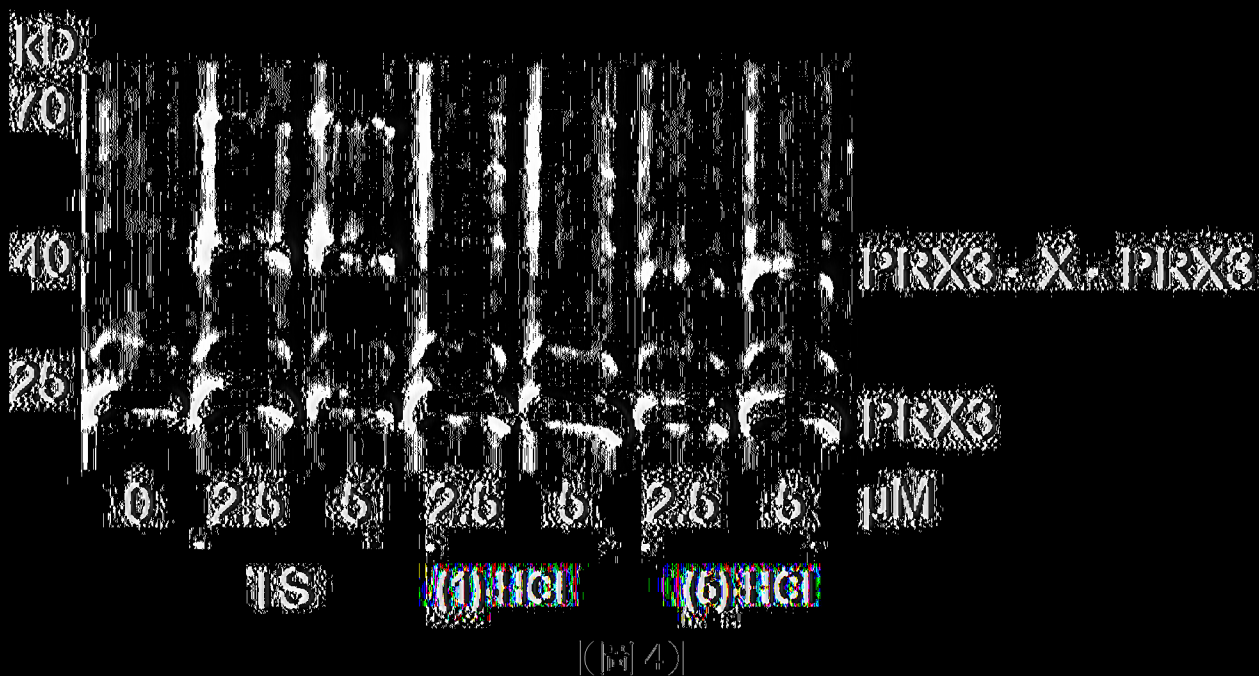
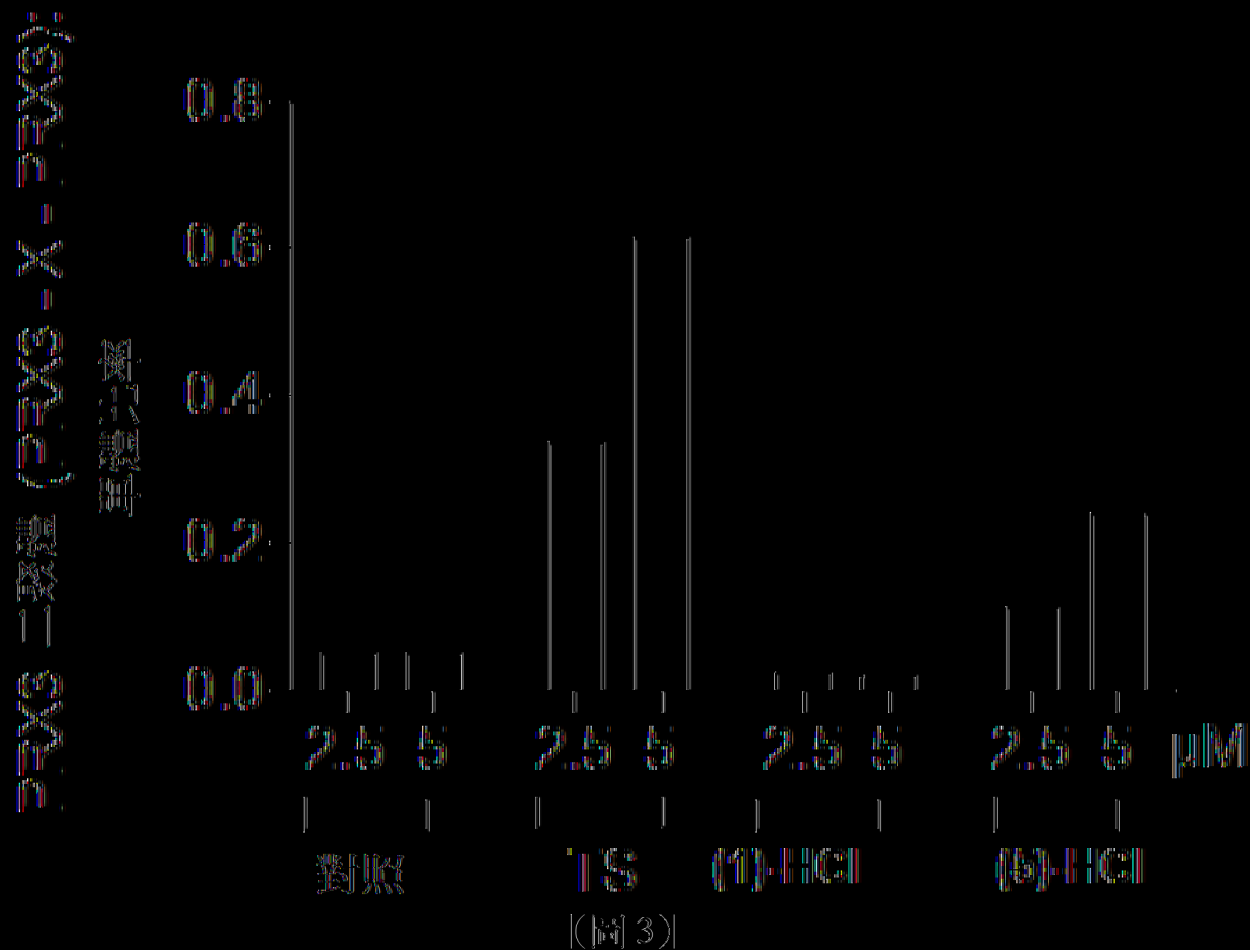
(發明圖式)



(圖 1)



(圖 2A, 2B)



化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	交聯細胞中 之PRX3 (y/n)	PRX3 條帶(y/n)	細胞活力解釋	在80 $\mu$ M下添加1 $\times$ 細胞 培養基時會沉澱嗎? (y/n)	何時自粉末變成 溶液?
1/1 變異 精物	D	n	y	在80 $\mu$ M下對細胞幾乎 無影響	是	立即
5	A	y	y	在80及40 $\mu$ M下沉澱， 在24小時內殺死	是	立即
4	A	y	y	在80及40 $\mu$ M下沉澱， 在24小時內殺死	是	立即
1	B	n	y	無沉澱，在24小時內殺死	是	立即
2	C	n	y	在80 $\mu$ M下無細胞死亡， 無沉澱	是	立即
6	A	y	y	沉澱，在80 $\mu$ M下細胞 死亡，約5小時	是	立即
50	A	y	y	在80 $\mu$ M下在5小時處 細胞崩潰	是	立即
49	A	y	y	在80及40 $\mu$ M下沉澱 在5小時處細胞不受干擾 獲至24小時死亡 無沉澱	極少	立即

[(同) 5]

序號	名稱	單位	數量	備註	備註	備註
51	...	...	...	...	...	...
52	...	...	...	...	...	...
53	...	...	...	...	...	...
54	...	...	...	...	...	...
55	...	...	...	...	...	...
56	...	...	...	...	...	...
57	...	...	...	...	...	...

(圖 5)

化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	交聯細胞中 之PRX3 (y/n)	idPRX3 條帶(y/n)	細胞活力注釋	在80 $\mu$ M下添加至細胞 培養基時會沈澱嗎? (y/n)	何時自粉末變成 溶液?
58	C	NT	y	沈澱 難以見到細胞死亡	極少	立即
59	C	NT	n	在2小時內細胞死亡 無沈澱	否	立即
B	.....	NT	n	無細胞死亡	是	1-2分鐘
61	B	N	y	細胞死亡 沈澱	是	1-2分鐘
84	B	N	y	細胞死亡 沈澱	是	1-2分鐘
85	C	N	y	細胞死亡 沈澱	是	1-2分鐘
53	B	Y	y	在80 $\mu$ M下在24小時處 一些 細胞死亡，約一半細胞仍存活	是	立即
53/重複	B	Y	y	在80 $\mu$ M下在24小時處 一些 細胞死亡，約一半細胞仍存活	是	立即
55	C	Y	y	在80 $\mu$ M下在24小時處 一些 細胞死亡，約一半細胞仍存活	是	立即

[(圖 5)]

化合物	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	交聯細胞中 之PRRX3 (y/n)	PRRX3 條帶(y/n)	細胞活力指標	在80 $\mu$ M下添加至細胞 培養基時會沈澱嗎? (y/n)	何時自粉末變成 溶液?
52	A	Y	y	達到2.5至5 $\mu$ M在24小時內 細胞死亡 在80 $\mu$ M下無沈澱	是	立即
68	A	Y	y	達到10 $\mu$ M在24小時內細胞 死亡，在80 $\mu$ M下無沈澱	否	
69	C	NT	y	達到20 $\mu$ M在24小時內細胞 死亡，在80 $\mu$ M下無沈澱	否	1-2分鐘
70	B	Y	y	達到10 $\mu$ M在24小時內細胞 死亡，在80 $\mu$ M下無沈澱	否	
70重複	B	N	y	達到10至5 $\mu$ M在24小時內 細胞死亡，在80 $\mu$ M下無沈澱	否	1-2分鐘
70/ 71變異體物	C	NT	y	在80 $\mu$ M下死亡，添加藥物後 4小時可見	否	
71	A	Y	y	在80 $\mu$ M下在4小時處細胞 死亡，達到5 $\mu$ M在24小時內 細胞死亡，直至10 $\mu$ M沈澱， 小晶體	否	
71重複	A	Y	y	在80 $\mu$ M下在4小時處細胞 死亡，達到5 $\mu$ M在24小時內 細胞死亡，直至10 $\mu$ M沈澱， 小晶體	否	

(圖 5)

化合物	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	交聯細胞中 之PRX3 (y/n)	PRX3 條帶(y/n)	細胞活力注釋	在80 $\mu$ M下添加至細胞 培養基時會沈澱嗎? (y/n)	何時自粉末變成 溶液?
71/ 71雙異構物	C	NT	y	在80 $\mu$ M下死亡	否	
72	A	N	y	達到10 $\mu$ M在24小時內細胞 死亡，在80 $\mu$ M下沈澱	是	立即
16	A	N	Y	達到2.5 $\mu$ M在24小時內細胞 死亡，在80 $\mu$ M下沈澱， 在40 $\mu$ M下極少	是	立即
63	B	NT	y	達到20 $\mu$ M在24小時內細胞 死亡	是	1-2分鐘
63重複	B	N	y	達到10 $\mu$ M在24小時內細胞 死亡	是	1-2分鐘
75	A	y	y	達到5 $\mu$ M在24小時內細胞 死亡，在80 $\mu$ M下無沈澱	是	立即
76	A	y	y	達到40 $\mu$ M在24小時內細胞 死亡，大多數死亡發生在 24至48小時內	是	立即
78	B	y	y	無細胞死亡	是	立即
77	A	y	y	達到10 $\mu$ M在24小時內細胞 死亡，在80 $\mu$ M下沈澱	是	立即
79	B	y	y	達到40 $\mu$ M在24小時內細胞 死亡，無沈澱	是	立即
79重複	B	y	y	達到40 $\mu$ M在24小時內細胞 死亡	是	立即

[(圖) 5]

化合物	CC(=O)O	羧基	羧基	羧基	羧基	羧基
80	01	Y	Y	羧基	羧基	羧基
87	Y	Y	Y	羧基	羧基	羧基
92	01	NY	NY	羧基	羧基	羧基

(10) 5