

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96118422

※申請日期：96.5.23

※IPC 分類：C07D; A61K

C07K 5/04
A61K 38/09
A61K 31/454

一、發明名稱：(中文/英文)

作為通道活化蛋白酶抑制劑之化合物及組合物

COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AS CHANNEL ACTIVATING
PROTEASE INHIBITORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商艾姆公司

IRM LLC

代表人：(中文/英文)

1. 彼得 R 羅斯

ROTH, PETER R.

2. 喬治 凡 史派雀

VON SPRECHER, GEORG

住居所或營業所地址：(中文/英文)

百慕達群島漢彌頓市卓特路胡斯12號何姆大廈

HURST HOLME, 12 TROTT ROAD, HAMILTON, BERMUDA, HM 11

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 大衛 C 托利
TULLY, DAVID C.
2. 雅那伯 K 夏特吉
CHATTERJEE, ARNAB K.
3. 阿格尼斯 維多
VIDAL, AGNES
4. 漢克 麥可 詹姆士 派特拉西
PETRASSI, HANK MICHAEL JAMES
5. 王志偉
WANG, ZHIWEI
6. 拜得利 伯薩拉亞
BURSULAYA, BADRY
7. 葛蘭 史波拉格
SPRAGGON, GLEN

國 籍：(中文/英文)

- | | |
|------------|--------|
| 1. 美國 | U.S.A. |
| 2. 美國 | U.S.A. |
| 3. 法國 | FRANCE |
| 4. 美國 | U.S.A. |
| 5. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 6. 俄羅斯 | RUSSIA |
| 7. 英國 | U.K. |

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年05月23日；60/802,983

2. 美國；2006年11月22日；60/860,604

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明一般係關於通道活化蛋白酶(CAP)抑制劑。

【先前技術】

前列腺絲胺酸蛋白酶(Prostasin)為存在於各種哺乳動物組織中之胰蛋白酶樣絲胺酸蛋白酶。其為一種於細胞之胞外膜上表現之膜固著蛋白酶，但亦可分泌至體液中，諸如精液、尿液及氣管表面液體。前列腺絲胺酸蛋白酶(PRSS8)與蛋白酶(諸如上皮膜型絲胺酸蛋白酶(matriptase)、CAP2、CAP3、胰蛋白酶、PRSS22、TMPRSS11、組織蛋白酶A及嗜中性白血球彈性蛋白酶)一起可刺激胺氯吡脒敏感之上皮鈉通道(ENaC)活性。抑制此等酶可誘發上皮離子轉運之改變且因此使橫穿上皮膜之流體內穩定改變。舉例而言，認為腎中之CAP抑制促進利尿，而氣管中之CAP抑制促進清除肺中黏液及痰液。因此腎中之CAP抑制可治療性地用以治療高血壓。氣管中之CAP抑制防止呼吸道分泌停滯，呼吸道分泌停滯傾向於使患者易患繼發性細菌感染。

【發明內容】

本發明提供化合物、醫藥組合物及使用該等化合物以調節通道活化蛋白酶(CAP)之方法。舉例而言，本發明之化合物及組合物可用於調節前列腺絲胺酸蛋白酶、PRSS22、TMPRSS11(例如TMPRSS11B、TMPRSS11E)、TMPRSS2、TMPRSS3、TMPRSS4(MTSP-2)、上皮膜型絲

Y 為 SO_2R^3 、 $-(\text{CO})-\text{NR}-\text{R}^3$ 、 $-(\text{CO})-\text{O}-\text{R}^3$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 或 C_{1-6}

烷基；

R^3 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CR_2)_1-C_{3-7}$ 環烷基或 $-(CR_2)_1-R^8$ ；

R^4 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-CR^{10}=CR^{10}-R^8$ 、 $-CR[(CR_2)_1-R^8]_2$ 、 C_{2-6} 炔基、 $-O-(CR_2)_1-R^9$ 、 NR^6R^7 、 $—CR=C \begin{smallmatrix} \curvearrowright \\ E \end{smallmatrix}$ ，或視情況經取代之 5-7 員碳環，雜環，芳基或雜芳基；或 R^4 與 Y 一起形成視情況經取代之 5-12 員非芳族雜環；

R^5 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 OR^9 或 R^9 ；

R^6 及 R^7 獨立為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 $-(CR_2)_1-R^8$ ；或 R^6 及 R^7 與 N 一起可形成視情況經取代之 5-7 員單環或稠合雜環；

X、 R^8 及 R^9 獨立為視情況經取代之 5-7 員碳環、雜環、芳基或雜芳基；或 R^9 可為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^{10} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

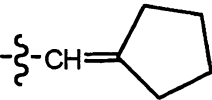
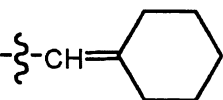
各 R 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中碳可視情況經 NR、O 或 S 取代或置換；

i 為 0-1；

k、l 及 m 獨立為 0-6；

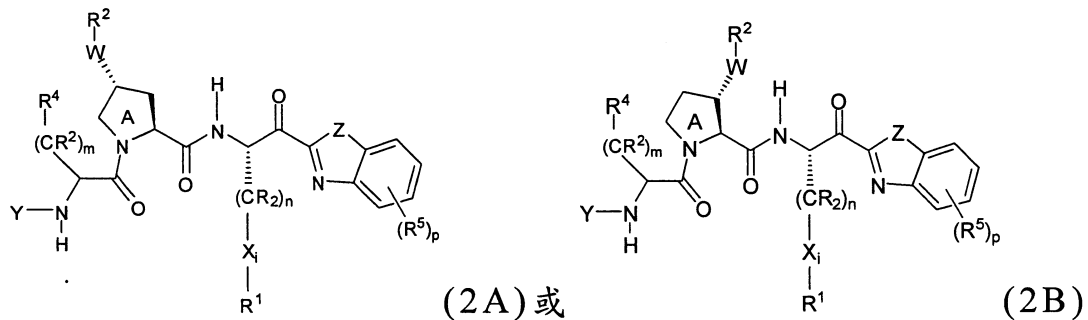
n 為 1-6；且

p 為 0-3。

在式(1)化合物中， R^2 可為視情況經取代之苯基、噻吩基、 C_{5-7} 環烷基(例如環己基或環戊基)、呋喃基、哌啶基、亞甲基環己基、 $-\zeta-CH=$ 、 $-\zeta-CH=$  或

$-\zeta-\text{CH}=\text{C}_6\text{H}_9\text{NH}$ 。舉例而言， R^2 取代基可視情況經鹵基、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{R}^9$ 取代。

在一實施例中，本發明提供式(2A)或(2B)化合物：



其中 Z 為 O 或 S；

R^1 為 NH_2 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ 或 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ ；

W 為 $-\text{O}(\text{CH}_2)_k-$ 或 $-\text{S}(\text{O})(\text{CH}_2)_k-$ ；

R^2 為視情況經取代之苯基，或 W- R^2 一起形成 C_{1-6} 烷基或視情況經取代之苯基；

Y 為 SO_2R^3 或 $-(\text{CO})-\text{O}-\text{R}^3$ ；

R^3 為 C_{1-6} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_1$ -環丙基或 $-(\text{CR}_2)_1-\text{R}^8$ ，其中 R^8 為視情況經取代之苯基；

R^4 為視情況經取代之苯基、哌啶基、 C_{5-7} 環烷基、環己醇、咪唑基、噻吩基、 $-\zeta-\text{CH}=\text{C}_5\text{H}_9$ 、 $-\zeta-\text{CH}=\text{C}_6\text{H}_9$ 或 $-\zeta-\text{CH}=\text{C}_6\text{H}_9\text{NH}$ ；

i 及 p 為 0；

k 為 1；

l 為 0-1；且

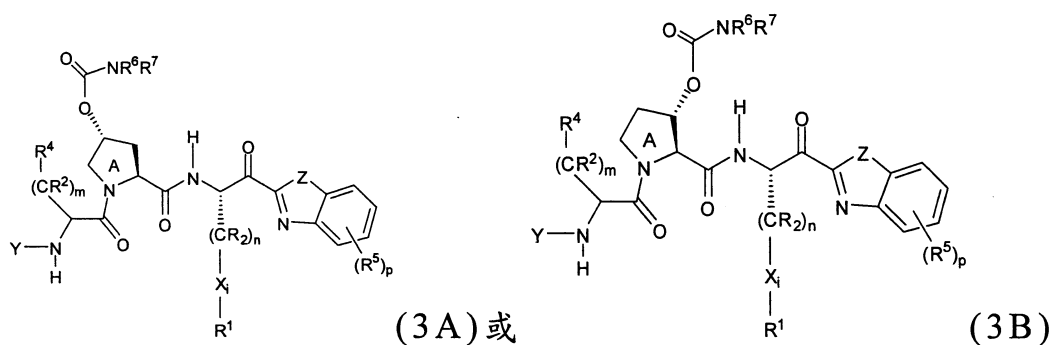
m及n獨立為1-4。

在一些實例中，化合物為式(2A)或(2B)且 R^4 為哌啶基。
在其他實施中，Z為O。

在式(2A)或(2B)化合物中，其中 R^2 為苯基或W- R^2 一起形成苯基，各苯基可視情況經鹵基取代。

在式(1)、(2A)及(2B)化合物中，W可為 $-O(CR_2)_k-$ 、 $-S(CR_2)_k-$ 、 $-S(O)(CR_2)_k-$ 、 $-SO_2(CR_2)_k-$ 或 $-OC(O)(CR_2)_k-$ ；且k為1。

在另一實施例中，本發明提供式(3A)或(3B)化合物：



其中 R^6 及 R^7 獨立為H、 C_{1-6} 烷基或 $-(CR_2)_1-R^8$ ；或 R^6 及 R^7 與N一起形成視情況經取代之吡咯啶基、哌啶基、N-嗎啉基、哌嗪基或二氮雜環庚烷基；

R^8 為視情況經取代之苯基、呋喃基、四氫呋喃基、哌啶基或噻吩基；且

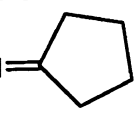
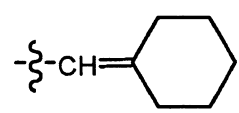
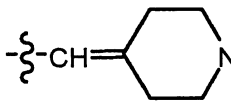
i及p為0。

在一些式(3A)或(3B)化合物中，各自視情況經取代之取代基可經下列基團取代： NR^9_2 、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 $-(CR_2)_1-COR^9$ 、 $-(CR_2)_1-R^9$ 、 $-(CR_2)_1-SO_2R^9$ 或 $NRSO_2R^9$ ，其中 R^9 為

H、C₁₋₆烷基或視情況經取代之碳環、雜環、芳基或雜芳基。舉例而言，R⁹可為苯基、呋喃基、四氫呋喃基或噻吩基，其各自可視情況經上述取代基取代。

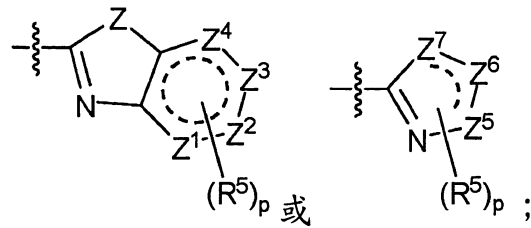
在本發明化合物中，R¹可為-(CH₂)₁-NH₂、-(CH₂)₁-NHC(=NH)-NH₂或-(CH₂)₁-C(=NH)-NH₂NH₂，其中各1為0-1；或R¹為哌啶基。在一些實例中，(CR₂)中之各R基為H。

在本發明化合物中，Y可為SO₂R³、-(CO)-NH-R³或-(CO)-O-R³；R³為C₁₋₆烷基、-(CR₂)₁-C₃₋₇環烷基(例如環戊基、環己基且特別是環丙基，其各自可為視情況取代的)或-(CR₂)₁-R⁸，其中R⁸為視情況經取代之苯基。R³及R⁸之可選之取代基包括(但不限於)鹵基、CF₃、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或O-(CH₂)₀₋₄-R⁹。

在本發明化合物中，R⁴可為H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、-NH₂或視情況經取代之苯基、苯氧基、哌啶基、環己基、環己醇、咪唑基、噻吩基、、或；或R⁴與Y一起形成視情況經取代之吡咯啉

基、吡咯啉酮基、四氫異喹啉基或四氫茶基。各視情況經取代之取代基可經鹵基、CF₃、OCF₃、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、R⁸、O-(CH₂)₀₋₄-R⁹或CO₂R⁹取代，其中R⁹可為H、C₁₋₆烷基或苯基。

在本發明化合物中，-J-(R⁵)_p一起可為



其中 Z 為 O 或 S；

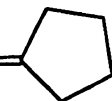
當連接至 R^5 時， Z^1 、 Z^2 、 Z^3 或 Z^4 獨立為 N、CH 或 C；

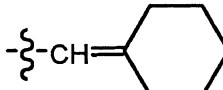
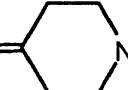
當連接至 R^5 時， Z^5 、 Z^6 或 Z^7 獨立為 N、O、S、CH 或 C；

p 為 0-1；且

R^5 為鹵基或 C_{1-6} 烷基。

在本發明化合物中，J 可為苯并噻唑基、苯并噁唑基、噻唑基或噁二唑基。在特定實例中，J 為苯并噻唑基或苯并噁唑基。

在本發明化合物(其中 R^8 為取代基)中， R^8 可為視情況經取代之苯基、 C_{5-7} 環烷基(例如環戊基或環己基)、哌啶基、環己醇、咪唑基、噻吩基、呋喃基、 $-\zeta-CH=$ 

$-\zeta-CH=$  或 $-\zeta-CH=$  NH。

在本發明之化合物中，X 可為環己基、苯基或哌啶基，其各自視情況經 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵基或其組合取代。

在另一態樣中，本發明提供包含具有式(1)、(2A)、(2B)、(3A)或(3B)之化合物及其醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

本發明亦提供調節通道活化蛋白酶之方法，其包含對有此需要之系統或受檢者投與治療有效量之具有式(1)、

(2A)、(2B)、(3A)或(3B)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，藉此調節該通道活化蛋白酶。

在另一態樣中，本發明提供改善由通道活化蛋白酶介導之病症之方法，其包含對需要此治療之系統或受檢者投與有效量之具有式(1)、(2A)、(2B)、(3A)或(3B)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物以及視情況之第二治療劑，藉此治療該病症。可與本發明之化合物一起使用之第二治療劑之實例包括(但不限於)消炎劑、支氣管擴張劑、抗組胺劑、止咳劑、抗生素或DNase。

可使用本發明之化合物調節之通道活化蛋白酶的實例包括(但不限於)前列腺絲胺酸蛋白酶、PRSS22、TMPRSS11(例如TMPRSS11B、TMPRSS11E)、TMPRSS2、TMPRSS3、TMPRSS4(MTSP-2)、上皮膜型絲胺酸蛋白酶(MTSP-1)、CAP2、CAP3、胰蛋白酶、組織蛋白酶A或嗜中性白血球彈性蛋白酶。在特定實例中，本發明提供調節前列腺絲胺酸蛋白酶之方法，或治療由前列腺絲胺酸蛋白酶介導之病症之方法。

在使用本發明之化合物之以上方法中，可將具有式(1)、(2A)、(2B)、(3A)或(3B)之化合物投與包含細胞或組織之系統中。舉例而言，可以支氣管上皮細胞(其可為人類細胞)接觸具有式(1)、(2A)、(2B)、(3A)或(3B)之化合物。在其他實施例中，可將具有式(1)、(2A)、(2B)、(3A)或(3B)之化合物投與人類或動物受檢者。

在一實施例中，本發明提供用於改善與流體橫穿離子轉

運上皮之運動或呼吸組織中之黏液及痰液之積聚或其組合相關的病症之方法。舉例而言，該病症可為囊腫性纖維化、先天性纖毛運動異常、肺癌瘤、慢性支氣管炎、慢性阻塞性肺病、哮喘或呼吸道感染。

此外，本發明提供式(1)、(2A)、(2B)、(3A)或(3B)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物以及視情況之第二治療劑用於調節通道活化蛋白酶(例如抑制前列腺絲胺酸蛋白酶)之用途。本發明亦提供具有式(1)、(2A)、(2B)、(3A)或(3B)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物以及視情況之第二治療劑的化合物用於製造治療由通道活化蛋白酶介導之病症(例如前列腺絲胺酸蛋白酶介導之病症)之藥劑之用途。

定義

"烷基"係指一部分及作為其他基團(例如鹵基經取代之烷基及烷氧基)之結構元素，且可為直鏈或支鏈的。本文所使用之視情況經取代之烷基、烯基或炔基可視情況經鹵化(例如CF₃)，或可具有一或多個以雜原子(諸如NR、O或S)取代或置換之碳(例如-OCH₂CH₂O-、烷硫基、硫代烷氧基、烷基胺等)。

"芳基"係指含有碳原子之單環或稠合雙環芳環。舉例而言，芳基可為苯基或萘基。"伸芳基"意謂衍生自芳基之二價基。

本文所使用之"雜芳基"係如以上關於芳基所定義，其中環成員中之一或多者為雜原子。雜芳基之實例包括(但不

限於)吡啶基、吲哚基、吲唑基、喹喏啉基、喹啉基、苯并呋喃基、苯并哌喃基、苯并噻喃基、苯并[1,3]二氧雜戊環、咪唑基、苯并-咪唑基、嘧啶基、呋喃基、噁唑基、異噁唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噻吩基等。

本文所使用之"碳環"係指含有碳原子之飽和或部分不飽和單環、稠合雙環或橋接多環，其可視情況例如經=O取代。碳環之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、伸環丙基、環己酮等。

本文所使用之"雜環"係如以上關於碳環所定義，其中一或多個環碳為雜原子。舉例而言，雜環可含有N、O、S、-N=、-S-、-S(O)、-S(O)₂-或-NR-，其中R可為氫、C₁₋₄烷基或保護基。雜環之實例包括(但不限於)N-嗎啉基、吡咯啶基、吡咯啶基-2-酮、哌嗪基、哌啶基、哌啶基酮、1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基等。

本文所使用之術語"共投與"或"組合投與"或其類似者意謂涵蓋對單一患者投與所選擇之治療劑且意欲包括藥劑不一定係以相同投與途徑或同時投與之治療方案。

本文所使用之術語"醫藥組合"係指由混合或組合活性成份獲得之產物且包括活性成份之固定及非固定組合。術語"固定組合"意謂活性成份(例如式(1)、(2A)、(2B)、(3A)或(3B)之化合物及輔劑)皆係以單一實體或劑量之形式同時投與患者。術語"非固定組合"意謂活性成份(例如式(1)、(2A)、(2B)、(3A)或(3B)之化合物及輔劑)皆係以分離實體同時、同步或無特定時間限制相繼投與患者，其中該投與

於患者體內提供治療有效含量之活性成份。後者亦應用於雞尾酒療法，例如投與三種或三種以上之活性成份。

術語"治療有效量"意謂由研究者、獸醫、醫師或其他臨床醫生所搜尋將引發細胞、組織、器官、系統、動物或人類之生物或醫藥反應之主題化合物量。

應將術語"投與"主題化合物理解為意謂對需要治療之個體提供本發明之化合物及其前藥。

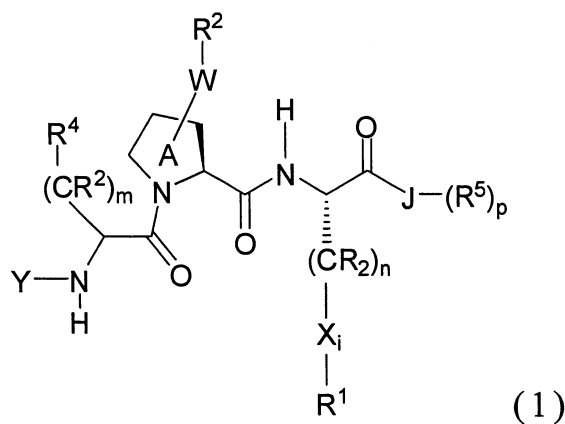
本文所使用之術語"治療"係指緩解或減輕疾病及/或其附屬症狀之方法。

術語"前列腺絲胺酸蛋白酶"亦可稱作：人類通道活化蛋白酶(hCAP)；通道活化蛋白酶1；及PRSS8、MERPOPS ID S01.159。

進行本發明之模式

本發明提供化合物、醫藥組合物及使用該等化合物以調節通道活化蛋白酶(CAP)之方法。

在一態樣中，本發明提供式(1)化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽，水合物、溶劑合物及立體異

構體，其中：

J 為 5-12 員單環或稠合碳環、芳基、含有 N、O 及 / 或 S 之雜芳基或雜環；

R^1 為 $-(CR_2)_1-NR_2$ 、 $-(CR_2)_1-NRC(=NR)-NR_2$ 、 $-(CR_2)_1-C(=NR)-NR_2$ 或 5-7 員含氮之非芳族雜環；

$W-R^2$ 為環 A 任何位置之取代基；

W 為 $-O(CR_2)_k-$ 、 $-S(CR_2)_k-$ 、 $-S(O)(CR_2)_k-$ 、 $-SO_2(CR_2)_k-$ 或 $-OC(O)(CR_2)_k-$ ；

R^2 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 R^8 、 $-CR^{10}=CR^{10}-R^8$ 或 $—CR=C\textcircled{E}$ ，其中環 E 為視情況經取代之 5-7 員單環或經稠合碳環或雜環；或 $W-R^2$ 一起形成 C_{1-6} 烷基、5-7 員芳基或 $-OC(O)NR^6R^7$ ；

Y 為 SO_2R^3 、 $-(CO)-NR-R^3$ 、 $-(CO)-O-R^3$ 、 $SO_2NR^6R^7$ 或 C_{1-6} 烷基；

R^3 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CR_2)_1-C_{3-7}$ 環烷基或 $-(CR_2)_1-R^8$ ；

R^4 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-CR^{10}=CR^{10}-R^8$ 、 $-CR[(CR_2)_1-R^8]_2$ 、 C_{2-6} 炔基、 $-O-(CR_2)_1-R^9$ 、 NR^6R^7 、 $—CR=C\textcircled{E}$ ，或視情況經取代之 5-7 員碳環，雜環，芳基或雜芳基；或 R^4 與 Y 一起形成視情況經取代之 5-12 員非芳族雜環；

R^5 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 OR^9 或 R^9 ；

R^6 及 R^7 獨立為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 $-(CR_2)_1-R^8$ ；或 R^6 及 R^7 與 N 一起可形成視情況經取代之 5-7

員單環或稠合雜環；

X、R⁸及R⁹獨立為視情況經取代之5-7員碳環、雜環、芳基或雜芳基；或R⁹可為H或C₁₋₆烷基；

R¹⁰為H或C₁₋₆烷基；

各R為H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基，其中碳可視情況經NR、O或S取代或置換；

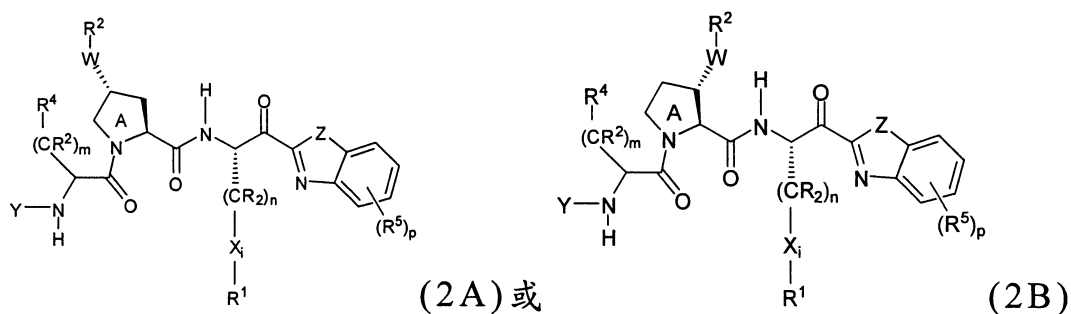
i為0-1；

k、l及m獨立為0-6；

n為1-6；且

p為0-3。

在一實施例中，本發明之化合物具有式(2A)或(2B)：



其中Z為O或S；

R¹為NH₂、-NHC(=NH)-NH₂或-C(=NH)-NH₂；

W為-O(CH₂)_k-或-S(O)(CH₂)_k-；

R²為視情況經取代之苯基，或W-R²一起形成C₁₋₆烷基或視情況經取代之苯基；

Y為SO₂R³或-(CO)-O-R³；

R³為C₁₋₆烷基、-(CH₂)_l-環丙基或-(CR₂)_l-R⁸，其中R⁸為視情況經取代之苯基；

R^4 為視情況經取代之苯基、哌啶基、 C_{5-7} 環烷基、環己醇、咪唑基、噻吩基、 $-\zeta-CH=$ 、 $-\zeta-CH=$  或 $-\zeta-CH=$  NH；

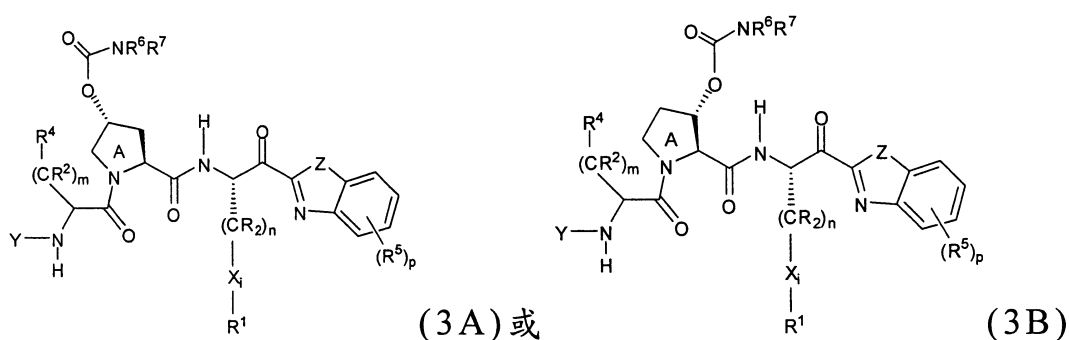
i 及 p 為 0 ；

k 為 1 ；

1 為 0-1 ; 且

m及n獨立為1-4。

在另一實施例中，本發明之化合物具有式(3A)或(3B)：



其中 R^6 及 R^7 獨立為 H、 C_{1-6} 烷基或 $-(CR_2)_1-R^8$ ；或 R^6 及 R^7 與 N 一起形成視情況經取代之吡咯啉基、哌啉基、N-嗎啉基、哌嗪基或二氮雜環庚烷基；

R⁸為視情況經取代之苯基、呋喃基、四氫呋喃基、哌啶基或噻吩基；且

i 及 p 為 0。

在一些實施例中，X、R⁸及R⁹可為視情況經取代之C₃₋₇環烷基。

在以上各式中， R^1 可為 $NR'R''$ 、 $NH-C(NR'R'')=NH$ 、 $NH-C(NHR')=NR''$ 、 $NH-C(R')=NR''$ 、 $S-C(NR'R'')-NH$ 、 $S-$

$C(NHR')-NR''$ 、 $C(NR'R'')=NH$ 、 $C(NHR')=NR''$ 或 $CR=NR''$ ，其中 $R'R''$ 為相同或不同的且為 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 芳基烷基、芳基或其中 $R'R''$ 形成含氮之非芳族雜環。

本發明之化合物及組合物可適用於調節通道活化蛋白酶。可使用本發明之化合物及組合物調節之通道活化蛋白酶的實例包括(但不限於)前列腺絲胺酸蛋白酶、PRSS22、TMPRSS11(例如 TMPRSS11B、TMPRSS11E)、TMPRSS2、TMPRSS3、TMPRSS4(MTSP-2)、上皮膜型絲胺酸蛋白酶(MTSP-1)、CAP2、CAP3、胰蛋白酶、組織蛋白酶A或嗜中性白血球彈性蛋白酶。本發明之新穎化合物亦可抑制刺激離子通道(諸如上皮鈉通道)活性之蛋白酶之活性且可適用於治療CAP相關疾病。

藥理學及用途

本發明之化合物調節通道活化蛋白酶(例如胰蛋白酶樣絲胺酸蛋白酶，諸如前列腺絲胺酸蛋白酶)之活性且據此適用於治療前列腺絲胺酸蛋白酶有助於疾病之病理學及/或症狀學之疾病或病狀。

藉由抑制通道活化蛋白酶例如胰蛋白酶樣絲胺酸蛋白酶(諸如前列腺絲胺酸蛋白酶)介導之疾病包括與調控橫穿上皮膜之流體體積相關之疾病。舉例而言，氣管表面液體體積為黏膜纖毛清除及維持肺健康之主要調節劑。通道活化蛋白酶之抑制將促進流體於氣管上皮黏膜側積聚，藉以促進黏液清除且防止黏液及痰液於呼吸組織(包括肺氣管)中積聚。該等疾病包括呼吸疾病，諸如囊腫性纖維化、先天

性纖毛運動異常、慢性支氣管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、呼吸道感染(急性及慢性；病毒性及細菌性)及肺癌。藉由抑制通道活化蛋白酶介導之疾病亦包括除呼吸道疾病之外與橫穿上皮之異常流體調控相關之疾病，可能涉及其表面上保護性表面液體之異常生理學，例如口乾症(口乾)或乾眼症(眼乾)。此外，腎臟中ENaC之CAP調控可用以促進利尿且藉此誘發低血壓效應。

慢性阻塞性肺病包括慢性支氣管炎或與其相關之呼吸困難、肺氣腫以及其他藥物療法(特別是其他吸入藥物療法)併發之氣管高反應性惡化。本發明亦適用於治療支氣管炎，無論其為何種類型或成因，包括(例如)急性支氣管炎、花生酸支氣管炎、卡他性支氣管炎、格魯布(croupus)支氣管炎、慢性支氣管炎或癆病樣支氣管炎。

本發明之化合物可用於治療哮喘，包括(但不限於)內因性(非過敏性)哮喘及外因性(過敏性)哮喘、輕度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支氣管哮喘、運動誘發性哮喘、職業性哮喘及細菌感染後誘發之哮喘。亦待將哮喘之治療理解為涵蓋治療例如展現喘鳴症狀且診斷或可診斷為"嬰兒喘鳴"之小於4或5歲之患者，"嬰兒喘鳴"為一種已確立的具有主要醫學關注之患者種類且現在通常將其識別為初始或早期哮喘或"嬰兒喘鳴症候群"。

通道活化蛋白酶抑制劑(諸如前列腺絲胺酸蛋白酶抑制劑)用於治療藉由抑制通道活化蛋白酶介導之疾病的適應性可藉由根據下述檢定且根據於此項技術中已知之方法測

定通道活化蛋白酶抑制劑之抑制效應來測試。

根據前述，本發明進一步提供預防或治療需要此治療之受檢者體內之上述任何疾病或病症的方法，該方法包含對該受檢者投與治療有效量之式(1)、(2A)、(2B)、(3A)或(3B)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。對於任何以上用途而言，所需劑量將視投與模式、待治療之特定病症及所需效應而變化。

投與及醫藥組合物

一般而言，本發明之化合物將以治療有效量，經由於此項技術中已知之任何常用及可接受之模式，單一或與一或多種治療劑組合投與。

特別是在治療囊腫性纖維化或阻塞性或發炎性氣管疾病(諸如彼等上文所述者)中，本發明之通道活化蛋白酶抑制劑亦適用作與其他藥物(諸如消炎、支氣管擴張劑、抗組胺或止咳藥物)組合使用之輔治療劑，例如作為該等藥物之治療活性增強劑或作為降低該等藥物之所需劑量或可能之副作用的方式。

通道活化蛋白酶抑制劑可於固定醫藥組合物中與其他藥物混合或其可於其他藥物之前、同時或之後獨立投與。

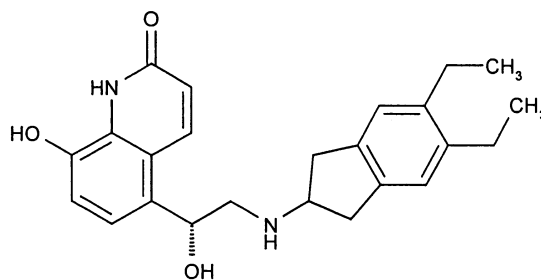
因此，本發明可包括通道活化蛋白酶抑制劑與消炎、支氣管擴張、抗組胺、止咳、抗生素或DNase藥物之組合，該通道活化蛋白酶抑制劑及該藥物係在相同或不同醫藥組合物中。

合適消炎藥包括類固醇類，特別是糖皮類固醇，諸如布

地奈德(budesonide)、二丙酸倍氯米松(beclamethasone dipropionate)、氟替卡松丙酸酯(fluticasone propionate)、環索奈德(ciclesonide)或糠酸莫美他松(mometasone furoate)或於以下國際專利申請案中描述之類固醇：WO 02/88167、WO 02/12266、WO 02/100879、WO 02/00679(舉例而言，實例3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99及101)、WO 03/35668、WO 03/48181、WO 03/62259、WO 03/64445、WO 03/72592、WO 04/39827及WO 04/66920；非類固醇糖皮質激素受體促效劑，諸如彼等於以下文獻中描述者：DE 10261874、WO 00/00531、WO 02/10143、WO 03/82280、WO 03/82787、WO 03/86294、WO 03/104195、WO 03/101932、WO 04/05229、WO 04/18429、WO 04/19935及WO 04/26248；LTD4拮抗劑，諸如孟魯司特(montelukast)及紮魯司特(zafirlukast)；PDE4抑制劑，諸如西洛司特(cilomilast)(ARIFLO® GlaxoSmithKline)、ROFLUMILAST®(Byk Gulden)、V-11294A(Napp)、BAY19-8004(Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough)、AROFYLLINE®(Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787(Parke-Davis)、AWD-12-281(Asta Medica)、CDC-801(Celgene)、SelCID(TM)CC-10004(Celgene)、VM554/UM565(Vernalis)、T-440(Tanabe)、KW-4490(Kyowa Hakko Kogyo)及彼等於以下文獻中揭示者：WO 92/19594、WO 93/19749、WO 93/19750、WO 93/19751、WO 98/18796、WO 99/16766、WO 01/13953、WO 03/104204、WO 03/104205、

WO 03/39544、WO 04/000814、WO 04/000839、WO 04/005258、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/018431、WO 04/018449、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/019944、WO 04/019945、WO 04/045607及WO 04/037805；及腺苷A_{2B}受體拮抗劑，諸如彼等於WO 02/42298中描述者，其各自之全文已併入本文。

合適支氣管擴張藥包括 β -2腎上腺素受體促效劑，諸如沙丁胺醇(albuterol)(salbutamol)、奧西普那林(metaproterenol)、特布他林(terbutaline)、沙美特羅(salmeterol)、非諾特羅(fenoterol)、丙卡特羅(procaterol)、福莫特羅(formoterol)或卡莫特羅(carmoterol)及其醫藥學上可接受之鹽及如於全文以引用的方式併入本文之WO 00/75114中所述之式(1)化合物(游離或鹽或溶劑合物形式)，諸如下式之化合物：



03/42160、WO 03/42164、WO 03/72539、WO 03/91204、WO 03/99764、WO 04/16578、WO 04/22547、WO 04/32921、WO 04/33412、WO 04/37768、WO 04/37773、WO 04/37807、WO 04/39762、WO 04/39766、WO 04/45618、WO 04/46083及WO 04/80964中之化合物，其各自為游離或鹽或溶劑合物形式。此等公開案各自之全文係以引用的方式併入本文。

合適支氣管擴張藥亦包括抗膽鹼能或抗毒蕈鹼藥劑，特別是異丙托溴銨(ipratropium bromide)、氧托溴銨(oxitropium bromide)、噻托銨鹽(tiotropium salt)及CHF 4226(Chiesi)、格隆溴銨(glycopyrrolate)及亦包括彼等於各自之全文併入本文之EP 424021、US 3714357、US 5171744、WO 01/04118、WO 02/00652、WO 02/51841、WO 02/53564、WO 03/00840、WO 03/33495、WO 03/53966、WO 03/87094、WO 04/018422及WO 04/05285中所述者。

合適雙重消炎及支氣管擴張藥包括雙重 β -2腎上腺素受體促效劑/毒蕈鹼拮抗劑，諸如彼等於各自之全文併入本文之US 2004/0167167、WO 04/74246及WO 04/74812中所揭示者。

合適抗組胺藥物包括鹽酸西替利嗪(cetirizine hydrochloride)、乙醯胺苯酚(acetaminophen)、富馬酸氯馬斯汀(clemastine fumarate)、丙美沙嗪(promethazine)、氯雷他定(loratidine)、地氯雷他定(desloratidine)、苯海拉明(diphenhydramine)及非索非那定鹽酸鹽(fexofenadine hydrochloride)、阿瓦斯汀(activastine)、阿司咪唑

(astemizole)、氮拉斯汀(azelastine)、依巴斯汀(ebastine)、依匹斯汀(epinastine)、咪唑斯汀(mizolastine)及特非拉丁(tefenadine)及彼等於各自之全文併入本文之 JP 2004107299、WO 03/099807及WO 04/026841中揭示者。

合適抗生素包括大環內酯抗生素，例如妥布黴素(tobramycin)(TOBI™)。

合適 DNase 藥物包括阿法鏈道酶(dornase alfa)(PULMOZYME™)，其為一種重組人類去氧核糖核酸酶I(rhDNase)之高度純化溶液，其選擇性地分解DNA。阿法鏈道酶(Dornase alfa)係用以治療囊腫性纖維化。

通道活化蛋白酶抑制劑與消炎藥之其他合適組合為彼等與以下拮抗劑之組合：趨化因子受體拮抗劑，例如CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9及CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5，特別是CCR-5拮抗劑，諸如Schering-Plough拮抗劑SC-351125、SCH-55700及SCH-D、Takeda拮抗劑，諸如N-[[4-[[[6,7-二氫-2-(4-甲基-苯基)-5H-苯并-環庚烯-8-基]羰基]胺基]苯基]-甲基]四氫-N,N-二甲基-2H-哌喃-4-氯化銨(TAK-770)及於各自之全文併入本文之US 6166037、WO 00/66558、WO 00/66559、WO 04/018425及WO 04/026873中描述之CCR-5拮抗劑。

在治療藉由抑制本發明之前列腺絲胺酸蛋白酶介導之疾病中，游離或醫藥學上可接受之鹽形式之本發明的通道活化蛋白酶抑制劑可以任何合適之途徑投與，例如經口(例

如以錠劑、膠囊或液體形式)；非經腸，例如以可注射溶液或懸浮液形式；鼻內，例如以氣霧劑或其他使用適當鼻內傳遞裝置之可霧化調配物形式，例如經鼻噴霧，諸如彼等於此項技術中已知者；或藉由吸入，諸如使用噴霧器之吸入。

通道活化蛋白酶抑制劑可以醫藥組合物與醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑一起投與。該等組合物可為例如乾粉、錠劑、膠囊及液體，但亦可為注射溶液、灌注溶液或吸入懸浮液，其可使用於此項技術中已知之其他調配成份及技術製備。

游離形式或醫藥學上可接受之鹽形式之通道活化蛋白酶抑制劑之劑量可視各種因素而定，諸如活性成份之活性及作用持續時間、待治療病症之嚴重性、投與模式、受檢者之物種、性別、種族來源、年齡及體重及/或其個別病症。在通常情況下，估計對重約75 kg之溫血動物(特別是人類)投與(例如口服投與)之每日劑量為約0.7 mg至約1400 mg；或在一些實例中，為約5 mg至約200 mg。彼劑量可以單一劑量或若干劑量份(例如5至200 mg)投與。

當組合物包含氣霧劑調配物時，其可含有氫-氟-烷(HFA)推進劑，諸如HFA134a或HFA227或其混合物；一或多種於此項技術中已知之共溶劑，諸如乙醇(達至20重量%)；一或多種界面活性劑，諸如油酸或三油酸脫水山梨糖醇酯；及/或一或多種膨化劑，諸如乳糖。當組合物包含乾粉調配物時，其可含有例如具有達至10微米粒徑之通道

活化蛋白酶抑制劑，視情況以及具有所需粒度分布之稀釋劑或載劑(諸如乳糖)及有助於保護產物效能免於歸因於濕氣之劣化的化合物(例如硬脂酸鎂)。當組合物包含噴霧調配物時，其可含有例如溶解或懸浮於含水媒劑(一種諸如乙醇或丙二醇之共溶劑)中之通道活化蛋白酶抑制劑及可為界面活性劑之穩定劑。

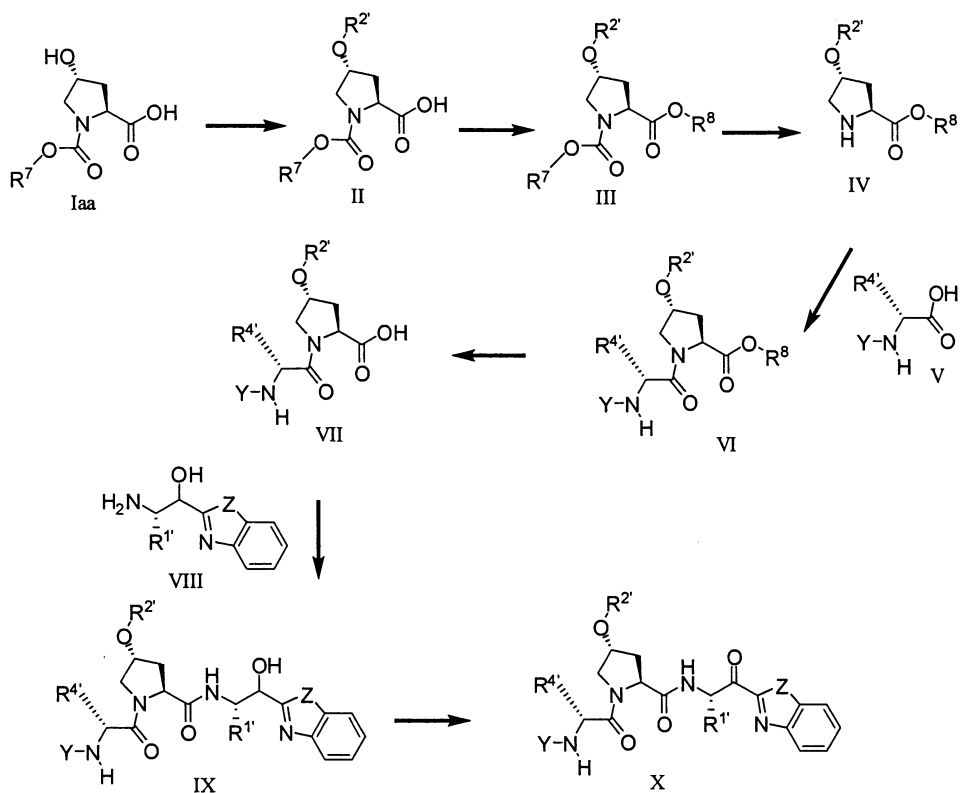
本發明包括(A)可吸入(例如氣霧劑或其他可霧化組合物)形式或可吸入顆粒(例如微粉化)形式之本發明化合物；(B)包含可吸入形式之本發明化合物之可吸入藥劑；(C)包含與吸入裝置聯合之可吸入形式之本發明化合物的醫藥產品；及(D)含有可吸入形式之本發明化合物之吸入裝置。

【實施方式】

製造本發明之化合物之方法

本發明亦包括製備本發明之化合物之方法。在所述反應中，可使用於此項技術中已知之保護基保護最終產物中所需之反應官能基(例如羥基、胺基、亞胺基、硫基或羧基)以避免其不合乎需要地參與反應。習知保護基可根據標準實踐使用，例如參見 T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991。

在一實施例中，本發明之化合物可根據以下反應流程 I 製備：



反應流程 I

其中 $R^{1'}$ 為 $(CR_2)_n-X_i-R^1$;

$R^{2'}$ 為 $(CR_2)_kR^2$;

$R^{4'}$ 為 $(CR_2)_m-R^4$;

R^1 、 R^2 、 R^4 、 X 、 Y 、 Z 、 i 、 k 、 m 及 n 係如式(1)所定義；

R^7 及 R^8 為烷基保護基(例如甲基、乙基、第三丁基或苄基及其類似物)。

在以上反應流程I中，中間化合物II可藉由使中間化合物Iaa與 R^2 -X型烷基試劑(其中X為脫離基)在合適鹼及合適有機溶劑存在下反應而合成。烷基試劑 R^2 -X中之脫離基之實例包括(但不限於)鹵化物(諸如氯化物及溴化物)或甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽或苯磺酸鹽脫離基及其類似物。中間化合物

物III可藉由使中間化合物II與重氮甲烷或(三甲基矽烷基)重氮甲烷在合適有機溶劑存在下反應而製備。此等反應可在約0°C至約60°C之溫度範圍內進行且可進行約24小時來完成。

或者，中間化合物III可藉由使中間化合物II與R⁸-X型烷基試劑在合適鹼及合適有機溶劑存在下反應而合成，其中X為如先前所述之脫離基。該反應可在約0°C至約80°C之溫度範圍內進行且可進行約24小時來完成。

或者，中間化合物III可藉由使中間化合物II與R⁸-OH型醇與合適肽偶合試劑及合適鹼在合適溶劑存在下反應來合成。此反應之合適鹼包括(但不限於)三乙胺、DIEA、吡啶、2,4,6-三甲基吡啶及為熟習此項技術者所熟知之其他合適之鹼。該反應可在約0°C至約40°C之溫度範圍內進行且可進行約24小時來完成。

在以上反應流程I中，中間化合物IV可藉由以合適之酸且視情況在合適之有機溶劑存在下自中間化合物III移除胺基甲酸酯保護基(例如其中R⁷為第三丁基)來合成。合適酸包括(但不限於)TFA、p-TsOH、TfOH、HCl、HBr、HF、HBF₄及為熟習此項技術者所熟知之其他合適之酸。該反應可在約-20°C至約40°C之溫度範圍內進行且可進行約24小時來完成。

或者，中間物IV可藉由在合適催化劑及合適溶劑或水存在下以氫氣自中間化合物III移除胺基甲酸酯保護基(例如其中R⁷為苄基或任何苄基酸衍生物)來合成。合適催化劑

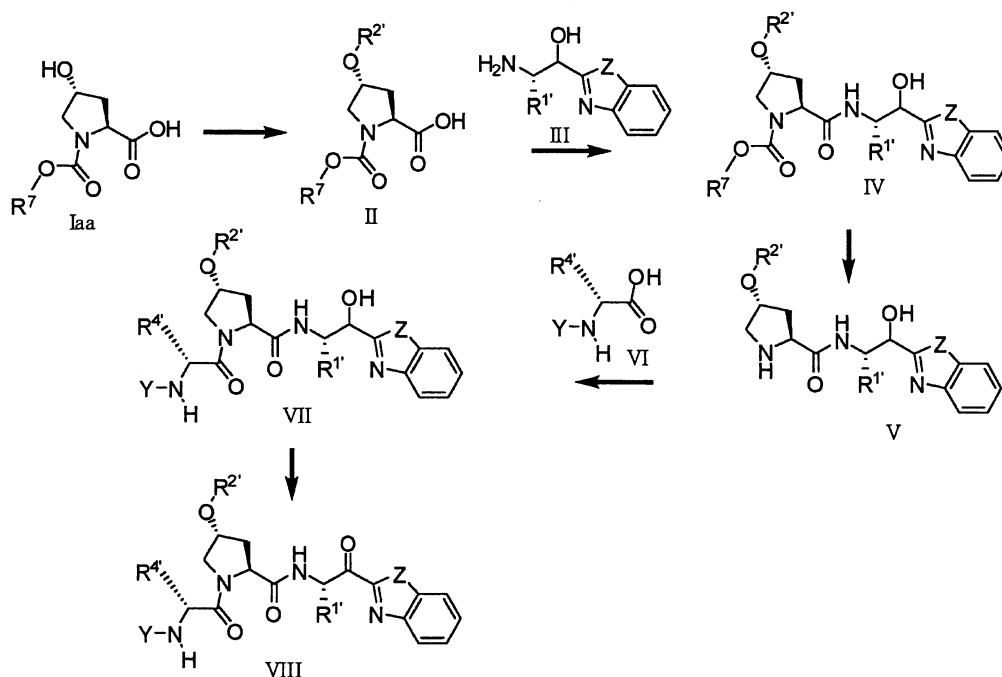
之實例包括(但不限於)Pd/C、Pt、PtO₂、Pt/C、Rh/C及為熟習此項技術者所熟知之其他合適催化劑。該反應可在約0°C至約80°C之溫度範圍內，以約15 psi至約80 psi之氫氣壓進行且可進行約48小時來完成。

中間化合物VI可藉由使中間化合物IV與V在肽偶合試劑及合適鹼(Et₃N、DIEA、吡啶、2,4,6-三甲基吡啶及其類似物)存在下在合適有機溶劑存在下反應來合成。該反應可在約0°C至約40°C之溫度範圍內進行且可進行約24小時來完成。中間化合物VII可藉由使中間化合物VI與合適鹼(例如LiOH、NaOH、KOH、K₂CO₃、NaCO₃、CsCO₃及其類似物)在合適有機溶劑或水存在下反應來合成。該反應可在約0°C至約40°C之溫度範圍內進行且可進行約24小時來完成。中間化合物IX可藉由使中間化合物VII與VIII在合適肽偶合試劑及合適鹼(Et₃N、DIEA、吡啶、2,4,6-三甲基吡啶及其類似物)存在下在合適有機溶劑存在下反應來合成。該反應可在約0°C至約40°C之溫度範圍內進行且可進行約24小時來完成。

最終化合物X可藉由使中間化合物IX與合適氧化劑在合適有機溶劑或水存在下反應來合成。合適氧化劑包括(但不限於)Dess-Martin高碘烷、具有過硫酸氫鉀之2-碘苯甲酸、具有三氯異三聚氰酸之TEMPO、具有NaOCl之TEMPO、具有乙二醯氯之DMSO、氯鉻酸吡啶鎘、MnO₂、CrO₂及為熟習此項技術者所熟知之其他合適氧化劑。該反應可在約0°C至約40°C之溫度範圍內進行且可進

行約24小時來完成。

在另一實施例中，本發明之化合物可根據以下反應流程II且根據與反應流程I中所述之類似反應條件來製備：



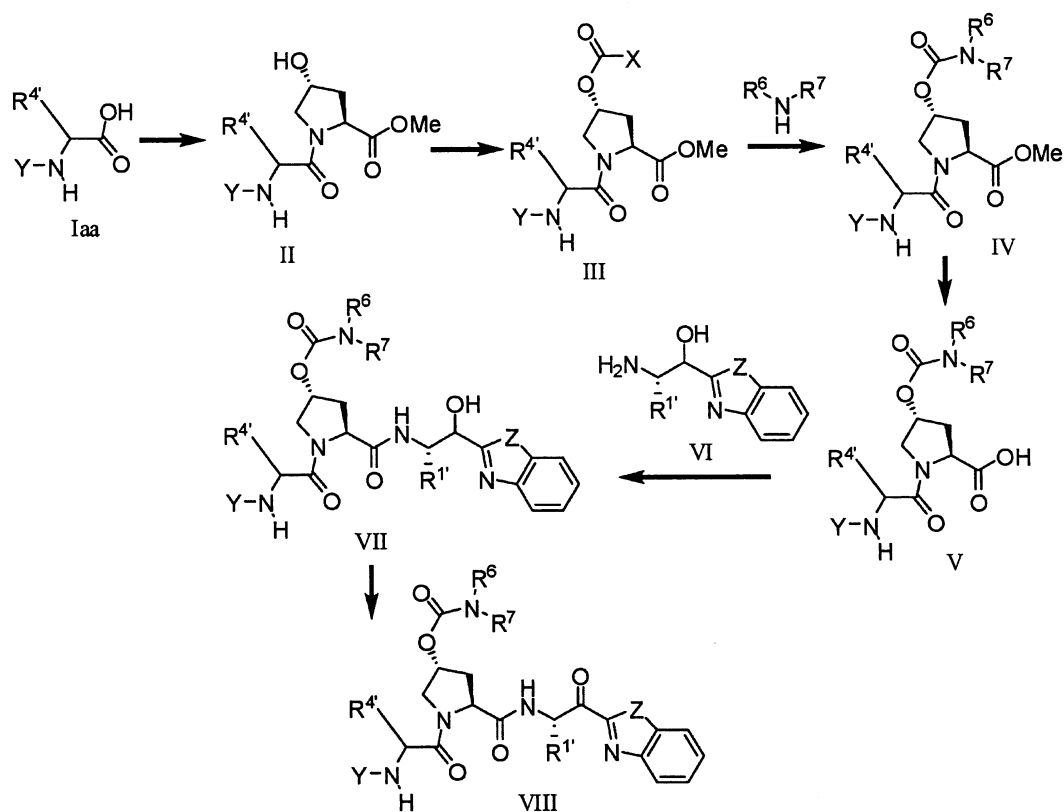
反應流程II

其中 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{4'}$ 、Y及Z係如反應流程I所述。

在以上反應流程II中，中間化合物II可藉由使中間化合物Iaa與 R_2 -X型烷基試劑在鹼及溶劑存在下反應而合成，其中X為脫離基。中間化合物IV可藉由使中間化合物II及III與肽偶合試劑及鹼在溶劑中反應來合成。中間化合物V可藉由自中間化合物IV移除胺基甲酸酯保護基(例如其中 R^7 為第三丁基)，藉由使中間化合物IV與酸且視情況在溶劑中反應來合成。或者，中間化合物V可藉由在催化劑存在下，在有機溶劑或水中以氫氣自中間化合物IV移除胺基甲酸酯保護基(例如其中 R^7 為苄基或任何苄基酸衍生物)來

合成。中間化合物VII可藉由使中間化合物V及VI與肽偶合試劑及鹼在溶劑中反應來合成。最終化合物VIII可藉由使中間化合物VII與氧化劑在有機溶劑或水中反應來合成。

在另一實施例中，式(2)化合物可根據以下反應流程III且根據與反應流程I中所述之類似反應條件來製備：



反應流程III

其中 $R^{1'}$ 、 $R^{4'}$ 、 R^6 、 R^7 、Y及Z係如式(1)中所定義且X為活化脫離基，諸如 $-\text{OPhNO}_2$ 或 $-\text{Cl}$ 。

在以上反應流程III中，中間化合物II可藉由使中間化合物Iaa與反4-羥基脯胺酸甲酯及肽偶合試劑在溶劑及鹼存在下反應來合成。該反應可在室溫下進行且可進行約24小時來完成。

中間化合物III可藉由使中間化合物II與合適之反應化學中間物(例如氯甲酸苯酯、氯甲酸4-硝基苯酯、氯甲酯五氟苯酯及其類似物)及合適鹼在合適溶劑中反應來合成。該反應可在約0°C至約60°C之溫度範圍內進行且可進行約24小時來完成。

中間化合物IV可藉由使中間化合物III與合適第一胺或第二胺在合適溶劑存在下反應來合成。該反應可在約0°C至約60°C之溫度範圍內進行且可進行約24小時來完成。中間化合物V可藉由使中間化合物IV與合適鹼(例如LiOH、NaOH、KOH及其類似物)在具有水或不具有水之合適有機溶劑中反應來合成。該反應可在約0°C至約40°C之溫度範圍內進行且可進行約24小時來完成。中間化合物VII可藉由使中間化合物V與中間胺VI在肽偶合試劑及鹼存在下在溶劑中反應來合成。最終化合物VIII可藉由使中間化合物VII與合適氧化劑在溶劑中反應來合成。

用於反應流程I、II及III中所述之反應之合適肽偶合試劑包括(但不限於)DCC、DIC、HATU、BOP、PyBOP、EDC及為熟習此項技術者熟知之其他偶合試劑。

用於反應流程I、II及III中所述之反應之合適鹼包括(但不限於)氫氧化物，諸如NaOH、KOH或LiOH；碳酸鹽，諸如K₂CO₃或CsCO₃；氫化物，諸如NaH或KH及其類似物。其他合適之鹼為胺、DIEA、吡啶、2,4,6-三甲基吡啶及為熟習此項技術者熟知之其他合適鹼。

用於反應流程I、II及III中所述之反應之合適有機溶劑包

括(但不限於)DMSO、THF、DMF、DMAc、乙腈、丙酮、2-丙酮、丁酮、HMPA、NMP、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、乙醚、甲醇、乙醇、第三丁醇、異丙醇、丙醇、正丁醇、環己醇、乙腈、二噁烷、MTBE、苯、甲苯及其混合物及為熟習此項技術者所熟知之其他合適溶劑。

製造本發明之化合物之額外方法

本發明之化合物可藉由使游離鹼形式之化合物與醫藥學上可接受之無機或有機酸反應而以醫藥學上可接受之酸加成鹽製備。或者，本發明化合物之醫藥學上可接受之鹼加成鹽可藉由使游離酸形式之化合物與醫藥學上可接受之無機或有機鹼反應而製備。

或者，鹽形式之本發明之化合物可使用起始材料或中間物之鹽來製備。

游離酸或游離鹼形式之本發明之化合物可分別由對應之鹼加成鹽或酸加成鹽形式來製備。舉例而言，可藉由以合適鹼(例如氫氧化銨溶液、氫氧化鈉及其類似物)處理將酸加成鹽形式之本發明化合物轉化為對應之游離鹼。可藉由以合適酸(例如氫氯酸等)處理而將鹼加成鹽形式之本發明化合物轉化為對應之游離酸。

未氧化形式之本發明之化合物可藉由在0至80℃下在合適之惰性有機溶劑(例如乙腈、乙醇、二噁烷水溶液或其類似物)中以還原劑(例如硫、二氧化硫、三苯基膦、硼氫化鋰、硼氫化鈉、三氯化磷、三溴化物或其類似物)處理而由本發明化合物之N-氧化物來製備。

本發明化合物之前藥衍生物可藉由普通熟習此項技術者已知之方法來製備(例如關於進一步之詳述，參見Saulnier等人，(1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 第4卷，第1985頁)。舉例而言，適當之前藥可藉由使本發明之非衍生之化合物與合適之胺基甲醯化劑(例如1,1-醯氧基烷基碳酸氯化物、對碳酸硝基苯基酯或其類似物)反應而製備。

本發明化合物之經保護衍生物可藉由為普通熟習此項技術者已知之方式製造。用以產生保護基及將其移除之技術之詳述可見於T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 第3版，John Wiley and Sons, Inc., 1999。

本發明之化合物可於本發明方法過程中以溶劑合物(例如水合物)便利地製備或形成。本發明化合物之水合物可藉由使用有機溶劑(諸如戴奧辛(dioxin)、四氫呋喃或甲醇)自含水/有機溶劑混合物再結晶而便利地製備。

本發明之化合物可藉由使化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應以形成一對非對應異構化合物，分離非對映異構體且回收光學純對映異構體而以其個別立體異構體來製備。對映異構體之解析可使用本發明化合物之共價非對映異構衍生物或藉由使用可分離複合物(例如結晶非對映異構鹽)來進行。非對映異構體具有不同物理特性(例如熔點、沸點、溶解度、反應性等)且可藉由利用此等不同點而容易地分離。該等非對映異構體可藉由層析或藉由分離/解析技術基於溶解度之不同而分離。接著藉由不會產

生外消旋作用之任何實踐方式回收光學純對映異構體以及解析劑。用以將化合物之立體異構體自其外消旋混合物解析之技術的更詳細描述可見於Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981。

總之，式(1)化合物可藉由以下方法製造，其包括：

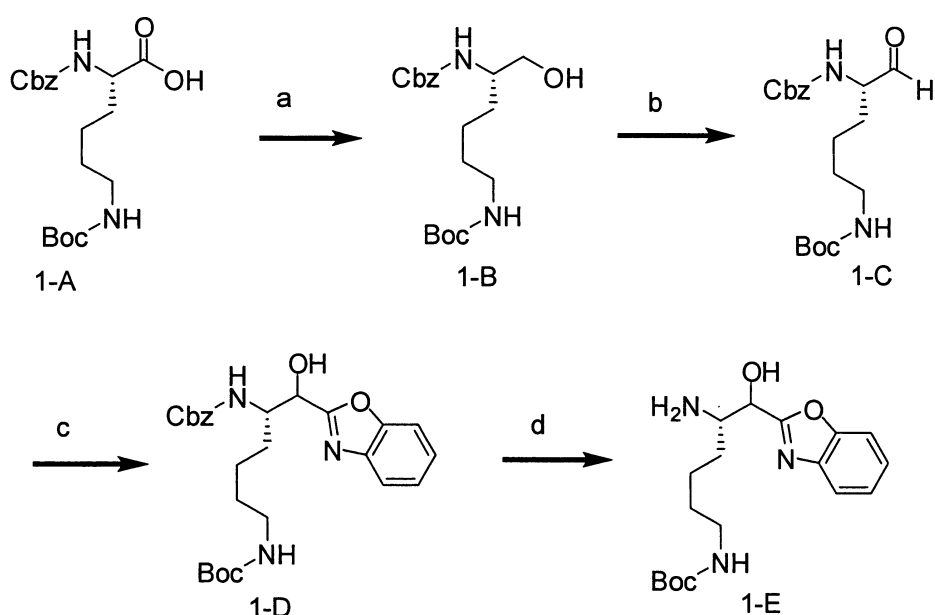
- (a) 反應流程I、II或III；
- (b) 視情況將本發明化合物轉化為醫藥學上可接受之鹽；
- (c) 視情況將鹽形式之本發明化合物轉化為非鹽形式；
- (d) 視情況將未經氧化形式之本發明化合物轉化為醫藥學上可接受之N氧化物；
- (e) 視情況將N-氧化物形式之本發明化合物轉化為其未經氧化形式；
- (f) 視情況自異構體混合物解析出本發明化合物之個別異構體；
- (g) 視情況將非衍生之本發明化合物轉化為醫藥學上可接受之前藥衍生物；且
- (h) 視情況將本發明化合物之前藥衍生物轉化為其非衍生形式。

在未特定描述起始材料之產生的情況下，化合物為已知的或可類似於此項技術中已知之方法或如下文實例中所揭示般來製備。熟習此項技術者將瞭解以上轉換僅表示製備本發明化合物之方法且可類似地使用其他眾所熟知之方

法。本發明進一步藉由(但不限於)以下中間物(參考化合物)及說明本發明化合物之製備之實例來例示。

在以下合成方法中，使用於此項技術中已知之以下常用縮寫：DCM(二氯甲烷)；THF(四氫呋喃)；及DIEA(二異丙基乙胺)。

參考化合物 1



流程 1

在以上流程 1 中，試劑及條件為：(a) 異 BuOCOC_l、Et₃N、THF；NaBH₄、H₂O。(b) Dess-Martin 高碘烷、CH₂Cl₂；(c) 異 PrMgCl、苯并噁唑、THF、-20℃、30 min、接著 1-C、-20℃ 至室溫。(d) H₂(40 psi)、EtOH、Pd/C 10%、rt、18 h。

1-B：將粗起始材料 Z-Lys(Boc)OH(320 g, 842 mmol)溶解於 THF(2500 mL)中且將溶液冷卻至 -10℃ 隨後添加三乙

胺(115.2 mL, 1.0當量)且逐滴添加異丁基氯甲酸酯(118.7 mL, 1.1當量)。在0℃下攪拌所得懸浮液2 h。將反應混合物過濾且冷卻至-10℃。在0℃下將NaBH₄(64.6 g, 2.1當量)溶解於水(500 mL)中且將溶液逐份添加至THF溶液中(重CO₂析出)。使反應混合物溫至室溫且攪拌一小時。以1 N HCl溶液酸化反應混合物且以EtOAc萃取含水相若干次。將經合併有機層以水、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且於真空內移除溶劑。以急驟管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化產物以提供呈白色泡沫之所需產物。

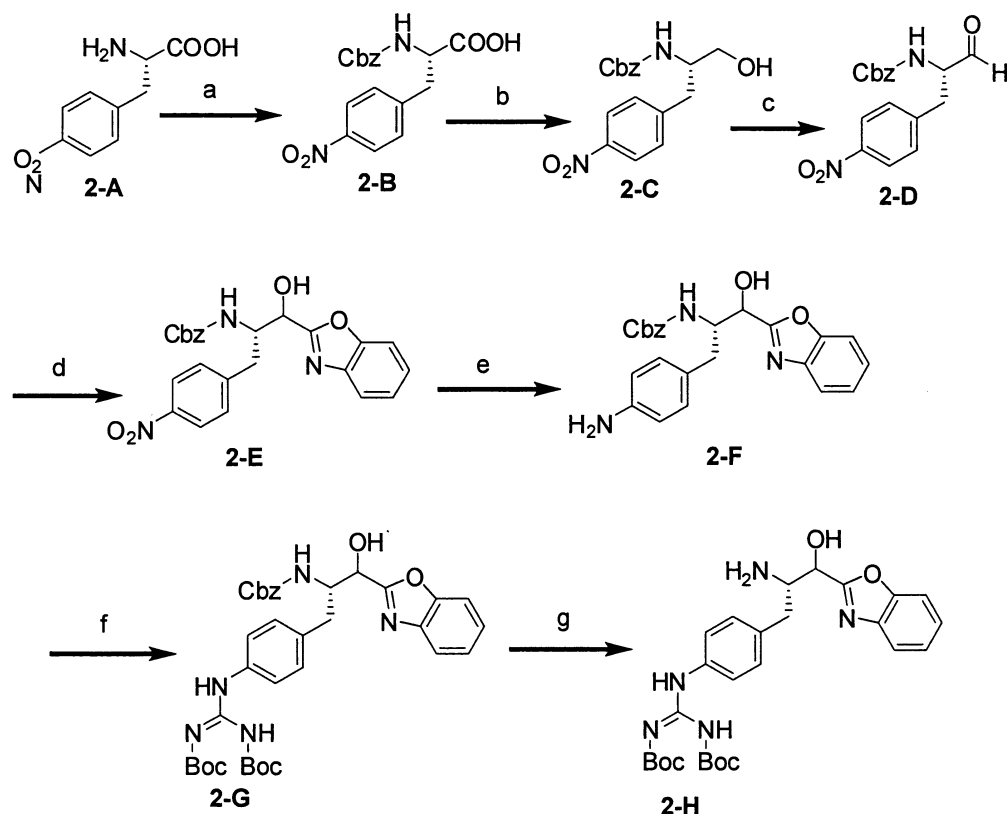
1-C：將醇(200 g, 545.8 mmol)溶解於DCM(2000 mL)中且冷卻至0℃。逐份添加Dess-Martin試劑(231 g, 1.0當量)於DCM(2000 mL)中之溶液。使懸浮液溫至室溫且攪拌直至完成轉化(1-4小時)。添加飽和NaHCO₃水溶液與1 M Na₂S₂O₃溶液之1:1混合物且用力攪拌所得二相系統20分鐘。分離有機層且以DCM萃取含水層一次。將經合併有機層於真空內蒸餾且將所得油狀物懸浮於EtOAc中且以NaHCO₃/Na₂S₂O₃混合物、水及鹽水洗滌六次；經MgSO₄乾燥且於真空內移除溶劑得到呈淺黃色油狀物之粗醛。將該材料直接用於下一步驟而無進一步純化。

1-D：在-20℃下，在異丙基-氯化鎂(相對於醛1.67當量，390 mL來自Sigma-Aldrich之2M-THF溶液)於THF(1500 mL)中之溶液中添加THF(1000 mL)中之苯并噁唑(92.8 g, 1.67當量)。在-20℃下攪拌反應混合物30分鐘(顏色改變：

深紅色)且在控制於 -20°C 至 -15°C 之溫度下緩慢添加醛(170 g, 466 mmol)於THF(1500 mL)中之溶液。使反應混合物溫至室溫且攪拌直至完成。以飽和 NH_4Cl 水溶液中止反應混合物且於真空內移除溶劑。以EtOAc萃取含水相三次；將經合併有機層以1 N HCl溶液、水、鹽水過度洗滌，經 MgSO_4 乾燥且於真空內移除溶劑以得到呈深紅色油狀物之粗苯并噁唑。以EtOAc/己烷(1:5至1:1)二氧化矽純化得到呈黃色固體之苯并噁唑。

1-E：將化合物5(25.0 g, 51.7 mmol)之溶液溶解於乙醇(150 mL)中。添加Pd/C(10%，濕，Degussa型)且將燒瓶隔夜置放於Parr震盪器上且經受40 psi之氫氣。使催化劑通過矽藻土過濾且在真空內移除溶劑。以急驟管柱層析，首先使用己烷/EtOAc梯度移除較低極性及有色雜質，接著隨後以DCM/MeOH梯度以溶離所需化合物5來純化粗材料。在真空內移除溶劑，且將化合物於醚中研磨若干次以提供呈白色粉末之所需參考化合物1。 ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 7.73-7.70 (2H, m), 7.40-7.34 (2H, m), 6.78-6.73 (1H, m), 4.55-4.51 (1H, m), 3.05-3.01 (1H, m), 2.92-2.83 (2H, m), 1.48-1.18 (14H, m)。LCMS: 350.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

參考化合物 2



流程 2

在以上流程 2 中，試劑及條件為：(a) Cbz-OSu、Et₃N、THF、H₂O、rt、18 h；(b) i. 異 BuOCOC₂H₅Cl、Et₃N、THF；ii. NaBH₄、H₂O；(c) Dess-Martin 高碘烷、CH₂Cl₂；(d) 異 PrMgCl、苯并噁唑、THF、-20℃、30 min、接著 2-D、-20℃至室溫；(e) 銅、NH₄Cl、EtOH、回流、5 h；(f) N,N-雙(第三丁氧基羰基)-1H-吡唑-1-甲脒、DIEA、MeOH；(g) H₂(40 psi)、10% Pd/C、EtOH。

2-B：將 L-硝基苯丙胺酸鹽酸鹽 (4.45 g, 18.0 mmol) 及 N-(苄氧基羰氧基) 丁二醯亞胺 (Cbz-OSu) (4.49 g, 18.0 mmol) 添加至含有 THF (60 mL) 及水 (20 mL) 之圓底燒瓶中。將混

合物在室溫下攪拌且添加 Et_3N (10.1 mL, 72.0 mmol) 且將反應物在室溫下隔夜攪拌。將透明溶液以 EtOAc (200 mL) 稀釋且以 1 N HCl (3×100 mL) 及鹽水 (1×100 mL) 洗滌且以 MgSO_4 乾燥。在真空內蒸發溶劑以提供呈白色固體之中間物 2-B。

2-C至2-E：此等中間物係根據分別類似於彼等關於製備參考化合物 1 之中間物 1-B 至 1-D 所述之方法製備。

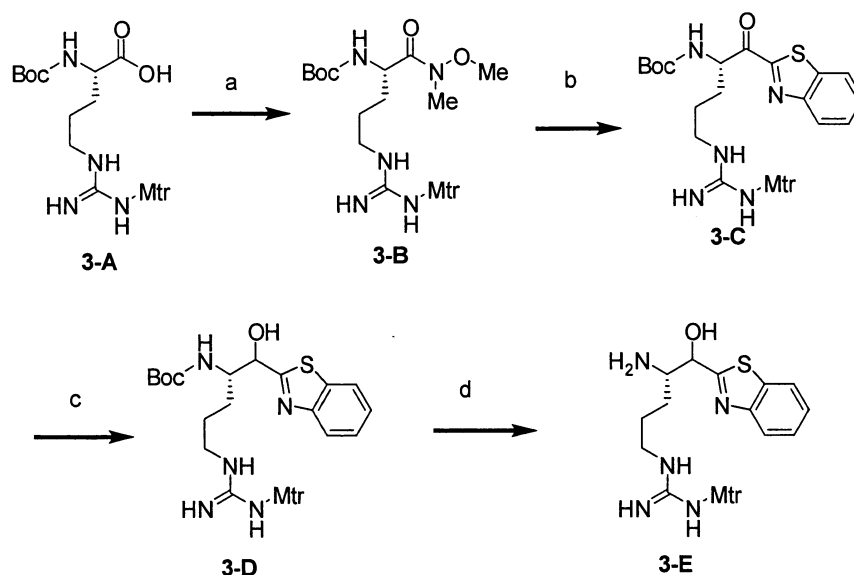
2-F：將硝基苯基類似物 5-E (1.85 g, 4.15 mmol) 溶解於 EtOH (50 mL) 中且加熱至回流。添加飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 mL)，隨後添加粉末狀 Cu (3.2 g, 27.9 mmol)。將反應混合物於回流下攪拌 5 h，冷卻至室溫且於真空內移除溶劑。將粗材料懸浮於 EtOAc (100 mL) 中，以飽和 NaHCO_3 (3×100) 洗滌，經 MgSO_4 乾燥且通過矽藻土過濾。於真空內移除溶劑以提供呈灰白色蠟狀固體之苯胺 2-F。

2-G：將苯胺 2-F (1.52 g, 3.67 mmol) 溶解於 MeOH (10 mL) 中。添加 DIEA (0.7 mL, 4.4 mmol) 及 N,N -雙(第三丁氧基羰基)-1H-吡唑-1-甲脒 (1.37 g, 4.4 mmol) 且在室溫下攪拌反應混合物。4 h 後，再添加 0.5 當量 N,N -雙(第三丁氧基羰基)-1H-吡唑-1-甲脒 (0.685 g, 2.2 mmol) 且接著在室溫下隔夜攪拌反應物。添加 EtOAc (100 mL) 且將有機層以水、鹽水洗滌且經 MgSO_4 乾燥。於真空內移除溶劑且將粗材料以 EtOAc /己烷 (0 至 100% 梯度) 藉由矽膠層析純化以提供呈油狀物之所需產物 2-G。

2-H：此化合物係根據類似於彼等關於製備參考化合物 1

之中間物 1-E 所述之方法由 2-G 製備。

參考化合物 3



流程 3

在以上流程 3 中，試劑及條件為：(a) $\text{HN}(\text{OMe})\text{Me} \cdot \text{HCl}$ 、BOP、 Et_3N 、DMF、 0°C 至 rt ；(b) $n\text{-BuLi}$ (己烷中 2.5 M)、苯并噻唑、THF、 -78°C ，接著 3-B、THF、 -70°C 至 rt ；(c) NaBH_4 、MeOH；(d) $p\text{-TsOH}$ 、 CH_2Cl_2 、6 h。

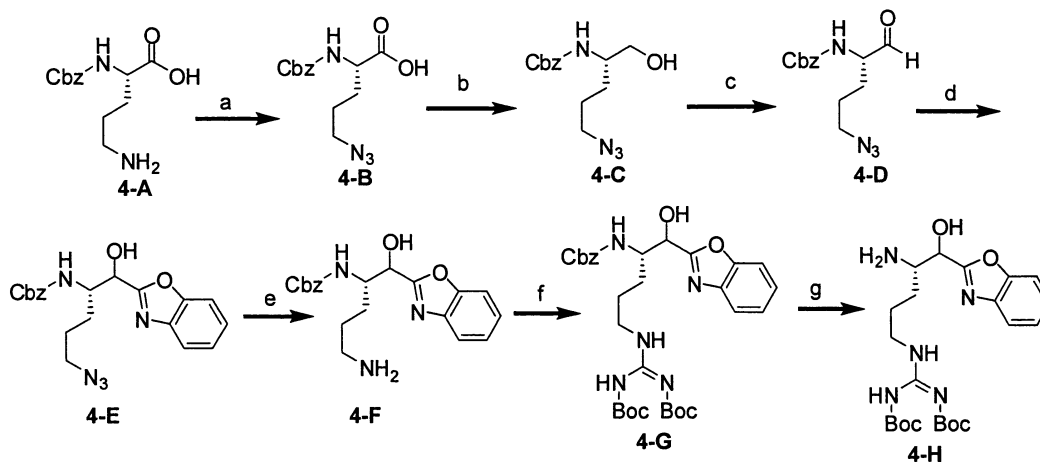
3-B：於 0°C 在氬下將 BOP (50 g, 112 mmol) 一次性添加至 3-A (49.92 g, 102.6 mmol)、N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽 (30.4 g, 224 mmol) 及三乙胺 (88 ml, 616 mmol) 於無水 DMF (200 mL) 中之攪拌溶液中。使反應混合物緩慢溫至室溫持續 2 h，通過矽藻土過濾且於真空內濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中；以 H_2O 、1 M KHSO_4 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌；乾燥且於真空內濃縮。將殘餘物經矽膠管柱層析純化以得到化合物 3-B。

3-C：於 -78°C 在氬下將正丁基鋰(己烷中2.5 M, 272.2 ml, 681.4 mmol)以使反應溫度保持低於 -64°C 之速率逐滴添加至苯并噻唑(115.72 g, 850.7 mmol)於無水THF(1660 mL)中之攪拌溶液中。添加完成時，將反應混合物在 -70°C 下攪拌30 min，且以使反應溫度維持於低於 -70°C 之速率添加化合物3-B(45 g, 85.7 mmol)於無水THF(300 ml)中之溶液。將反應物攪拌15 min，以飽和 NH_4Cl 水溶液中止且在室溫下攪拌16 h。將所得有機層分離；以乙酸乙酯稀釋；以水及鹽水洗滌；乾燥且於真空內濃縮；且以矽膠層析純化以得到化合物3-C。

3-D：在 0°C 下在3-C(33.7 g, 55.82 mmol)於MeOH(407 ml)中之溶液中添加 NaBH_4 (9.98 g)。使反應混合物緩慢溫至室溫持續1 h，接著加熱至 45°C 持續1 h且接著冷卻回室溫。將反應物以丙酮(60 mL)中止且於真空內濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，以鹽水洗滌且經 MgSO_4 乾燥。以矽膠層析純化粗材料以提供產物3-D。

3-E：在室溫下將p-TsOH添加至化合物3-D(28.2 g)於 CH_2Cl_2 (300 mL)中之攪拌溶液中直至溶液飽和。在室溫下攪拌反應物6 h。添加水且將有機層以EtOAc萃取；以鹽水與10% NaCO_3 水溶液之1:1混合物(V/V)洗滌；經 Na_2SO_4 乾燥且以矽膠層析純化以得到產物3-E。

參考化合物 4



流程 4

在以上流程 4 中，試劑及條件為：(a)i. NaN_3 、 Tf_2O 、 H_2O 、 CH_2Cl_2 、 0°C ；ii. Cbz-Orn-OH 、 K_2CO_3 、 H_2O 、 CuSO_4 ，接著 TfN_3 、 MeOH ；(b)i. 異 BuOCOC 、 Et_3N 、 THF ；ii. NaBH_4 、 H_2O ；(c) Dess-Martin 高碘烷、 CH_2Cl_2 ；(d) 異 PrMgCl 、苯并噁唑、 THF 、 -20°C 、30 min、接著 4-D、 -20°C 至室溫；(e) PMe_3 、 THF 、 H_2O ；(f) N,N -雙(第三丁氧基羰基)-1H-吡唑-1-甲脒、 MeOH ；(g) H_2 (40 psi)、10% Pd/C 、 EtOH 。

4-B：三氟甲磺酸疊氮化合物(TfN_3)溶液之製備：將疊氮化鈉(61 g, 938.8 mmol, 10當量)溶解於水(150 mL)中且使溶液冷卻至 0°C 。添加二氯甲烷(250 mL)且用力攪拌二相系統同時經30 min之時段添加經新鮮蒸餾之三氟甲磺酸酐(Tf_2O)。在 0°C 下再用力攪拌反應混合物兩小時。分離該等相，且將含水層以二氯甲烷萃取兩次(各100 mL)。將經合併有機層以飽和 NaHCO_3 水溶液(各100 mL)洗滌兩次。

保持此溶液且以原狀使用。

將 Z-Orn-OH (25 g, 93.88 mmol) 溶解於水 (250 mL) 中隨後添加碳酸鉀 (18.16 g, 131.4 mmol, 1.4 當量) 及 CuSO_4 (1 mol%, 250 mg)。在室溫下將 TfN_3 溶液一次性添加至反應混合物中。添加完成後(二相混合物)添加甲醇直至反應混合物變為單相(大約 850 mL)且攪拌所得反應溶液歷時 24 至 48 h。蒸發溶劑且以 1 M NaHSO_4 酸化藍色含水相(顏色消失)。以乙酸乙酯 (3×400 mL) 萃取含水相且將經合併有機層以水及鹽水洗滌；經 MgSO_4 乾燥；且於真空內移除溶劑以得到粗疊氮化合物，將粗疊氮化合物以 EtOAc/己烷 (1:9 至 1:1) 為溶離劑經矽膠層析純化以得到呈淺黃色油狀物之疊氮化合物 4-B。

4-C 至 4-E：中間物 4-C 至 4-E 係根據類似於彼等關於製備參考化合物 1 之中間物所述之方法製備。

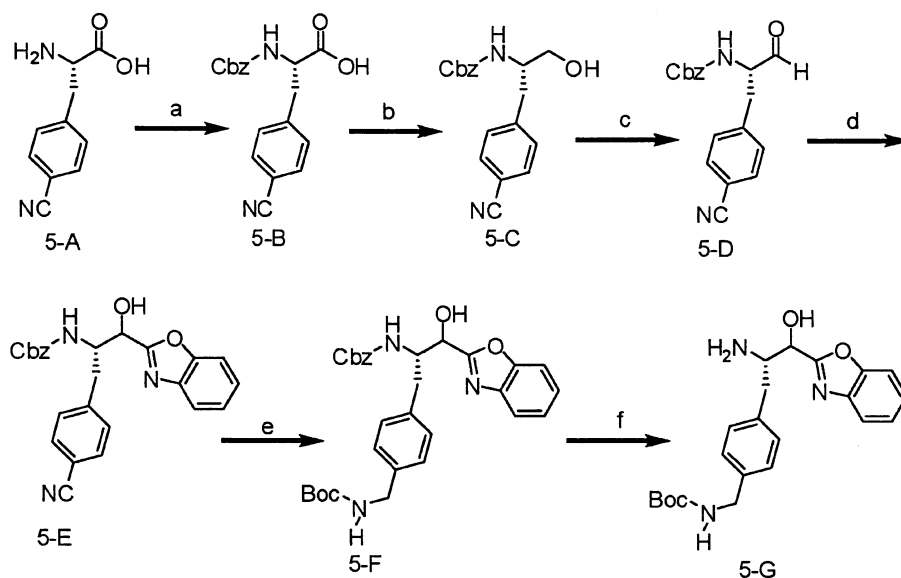
4-F：將疊氮化合物 4-E (6.275 g, 15.9 mmol) 溶解於 THF/水之混合物 (10:1, 100 mL) 中。在室溫下緩慢添加三甲基膦 (2.0 當量) 直至以 LCMS 觀測到轉化完成。移除溶劑且將殘餘物溶解於 EtOAc 中。將有機層以水、鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥且在真空內移除溶劑以得到粗胺 4-F，將其用於下一步驟無需進一步純化。

4-G：將胺 4-F (5.608 g, 15.2 mmol) 溶解於 MeOH (100 mL) 中且添加 N,N-雙(第三丁氧基羰基)-1H-吡唑-1-甲脒 (5.189 g, 1.1 當量)，且在室溫下攪拌反應混合物兩小時。在真空內移除溶劑且將殘餘物溶解於 EtOAc 中。將有機層

以水及鹽水洗滌；經 MgSO_4 乾燥且在真空內移除溶劑以得到粗苯并噁唑衍生物。以 EtOAc /己烷(0至100% EtOAc) 二氧化矽純化提供呈油狀物之最終苯并噁唑衍生物。

4-H：此化合物係根據類似於彼等關於製備參考化合物1之中間物1-E所述之方法由4-G製備。

參考化合物5



流程 5

在以上流程5中，試劑及條件為：(a) Cbz-OSu 、 Et_3N 、 THF 、 H_2O 、rt、18 h；(b) i. 異 BuOCOCCl 、 Et_3N 、 THF ；ii. NaBH_4 、 H_2O ；(c) Dess-Martin 高碘烷、 CH_2Cl_2 ；(d) 異 PrMgCl 、苯并噁唑、 THF 、 -20°C 、30 min、接著 5-D、 -20°C 至室溫；(e) NaBH_4 、 NiCl_2 、 Boc_2O 、 MeOH 、 0°C ；(f) H_2 (40 psi)、10% Pd/C 、 EtOH 。

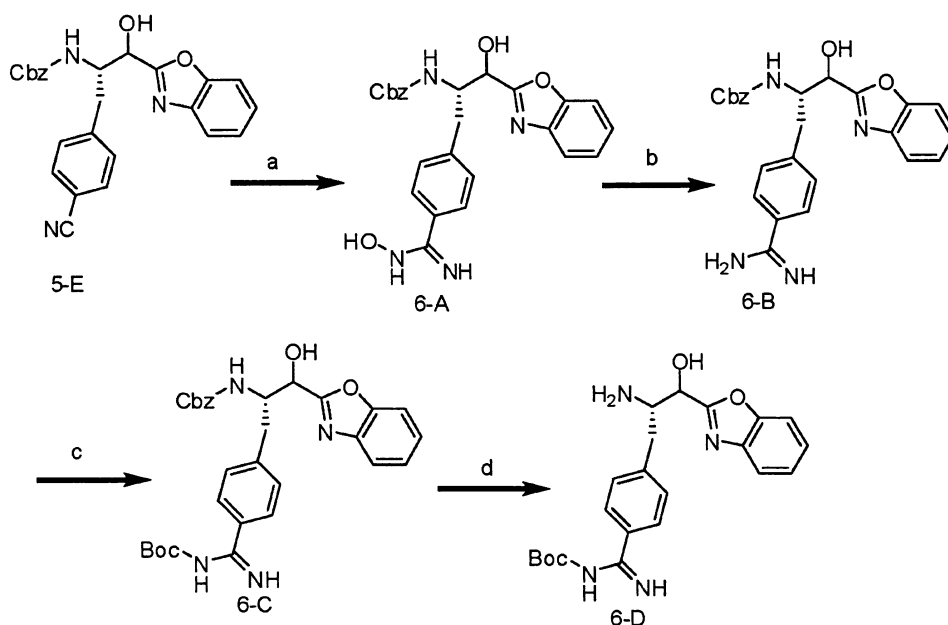
5-B至5-E：此化合物係根據類似於彼等關於參考化合物2之中間物2-B所述之方法由L-4-氟基苯丙胺酸(5-A)製備。

中間物 5-C 至 5-E 係根據分別類似於彼等關於製備參考化合物 1 之中間物 1-B 至 1-D 所述之方法製備。

5-F：將腈 5-E (3.68 g, 8.64 mmol) 溶解於甲醇 (60 mL) 中且冷卻至 0°C。添加 Boc_2O (3.77 g, 2 當量)，隨後添加 NiCl_2 (210 mg, 0.1 當量)。攪拌混合物，接著以小份緩慢添加 NaBH_4 (2.29 g, 7.0 當量)。使混合物溫至室溫且攪拌 1 小時。添加二仲乙基三胺 (0.94 mL, 1 當量)。再攪拌混合物 30 min，且在真空內蒸發溶劑。將殘餘物溶解於 EtOAc 中，以飽和 NaHCO_3 (2×100 mL) 洗滌兩次，接著以 MgSO_4 乾燥且在真空內蒸發溶劑。以 0-100% 梯度之 EtOAc 及己烷藉由矽膠急驟層析純化粗材料以提供呈油狀物之標題化合物。

5-G：此化合物係根據類似於彼等關於參考化合物 1 之中間物 1-E 所述之方法由 5-F 製備。

參考化合物 6



流程 6

在以上流程6中，試劑及條件為：(a)HONH₂ 50% aq.、EtOH、40℃、16 h；(b)SmI₂、THF、rt；(c)(e)H₂(40 psi)、10% Pd/C、EtOH。

6-A：將來自參考化合物5之腓中間物5-E(1.92 g, 4.50 mmol)溶解於乙醇中且添加HONH₂水溶液(50% aq., 1.1 mL, 18.0 mmol)。將反應混合物加熱至40℃且攪拌16 h。蒸發溶劑，且將殘餘物溶解於EtOAc(100 mL)中且以水(2×50 mL)洗滌。將有機層乾燥(MgSO₄)且在真空內蒸發以得到呈透明油狀物之產物，將其用於下一步驟而無需進一步純化。

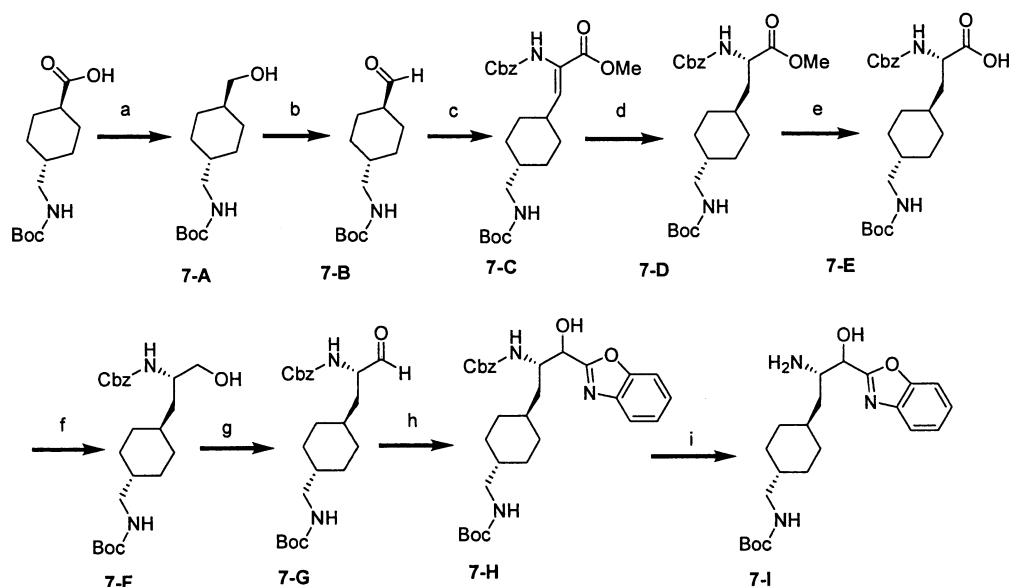
6-B：將羥基腓6-A(2.05 g, 4.50 mmol)溶解於最小體積之THF(~2 mL)中且添加THF中1 M SmI₂(100 mL, 10 mmol)且攪拌溶液1 h。若溶液失去其藍色，則添加額外等分試樣之SmI₂(THF溶液中1 M)且再攪拌一小時。蒸發溶劑且將殘餘物溶解於EtOAc(100 mL)中且以飽和NaHCO₃水溶液(2×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。將有機層乾燥(MgSO₄)且在真空內蒸發以得到呈透明油狀物之產物，將其用於下一步驟而無需進一步純化。

6-C：將腓6-B(2.10 g, 4.50 mmol)溶解於THF(50 mL)中且添加Boc₂O(1.96 g, 9.00 mmol)及Et₃N(1.37 mL, 13.5 mmol)。將反應物在室溫下攪拌18 h，接著在真空內移除溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc(100 mL)中且以飽和NaHCO₃水溶液(2×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。將有機層乾燥(MgSO₄)且於真空內蒸發。使用0-100% EtOAc及己烷梯度

以急驟層析純化粗殘餘物以得到白色泡沫。

6-D：此化合物係根據類似於彼等流程1中關於製備參考化合物1之中間物1-E所述之方法由6-C製備。

參考化合物7



流程 7

在以上流程7中，試劑及條件為：(a)i. 異 BuOCOC1、 Et_3N 、THF；ii. NaBH_4 、 H_2O ；(b) 三氯異三聚氰酸、TEMPO、 0°C 至 rt、 CH_2Cl_2 ；(c) Cbz- α -膦醯甘胺酸三甲酯、DBU、DCM；(d) H_2 (60 psi)、(S,S)-Me-BPE- $\text{Rh}(\text{COD})^+\text{OTf}$ 、MeOH、96 h；(e) LiOH、二噁烷、水；(f)i. 異 BuOCOC1、 Et_3N 、THF；ii. NaBH_4 、 H_2O ；(g) Dess-Martin 高碘烷、 CH_2Cl_2 ；(h) 異 PrMgCl 、苯并噁唑、THF、 -20°C 、30 min、接著 7-G、 -20°C 至室溫；(i) H_2 (40 psi)、10% Pd/C、EtOH。

7-A：此化合物係根據類似於彼等流程1中關於製備參考

化合物1之中間物1-B所述之方法由反4-(第三丁氧基羰胺基甲基)環己烷羧酸(7-A)製備。

7-B：將醇7-A(4.14 g, 17.0 mmol)溶解於CH₂Cl₂(35 mL)中且將溶液冷卻至0℃。添加三氯異三聚氰酸(4.15 g, 17.8 mmol)，隨後添加TEMPO(28 mg, 0.17 mol)。接著使反應物溫至室溫且在室溫下再攪拌15 min。形成沉澱，且將反應混合物經由矽藻土過濾且以CH₂Cl₂洗滌。將經合併CH₂Cl₂溶液(~100 mL)以飽和NaHCO₃水溶液(2×50 mL)、1 M HCl(2×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌；乾燥(MgSO₄)且蒸發溶劑以得到中間物，其無需進一步純化而使用。

7-C：將N-苄氧羰基- α -膦鹽基甘胺酸三甲酯(5.63 g, 17 mmol)溶解於CH₂Cl₂(35 mL)中且添加DBU(5.1 mL, 34 mmol)且攪拌溶液20 min。以CH₂Cl₂(10 mL)中之溶液逐滴添加醛7-B(4.09 g, 17.0 mmol)。隔夜攪拌反應物，接著蒸發溶劑且將殘餘物溶解於EtOAc(100 mL)中且以1 M NaHSO₄(2×50 mL)及鹽水洗滌，接著乾燥(MgSO₄)且於真空內蒸發。使用0-100% EtOAc/己烷梯度以急驟層析純化粗材料以提供呈白色固體之所需產物。

7-D：將烯烴7-C(2.04 g, 4.56 mmol)溶解於MeOH(100 mL)中且將溶液脫氣，隨後添加催化劑、(-)-1,2-雙-((2S,3S)-2,5-二甲基磷啉基)乙烷(環辛二烯)-銦(I)-三氟-甲烷磺酸酯(28 mg, 1 mol%)。將反應混合物置放於Parr震盪器中且在60 psi H₂下震盪4天。接著將溶劑於真空內蒸發且使用0-100% EtOAc/己烷梯度藉由急驟層析純化粗材料

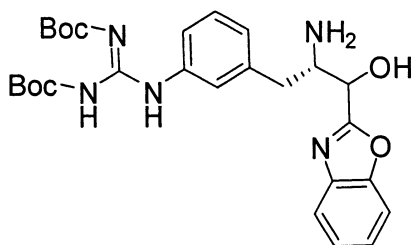
以提供呈白色固體之所需產物。

7-E：將甲酯 7-D(1.81 g, 4.04 mmol)溶解於二噁烷(50 mL)中且在 0°C 下攪拌。逐滴添加溶解於水(10 mL)中之 LiOH(203 mg, 4.84 mmol)且接著使溶液溫至室溫。起始材料消失後(以 LCMS)，蒸發溶劑且將粗材料溶解於 EtOAc(100 mL)中；以 1 N NaHSO₄(2×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌；且乾燥(MgSO₄)。在真空內移除溶劑且將產物直接用於下一步驟而無需進一步純化。

7-F至 7-H：中間物 7-F至 7-H係根據類似於彼等關於製備參考化合物 1之中間物所述之方法製備。

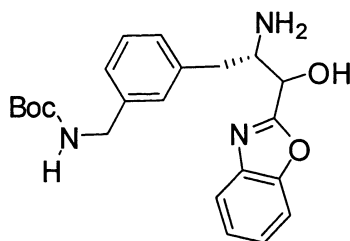
7-I：此化合物係根據類似於彼等關於製備參考化合物 1之中間物 1-E所述之方法由 7-H製備。MS m/z 404.2 (M+1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.66-7.64 (1H, m), 7.49-7.47 (1H, m), 7.31-7.26 (2H, m), 4.85-4.64 (1H, m), 3.44-3.16 (1H, m), 2.96-2.88 (2H, m), 1.80-1.55 (4H, m), 1.39-1.14 (13H, m), 0.89-0.72 (4H, m)。

參考化合物 8



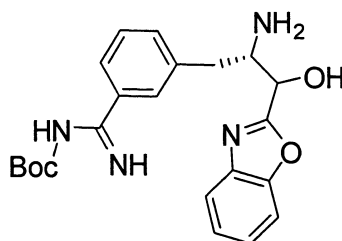
參考化合物 8係根據類似於彼等關於製備參考化合物 2所述之方法由 3-硝基苯丙胺酸起始製備。

參考化合物 9



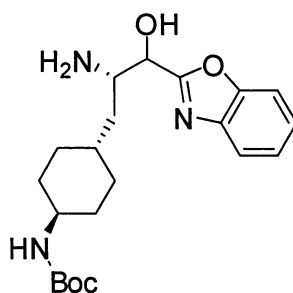
參考化合物 9 係根據類似於彼等關於製備參考化合物 5 所述之方法由 3-氟基苯丙胺酸起始製備。

參考化合物 10



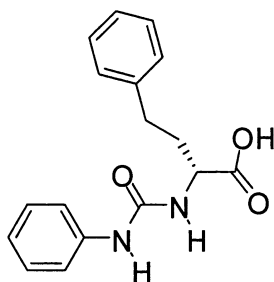
參考化合物 10 係根據類似於彼等關於製備參考化合物 6 所述之方法由 3-氟基苯丙胺酸起始製備。

參考化合物 11



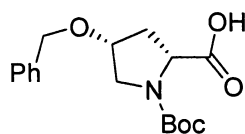
參考化合物 11 係根據類似於彼等關於製備參考化合物 7 所述之方法由反 4-(第三丁氧基羰基胺基)環己烷羧酸起始製備。

參考化合物 12



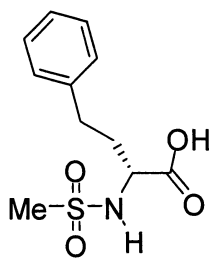
將 D-高苯丙胺酸乙酯鹽酸鹽 (2.43 g, 10.0 mmol) 及 Et_3N (1.4 mL, 20.0 mmol) 溶解於 DMF (20 mL) 中且在室溫下攪拌。逐滴添加異氰酸苯酯 (1.55 g, 13.0 mmol) 且隔夜攪拌反應混合物。將反應物以 EtOAc (200 mL) 稀釋，且以水 (100 mL)、1 N HCl (2×100 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (2×100 mL)、鹽水 (100 mL) 洗滌且以 MgSO_4 乾燥。將溶劑蒸發至乾燥且將殘餘物溶解於二噁烷 (20 mL)。添加溶解於水 (15 mL) 中之 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (630 mg, 15.0 mmol) 且在室溫下攪拌反應混合物直至乙酸乙酯消失 (以 TLC 及 LCMS)。於真空內移除溶劑且將粗材料於 EtOAc (100 mL) 與 1 N HCl (100 mL) 之間分溶。以 EtOAc (2×50 mL) 萃取含水層且將經合併有機相以 1 M NaHSO_4 (2×50 mL) 及鹽水 (100 mL) 洗滌且以 MgSO_4 乾燥。蒸發溶劑且以急驟層析 (EtOAc : 己烷梯度) 純化粗材料以提供呈白色粉末之參考化合物 12。

參考化合物 13



將 N-BOC-順 4-羥基-D-脯氨酸 (7.83 g, 34 mmol) 溶解於 DMF (100 mL) 中且冷卻至 0°C。逐份添加礦物油中 60% NaH (3.0 g, 74.8 mmol) 且攪拌 30 min。添加苄基溴化物 (12.8 g, 74.8 mmol)，且攪拌溶液 3 h。將反應混合物傾入 0.1 M HCl/冰研磨漿中且以 EtOAc (3×150 mL) 萃取。將經合併有機層以飽和 NaHCO₃ 水溶液 (3×100 mL) 及鹽水 (200 mL) 洗滌，乾燥 (MgSO₄) 且在真空內蒸發溶劑。純化粗材料以提供苄基酯，接著將其溶解於二噁烷 (20 mL) 中且在室溫下攪拌。添加溶解於水 (10 mL) 中之 LiOH·H₂O (1.60 mg, 38 mmol) 且攪拌反應物直至苄基酯消失 (以 TLC 及 LCMS)。於真空內移除溶劑且將粗材料於 EtOAc (50 mL) 與 1 N HCl (50 mL) 之間分溶。以 EtOAc (2×50 mL) 萃取含水層且將經合併有機相以 1 M NaHSO₄ (2×50 mL) 及鹽水 (50 mL) 洗滌且以 MgSO₄ 乾燥。蒸發溶劑且以急驟層析 (EtOAc: 己烷梯度) 純化粗材料以提供呈白色粉末之參考化合物 13。

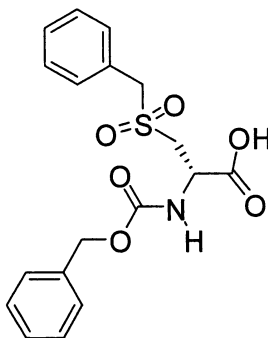
參考化合物 14



將 D-高苯丙氨酸乙酯鹽酸鹽 (5.00 g, 20.5 mmol) 及 DIEA (8.7 mL, 51.25 mmol) 溶解於 THF (100 mL) 中且在室溫下攪拌。逐滴添加甲磺醯氯 (1.67 mL, 21.52 mmol) 且在室

溫下攪拌反應物 6 小時。蒸發 THF 且將粗產物溶解於 EtOAc(100 mL)中且以水(100 mL)、1 N HCl(2×100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌且乾燥(MgSO₄)。於真空內移除溶劑，且以急驟層析(己烷:EtOAc)純化粗材料以提供乙基酯。將乙基酯溶解於二噁烷(50 mL)中且在室溫下攪拌。添加溶解於水(20 mL)中之LiOH·H₂O(1.00 mg, 24 mmol)且攪拌反應物直至乙基酯消失(以TLC及LCMS)。於真空內移除溶劑且將粗材料於EtOAc(50 mL)與1 N HCl(50 mL)之間分溶。以EtOAc(2×50 mL)萃取含水層且將經合併有機相以1 M NaHSO₄(2×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌且以MgSO₄乾燥。蒸發溶劑且以急驟層析(EtOAc:己烷梯度)純化粗材料以提供呈白色粉末之參考化合物 14。

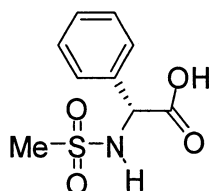
參考化合物 15



Cbz-D-Cys(苄基)-OH首先係根據類似於彼等關於製備中間化合物 1-B所述之方法由H-D-Cys(苄基)-OH及Cbz-OSu製備。接著將Cbz-D-Cys(苄基)-OH(296 mg, 0.86 mmol)溶解於5 mL MeOH:H₂O(50:50)中且添加過硫酸氫鉀(792 mg, 1.29 mmol)。將反應混合物在室溫下隔夜攪拌；以水(10

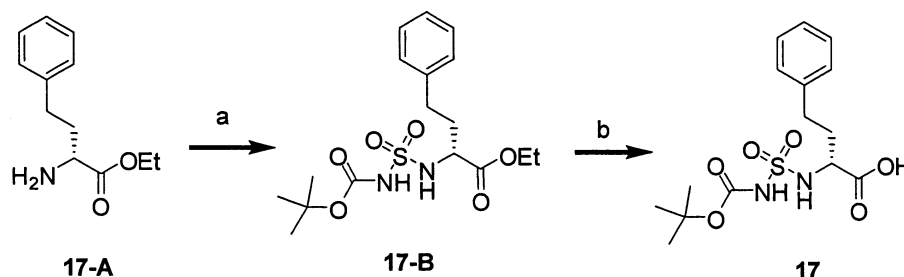
mL)稀釋且以二氯甲烷(3×20 mL)萃取且接著將有機相以鹽水(30 mL)洗滌且乾燥(MgSO_4)。於真空內移除溶劑以得到參考化合物15，且其無需進一步純化而使用。

參考化合物16



參考化合物16係根據類似於彼等關於參考化合物14所述之方法由D-苯基甘胺酸乙酯鹽酸鹽起始製備。

參考化合物17



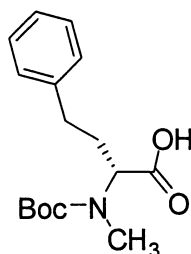
在製備參考化合物17之以上反應流程中，試劑及條件為：(a)*i.* t -BuOH、 ClSO_2NCO 、 CH_2Cl_2 、 0°C 至rt；*ii.* 17-A、 CH_2Cl_2 ；(b)水中1 N NaOH。

17-B：在圓底燒瓶中，將 N -氯異氰酸酯(2.5 mL, 28.7 mmol)溶解於二氯甲烷(150 mL)中且冷卻至 0°C 。逐滴添加 t -BuOH之二氯甲烷溶液(2.7 mL, 28.7 mmol)。醇添加完成後十五分鐘，將市購17-A添加至二氯甲烷溶液中。接著使反應物溫至周圍溫度且攪拌3 h。將反應混合物以水稀釋且以水洗滌；且將有機層分離且經 MgSO_4 乾燥以產生呈油

狀物之化合物 17-B，將其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

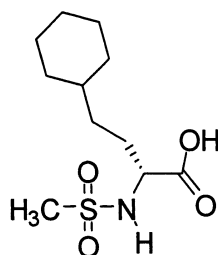
17：將乙基酯 17-B (1.46 g, 5 mmol) 溶解於 1 N NaOH (15 ml, 15 mmol) 中。起始材料消失後 (以 LCMS)，以 1 N HCl 酸化反應物。產物以白色固體沉澱，且直接用於下一步驟而無需進一步純化。

參考化合物 18



參考化合物 18 係根據 Org. Lett. 5:125-128 (2003) 中所報導之方法製備。使用 THF 中之 Me_2SO_4 及 NaH 及催化水使 Boc-D-高苯丙胺酸 (1.0 g, 3.58 mmol) 甲基化得到白色粉末。

參考化合物 19



參考化合物 19 係根據類似於彼等關於參考化合物 14 所述之方法由 D-高環己基甘胺酸乙酯鹽酸鹽製備。

O



O

O

1.46 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.30-1.02 (2H, m)。

20-D：在 -78°C 下在 Cbz- α -膦鹽基甘胺酸三甲酯 (2.8 g, 8.45 mmol) 於 THF 中之溶液中添加 1,1,3,3-四甲基-胍 (1.022 ml, 8.14 mmol)。10 分鐘後，添加醛 20-C (1.76 g, 7.76 mmol)。接著將溶液置放於 0°C 下之冰浴中 1 小時，且接著使其溫至室溫且再攪拌一小時。將溶液以 EtOAc 稀釋，以 1 M NaHSO_4 洗滌，乾燥 (MgSO_4) 且在真空內濃縮。藉由層析 (ISCO) 以乙酸乙酯/己烷 0 至 100% 純化殘餘物以提供呈黃色油狀物之 20-D。MS m/z 333.2 ($M+1$), ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.35-7.33 (5H, m), 6.63 (1H, t, $J=8$ Hz), 6.30 (1H, bs), 5.12 (2H, s), 4.10-4.04 (2H, m), 3.73 (3H, s), 2.67-2.62 (2H, m), 2.14 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 1.63-1.46 (3H, m), 1.43 (9H, s), 1.14-1.06 (2H, m)。

20-E：在氮下將 20-D (1.0 g, 2.31 mmol) 及 MeOH (100 mL) 裝入 Parr 容器中。使溶液經受三次循環之真空及氮發泡，且添加催化劑 (R,R)-乙基-DuPHOS-Rh(COD) 三氟甲磺酸鹽 (30 mg, 0.04 mmol)。將混合物在室溫下置放於 60 psi 之氮氣下 24 小時。24 h 後以 $>99\%$ e.e. 完成至 20-E 之轉化，於真空內移除溶劑且以矽膠層析 (己烷/EtOAc) 純化粗產物。

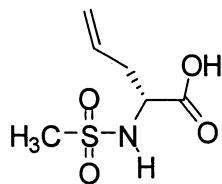
20-F：將中間物 20-E 溶解於 MeOH 中，將溶液以氮沖洗且添加 Pd/碳 (5% wt, Degussa)。將混合物在室溫下置放於 50 psi 之氮氣下且震盪 24 h。將混合物以氮沖洗且通過矽藻土過濾。以 MeOH 洗滌濾餅且在真空下濃縮經合併有機

溶液。添加己烷且接著蒸發以使剩餘甲醇共沸以提供呈油狀物之20-F，接著將其用於下一步驟而無需進一步純化。

20-G：將中間物20-F(0.6 g, 1.99 mmol)溶解於THF(10 mL)中且將2,4,6-三甲基吡啶(315 mg, 2.38 mmol)及甲磺醯基氯(0.170 ml, 2.19 mmol)添加至溶液中且攪拌2 h。將反應物以EtOAc溶液(50 mL)稀釋；以1 M NaHSO₄(2×25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌；且乾燥(MgSO₄)。於真空內移除溶劑，且使用己烷及EtOAc梯度藉由急驟層析純化粗殘餘物以提供所需產物20-G。

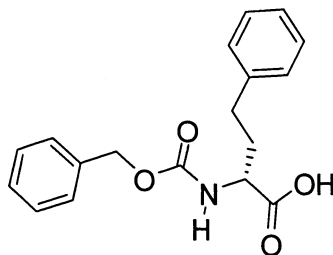
20-H：將化合物20-G(0.70 g, 1.84 mmol)溶解於二噁烷(7 mL)中且添加溶解於水(4 mL)中之LiOH·H₂O(232 mg, 5.55 mmol)。攪拌反應混合物1 h。蒸發溶劑；將殘餘物以EtOAc(25 mL)稀釋且以1 N NaHSO₄(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌；且乾燥(MgSO₄)。接著於真空內移除溶劑且藉由矽膠層析(己烷/EtOAc梯度)純化粗材料以提供呈白色固體之所需產物，參考化合物20。

參考化合物21



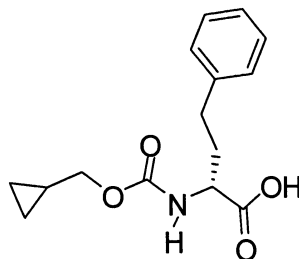
參考化合物21係根據類似於彼等關於製備參考化合物14所述之方法由3-氰基苯丙胺酸起始製備。

參考化合物 22



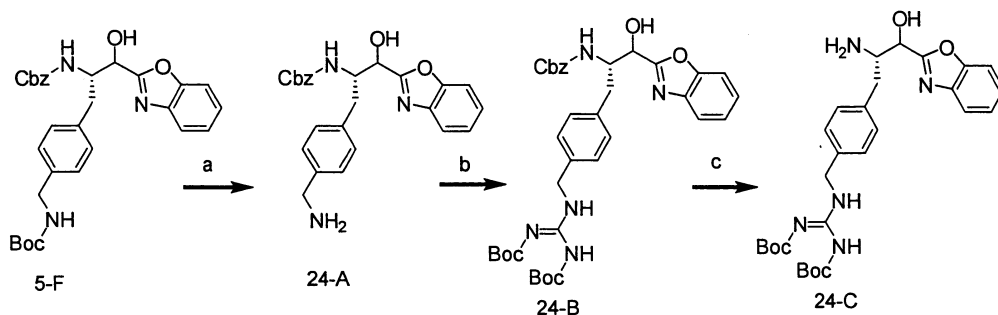
參考化合物 22 係根據類似於彼等關於製備參考化合物 2-B 所述之方法由 D-高苯丙胺酸製備。

參考化合物 23



參考化合物 23 係根據類似於彼等關於製備參考化合物 2-B 所述之方法由 D-高苯丙胺酸及 N-(環丙基甲氧基羰氧基)-丁二醯亞胺製備。

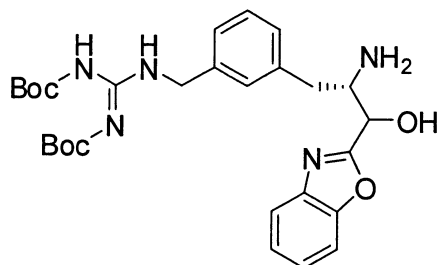
參考化合物 24



中間物 24-A 係藉由使 CH_2Cl_2 中 50% TFA 中之 Boc 基去保護，隨後於真空內蒸發溶劑而由參考化合物 5-A 製備。中

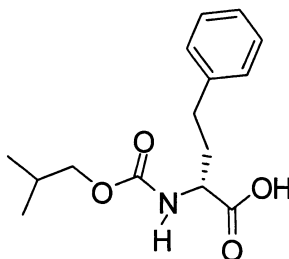
間物 24-B 至 24-C 係根據類似於彼等關於參考化合物 2 所述之方法製備。

參考化合物 25



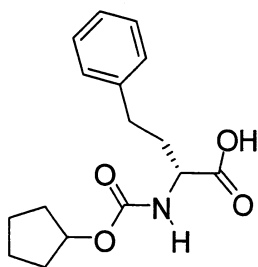
參考化合物 25 係根據類似於彼等關於製備參考化合物 24 所述之方法而製備。

參考化合物 26



參考化合物 26 係根據類似於彼等關於製備參考化合物 2-B 所述之方法由 D-高苯丙胺酸及 N-(異丁氧基羰氧基)-丁二醯亞胺製備。

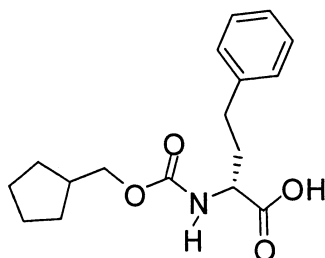
參考化合物 27



參考化合物 27 係根據類似於彼等關於製備參考化合物 2-

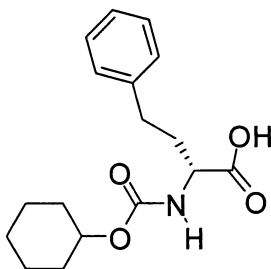
B所述之方法由D-高苯丙胺酸及N-(環戊氧基羧氧基)-丁二醯亞胺製備。

參考化合物 28



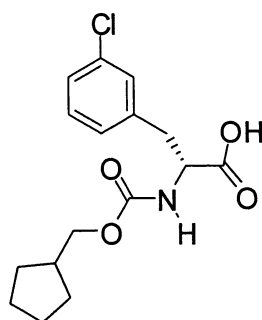
參考化合物 28係根據類似於彼等關於製備參考化合物 2-B所述之方法由D-高苯丙胺酸及N-(環戊基甲氧基羧氧基)-丁二醯亞胺製備。

參考化合物 29



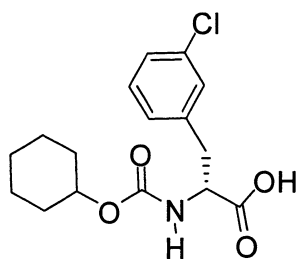
參考化合物 29係根據類似於彼等關於製備參考化合物 2-B所述之方法由D-高苯丙胺酸及N-(環己氧基羧氧基)-丁二醯亞胺製備。

參考化合物 30



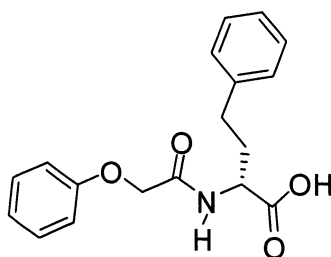
參考化合物30係根據類似於彼等關於製備參考化合物2-B所述之方法由D-3-氯苯丙胺酸及N-(環戊基甲氧基羰氧基)-丁二醯亞胺製備。

參考化合物31



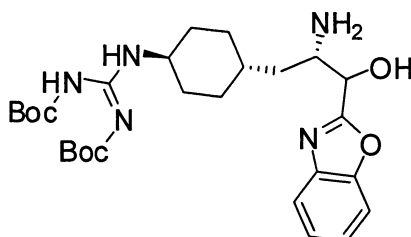
參考化合物31係根據類似於彼等關於製備參考化合物2-B所述之方法由D-3-氯苯丙胺酸及N-(環己氧基羰氧基)-丁二醯亞胺製備。

參考化合物32



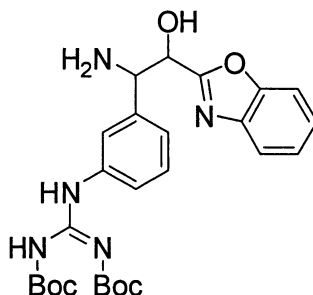
參考化合物32係根據類似於彼等關於製備參考化合物14所述之方法由D-高苯丙胺酸乙酯鹽酸鹽及苯氧基乙醯基氯製備。

參考化合物33



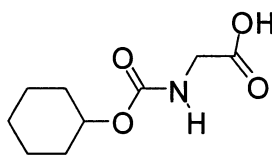
參考化合物33係根據類似於彼等關於製備參考化合物24所述之方法而製備。

參考化合物34



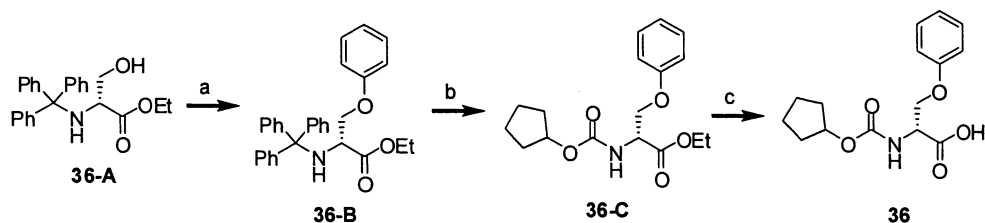
參考化合物34係根據類似於彼等關於製備參考化合物2所述之方法由3-硝基苯基甘胺酸製備。

參考化合物35



參考化合物35係根據類似於彼等關於製備參考化合物2-B所述之方法由甘胺酸及N-(環己氧基羰氧基)-丁二醯亞胺製備。

參考化合物36



在製備參考化合物36之以上反應流程中，試劑及條件為：(a) PPh₃、DIAD、PhOH、甲苯、rt (b) TFA、

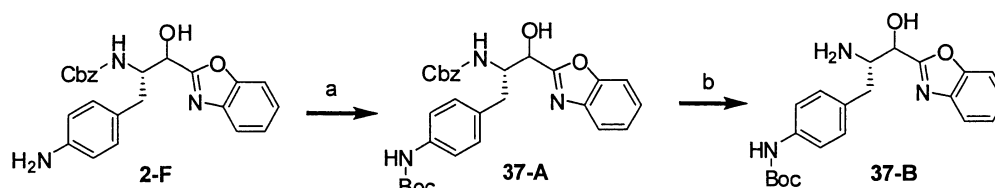
CH_2Cl_2 、MeOH rt、1 h；*ii.* 環己基 OCOCl 、吡啶、DMAP、rt、THF。

36-B：在圓底燒瓶中裝入可購得之17-A(939 mg, 2.6 mmol)、三苯膦(763 mg, 2.8 mmol)、酚(346 mg, 3.8 mmol)、甲苯(30 mL)及二異丙基重氮二羧酸酯(542 μL , 2.8 mmol)且在周圍溫度下攪拌。將反應混合物濃縮至乾燥且將產物經由矽膠層析自反應混合物純化以提供用於製備36-C之白色泡沫。

36-C：於40 mL小瓶中裝入36-B(2.0 mmol)、二氯甲烷，10 mL、甲醇(1 mL)及TFA(10 mL)。在周圍溫度下1 h後，於真空內移除所有揮發性試劑以提供直接用於下一步驟之TFA鹽。將TFA鹽及*N*-(環己基羰氧基)丁二醯亞胺(2.0 mmol)添加至含有THF(20 mL)、吡啶(600 μL)及DMAP(~10 mg，催化)之圓底燒瓶中。將混合物在室溫下隔夜攪拌。將透明溶液以EtOAc(200 mL)稀釋；以1 N HCl(3×100 mL)及鹽水(1×100 mL)洗滌；且以 MgSO_4 乾燥。將溶劑在真空內蒸發以提供呈白色固體之所需產物，其無需進一步純化而使用。

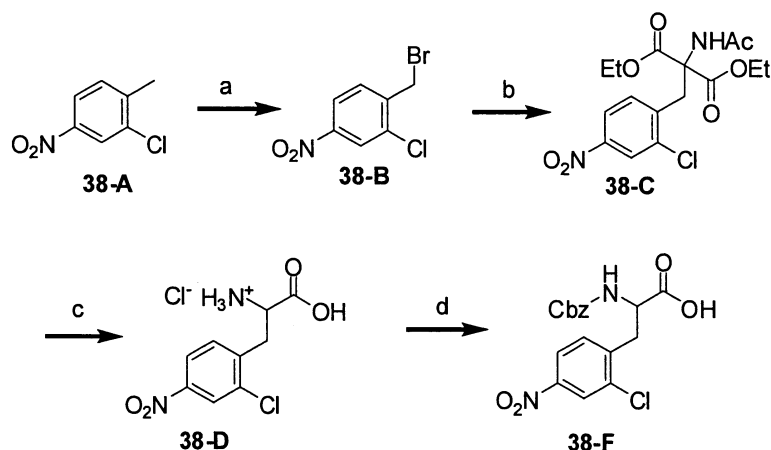
36：將乙基酯36-C(2 mmol)溶解於1 N NaOH(6 mL, 6 mmol)中。起始材料消失後(以LCMS)，以1 N HCl酸化反應物且產物以白色固體沉澱，其係無需進一步純化而使用。

參考化合物 37



中間物 37-A 係根據製備中間物 20-B (參考化合物 20) 之類似方法由中間物 2-F (參考化合物 2) 製備；且根據用於參考化合物 1 之類似方法氫解得到 37-B。

參考化合物 38



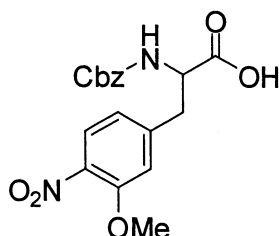
38-B： 將 2-氯-4-硝基甲苯 (8.55 g, 50.0 mmol) 溶解於 1,2-二氯乙烷 (120 mL) 中。添加 N-溴代丁二醯亞胺 (9.74 g, 55 mmol) 及過氧化苯甲醯 (0.25 g, 1.03 mmol) 且將反應混合物攪拌且加熱至回流持續 16 h。使反應物冷卻至室溫，且將大多數溶劑在真空內蒸發，得到大約 30 mL 二氯乙烷。添加己烷 (30 mL) 及二氯甲烷 (30 mL) 且過濾所形成之沉澱且以己烷洗滌濾液。在真空內蒸發經合併之有機溶液以提供苄基溴化物 38-B，其係直接用於下一步驟而無需進一步純化。

38-C：將乙醯胺基丙二酸二乙酯(7.16 g, 33.0 mmol)溶解於EtOH(50 mL)中且添加NaOEt(2.25 g, 33.0 mmol)。攪拌溶液且將其加熱至80℃。將溴化物38-B(9.2 g, 37.0 mmol)溶解於EtOH(50 mL)中且逐滴添加至攪拌反應混合物中。18 h後，將溶液冷卻至室溫且過濾所形成之沉澱。將沉澱以水洗滌且以5% EtOH水溶液再結晶，過濾且於真空內乾燥。

38-D：將丙二酸酯38-C添加至12 N HCl中且將混合物加熱至回流持續14 h。接著將反應混合物冷卻至4℃且形成沉澱。將沉澱以1 N HCl洗滌且於真空內乾燥。

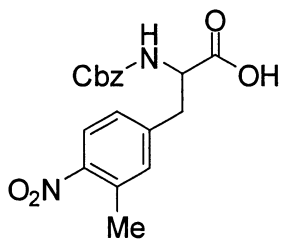
38-F：將中間物38-D(4.59 g, 16.33 mmol)及Cbz-OSu(3.99 g, 16.0 mmol)添加至THF(60 mL)及水(20 mL)之溶液中。添加Et₃N(9.1 mL, 65.32 mmol)且在室溫下攪拌溶液18 h。於真空內蒸發溶劑且將殘餘物溶解且於EtOAc(100 mL)與1 N HCl(100 mL)之間分溶。將有機相以1 N HCl(2×100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌且以MgSO₄乾燥。於真空內移除溶劑且將粗材料以乙醇及水再結晶。

參考化合物39



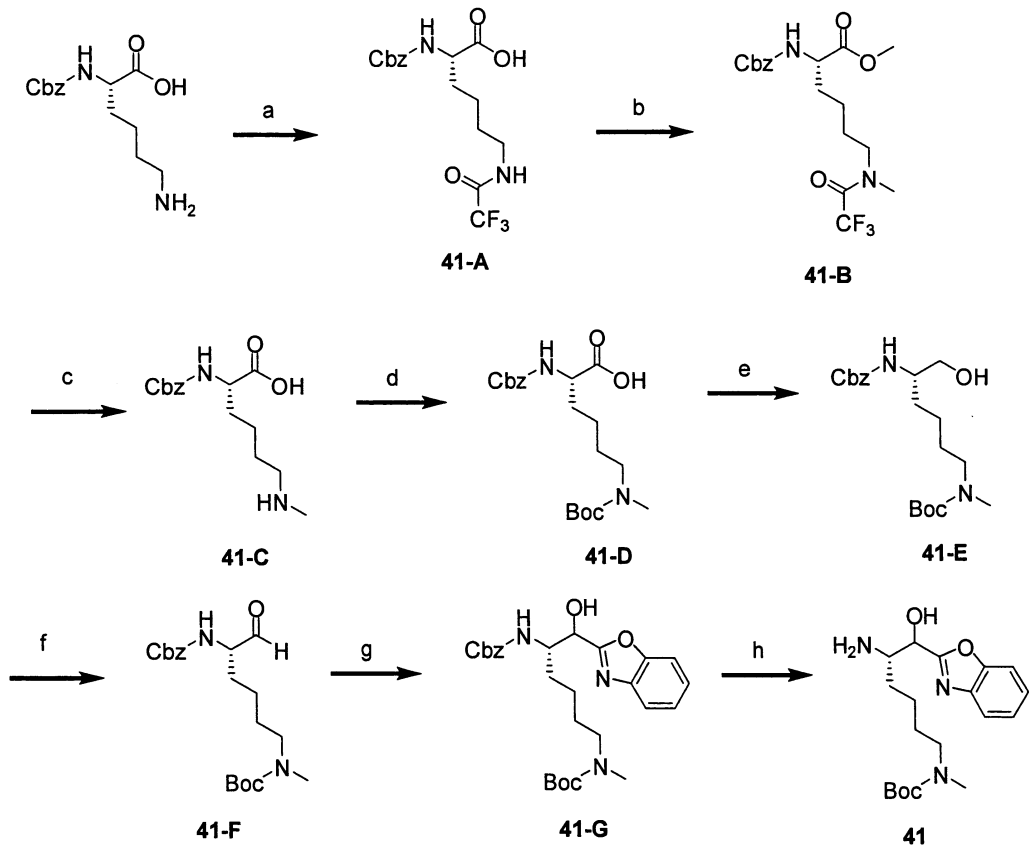
參考化合物39係根據類似於彼等關於製備參考化合物38所述之方法由5-甲基-2-硝基苄醚製備。

參考化合物 40



參考化合物 40係根據類似於彼等關於參考化合物 38所述之方法由 3-甲基-4-硝基苄基溴化物製備。

參考化合物 41



流程 8

在以上流程 8 中，試劑及條件為：(a)三氟乙酸乙酯、 K_2CO_3 、二噁烷、 H_2O 、 $0^{\circ}C$ ；(b) CH_3I 、 K_2CO_3 、DMF、 $110^{\circ}C$ ；(c) $LiOH$ 、THF/ H_2O 、 $23^{\circ}C$ ；(d) Boc_2O 、 Et_3N 、

THF、23℃；(e)i. 異 BuOCOC₁、Et₃N、THF；ii. NaBH₄、H₂O；(f) Dess-Martin 高碘烷、CH₂Cl₂；(g) 異 PrMgCl、苯并噁唑、THF、-20℃，30 min、接著 -20℃ 至室溫；(h) H₂(40 psi)、10% Pd/C、EtOH。

41-A：將 Cbz-L-Lys-OH(5.6 g, 20.00 mmol) 懸浮於水(40 mL)及二噁烷(5 mL)中，且於冰浴中冷卻至 0℃。將碳酸鉀(5.22 g, 40.0 mmol, 2 當量)及三氟乙酸乙酯(7.15 mL, 60.00 mmol, 3.0 當量)添加至反應物中且在 0℃ 下攪拌 1 小時。以 LC/MS 判斷反應完成後，以乙醚(3×100 mL)萃取反應物。將含水層以 100 mL 10% 檸檬酸酸化且以乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。將有機物組合，以飽和 NaCl 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且蒸發至乾燥以提供呈透明油狀物之 41-A；LC/MS [M+H] 377.1，實驗值 377.2。

41-B：此化合物係使用 Xue 等人 J. Med. Chem. 2001, 44 (16), 2636 中所述之方法由 41-A 製備。

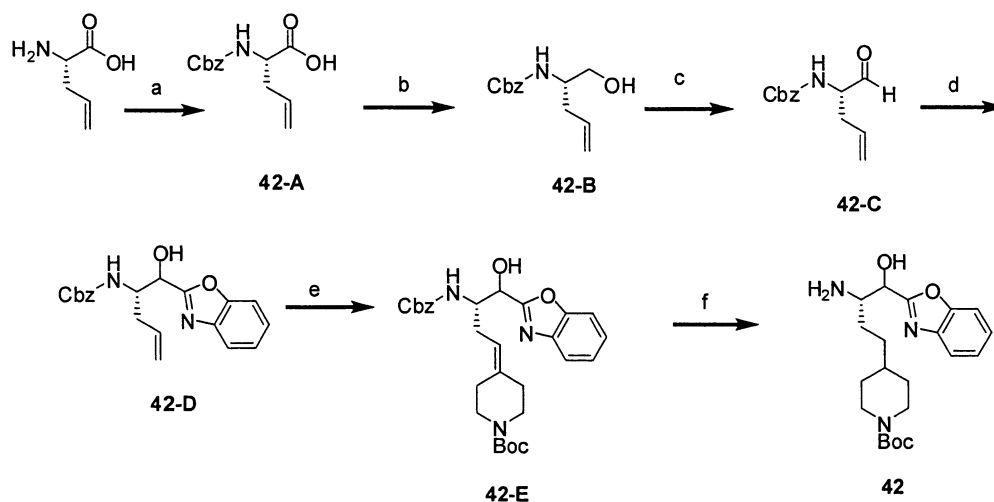
41-C：此化合物係類似於流程 1 步驟 e 製備。

41-D：在 23℃ 下將化合物 41-C(3.44 g, 11.70 mmol) 溶解於 THF(117 mL, 0.1 M) 中。將 Boc 酐(5.10 g, 23.40 mmol, 2.0 當量)及三乙胺(3.25 mL, 23.40 mmol, 2.0 當量)添加至反應物中。以 LC/MS 監控反應之完成。將 THF 於真空內移除，溶解於乙酸乙酯(150 mL)中且以 1 M HCl(2×75 mL)及飽和 NaCl 萃取；經 Na₂SO₄ 乾燥；過濾且蒸發以提供呈透明油狀物之 41-D。LC/MS [M+H] 395.2；實驗值 395.2。

41-E 至 41：此等中間物係根據類似於彼等關於參考化合

物1所述之方法製備。

參考化合物42



流程 9

在以上流程9中，試劑及條件為：(a)Cbz-OSu、Et₃N、THF、H₂O；(b)i. 異 BuOCOC₂H₅Cl、Et₃N、THF；ii. NaBH₄、H₂O；(c)Dess-Martin高碘烷、CH₂Cl₂；(d)異 PrMgCl、苯并噁唑、THF、-20℃、30 min、接著 -20℃ 至室溫；(e)Hoveyda-Grubbs複分解催化劑、4-亞甲基-N-Boc-哌啶、DCM、40℃；(f)H₂(40 psi)、10% Pd/C、EtOH。

42-A：此化合物係類似於參考化合物38步驟d，使用L-烯丙基甘氨酸作為反應中之胺基酸組份而製備。

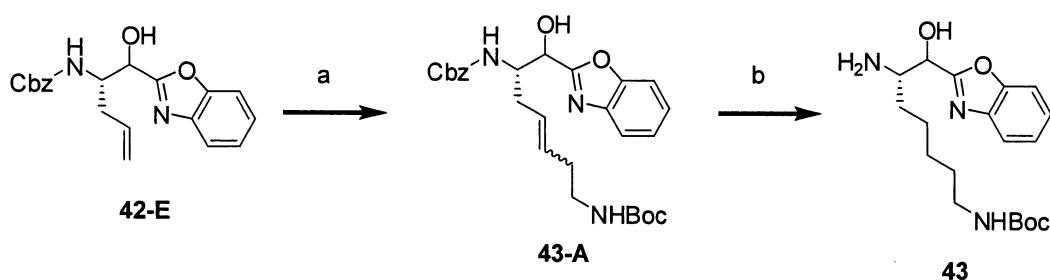
42-B-D：此等化合物係分別類似於參考化合物1步驟a、b及c而製備。

42-E：在氮氣氛下將無水二氯甲烷(4 mL, 0.2 M)經由針筒添加至42-D(270 mg, 0.766 mmol, 1.0當量)、Hoveyda-Grubbs第二代複分解催化劑(1,3-雙-(2,4,6-三甲基苯基)-2-

亞咪唑啉基)二氯(鄰異丙氧基苯基亞甲基)鈦II二氯化物)(98 mg, 0.115 mmol, 15 mol%)中。經由針筒添加 N-Boc-4-亞甲基哌啶(0.60 mL, 0.268 mmol, 4.0當量)且以回流冷凝器配合反應物且將其加熱至 40°C 持續 12 h。以 LC/MS 判斷反應完成後，以自動矽膠純化(己烷中 0-100% 乙酸乙酯)直接純化反應混合物以提供呈深綠色油狀物之 42-E。MS m/z 422.3 (M-Boc+1)。

42：此化合物係類似於參考化合物 1 步驟 d 製備。

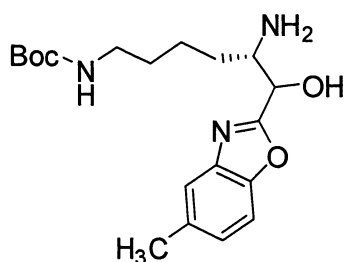
參考化合物 43



流程 10

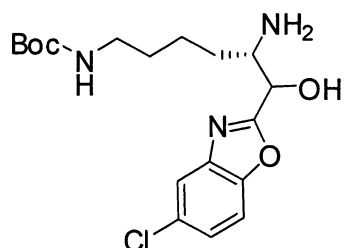
在以上流程 10 中，試劑及條件為：(a)Hoveyda-Grubbs 複分解催化劑、N-Boc-4-胺基-1-丁烯、DCM、40°C；(f)H₂(40 psi)、10% Pd/C、EtOH。化合物 43A 及 43 係分別類似於參考化合物 42 步驟 e 及 f 製備。

參考化合物 44



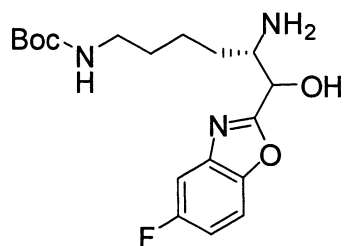
參考化合物 44 係根據類似於彼等關於製備參考化合物 1 所述之方法由 5-甲基苯并噁唑製備。

參考化合物 45



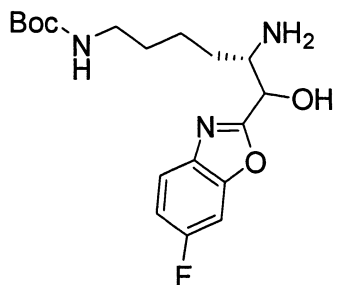
參考化合物 45 係根據類似於彼等關於製備參考化合物 1 所述之方法由 5-氯苯并噁唑製備。

參考化合物 46



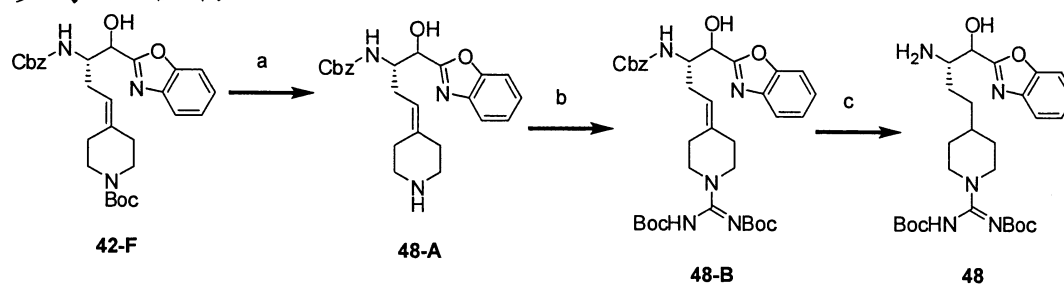
參考化合物 46 係根據類似於彼等關於製備參考化合物 1 所述之方法由 5-氟苯并噁唑製備。

參考化合物 47



參考化合物 47 係根據類似於彼等關於製備參考化合物 1 所述之方法由 6-氟苯并噁唑製備。

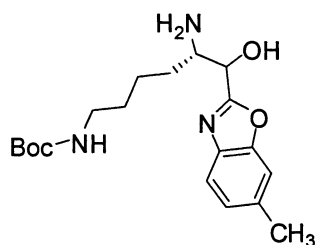
參考化合物 48



流程 11

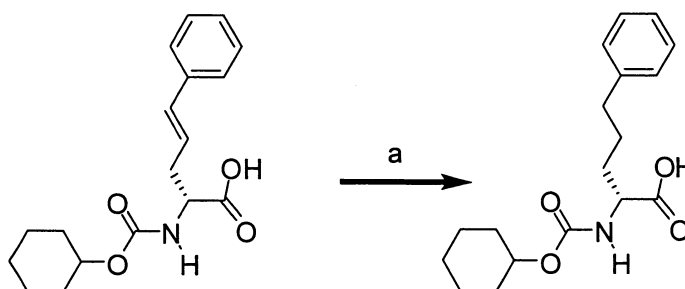
在以上流程 11 中，試劑及條件為：(a)TFA/CH₂Cl₂ 75:25、23℃；(b)N,N-雙(第三丁氧基羰基)-1H-吡唑-1-甲脒、DIEA、MeOH；(c)H₂(40 psi)、10% Pd/C、EtOH。中間物 48-A 係類似於流程 1，步驟 a 使用化合物 42-A 製備。中間物 48-B 係類似於參考化合物 2 步驟 f 來製備。中間物 48 係類似於參考化合物 1 步驟 d 來製備。

參考化合物 49



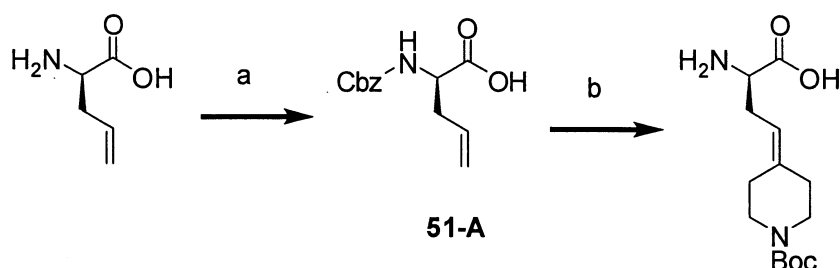
參考化合物 49 係根據類似於彼等關於製備參考化合物 1 所述之方法由 6-甲基苯并噁唑製備。

參考化合物 50



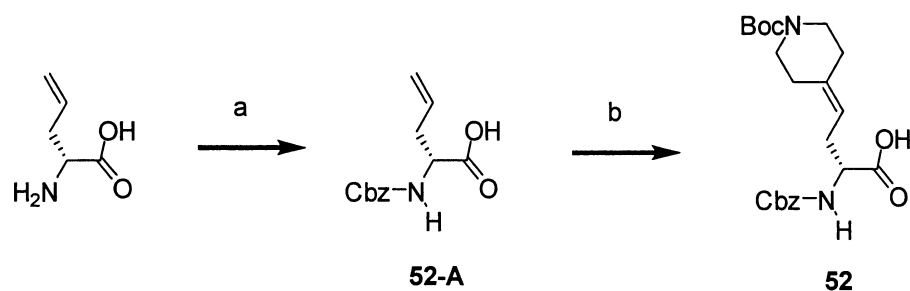
參考化合物50係根據類似於彼等關於參考化合物2-B之方法由N-(環己氧基羰氧基)-丁二醯亞胺製備。

參考化合物51



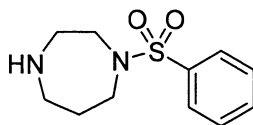
試劑及條件係如下：(a)Cbz-OSu、Et₃N、THF、水；(b)Hoveyda-Grubbs複分解催化劑、N-Boc-4-亞甲基哌啶、DCM、40°C。化合物51-A係類似於用於製備參考化合物2之流程2步驟a來製備。化合物51係類似於用於製備參考化合物42之流程9步驟e來製備。

參考化合物52



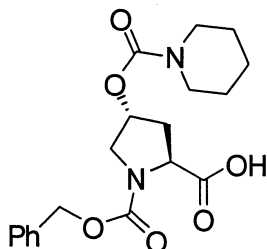
在製備參考化合物52之以上反應流程中，試劑及條件為：(a)Cbz-OSu、Et₃N、THF、水；(b)Hoveyda-Grubbs複分解催化劑、N-Boc-4-亞甲基哌啶、DCM、40°C。中間物52-A係根據類似於彼等關於參考化合物2步驟a所述之方法來製備。參考化合物52係根據類似於彼等關於參考化合物42步驟e所述之方法來製備。

參考化合物 53



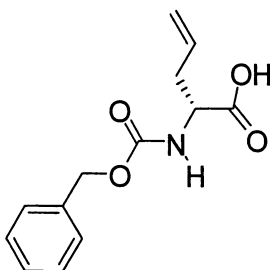
將 1-Boc-高哌嗪 (1.00 g, 4.2 mmol) 及 DIEA (8.7 mL, 51.25 mmol) 溶解於 THF (15 mL) 中且在室溫下攪拌。逐滴添加甲磺醯氯 (1.67 mL, 21.52 mmol) 且在室溫下攪拌反應物 6 h。將反應物以 EtOAc (100 mL) 稀釋；以 1 N HCl (2×50 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) 及鹽水 (50 mL) 洗滌；以 MgSO₄ 乾燥；且接著於真空內蒸發溶劑至乾燥。將粗殘餘物溶解於 DCM 中 50% TFA 中且攪拌 1 h，且接著在真空內蒸發至乾燥以提供參考化合物 53，其無需進一步純化而使用。

參考化合物 54



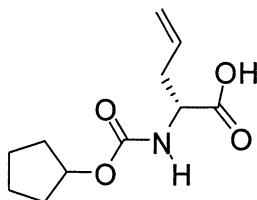
(2S,4R)-1-((苄氧基)羰基)-4-(哌啶-1-羧氧基)吡咯啉-2-羧酸係根據類似於彼等關於製備化合物 1-G 所述之方法由 L-羥基脯胺酸甲酯起始而製備。

參考化合物 55



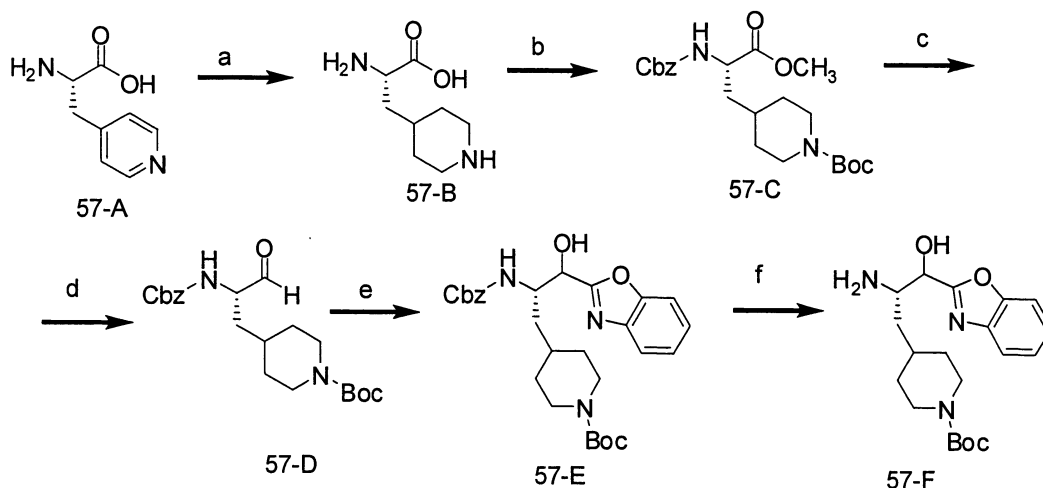
參考化合物 55 係根據類似於彼等關於製備參考化合物 2-B 所述之方法由 D-烯丙基甘胺酸起始製備。

參考化合物 56



參考化合物 56 係根據類似於彼等關於製備參考化合物 2-B 所述之方法由 D-烯丙基甘胺酸起始製備。

參考化合物 57



57-B： 在 50 psi 之氫氣氛下將 L-4-吡啶基丙胺酸 57-A (1.0 g)、10% Pd/C (300 mg) 於 EtOH (40 mL) 中之溶液及 1 N HCl 水溶液 (20 mL) 於 Parr 震盪器上震盪 12 小時。將催化劑過濾且濃縮濾液以提供哌啶 57-B。

57-C： 將哌啶 57-B (1.0 g) 及五水合硫酸銅 (1.5 g) 溶解於二噁烷 (50 mL) 及水 (30 mL) 中。在室溫下以 2 N 氫氧化鈉將溶液之 pH 值調節至 pH 值為 9。接著添加二碳酸二第三丁基

酯 (2.63 g)。將研磨漿混合物在室溫下隔夜攪拌。將沉澱收集且以水洗滌且接著溶解於二噁烷中。以 4 N 氫氧化鈉將溶液之 pH 值調節至 pH 值為 12 且添加 Cbz-OSu (3.2 g)。隔夜攪拌混合物。在減壓下移除二噁烷。將殘餘物以 1 N 鹽酸酸化至 pH 值為 2-3 且以乙酸乙酯萃取。將經合併乙酸乙酯溶液以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮至乾燥以得到油狀物。將此粗材料溶解於 DCM (50 mL) 及 MeOH (10 mL) 中且添加 TMSCHN₂ 於醚 (3.5 mL) 中之 2 M 溶液直至溶液為淺黃色。接著在減壓下移除溶劑。將殘餘物以己烷中 20% 乙酸乙酯進行矽膠層析純化以得到 α -N-Cbz、 ϵ -N-Boc 甲酯 57C。

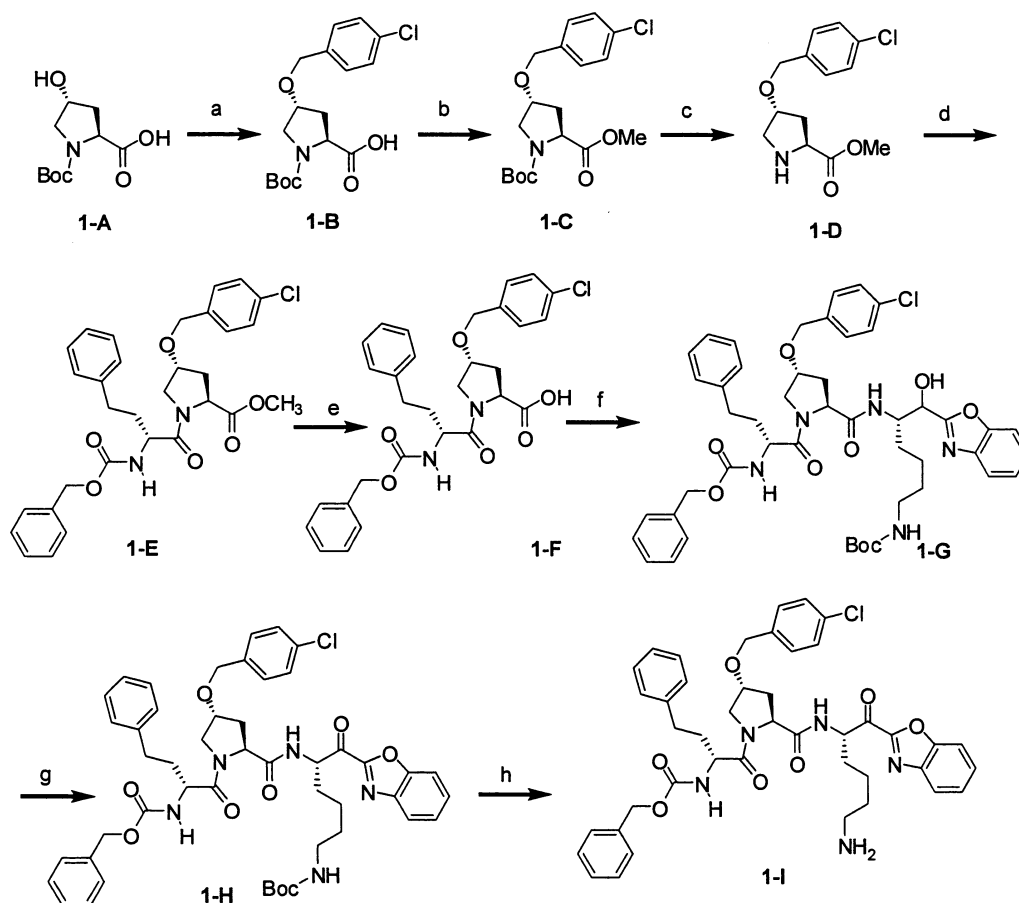
57-D：將 57-C (150 mg) 於二氯甲烷 (20 mL) 中之溶液冷卻至 -78°C，接著經 10 min 之時段添加己烷 (1.07 mL) 中 1 M DiBAI-H。在 -78°C 下攪拌混合物 50 min，且添加 5% 檸檬酸水溶液 (10 mL) 以中止反應。分離 DCM 層且以 DCM 萃取含水層。將經合併 DCM 溶液以水洗滌，經硫酸鈉乾燥且過濾。將濾液濃縮至乾燥以得到醛。將醛溶解於 THF (8 mL) 中且直接用於下一步驟。

57-E：在 -30°C 下，在苯并噁唑 (128 mg) 於 THF 中之溶液中添加己烷中 2.5 M BuLi。將溶液在 -20°C 下攪拌 40 min，且獲得深紅色溶液。接著在 -30°C 下，經 5 min 之時段將醛 57-E 於 THF (8 mL) 中之溶液添加至深紅色溶液中。在 -10°C 下攪拌混合物 2 h。將飽和氯化銨水溶液 (10 mL) 添加至反應混合物中以中止反應。在減壓下移除 THF。將殘餘物以

乙酸乙酯萃取。將經合併乙酸乙酯溶液分別以1 N HCl水溶液、水、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，且接著經無水硫酸鈉乾燥且過濾。濃縮濾液且將殘餘物以己烷中30%至50%乙酸乙酯藉由矽膠層析純化以得到所需產物。

57-F： 將中間物 57-E 溶解於 MeOH 中且添加 Pd/C(50 mg)。使來自氣球之氫氣通過混合物發泡 30 min。接著藉由過濾移除催化劑且濃縮濾液以得到胺。

實例 1



1-B： 將細粉狀 KOH(19.4 g, 0.346 mol)溶解於 DMSO 中且在室溫下攪拌 20 min 且接著冷卻至 0°C。將 N-Boc-反 4-羥基-L-脯氨酸 (Boc-Hyp-OH, 1-A)(10 g, 43.3 mmol)係溶解於

DMSO(10 mL)中且添加，且在0℃下再攪拌反應混合物10 min。其次添加4-氯苄基氯(33 g, 0.204 mol)且在0℃下再攪拌反應混合物15 min，於該時間點後移除冰浴且使反應混合物溫至室溫且攪拌4 h。將反應混合物傾入水(300 mL)中且以額外等分試樣之水(300 mL)沖洗反應容器。將經合併含水層以醚(2×300 mL)萃取且丟棄之。將含水層以87% H₃PO₄酸化至pH值為2-3且接著以醚(3×300 mL)萃取之。將經合併醚萃取物以水(2×400 mL)及鹽水(2×400 mL)洗滌；經MgSO₄乾燥；過濾且於真空內濃縮。以EtOAc/己烷(梯度0至100%)於矽膠上進行層析來純化殘餘物以產生呈透明油狀物之化合物1-B。MS m/z 256.1 (M+1-Boc); ¹H-NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) δ 7.39-7.31 (4H, m), 4.52-4.40 (2H, m), 4.16-4.10 (2H, m), 3.48-3.41 (2H, m), 2.40-2.30 (1H, m), 2.03-1.94 (1H, m), 1.39-1.34 (9H, m)。

1-C：將(三甲基矽烷基)重氮甲烷(乙醚中2 M)溶液(4.7 ml, 9.45 mmol)添加至溶解於DCM/MeOH 5:1(25 mL)中之羧酸1-B(2.4 g, 8.6 mmol)中。如LCMS所測定當消耗起始材料時，將反應混合物於真空內濃縮且以急驟層析(梯度EtOAc:己烷)純化粗殘餘物以提供呈透明油狀物之甲基酯。

1-D：於圓底燒瓶中裝入攪拌桿及1-C(510 mg, 1.38 mmol)。添加DCM(6 mL)中之TFA(50%)且在室溫下攪拌溶液1 h。於真空內移除溶劑，添加己烷且接著於真空內再次蒸發至乾燥且重複之(若需要)以使剩餘TFA共沸。將粗

材料直接用於下一步驟而無需進一步純化。

1-E：將粗材料溶解於DCM(10 mL)中，隨後添加Cbz-D-homoPhe-OH(參考化合物 22)(432 mg, 1.38 mmol)及HATU(577 mg, 1.52 mmol)且在室溫下攪拌溶液10 min。將DIEA(0.72 mL, 4.14 mmol)添加至溶液中且使反應混合物在室溫下隔夜攪拌。於真空內移除溶劑，且以急驟層析(40 g 二氧化矽，己烷/EtOAc梯度)直接純化粗材料。於真空內移除溶劑以提供呈油狀半固體之所需化合物。

1-F：將甲基酯1-E(756 mg, 1.34 mmol)溶解於二噁烷(10 mL)中。將單水合氫氧化鋰(84 mg, 2.00 mmol)溶解於水(5 mL)中且逐滴添加至甲基酯1-E之溶液中且使隔夜攪拌之。將反應混合物於真空內濃縮以移除二噁烷且接著以1 M NaHSO₄酸化之。將其以EtOAc萃取且將經合併有機層以鹽水洗滌且以MgSO₄乾燥。於真空內移除溶劑以提供呈蠟狀固體之羧酸1-F。

1-G：將羧酸1-F(534 mg, 0.97 mmol)溶解於DCM(18 mL)中。添加參考化合物1(3.38 mg, 0.97 mmol)及HATU(405 mg, 1.07 mmol)且在室溫下攪拌混合物10 min。其次，添加DIEA(0.51 mL, 2.91 mmol)且使反應混合物留於室溫下隔夜攪拌。於真空內移除溶劑，將粗產物再溶解於EtOAc(50 mL)中且以1 M HCl(2×25 mL)洗滌，隨後以飽和NaHCO₃水溶液(2×25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌且以無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑以提供呈白色泡沫之1-G，將其以急驟層析(己烷/EtOAc)純化以提供所需產物。

1-H.將醇1-G(727 mg, 0.82 mmol)溶解於DCM(10 mL)中且添加Dess-Martin高碘烷(524 mg, 1.24 mmol)。將反應混合物在室溫下隔夜攪拌。在真空內移除溶劑且使用EtOAc:己烷梯度藉由急驟層析(40 g二氯化矽管柱)純化粗材料以提供呈白色泡沫之酮1-H。

1-I: 將1-H(579 mg, 0.66 mmol)溶解於DCM(1 mL)中且添加DCM(5 mL)中之50% TFA。將反應物在室溫下攪拌2 h, 且在真空內移除溶劑。將粗材料以逆相HPLC純化且將溶劑凍乾以提供呈白色粉末之產物。

實例2-46

實例2-46係藉由重複實例1中所述之程序, 使用為熟習此項技術者顯而易見之適當參考化合物及試劑而獲得, 例如:

實例2, 使用參考化合物3;

實例3, 使用參考化合物14;

實例4, 使用參考化合物3及參考化合物14;

實例5, 使用參考化合物16;

實例6, 使用參考化合物21;

實例7, 使用N-對甲苯磺醯基甘胺酸;

實例8, 使用N-甲磺醯基-L-丙胺酸;

實例9, 使用N-甲磺醯基甘胺酸;

實例10, 使用參考化合物19;

實例11, 使用D-高環己基丙胺酸(D-homoCha);

實例12, 使用反3-羥基-L-脯胺酸;

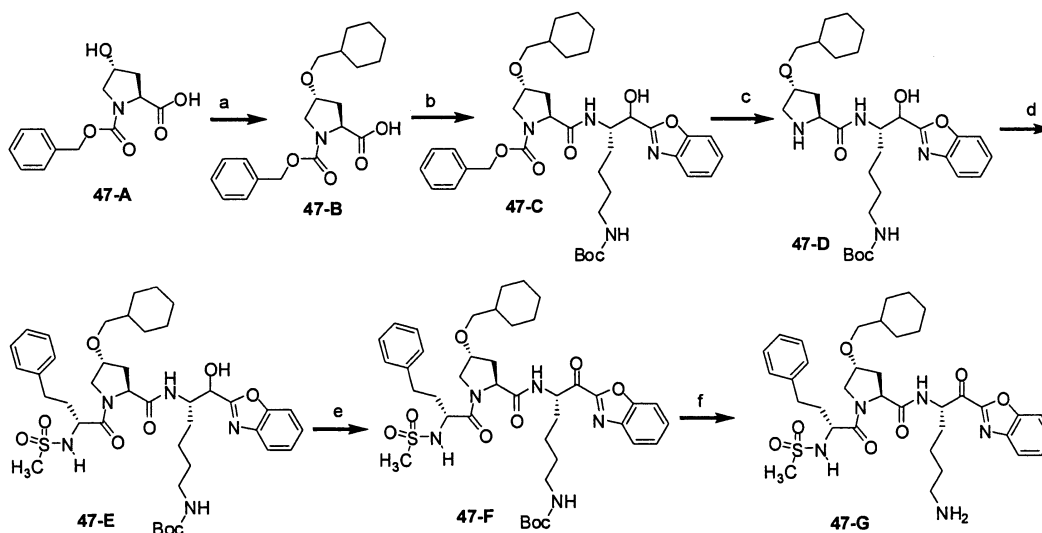
- 實例 13，使用反 3-羥基-L-脯胺酸及參考化合物 4；
- 實例 14，使用參考化合物 4；
- 實例 15，使用參考化合物 4；
- 實例 16，使用反 3-羥基-L-脯胺酸及參考化合物 4；
- 實例 17，使用參考化合物 23；
- 實例 18，使用反 3-羥基-L-脯胺酸及參考化合物 23；
- 實例 25，使用參考化合物 14；
- 實例 26，使用反 3-羥基-L-脯胺酸；
- 實例 27，使用反 3-羥基-L-脯胺酸及 Cbz-D-環己基丙胺酸；
- 實例 28，使用反 3-羥基-L-脯胺酸及 Cbz-D-3-三氟甲基苯丙胺酸；
- 實例 30，使用反 3-羥基-L-脯胺酸及參考化合物 14；
- 實例 31，使用參考化合物 14；
- 實例 32，使用參考化合物 12；
- 實例 34，使用 O-苄基-D-酪胺酸；
- 實例 35，使用 O-苄基-D-絲胺酸；
- 實例 36，使用 D-高環己基丙胺酸(D-homoCha)；
- 實例 38，使用 D-苯基甘胺酸；
- 實例 39，使用參考化合物 2；
- 實例 40，使用參考化合物 8；
- 實例 41，使用參考化合物 9；
- 實例 42，使用參考化合物 2；
- 實例 43，使用參考化合物 24；

實例 44，使用參考化合物 2；

實例 45，使用參考化合物 5；及

實例 46，使用參考化合物 25。

實例 47



47-B：此化合物係根據類似於彼等關於製備實例 1 中之中間物 1-B 之方法而由 Cbz-Hyp-OH 及環己基溴化物製備。

47-C：此化合物係根據類似於彼等實例 1 中關於製備中間物 1-G 所述之方法由 47-B 及參考化合物 1 製備。

47-D：於 Parr 反應容器中裝入 47-C (2.5 g, 3.6 mmol)、Pd/C (3.6 g, 0.36 mmol, 1 當量)、*t*-BuOH (20 mL) 及水 (5 mL)。將容器置放於 Parr 裝置中且在 50 psi H₂ 氫氣壓下震盪 18 h。將反應混合物通過矽藻土墊過濾且在減壓下移除揮發性溶劑以提供化合物 47-D，將其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

47-E：於 40 mL 小瓶中裝入 47-D (75 mg, 0.13 mmol)、N-

甲磺醯基(D)-高苯丙胺酸(56 mg, 0.15 mmol, 1.1當量)、HATU(75 mg, 0.13 mmol, 1.1當量)、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.03 ml, 0.16 mmol, 1.2當量)及 CH_2Cl_2 (2 mL)。在室溫下攪拌反應物1 h。於減壓下移除揮發性試劑且將反應混合物溶解於EtOAc中。將有機層以 NaHSO_4 、水、飽和 NaHCO_3 及鹽水洗滌。接著將有機層以 MgSO_4 乾燥且使用 CH_2Cl_2 中3-9% MeOH梯度(提供化合物47-D之梯度)經由矽膠層析將產物自反應混合物純化。

47-F：此化合物係根據類似於彼等關於製備實例1中中間物1-H所述之方法藉由氧化47-E製備。

47-G：此化合物係根據類似於彼等關於製備實例1所述之方法藉由使47-F去保護而製備。

實例 48-115

實例 48-57、83-84及86-87係藉由重複實例47中所述之程序，使用為熟習此項技術者顯而易見之適當參考化合物及試劑而獲得，例如：

實例 48，使用 D-環己基甘胺酸；

實例 49，使用 4-(三氟甲氧基)-DL-苯丙胺酸；

實例 50，使用參考化合物 23；

實例 51，使用參考化合物 27；

實例 52，使用參考化合物 28；

實例 53，使用 D-3-氯苯丙胺酸；

實例 54，使用 3-(三氟甲基)-D-苯丙胺酸；

實例 55，使用參考化合物 29；

實例 56，使用參考化合物 30；

實例 57，使用參考化合物 31；

實例 83，使用參考化合物 36；

實例 84，使用參考化合物 17；

實例 86，使用參考化合物 26；及

實例 87，使用參考化合物 22。

實例 58-82、85 及 88-115 係藉由重複實例 1 中所述之程序，使用為熟習此項技術者顯而易見之適當參考化合物及試劑而獲得，例如：

實例 58，使用參考化合物 32；

實例 59，使用參考化合物 2 及參考化合物 28；

實例 60，使用參考化合物 11 及參考化合物 28；

實例 61，使用參考化合物 33 及參考化合物 28；

實例 62，使用參考化合物 29；

實例 63，使用 D-焦麩胺酸；

實例 64，使用參考化合物 18；

實例 65，使用參考化合物 18 及參考化合物 2；

實例 66，使用參考化合物 18 及參考化合物 3；

實例 67，使用參考化合物 18 及參考化合物 5；

實例 68，使用參考化合物 18 及參考化合物 9；

實例 69，使用參考化合物 14 及參考化合物 2；

實例 70，使用參考化合物 18 及參考化合物 7；

實例 71，使用參考化合物 18 及參考化合物 4；

實例 72，使用參考化合物 14 及參考化合物 4；

實例 73，使用參考化合物 18 及參考化合物 11；

實例 74，使用參考化合物 14 及參考化合物 5；

實例 75，使用參考化合物 14 及參考化合物 9；

實例 76，使用參考化合物 18 及參考化合物 8；

實例 77，使用參考化合物 18 及參考化合物 34；

實例 78，使用參考化合物 18 及參考化合物 6；

實例 79，使用參考化合物 18 及參考化合物 10；

實例 80，使用參考化合物 27；

實例 81，使用參考化合物 23；

實例 82，使用參考化合物 35；

實例 85，使用 Boc-D-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸 (Boc-D-Tic-OH)；

實例 88，使用參考化合物 20；

實例 89，使用參考化合物 20 及參考化合物 3；

實例 90，使用參考化合物 20 及參考化合物 2；

實例 91，使用參考化合物 20 及參考化合物 5；

實例 92，使用參考化合物 20 及參考化合物 9；

實例 93，使用參考化合物 20 及參考化合物 6；

實例 94，使用參考化合物 20 及參考化合物 10；

實例 95，使用參考化合物 20 及參考化合物 11；

實例 96，使用參考化合物 20 及參考化合物 7；

實例 97，使用參考化合物 2 及參考化合物 18；

實例 98，使用參考化合物 37；

實例 99，使用參考化合物 38；

實例 100，使用參考化合物 39 及參考化合物 14；

實例 101，使用參考化合物 40 及參考化合物 18；

實例 102，使用參考化合物 38 及參考化合物 18；

實例 103，使用參考化合物 34；

實例 104，使用參考化合物 40；

實例 105，使用參考化合物 38；

實例 106，使用參考化合物 41；

實例 107，使用參考化合物 42；

實例 108，使用參考化合物 43；

實例 109，使用參考化合物 44；

實例 110，使用參考化合物 45；

實例 111，使用參考化合物 46；

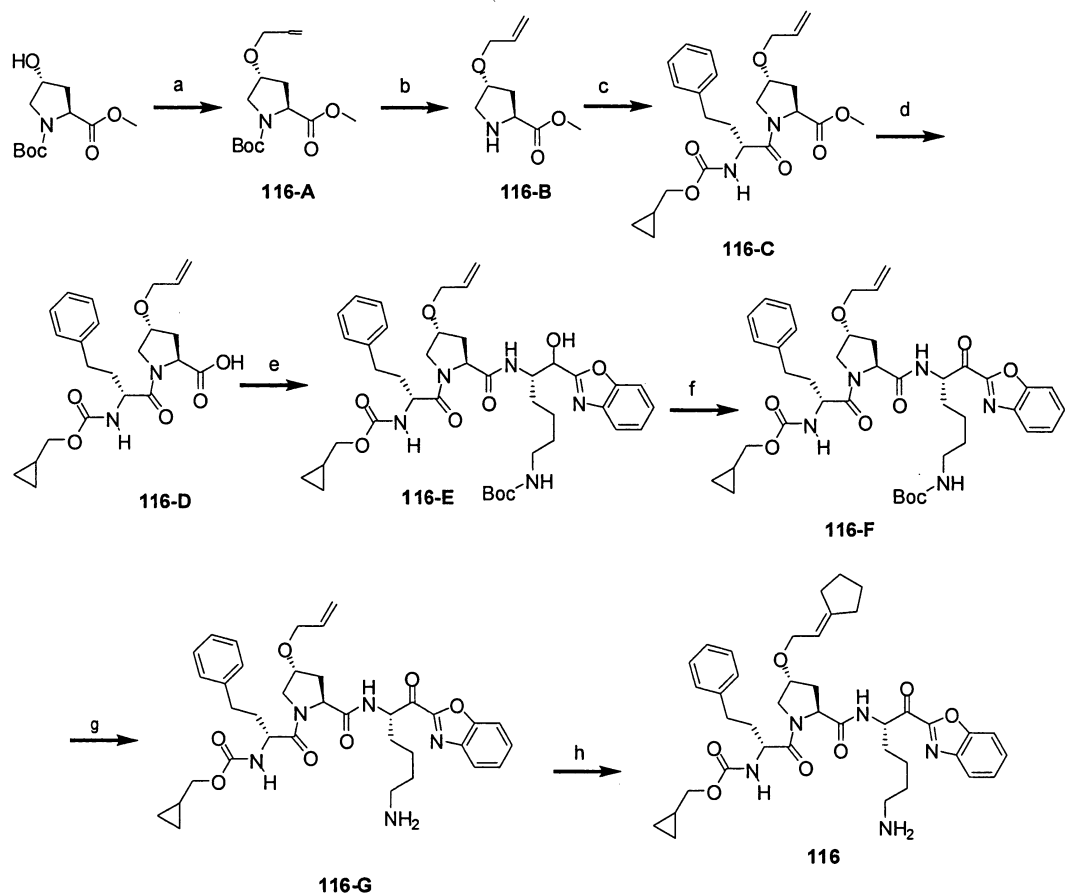
實例 112，使用參考化合物 47；

實例 113，使用參考化合物 48；

實例 114，使用參考化合物 48，其中最終化合物係以非對映異構體之混合物分離；及

實例 115，使用參考化合物 49 及參考化合物 18。

實例 116

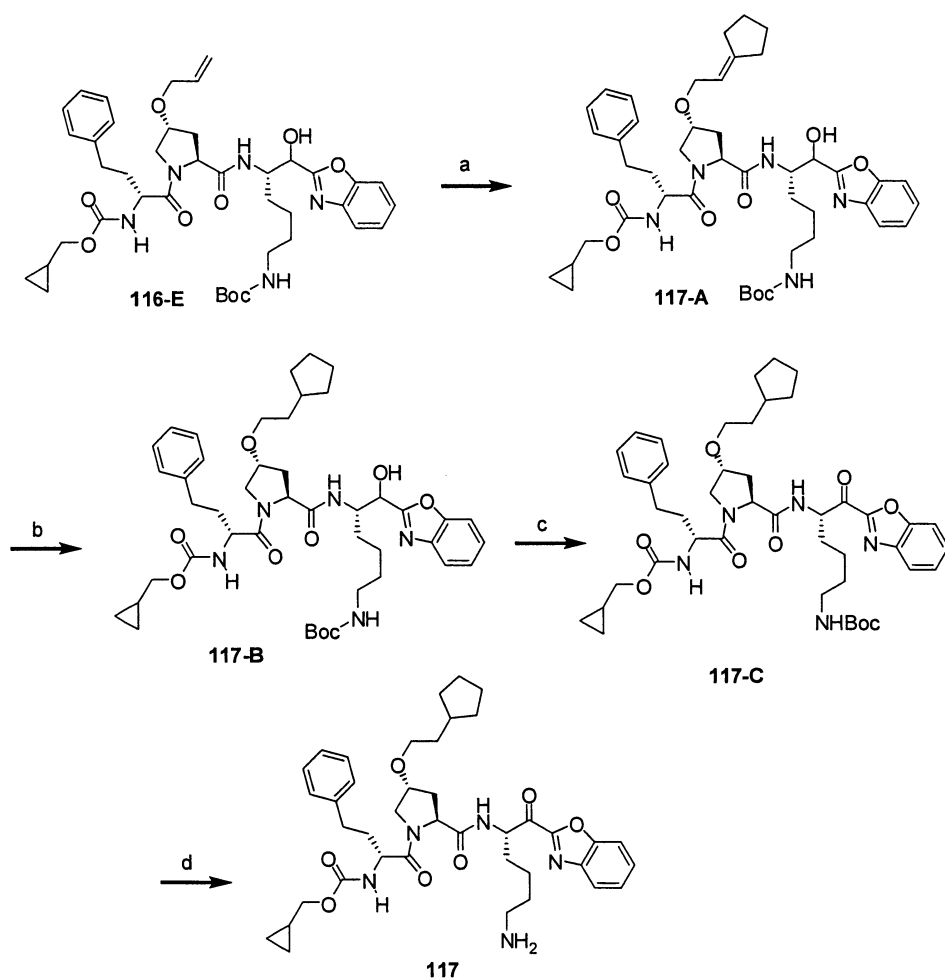


在實例 116 中，試劑及條件為：(a) Ag_2O 、烯丙基溴化物、 Et_3N 、丙酮、 23°C ；(b) TFA、DCM、 23°C ；(c) HATU、DIEA、DCM、參考化合物 50、 23°C ；(d) LiOH、二噁烷、水、 23°C ；(e) HATU、DIEA、DCM、參考化合物 1、 23°C ；(f) Dess-Martin 高碘烷、DCM；(g) TFA、DCM、 23°C ；(h) Hoveyda-Grubbs 複分解催化劑、亞甲基環戊烷、DCM、 40°C 。

化合物 116-A 係根據 Park, M.-S. J. Kor. Chem Soc. 45:549 (2001) 中之程序製備。化合物 116-B 係根據實例 1 步驟 h 製備。化合物 116-C 係根據實例 1 步驟 d，使用參考化

物 23 作為酸組份而製備。化合物 116-D 係根據實例 1 步驟 3 製備。化合物 116-E 係根據實例 1 步驟 f，使用參考化合物 1 作為胺組份而製備。化合物 116-F 及 116-G 分別係根據實例 1 步驟 g 及步驟 h 而製備。化合物 116 係根據用於製備參考化合物 42 之流程 9 步驟 e 來製備。

實例 117



在實例 117 中，試劑及條件為：(a)Hoveyda-Grubbs複分解催化劑、亞甲基環戊烷、DCM、40℃；(b)H₂(40 psi)、MeOH、Pd/C(10 wt %，濕重)；(c)Dess-Martin高碘烷、DCM；(d)TFA、DCM、23℃。

化合物 117-A 係根據實例 1 步驟 f，使用參考化合物 1 作為胺組份而製備。化合物 117-B 及 117-C 分別係根據實例 1 步驟 g 及步驟 h 而製備。化合物 117 係根據用於製備參考化合物 42 之流程 9 步驟 e 來製備。

實例 118-123

實例 118-123 係藉由重複以上程序，使用為熟習此項技術者顯而易見之適當參考化合物及試劑而獲得，例如：

實例 118，使用實例 117 步驟 a 中之苯乙烯；

實例 119，使用實例 116 步驟 h 中之 4-氯苯乙烯；

實例 120，使用實例 116 步驟 a 中之 N-Boc-L-3-羥基脯胺酸及實例 116 步驟 h 中之亞甲基環己烷；

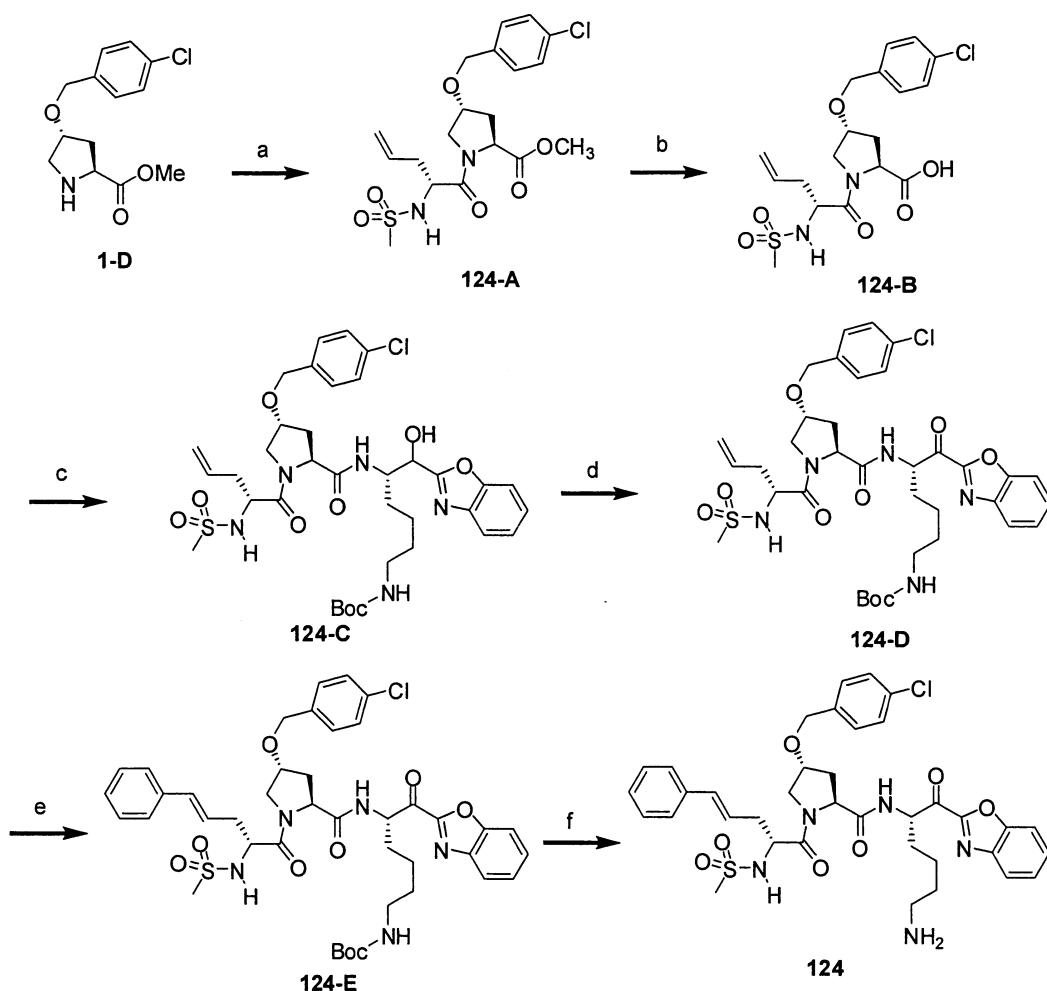
實例 121，使用實例 116 步驟 a 中之 N-Boc-L-3-羥基脯胺酸及實例 117 步驟 a 中之亞甲基環己烷；

實例 122，使用實例 116 步驟 a 中之 N-Boc-L-3-羥基脯胺酸及實例 117 步驟 a 中之 N-Boc-4-亞甲基哌啶；

實例 123，根據類似於彼等於實例 1 中所述之方法，使用步驟 d 中之參考化合物 50；及

實例 123，根據類似於彼等關於實例 1 所述之方法，使用步驟 d 中之參考化合物 50。

實例 124



在實例 124 中，試劑及條件為：(a)HATU、DIEA、DCM、參考化合物 21、23℃；(b)LiOH、二噁烷、水、23℃；(c)HATU、DIEA、DCM、參考化合物 1、23℃；(d)Dess-Martin 高碘烷、DCM；(e)Hoveyda-Grubbs 複分解催化劑、亞甲基環戊烷、DCM、40℃；(f)TFA、DCM、23℃。

化合物 124-A 係根據實例 1 步驟 d，使用參考化合物 21 作為酸組份且以化合物 1-A 作為胺組份而製備。化合物 124-B 係根據實例 1 步驟 e 製備。化合物 124-C 係根據實例 1 步驟

f, 使用參考化合物1作為胺組份而製備。化合物124-D係根據實例1步驟g製備。化合物124-E係根據用於製備參考化合物42之流程9步驟e來製備。化合物124係根據實例1步驟h製備。

實例125-134

實例125、127-130及133-134係藉由重複實例124中所述之程序，使用為熟習此項技術者顯而易見之適當參考化合物及試劑而獲得，例如：

實例125，使用亞甲基環己烷作為試劑；

實例127，使用4-羧基苯乙烯作為試劑；

實例128，使用4-氯苯乙烯作為試劑；

實例129，使用N-Boc-4-亞甲基哌啶作為試劑；

實例130，使用亞甲基環戊烷作為試劑；及

實例133，使用亞甲基環己烷作為試劑；

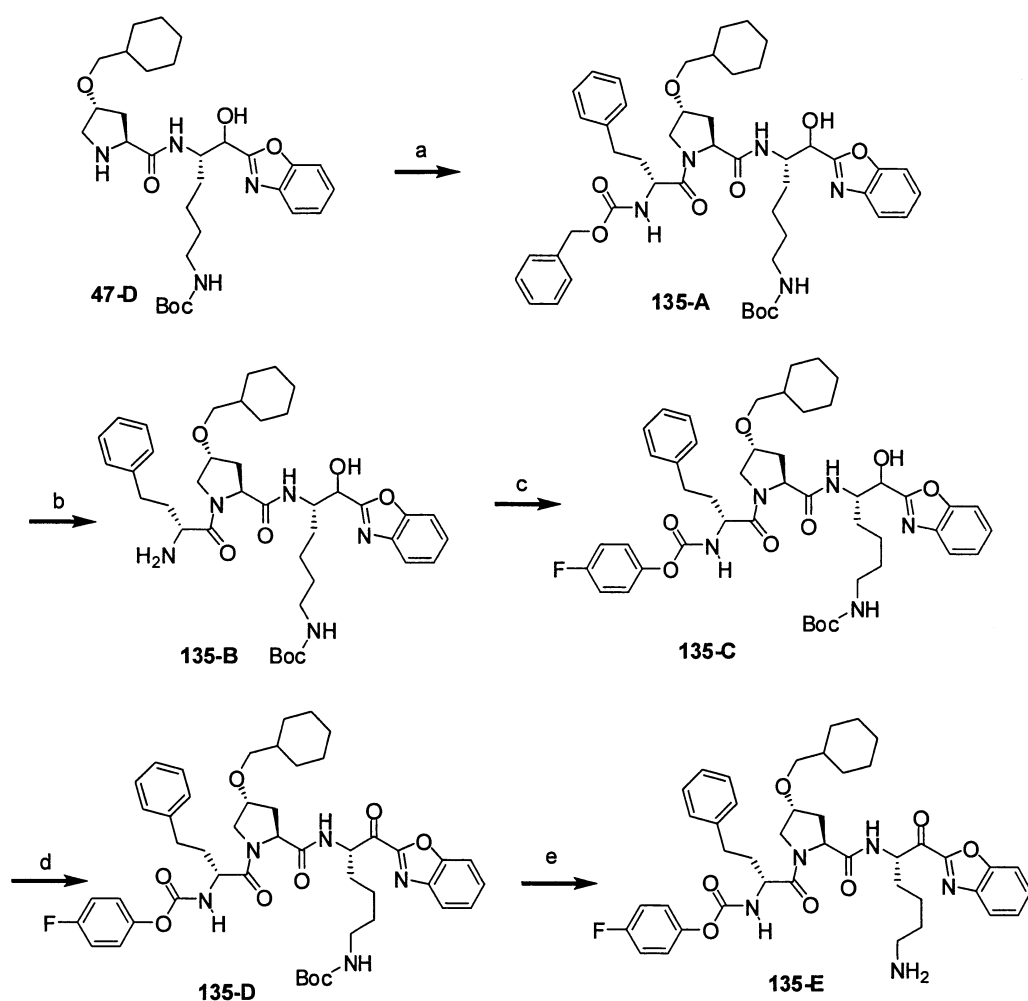
實例126及131-132係藉由重複實例1中所述之程序，使用為熟習此項技術者顯而易見之適當參考化合物及試劑而獲得，例如：

實例126，使用參考化合物51；

實例131，使用參考化合物52；及

實例132，使用參考化合物52。

實例 135



135-A：此化合物係根據類似於彼等關於製備 47-E 所述之方法由 47-D 及 Cbz-D-高苯丙胺酸合成。

135-B：使用類似於彼等關於製備參考化合物 1-E 所述之條件，藉由氫解移除 Cbz 保護基。

135-C：將胺 135-B (79 mg, 0.11 mmol) 及吡啶 (0.2 mL) 溶解於 CH_2Cl_2 (10 mL) 中。添加 4-氯甲酸氟苯酯 (21 mg, 0.12 mmol) 且在室溫下攪拌溶液若干小時直至消耗起始材料 (以 LCMS)。蒸發溶劑且將殘餘物溶解於 EtOAc (30 mL) 中。將

有機相以 1 M NaHSO₄(2×25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌且接著以MgSO₄乾燥。蒸發溶劑且將粗材料以矽膠層析(己烷/EtOAc 梯度 0 至 100%)純化。

135-D：此化合物係根據類似於彼等關於製備 47-F 所述之方法由 135-C 製備。

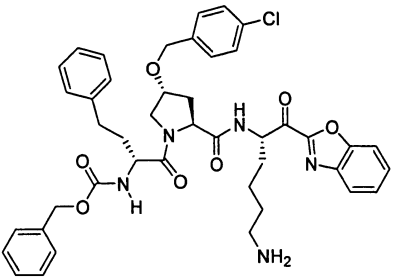
135-E：此化合物係根據類似於彼等關於製備 47-G 所述之方法由 135-D 製備。

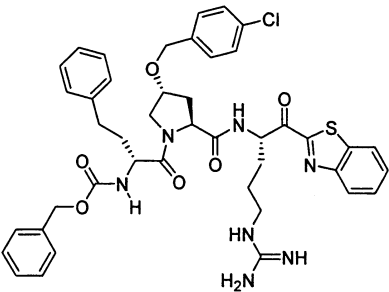
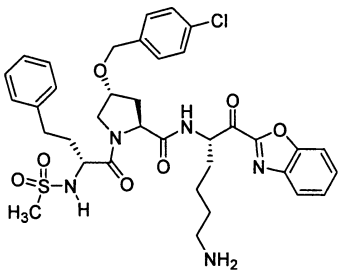
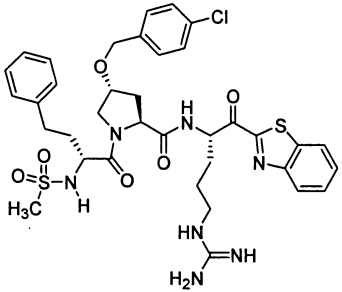
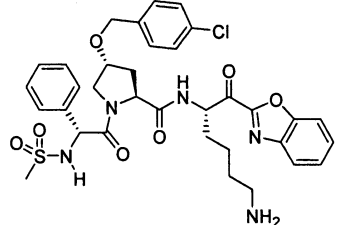
實例 136-152 及 258

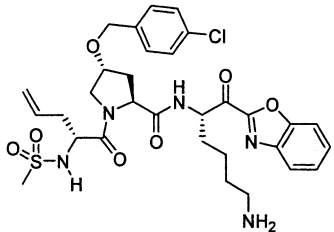
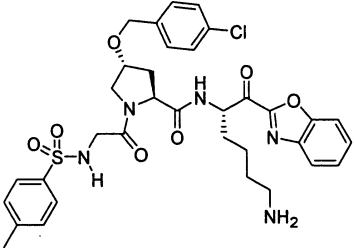
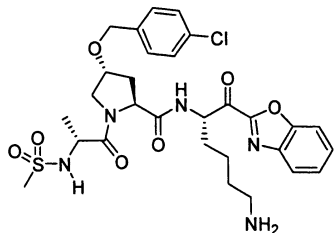
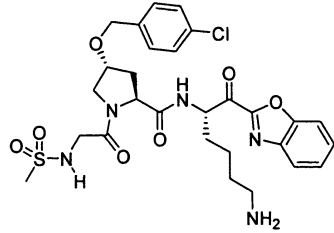
實例 136 及 137 分別係根據彼等類似於實例 135 及實例 1 中所述之方法而製備。藉由重複以上實例中所述之程序且使用適當起始材料，獲得實例 138-152 及 258。

表 1 展示如實例 1-152 及 258 所述之式 (1) 化合物。

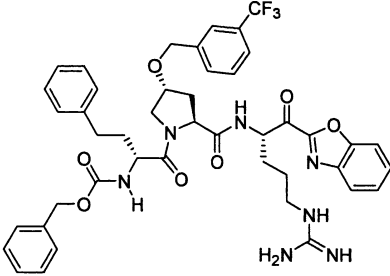
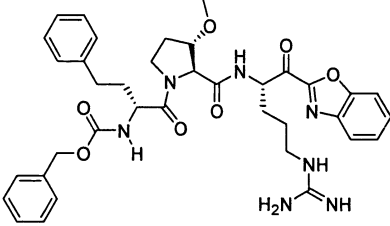
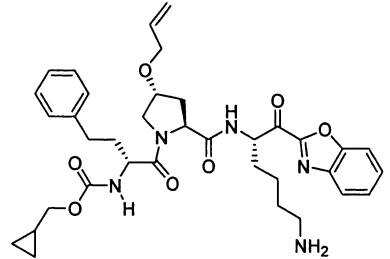
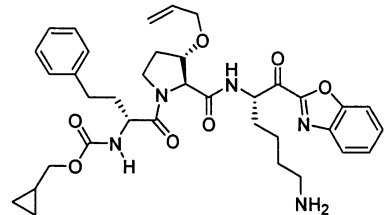
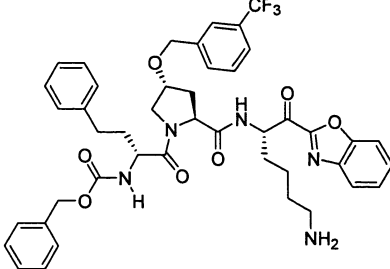
表 1

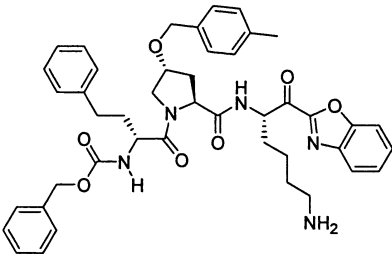
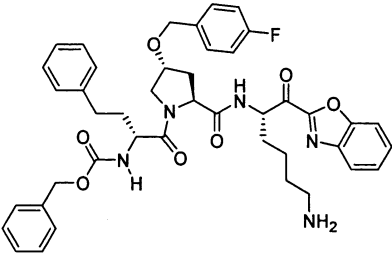
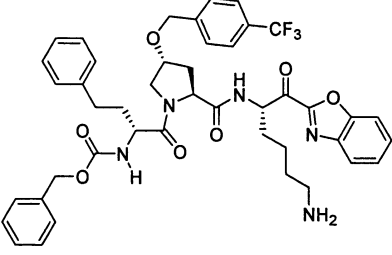
	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
1		MS <i>m/z</i> 780.4 (M+1); C ₄₅ H ₄₇ ClF ₃ N ₅ O ₉ 分析計算值(1 TFA): C, 60.43; H, 5.30; N, 7.83; 實驗值: C, 59.92; H, 5.09; N, 7.62; ¹ H NMR (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 7.91 (1H, d, <i>J</i> =8.0 Hz), 7.75 (1H, dd, <i>J</i> =8.0, 3.2 Hz), 7.63-7.60 (1H, m), 7.54-7.50 (1H, m), 7.38 (2H, d, <i>J</i> =4.8 Hz), 7.35-7.24 (10H, m), 7.20-7.15 (2H, m), 5.54-5.30 (1H, m), 5.16-5.01 (2H, m), 4.49-4.13 (5H, m), 3.88-3.73 (1H, m), 3.58-3.49 (1H, m), 2.92-2.91 (1H, m), 2.79-2.74 (1H, m), 2.63-2.58 (1H, m), 2.26-2.19 (1H, m), 2.09-1.79 (1H, m), 1.91-1.84 (2H, m), 1.78-1.64 (3H, m), 1.61-1.35 (4H, m)。

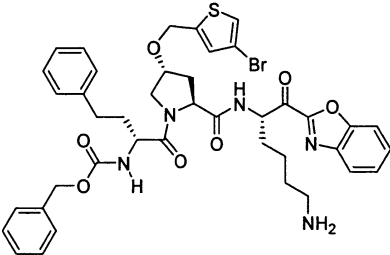
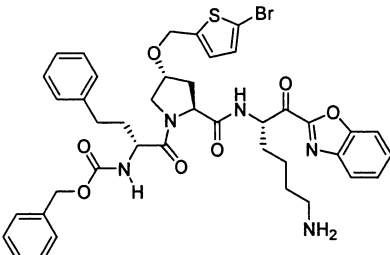
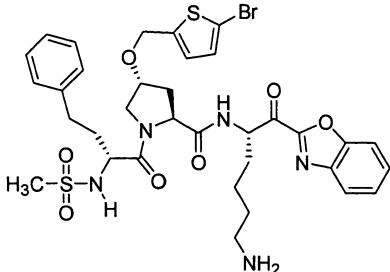
	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
2		MS <i>m/z</i> 824.1 (<i>M</i> +1); C ₄₃ H ₅₁ Cl ₂ N ₇ O ₈ S之分析 計算值(1 HCl, 2 H ₂ O): C, 57.58; H, 5.73; N, 10.93; 實驗值: C, 57.11; H, 5.75; N, 10.27; ^1H NMR (CD ₃ CN, 600 MHz) δ 8.17 (1H, d, <i>J</i> =7.8 Hz), 8.06 (1H, d, <i>J</i> =7.8 Hz), 8.03-8.01 (1H, m), 7.66-7.55 (2H, m), 7.41-7.21 (10H, m), 7.20-7.12 (3H, m), 5.56-5.50 (1H, m), 5.11 (1H, d, <i>J</i> =12.6 Hz), 5.03 (1H, d, <i>J</i> =12.6 Hz), 4.59 (1H, t, <i>J</i> =7.8 Hz), 4.44-4.26 (3H, m), 3.77-3.71 (2H, m), 3.70-3.67 (2H, m), 3.57-3.53 (2H, m), 3.25-3.10 (2H, m), 2.78-2.58 (2H, m), 2.32-2.24 (1H, m), 1.93-1.86 (2H, m), 1.85-1.77 (1H, m), 1.76-1.68 (1H, m) 。
3		MS <i>m/z</i> 724.3 (<i>M</i> +1)
4		MS <i>m/z</i> 768.2 (<i>M</i> +1)
5		MS <i>m/z</i> 696.8 (<i>M</i> +1)

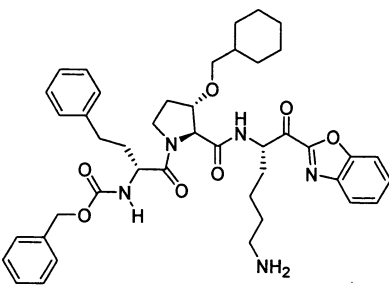
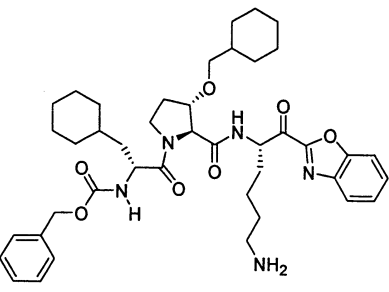
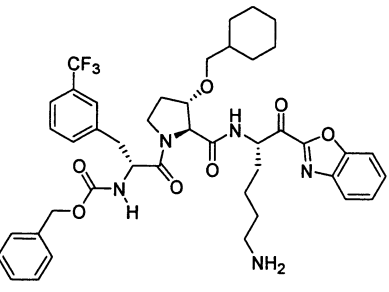
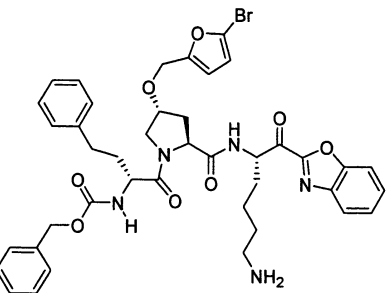
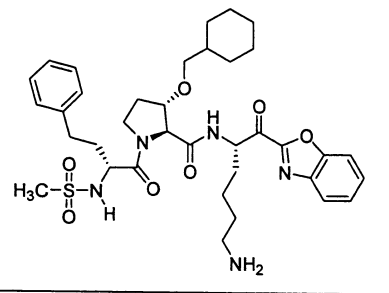
	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
6		MS <i>m/z</i> 660.3 (M+1); C ₃₃ H ₄₃ ClF ₃ N ₅ O ₁₁ S之分析計算值(2 TFA, 1 H ₂ O): C, 48.92; H, 5.35; N, 8.64; 實驗值: C, 49.22; H, 5.06; N, 8.48; ^1H NMR (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 7.91 (1H, d, <i>J</i> =8.0 Hz), 7.76 (1H, d, <i>J</i> =8.4 Hz), 7.65-7.39 (3H, m), 7.38-7.26 (3H, m), 5.87-5.73 (1H, m), 5.52-5.42 (1H, m), 5.22-5.02 (2H, m), 4.56-4.36 (3H, m), 4.34-4.22 (2H, m), 3.88-3.68 (2H, m), 2.92 (3H, s), 2.44-2.22 (6H, m), 2.17-1.98 (2H, m), 1.81-1.54 (6H, m)。
7		MS <i>m/z</i> 696.2 (M+1); C ₃₆ H ₄₅ ClF ₃ N ₅ O ₁₂ S之分析計算值(1 TFA, 3 H ₂ O): C, 50.03; H, 5.25; N, 8.10; 實驗值: C, 50.42; H, 4.71; N, 7.70; ^1H NMR (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 7.93 (1H, d, <i>J</i> =8.0 Hz), 7.78 (1H, d, <i>J</i> =8.0 Hz), 7.76 (2H, d, <i>J</i> =8.0 Hz), 7.66 (2H, app t), 7.60-7.51 (1H, m), 7.39-7.31 (4H, m), 7.15-7.08 (1H, m), 5.56-5.48 (1H, m), 4.54-4.38 (3H, m), 4.31-4.24 (1H, m), 3.79 (2H, d, <i>J</i> =4.0 Hz), 3.66 (1H, d, <i>J</i> =11.0, 4.4 Hz), 3.58 (1H, d, <i>J</i> =11.2 Hz), 3.02 (2H, br s), 2.44 (3H, s), 2.33-2.24 (2H, m), 2.21-2.09 (2H, m), 1.84-1.59 (4H, m)。
8		MS <i>m/z</i> 634.2 (M+1)
9		MS <i>m/z</i> 620.5 (M+1)

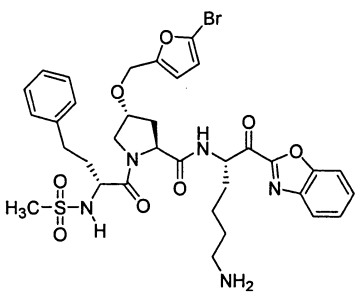
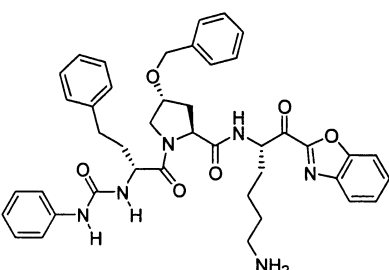
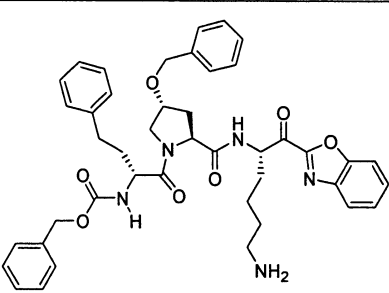
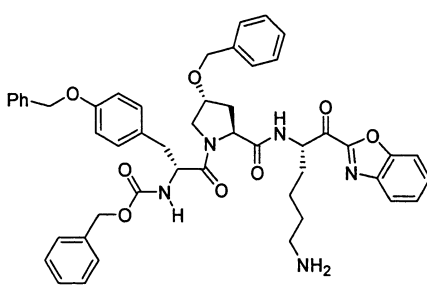
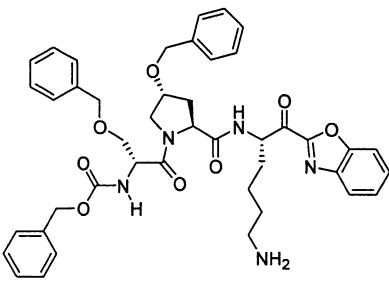
	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)
10		MS <i>m/z</i> 730.4 (<i>M</i> +1)
11		MS <i>m/z</i> 786.4 (<i>M</i> +1)
12		MS <i>m/z</i> 824.3 (<i>M</i> +1)
13		MS <i>m/z</i> 774.2 (<i>M</i> +1)
14		MS <i>m/z</i> 808.4 (<i>M</i> +1); ^1H NMR (CD $_3$ CN, 400 MHz) δ 7.85-7.79 (1H, m), 7.58 (1H, d, J =8.4 Hz), 7.50-7.46 (1H, m), 7.42-7.38 (1H, m), 7.30-7.04 (14H, m), 6.10-5.94 (1H, m), 5.53-5.42 (1H, m), 5.12-4.92 (2H, m), 4.57-4.42 (1H, m), 4.38-4.18 (2H, m), 4.17-4.05 (1H, m), 3.69-3.54 (1H, m), 3.37-3.15 (2H, m), 3.14-2.98 (2H, m), 2.77-2.48 (2H, m), 2.28-2.14 (1H, m), 2.13-2.00 (2H, m), 1.78-1.58 (4H, m) °

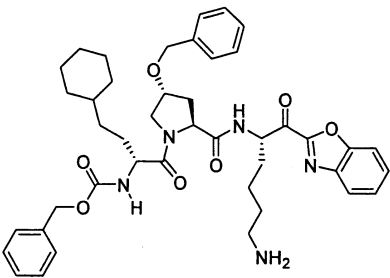
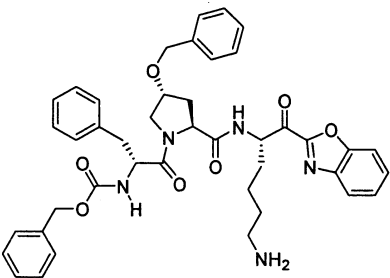
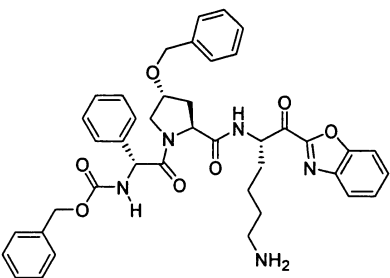
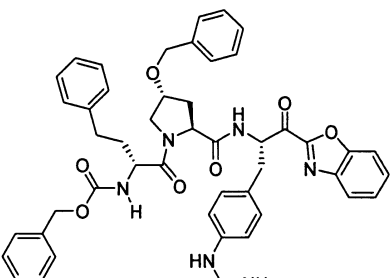
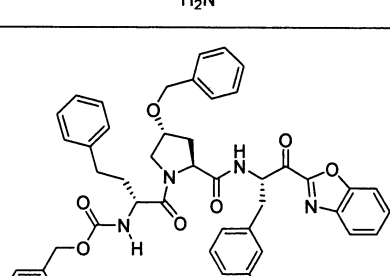
	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)
15		MS <i>m/z</i> 842.3 (<i>M</i> +1); ^1H NMR (CD_3CN , 400 MHz) δ 7.85-7.79 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.50-7.46 (1H, m), 7.42-7.38 (1H, m), 7.30-7.04 (14H, m), 6.10-5.94 (1H, m), 5.53-5.42 (1H, m), 5.12-4.92 (2H, m), 4.57-4.42 (1H, m), 4.38-4.18 (2H, m), 4.17-4.05 (1H, m), 3.69-3.54 (1H, m), 3.37-3.15 (2H, m), 3.14-2.98 (2H, m), 2.77-2.48 (2H, m), 2.28-2.14 (1H, m), 2.13-2.00 (2H, m), 1.78-1.58 (4H, m) .
16		MS <i>m/z</i> 698.3 (<i>M</i> +1)
17		MS <i>m/z</i> 660.3 (<i>M</i> +1)
18		MS <i>m/z</i> 660.3 (<i>M</i> +1)
19		MS <i>m/z</i> 814.3 (<i>M</i> +1); ^1H NMR (CD_3CN , 400 MHz) δ 7.91 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J=8.0, 3.2$ Hz), 7.63-7.60 (1H, m), 7.54-7.50 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J=4.8$ Hz), 7.35-7.24 (10H, m), 7.20-7.15 (2H, m), 5.54-5.30 (1H, m), 5.16-5.01 (2H, m), 4.49-4.13 (5H, m), 3.88-3.73 (1H, m), 3.58-3.49 (1H, m), 2.92-2.91 (1H, m), 2.79-2.74 (1H, m), 2.63-2.58 (1H, m), 2.26-2.19 (1H, m), 2.09-1.79 (1H, m), 1.91-1.84 (2H, m), 1.78-1.64 (3H, m), 1.61-1.35 (4H, m) .

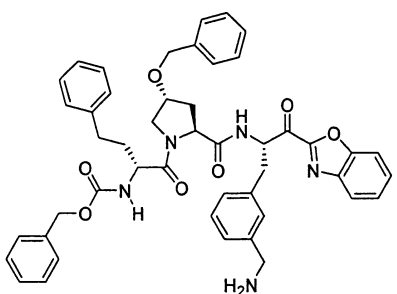
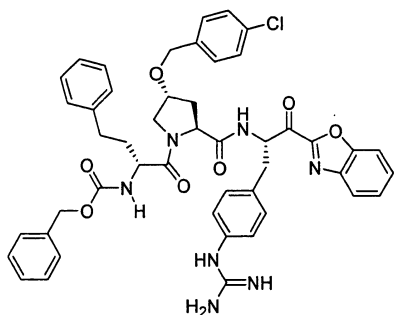
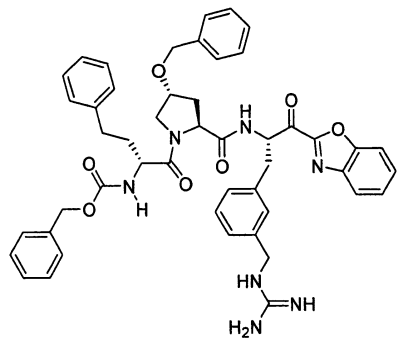
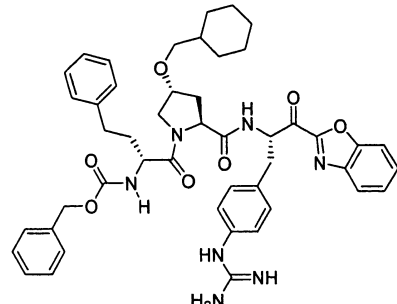
	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
20		MS <i>m/z</i> 760.4 (<i>M</i> +1); ^1H NMR (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 7.91 (1H, d, <i>J</i> =8.0 Hz), 7.75 (1H, dd, <i>J</i> =8.0, 3.2 Hz), 7.63-7.60 (1H, m), 7.54-7.50 (1H, m), 7.38 (2H, d, <i>J</i> =4.8 Hz), 7.35-7.24 (10H, m), 7.20-7.15 (2H, m), 5.54-5.30 (1H, m), 5.16-5.01 (2H, m), 4.49-4.13 (5H, m), 3.88-3.73 (1H, m), 3.58-3.49 (1H, m), 2.92-2.91 (1H, m), 2.79-2.74 (1H, m), 2.63-2.58 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.25-2.19 (1H, m), 2.09-1.79 (1H, m), 1.91-1.84 (2H, m), 1.78-1.64 (3H, m), 1.61-1.35 (4H, m) °.
21		MS <i>m/z</i> 764.4 (<i>M</i> +1); ^1H NMR (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 7.91 (1H, d, <i>J</i> =8.0 Hz), 7.75 (1H, dd, <i>J</i> =8.0, 3.2 Hz), 7.63-7.60 (1H, m), 7.54-7.50 (1H, m), 7.38 (2H, d, <i>J</i> =4.8 Hz), 7.35-7.24 (10H, m), 7.20-7.15 (2H, m), 5.54-5.30 (1H, m), 5.16-5.01 (2H, m), 4.49-4.13 (5H, m), 3.88-3.73 (1H, m), 3.58-3.49 (1H, m), 2.92-2.91 (1H, m), 2.79-2.74 (1H, m), 2.63-2.58 (1H, m), 2.26-2.19 (1H, m), 2.09-1.79 (1H, m), 1.91-1.84 (2H, m), 1.78-1.64 (3H, m), 1.61-1.35 (4H, m) °.
22		MS <i>m/z</i> 814.3 (<i>M</i> +1); ^1H NMR (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 7.91 (1H, d, <i>J</i> =8.0 Hz), 7.75 (1H, dd, <i>J</i> =8.0, 3.2 Hz), 7.63-7.60 (1H, m), 7.54-7.50 (1H, m), 7.38 (2H, d, <i>J</i> =4.8 Hz), 7.35-7.24 (10H, m), 7.20-7.15 (2H, m), 5.54-5.30 (1H, m), 5.16-5.01 (2H, m), 4.49-4.13 (5H, m), 3.88-3.73 (1H, m), 3.58-3.49 (1H, m), 2.92-2.91 (1H, m), 2.79-2.74 (1H, m), 2.63-2.58 (1H, m), 2.26-2.19 (1H, m), 2.09-1.79 (1H, m), 1.91-1.84 (2H, m), 1.78-1.64 (3H, m), 1.61-1.35 (4H, m) °.

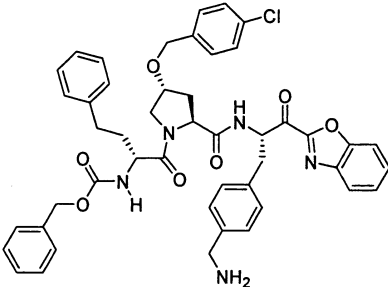
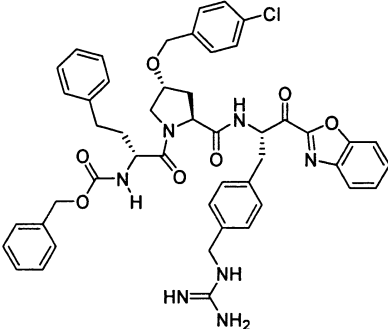
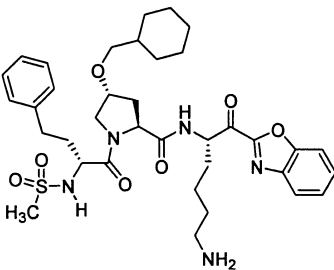
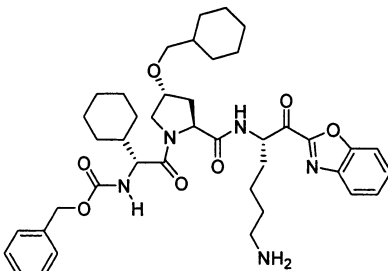
	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
23		MS 830.6 <i>m/z</i> (<i>M</i> +1); C ₄₃ H ₄₅ BrF ₃ N ₅ O ₉ S之計算值(1 TFA): C, 54.66; H, 4.80; N, 7.41;實驗值: C, 54.78; H, 4.57; N, 7.28; ^1H NMR (CD ₃ CN, 600 MHz) δ 8.05 (1H, br s), 7.94 (1H, d, <i>J</i> =7.8 Hz), 7.78 (1H, d, <i>J</i> =8.4 Hz), 7.65-7.61 (2H, m), 7.54 (1H, t, <i>J</i> =7.2 Hz), 7.45-6.94 (9H, m), 6.89 (1H, d, <i>J</i> =7.2 Hz), 5.32-5.30 (1H, m), 5.15 (1H, d, <i>J</i> =12.6 Hz), 5.10 (1H, d, <i>J</i> =12.6 Hz), 4.49-4.33 (3H, m), 4.22 (1H, br s), 3.77 (1H, dd, <i>J</i> =11.4, 4.8 Hz), 3.53 (1H, d, <i>J</i> =11.4 Hz), 2.97 (1H, br s), 2.81-2.73 (2H, m), 2.69-2.57 (5H, m), 2.29-2.20 (1H, m), 2.13-1.99 (2H, m), 1.95-1.89 (2H, m), 1.82-1.64 (2H, m), 1.63-1.46 (2H, m)。
24		MS <i>m/z</i> 830.2 (<i>M</i> +1); ^1H NMR (CD ₃ CN, 600 MHz) δ 7.94 (1H, d, <i>J</i> =7.8 Hz), 7.78 (1H, d, <i>J</i> =8.4 Hz), 7.65-7.61 (2H, m), 7.54 (1H, t, <i>J</i> =7.2 Hz), 7.53-6.79 (9H, m), 6.89 (1H, d, <i>J</i> =7.2 Hz), 5.32-5.30 (1H, m), 5.15 (1H, d, <i>J</i> =12.6 Hz), 5.10 (1H, d, <i>J</i> =12.6 Hz), 4.49-4.33 (3H, m), 4.22 (1H, br s), 3.77 (1H, dd, <i>J</i> =11.4, 4.8 Hz), 3.53 (1H, d, <i>J</i> =11.4 Hz), 2.97 (1H, br s), 2.81-2.73 (2H, m), 2.69-2.57 (5H, m), 2.29-2.20 (1H, m), 2.13-1.99 (2H, m), 1.95-1.89 (2H, m), 1.82-1.64 (2H, m), 1.63-1.46 (2H, m)。
25		MS <i>m/z</i> 774.1, 776.1 (<i>M</i> +1及 <i>M</i> +3), 792.0, 794.0 (<i>M</i> +H ₂ O+1及 <i>M</i> +H ₂ O+3)。 ^1H NMR 400 MHz (CD ₃ CN- <i>d</i> ₃): δ 7.91 (d, 1H), 7.76(d,1H), 7.62(dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.47 (m,1H), 4.54 (dd, 2H), 4.40 (t, 1H), 4.21(s, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.41 (d, 1H), 2.93(s, 3H), 2.8-3.0 (m, 2H), 2.6-2.8 (m, 2H), 2.2-2.4 (m, 1H), 2.0-2.2 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 2H), 1.5-1.8 (m, 6H)。

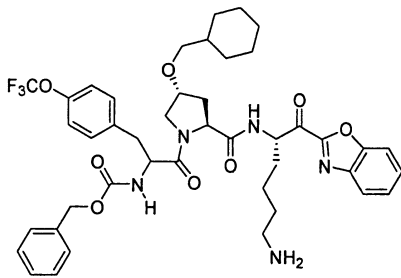
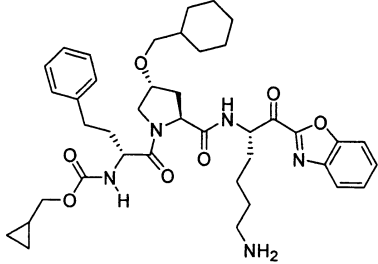
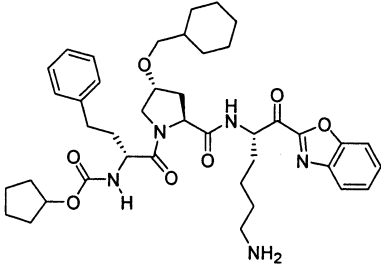
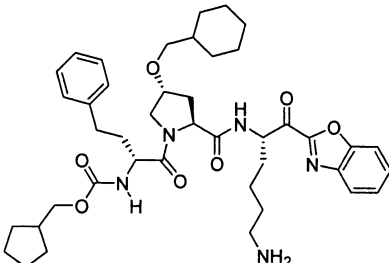
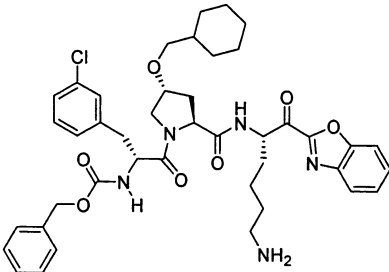
	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
26		MS <i>m/z</i> 752.4 (<i>M</i> +1), 770.4 (<i>M</i> +H ₂ O+1). ^1H NMR 400 MHz (CD ₃ CN- <i>d</i> ₃): δ 7.71(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.41(t, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.8-7.2 (m, 10H), 4.7-5.1 (m, 3H), 4.1-4.3 (m, 2H), 3.5-3.8 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 1H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.9-3.0 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 2H), 1.2-1.7 (m, 13H), 0.9-1.0 (m, 4H), 0.6-0.8 (m, 2H) °
27		MS <i>m/z</i> 744.4 (<i>M</i> +1), 762.5 (<i>M</i> +H ₂ O+1) ° ^1H NMR 400 MHz (CD ₃ CN- <i>d</i> ₃): δ 7.92(d, 1H), 7.85(d, NH), 7.76(d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.2-7.5 (m, 5H), 6.61 (d, NH), 5.22 (m, 1H), 5.08 (dd, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.19 (dd, 2H), 2.91 (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 2H), 1.5-1.8 (m, 16H), 1.3-1.5 (m, 6H), 1.1-1.3 (m, 6H), 0.9-1.0 (m, 4H) °
28		MS <i>m/z</i> 806.4 (<i>M</i> +1), 824.4 (<i>M</i> +H ₂ O+1) °
29		MS <i>m/z</i> 814.3, 816.3 (<i>M</i> +1及 <i>M</i> +3), 832.3, 834.3 (<i>M</i> +H ₂ O+1及 <i>M</i> +H ₂ O+3) °
30		MS <i>m/z</i> 696.3 (<i>M</i> +1), 714.3 (<i>M</i> +H ₂ O+1) °

	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>)，元素分析，及 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
31		MS <i>m/z</i> 758.2, 760.2 (<i>M</i> +1及 <i>M</i> +3), 776.2, 778.2 (<i>M</i> +H ₂ O+1及 <i>M</i> +H ₂ O+3)。
32		MS <i>m/z</i> 731.30 (<i>M</i> +1)
33		MS <i>m/z</i> 746.3 (<i>M</i> +1)。 分析 (C ₄₃ H ₄₇ N ₅ O ₇ ·2TFA)
34		MS <i>m/z</i> 838.3 (<i>M</i> +1)
35		MS <i>m/z</i> 762.3 (<i>M</i> +1)

	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
36		MS <i>m/z</i> 752.3 (M+1)
37		MS <i>m/z</i> 732.3 (M+1)
38		MS <i>m/z</i> 718.2 (M+1)
39		MS <i>m/z</i> 822.3 (M+1)
40		MS <i>m/z</i> 822.4 (M+1)

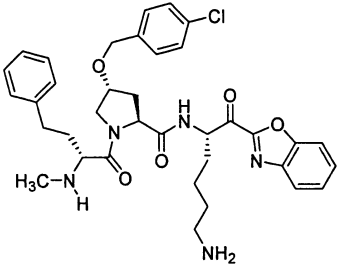
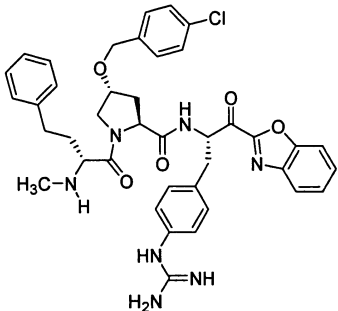
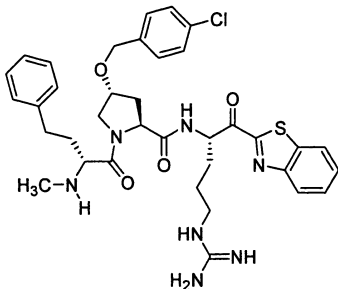
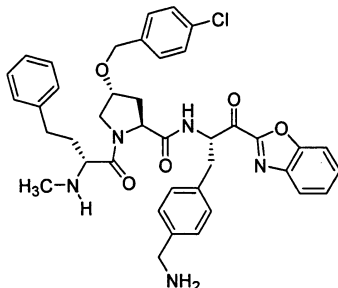
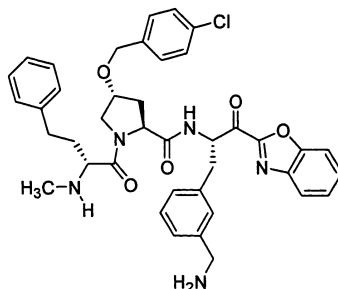
	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)
41		MS <i>m/z</i> 731.3 (M+1)
42		MS <i>m/z</i> 857.30 (M+1) 。 分析 (C ₄₇ H ₄₆ ClN ₇ O ₇ ·2TFA·H ₂ O) 。 400 MHz NMR (DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H); 7.96 (d, J=5.6Hz, 1H); 7.80(d, J=5.6Hz, 1H); 7.65 (m, 1H); 7.55 (m, 1H); 7.43 (m, 4H); 7.36 (m, 4H); 7.32 (m, 2H); 7.28 (m, 2H); 7.23 (m, 3H); 7.18 (m, 3H); 7.12 (m, 3H); 6.40 (m, 1H); 5.51 (m, 1H); 5.16(d, J=8.4Hz, 1H); 5.05 (d, J=8.4Hz, 1H); 4.39 (m, 1H); 4.30 (m, 1H); 4.25 (m, 2H); 3.91 (m, 1H); 3.64 (m, 1H); 3.46 (m, 1H); 3.36 (m, 1H); 3.13 (m, 1H); 2.75 (m, 1H); 2.64 (m, 1H); 1.95 (m, 2H); 1.87 (m, 3H) 。
43		MS <i>m/z</i> 836.3 (M+1)
44		MS <i>m/z</i> 828.3 (M+1)

	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
45		MS <i>m/z</i> 828.3 (M+1)
46		MS <i>m/z</i> 870.4 (M+1)
47		MS <i>m/z</i> 696.9 (M+1) δ ^1H NMR 7.90 (d, 1H <i>J</i> =8.0Hz), 7.75 (d, 1H <i>J</i> =8.0Hz), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 6H), 5.46-5.49 (m, 1H), 4.46-4.50 (m, 1H), 4.15-4.18 (m, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.49-3.52 (m, 1H), 3.34-3.37 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 2.98-3.05 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.83-2.90 (m, 2H), 2.70-2.77 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.16-2.21 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 3H), 1.67-1.70 (m, 10H), 1.46-1.48 (m, 2H), 1.17-1.27 (m, 4H), 0.88-0.97 (m, 3H) °
48		MS <i>m/z</i> 730.5 (M+1)

	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
49		MS <i>m/z</i> 822.4 (M+1)
50		MS <i>m/z</i> 716.45 (M+1) 分析 (C ₄₀ H ₅₃ N ₅ O ₇ ·2TFA·H ₂ O)。
51		MS <i>m/z</i> 730.5 (M+1) 分析 (C ₄₁ H ₅₅ N ₅ O ₇ ·2TFA·H ₂ O)。
52		MS <i>m/z</i> 744.5 (M+1)
53		MS <i>m/z</i> 772.4 (M+1)

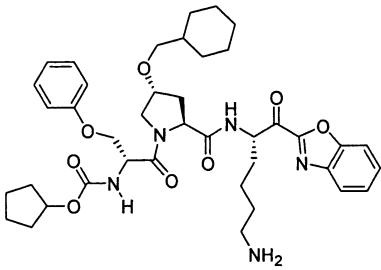
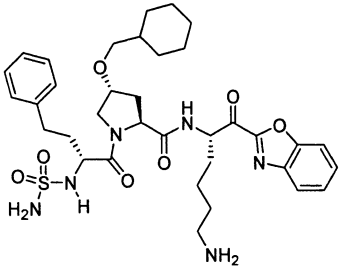
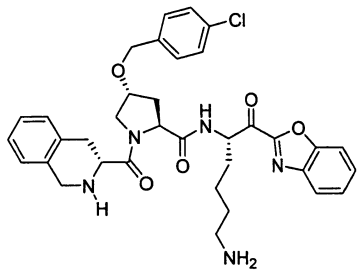
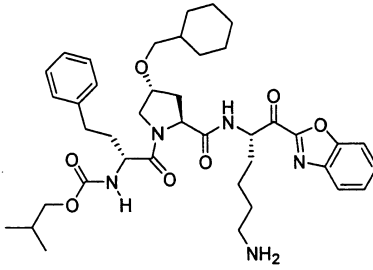
	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
54		MS <i>m/z</i> 827.3 (M+1)
55		MS <i>m/z</i> 744.50 (M+1)
56		MS <i>m/z</i> 764.4 (M+1)
57		MS <i>m/z</i> 764.4 (M+1)
58		MS <i>m/z</i> 752.5 (M+1)

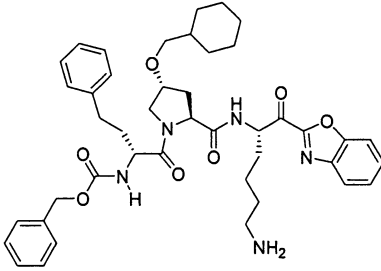
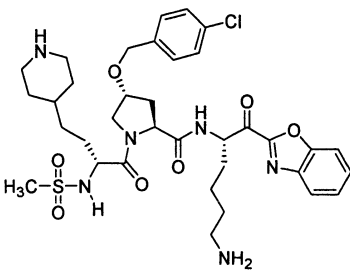
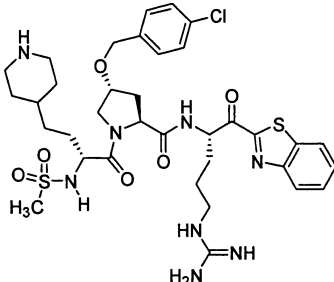
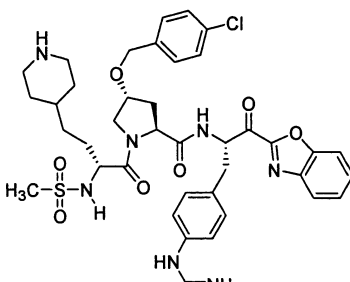
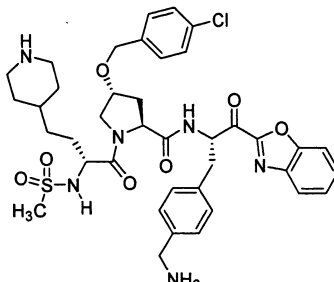
	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
59		MS <i>m/z</i> 820.5 (M+1)
60		MS <i>m/z</i> 784.5 (M+1)
61		MS <i>m/z</i> 826.5 (M+1) • NMR ((CD ₃) ₂ CO) δ 7.97 (m, 2H); 7.81 (m, 3H); 7.66 (m, 4H); 7.56 (m, 2H); 7.21 (m, 1H); 6.55 (m, 1H); 5.58 (m, 1H); 4.57 (m, 1H); 4.44 (m, 1H); 4.07 (m, 1H); 3.97 (m, 2H); 3.70 (m, 1H); 3.68 (m, 1H); 3.56 (m, 2H); 3.20 (m, 2H); 2.78 (m, 2H); 2.16 (m, 2H); 1.71 (m, 17H); 1.29 (m, 7H); 0.93 (m, 3H) •
62		MS <i>m/z</i> 772.3 (M+1) NMR ((CD ₃) ₂ CO) δ 7.95 (m, 1H); 7.81 (m, 1H); 7.66 (m, 1H); 7.56 (m, 1H); 7.40 (m, 4H); 7.24 (m, 6H); 7.01 (m, 1H); 5.44 (m, 1H); 4.51 (m, 5H); 4.29 (m, 2H); 3.81 (m, 4H); 2.75 (m, 2H); 2.55 (m, 3H); 2.31 (m, 1H); 2.16 (m, 1H); 1.87 (m, 4H); 1.52 (m, 1H); 1.36 (m, 5H) •
63		MS <i>m/z</i> 596.2 (M+1)

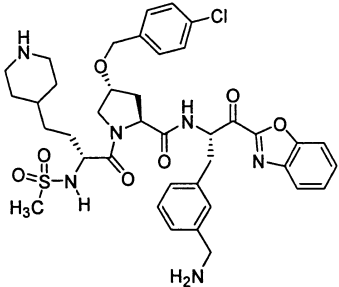
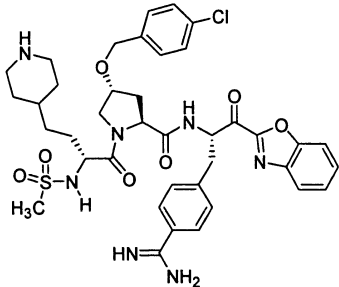
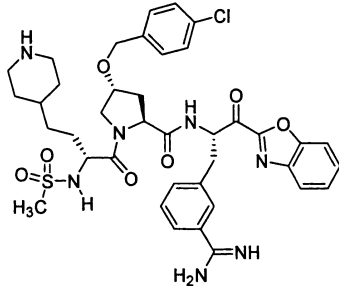
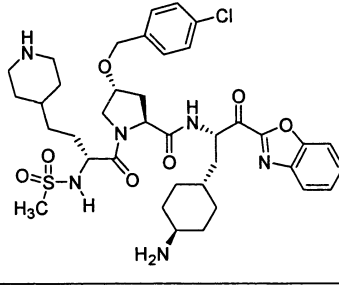
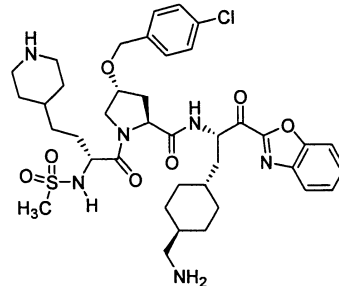
	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)
64		MS <i>m/z</i> 660.2 (M+1)
65		MS <i>m/z</i> 736.3 (M+1)
66		MS <i>m/z</i> 704.2 (M+1)
67		MS <i>m/z</i> 708.3 (M+1)
68		MS <i>m/z</i> 708.3 (M+1)

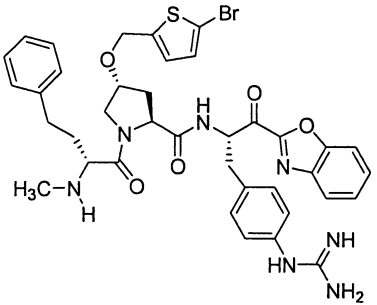
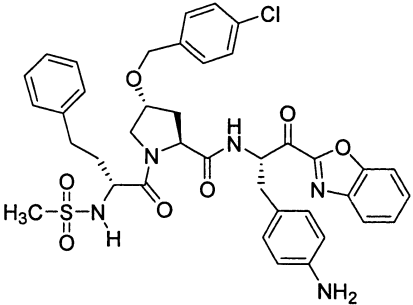
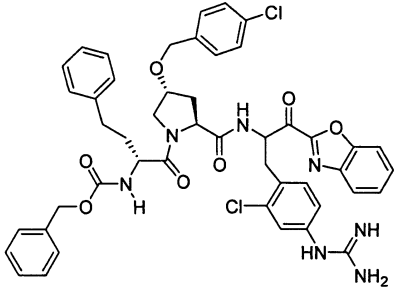
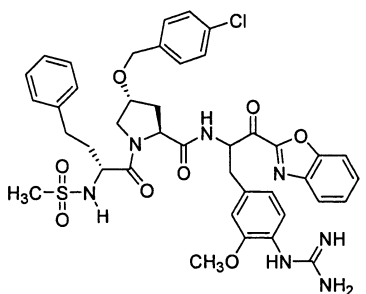
	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)
69		MS <i>m/z</i> 800.2 (M+1) NMR ((CD ₃) ₂ CO) δ 10.49 (m, 1H); 8.02 (d, J=8.0Hz, 1H); 7.86 (m, 2H); 7.67 (m, 1H); 7.61 (m, 1H); 7.49 (m, 1H); 7.32 (m, 7H); 7.29 (m, 5H); 7.21 (m, 2H); 6.49 (m, 1H); 5.89 (m, 1H); 4.54 (m, 1H); 4.43 (m, 2H); 4.17 (m, 2H); 3.54 (m, 2H); 3.37 (m, 2H); 3.08 (m, 1H); 2.86 (m, 1H); 2.79 (s, 3H); 2.74 (m, 1H); 2.31 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 1.86 (m, 1H) °
70		MS <i>m/z</i> 714.3 (M+1)
71		MS <i>m/z</i> 688.3 (M+1)
72		MS <i>m/z</i> 752.2 (M+1) NMR ((CD ₃) ₂ CO) δ 8.47 (m, 1H); 8.20(d, J=8.0Hz, 1H); 7.97(d, J=8.0Hz, 1H); 7.82(d, J=8.0Hz, 1H); 7.67 (m, 2H); 7.57 (m, 2H); 7.36 (m, 5H); 7.27 (m, 3H); 7.01 (m, 1H); 6.62 (m, 1H); 5.62 (m, 1H); 4.68 (m, 1H); 4.52 (m, 3H); 4.30 (m, 1H); 3.68 (m, 1H); 3.53 (m, 2H); 3.38 (m, 2H); 2.92 (s, 3H); 2.82 (m, 1H); 2.79 (m, 1H); 2.39 (m, 1H); 2.27 (m, 1H); 1.94 (m, 1H) °
73		MS <i>m/z</i> 700.3 (M+1) NMR ((CD ₃) ₂ CO) δ 8.00 (m, 2H); 7.82 (m, 1H); 7.68 (m, 1H); 7.58 (m, 1H); 7.44 (m, 6H); 7.35 (m, 4H); 7.22 (m, 6H); 5.78 (m, 1H); 4.98 (m, 2H); 4.65 (m, 1H); 4.47 (m, 2H); 4.20 (m, 2H); 3.60 (m, 1H); 3.47 (m, 2H); 3.21 (m, 1H); 2.87 (m, 1H); 2.74 (s, 3H); 2.55 (m, 2H); 2.32 (m, 1H); 1.92 (m, 2H) °

	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)
74		MS <i>m/z</i> 772.2 (M+1) NMR ((CD ₃) ₂ CO) δ 8.30 (m, 1H); 8.02 (m, 1H); 7.85 (m, 1H); 7.73 (m, 2H); 7.59 (m, 1H); 7.34 (m, 6H); 7.27 (m, 5H); 7.23 (m, 3H); 5.83 (m, 1H); 5.05 (m, 2H); 4.81 (m, 1H); 4.49 (m, 2H); 4.25 (m, 3H); 3.50 (m, 3H); 3.27 (m, 1H); 2.91 (m, 1H); 2.79 (s, 3H); 2.79 (m, 1H); 2.75 (m, 1H); 2.39 (m, 1H); 1.95 (m, 1H) °
75		MS <i>m/z</i> 772.2 (M+1)
76		MS <i>m/z</i> 736.2 (M+1) NMR ((CD ₃) ₂ CO) δ 11.10 (m, 1H); 8.36 (m, 1H); 8.20 (m, 1H); 8.01 (m, 1H); 7.84 (m, 1H); 7.68 (m, 2H); 7.54 (m, 2H); 7.30 (m, 5H); 7.23 (m, 2H); 7.21 (m, 2H); 7.15 (m, 3H); 5.92 (m, 1H); 4.52 (m, 6H); 4.11 (m, 1H); 3.78 (m, 3H); 3.09 (m, 1H); 2.80 (m, 3H); 2.33 (m, 4H) °
77		MS <i>m/z</i> 722.2 (M+1) NMR ((CD ₃) ₂ CO) δ 11.36 (m, 1H); 8.60 (m, 1H); 8.31 (m, 1H); 7.98 (m, 1H); 7.91 (m, 2H); 7.83 (m, 1H); 7.68 (m, 3H); 7.58 (m, 1H); 7.39 (m, 1H); 7.31 (m, 1H); 7.23 (m, 3H); 7.17 (m, 3H); 5.77 (m, 1H); 4.69 (m, 1H); 4.52 (m, 2H); 4.39 (m, 2H); 3.93 (m, 1H); 3.81 (m, 1H); 3.65 (m, 1H); 3.30 (m, 1H); 2.96 (m, 1H); 2.78 (m, 5H); 2.41 (m, 2H); 2.01 (m, 1H) °
78		MS <i>m/z</i> 721.3 (M+1)

	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
83		MS <i>m/z</i> 732.9 (M+1) δ ^1H NMR 8.68 (s, 1H), 7.92 (d, 1H <i>J</i> =8.0Hz), 7.76 (d, 1H <i>J</i> =8.0Hz), 7.52-7.65 (m, 3H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.36 (d, 1H <i>J</i> =8.0 Hz), 7.25-7.35 (m, 3H), 6.93-9.95 (m, 5H), 5.52-5.56 (m, 1H), 5.07-5.09 (m, 1H), 4.51-4.56 (m, 1H), 4.12-4.22 (m, 5H), 3.89 (d, 1H <i>J</i> =11.2 Hz), 3.77-3.81 (m, 1H), 3.23-3.26 (m, 2H), 2.97-3.02 (m, 2H), 2.34-2.40 (, 1H), 2.17-2.26 (m, 1H), 1.52-1.83 (m,), 1.16-1.27 (m, 4H), 0.91-0.96 (m, 3H) °
84		MS <i>m/z</i> 697.9 (M+1) δ ^1H NMR 7.85 (d, 1H <i>J</i> =8.0Hz), 7.68 (d, 1H <i>J</i> =8.0Hz), 7.34-7.35 (m, 3H), 7.13-7.22 (m, 4H), 6.39-6.42 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.44-5.50 (m, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 4.08-4.10 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.57-3.61 (m, 1H), 3.37-3.40 (m, 1H), 3.01-3.13 (m, 2H), 2.69-2.76 (m, 1H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.42 (s, 1H), 1.68-1.69 (m, 2H), 1.55-1.60 (m, 8H), 1.35-1.39 (m, 2H), 1.19 (s, 1H), 1.07-1.14 (m, 3H), 0.78-0.87 (m, 2H) °
85		MS <i>m/z</i> 645.2(M+1) δ ^1H NMR 9.16 (s, 1H), 8.04 (d, 1H <i>J</i> =8.0 Hz), 7.94 (d, 1H <i>J</i> =8.0 Hz), 7.78-7.83 (m, 2H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 8H), 6.27 (s, 2H), 5.48-5.54 (m, 1H), 4.51-4.57 (m, 3H), 4.42-4.46 (m, 2H), 4.31-4.36 (m, 1H), 3.83-3.92 (m, 1H), 3.73-3.789 (m, 1H), 2.33-2.39 (m, 1H), 2.04-2.19 (m, 2H), 1.68-1.89 (m, 3H), 1.49-1.65 (m, 2H) °
86		MS <i>m/z</i> 718.4 (M+1)

	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)
87		MS <i>m/z</i> 752.4 (<i>M</i> +1) ^1H NMR (丙酮- d_6 , 400 MHz) δ 7.99-7.92 (1H, m), 7.83-7.79 (1H, m), 7.68-7.62 (1H, m), 7.58-7.52 (1H, m), 7.46-7.12 (10H, m), 5.24-5.01 (3H, m), 4.54-4.35 (2H, m), 4.20-4.02 (1H, m), 3.87-3.51 (2H, m), 3.32-3.13 (2H, m), 2.90-2.65 (2H, m), 2.64-2.43 (2H, m), 2.00-1.93 (1H, m), 1.90-1.42 (14H, m), 1.32-0.85 (6H, m)。
88		MS <i>m/z</i> 731.4 (<i>M</i> +1)
89		MS <i>m/z</i> 775.3 (<i>M</i> +1)
90		MS <i>m/z</i> 807.4 (<i>M</i> +1)
91		MS <i>m/z</i> 779.4 (<i>M</i> +1)

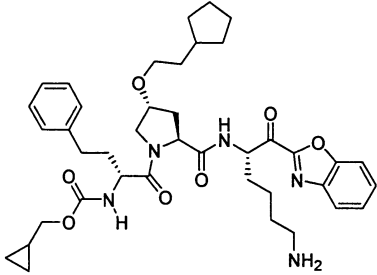
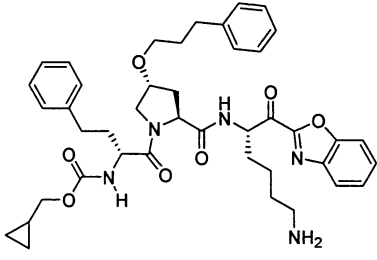
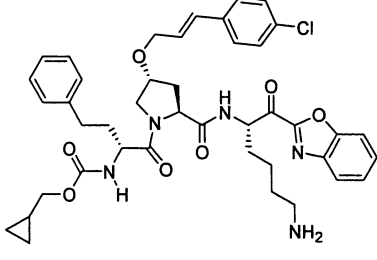
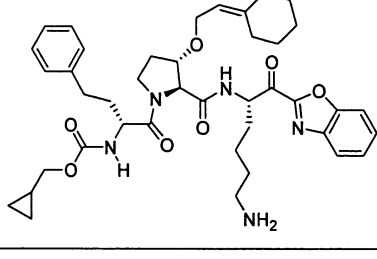
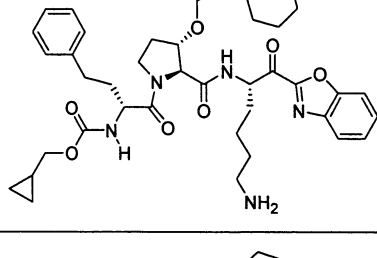
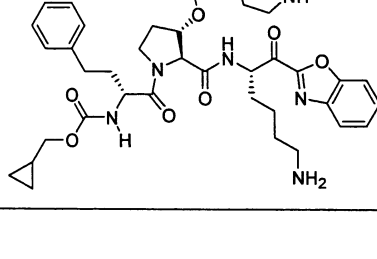
	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)
92		MS <i>m/z</i> 779.4 (M+1)
93		MS <i>m/z</i> 792.4 (M+1)
94		MS <i>m/z</i> 792.4 (M+1)
95		MS <i>m/z</i> 771.4 (M+1)
96		MS <i>m/z</i> 785.4 (M+1)

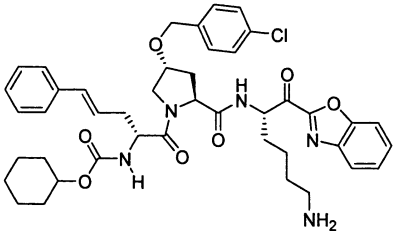
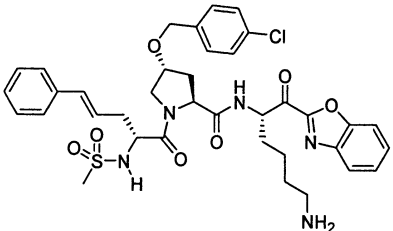
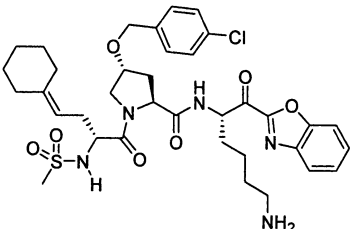
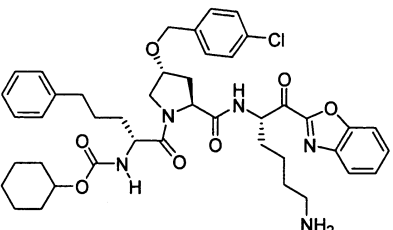
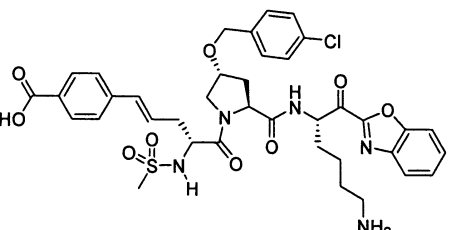
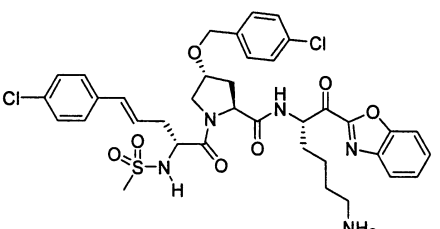
	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
97		MS <i>m/z</i> 786.1, 788.0 (<i>M</i> +1及 <i>M</i> +3), 804.1, 806.2 (<i>M</i> +H ₂ O+1及 <i>M</i> +H ₂ O+3)。
98		MS <i>m/z</i> 758.2 (<i>M</i> +1), 776.2 (<i>M</i> +H ₂ O+1)。 ^1H NMR 400 MHz (CD ₃ CN- <i>d</i> ₃): δ 7.93 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62(t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.15-7.35 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 4.3-4.5 (m, 4H), 4.0-4.1 (m, 2H), 3.51 (dd, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.0 (dd, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.6-2.8 (m, 3H), 2.15-2.25 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 3H)。
99		MS <i>m/z</i> 890.3 Cl ³⁵ (<i>M</i> +1), 892.3 Cl ³⁷ (<i>M</i> +1)。 ^1H NMR ((CD ₃) ₂ CO) δ 8.05 (m, 1H); 7.98 (m, 2H); 7.90 (m, 1H); 7.82 (m, 2H); 7.66 (m, 2H); 7.55 (m, 2H); 7.39 (m, 2H); 7.34 (m, 4H); 7.03 (m, 2H); 6.87 (m, 1H); 5.77 (m, 1H); 5.60 (m, 1H); 5.17 (m, 2H); 5.10 (m, 2H); 4.57 (m, 1H); 4.50 (m, 2H); 4.35 (m, 2H); 4.17 (m, 1H); 4.04 (m, 1H); 3.72 (m, 6H); 2.81 (m, 2H); 2.72 (m, 2H); 2.14 (m, 2H); 1.99 (m, 1H)。
100		MS <i>m/z</i> 830.2 (<i>M</i> +1), 848.2 (<i>M</i> +H ₂ O+1)。 ^1H NMR 400 MHz (CD ₃ CN- <i>d</i> ₃ , 非對映異構體): δ 9.03, 8.66 (2s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.78(dd, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 1H), 6.9 (ddd, 1H), 6.06, 5.71 (2d, 1H), 5.7, 5.6(2m, 1H), 4.2-4.4 (m, 3H), 4.0-4.1 (m, 2H), 3.88, 3.86 (2s, 3H), 3.4-3.6 (m, 3H), 3.2-3.4 (ddd, 1H), 2.9-3.1 (dt, 1H), 2.7-2.9 (m, 1H), 2.8, 2.7 (2s, 3H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.1-2.3 (m, 1H), 1.9-2.0 (m, 1H), 1.7-1.9 (m, 2H)。

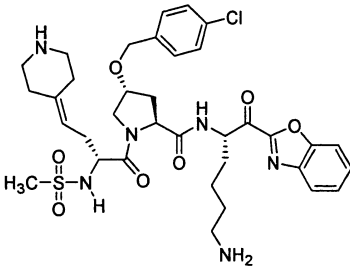
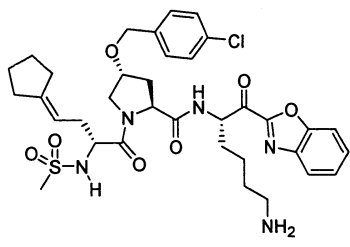
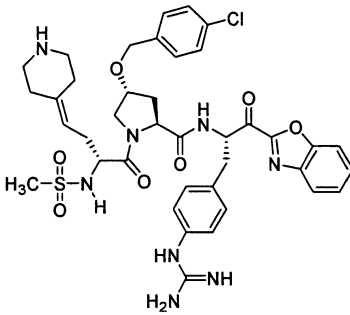
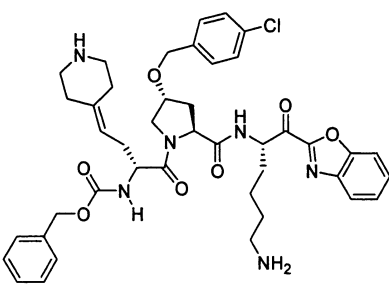
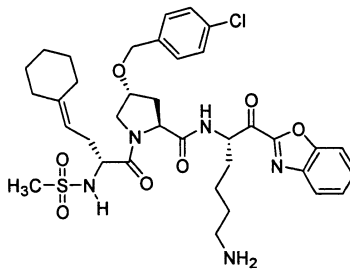
	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>)，元素分析，及 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
101		MS <i>m/z</i> 750.3 (M+1)
102		MS <i>m/z</i> 770.2 (M+1)
103		MS <i>m/z</i> 808.4 (M+1)
104		MS <i>m/z</i> 870.4 (M+1)
105		MS <i>m/z</i> 862.4 (M+1) NMR ((CD ₃) ₂ CO) δ 11.20 (m, 1H); 8.07 (m, 1H); 7.98 (m, 2H); 7.80 (m, 3H); 7.67 (m, 2H); 7.56 (m, 2H); 7.44 (m, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.04 (m, 2H); 6.86 (m, 1H); 5.60 (m, 1H); 4.51 (m, 1H); 4.41 (m, 1H); 4.35 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.66 (m, 3H); 3.35 (m, 3H); 3.07 (m, 4H); 2.84 (m, 1H); 2.74 (m, 1H); 1.39 (m, 2H); 1.17 (m, 3H); 0.87 (m, 3H)。

	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
106		MS <i>m/z</i> 794.3 (<i>M</i> +1); ^1H NMR (CD ₃ CN, 600 MHz) δ 8.75 (1H, br s), 8.46 (1H, br s), 7.94 (1H, d, <i>J</i> =7.8 Hz), 7.78 (1H, d, <i>J</i> =8.4 Hz), 7.65-7.61 (2H, m), 7.54 (1H, t, <i>J</i> =7.2 Hz), 7.41-7.18 (11H, m), 6.89 (1H, d, <i>J</i> =7.2 Hz), 5.32-5.30 (1H, m), 5.15 (1H, d, <i>J</i> =12.6 Hz), 5.10 (1H, d, <i>J</i> =12.6 Hz), 4.49-4.33 (3H, m), 4.22 (1H, br s), 3.77 (1H, dd, <i>J</i> =11.4, 4.8 Hz), 3.53 (1H, d, <i>J</i> =11.4 Hz), 2.97 (1H, br s), 2.81-2.73 (2H, m), 2.69-2.57 (5H, m), 2.29-2.20 (1H, m), 2.13-1.99 (2H, m), 1.95-1.89 (2H, m), 1.82-1.64 (2H, m), 1.63-1.46 (2H, m) °
107		MS <i>m/z</i> 820.4 (<i>M</i> +1)
108		MS <i>m/z</i> 794.3 (<i>M</i> +1)
109		MS <i>m/z</i> 762.5 (<i>M</i> +1)
110		MS <i>m/z</i> 794.3 (<i>M</i> +1)

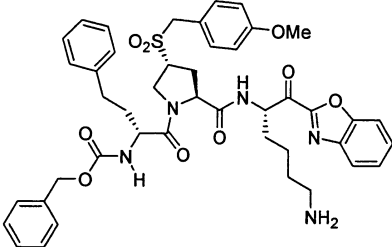
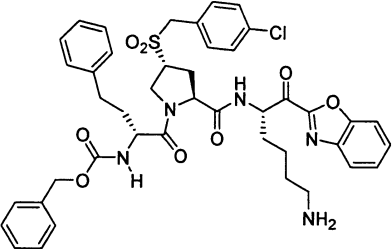
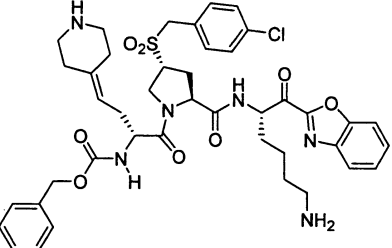
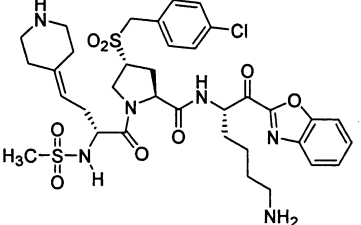
	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
111		MS <i>m/z</i> 814.3 (M+1)
112		MS <i>m/z</i> 742.2 (M+1)
113		MS <i>m/z</i> 742.6 (M+1)
114		MS <i>m/z</i> 862.4 (M+1) 。 ^1H NMR 400 MHz (CD ₃ CN- <i>d</i> ₃ , 非對映異構體): δ 7.90 (t, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.1-7.5 (m, 14H), 5.3-5.5 (m, 1H), 5.0-5.2 (m, 2H), 4.1-4.5 (m, 5H), 3.4-3.8 (m, 4H), 2.8-3.0 (m, 2H), 2.6-2.8 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 1H), 1.7-1.9 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 2H), 1.3-1.5 (m, 1H), 0.9-1.3 (m, 5H) 。
115		MS <i>m/z</i> 674.3 (M+1)
116		MS <i>m/z</i> 714.3 (M+1)

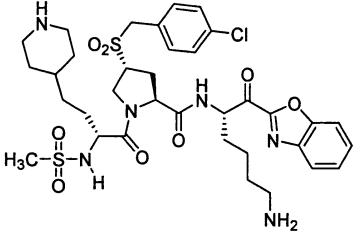
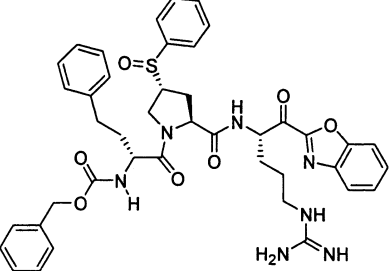
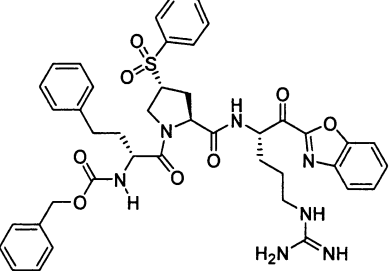
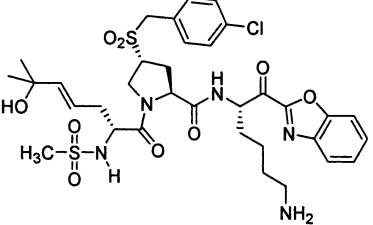
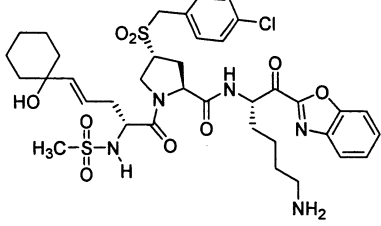
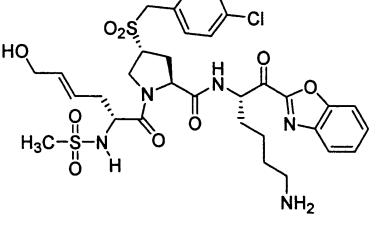
	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)
117		MS <i>m/z</i> 716.4 (<i>M</i> +1)
118		MS <i>m/z</i> 738.4 (<i>M</i> +1)
119		MS <i>m/z</i> 770.3 (<i>M</i> +1)
120		MS <i>m/z</i> 728.4 (<i>M</i> +1)
121		MS <i>m/z</i> 730.4 (<i>M</i> +1)
122		MS <i>m/z</i> 731.4 (<i>M</i> +1)

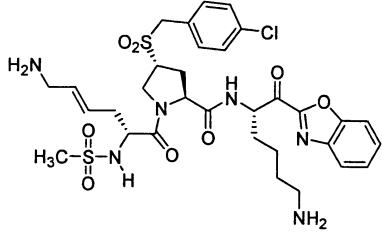
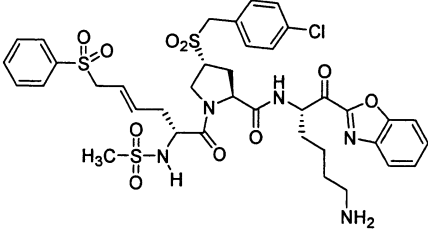
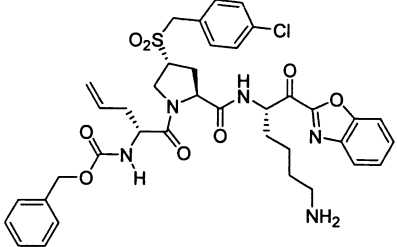
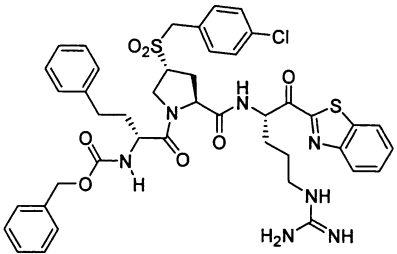
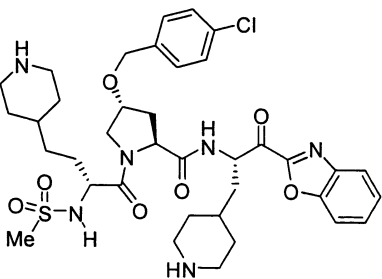
	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)
123		MS <i>m/z</i> 784.3 (M+1)
124		MS <i>m/z</i> 736.2 (M+1)
125		MS <i>m/z</i> 728.2 (M+1)
126		MS <i>m/z</i> 786.4 (M+1)
127		MS <i>m/z</i> 780.2 (M+1)
128		MS <i>m/z</i> 770.2 (M+1)

	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
129		MS <i>m/z</i> 729.3 (<i>M</i> +1); ^1H NMR (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 9.58 (1H, br s), 8.31 (1H, d, <i>J</i> =8.8 Hz), 7.93 (1H, d, <i>J</i> =8.0 Hz), 7.78 (1H, t, <i>J</i> =7.2 Hz), 7.64 (1H, t, <i>J</i> =8.0 Hz), 7.55 (1H, t, <i>J</i> =7.6 Hz), 7.40-7.33 (4H, m), 6.98 (1H, d, <i>J</i> =8.8 Hz), 5.65-5.55 (1H, m), 5.41-5.30 (1H, m), 4.60 (1H, t, <i>J</i> =8.4 Hz), 4.55-4.39 (2H, m), 3.89 (1H, d, <i>J</i> =11.6 Hz), 3.82 (1H, dd, <i>J</i> =11.6, 4.0 Hz), 3.28-3.16 (1H, m), 3.15-3.00 (2H, m), 2.98 (3H, s), 2.92-2.73 (2H, m), 2.67-2.41 (6H, m), 2.40-2.29 (2H, m), 2.28-2.12 (2H, m), 1.88-1.62 (6H, m) °
130		MS <i>m/z</i> 714.4 (<i>M</i> +1)
131		MS <i>m/z</i> 805.4 (<i>M</i> +1)
132		MS <i>m/z</i> 785.3 (<i>M</i> +1)
133		MS <i>m/z</i> 728.4 (<i>M</i> +1)

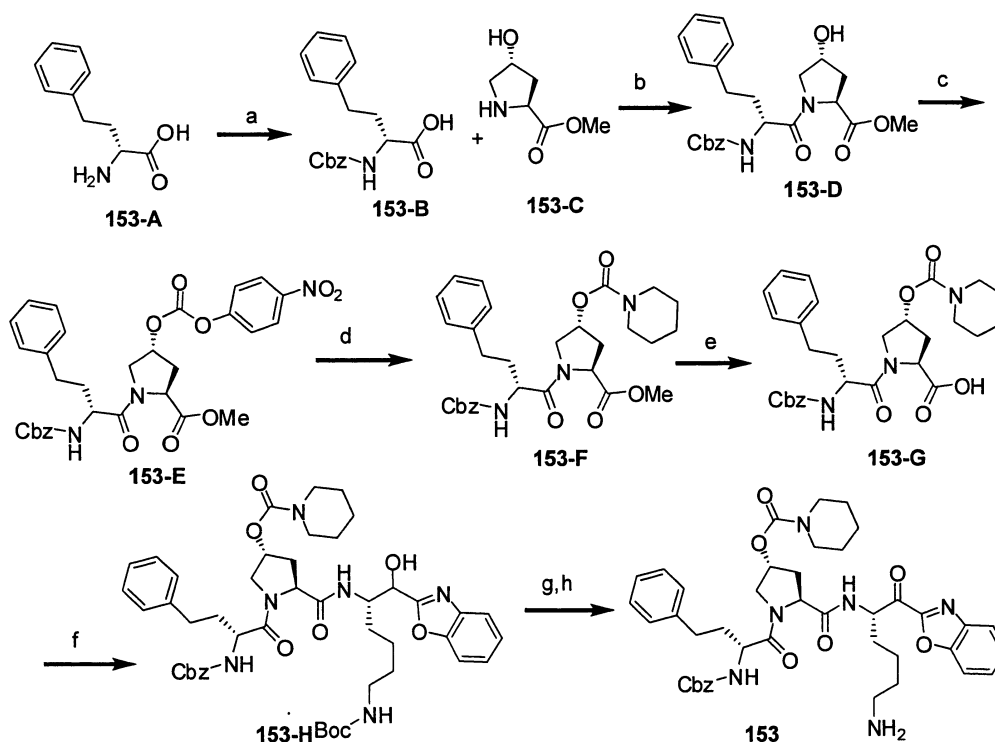
	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)
134		MS <i>m/z</i> 729.4 (M+1)
135		MS <i>m/z</i> 756.4 (M+1)
136		MS <i>m/z</i> 756.4 (M+1)
137		MS <i>m/z</i> 764.4 (M+1)
138		MS <i>m/z</i> 822.2 (M+1); ^1H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7.86 (1H, dd, $J=6.8$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.54 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.45 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.36-7.08 (12H, m), 6.84 (3H, br s), 6.11-6.09 (1H, m), 5.55-5.46 (1H, m), 5.16-4.93 (2H, m), 4.66-4.61 (1H, m), 4.21-4.06 (3H, m), 3.76-3.60 (2H, m), 3.25-2.96 (2H, m), 2.82-2.54 (6H, m), 2.52-2.49 (2H, m), 2.07-1.88 (2H, m) °

	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
139		MS <i>m/z</i> 824.4 (M+1); ^1H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7.84 (1H, dd, <i>J</i> =7.2 Hz), 7.73-7.71 (1H, m), 7.60-7.59 (1H, m), 7.50 (1H, t, <i>J</i> =7.8 Hz), 7.46-7.41 (1H, m), 7.31-7.05 (12H, m), 6.87-6.73 (2H, m), 5.56-5.53 (1H, m), 5.11-4.98 (1H, m), 5.01-4.98 (1H, m), 4.66-4.53 (1H, m), 4.20-3.97 (2H, m), 3.89-3.80 (1H, m), 3.76-3.50 (6H, m), 2.71-2.56 (2H, m), 2.31-2.12 (2H, m), 2.11-1.73 (4H, m), 1.70-1.31 (6H, m)。
140		MS <i>m/z</i> 828.3 (M+1); C ₄₃ H ₄₉ Cl ₂ N ₅ O ₉ S之分析計算值(1 HCl+1 H ₂ O): C, 58.50; H, 5.59; N, 7.93; 實驗值: C, 58.08; H, 5.10; N, 7.79; ^1H NMR (CD ₃ CN, 600 MHz) δ 8.06 (1H, d, <i>J</i> =7.2 Hz), 7.90 (1H, d, <i>J</i> =8.4 Hz), 7.74 (3H, d, <i>J</i> =8.4 Hz), 7.60 (1H, t, <i>J</i> =7.8 Hz), 7.50 (1H, t, <i>J</i> =7.2 Hz), 7.40-7.33 (6H, m), 7.29-7.24 (3H, m), 7.21-7.16 (2H, m), 6.99 (1H, d, <i>J</i> =7.2 Hz), 5.38-5.34 (1H, m), 5.10-5.08 (3H, m), 4.69-4.67 (2H, m), 4.35-4.29 (4H, m), 4.22 (1H, br s), 4.09-4.06 (1H, t, <i>J</i> =8.4 Hz), 3.97-3.93 (1H, m), 3.82 (2H, m), 2.91-2.90 (2H, m), 2.76-2.72 (1H, m), 2.64-2.59 (1H, m), 2.56-2.50 (1H, m), 2.30-2.28 (2H, m), 1.79-1.73 (2H, m), 1.61-1.57 (2H, m), 1.53-1.50 (1H, m)。
141		MS <i>m/z</i> 833.3 (M+1)
142		MS <i>m/z</i> 777.2 (M+1)

	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)
143		MS <i>m/z</i> 779.3 (M+1)
144		MS <i>m/z</i> 792.3 (M+1)
145		MS <i>m/z</i> 808.2 (M+1)
146		MS <i>m/z</i> 822.3 (M+1)
147		MS <i>m/z</i> 844.4 (M - H ₂ O+1)
148		MS <i>m/z</i> 794.3 (M+1)

	結構	物理資料 MS (<i>m/z</i>), 元素分析, 及 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
149		MS <i>m/z</i> 793.3 (M+1)
150		MS <i>m/z</i> 918.3 (M+1)
151		MS <i>m/z</i> 764.3 (M+1)
152		MS <i>m/z</i> 872.3 (M+1)
258		MS <i>m/z</i> 767.4 (M+1)

實例 153



在實例 153 中，試劑及條件為：(a)Cbz-OSu、Et₃N、THF、水；(b)Cbz-D-homoPhe-OH、HATU、DIEA、DCM；(c)對硝基苯基氯甲酸酯、吡啶、DCM；(d)哌啶、DCM；(e)LiOH·H₂O、二噁烷/水(50:50體積)；(f)參考化合物 1-E、HATU、DIEA、DCM；(g)Dess-Martin 高碘烷、DCM；(h)TFA、DCM。

153-B：將 D-高苯丙氨酸(3.22 g, 18.0 mmol)及 N-(苄氧基羰基)丁二醯亞胺(Cbz-OSu)(4.49 g, 18.0 mmol)添加至含有 THF(60 mL)及水(20 mL)之圓底燒瓶中。將混合物在室溫下攪拌且添加 Et₃N(10.1 mL, 72.0 mmol)且將反應物在室溫下隔夜攪拌。將透明溶液以 EtOAc(200 mL)稀釋；以 1 N HCl(3×100 mL)及鹽水(1×100 mL)洗滌；且以 MgSO₄ 乾

燥。將溶劑在真空內蒸發以提供呈白色固體之所需產物，其無需進一步純化而使用。

153-D：將 H-Hyp-OMe·HCl(3.19 g, 17.55 mmol)添加至 Cbz-D-高苯丙胺酸(5 g, 15.95 mmol)、HATU(7.28 g, 19.14 mmol)及 DIEA(6.112 mL, 35.1 mmol)於 DCM(100 mL)中之攪拌溶液中。攪拌3小時後，分別以 1 M NaHSO₄水溶液、飽和 NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌混合物。將有機相乾燥(MgSO₄)，於真空內濃縮且將殘餘物以乙酸乙酯/己醇梯度(0至100%)藉由矽膠層析純化以得到呈棕色固體之 1-C。MS m/z 441.2 (M+1), ¹H NMR (丙酮-d₆, 400 MHz) δ 7.43-7.17 (10H, m), 6.75 (1H, d, J=8.8 Hz), 5.24-5.11 (2H, m), 4.60-4.46 (1H, m), 3.81-3.55 (5H, m), 2.81-2.64 (2H, m), 2.32-2.25 (1H, m), 2.14-1.98 (3H, m)。

153-E：將 4-硝基苯基氯甲酸酯(1.514 g, 7.51 mmol)添加至 2-C(3 g, 6.83 mmol)及吡啶(663 μl, 8.19 mmol)於 DCM(100 mL)中之溶液中。隔夜攪拌反應混合物。將混合物以三份 1 M NaHSO₄及二份鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)且在真空內濃縮以得到呈黃色油狀物之化合物 1-D。MS m/z 606.2 (M+1), ¹H NMR (丙酮-d₆, 400 MHz) δ 8.34 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.55 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.45-7.16 (10H, m), 6.63 (1H, d, J=9.2 Hz), 5.51-5.48 (1H, m), 5.27-5.05 (2H, m), 4.56-4.50 (2H, m), 4.15-3.84 (2H, m), 3.66 (3H, s), 2.80-2.55 (3H, m), 2.37-2.26 (1H, m), 2.07-1.91 (2H, m)。

153-F：將 哌啶(320 mg, 3.76 mmol)添加至 1-D(1.9 g,

3.14 mmol)於DCM(100 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌溶液混合物3小時。接著將混合物以三份1 M NaHSO₄水溶液、三份飽和NaHCO₃水溶液及二份鹽水洗滌。將有機層乾燥(MgSO₄)，於真空內濃縮。將殘餘物以矽膠層析純化(AcOEt/己烷，0至100%)以得到呈棕色固體之化合物1-E：MS m/z 552.3(M+1); ¹H NMR (丙酮-d₆, 400 MHz) δ 7.42-7.17 (10H, m), 6.58 (1H, d, J=8.8 Hz), 5.27-5.04 (3H, m), 4.57-4.45 (1H, m), 3.97-3.62 (5H, m), 3.35-3.34 (4H, m), 2.82-2.60 (2H, m), 2.49-2.36 (1H, m), 2.21-2.21 (1H, m), 2.03-1.88 (6H, m)。

153-G：將氫氧化鋰(水合物)(37 mg, 0.88 mmol)添加至1-E(400 mg, 0.72 mmol)於THF:H₂O 50:50(20 mL)之溶液中且隔夜攪拌之。將反應混合物於真空內濃縮。將殘餘物以乙酸乙酯稀釋；以三份1 M NaHSO₄水溶液及二份鹽水洗滌；乾燥(MgSO₄)且於真空內濃縮以得到呈白色固體之1-F。MS m/z 538.3 (M+1); ¹H NMR (丙酮-d₆, 400 MHz) δ 7.45-7.13 (10H, m), 6.82 (1H, d, J=8.4 Hz), 5.31-5.07 (3H, m), 4.64-4.55 (1H, m), 4.45-3.96 (1H, m), 3.88-3.75 (1H, m), 3.36-3.30 (4H, m), 2.79-2.65 (2H, m), 2.65-2.16 (2H, m), 2.00-1.99 (2H, m), 1.60 (6H, m)。

153-G：將化合物1-F(100 mg, 0.18 mmol)添加至參考化合物1(流程1)(65 mg, 0.18 mmol)、HATU(82 mg, 0.21 mmol)及DIEA(70 μl, 0.40 mmol)於DCM(5 mL)中之攪拌溶液中。攪拌3小時後，分別以1 M NaHSO₄水溶液、飽和

NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌混合物。將有機相乾燥 (MgSO₄)，於真空內濃縮且將殘餘物以乙酸乙酯至己醇 0 至 100% 之梯度藉由矽膠層析純化以得到呈黃色油狀物之 2-G。MS m/z 869.4 (M+1); ¹H NMR (丙酮-d₆, 400 MHz) δ 7.71-7.62 (2H, m), 7.42-7.15 (12H, m), 5.22-5.00 (4H, m), 4.56-4.38 (2H, m), 3.86-3.60 (2H, m), 3.33-3.30 (4H, m), 3.06-3.00 (2H, m), 2.87-2.64 (2H, m), 2.39-2.10 (2H, m), 2.04-1.92 (2H, m), 1.79-1.50 (2H, m), 1.50-1.37 (19H, m)。

153：將 Dess-Martin 高碘烷 (70 mg, 0.16 mmol) 添加至 1-H (120 mg, 0.14 mmol) 及 DCM (5 mL) 之攪拌溶液中。將反應混合物攪拌 1 h 且以 20 mL 中止溶液 (100 mL 飽和 NaHCO₃ 水溶液中 25 g Na₂S₂O₃) 處理。將所得有機層以鹽水洗滌兩次，乾燥 (MgSO₄) 且添加至 20 mL TFA (10 mL) 於 DCM (10 mL) 中之溶液中。將反應混合物再攪拌一小時，於真空內濃縮且以逆相 HPLC (具有 0.05% TFA 及水之乙腈梯度：10 至 90%) 純化殘餘物。凍乾後，獲得呈白色固體之化合物 153。MS m/z 767.7 (M+1), ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.98 (1H, d, J=6 Hz), 8.54 (1H, d, J=6 Hz), 8.00 (1H, d, J=8 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.72-7.54 (2H, m), 7.41-7.11 (10H, m), 5.32-5.24 (1H, m), 5.13-4.98 (3H, m), 4.45 (1H, t, J=8 Hz), 4.23 (1H, dd, J=8 Hz, 14.4 Hz), 3.99-3.47 (2H, m), 3.33-3.16 (4H, m), 2.87-2.67 (2H, m), 2.58-2.47 (2H, m), 2.37-2.06 (2H, m), 2.01-1.90 (2H, m), 1.85-1.21 (12H, m)。分析 (C₄₃H₄₇N₅O₇·1TFA·3H₂O)。

實例 154-240

實例 154-240 係藉由重複實例 153 中所述之程序，使用為熟習此項技術者顯而易見之適當參考化合物及試劑而獲得，例如：

實例 154，使用參考化合物 3；

實例 155-157，使用參考化合物 4 及反 3-羥基-L-脯胺酸；

實例 158，使用參考化合物 1 及反 3-羥基-L-脯胺酸；

實例 159，使用 Cbz-OSu 及 D-4-甲氧基苯甘胺酸；

實例 160，使用 Cbz-OSu 及 D-環己基丙胺酸；

實例 161，使用 D-焦麩胺酸；

實例 162，使用 Cbz-D-Ala-OH；

實例 163，使用 Cbz-L-Lys(Boc)-OH；

實例 164，使用 Cbz-L-His(Boc)-OH；

實例 165，使用 Cbz-OSu 及 D-4-苄氧基苯基甘胺酸；

實例 166，使用 Cbz-OSu 及 D-3-三氟甲基苯丙胺酸；

實例 167，使用 Cbz-OSu 及 D-4-三氟甲基苯丙胺酸；

實例 168，使用 N-(異丁氧基羰氧基)-丁二醯亞胺及 D-高苯丙胺酸；

實例 169，使用 N-(乙氧基羰氧基)-丁二醯亞胺及 D-高苯丙胺酸；

實例 170，使用參考化合物 12；

實例 171，使用參考化合物 13；

實例 172，使用參考化合物 8；

實例 173，使用 N-(環己氧基羰氧基)-丁二醯亞胺及 D-3-

氯苯丙胺酸；

實例 174，使用參考化合物 5；

實例 175，使用參考化合物 5 及參考化合物 14；

實例 176，使用 N-對甲苯磺醯基甘胺酸及參考化合物 5；

實例 177，使用 N-Boc-4-羥基哌啶；

實例 178，使用 N,N-二乙胺；

實例 179，使用 (±)-3-(第三丁氧基羰胺基)-吡咯啶；

實例 180，使用 1-Boc-哌嗪；

實例 181，使用嗎啉；

實例 182，使用吡咯啶；

實例 183，使用 N,N-甲胺；

實例 184，使用 1-乙醯基-哌嗪；

實例 185，使用 Cbz-D-Phe-OH；

實例 186，使用 N-苄基甲胺；

實例 187，使用 N-甲基糠基胺；

實例 188，使用 4-苯基哌啶；

實例 189，使用 1-甲烴磺醯基-哌嗪；

實例 190，使用 1-(2-糠醯基)哌嗪；

實例 191，使用 1-(2-四氫糠醯基)哌嗪；

實例 192 係使用 1-(苄醯基)哌嗪製備；

實例 193，使用 4-(第三丁氧基羰胺基)-哌啶；

實例 194，使用 1-苯基磺醯基哌嗪；

實例 195，使用 4-(胺基甲基)-1-N-Boc-哌啶；

實例 196，使用 4-N-Boc-4-N-甲基-胺基哌啶；

- 實例 197，使用 4-(2-胺基乙基)-1-Boc-哌啶；
- 實例 198，使用參考化合物 14；
- 實例 199，使用 4-甲基磺醯基苄胺鹽酸鹽；
- 實例 200，使用 D-4-苯基苯丙胺酸；
- 實例 201，使用 D-3-甲基苯丙胺酸；
- 實例 202，使用 D-3-氟苯丙胺酸；
- 實例 203，使用 D-2-甲基苯丙胺酸；
- 實例 204，使用 D-2-氟苯丙胺酸；
- 實例 205，使用 4-(三氟甲氧基)-DL-苯甘胺酸；
- 實例 206，使用 4-苯基-DL-苯甘胺酸；
- 實例 207，使用參考化合物 15；
- 實例 208，使用 4,4-二氟哌啶；
- 實例 209，使用 2-噻吩甲胺；
- 實例 210，使用 1-(4-氟-苯磺醯基)-哌嗪；
- 實例 211，使用 D-2-噻吩基丙胺酸；
- 實例 212，使用 N-(環丙基甲氧基羰氧基)-丁二醯亞胺及 D-高苯丙胺酸；
- 實例 213，使用參考化合物 53；
- 實例 214，使用 N-4-哌啶基-苯磺醯胺；
- 實例 215，使用 D-2-氟苯丙胺酸；
- 實例 216，使用 D-3-氟苯丙胺酸；
- 實例 217，使用 D-4-氟苯丙胺酸；
- 實例 218，使用 D-2-三氟甲基苯丙胺酸；
- 實例 219，使用 4-(三氟甲基)-DL-苯甘胺酸；

實例 220，使用 N-(環戊氧基羰氧基)-丁二醯亞胺及 D-高
苯丙胺酸；

實例 222，使用參考化合物 2；

實例 223，使用參考化合物 18；

實例 224，使用參考化合物 3；

實例 225，使用 N-(環己氧基羰氧基)-丁二醯亞胺及 D-高
苯丙胺酸；

實例 226，使用 N-對甲苯磺醯基甘胺酸；

實例 227，使用 N-(環戊氧基羰氧基)-丁二醯亞胺及 D-高
苯丙胺酸；

實例 228，使用參考化合物 19；

實例 229，使用 Cbz-OSu 及 D-高環己基丙胺酸 (D-
homoCha-OH)；

實例 230，使用參考化合物 20；

實例 231，使用參考化合物 7；

實例 232，使用參考化合物 11；

實例 233，使用參考化合物 9；

實例 234，使用參考化合物 8；

實例 235，使用參考化合物 2；

實例 236，使用參考化合物 5；

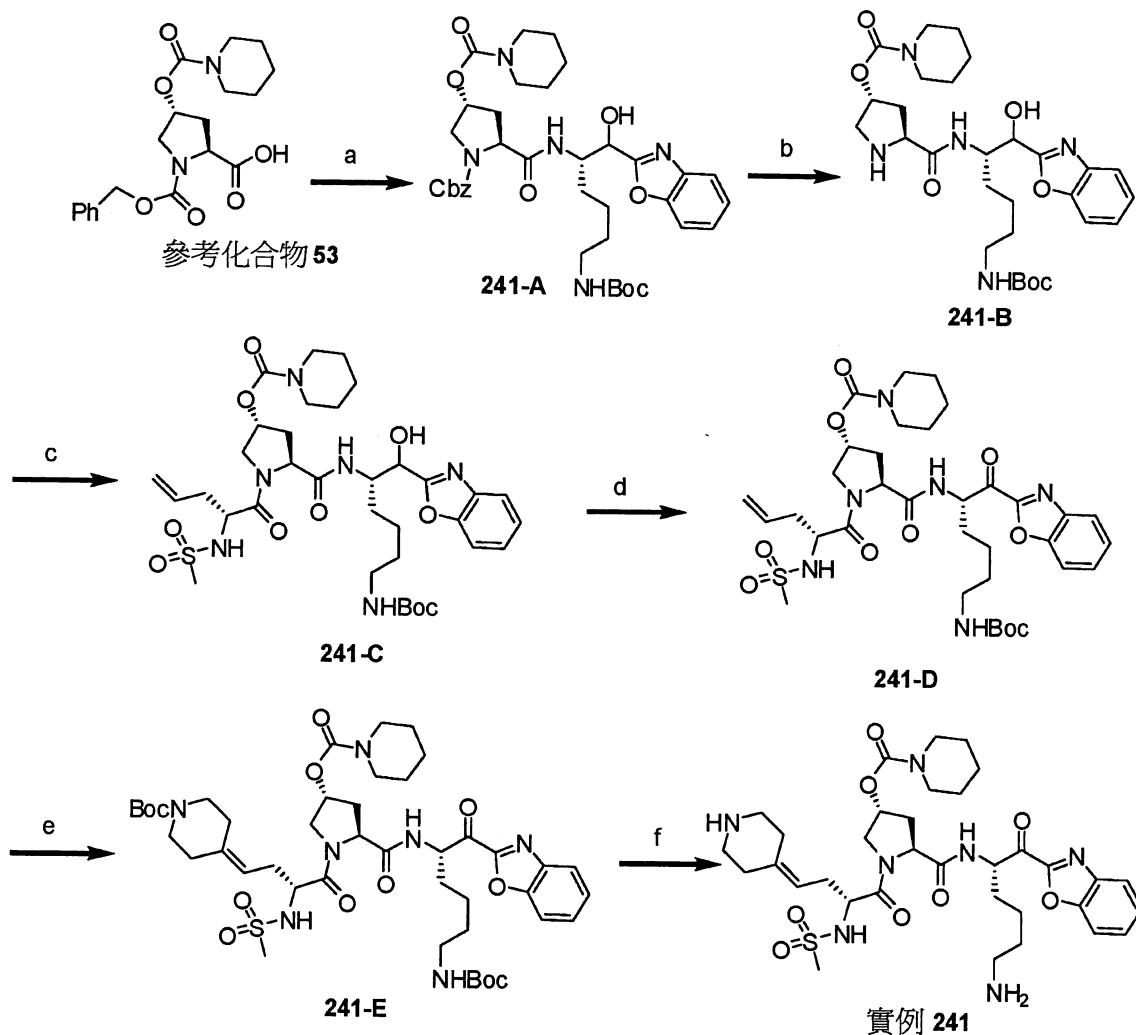
實例 237，使用參考化合物 6；

實例 238，使用參考化合物 10；

實例 239，使用 N-(環己氧基羰氧基)-丁二醯亞胺及 D-烯
丙基甘胺酸；

及實例 240，使用參考化合物 21。

實例 241



在實例 241 中，試劑及條件為：(a)HATU、DIEA、DCM；(b) H_2 (40 psi)、i-PrOH:H₂O(3:1)(c)HATU、DIEA、DCM；(d)Dess-Martin 高碘烷、DCM；(e)Hoveyda-Grubbs 複分解催化劑、4-亞甲基-N-Boc-哌啶、DCM、40℃；(f)TFA、DCM。

241-A：根據類似於彼等用於實例 153 之方法使參考化合物 54 與參考化合物 1 反應。中間物 241-B 係根據類似於合成

參考化合物 1 之步驟 D 之氫解條件獲得。將二氯甲烷 (10 mL, 0.1 M) 添加至中間物 241-B (600 mg, 1.049 mmol, 1.0 當量)、參考化合物 21 (203 mg, 1.049 mmol, 1.0 當量) 及 HATU (478 mg, 1.258 mmol, 1.2 當量) 中。經由針筒添加 DIEA (550 μ L, 3.147 mmol, 3.0 當量) 且在室溫下攪拌反應物直至以 LC/MS 測定反應完成。將溶液以乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋且以 1 M HCl (3 $\times$ 30 mL)、飽和 NaHCO₃ (1 $\times$ 30 mL) 及飽和 NaCl (1 $\times$ 30 mL) 萃取。將有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾且蒸發至乾燥以提供呈無色油狀物之中間物 241-C。MS m/z 749.4 (M+1)。

241-D：於室溫在氮氣氛下將二氯甲烷 (5 mL, 0.07 M) 添加至 89-C (273 mg, 0.365 mmol, 1.0 當量) 及 Dess-Martin 高碘烷 (309 mg, 0.73 mmol, 2.0 當量) 中。以 LC/MS 監控反應完成，將反應物以乙酸乙酯 (50 mL) 萃取且以飽和硫代硫酸鈉 (3 $\times$ 20 mL)、飽和 NaHCO₃ (1 $\times$ 30 mL) 及飽和 NaCl (1 $\times$ 30 mL) 萃取。將有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾且蒸發至乾燥。自動矽膠純化 (己烷中 0-100% 乙酸乙酯) 提供呈無色油狀物之 89-D。MS m/z 747.4 (M+1)。

241-E：在氮氣氛下將無水二氯甲烷 (2 mL, 0.03 M) 經由針筒添加至 89-D (40 mg, 0.054 mmol, 1.0 當量)、Hoveyda-Grubbs 第二代複分解催化劑 ((1,3-雙-(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啶基)二氯(鄰異丙氧基苯基亞甲基)鈦 II 二氯化物) (10 mg, 0.016 mmol, 30 mol%) 中。經由針筒添加 N-Boc-4-亞甲基哌啶 (53 μ L, 0.268 mmol, 5.0 當量) 且以回流

冷凝器配合反應物且將其加熱至40℃持續12 h。以LC/MS判斷反應完成後，以自動矽膠純化(己烷中0-100%乙酸乙酯)直接純化反應混合物以提供呈深綠色油狀物之241-E。MS m/z 816.4 (M-Boc+1)。

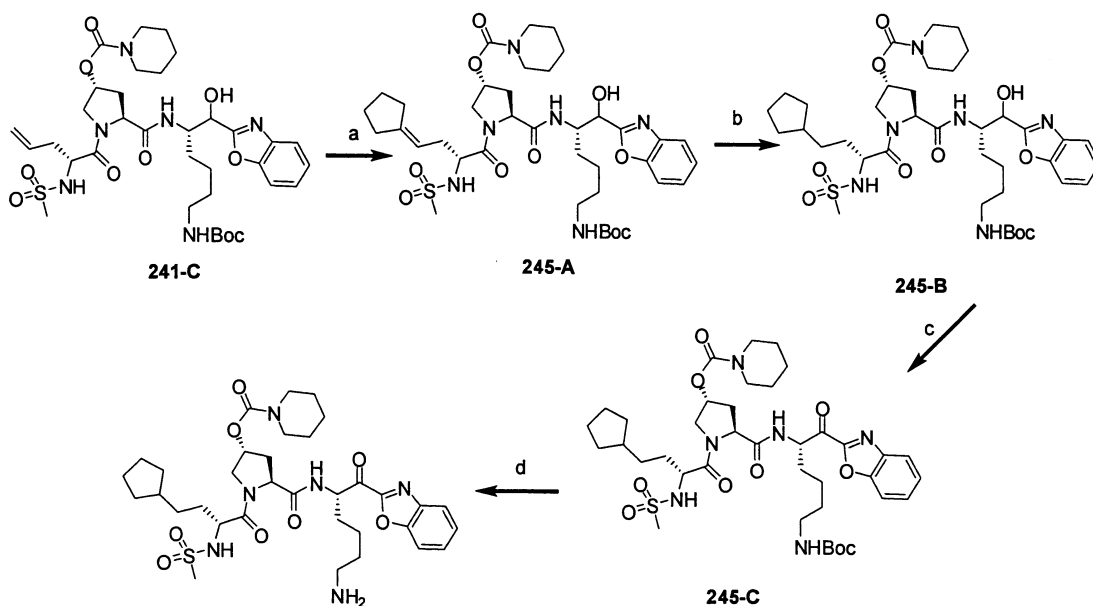
241：將三mL三氟乙酸及二氯甲烷之25:75混合物添加至241-E(18 mg, 0.02 mmol)中且在室溫下攪拌直至以LC/MS判斷反應完成。將反應混合物於真空內濃縮且以逆相HPLC(具有0.05% TFA及水之乙腈梯度：10至90%)純化殘餘物。凍乾後，獲得呈白色固體之實例89。MS m/z 716.3。

實例 242-243

實例242及243係分別使用參考化合物55及56，根據彼等類似於實例241中所述之方法而製備。

實例244係根據類似於彼等於實例241中所述之方法，使用步驟e中之亞甲基環戊烷來製備。

實例 245



在實例 245 中，試劑及條件為：(a)Hoveyda-Grubbs 複分解催化劑、亞甲基環戊烷、DCM、40°C；(b)H₂(40 psi)、i-PrOH:H₂O(3:1)；(c)Dess-Martin 高碘烷、DCM；(d)TFA、DCM。

245-A：在氮氣氛下將無水二氯甲烷(2 mL, 0.03 M)經由針筒添加至 89-C(80 mg, 0.107 mmol, 1.0 當量)、Hoveyda-Grubbs 第二代複分解催化劑((1,3-雙-(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啶基)二氯(鄰異丙氧基苯基亞甲基)鈦 II 二氯化物)(14 mg, 0.021 mmol, 20 mol%)中。經由針筒添加亞甲基環戊烷(57 μ L, 0.543 mmol, 5.0 當量)且以回流冷凝器配合反應且將其加熱至 40°C 持續 12 小時。以 LC/MS 判斷反應完成後，以自動矽膠純化(己烷中 0-100% 乙酸乙酯)直接純化反應混合物以提供呈深綠色油狀物之 245-A。MS m/z 803.4 (M+1)。

245-B：將第三丁醇(30 mL)及水(10 mL)添加至 Parr 震盪器中之 93-A(69 mg, 0.086 mmol, 1.0 當量)及 Pd/C(10 mg)中。對 Parr 震盪器加壓至 40 psi 且震盪 12 h。以 LC/MS 判斷反應完成後，將反應混合物經由矽藻土過濾，且蒸發溶劑以提供呈淺綠色油狀物之 245-B，其未經進一步純化而用於下一步驟。MS m/z 805.4 (M+1)。

245-C：於室溫在氮氣氛下將二氯甲烷(5 mL, 0.02 M)添加至 93-B(69 mg, 0.086 mmol, 1.0 當量)及 Dess-Martin 高碘烷(70 mg, 0.17 mmol, 2.0 當量)中。以 LC/MS 監控反應完成，以乙酸乙酯(50 mL)萃取且以飽和硫代硫酸鈉(3 $\times$ 20

mL)、飽和 NaHCO_3 (1×30 mL) 及飽和 NaCl (1×30 mL) 萃取。將有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾且蒸發至乾燥。自動矽膠純化(己烷中 0-100% 乙酸乙酯)提供呈無色油狀物之 245-C。MS m/z 703.4 (M-Boc+1)。

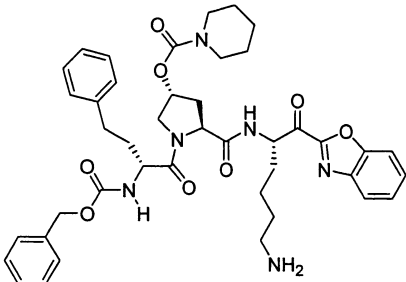
245：將 3 mL 三氟乙酸及二氯甲烷之 25:75 混合物添加至 93-C (15 mg, 0.019 mmol) 中且在室溫下攪拌直至以 LC/MS 判斷反應完成。將反應混合物於真空內濃縮且以逆相 HPLC (含 0.05% TFA 及水之乙腈梯度：10 至 90%) 純化殘餘物。凍乾後，獲得呈白色固體之實例 245。MS m/z 703.3。

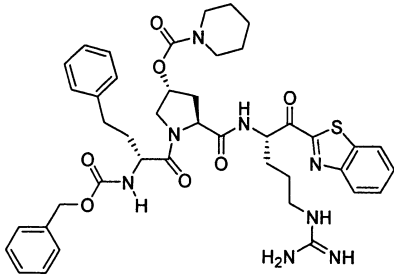
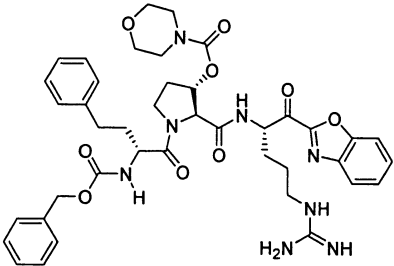
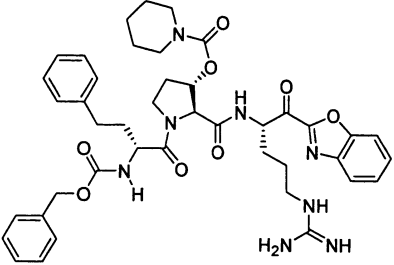
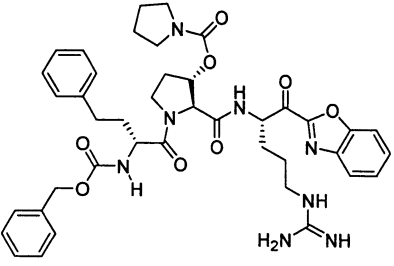
實例 246

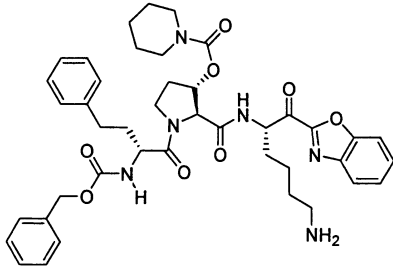
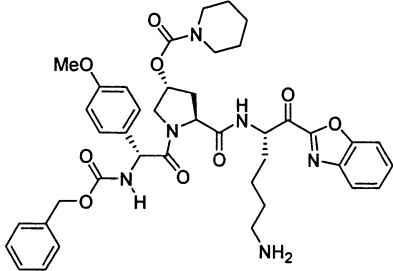
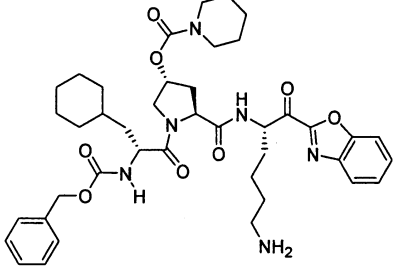
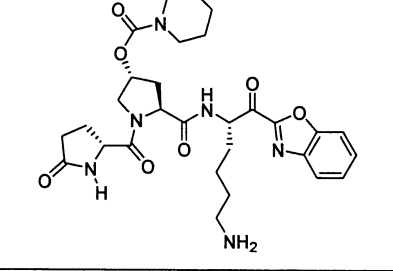
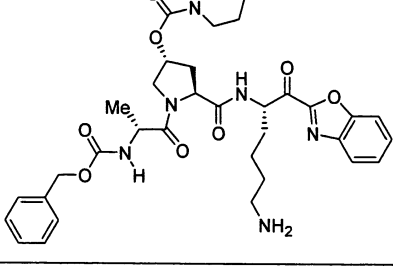
實例 246 係根據類似於彼等關於製備實例 153 所述之方法由實例 245-A 製備。

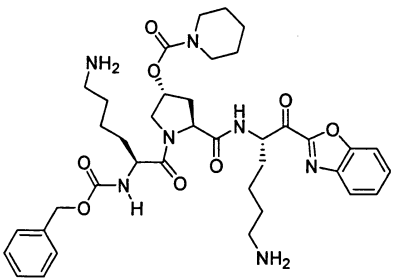
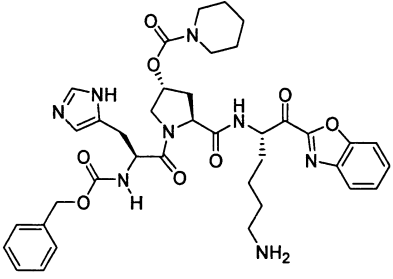
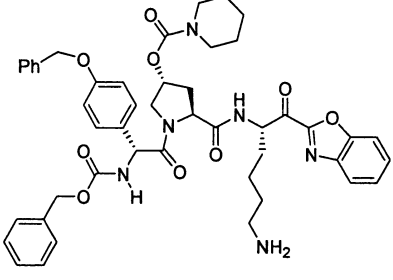
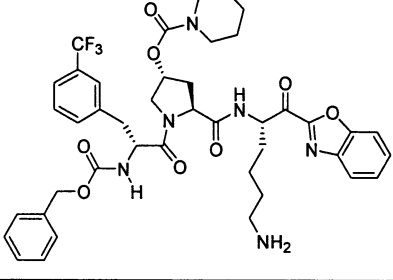
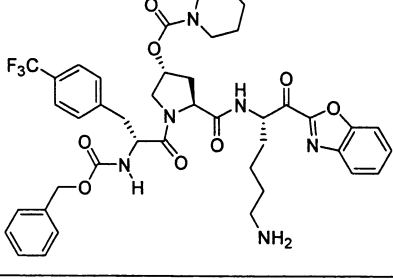
表 2 展示如實例 153-246 所述之式 (2) 化合物。

表 2

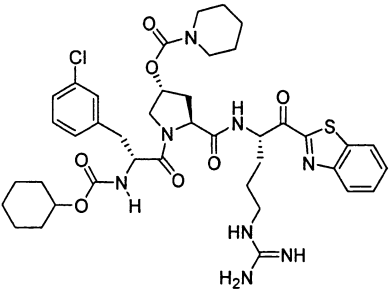
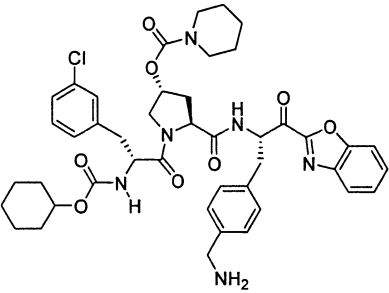
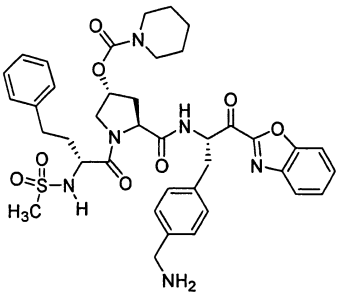
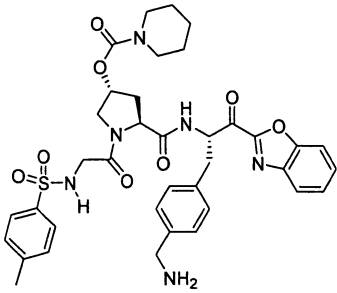
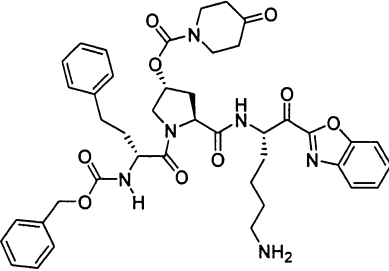
	結構	物理資料 ^1H NMR 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) 及/或 MS (m/z)
153		^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8.98 (1H, d, $J=6$ Hz), 8.54 (1H, d, $J=6$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.72-7.54 (2H, m), 7.41-7.11 (10H, m), 5.32-5.24 (1H, m), 5.13-4.98 (3H, m), 4.45 (1H, t, $J=8$ Hz), 4.23 (1H, dd, $J=8$ Hz, 14.4 Hz), 3.99-3.47 (2H, m), 3.33-3.16 (4H, m), 2.87-2.67 (2H, m), 2.58-2.47 (2H, m), 2.37-2.06 (2H, m), 2.01-1.90 (2H, m), 1.85-1.21 (12H, m)。分析 ($\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_7 \cdot 1\text{TFA} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$); MS m/z 767.4 (M+1)。

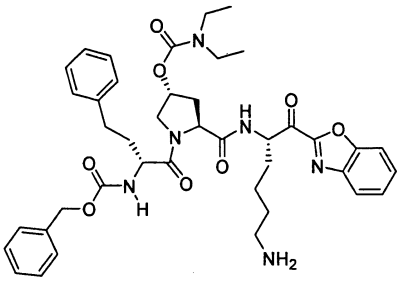
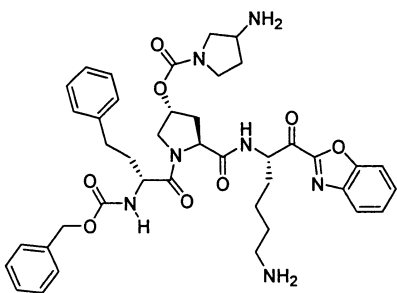
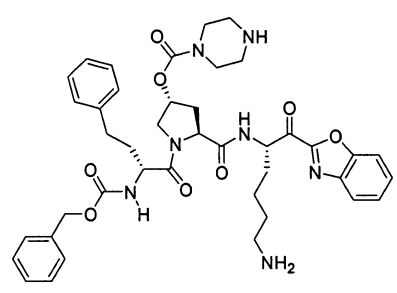
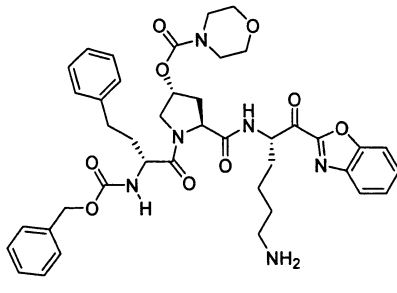
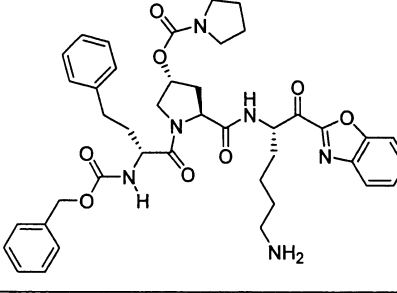
	結構	物理資料 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)及/或MS (<i>m/z</i>)
154		MS <i>m/z</i> 811.7 (M+1); C ₄₄ H ₅₁ F ₃ N ₈ O ₉ S之分析計算值(1 TFA鹽) : C, 57.13; H, 5.56; N, 12.11; 實驗值 : C, 57.11; H, 5.38; N: 11.32; ¹ H NMR (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 8.21 (1H, dd, <i>J</i> =5.6, 2.4 Hz), 8.10 (1H, dd, <i>J</i> =5.2, 1.6 Hz), 7.82 (1H, d, <i>J</i> =5.2 Hz), 7.67-7.60 (2H, m), 7.37-7.34 (3H, m), 7.31-7.26 (2H, m), 7.20-7.16 (2H, m), 6.85 (2H, br s), 6.50 (1H, d, <i>J</i> =4.8 Hz), 5.63-5.51 (1H, m), 5.33 (1H, dd, <i>J</i> =10.8, 3.2 Hz), 5.16-5.00 (3H, m), 4.57-4.51 (1H, m), 4.30-4.26 (1H, m), 3.89-3.70 (3H, m), 3.59-3.49 (1H, m), 3.30-3.12 (2H, m), 2.77-2.72 (1H, m), 2.65-2.59 (1H, m), 2.26-2.18 (2H, m), 1.92-1.67 (6H, m), 1.54-1.29 (6H, m)。
155		MS <i>m/z</i> 797.2 (M+1)
156		MS <i>m/z</i> 795.3 (M+1); ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7.86-7.77 (1H, m), 7.59-7.52 (1H, m), 7.51-7.43 (1H, m), 7.42-7.35 (1H, m), 7.32-7.01 (10H, m), 5.62-5.47 (1H, m), 5.36-5.19 (1H, m), 5.10-4.90 (3H, m), 4.70-4.48 (1H, m), 4.35-4.21 (1H, m), 3.95-3.76 (1H, m), 3.45-3.16 (5H, m), 3.15-3.03 (1H, m), 2.72-2.51 (3H, m), 2.10-2.00 (3H, m), 1.95-1.82 (2H, m), 1.76-1.55 (2H, m), 1.53-1.28 (6H, m)。
157		MS <i>m/z</i> 781.3 (M+1); ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7.86-7.77 (1H, m), 7.59-7.52 (1H, m), 7.51-7.43 (1H, m), 7.42-7.35 (1H, m), 7.32-7.01 (10H, m), 5.62-5.47 (1H, m), 5.36-5.19 (1H, m), 5.10-4.90 (3H, m), 4.70-4.48 (1H, m), 4.35-4.21 (1H, m), 3.95-3.76 (1H, m), 3.45-3.16 (5H, m), 3.15-3.03 (1H, m), 2.72-2.51 (3H, m), 2.10-2.00 (3H, m), 1.95-1.82 (2H, m), 1.76-1.55 (2H, m), 1.53-1.28 (4H, m)。

	結構	物理資料 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)及/或MS (<i>m/z</i>)
158		MS <i>m/z</i> 767.4 (M+1) ¹ H NMR (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 7.17 (1H, d, <i>J</i> =7.6 Hz), 6.92 (1H, d, <i>J</i> =8.4 Hz), 6.83 (1H, t, <i>J</i> =8.0 Hz), 6.74 (1H, t, <i>J</i> =7.6 Hz), 6.69 (10H, m), 6.18-6.10 (1H, m), 4.96-4.85 (1H, m), 4.50-4.21 (3H, m), 3.86-3.69 (1H, m), 3.34-3.16 (1H, m), 2.85-2.49 (5H, m), 2.35-2.02 (8H, m), 1.67-1.51 (1H, m), 1.50-1.40 (1H, m), 1.39-1.13 (2H, m), 1.11-0.90 (2H, m), 0.88-0.68 (6H, m) °
159		MS <i>m/z</i> 769.3 (M+1)
160		MS <i>m/z</i> 759.4 (M+1)
161		MS <i>m/z</i> 759.4 (M+1)
162		MS <i>m/z</i> 677.4 (M+1)

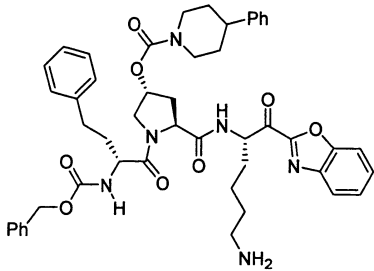
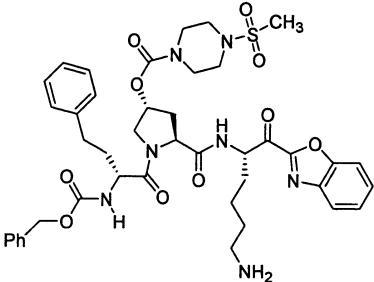
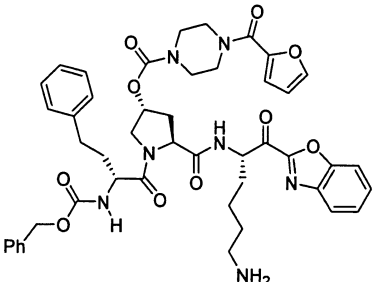
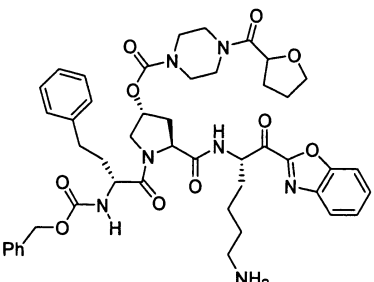
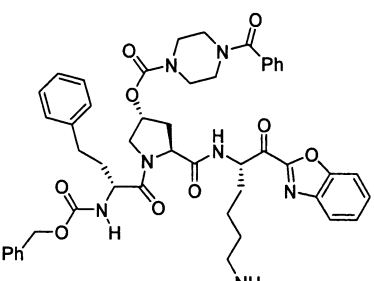
	結構	物理資料 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)及/或MS (m/z)
163		MS m/z 734.4 (M+1)
164		MS m/z 743.3 (M+1)
165		MS m/z 845.4 (M+1)
166		MS m/z 821.4 (M+1)
167		MS m/z 821.3 (M+1)

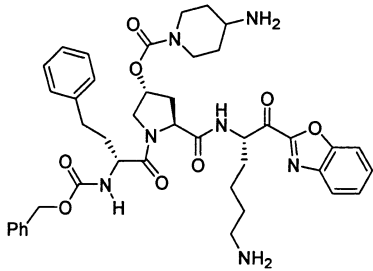
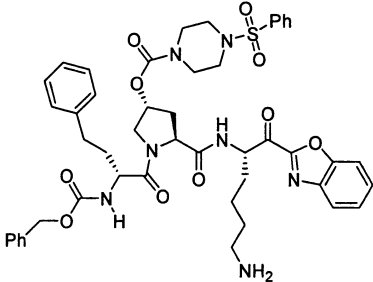
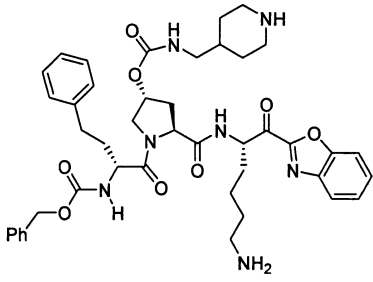
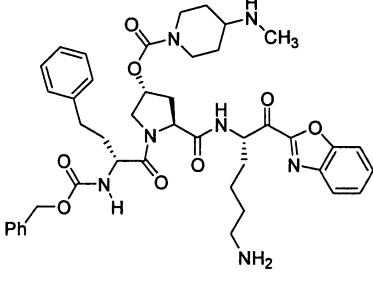
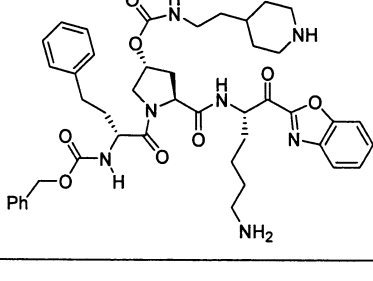
	結構	物理資料 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)及/或MS (m/z)
168		MS m/z 733.4 (M+1) • NMR ((CD ₃) ₂ CO) δ 7.82 (m, 1H); 7.67 (m, 1H); 7.52 (m, 1H); 7.42 (m, 1H); 7.14 (m, 5H); 6.87 (m, 1H); 5.10 (m, 1H); 4.54 (m, 1H); 4.24 (m, 1H); 3.66 (m, 5H); 3.21 (m, 4H); 2.43 (m, 4H); 1.73 (m, 5H); 1.58 (m, 2H); 1.38 (m, 7H); 0.73 (m, 6H) •
169		MS m/z 705.4 (M+1) • NMR ((CD ₃) ₂ CO) δ 7.80 (m, 1H); 7.66 (m, 1H); 7.56 (m, 1H); 7.44 (m, 1H); 7.38 (m, 1H); 7.27 (m, 4H); 7.02 (m, 1H); 5.23 (m, 1H); 4.05 (m, 5H); 3.84 (m, 5H); 3.67 (m, 6H); 3.06 (m, 4H); 2.71 (m, 5H); 2.32 (m, 2H); 1.90 (m, 2H); 1.43 (m, 7H); 1.20 (m, 3H) •
170		MS m/z 752.4 (M+1)
171		MS m/z 675.4 (M+1)
172		MS m/z 845.4 (M+1)

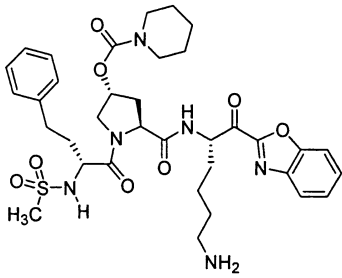
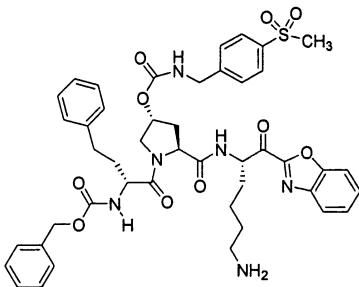
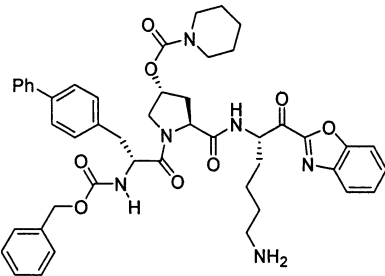
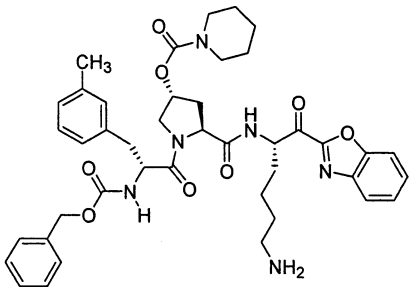
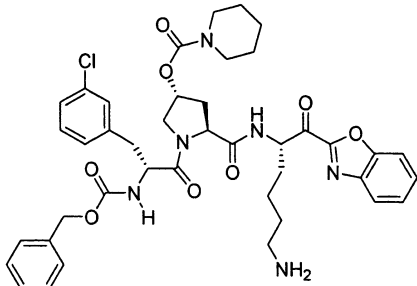
	結構	物理資料
		^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)及/或MS (m/z)
173		MS m/z 823.35 (M+1) 。 分析 ($\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{ClN}_8\text{O}_7\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot 2\text{TFA}$) NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 8.27 (m, 3H); 8.17 (m, 1H); 7.60 (m, 3H); 7.34 (m, 4H); 7.04 (m, 1H); 6.71 (m, 1H); 5.76 (m, 1H); 5.20 (m, 1H); 4.69 (m, 1H); 4.59 (m, 1H); 4.50 (m, 1H); 4.04 (m, 1H); 3.56 (m, 1H); 3.07 (m, 3H); 2.28 (m, 3H); 1.90 (m, 6H); 1.69 (m, 2H); 1.60 (m, 2H); 1.49 (m, 7H); 1.34 (m, 7H) 。
174		MS m/z 827.40 (M+1) 。 分析 ($\text{C}_{44}\text{H}_{51}\text{ClN}_6\text{O}_8\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot 2\text{TFA}$) NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 8.00 (m, 1H); 7.92 (m, 1H); 7.90 (m, 1H); 7.68 (m, 1H); 7.45 (m, 6H); 7.35 (m, 4H); 5.81 (m, 1H); 5.03 (m, 3H); 4.75 (m, 1H); 4.59 (m, 2H); 4.53 (m, 1H); 4.33 (m, 1H); 3.88 (m, 1H); 3.04 (m, 4H); 2.62 (m, 1H); 2.22 (m, 1H); 1.87 (m, 2H); 1.68 (m, 4H); 1.50 (m, 6H); 1.26 (m, 6H) 。
175		MS m/z 759.4 (M+1) 。 分析 ($\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}\cdot 2\text{TFA}$) NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 8.00 (m, 2H); 7.82 (m, 1H); 7.68 (m, 1H); 7.58 (m, 1H); 7.44 (m, 5H); 7.29 (m, 5H); 7.21 (m, 1H); 5.81 (m, 1H); 5.17 (m, 1H); 4.99 (m, 3H); 4.69 (m, 1H); 4.15 (m, 1H); 3.70 (m, 1H); 3.49 (m, 2H); 3.21 (m, 1H); 2.76(s, 3H); 2.74 (m, 1H); 2.61 (m, 1H); 2.33 (m, 1H); 1.93 (m, 2H); 1.53 (m, 2H); 1.44 (m, 4H) 。
176		MS m/z 731.3 (M+1) NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 7.98 (m, 2H); 7.83 (m, 1H); 7.77 (m, 2H); 7.68 (m, 1H); 7.49 (m, 2H); 7.40 (m, 3H); 7.35 (m, 2H); 5.72 (m, 1H); 5.01(s, 2H); 4.52 (m, 1H); 3.65 (m, 3H); 3.49 (m, 1H); 3.27 (m, 1H); 3.03 (m, 1H); 2.60 (m, 1H); 2.47(s, 3H); 1.87 (m, 1H); 1.68 (m, 8H) 。
177		MS m/z 781.4 (M+1)

	結構	物理資料 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)及/或MS (m/z)
178		MS m/z 755.3 (M+1)
179		MS m/z 768.5 (M+1)
180		MS m/z 768.3 (M+1), ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.96-7.57 (4H, m), 7.43-7.05 (10H, m), 5.27-4.83 (4H, m), 4.60-4.35 (1H, m), 4.35-4.15 (1H, m), 4.05-3.26 (6H, m), 3.18-2.95 (6H, m), 2.82-2.54 (2H, m), 2.40-2.00 (4H, m), 1.85-1.45 (6H, m) °
181		MS m/z 769.4 (M+1)
182		MS m/z 753.4 (M+1), ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.04-7.52 (4H, m), 7.42-7.01 (10H, m), 5.17-4.93 (4H, m), 4.55-4.41 (1H, m), 4.33-4.13 (1H, m), 3.95-3.50 (2H, m), 3.33-2.97 (6H, m), 2.85-2.59 (2H, m), 2.41-1.94 (4H, m), 1.88-1.47 (10H, m) °

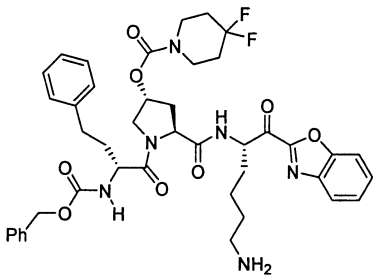
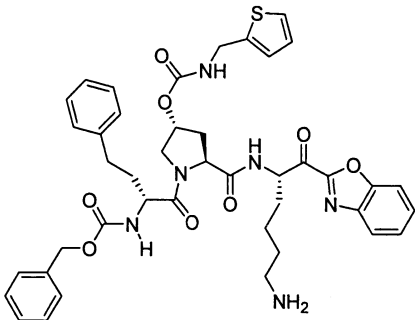
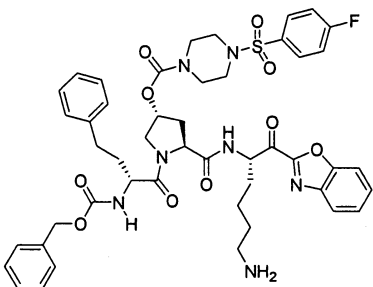
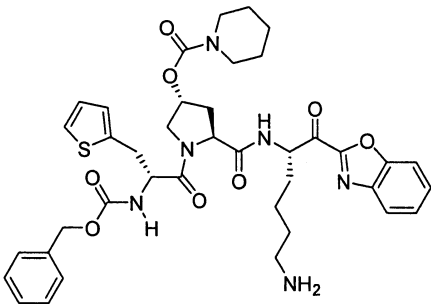
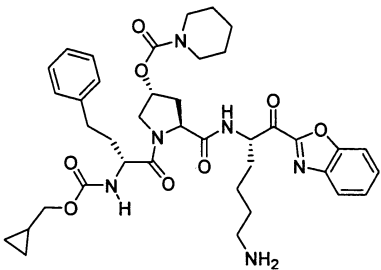
	結構	物理資料 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)及/或MS (m/z)
183		MS m/z 727.3 (M+1)
184		MS m/z 810.4 (M+1)
185		MS m/z 753.3 (M+1)
186		MS m/z 803.4 (M+1)
187		MS m/z 793.3 (M+1)

	結構	物理資料 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)及/或MS (m/z)
188		MS m/z 843.4 (M+1)
189		MS m/z 846.2 (M+1)
190		MS m/z 862.4 (M+1)
191		MS m/z 866.5 (M+1)
192		MS m/z 872.5 (M+1)

	結構	物理資料 $^1\text{H NMR}$ 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)及/或MS (m/z)
193		MS m/z 782.6 ($M+1$)
194		MS m/z 908.4 ($M+1$)
195		MS m/z 796.4 ($M+1$)
196		MS m/z 796.4 ($M+1$)
197		MS m/z 810.4 ($M+1$), 405.7 ($(M+1)/2$)

	結構	物理資料
		^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)及/或MS (m/z)
198		MS m/z 711.6 (M+1), 分析 (C ₃₅ H ₄₆ N ₆ O ₈ S·2H ₂ O·2TFA), ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.69 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.89 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.70-7.48 (2H, m), 7.33-7.11 (5H, m), 5.35-5.24 (1H, m), 5.15-5.02 (1H, m), 4.51-4.38 (1H, m), 4.07-3.92 (1H, m), 3.87-3.57 (2H, m), 3.32-3.12 (2H, m), 3.12-2.60 (5H, m), 2.16-1.86 (2H, m), 1.86-1.67 (2H, m), 1.67-1.18 (12H, m) °
199		MS m/z 867.3 (M+1), ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.05-7.43 (4H, m), 7.43-6.89 (14H, m), 5.15-4.93 (4H, m), 4.53-4.00 (2H, m), 3.79-3.33 (2H, m), 3.16 (3H, s), 2.83-2.50 (4H, m), 2.42-1.95 (2H, m), 1.90-1.46 (8H, m) °
200		MS m/z 829.4 (M+1)
201		MS m/z 757.4 (M+1), ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.85-7.50 (4H, m), 7.37-6.85 (9H, m), 5.20-4.85 (4H, m), 4.50-4.20 (2H, m), 3.95-3.65 (2H, m), 3.30-3.20 (4H, m), 2.85-2.65 (4H, m), 2.25-2.20 (3H, s), 2.20-1.90 (2H, m), 1.60-1.27 (12H, m) °
202		MS m/z 787.4 (M+1)

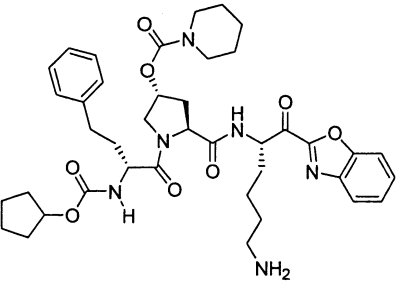
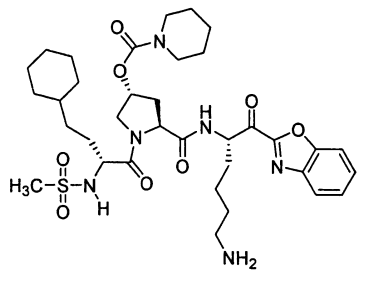
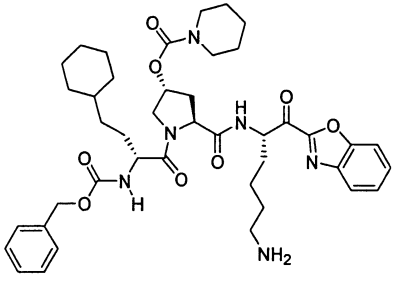
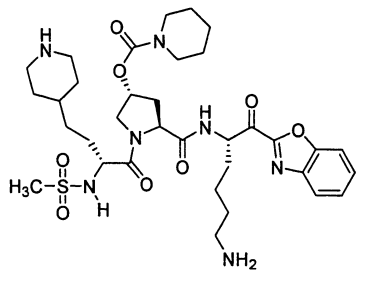
	結構	物理資料
		^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)及/或MS (m/z)
203		MS m/z 767.4 (M+1), ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.04-7.90 (2H, m), 7.80-7.56 (2H, m), 7.38-7.00 (9H, m), 5.12-4.82 (4H, m), 4.60-4.32 (2H, m), 3.97-3.60 (2H, m), 3.36-3.18 (4H, m), 2.97-2.83 (1H, m), 2.60-2.54 (1H, m), 2.30-1.75 (5H, m), 1.60-1.31 (12H, m) °
204		MS m/z 787.4 (M+1), ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.04-7.90 (2H, m), 7.80-7.54 (2H, m), 7.43-7.12 (9H, m), 5.37-5.20 (1H, m), 5.15-4.83 (3H, m), 4.65-4.45 (2H, m), 3.85-3.65 (2H, m), 3.40-3.20 (4H, m), 3.15-2.70 (4H, m), 2.30-1.94 (2H, m), 1.75-1.30 (12H, m) °
205		MS m/z 823.3 (M+1), ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.70-7.54 (2H, m), 7.52-7.39 (2H, m), 7.39-7.23 (5H, m), 7.19-7.03 (2H, m), 7.02-6.89 (2H, m), 5.62-5.55 (1H, m), 5.20-4.93 (4H, m), 4.46-4.23 (1H, m), 3.90-3.68 (2H, m), 3.46-3.17 (4H, m), 2.87-2.67 (2H, m), 2.38-1.82 (2H, m), 1.67-1.34 (12H, m) °
206		MS m/z 815.4 (M+1), ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.77-7.58 (4H, m), 7.58-7.40 (4H, m), 7.40-7.24 (8H, m), 5.60-5.48 (1H, m), 5.28-5.13 (1H, m), 5.13-4.94 (3H, m), 4.50-4.30 (1H, m), 3.90-3.75 (2H, m), 3.44-3.20 (4H, m), 2.92-2.70 (2H, m), 2.36-1.90 (2H, m), 1.66-1.27 (12H, m) °
207		MS m/z 831.4 (M+1), ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.76-7.50 (4H, m), 7.42-7.25 (5H, m), 5.20-4.95 (4H, m), 4.87-4.72 (1H, m), 4.55-4.44 (1H, m), 3.85-3.45 (6H, m), 3.40-3.20 (4H, m), 2.85-2.70 (2H, m), 2.40-1.95 (2H, m), 1.65-1.30 (12H, m) °

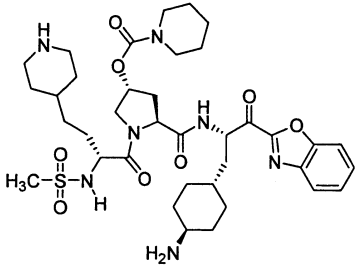
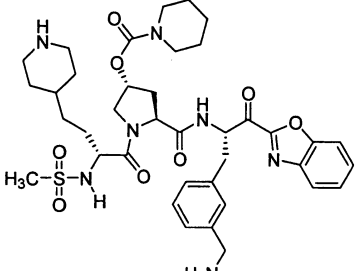
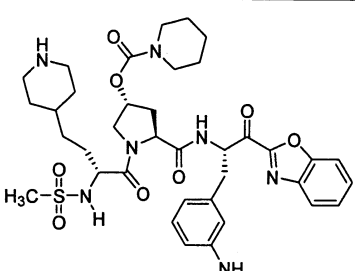
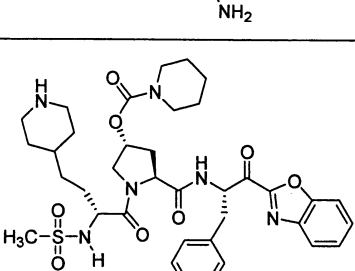
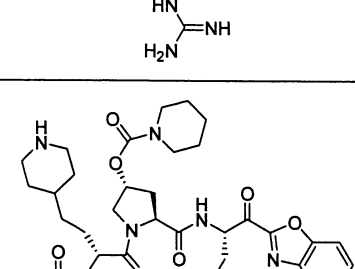
	結構	物理資料 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)及/或MS (<i>m/z</i>)
208		MS <i>m/z</i> 803.4 (M+1)
209		MS <i>m/z</i> 795.3 (M+1), ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 7.87-7.63 (2H, m), 7.56-7.30 (2H, m), 7.22-6.84 (13H, m), 5.01-4.70 (4H, m), 4.30-4.18 (1H, m), 4.18-4.07 (2H, m), 4.07-3.82 (1H, m), 3.50-3.16 (2H, m), 2.67-2.51 (2H, m), 2.51-2.30 (2H, m), 2.16-1.70 (2H, m), 1.65-1.19 (8H, m) °
210		MS <i>m/z</i> 926.4 (M+1), ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8.04-7.06 (18H, m), 5.17-4.94 (4H, m), 4.50-4.33 (1H, m), 4.33-4.10 (1H, m), 3.91-3.54 (2H, m), 3.54-3.25 (8H, m), 2.97-2.50 (4H, m), 2.33-1.87 (2H, m), 1.84-1.40 (8H, m) °
211		MS <i>m/z</i> 759.3 (M+1), ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 7.92-7.57 (4H, m), 7.35-7.20 (5H, m), 7.05-6.81 (3H, m), 5.20-4.90 (4H, m), 4.51-4.20 (2H, m), 3.90-3.43 (2H, m), 3.35-3.20 (4H, m), 3.20-2.95 (2H, m), 2.83-2.70 (2H, m), 2.33-2.00 (2H, m), 1.70-1.28 (12H, m) °
212		MS <i>m/z</i> 731.4 (M+1)

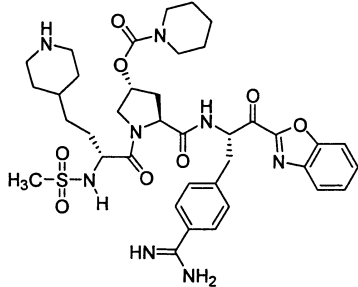
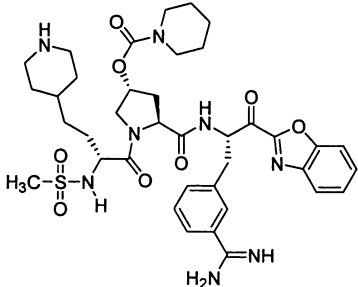
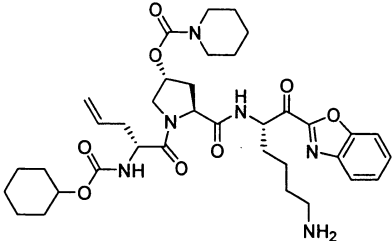
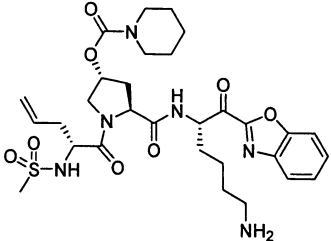
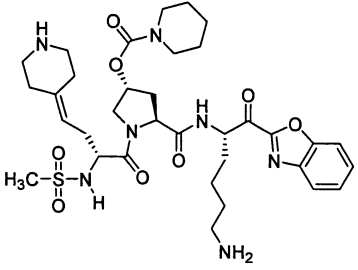
	結構	物理資料
		^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)及/或MS (m/z)
213		MS m/z 922.4 (M+1), ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.79-7.53 (4H, m), 7.40-6.85 (15H, m), 5.20-4.90 (4H, m), 4.50-4.33 (1H, m), 4.33-4.15 (1H, m), 4.04-3.55 (2H, m), 3.50-3.08 (8H, m), 2.86-2.60 (4H, m), 2.38-1.96 (2H, m), 1.88-1.34 (10H, m) °
214		MS m/z 922.4 (M+1), ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.01-7.45 (9H, m), 7.41-7.04 (10H, m), 5.15-4.87 (4H, m), 4.52-4.32 (1H, m), 4.27-4.13 (1H, m), 3.80-3.51 (2H, m), 3.33-3.05 (5H, m), 2.94-2.57 (4H, m), 2.33-1.92 (2H, m), 1.85-1.64 (2H, m), 1.64-1.12 (10H, m) °
215		MS m/z 771.4 (M+1), ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.93 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.65 (1H, d, $J=6.4$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.65 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.56 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.31-7.02 (9H, m), 5.37-5.25 (1H, m), 5.14-4.82 (3H, m), 4.60-4.43 (2H, m), 3.87-3.37 (2H, m), 3.35-3.14 (4H, m), 3.01-2.50 (4H, m), 2.24-1.91 (2H, m), 1.75-1.18 (12H, m) °
216		MS m/z 771.4 (M+1), ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.05-7.86 (2H, m), 7.75-7.50 (2H, m), 7.40-6.92 (9H, m), 5.40-5.22 (1H, m), 5.15-4.80 (3H, m), 4.55-4.30 (2H, m), 3.88-3.40 (2H, m), 3.35-3.28 (4H, m), 2.95-2.53 (4H, m), 2.30-1.90 (2H, m), 1.80-1.28 (12H, m) °
217		MS m/z 771.4 (M+1), ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.07-7.50 (4H, m), 7.38-6.86 (9H, m), 5.46-5.24 (1H, m), 5.12-4.82 (4H, m), 4.53-4.30 (2H, m), 4.23-3.93 (1H, m), 3.90-3.74 (2H, m), 3.51-3.36 (1H, m), 3.36-3.12 (4H, m), 2.90-2.62 (4H, m), 2.30-1.87 (2H, m), 1.72-1.40 (12H, m) °

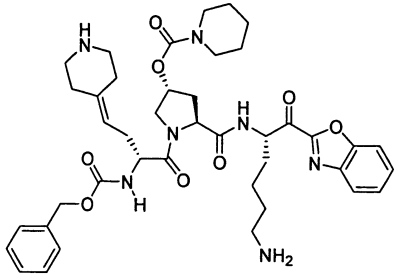
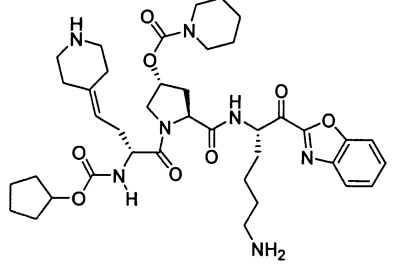
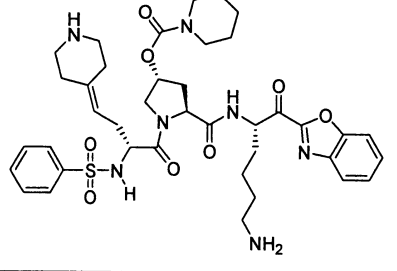
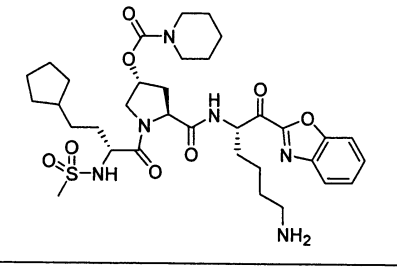
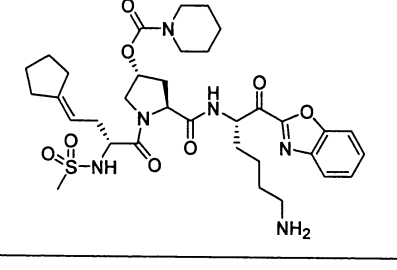
	結構	物理資料 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)及/或MS (<i>m/z</i>)
218		MS <i>m/z</i> 821.4 (M+1), ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8.01-7.35 (4H, m), 7.35-6.85 (9H, m), 5.19-4.80 (4H, m), 4.62-4.36 (2H, m), 3.87-3.38 (2H, m), 3.38-3.19 (4H, m), 3.19-3.05 (1H, m), 3.05-2.87 (1H, m), 2.87-2.70 (2H, m), 2.30-1.93 (2H, m), 1.63-1.30 (12H, m) °
219		MS <i>m/z</i> 807.3 (M+1), ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8.06-7.85 (2H, m), 7.82-7.47 (2H, m), 7.42-7.19 (5H, m), 5.60-5.46 (1H, m), 5.13-4.85 (3H, m), 4.51-4.31 (1H, m), 4.31-4.17 (1H, m), 3.87-3.40 (2H, m), 3.35-2.85 (4H, m), 2.85-2.64 (2H, m), 2.31-1.84 (2H, m), 1.60-1.07 (12H, m) °
220		MS <i>m/z</i> 886.4 (M+1), ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8.03-7.41 (6H, m), 7.37-7.04 (8H, m), 5.14-4.83 (3H, m), 4.48-4.33 (1H, m), 4.23-4.08 (1H, m), 4.02-3.56 (2H, m), 3.44-3.23 (8H, m), 2.96-2.51 (4H, m), 2.30-1.92 (2H, m), 1.85-1.35 (16H, m) °
221		MS <i>m/z</i> 857.5 (M+1), ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 7.77-7.48 (4H, m), 7.48-7.02 (15H, m), 5.16-4.90 (4H, m), 4.54-4.20 (2H, m), 4.02-3.80 (2H, m), 3.90-4.2-3.07 (4H, m), 2.94-2.65 (3H, m), 2.50-2.33 (4H, m), 2.33-1.80 (2H, m), 1.60-1.18 (12H, m) °
222		MS <i>m/z</i> 843.4 (M+1)

	結構	物理資料
		^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)及/或MS (m/z)
223		MS m/z 647.4 ($M+1$), 分析 ($\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_6 \cdot 3\text{TFA}$), ^1H NMR (丙酮- d_6 , 400 MHz) δ 8.53 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 8.00-7.94 (1H, m), 7.85-7.79 (1H, m), 8.00-7.94 (1H, m), 7.85-7.79 (1H, m), 7.70-7.62 8.00-7.94 (1H, m), 7.85-7.79 (1H, m), 7.59-7.53 (1H, m), 7.33-7.23 (5H, m), 5.40-5.25 (2H, m), 4.75 (1H, t, $J=4.75$ Hz), 4.42 (1H, dd, $J=7.92$ Hz, 5.25 Hz), 4.00-3.80 (2H, m), 3.45-3.16 (4H, m), 2.90-2.70 (2H, m), 2.47-2.33 (1H, m), 2.33-2.14 (2H, m), 2.1-2.08 (3H, m), 2.0-1.86 (1H, m), 1.86-1.67 (2H, m), 1.60-1.25 (12H, m) 。
224		MS m/z 691.4 ($M+1$), 分析 ($\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_8\text{O}_5\text{S} \cdot 4\text{TFA}$)
225		MS m/z 759.5 ($M+1$), 分析 ($\text{C}_{41}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_8 \cdot 2\text{TFA}$), ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.96 (1H, d, $J=4$ Hz), 8.52 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.00 (1H, d), 7.91 (1H, d), 7.70-7.52 (2H, m), 7.40-7.05 (5H, m), 5.30-5.24 (1H, m), 5.12-5.00 (2H, m), 4.50-4.38 (2H, m), 4.27-4.13 (1H, m), 3.95-3.52 (2H, m), 3.40-3.06 (4H, m), 2.86-2.70 (2H, m), 2.70-2.53 (2H, m), 2.37-1.90 (4H, m), 1.84-1.11 (22H, m) 。
226		MS m/z 683.3 ($M+1$), 分析 ($\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_8\text{S} \cdot 2\text{TFA}$), ^1H NMR (丙酮- d_6 , 400 MHz) δ 7.98-7.86 (1H, m), 7.75-7.66 (1H, m), 7.62-7.54 (1H, m), 7.54-7.46 (1H, m), 7.40-7.27 (4H, m), 5.51-5.40 (1H, m), 5.21-5.13 (1H, m), 4.65-4.55 (1H, m), 3.89-3.41 (4H, m), 3.37-3.20 (4H, m), 2.60-2.43 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.30-2.06 (2H, m), 1.96-1.32 (12H, m) 。

	結構	物理資料
		^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)及/或MS (m/z)
227		^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.98 (1H, d, $J=6$ Hz), 8.52 (1H, d, $J=6$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.76-7.54 (2H, m), 7.36-7.12 (5H, m), 5.33-5.23 (1H, m), 5.13-4.87 (3H, m), 4.44 (1H, t, $J=8$ Hz), 4.18 (1H, dd, $J=7.2$ Hz, 14 Hz), 3.94-3.45 (2H, m), 3.38-3.16 (4H, m), 2.88-2.70 (2H, m), 2.70-2.45 (2H, m), 2.35-2.04 (2H, m), 2.03-1.91 (2H, m), 1.85-1.24 (20H, m); 分析 ($\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_8 \cdot 2\text{TFA}$)。
228		MS m/z 717.3 ($M+1$)。NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 8.32 (m, 1H); 7.97 (m, 2H); 7.82 (m, 2H); 7.67 (m, 2H); 7.57 (m, 2H); 6.31 (m, 1H); 5.52 (m, 1H); 5.28 (m, 1H); 4.74 (m, 1H); 4.13 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.92-3.80 (m, 4H); 2.97 (m, 1H); 2.88 (m, 4H); 2.62-2.52 (m, 4H); 2.44 (m, 1H); 2.27-2.17 (m, 1H); 1.99-1.81 (m, 3H); 1.76-1.59 (m, 5H); 1.56-1.39 (m, 6H); 1.35-1.13 (m, 6H); 0.96-0.87 (m, 3H)。
229		MS m/z 773.4 ($M+1$)。NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 8.01 (m, 1H); 7.86 (m, 2H); 7.70 (m, 2H); 7.55 (m, 2H); 7.47-7.43 (m, 5H); 7.19 (m, 1H); 6.55 (m, 1H); 5.37 (m, 1H); 5.16 (m, 1H); 4.99 (m, 3H); 4.56 (m, 1H); 4.28 (m, 1H); 3.88 (m, 1H); 3.74-3.62 (m, 4H); 2.48-2.39 (m, 4H); 2.25-2.11 (m, 3H); 1.83-1.68 (m, 3H); 1.65-1.48 (m, 8H); 1.45-1.33 (m, 4H); 1.28-0.99 (m, 7H); 0.84-0.73 (m, 2H)。
230		MS m/z 718.4 ($M+1$)

	結構	物理資料 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)及/或MS (<i>m/z</i>)
232		MS <i>m/z</i> 758.4 (M+1)
233		MS <i>m/z</i> 766.4 (M+1)
234		MS <i>m/z</i> 794.4 (M+1)
235		MS <i>m/z</i> 794.4 (M+1)
236		MS <i>m/z</i> 766.4 (M+1)

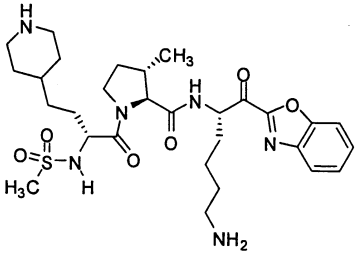
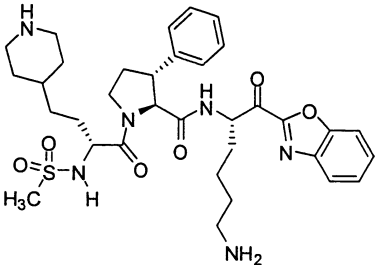
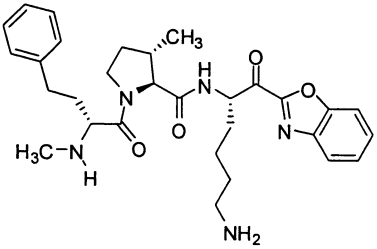
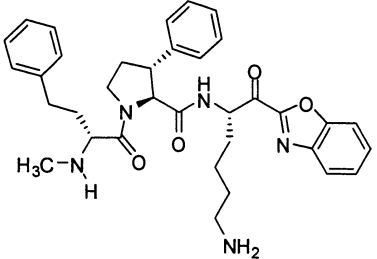
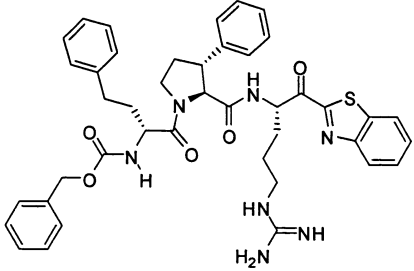
	結構	物理資料 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6)及/或MS (m/z)
237		MS m/z 779.4 (M+1)
238		MS m/z 779.4 (M+1)
239		MS m/z 695.4 (M+1)
240		MS m/z 647.4 (M+1)
241		MS m/z 716.4 (M+1)

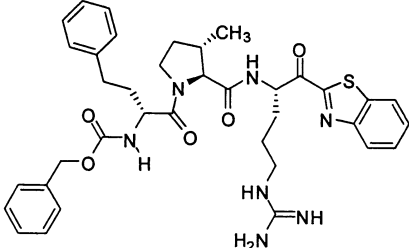
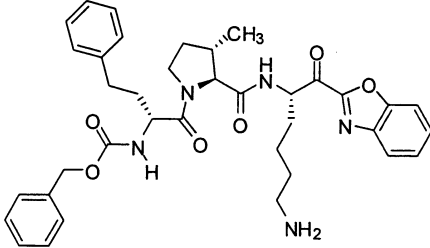
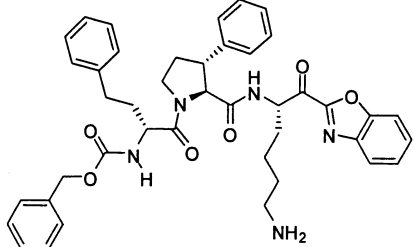
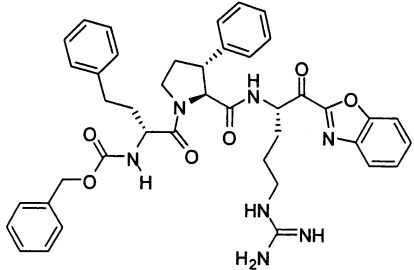
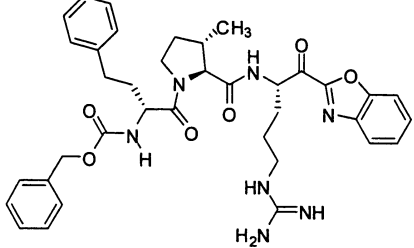
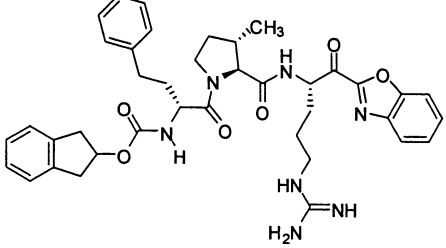
	結構	物理資料 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)及/或MS (<i>m/z</i>)
242		MS <i>m/z</i> 772.4 (M+1)
243		MS <i>m/z</i> 750.4 (M+1)
244		MS <i>m/z</i> 778.4 (M+1)
245		MS <i>m/z</i> 703.3 (M+1)
246		MS <i>m/z</i> 701.4 (M+1)

實例 247

實例 247-257 為包含 3-烷基或 3-芳基經取代脯胺酸之具有式 (1) 之本發明的例示性化合物，其可藉由重複以上實例中

所述之程序，使用為熟習此項技術者顯而易見之適當起始材料製備。

	結構	MS資料
247		MS m/z 605.3 (M+1)
248		MS m/z 667.4 (M+1)
249		MS m/z 534.3 (M+1)
250		MS m/z 596.4 (M+1)
251		MS m/z 746.3 (M+1)

	結構	MS資料
252		MS m/z 698.3 (M+1)
253		MS m/z 654.4 (M+1)
254		MS m/z 716.4 (M+1)
255		MS m/z 744.4 (M+1)
256		MS m/z 682.4 (M+1)
257		MS m/z 708.4 (M+1)

檢定

通道活化蛋白酶抑制劑(諸如前列腺絲胺酸蛋白酶抑制劑)用於治療藉由抑制通道活化蛋白酶介導之疾病之適應性可藉由測定通道活化蛋白酶抑制劑對以下各項之抑制效應來測試：(1)原生、經分離、經純化或重組通道活化蛋白酶，使用合適生物化學檢定格式，使用於Shipway等人；Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004; 324(2):953-63)中所述之方法；及/或(2)合適經分離細胞或長滿上皮中之離子通道/離子轉運功能，使用於Bridges等人；Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2001; 281(1):L16-23；及Donaldson等人；J. Biol. Chem. 2002; 277(10):8338-45中所述之方法。

生物化學檢定

重組人類前列腺絲胺酸蛋白酶及上皮膜型絲胺酸蛋白酶及豚鼠前列腺絲胺酸蛋白酶係根據於Shipway等人，Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004; 324(2):953-63)中所述之方法產生。將重組酶於合適多孔檢定盤(諸如96或384孔培養盤)中含有測試化合物或媒劑之電解質緩衝劑中培育。在將酶與化合物或媒劑混合後之指定時間，將合適螢光肽基質添加至檢定混合物中。隨著基質為活性酶所分解，螢光(使用合適螢光培養盤讀取器量測)增加且可定量基質之轉換率(亦即酶活性)且因此定量任何測試化合物之抑制效應。將測試化合物之功效表述為誘發50%之酶活性衰減之濃度(K_i)。

一般而言，本發明化合物可具有0.1 nM至5 μ M之 K_i 值。在一些實例中，本發明化合物可具有0.1 nM至500 nM；0.1 nM至50 nM；0.1 nM至5 nM；或0.1 nM至0.5 nM之 K_i 值。在特定實例中，本發明化合物可具有0.1 nM至0.5 nM；0.5 nM至5 nM；5 nM至50 nM；50 nM至500 nM；或500 nM至5 μ M之 K_i 值。在其他實例中，化合物可具有小於0.1 nM或大於5 μ M之 K_i 值。

上皮離子轉運

根據 Danahay 等人，Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2002; 282(2):L226-36中所述之方法培養人類支氣管上皮細胞。合適分化時(確立頂氣界面後14-21日)，以媒劑、抗蛋白酶(200 μ g/ml)或測試化合物處理上皮細胞90分鐘。接著將上皮置放於 Danahay 等人，Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2002; 282(2):L226-36)所述之腔室中，維持上皮頂側之媒劑、抗蛋白酶或測試化合物之濃度。接著藉由電壓夾持上皮至零毫伏量測短路電流(ISC)。接著藉由將胺氯吡脒(10 μ M)添加至上皮頂表面量測胺氯吡脒敏感之ISC。將測試化合物之效能表述為誘發胺氯吡脒敏感ISC之50%總抗蛋白酶敏感組份抑制的濃度。

一般而言，本發明化合物可具有1 nM至10 μ M之 IC_{50} 值。在一些實例中，本發明化合物可具有1 nM至1 μ M；或更特別是1 nM至100 nM之 IC_{50} 值。在其他實例中，本發明之化合物可具有100 nM至1 μ M或1 μ M至10 μ M之 IC_{50}

值。在其他實例中，化合物可具有小於1 nM或大於10 μ M之IC₅₀值。

氣管電位差(活體內)

使用短效吸入麻醉(諸如鹵乙烷及N₂O)麻醉豚鼠。在短效麻醉下，將口服管飼針經由口咽途徑插入氣管中。一旦在氣管中，則將合適以水為主之稀釋劑中小體積(50-200 μ l)媒劑或測試化合物滴入氣管中。接著使動物恢復且完全不必臥床。或者，可使用氣霧劑或乾粉給藥將測試化合物投與動物。於給藥後之指定時間，使用合適麻醉(諸如氯胺酮及甲苯噻嗪)使動物手術麻醉。接著暴露氣管且將塑膠瓊脂橋接電極插入氣管內腔。亦將參考電極插入動物頸部之肌肉層。接著使用Takahashi等人，Toxicol Appl Pharmacol. 1995 131(1):31-6所述之合適高阻抗伏特計量測氣管電位差。將測試化合物之效能表述為誘發50%之氣管電位差之敏感組份降低的劑量。

應理解本文所述之實例及實施例僅為說明目的，且熟習此項技術者可鑒於其提出其各種修正或改變且其包括於本申請案之精神及範圍及隨附申請專利範疇內。本文所引用之所有公開案、專利及專利申請案係為所有目的以引用的方式併入本文。

五、中文發明摘要：

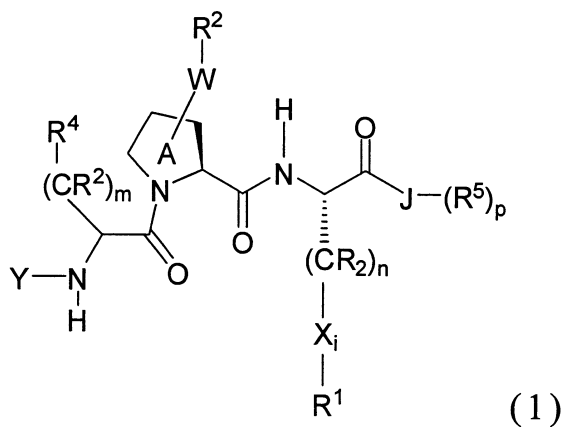
本發明提供用於調節通道活化蛋白酶之化合物及其醫藥組合物，及使用該等化合物以治療、改善或預防與通道活化蛋白酶相關之病症之方法，該通道活化蛋白酶包括(但不限於)前列腺絲胺酸蛋白酶(prostasin)、PRSS22、TMPRSS11(例如TMPRSS11B、TMPRSS11E)、TMPRSS2、TMPRSS3、TMPRSS4(MTSP-2)、上皮膜型絲胺酸蛋白酶(matriptase)(MTSP-1)、CAP2、CAP3、胰蛋白酶、組織蛋白酶A或嗜中性白血球彈性蛋白酶。

六、英文發明摘要：

The invention provides compounds and pharmaceutical compositions thereof, which are useful for modulating channel activating proteases, and methods for, using such compounds to treat, ameliorate or prevent a condition associated with a channel activating protease, including but not limited to prostatic, PRSS22, TMPRSS11 (*e.g.*, TMPRSS11B, TMPRSS11E), TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4 (MTSP-2), matriptase (MTSP-1), CAP2, CAP3, trypsin, cathepsin A, or neutrophil elastase.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(1)化合物，



及其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物及立體異構體，其中：

J為5-12員單環或稠合碳環、芳基、含有N、O及/或S之雜芳基或雜環；

R^1 為 $-(CR_2)_1-NR_2$ 、 $-(CR_2)_1-NRC(=NR)-NR_2$ 、 $-(CR_2)_1-C(=NR)-NR_2$ 或5-7員含氮之非芳族雜環；

$W-R^2$ 為環A上任何位置處之取代基；

W為 $-O(CR_2)_k-$ 、 $-S(CR_2)_k-$ 、 $-S(O)(CR_2)_k-$ 、 $-SO_2(CR_2)_k-$ 或 $-OC(O)(CR_2)_k-$ ；

R^2 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 R^8 、 $-CR^{10}=CR^{10}-R^8$ 或 $—CR=C \text{ (E)}$ ，其中環E為視情況經取代之5-7員單環或經稠合碳環或雜環；或 $W-R^2$ 一起形成 C_{1-6} 烷基、5-7員芳基或 $-OC(O)NR^6R^7$ ；

Y為 SO_2R^3 、 $-(CO)-NR-R^3$ 、 $-(CO)-O-R^3$ 、 $SO_2NR^6R^7$ 或 C_{1-6} 烷基；

R^3 為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CR_2)_1-C_{3-7}$ 環烷基或 $-(CR_2)_1-R^8$ ；

R^4 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-CR^{10}=CR^{10}-R^8$ 、 $-CR[(CR_2)_1-R^8]_2$ 、 C_{2-6} 炔基、 $-O-(CR_2)_1-R^9$ 、 NR^6R^7 、 $—CR=C \begin{smallmatrix} \text{E} \end{smallmatrix}$ ，或視情況經取代之 5-7 員碳環、雜環、芳基或雜芳基；或 R^4 與 Y 一起形成視情況經取代之 5-12 員非芳族雜環；

R^5 為鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 OR^9 或 R^9 ；

R^6 及 R^7 獨立為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 $-(CR_2)_1-R^8$ ；或 R^6 及 R^7 與 N 一起可形成視情況經取代之 5-7 員單環或稠合雜環；

X、 R^8 及 R^9 獨立為視情況經取代之 5-7 員碳環、雜環、芳基或雜芳基；或 R^9 可為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^{10} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

各 R 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中碳可視情況經 NR、O 或 S 取代或置換；

i 為 0-1；

k、l 及 m 獨立為 0-6；

n 為 1-6；且

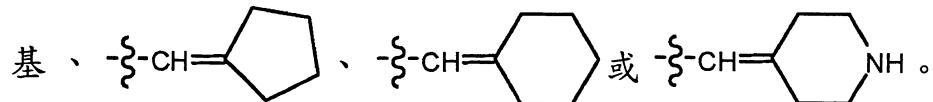
p 為 0-3。

2. 如請求項 1 之化合物，其中 R^1 為 $-(CH_2)_1-NH_2$ 、 $-(CH_2)_1-NHC(=NH)-NH_2$ 或 $-(CH_2)_1-C(=NH)-NH_2NH_2$ ，其中各 l 為 0-1；或 R^1 為哌啶基。

3. 如請求項 1 之化合物，其中 W 為 $-O(CR_2)_k-$ 、 $-S(CR_2)_k-$ 、

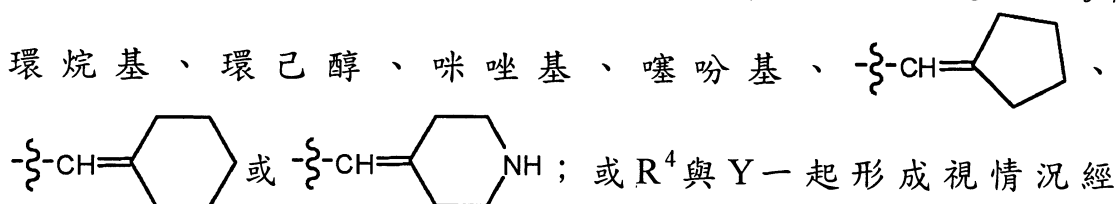
$-\text{S}(\text{O})(\text{CR}_2)_k-$ 、 $-\text{SO}_2(\text{CR}_2)_k-$ 或 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CR}_2)_k-$ ；且 k 為1。

4. 如請求項1之化合物，其中 R^2 為視情況經取代之苯基、噻吩基、 C_{5-7} 環烷基、呋喃基、哌啶基、亞甲基環己基、



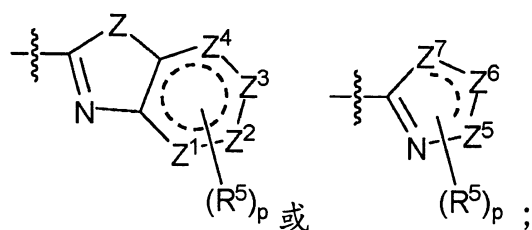
5. 如請求項1之化合物，其中 Y 為 SO_2R^3 、 $-(\text{CO})-\text{NH}-\text{R}^3$ 或 $-(\text{CO})-\text{O}-\text{R}^3$ ； R^3 為 C_{1-6} 烷基、 $-(\text{CR}_2)_1$ -環丙基或 $-(\text{CR}_2)_1-\text{R}^8$ ，其中 R^8 為視情況經取代之苯基。

6. 如請求項1之化合物，其中 R^4 為 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-\text{NH}_2$ 或視情況經取代之苯基、苯氧基、哌啶基、 C_{5-7} 環烷基、環己醇、咪唑基、噻吩基、



取代之吡咯啶基、吡咯啶酮基、四氫異喹啉基或四氫茶基。

7. 如請求項1之化合物，其中 $-\text{J}-(\text{R}^5)_p$ 一起為



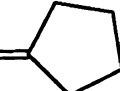
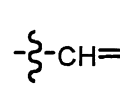
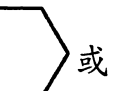
Z 為 O 或 S ；

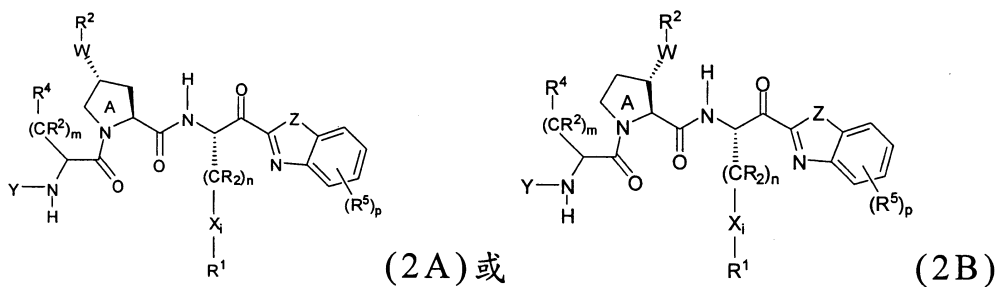
當連接至 R^5 時， Z^1 、 Z^2 、 Z^3 或 Z^4 獨立為 N 、 CH 或 C ；

當連接至 R^5 時， Z^5 、 Z^6 或 Z^7 獨立為 N 、 O 、 S 、 CH 或 C ；

p 為0-1；且

R^5 為鹵基或 C_{1-6} 烷基。

8. 如請求項1之化合物，其中 R^8 為視情況經取代之苯基、 C_{5-7} 環烷基、哌啶基、環己醇、咪唑基、噻吩基、呋喃基、 $-\zeta-CH=$ 、 $-\zeta-CH=$  或 $-\zeta-CH=$  NH。
9. 如請求項1之化合物，其中 i 為1；且 X 為視情況經取代之環己基、苯基及哌啶基。
10. 如請求項1之化合物，其中 J 為苯并噻唑基、苯并噁唑基、噻唑基或噁二唑基。
11. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(2A)或(2B)：



其中 Z 為 O 或 S ；

R^1 為 NH_2 、 $-NHC(=NH)-NH_2$ 或 $-C(=NH)-NH_2$ ；

W 為 $-O(CH_2)_k-$ 或 $-S(O)(CH_2)_k-$ ；

R^2 為視情況經取代之苯基，或 $W-R^2$ 一起形成 C_{1-6} 烷基或視情況經取代之苯基；

Y 為 SO_2R^3 或 $-(CO)-O-R^3$ ；

R^3 為 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_1$ -環丙基或 $-(CR_2)_1-R^8$ ，其中 R^8 為視情況經取代之苯基；

R^4 為視情況經取代之苯基、哌啶基、 C_{5-7} 環烷基、環

己醇、咪唑基、噻吩基、 $-\zeta-\text{CH}=\text{C}_5\text{H}_9$ 、 $-\zeta-\text{CH}=\text{C}_6\text{H}_{11}$ 或
 $-\zeta-\text{CH}=\text{C}_6\text{H}_9\text{NH}$ ；

i及p為0；

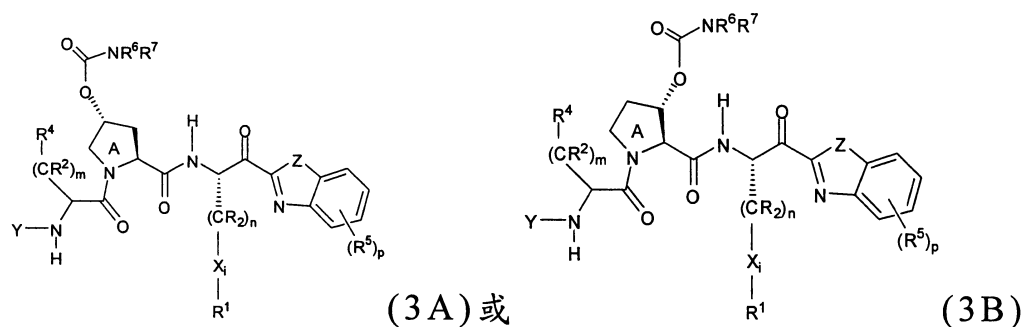
k為1；

l為0-1；且

m及n獨立為1-4。

12. 如請求項11之化合物，其中 R^4 為哌啶基。

13. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(3A)或(3B)：



其中 R^6 及 R^7 獨立為H、 C_{1-6} 烷基或 $-(\text{CR}_2)_1-R^8$ ；或 R^6 及 R^7 與N一起形成視情況經取代之吡咯啶基、哌啶基、N-嗎啉基、哌嗪基或二氮雜環庚烷基；

R^8 為視情況經取代之苯基、呋喃基、四氫呋喃基、哌啶基或噻吩基；且

i及p為0。

14. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

15. 一種用於調節通道活化蛋白酶之活體外方法，包含對系統投與治療有效量之如請求項1之化合物或其醫藥學上

可接受之鹽或醫藥組合物，藉此調節該通道活化蛋白酶。

16. 如請求項15之方法，其中該通道活化蛋白酶為前列腺絲胺酸蛋白酶 (prostasin)、PRSS22、TMPRSS11(例如 TMPRSS11B、TMPRSS11E)、TMPRSS2、TMPRSS3、TMPRSS4(MTSP-2)、上皮膜型絲胺酸蛋白酶 (matriptase)(MTSP-1)、CAP2、CAP3、胰蛋白酶、組織蛋白酶A或嗜中性白血球彈性蛋白酶。
17. 如請求項16之方法，其中該通道活化蛋白酶為前列腺絲胺酸蛋白酶。
18. 如請求項15之方法，包含對細胞或組織系統投與如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物。
19. 如請求項18之方法，其中該等細胞為支氣管上皮細胞。
20. 一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物之用途，其係用於製造供改善需要該治療之系統或受檢者之由通道活化蛋白酶介導之病症的藥劑，其中該藥劑視情況與第二治療劑組合使用，藉以治療該病症。
21. 如請求項20之用途，其中該通道活化蛋白酶為前列腺絲胺酸蛋白酶、PRSS22、TMPRSS11(例如 TMPRSS11B、TMPRSS11E)、TMPRSS2、TMPRSS3、TMPRSS4(MTSP-2)、上皮膜型絲胺酸蛋白酶(MTSP-1)、CAP2、CAP3、胰蛋白酶、組織蛋白酶A或嗜中性白血球彈性蛋白酶。
22. 如請求項21之用途，其中該通道活化蛋白酶為前列腺絲

胺酸蛋白酶。

23. 如請求項20之用途，其中該病症係與流體橫穿離子轉運上皮之運動或呼吸組織中黏液及痰液之積聚或其組合相關。

24. 如請求項20之用途，其中該病症為囊腫性纖維化、先天性纖毛運動異常、肺癌瘤、慢性支氣管炎、慢性阻塞性肺病、哮喘或呼吸道感染。

25. 如請求項20之用途，其中該第二治療劑為消炎劑、支氣管擴張劑、抗組胺劑、止咳劑、抗生素或DNase。

26. 一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物的用途，其係用於製造供調節需要其之系統或受檢者之通道活化蛋白酶之藥劑。

27. 如請求項26之用途，其中該通道活化蛋白酶為前列腺絲胺酸蛋白酶、PRSS22、TMPRSS11(例如TMPRSS11B、TMPRSS11E)、TMPRSS2、TMPRSS3、TMPRSS4(MTSP-2)、上皮膜型絲胺酸蛋白酶(MTSP-1)、CAP2、CAP3、胰蛋白酶、組織蛋白酶A或嗜中性白血球彈性蛋白酶。

28. 如請求項27之用途，其中該通道活化蛋白酶為前列腺絲胺酸蛋白酶。

29. 如請求項26之用途，其中將該藥劑投與細胞或組織系統或投與人類或動物受檢者。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

