202444405

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202444405 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：113111309 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 03 月 25 日

(51)Int. Cl.： *A61K38/02 (2006.01)* *A61K38/26 (2006.01)*
C07K14/605 (2006.01) *A61P25/00 (2006.01)*
A61P9/00 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
A61P3/00 (2006.01) *A61K31/16 (2006.01)*
A61K31/435 (2006.01) *A61K31/535 (2006.01)*
A61K31/40 (2006.01)

(30)優先權：2018/03/23 美國 62/647,604

(71)申請人：美商卡默療法股份有限公司 (美國) CARMOT THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：恩庫斯特 約翰 ENQUIST, JOHAN (SE)；克里希那 希亞姆 KRISHNAN, SHYAM (US)；阿特瓦爾 蘇曼 ATWAL, SUMAN (US)；愛爾蘭森 丹尼爾 ERLANSON, DANIEL (US)；富西尼 羅曼德 V FUCINI, RAYMOND V. (US)；漢森 史蒂格 HANSEN, STIG (DK)；沙瓦亞瑪 安卓 SAWAYAMA, ANDREW (CA)；塞特霍費爾 史蒂芬 SETHOFER, STEVEN (US)

(74)代理人：陳長文；王淑靜；李允中

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：47 項 圖式數：1 共 787 頁

(54)名稱

G 蛋白偶聯受體調節劑

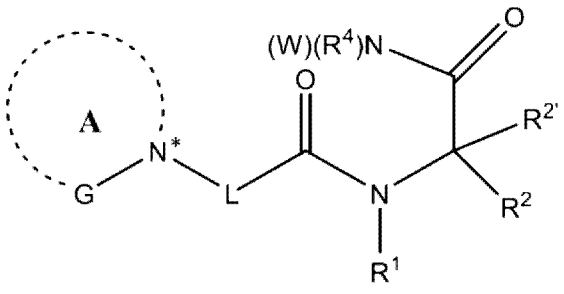
(57)摘要

本發明提供化學實體(例如化合物或化合物的醫藥學上可接受的鹽及/或水合物及/或前藥)，其調節(例如促效或部分促效或拮抗)升糖素樣肽-1 受體(「GLP-1R」)及/或抑胃多肽受體(「GIPR」)。該等化學實體適用於例如治療患有疾病、病症或病狀的個體(例如人類)，其中 GLP-1R 及/或 GIPR 活性的調節(例如促效作用、部分促效作用或拮抗作用)有益於治療或預防疾病、病症或病狀的潛在病理及/或症狀及/或進展。在一些實施例中，該調節導致 GLP-1R 及/或 GIPR 活性(例如信號傳導)的現有水準(例如正常或低於正常水準)的增強(例如增加)。在一些實施例中，本文所述之化學實體相對於天然配位體所觀測的進一步調節(例如減弱、解偶聯)β-抑制蛋白(arrestin)信號傳導。本發明亦提供組合物以及使用及製造該等化學實體的其他方法。

This disclosure features chemical entities (e.g., a compound or a pharmaceutically acceptable salt and/or hydrate and/or prodrug of the compound) that modulate (e.g., agonize or partially agonize or antagonize) glucagon-like peptide-1 receptor ("GLP-1R") and/or the gastric inhibitory polypeptide receptor ("GIPR"). The chemical entities are useful, e.g., for treating a subject (e.g., a human) having a disease, disorder, or condition in which modulation (e.g., agonism, partial agonism or antagonism) of GLP-1R and/or GIPR activities is benficial for the treatment or prevention of the underlying pathology and/or symptoms and/or progression of the disease, disorder, or condition. In some embodiments, the modulation results in an enhancment of (e.g., an increase in) existing levels (e.g., normal or below normal levels) of GLP-1R and/or

GIPR activity (e.g., signaling). In some embodiments, the chemical entities described herein further modulate (e.g., attenuate, uncouple) β-arrestin signaling relative to what is observed with the native ligand. This disclosure also features compositions as well as other methods of using and making the said chemical entities.

特徵化學式：



(IAA)

20244701
202[illegible]
專利案號：113111309
原申請案號：108110353

【發明摘要】

【中文發明名稱】

G蛋白偶聯受體調節劑

【英文發明名稱】

MODULATORS OF G-PROTEIN COUPLED RECEPTORS

【中文】

本發明提供化學實體(例如化合物或化合物的醫藥學上可接受的鹽及/或水合物及/或前藥)，其調節(例如促效或部分促效或拮抗)升糖素樣肽-1受體(「GLP-1R」)及/或抑胃多肽受體(「GIPR」)。該等化學實體適用於例如治療患有疾病、病症或病狀的個體(例如人類)，其中GLP-1R及/或GIPR活性的調節(例如促效作用、部分促效作用或拮抗作用)有益於治療或預防疾病、病症或病狀的潛在病理及/或症狀及/或進展。在一些實施例中，該調節導致GLP-1R及/或GIPR活性(例如信號傳導)的現有水準(例如正常或低於正常水準)的增強(例如增加)。在一些實施例中，本文所述之化學實體相對於天然配位體所觀測的進一步調節(例如減弱、解偶聯)β-抑制蛋白(arrestin)信號傳導。本發明亦提供組合物以及使用及製造該等化學實體的其他方法。

【英文】

This disclosure features chemical entities (e.g., a compound or a pharmaceutically acceptable salt and/or hydrate and/or prodrug of the compound) that modulate (e.g., agonize or partially agonize or antagonize) glucagon-like peptide-1 receptor (“GLP-1R”) and/or the gastric inhibitory polypeptide receptor (“GIPR”). The chemical entities

are useful, e.g., for treating a subject (e.g., a human) having a disease, disorder, or condition in which modulation (e.g., agonism, partial agonism or antagonism) of GLP-1R and/or GIPR activities is beneficial for the treatment or prevention of the underlying pathology and/or symptoms and/or progression of the disease, disorder, or condition. In some embodiments, the modulation results in an enhancement of (e.g., an increase in) existing levels (e.g., normal or below normal levels) of GLP-1R and/or GIPR activity (e.g., signaling). In some embodiments, the chemical entities described herein further modulate (e.g., attenuate, uncouple) β-arrestin signaling relative to what is observed with the native ligand. This disclosure also features compositions as well as other methods of using and making the said chemical entities.

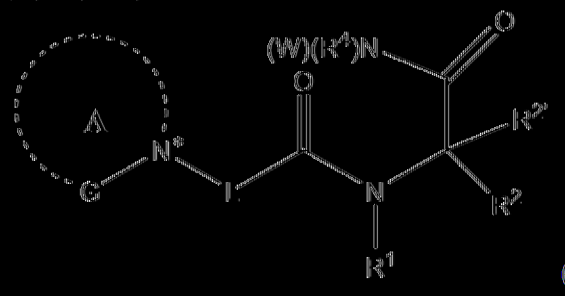
[指定代表圖]

無

[代表圖之符號簡單說明]

無

[特徵化學式]



(IAA)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

G蛋白偶聯受體調節劑

【英文發明名稱】

MODULATORS OF G-PROTEIN COUPLED RECEPTORS

【技術領域】

【0001】 本發明提供化學實體(例如化合物或化合物的醫藥學上可接受的鹽及/或水合物及/或前藥)，其調節(例如促效或部分促效或拮抗)升糖素樣肽-1受體(「GLP-1R」)及/或抑胃多肽受體(「GIPR」)。化學實體例如適用於治療患有疾病、病症或病狀的個體(例如人類)，其中GLP-1R及/或GIPR活性的調節(例如促效作用、部分促效作用或拮抗作用)有益於治療或預防疾病、病症或病狀的潛在病理及/或症狀及/或進展。在一些實施例中，調節導致GLP-1R及/或GIPR活性(例如信號傳導)的現有水準(例如正常或低於正常水準)的增強(例如增加)。在一些實施例中，本文所述之化學實體相對於在天然配位體的情況下所觀測的情形進一步調節(例如減弱、解偶聯)β-抑制蛋白信號傳導。本發明亦提供組合物以及使用及製造該等化學實體的其他方法。

【先前技術】

【0002】 2型糖尿病(Diabetes mellitus type 2/type-2 diabetes)藉由高血糖及胰島素抗性表徵。2型糖尿病以及作為2型糖尿病的併發症或後遺症的病狀僅在美國便影響數以千萬計的人。2型糖尿病頻繁地與肥胖相關。

【0003】 非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)為由脂肪在肝臟中的積聚

引起的肝臟炎症及損害。其為稱作非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的一組病狀的一部分。NASH及NAFLD傾向於在具有以下風險因素中的一者的患者中產生：肥胖、血脂異常以及葡萄糖不耐且似乎與胰島素抗性相關(例如如在肥胖或代謝症候群中)。

【0004】 腸促胰島素激素為回應於食物攝入而提供血糖控制的激素。抑胃多肽(「GIP」)及升糖素樣肽-1(「GLP-1」)為在攝入葡萄糖或營養物質時分別自小腸L細胞及K細胞分泌以刺激自胰臟β細胞分泌胰島素的主要腸促胰島素激素。GIP及GLP-1經歷藉由二肽基肽酶-4(DPP-4)降解，且快速喪失其生物活性(參見例如Y. Sieno等人, *Journal of Diabetes Investigation* **2013**, *4*, 108-130)。

【0005】 相信GIP及GLP-1的作用由其特異性受體介導，分別為GIP受體(GIPR)及GLP-1受體(GLP-1R)，兩者均屬於G蛋白偶聯受體家族且表現於胰臟β-細胞以及不同組織及器官中。GLP-1活性包括但不限於刺激胰島素合成及分泌、抑制升糖素分泌以及抑制食物攝入。GIP活性包括但不限於刺激葡萄糖依賴性胰島素分泌、增加β-細胞塊、刺激升糖素分泌以及減少胃酸分泌。參見例如WO 2016/131893。

【0006】 充當GLP-1受體的促效劑的GLP-1及GLP-1類似物已顯示在血糖控制，例如2型糖尿病中有效。參見例如WO 2016/131893。除其促胰島素效應以外，相信GIP及GLP-1參與表現GIPR及GLP-1R的不同組織及器官，包括例如胰臟、脂肪、骨骼、大腦、心臟、腎臟、眼睛、神經以及肝臟中的不同生物過程。舉例而言，使用缺乏GIPR及/或GLP-1R的小鼠，以及缺乏DPP-4的小鼠的研究顯示GIP及GLP-1牽涉相異的生物活性。此等研究的結果指向GIP及GLP-1參與治療及/或預防糖尿病相關微血

管併發症(例如視網膜病、腎病以及神經病)及大血管併發症(例如冠狀動脈疾病、外周動脈疾病以及腦血管疾病)，以及糖尿病相關共病(例如肥胖、非酒精性脂肪肝病、骨折以及認識功能障礙)。參見例如Sieno，第108頁。

【發明內容】

【0007】 本發明提供化學實體(例如化合物或化合物的醫藥學上可接受的鹽及/或水合物及/或前藥)，其調節(例如促效或部分促效或拮抗)升糖素樣肽-1受體(「GLP-1R」)及/或抑胃多肽受體(「GIPR」)。化學實體例如適用於治療患有疾病、病症或病狀的個體(例如人類)，其中GLP-1R及/或GIPR活性的調節(例如促效作用、部分促效作用或拮抗作用)有益於治療或預防疾病、病症或病狀的潛在病理及/或症狀及/或進展。在一些實施例中，調節導致GLP-1R及/或GIPR活性(例如信號傳導)的現有水準(例如正常或低於正常水準)的增強(例如增加)。在一些實施例中，本文所述之化學實體相對於在天然配位體的情況下所觀測的情形進一步調節(例如減弱、解偶聯)β-抑制蛋白信號傳導。本發明亦提供組合物以及使用及製造該等化學實體的其他方法。

【0008】 GLP-1R的「促效劑」包含在蛋白質水準下直接結合或修飾GLP-1R，使得GLP-1R的活性相對於不存在配位體的情況下的GLP-1R活性增加(例如藉由活化、穩定化、改變的分佈或以其他方式)的化合物。

【0009】 以相比於GLP-1R完全促效劑(例如天然GLP-1)的較低程度促效GLP-1R的某些本文所述之化合物(部分促效劑)可在分析中充當拮抗劑以及促效劑。此等化合物拮抗GLP-1R藉由GLP-1R完全促效劑的活化，因為其防止GLP-1R相互作用的完全作用。然而，化合物亦獨立地活化一

些GLP-1R活性，通常小於GLP-1R完全促效劑的對應量。此類化合物有時在本文中稱為「GLP-1R的部分促效劑」。

【0010】 GLP-1R的「拮抗劑」包含在蛋白質水準下直接結合或修飾GLP-1R，使得GLP-1R的活性相對於不存在配位體的情況下的GLP-1R活性減少(例如藉由抑止、阻斷或抑制促效劑介導的反應、改變的分佈或以其他方式)的化合物。

【0011】 在一些實施例中，本文所述之化合物為GLP-1R的促效劑(例如完全促效劑)。在其他實施例中，本文所述之化合物為GLP-1R的部分促效劑或拮抗劑。

【0012】 GIPR的「促效劑」包含在蛋白質水準下直接結合或修飾GIPR，使得GIPR的活性相對於不存在配位體的情況下的GIPR活性增加(例如藉由活化、穩定化、改變的分佈或以其他方式)的化合物。

【0013】 以相比於天然GIP(完全促效劑)的較低程度促效GIPR的某些本文所述之化合物可充當拮抗劑以及促效劑。此等化合物為部分拮抗劑，因為其減少GIPR藉由天然GIP在活化，因為其減少天然GIP的完全效應。然而，化合物亦獨立地活化一些GIPR活性，通常小於天然GIP的對應量。此類化合物有時在本文中稱為「GIPR的部分促效劑」。

【0014】 GIPR的「拮抗劑」包含在蛋白質水準下直接結合或修飾GIPR，使得GIPR的活性相對於不存在配位體的情況下的GIPR活性減少(例如藉由抑止、阻斷或抑制促效劑介導的反應、改變的分佈或以其他方式)的化合物。

【0015】 在一些實施例中，本文所述之化合物為GIPR的促效劑(例如完全促效劑)。在其他實施例中，本文所述之化合物為GIPR的部分促效

劑。在其他實施例中，本文所述之化合物為GIPR的拮抗劑。

【0016】 在一些實施例中，本文所述之化合物為GLP-1R及GIPR兩者的完全促效劑。在一些實施例中，本文所述之化合物為GLP-1R及GIPR兩者的部分促效劑。本發明亦涵蓋化學實體，其(i)促效GLP-1R及GIPR中的一者(例如GLP-1R)；且拮抗GLP-1R及GIPR中的另一者(例如GIPR)。舉例而言，本發明涵蓋化學實體，其(i)完全促效GLP-1R及GIPR中的一者(例如GLP-1R)；且部分促效或拮抗GLP-1R及GIPR中的另一者(例如GIPR)。在某些實施例中，化學實體為GLP-1R的完全促效劑及GIPR的部分促效劑或拮抗劑；或為GLP-1R的部分促效劑或拮抗劑及GIPR的完全促效劑。

【0017】 一般而言，受體以活性(Ra)及非活性(Ri)組態存在。影響受體的某些化合物可改變Ra與Ri的比(Ra/Ri)。舉例而言，完全促效劑增加Ra/Ri的比且可產生「最大」飽和作用。當結合於受體時，部分促進劑產生低於由完全促效劑(例如，內源性促效劑)引發的反應的反應。因此，部分促進劑的Ra/Ri小於完全促效劑的Ra/Ri。然而，部分促進劑的效能可大於或小於完全促效劑的效能。

【0018】 在一些實施例中，本文所述之化學實體進一步調節(例如減少，例如減弱、破壞、抑制)β-抑制蛋白偶聯及/或b-抑制蛋白信號傳導，以及GLP-1R及/或GIPR內化。在某些實施例中，本文所述之化學實體調節(例減少，例如減弱、破壞、抑制如)β-抑制蛋白向G蛋白偶聯受體(例如GLP-1R)的募集。在某些實施例中，本文所述之化學實體調節(例如減少，例如減弱、破壞、抑制)β-抑制蛋白與G蛋白偶聯受體(例如GLP-1R或GIPR)之間的複合物(「偶聯」)(例如信號傳導複合物)形成。本文所述之

化學實體對β-抑制蛋白信號傳導及相關下游過程(例如上文描述的彼等)的效應可使用習知方法，例如用於測定β-抑制偶聯的PathHunter β-抑制蛋白分析(參見實例部分)來評估。舉例而言，前述分析中β-抑制蛋白(GLP-1R)EC50＜1 μM的值指示誘導向GLP-1R募集β-抑制蛋白的化合物。GLP-1R的天然配位體GLP-1及其治療類似物(如利拉魯肽(liraglutide))為β-抑制蛋白的強力募集者。作為另一實例，β-抑制蛋白(GLP1R)EC_{50}>1 μM(例如>10 μM)的值指示基本上不誘導向GLP-1R募集β-抑制蛋白的化合物。取決於cAMP活化程度相對於基於β-抑制蛋白的信號傳導，調節G蛋白偶聯受體(例如GLP-1R及/或GIPR)的治療劑可產生多種效應。已顯示b-抑制蛋白偶聯為受體內化及後續去敏及信號傳導衰減的關鍵鏈球菌。GLP-1(及利拉魯肽類似物)及GIP均已顯示產生快速受體內化。因此，活化GLP-1R及/或GIPR cAMP信號傳導，但基本上不偶聯至β-抑制蛋白的化合物具有延長受體信號傳導及擴大藥理學益處的潛能。在一些實施例中，本文所述之化學實體在極小或不可偵測的β-抑制蛋白偶聯下展現相對較強GLP-1R及/或GIPR介導的cAMP活化。在一些實施例中，本文所述之化學實體在極小或不可偵測的β-抑制蛋白偶聯下展現相對較強GLP-1R介導cAMP活化且不展現或展現極小GIPR介導的cAMP活化。

【0019】 在一些實施例中，本文所述之化合物在嚙齒動物嫌惡模型中顯示減小的活性，同時在葡萄糖清除率分析中維持相對較高效能。嫌惡模型，諸如條件性味覺嫌惡通常用於鑑定具有諸如噁心的副作用的化合物。已知引起噁心的藥劑，諸如腸促胰島素類似物(Exendin)-4及利拉魯肽在條件性味覺嫌惡模型中具有強信號。有利地，因此預期本文所述之化學實體中的一些具有降低的在向患者投與時產生非所需副作用(諸如噁心)

的可能性，同時維持完全藥理學益處。

【0020】 因此，在一個態樣中，本發明提供肽類化學實體(例如N-保護的肽類化學實體；例如具有30個至50個胺基酸、30個至45個胺基酸、30個至40個胺基酸、35個至40個胺基酸的肽類化學實體；例如具有30個至50個胺基酸、30個至45個胺基酸、30個至40個胺基酸、35個至40個胺基酸的N-保護的肽類化學實體)。肽類化學實體調節(例如促效或部分促效或拮抗)升糖素樣肽-1受體(「GLP-1R」)及/或抑胃多肽受體(「GIPR」)且視情況另外調節(例如解偶聯、減弱)β-抑制蛋白信號傳導及/或嫌惡，如本文所述。

在一些實施例中，肽類化學實體促效或部分促效GLP-1R。

【0021】 在一些實施例中，肽類化學實體促效或部分促效或拮抗GIPR。

【0022】 在一些實施例中，該等肽類化學實體減少(例如解偶聯、減弱、抑制)β-抑制蛋白信號傳導；例如減少(例如解偶聯、減弱、抑制)向G蛋白偶聯受體(例如GLP-1R)募集β-抑制蛋白；例如減少(例如減弱、破壞、抑制)β-抑制蛋白與G蛋白偶聯受體(例如GLP-1R)之間的複合物(例如信號傳導複合物)形成。

【0023】 在某些實施例中，肽類化學實體：

- 促效或部分促效GLP-1R；
- 促效或部分促效或拮抗GIPR；
- 減少(例如解偶聯、減弱、抑制)β-抑制蛋白信號傳導；例如減少(例如減弱、破壞、抑制)向G蛋白偶聯受體(例如GLP-1R及/或GIPR)募集β-抑制蛋白；例如減少(例如減弱、破壞、抑制)β-抑制蛋白與G蛋白偶聯

受體(例如GLP-1R及/或GIPR)之間的複合物(例如信號傳導複合物)形成；以及

○在體內刺激葡萄糖清除率(GTT測試)而不產生嫌惡。

[0024] 在一典實施例中，肽類化學實體展現小於約10 nM、5 nM或1 nM(例如小於約1 nM)的cAMP(GLP1R)EC50值。

[0025] 在一典實施例中，肽類化學實體展現小於約100 nm、50 nM或10 nM(例如小於約10 nM)的cAMP(GIPR)EC50值。

[0026] 在一典實施例中，肽類化學實體抑制GIP誘導的cAMP產生(GIPR拮抗作用)。

[0027] 在一典實施例中，本文所述之化合物展現β-抑制蛋白(GLP1R)EC50>1 μM的值。

[0028] 在一典實施例中，肽類化學實體：

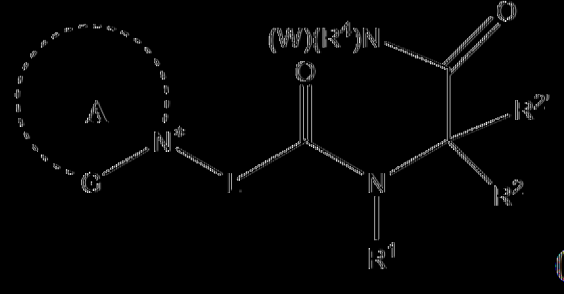
○展現小於約10 nM、5 nM或1 nM(例如小於約1 nM)的cAMP(GLP1R)EC50值；

○展現小於約100 nm、50 nM或10 nM(例如小於約10 nM)的cAMP(GIPR)EC50值或為GIPR拮抗劑；

○展現β-抑制蛋白(GLP1R)EC50＞1 μM的值；以及

○在體內刺激葡萄糖清除率(GTT測試)而不產生嫌惡(噁心)

[0029] 在一個態樣中，提供的肽類化學實體包括式(IAA)化合物，或其醫藥學上可接受的鹽：



(IAA)

其中環**A**、**G**、**L**、**W**、R^1、R^2、$R^{2'}$以及R^4可如本文任何地方所定義。

【0030】在一個態樣中，提供包括本文所述之化學實體(例如一般或特定描述於本文中的化合物或其醫藥學上可接受的鹽或含有其的組合物)及一或多種醫藥學上可接受的賦形劑的醫藥組合物。

【0031】在一個態樣中，提供調節(例如促效、部分促效或拮抗)GLP-1R及/或GIPR活性的方法，其包括使GLP-1R及/或GIPR與本文所述之化學實體(例如一般或特定描述於本文中的化合物或其醫藥學上可接受的鹽或含有其的組合物)接觸。方法包括活體外方法，例如使包括一或多種細胞(各自獨立地包含GLP-1R及/或GIPR中的一或多者)的樣品與化學實體接觸。方法亦可包括體內方法；例如向患有疾病、病症或病狀的個體(例如人類)投與化學實體，其中調節GLP-1R及/或GIPR信號傳導有益於治療疾病、病症或病狀(例如糖尿病；例如NASH；例如肥胖)的潛在病理及/或症狀及/或進展。體內方法包括但不限於調節(例如增加)個體(例如人類)的胰島素水準及調節(例如減少)葡萄糖水準。在前述實施例中的一些中，該調節方法在基本上不刺激β-抑制蛋白信號傳導的情況下；例如在不刺激向G蛋白偶聯受體(例如GLP-1R)募集β-抑制蛋白的情況下；例如在不刺激β-抑制蛋白與G蛋白偶聯受體(例如GLP-1R)之間的複合物(例如信號傳導複合物)形成的情況下實現。在前述實施例中的一些中，該調節方法在不引起嫌惡或噁心的情況下實現。

【0032】在另一態樣中，提供治療疾病、病症或病狀的方法，其中調節GLP-1R及/或GIPR信號傳導有益於治療疾病、病症或病狀的潛在病理及/或症狀及/或進展。方法包括向需要此類治療的個體投與有效量的本

文所述之化學實體(例如一般或特定描述於本文中的化合物、其醫藥學上可接受的鹽或含有其的組合物)。

【0033】 在另一態樣中，本發明提供治療患有疾病、病症或病狀的個體的方法，其中調節GLP-1R及/或GIPR信號傳導有益於治療疾病、病症或病狀的潛在病理及/或症狀及/或進展。方法包括以有效治療疾病、病症或病狀的量投與本文所述之化學實體(例如一般或特定描述於本文中的化合物、其醫藥學上可接受的鹽或含有其的組合物)。

【0034】 在另一態樣中，提供治療方法，其包括向個體投與本文所述之化學實體(例如一般或特定描述於本文中的化合物、其醫藥學上可接受的鹽或含有其的組合物)。方法包括以有效治療疾病、病症或病狀的量投與化學實體，其中調節GLP-1R及/或GIPR有益於治療疾病、病症或病狀的潛在病理及/或症狀及/或進展，由此治療疾病、病症或病狀。

【0035】 在另一態樣中，治療方法可進一步包括：

(**i**)向如本文任何地方所定義的個體投與調節(例如促效、部分促效或拮抗)GLP-1R及/或GIPR的第一治療劑；

(**ii**)確定個體遭受一或多種副作用(例如嫌惡、噁心或嘔吐)；以及

(**iii**)停止投與第一治療劑且投與如本文所述之化學實體(例如具有式(IAA)、式(IA)或式(I)的化合物)。

【0036】 此類疾病、病症以及病狀的非限制性實例包括代謝症候群；糖尿病(例如2型糖尿病)；肥胖；肥胖相關病症；葡萄糖耐量受損；胰島素抗性；非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)；脂肪肝病；脂肪變性肝炎；以及在代謝重要組織，包括肝臟、脂肪、胰臟、腎臟以及腸中的其他形式的發炎。

【0037】 此類疾病、病症以及病狀的其他非限制性實例包括神經病症，包括腦胰島素抗性、輕度認知障礙(MCI)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease，AD)、帕金森氏病(Parkinson's disease，PD)、焦慮、癡呆(例如老年癡呆症)、創傷性腦損傷、亨廷頓氏舞蹈病(Huntington's chores)、遲發性運動不能、運動機能亢進、躁症、帕金森病(Morbus Parkinson)、斯蒂爾-理查德症候群(steel-Richard syndrome)、唐氏症候群(Down's syndrome)、重症肌無力、神經外傷、腦外傷、血管澱粉樣變性、腦出血I伴澱粉樣變性、腦炎、弗里德利希共濟失調(Friedrich's ataxia)、急性混亂病症、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)、青光眼以及凋亡介導的退行性中樞神經系統疾病(例如克-雅氏病(Creutzfeld-Jakob Disease)、牛海綿狀腦病(瘋牛病)以及慢性消瘦症候群)。

【0038】 此類疾病、病症以及病狀的其他非限制性實例包括藉由改變的骨骼代謝表徵的骨病，諸如骨質疏鬆，包括絕經後骨質疏鬆、骨強度不佳、骨質減少、佩吉特氏病(Paget's disease)、癌症患者中的溶骨轉移、肝病中的骨營養不良以及由腎衰竭或血液透析、骨折、骨手術、衰老、懷孕、對骨折的保護措施以及營養不良引起的改變的骨骼代謝。

【0039】 在某些實施例中，疾病、病症或病狀為糖尿病。

【0040】 在其他實施例中，疾病、病症或病狀為NASH。

【0041】 在其他實施例中，疾病、病症或病狀為肥胖。

【0042】 在其他實施例中，疾病、病症或病狀為阿茲海默氏病(AD)或帕金森氏病(PD)。

【0043】 在其他實施例中，疾病、病症或病狀為藉由改變的骨骼代謝表徵的骨病，諸如骨質疏鬆，包括絕經後骨質疏鬆、骨強度不佳、骨質

減少、佩吉特氏病、癌症患者中的溶骨轉移、肝病中的骨營養不良以及由腎衰竭或血液透析、骨折、骨手術、衰老或懷孕引起的改變的骨骼代謝。

【0044】 在某些實施例中，本文所述之化學實體適用於防止骨折。

【0045】 本文所描述的方法可進一步包括治療一或多種與本文所述之病狀相關、作為其併發症或後遺症的病狀。作為非限制性實例，方法可進一步包括治療一或多種作為糖尿病(例如2型糖尿病)的併發症或後遺症的病狀，諸如肥胖、肥胖相關病症、代謝症候群、葡萄糖耐量受損；胰島素抗性；心血管風險因素(例如冠狀動脈疾病、外周動脈疾病、腦血管疾病、高血壓以及與未管理的膽固醇及/或脂質水準相關的風險因素，及/或發炎)、視網膜病變、腎病、神經病、NASH、骨折及認識功能障礙。

【0046】 在另一態樣中，本發明提供篩選用於治療疾病、病症或病狀的候選化合物的方法，其中調節GLP-1R及/或GIPR有益於治療疾病、病症或病狀的潛在病理及/或症狀及/或進展；該方法包含：

(**a**)使候選化合物與(**i**)β-抑制蛋白偶聯的GPCR受體信號傳導複合物或(**ii**)不與β-抑制蛋白複合的一或多種GPCR受體信號傳導複合物(例如非偶聯GLP-1R及/或非偶聯GIPR)接觸；以及

(**b**)偵測(**i**)b-抑制蛋白偶聯複合物的破壞；或(**ii**)偵測在不存在b-抑制蛋白偶聯的情況下的信號傳導複合物形成；其中候選化合物調節(例如促效、部分促效)GLP-1R及/或GIPR。

【0047】 在某些實施例中，方法進一步包括選擇展現β-抑制蛋白(GLP-1R)EC50>1 μM的值的候選化合物。

【0048】 該方法可進一步包括鑑別個體。

【0049】 方法可進一步包括投與一或多種其他治療劑(例如與本文所

述之化學實體組合)。

【0050】 實施例可包含以下有利特性中的一或多者。

【0051】 在一些實施例中，本文所述之化合物展現媒劑的0-25%的AUC評分值，其對應於葡萄糖漂移相比於對照的最大減小的發現。

【0052】 在一些實施例中，本文所述之化合物展現小於約1 nM的cAMP(GLP-1R)EC50值，其表明化合物為相對強力的GLP-1R促效劑。

【0053】 在一些實施例中，本文所述之化合物展現大於約80%的cAMP(GLP-1R)Emax值，其表明化合物為可完全活化GLP-1R的促效劑。

【0054】 在一些實施例中，本文所述之化合物展現小於約10 nM的cAMP(GIPR)EC_{50}值，其表明化合物為相對強力的GIPR促效劑。

【0055】 在一些實施例中，本文所述之化合物展現小於約10 nM的cAMP(GIPR)EC_{50}值，其表明化合物為相對強力的GIPR拮抗劑。

【0056】 GLP-1及GIP易於藉由二肽基肽酶-IV(DPP-IV)快速降解(參見例如Deacon等人 Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1995, 80, 952-957)。因此，已顯示GLP-1及GIP由於DPP-IV降解而在人體中展現相對較短半衰期時間。有利地，當相比於GLP-1及GIP的半衰期時間時，本文所述之化合物在DPP-IV存在下展現相對較長半衰期時間。

【0057】 在一些實施例中，本文所述之化合物在量測細胞中的GLP-1R與β-抑制蛋白之間的複合物形成的β-抑制蛋白(GLP1R)分析中展現β-抑制蛋白偶聯(GLP-1R)EC50>1 μM的值。β-抑制蛋白(GLP1R)EC50>1 μM的值指示化合物基本上不誘導向GLP-1R募集β-抑制蛋白。

【0058】 在一些實施例中，本文所述之化合物展現條件性味覺嫌惡(「CTA」)=0.6-1.0的值，其指示無可量測的對於化合物的嫌惡，此為所

需的。CTA=0.0-0.6的值指示對於化合物的顯著嫌惡。條件性味覺嫌惡分析量測對於與化合物投與相關的稀糖精溶液的偏好。

【0059】 在一些實施例中，本文所述之化合物具有降低的當向患者投與時產生非所需副作用的可能性。此類副作用的非限制性實例為噁心。

【0060】 其他實施例包括描述於實施方式、圖式及/或申請專利範圍中的實施例。

【圖式簡單說明】

【0061】

圖1描繪代表性式(IAA)化合物。

【實施方式】

【0062】

優先權主張

本申請案主張於2018年3月23日申請的美國臨時申請案序號62/647,604的權益，其以全文引用的方式併入本文中。

【0063】

序列表

本申請案含有序列表，其已以ASCII格式、以電子方式提交且以全文引用的方式併入本文中。該ASCII複本創建於2019年3月22日，名為41517-0002WO1_SL.txt且大小為39,811個位元組。

【0064】

額外定義

為便於理解本文所闡述的本發明，下文定義許多額外術語。一般而言，本文所使用的命名法及本文所描述的有機化學、醫藥化學及藥理學中

的實驗室程序為熟知的且常用於本領域中。除非另外規定，否則本文所用的所有技術及科學術語一般具有與本發明所屬領域的一般技術者通常所理解相同的含義。在整個本說明書及附件中提到的專利、申請案、公佈的申請案以及其他公開案中的每一者以全文引用的方式併入本文中。

【0065】 如本文所使用，術語「GLP-1R」意欲包含但不限於核酸、聚核苷酸、寡核苷酸、正義及反義聚核苷酸股、互補序列、肽、多肽、蛋白質、同源及/或直系同源GLP-1R分子、同功異型物、前驅體、突變體、變異體、衍生物、剪接變異體、對偶基因、不同物種以及其活性片段。

【0066】 如本文所使用，術語「GIPR」意欲包含但不限於核酸、聚核苷酸、寡核苷酸、正義及反義聚核苷酸股、互補序列、肽、多肽、蛋白質、同源及/或直系同源GIPR分子、同功異型物、前驅體、突變體、變異體、衍生物、剪接變異體、對偶基因、不同物種以及其活性片段。

【0067】 如本文所用的關於調配物、組合物或成分的術語「可接受」意謂對所治療的個體的整體健康不具有持續有害作用。

【0068】 「API」係指活性醫藥成分。

【0069】 術語「IC50」或「EC50」係指在量測針對化合物(或視具體情況，參考化合物)所觀測的最大反應的分析中使此類反應50%抑制或活化所需的此類化合物的量、濃度或劑量。

【0070】 如本文所用，術語「有效量」或「治療有效量」係指投與的化學實體(例如一般或特定描述於本文中的化合物、其醫藥學上可接受的鹽或含有其的組合物)的足夠量，其將在一定程度上緩解所治療的疾病或病狀的症狀中的一或多者。結果包含減輕及/或緩解疾病的病徵、症狀或病因或發生生物系統的任何其他所需改變。舉例而言，用於治療用途的

「有效量」為使疾病症狀臨床上顯著減少所需的包括如本文所揭示的化合物的組合物的量。可使用諸如劑量遞增研究的任何適合技術測定任何個別情況下的適當「有效」量。

【0071】 術語「賦形劑」或「醫藥學上可接受的賦形劑」意謂醫藥學上可接受的物質、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、載劑、溶劑或囊封物質。在一個實施例中，各組分在以下意義上為「醫藥學上可接受的」：與醫藥調配物的其他成分相容且適合用於與人類及動物的組織或器官接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症，與合理益處/風險比相匹配。參見例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版*; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005； *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第6版*; Rowe等人編; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009；*Handbook of Pharmaceutical Additives, 第3版*; Ash及Ash編; Gower Publishing Company: 2007；*Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 第2版*; Gibson編; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009。

【0072】 術語「醫藥學上可接受的鹽」係指不對其所投與的生物產生顯著刺激且不消除化合物的生物活性及特性的化合物的調配物。在某些情況下，醫藥上可接受的鹽藉由使本文所描述的化合物與諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、柳酸及其類似物的酸反應獲得。在一些情況下，醫藥學上可接受的鹽藉由使本文所描述的具有酸性基團的化合物與鹼反應以形成鹽，或藉由預先確定的其他方法來獲得，所述鹽諸如銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉鹽或鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如

鈣鹽或鎂鹽；有機鹼的鹽，諸如二環己胺；*N*-甲基-D-還原葡糖胺；參(羥甲基)甲胺及與胺基酸諸如精胺酸、離胺酸的鹽，以及類似物。藥理學上可接受的鹽不受特定限制，只要其可用於藥劑即可。本文所描述的化合物與鹼形成的鹽的實例包含以下：其與無機鹼，諸如鈉、鉀、鎂、鈣及鋁的鹽；其與有機鹼，諸如甲胺、乙胺及乙醇胺的鹽；其與基礎胺基酸，諸如離胺酸及鳥胺酸的鹽；及銨鹽。鹽可為酸加成鹽，其藉由使用以下的酸加成鹽來特定例示：礦物酸，諸如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸及磷酸；有機酸，諸如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸及乙磺酸；酸性胺基酸，諸如天冬胺酸及麩胺酸。

【0073】 術語「醫藥組合物」係指本文所描述的化合物與其他化學組分(在本文中通稱為「賦形劑」)諸如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑及/或增稠劑的混合物。醫藥組合物有助於向生物體投與化合物。本領域中存在多種投與化合物的技術，其包含但不限於：經直腸、口服、經靜脈內、氣霧劑、非經腸、經眼、經肺及局部投與。

【0074】 術語「個體」係指動物，包括但不限於靈長類動物(例如人類)、猴、牛、豬、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠或小鼠。術語「個體」及「患者」在本文中關於例如哺乳動物個體(諸如人類)時可互換使用。

【0075】 在治療疾病、病症或病狀的情況下，術語「治療(treat/treating/treatment)」意欲包含緩解或消除病症、疾病或病狀或與所述病症、疾病或病狀有關的症狀中的一或多者；或減緩疾病、病症或病狀或一或多種其症狀的進展、擴散或惡化。

【0076】 術語「鹵基」係指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

【0077】 術語「烷基」係指含有指定數目個碳原子的可為直鏈或分支鏈的烴鏈。舉例而言，C_{1-10}指示基團可在其中具有1至10個(包括端點)碳原子。非限制性實例包含甲基、乙基、異丙基、第三丁基、正己基。

【0078】 術語「鹵烷基」係指一或多個氫原子經獨立選擇的鹵基置換的烷基。

【0079】 術語「烷氧基」係指-O-烷基(例如-OCH_3)。

【0080】 術語「鹵烷氧基」係指-O-鹵烷基(例如-OCH_3)。

【0081】 術語「伸烷基」係指分支鏈或非分支鏈二價烷基(例如-CH_2-)。

【0082】 術語「伸芳基」及類似術語係指二價形式的環系統，此處為二價芳基。

【0083】 術語「烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵的可為直鏈或分支鏈的烴鏈。烯基部分含有指定數目的碳原子。舉例而言，C_{2-6}指示基團可在其中具有2個至6個(包括端點)碳原子。

【0084】 術語「炔基」係指具有一或多個碳-碳參鍵的可為直鏈或分支鏈的烴鏈。炔基部分含有指定數目的碳原子。舉例而言，C_{2-6}指示基團可在其中具有2個至6個(包括端點)碳原子。

【0085】 術語「芳基」係指6碳單環、10碳雙環或14碳三環芳族環系統，其中各環的0個、1個、2個、3個或4個原子可經取代基取代，且其中包含單環自由基的環為芳族環且其中包含雙環或三環自由基的稠環中的至少一者為芳族環，例如四氫萘基。芳基的實例亦包含苯基、萘基以及類似基團。

【0086】 如本文所使用，術語「環烷基」包括具有3個至10個碳、較佳3個至8個碳且更佳3個至6個碳的飽和環烴基團，其中環烷基可視情況經取代。較佳的環烷基包含但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基以及環辛基。

【0087】 術語「雜芳基」係指芳族5員-8員單環、8員-12員雙環或11員-14員三環環系統，其具有1個至3個雜原子(若為單環)、1個至6個雜原子(若為雙環)或1個至9個雜原子(若為三環)，所述雜原子選自O、N或S(例如碳原子及1個至3個、1個至6個或1個至9個N、O或S雜原子(若分別為單環、雙環或三環))，其中各環的0個、1個、2個、3個或4個原子可經取代基取代，且其中包含單環自由基的環為芳族環且其中包含雙環或三環自由基的稠環中的至少一者為芳族環(但不一定必須為含有雜原子的環，例如四氫異喹啉基。雜芳基的實例亦包含吡啶基、呋喃基(furyl/furanyl)、咪唑基、苯并咪唑基、嘧啶基、噻吩基(thiophenyl/thienyl)、喹啉基、吲哚基、噻唑基以及類似基團。

【0088】 術語「雜環基」係指非芳族5員-8員單環、8員-12員雙環或11員-14員三環環系統，其具有1個至3個雜原子(若為單環)、1個至6個雜原子(若為雙環)或1個至9個雜原子(若為三環)，所述雜原子選自O、N或S(例如碳原子及1個至3個、1個至6個或1個至9個N、O或S雜原子(若分別為單環、雙環或三環))，其中各環的0個、1個、2個或3個原子可經取代基取代。雜環基的實例包括哌嗪基、吡咯啶基、二氧雜環己烷基、嗎啉基、四氫呋喃基以及類似基團。

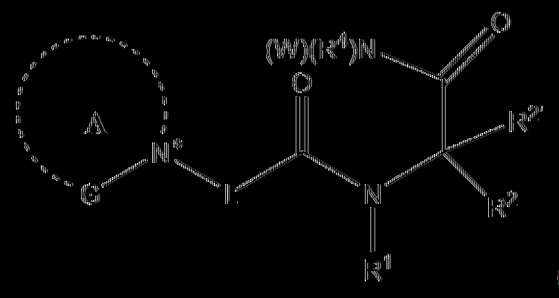
【0089】 另外，構成本發明實施例的化合物的原子意欲包含此類原子的所有同位素形式。如本文所使用，同位素包含具有相同原子數、但不

同質量數的從等原子。舉一般實例而言且不限於此，氫同位素包含氘及氚，且碳同位素包含^{13}C及^{14}C。

〔0090〕本發明的一或多個實施例的詳情闡述於以下說明書及圖式中。其他特徵及優點亦將自申請專利範圍顯而易見。

〔0091〕本發明提供化學實體(例如化合物或化合物的醫藥學上可接受的鹽及/或水合物及/或前藥)，其調節(例如促效或部分促效或拮抗)升糖素樣肽-1受體(「GLP-1R」)及/或抑胃多肽受體(「GIPR」)。化學實體例如適用於治療患有疾病、病症或病狀的個體(例如人類)，其中GLP-1R及/或GIPR活性的調節(例如促效作用、部分促效作用或拮抗作用)有益於治療或預防疾病、病症或病狀的潛在病理及/或症狀及/或進展。在一典實施例中，調節導致GLP-1R及/或GIPR活性(例如信號傳導)的現有水準(例如正常或低於正常水準)的增強(例如增加)。在一典實施例中，本文所述之化學實體相對於在天然配位體的情況下所觀測的情形進一步調節(例如減弱、解偶聯)β-抑制蛋白信號傳導。本發明亦提供組合物以及使用及製造該等化學實體的其他方法。

〔0092〕在一個態樣中，本發明提供具有式(IAA)的化合物，或其醫藥學上可接受的鹽：



(IAA)

其中：

環A為：

(i)包括3個至8個環原子(包括G及標記N*的氮原子)的飽和或不飽和

單環；或

(**ii**)包括6個至14個環原子(包括**G**及標記N*的氮原子)的飽和或不飽和雙環或三環，其中：

• **G**為C(O)、S(O)或SO_2；且

• 連接**G**及N*的點圓線為包括1個至6個環原子的二價基團；其中：

(**a**)二價基團的環原子中的0個至2個為環雜原子，其各自獨立地選自由以下組成之群：N、N($\mathbf{R}^a$)、O、S以及SO_2；且

(**b**)二價基團的環原子中的1個至6個為環碳原子，其各自獨立地選自由以下組成之群：C、CH、CH_2、CR^b、$C(R^b)_2$以及CHR^b；

其中：

(**1**)當**環A**為單環時，則二價基團的1個至6個環碳原子中的每一個獨立地選自由以下組成之群：CH、CH_2、CR^b、$C(R^b)_2$以及CHR^b；且

(**2**)當**環A**為雙環或三環時，則(**A**)或(**B**)適用：

(**A**)二價基團的兩個或三個相鄰環碳原子各自獨立地選自由以下組成之群：C、CH、CH_2、CR^b、$C(R^b)_2$以及CHR^b且稠合至選自由以下組成之群的第二環：

(**a**)視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R}^c$取代的C_{6-10}芳基；

(**b**)包括5個至10個環原子的雜芳基，其中1個至4個環原子各自獨立地選自由以下組成之群：N、N($\mathbf{R}^a$)、O以及S，其中雜芳基視情況經1個至3個獨立選擇的$\mathbf{R}^c$取代；

(**c**)視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R}^d$取代的C_{3-10}環烷基；

(**d**)包括3個至10個環原子的雜環基，其中1個至3個環原子各自獨立地選自由N($\mathbf{R}^a$)、O以及S組成之群，其中雜環基視情況經1個至4個獨立選

擇的$\mathbf{R^d}$取代；或

(**B**)二價基團的環碳原子中的一個為C且螺稠合至選自由以下組成之群的第二環：

(**a**)視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代的C_{3-10}環烷基；

(**b**)包括3個至10個環原子的雜環基，其中1個至3個環原子各自獨立地選自由N($\mathbf{R^a}$)、O以及S組成之群，其中雜環基視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代；

L為：

(**i**)-$(CH_2)_m$-$\mathbf{X^1}$-$(CH_2)_n$-$\mathbf{X^2}$-$(CH_2)_p$-(式VIII)，其中**m**為1-6；**n**為0-2；且**p**為0-8；

(**ii**)-C(O)-$(CH_2)_n$-$\mathbf{X^3}$-$(CH_2)_p$-(式IX)，其中**n**為0-2；且**p**為0-8；

(**iii**)-$(CH_2)_q$-，其中**q**為1-10；

(**iv**)-C(O)-；或

(**v**)-$(CH_2)_m$-$\mathbf{X^1}$-$(CH_2)_p$-(式VIII)，其中**m**為1-6；且**p**為0-8；

$\mathbf{X^1}$為-C(O)-；-N(R')C(O)-；-C(O)N(R')-；或-N(R')C(O)NR')-；其中**R'**在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H及C_{1-4}烷基；

$\mathbf{X^2}$為：

(**i**)-O-；

(**ii**)-S-；

(**iii**)-$S(O)_t$-，其中**t**為1或2；

(**iv**)-$C(Q^1)(Q^2)$-，其中$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$中的每一者獨立地選自由H及C_{1-4}烷基組成之群；或$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$連同各自所連接的碳原子形成C_{3-10}環烷基，其視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代且視情況稠合至苯基；

(v)視情況經1個至5個獨立選擇的R^c取代的C_{6-10}伸芳基；

(vi)包括5個至10個環原子的伸雜芳基，其中1個至4個環原子各自獨立地選自由N、N(R^a)、O以及S組成之群；且其視情況經1個至5個獨立選擇的R^c取代；

(vii)視情況經1個至4個獨立選擇的R^d取代的C_{3-10}伸環烷基；

(viii)包括3個至10個環原子的伸雜環烷基，其中1個至3個環原子各自獨立地選自由N(R^a)、O以及S組成之群；且其視情況經1個至5個獨立選擇的R^d取代；

(ix)視情況經1個至2個R^c取代的C_2-C_4伸烯基；或

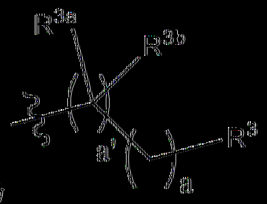
(x)視情況經1個至2個R^c取代的C_2-C_4伸炔基；

X^3為：-O-；-S-；或-S(O)$_1$-，其中1為1或2；

R^1、R^2以及R^4中的每一者獨立地選自由H及未經取代的C_{1-3}烷基組成之群；

$R^{2'}$如根據以下(AA)或(BB)所定義：

(AA)



$R^{2'}$為 ，其中：

R^3為-C(O)OH、-C(O)OR^{31}、-CH(C(O)OH)$_2$或羧酸同等子排列體(例如醯胺或四唑基)；

a為0-5；

a'為0或1；且

R^{3a}及R^{3b}各自獨立地為H或C_{1-3}烷基；

(BB)

$\mathbf{R^{2'}}$及$\mathbf{R^4}$與連接其的原子一起形成包括5個至8個環原子的環，其中3個至7個為各自經1個至2個獨立地選自H、鹵基、羥基、側氧基以及C_{1-3}烷基的取代基取代的環碳原子；且0個至1個為選自以下的雜原子(除連接至$\mathbf{R^1}$的N以外)：O、-NH、-N(C_{1-3}烷基)以及S(例如R^4及R^3與各自所連接的原子一起形成包括5個至8個環原子的環)；

$\mathbf{R^{31}}$為：

(**i**)視情況經1個至2個獨立選擇的$\mathbf{R^e}$取代的C_{1-6}烷基；

(**ii**)-(C_{0-3}伸烷基)-C_{3-10}環烷基，其中環烷基視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代；

(**iii**)包括3個至10個環原子的-(C_{0-3}伸烷基)-雜環基，其中1個至3個環原子各自獨立地選自由N($\mathbf{R^a}$)、O以及S組成之群，其中雜環基視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代；

(**iv**)-(C_{0-3}伸烷基)-C_{6-10}芳基，其中芳基視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代；或

(**v**)包括5個至10個環原子的-(C_{0-3}伸烷基)-雜芳基，其中1個至4個環原子各自獨立地選自由N、N($\mathbf{R^a}$)、O以及S組成之群，其中雜芳基視情況經1個至3個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代；

$\mathbf{R^a}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；C_{1-4}烷基；C_{3-6}環烷基；-C(=O)(C_{1-6}烷基)；-C(=O)O(C_{1-6}烷基)；以及-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；

$\mathbf{R^b}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^{31}}$；C_{1-4}鹵烷基；-OH；側氧基；-F；-N(R^a)(R'')；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-C(=O)(C_{1-4}烷 基)；-C(=O)O(C_{1-6}烷 基)；-C(=O)OH、-C(=O)N(R''')(R'''')、-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；以及氰基；

R^c在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：視情況經1個至2個獨立選擇的R^c取代的C_{1-6}烷基；C_{3-6}環烷基；C_{1-4}鹵烷基；-OH；-鹵基；-NO_2；N_3；-$N(R^a)(R'')$；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}矽代烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-OC(=O)(C_{1-6}烷基)；-C(=O)(C_{1-6}烷基)；-C(=O)O(C_{1-6}烷基)；-C(=O)OH、-C(=O)N(R''')(R'''')、-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；以及氧基；

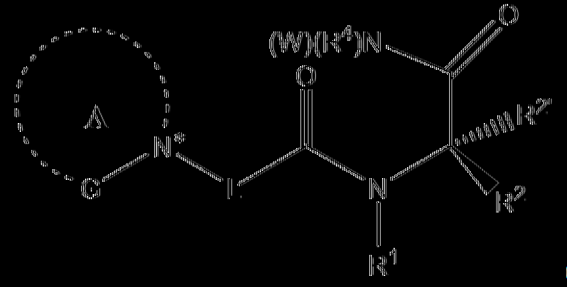
R^d在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：視情況經1個至2個獨立選擇的R^c取代的C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；-OH；-F；-Cl；-$N(R^a)(R'')$；側氧基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-OC(=O)(C_{1-6}烷基)；-C(=O)(C_{1-6}烷基)；-C(=O)O(C_{1-6}烷基)；-C(=O)OH、-C(=O)N(R''')(R'''')、-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；以及氧基；

R^e在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：-OH；-$N(R^a)(R'')$；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-OC(=O)(C_{1-6}烷基)；-C(=O)O(C_{1-6}烷基)；-C(=O)OH、-C(=O)N(R''')(R'''')、-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；以及氧基；

R''、R'''以及R''''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H及C_{1-6}烷基；和

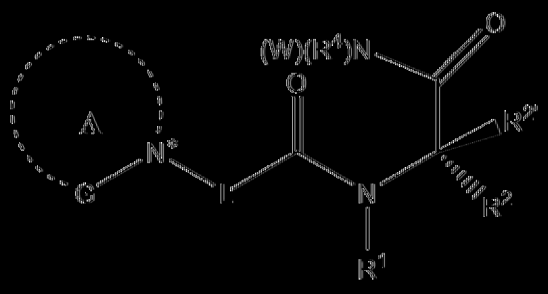
W為具有式W'-R^5的肽，其中W'為5個至60個胺基酸的序列，和R^5為視情況經1個至2個修飾基團(例如1個至2個選自醣基及PEG基團的基團)取代的C端胺基酸、胺基酸酯或胺基酸醯胺。

[0093] 在一些實施例中，化合物具有式(IIAA)：



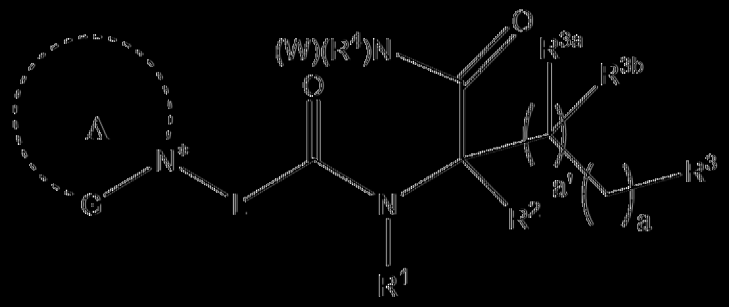
(IIAA)。

[0094] 在一些實施例中，化合物具有式(IIAA-B)：



(IIAA-B)。

[0095] 在一典實施例中，化合物具有式(IA)：



(IA)

其中：

環A為：

(i)包括3個至8個環原子(包括G及標記N*的氮原子)的飽和或不飽和單環；或

(ii)包括6個至14個環原子(包括G及標記N*的氮原子)的飽和或不飽和雙環或三環，其中：

○ G為C(O)、S(O)或SO_2；且

○ 連接G及N*的點圓線為包括1個至6個環原子的二價基團；其中：

(a)二價基團的環原子中的0個至2個為環雜原子，其各自獨立地選自由以下組成之群：N、$N(R^a)$、O、S以及SO_2；且

(b)二價基團的環原子中的1個至6個為環碳原子，其各自獨立地選自由以下組成之群：C、CH、CH_2、CR^b、$C(R^b)_2$以及CHR^b；

其中：

(1)當環A為單環時，則二價基團的1個至6個環碳原子中的每一個獨立地選自由以下組成之群：CH、CH_2、CR^b、$C(R^b)_2$以及CHR^b；且

(**2**)當**環A**為雙環或三環時，則(**A**)或(**B**)適用：

(**A**)該二價基團的兩個或三個相鄰環碳原子各自獨立地選自由C、CH以及CR^b組成之群且稠合至選自由以下組成之群的第二環：

(**a**)視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R}^c$取代的C_{6-10}芳基；

(**b**)包括5個至10個環原子的雜芳基，其中1個至4個環原子各自獨立地選自由以下組成之群：N、N($\mathbf{R}^a$)、O以及S，其中雜芳基視情況經1個至3個獨立選擇的$\mathbf{R}^c$取代；

(**c**)視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R}^d$取代的C_{3-10}環烷基；

(**d**)包括3個至10個環原子的雜環基，其中1個至3個環原子各自獨立地選自由N($\mathbf{R}^a$)、O以及S組成之群，其中雜環基視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R}^d$取代；或

(**B**)二價基團的環碳原子中的一個為C且螺稠合至選自由以下組成之群的第二環：

(**a**)視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R}^d$取代的C_{3-10}環烷基；

(**b**)包括3個至10個環原子的雜環基，其中1個至3個環原子各自獨立地選自由N($\mathbf{R}^a$)、O以及S組成之群，其中雜環基視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R}^d$取代；

L為：

(**i**)-$(CH_2)_m$-$\mathbf{X}^1$-$(CH_2)_n$-$\mathbf{X}^2$-$(CH_2)_p$-(式VIII)，其中**m**為1-6；**n**為0-2；且**p**為0-8；

(**ii**)-C(O)-$(CH_2)_n$-$\mathbf{X}^3$-$(CH_2)_p$-(式IX)，其中**n**為0-2；且**p**為0-8；

(**iii**)-$(CH_2)_q$-，其中**q**為1-10；

(**iv**)-C(O)-；或

(**v**)-$(CH_2)_m$-$\mathbf{X^1}$-$(CH_2)_p$-(式VIII)，其中**m**為1-6；且**p**為0-8；

$\mathbf{X^1}$為-C(O)-；-N(R')C(O)-；-C(O)N(R')-； 或-N(R')C(O)NR')-； 其中**R'**在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H及C_{1-4}烷基；

$\mathbf{X^2}$為：

(**i**)-O-；

(**ii**)-S-；

(**iii**)-$S(O)_t$-，其中**t**為1或2；

(**iv**)-$C(Q^1)(Q^2)$-，其中$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$中的每一者獨立地選自由H及C_{1-4}烷基組成之群；或$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$連同各自所連接的碳原子形成C_{3-10}環烷基，其視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代且視情況稠合至苯基；

(**v**)視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代的C_{6-10}伸芳基；

(**vi**)包括5個至10個環原子的伸雜芳基，其中1個至4個環原子各自獨立地選自由N、N($\mathbf{R^a}$)、O以及S組成之群；且其視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代；

(**vii**)視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代的C_{3-10}伸環烷基；

(**viii**)包括3個至10個環原子的伸雜環烷基，其中1個至3個環原子各自獨立地選自由N($\mathbf{R^a}$)、O以及S組成之群；且其視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代；

(**ix**)視情況經1個至2個$\mathbf{R^e}$取代的C_2-C_4伸烯基；或

(**x**)視情況經1個至2個$\mathbf{R^e}$取代的C_2-C_4伸炔基；

$\mathbf{X^3}$為：-O-；-S-；或-$S(O)_t$-，其中**t**為1或2；

$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的每一者獨立地選自由H及未經取代的C_{1-3}烷基組成之群；

$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH、-C(O)OR^{31}、-$CH(C(O)OH)_2$或羧酸同電子排列體(例如醯胺或四唑基)；

a為0-5；

a'為0或1；

$\mathbf{R^{3a}}$及$\mathbf{R^{3b}}$各自獨立地為H或C_{1-3}烷基；

$\mathbf{R^{31}}$為：

(**i**)視情況經1個至2個獨立選擇的$\mathbf{R^e}$取代的C_{1-6}烷基；

(**ii**)-(C_{0-3}伸烷基)-C_{3-10}環烷基，其中該環烷基視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代；

(**iii**)包括3個至10個環原子的-(C_{0-3}伸烷基)-雜環基，其中1個至3個環原子各自獨立地選自由N($\mathbf{R^a}$)、O以及S組成之群，其中雜環基視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代；

(**iv**)-(C_{0-3}伸烷基)-C_{6-10}芳基，其中芳基視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代；或

(**v**)包括5個至10個環原子的-(C_{0-3}伸烷基)-雜芳基，其中1個至4個環原子各自獨立地選自由N、N($\mathbf{R^a}$)、O以及S組成之群，其中雜芳基視情況經1個至3個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代；

$\mathbf{R^a}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；C_{1-4}烷基；C_{3-6}環烷基；-C(=O)(C_{1-6}烷基)；-C(=O)O(C_{1-6}烷基)；以及-$S(O)_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；

$\mathbf{R^b}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^{31}}$；C_{1-4}鹵烷基；-OH；側氧基；-F；-N(R^a)(R'')；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-C(=O)(C_{1-4}烷 基)；-C(=O)O(C_{1-6}烷 基)；-C(=O)OH、-C(=O)N(R''')(R'''')、-$S(O)_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；以及氰基；

R^c在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：視情況經1個至2個獨立選擇的R^c取代的C_{1-6}烷基；C_{3-6}環烷基；C_{1-4}鹵烷基；-OH；-鹵基；-NO_2；N_3；-$N(R^a)(R'')$；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}矽代烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-OC(=O)(C_{1-6}烷基)；-C(=O)(C_{1-6}烷基)；-C(=O)O(C_{1-6}烷基)；-C(=O)OH、-C(=O)N(R''')(R'''')、-$S(O)_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；以及氧基；

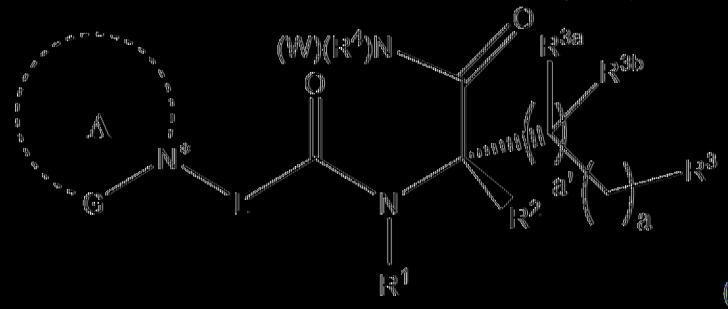
R^d在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：視情況經1個至2個獨立選擇的R^c取代的C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；-OH；-F；Cl；-$N(R^a)(R'')$；側氧基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-OC(=O)(C_{1-6}烷基)；-C(=O)(C_{1-6}烷基)；-C(=O)O(C_{1-6}烷基)；-C(=O)OH、-C(=O)N(R''')(R'''')、-$S(O)_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；以及氧基；

R^c在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：-OH；-$N(R^a)(R'')$；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-OC(=O)(C_{1-6}烷基)；-C(=O)O(C_{1-6}烷基)；-C(=O)OH、-C(=O)N(R''')(R'''')、-$S(O)_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；以及氧基；

R''、R'''以及R''''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H及C_{1-6}烷基；H

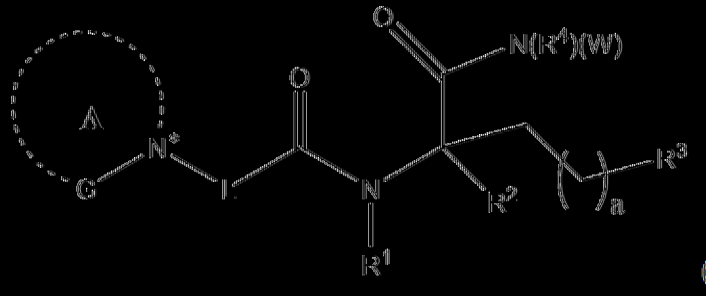
W為具有式W'-R^5的肽，其中W'為5個至60個胺基酸的序列，且R^5為視情況經1個至2個修飾基團(例如1個至2個選自醣基及PEG基團的基團)取代的C端胺基酸、胺基酸酯或胺基酸醯胺。

[0096] 在一些實施例中，化合物具有式(IIA)：



(IIA)。

[0097] 在一典實施例中，化合物具有式(I)：



(I)

其中：

環A為：

(i)包括3個至8個環原子(包括G及標記N*的氮原子)的飽和或不飽和單環；或

(ii)包括6個至14個環原子(包括G及標記N*的氮原子)的飽和或不飽和雙環或三環，其中：

○ G為C(O)、S(O)或SO_2；且

○ 連接G及N*的點圓線為包括1個至6個環原子的二價基團；其中：

(a)二價基團的環原子中的0個至2個為環雜原子，其各自獨立地選自由以下組成之群：N、$N(R^a)$、O、S以及SO_2；且

(b)二價基團的環原子中的1個至6個為環碳原子，其各自獨立地選自由以下組成之群：C、CH、CH_2、CR^b、$C(R^b)_2$以及CHR^b；

其中：

(1)當環A為單環時，則二價基團的1個至6個環碳原子中的每一個獨立地選自由以下組成之群：CH、CH_2、CR^b、$C(R^b)_2$以及CHR^b；且

(2)當環A為雙環或三環時，則(A)或(B)適用：

(A)該二價基團的兩個或三個相鄰環碳原子各自獨立地選自由C、CH以及CR^b組成之群且稠合至選自由以下組成之群的第二環：

(a)視情況經1個至5個獨立選擇的R^c取代的C_{6-10}芳基；

(**b**)包括5個至10個環原子的雜芳基，其中1個至4個環原子各自獨立地選自由以下組成之群：N、N(**R**^{a})、O以及S，其中雜芳基視情況經1個至3個獨立選擇的**R**^{c}取代；

(**c**)視情況經1個至4個獨立選擇的**R**^{d}取代的C_{3-10}環烷基；

(**d**)包括3個至10個環原子的雜環基，其中1個至3個環原子各自獨立地選自由N(**R**^{a})、O以及S組成之群，其中雜環基視情況經1個至4個獨立選擇的**R**^{d}取代；或

(**B**)二價基團的環碳原子中的一個為C且螺稠合至選自由以下組成之群的第二環：

(**a**)視情況經1個至4個獨立選擇的**R**^{d}取代的C_{3-10}環烷基；

(**b**)包括3個至10個環原子的雜環基，其中1個至3個環原子各自獨立地選自由N(**R**^{a})、O以及S組成之群，其中雜環基視情況經1個至4個獨立選擇的**R**^{d}取代；

L為：

(**i**)-$(CH_2)_m$-**X**^{1}-$(CH_2)_n$-**X**^{2}-$(CH_2)_p$-(式VIII)，其中**m**為1-6；**n**為0-2；且**p**為0-8；

(**ii**)-C(O)-$(CH_2)_n$-**X**^{3}-$(CH_2)_p$-(式IX)，其中**n**為0-2；且**p**為0-8；

(**iii**)-$(CH_2)_q$-，其中**q**為1-10；

(**iv**)-C(O)-；或

(**v**)-$(CH_2)_m$-**X**^{1}-$(CH_2)_p$-(式VIII)，其中**m**為1-6；且**p**為0-8；

X^{1}為-C(O)-；-N(R')C(O)-；-C(O)N(R')-； 或-N(R')C(O)NR')-； 其中**R'**在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H及C_{1-4}烷基；

X^{2}為：

(**i**)-O-；

(**ii**)-S-；

(**iii**)-$S(O)_t$-，其中**t**為1或2；

(**iv**)-$C(Q^1)(Q^2)$-，其中$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$中的每一者獨立地選自由H及C_{1-4}烷基組成之群；或$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$連同各自所連接的碳原子形成C_{3-10}環烷基，其視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代且視情況稠合至苯基；

(**v**)視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代的C_{6-10}伸芳基；

(**vi**)包括5個至10個環原子的伸雜芳基，其中1個至4個環原子各自獨立地選自由N、N($\mathbf{R^a}$)、O以及S組成之群；且其視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代；

(**vii**)視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代的C_{3-10}伸環烷基；

(**viii**)包括3個至10個環原子的伸雜環烷基，其中1個至3個環原子各自獨立地選自由N($\mathbf{R^a}$)、O以及S組成之群；且其視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代；

(**ix**)視情況經1個至2個$\mathbf{R^e}$取代的C_2-C_4伸烯基；或

(**x**)視情況經1個至2個$\mathbf{R^e}$取代的C_2-C_4伸炔基；

$\mathbf{X^3}$為：-O-；-S-；或-$S(O)_t$-，其中**t**為1或2；

$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的每一者獨立地選自由H及未經取代的C_{1-3}烷基組成之群；

$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH、-$C(O)OR^{31}$或羧酸同電子排列體；其中$\mathbf{R^{31}}$為：

(**i**)視情況經1個至2個獨立選擇的$\mathbf{R^e}$取代的C_{1-6}烷基；

(**ii**)-(C_{0-3}伸烷基)-C_{3-10}環烷基，其中該環烷基視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代；

(**iii**)包括3個至10個環原子的-(C_{0-3}伸烷基)-雜環基，其中1個至3個環原子各自獨立地選自由N(**R^a**)、O以及S組成之群，其中雜環基視情況經1個至4個獨立選擇的**R^d**取代；

(**iv**)-(C_{0-3}伸烷基)-C_{6-10}芳基，其中該芳基視情況經1個至5個獨立選擇的**R^c**取代；或

(**v**)包括5個至10個環原子的-(C_{0-3}伸烷基)-雜芳基，其中1個至4個環原子各自獨立地選自由N、N(**R^a**)、O以及S組成之群，其中雜芳基視情況經1個至3個獨立選擇的**R^c**取代；

a為0-5；

R^a在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；C_{1-4}烷基；C_{3-6}環烷基；-C(=O)(C_{1-6}烷基)；-C(=O)O(C_{1-6}烷基)；以及-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；

R^b在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：**R^{31}**；C_{1-4}鹵烷基；-OH；側氧基；-F；-N(R^a)(R'')；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-C(=O)(C_{1-4}烷 基)；-C(=O)O(C_{1-6}烷 基)；-C(=O)OH、-C(=O)N(R''')(R'''')、-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；以及氰基；

R^c在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：視情況經1個至2個獨立選擇的**R^e**取代的C_{1-6}烷基；C_{3-6}環烷基；C_{1-4}鹵烷基；-OH；-鹵基；-NO_2；N_3；-N(R^a)(R'')；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}硫代烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-OC(=O)(C_{1-6}烷 基)；-C(=O)(C_{1-6}烷 基)；-C(=O)O(C_{1-6}烷 基)；-C(=O)OH、-C(=O)N(R''')(R'''')、-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；以及氰基；

R^d在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：視情況經1個至2個獨立選擇的**R^e**取代的C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；-OH；-F；Cl；-N(R^a)(R'')；側氧基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-OC(=O)(C_{1-6}烷基)；-C(=O)(C_{1-6}烷

基)；-C(=O)O(C_{1-6}烷基)；-C(=O)OH、-C(=O)N(R''')(R'''')、-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；以及氰基；

R^{e}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：-OH；- -N(R^{a})(R'')；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-OC(=O)(C_{1-6}烷基)；-C(=O)O(C_{1-6}烷基)；-C(=O)OH、-C(=O)N(R''')(R'''')、-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；以及氰基；

R''、**R**'''以及**R**''''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H及C_{1-6}烷基；且

W為具有式W'-R^{5}的肽，其中**W'**為5個至60個胺基酸的序列，且**R**^{5}為視情況經1個至2個修飾基團(例如1個至2個選自醯基及PEG基團的基團)取代的C端胺基酸、胺基酸酯或胺基酸醯胺。

【0098】在一些實施例中，本文所述(例如如以下部分中所描述)的化合物供應中的一或多者適用。

【0099】

化合物供應

在一些實施例中，化合物不為CAS RN 1401463-49-7；及/或CAS RN 1116465-43-0；及/或CAS RN 1614237-35-2，及/或CAS RN 1614237-36-3；及/或CAS RN 1353718-57-6；及/或CAS登記號1083307-90-7，其中所登記化學結構中的每一者以引用的方式併入本文中。

【0100】在一些實施例中，化合物不為Nacheva等人, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2012**, 10 (38), 7840-7846，Chopra等人, *Bioconjugate Chemistry*, **2009**, 20 (2), 231-240以及PCT申請公開案第WO 2013/148579號中所揭示的化合物中的任一者，所述參考文獻各自以引用的方式併入。

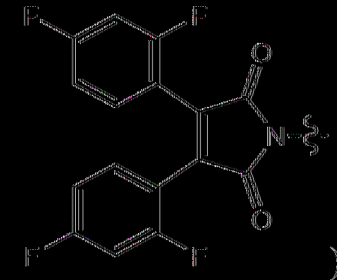
[0101] 在一些實施例中，環A不為未經取代的順丁烯二醯亞胺-1-基，亦即：

。

[0102] 在某些實施例中，當L為-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_5$-C(O)NH-CH_2-或-$(CH_2)_2$-C(O)NH-$(CH_2)_6$-時，則環A不為未經取代的順丁烯二醯亞胺-1-基。

[0103] 在某些實施例中，當L為-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_5$-C(O)NH-CH_2-或-$(CH_2)_2$-C(O)NH-$(CH_2)_6$-，且a為1時，則環A不為未經取代的順丁烯二醯亞胺-1-基。

[0104] 在一些實施例中，環A不為經取代的順丁烯二醯亞胺-1-基(例如不為3,4-雙(2,4-二氟苯基)-順丁烯二醯亞胺-1-基，亦即：

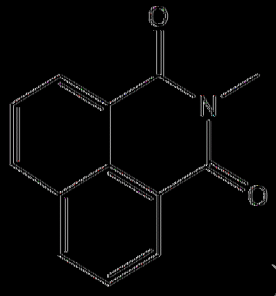


)。

[0105] 在某些實施例中，當L為-$(CH_2)_3$-時，則環A不為經取代的順丁烯二醯亞胺-1-基(例如不為3,4-雙(2,4-二氟苯基)-順丁烯二醯亞胺-1-基)。

[0106] 在某些實施例中，當L為-$(CH_2)_3$-，且A為1時，則環A不為經取代的順丁烯二醯亞胺-1-基(例如不為3,4-雙(2,4-二氟苯基)-順丁烯二醯亞胺-1-基)。

[0107] 在一些實施例中，環A不為視情況經取代的N-[2-(1,3-二側氧基-1H-苯并[de]異喹啉-2(3H)-基(例如不為未經取代的N-[2-(1,3-二側氧基-1H-苯并[de]異喹啉-2(3H)-基，亦即：



)。

[0108] 在某些實施例中，當L為-$(CH_2)_3$-時，則環A不為視情況經取代的N-[2-(1,3-二側氧基-1H-苯并[de]異喹啉-2(3H)-基(例如不為未經取代的N-[2-(1,3-二側氧基-1H-苯并[de]異喹啉-2(3H)-基)。

[0109] 在某些實施例中，當L為-$(CH_2)_3$-，且a為0時，則環A不為視情況經取代的N-[2-(1,3-二側氧基-1H-苯并[de]異喹啉-2(3H)-基(例如未經取代的N-[2-(1,3-二側氧基-1H-苯并[de]異喹啉-2(3H)-基)。

[0110] 在一些實施例中，環A不為：

(i)未經取代的順丁烯二醯亞胺-1-基；及

(ii)經取代的順丁烯二醯亞胺-1-基(例如不為3,4-雙(2,4-二氟苯基)-順丁烯二醯亞胺-1-基)。

[0111] 在一些實施例中，環A不為：

(i)未經取代的順丁烯二醯亞胺-1-基；

(ii)經取代的順丁烯二醯亞胺-1-基(例如不為3,4-雙(2,4-二氟苯基)-順丁烯二醯亞胺-1-基)，以及

(iii)視情況經取代的N-[2-(1,3-二側氧基-1H-苯并[de]異喹啉-2(3H)-基(例如不為未經取代的N-[2-(1,3-二側氧基-1H-苯并[de]異喹啉-2(3H)-基)。

【0112】 在一些實施例中：

(i)當**L**為-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_5$-C(O)NH-CH_2-或-$(CH_2)_2$-C(O)NH-$(CH_2)_6$-時，則**環A**不為未經取代的順丁烯二醯亞胺-1-基；且

(ii)當**L**為-$(CH_2)_3$-時，則**環A**不為經取代的順丁烯二醯亞胺-1-基(例如不為3,4-雙(2,4-二氟苯基)-順丁烯二醯亞胺-1-基)。

【0113】 在一些實施例中：

(i)當**L**為-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_5$-C(O)NH-CH_2-或-$(CH_2)_2$-C(O)NH-$(CH_2)_6$-，且**a**為1時，則**環A**不為未經取代的順丁烯二醯亞胺-1-基；且

(ii)當**L**為-$(CH_2)_3$-，且**a**為1時，則**環A**不為經取代的順丁烯二醯亞胺-1-基(例如不為3,4-雙(2,4-二氟苯基)-順丁烯二醯亞胺-1-基)。

【0114】 在一些實施例中：

(i)當**L**為-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_5$-C(O)NH-CH_2-或-$(CH_2)_2$-C(O)NH-$(CH_2)_6$-時，則**環A**不為未經取代的順丁烯二醯亞胺-1-基；

(ii)當**L**為-$(CH_2)_3$-時，則**環A**不為經取代的順丁烯二醯亞胺-1-基(例如不為3,4-雙(2,4-二氟苯基)-順丁烯二醯亞胺-1-基)；且

(iii)當**L**為-$(CH_2)_3$-時，則**環A**不為視情況經取代的N-[2-(1,3-二側氧基-1H-苯并[de]異喹啉-2(3H)-基(例如不為未經取代的N-[2-(1,3-二側氧基-1H-苯并[de]異喹啉-2(3H)-基)。

【0115】 在一些實施例中：

(i)當**L**為-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_5$-C(O)NH-CH_2-或-$(CH_2)_2$-C(O)NH-$(CH_2)_6$-，且**a**為1時，則**環A**不為未經取代的順丁烯二醯亞胺-1-基；

(ii)當**L**為-$(CH_2)_3$-，且**a**為1時，則**環A**不為經取代的順丁烯二醯亞胺-1-基(例如不為3,4-雙(2,4-二氟苯基)-順丁烯二醯亞胺-1-基)；且

(iii)當**L**為-$(CH_2)_3$-，且**a**為0時，則**環A**不為視情況經取代的N-[2-(1,3-二側氧基-1H-苯并[de]異喹啉-2(3H)-基(例如未經取代的N-[2-(1,3-二側氧基-1H-苯并[de]異喹啉-2(3H)-基。

【0116】在一些實施例中，W'中的前三個胺基酸必須為甘胺酸-蘇胺酸-苯丙胺酸(GTF)。

【0117】在一些實施例中，W'必須包括11個或更多個胺基酸(例如12個或更多個、13個或更多個、14個或更多個、15個或更多個、16個或更多個、17個或更多個、18個或更多個、19個或更多個、20個或更多個、25個或更多個、30個或更多個胺基酸)。

【0118】在一些實施例中，W'中的前三個胺基酸必須為甘胺酸-蘇胺酸-苯丙胺酸(GTF)；且W'必須包括11個或更多個胺基酸(例如12個或更多個、13個或更多個、14個或更多個、15個或更多個、16個或更多個、17個或更多個、18個或更多個、19個或更多個、20個或更多個、25個或更多個、30個或更多個胺基酸)。

【0119】在某些此等實施例中，以下中的一或多者適用。**環A**為未經取代的順丁烯二醯亞胺-1-基，且L為-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_5$-C(O)NH-CH_2-或-$(CH_2)_2$-C(O)NH-$(CH_2)_6$-(視情況，**a**為1)。**環A**為經取代的順丁烯二醯亞胺-1-基(例如3,4-雙(2,4-二氟苯基)-順丁烯二醯亞胺-1-基)，且L為-$(CH_2)_3$-(視情況，**a**為1)。**環A**為視情況經取代的N-[2-(1,3-二側氧基-1H-苯并[de]異喹啉-2(3H)-基(例如未經取代的N-[2-(1,3-二側氧基-1H-苯并[de]異喹啉-2(3H)-基)(視情況，**a**為0)。

【0120】在某些實施例中，當L為$(CH_2)_q$時，q不為3。在某些實施例中，當環A經2個R^b基團取代時，R^b基團不均為*鄰,對*-(二氟)苯基，或環

A經2個*鄰,對*-(二氟)苯基取代，序列W'中的第一胺基酸不為纈胺酸，或當環A經2個*鄰,對*-(二氟)苯基取代時，L不為$(CH_2)_3$；或當L為$(CH_2)_3$時，序列W'中的第一胺基酸不為纈胺酸。

【0121】在某些實施例中，當L為-$(CH_2)_m$-$\mathbf{X^1}$-$(CH_2)_n$-$\mathbf{X^2}$-$(CH_2)_p$-時，m為5，$\mathbf{X^1}$為-C(O)NH-，n及p各為0，且$\mathbf{X^2}$為CQ^1Q^2，Q^1及Q^2中的至少一者不為H。在某些實施例中，當L為-$(CH_2)_m$-$\mathbf{X^1}$-$(CH_2)_n$-$\mathbf{X^2}$-$(CH_2)_p$-時，m為5，$\mathbf{X^1}$為-C(O)NH-，n及p各為0，且$\mathbf{X^2}$為CH_2，環A不為-N-順丁烯二醯亞胺。或在某些實施例中，當L為-$(CH_2)_m$-$\mathbf{X^1}$-$(CH_2)_n$-$\mathbf{X^2}$-$(CH_2)_p$-時，m為5，$\mathbf{X^1}$為-C(O)NH-，n及p各為0，$\mathbf{X^2}$為CH_2，且環A為-N-順丁烯二醯亞胺，序列W'中的第一胺基酸不為甘胺酸。

【0122】在某些實施例中，當L為-$(CH_2)_m$-$\mathbf{X^1}$-$(CH_2)_n$-$\mathbf{X^2}$-$(CH_2)_p$-時，m為2，$\mathbf{X^1}$為-C(O)NH-，n及p的總和為5，且$\mathbf{X^2}$為CQ^1Q^2，Q^1及Q^2中的至少一者不為H。在某些實施例中，當L為-$(CH_2)_m$-$\mathbf{X^1}$-$(CH_2)_n$-$\mathbf{X^2}$-$(CH_2)_p$-時，m為2，$\mathbf{X^1}$為-C(O)NH-，n及p的總和為5，且$\mathbf{X^2}$為CH_2，環A不為-N-順丁烯二醯亞胺。在某些實施例中，當L為-$(CH_2)_m$-$\mathbf{X^1}$-$(CH_2)_n$-$\mathbf{X^2}$-$(CH_2)_p$-時，m為2，$\mathbf{X^1}$為-C(O)NH-，n及p的總和為5，$\mathbf{X^2}$為CH_2，且環A為-N-順丁烯二醯亞胺，序列W'中的第一胺基酸不為丙胺酸。

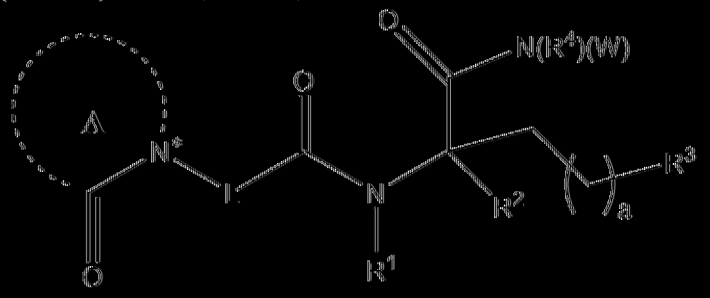
【0123】在某些實施例中，當L為$(CH_2)_q$時，q不為2；或當L為$(CH_2)_2$時，環A不為-N-順丁烯二醯亞胺；或當L為$(CH_2)_2$且環A為-N-順丁烯二醯亞胺時，序列W'中的第一胺基酸不為丙胺酸。

【0124】

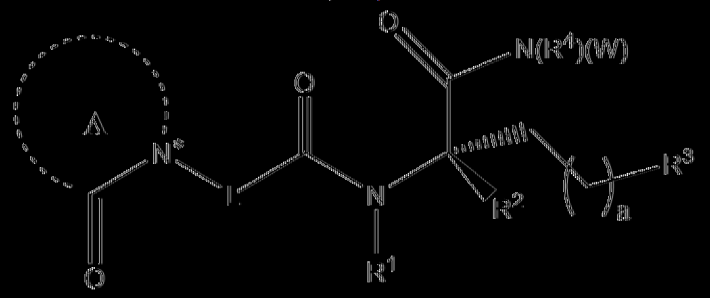
環A

在一些實施例中，**G**為C(O)。作為非限制性實例，此類化合物可包

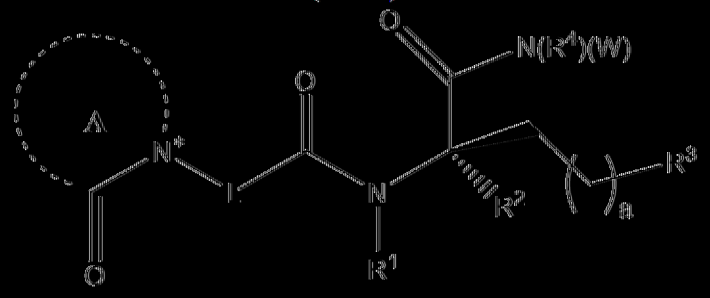
括具有式(I-A)、式(I-AA)或式(I-AB)的復等：



(I-A)

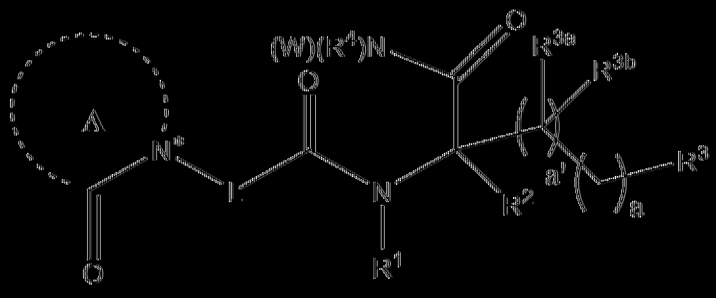


(I-AA)

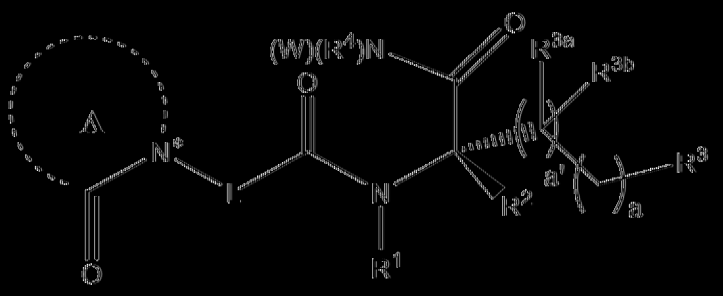


(I-AB)

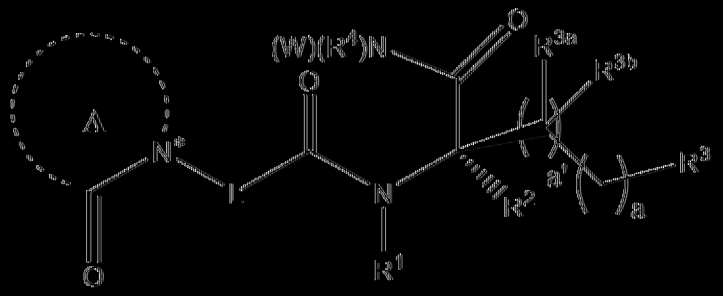
[0125] 其他非限制性實例包括具有式(IA-A)、式(IA-AA)或式(IA-AB)的化合物：



(IA-A)

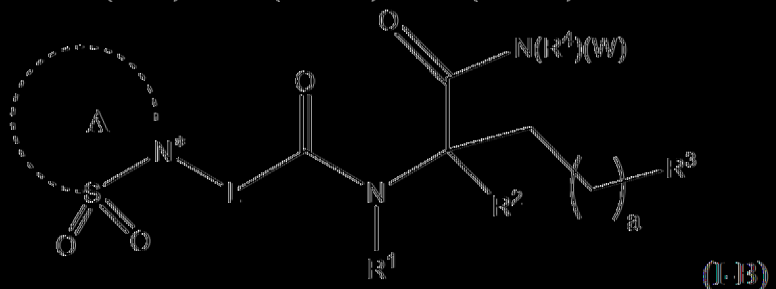


(IA-AA)

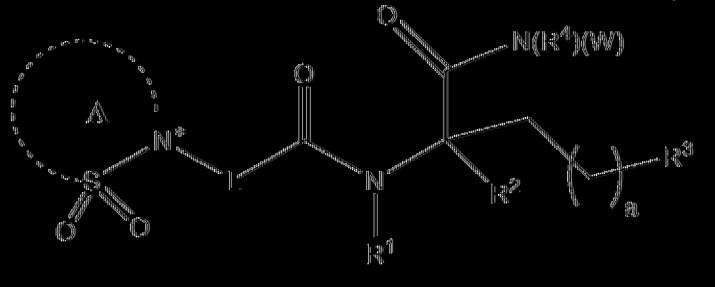


(IA-AB)

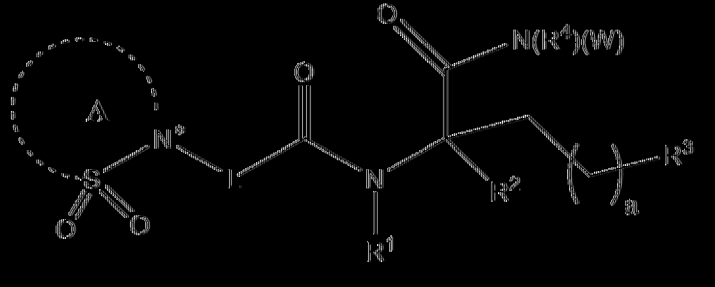
[0126] 在一些實施例中，G為S(O)或SO_2。作為非限制性實例，此類化合物可包括具有式(I-B)、式(I-BA)或式(I-BB)的彼等：



(I-B)



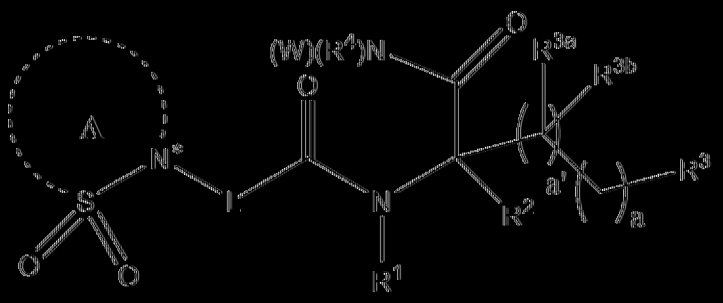
(I-BA)



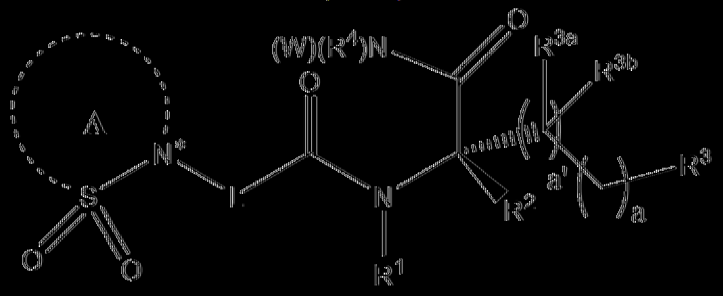
(I-BB)

[0127] 其他非限制性實例包括具有式(IA-B)、式(IA-BA)或式(IA-

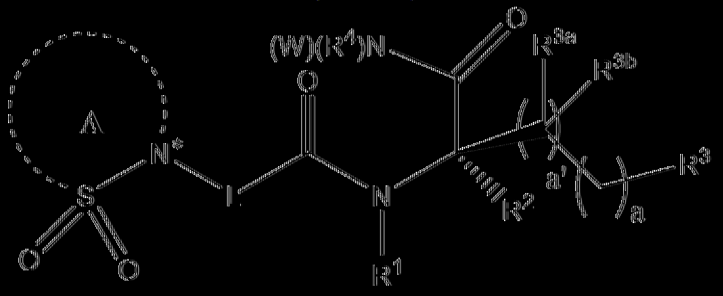
BB)的化合物：



(IA-B)



(IA-BA)



(IA-BB)

〔0128〕 在一些實施例中，環A為飽和或不飽和單環，其包括3個至8個(例如4個至8個、4個至7個、5個至6個)環原子。

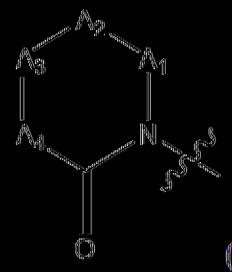
〔0129〕 在某些此等實施例中，環A為飽和的。在其他實施例中，環A為不飽和的。在某些此等實施例中，環A包括4個至7個環原子或5個至6個環原子。

〔0130〕 在某些實施例中，環A為包括3個至8個(例如4個至8個、4個至7個、5個至6個)環原子的飽和單環。

〔0131〕 在某些實施例中，環A為包括5個至7個環原子的飽和單環。

〔0132〕在某些實施例中，環A為包括5個至6個環原子的飽和單環。

〔0133〕在某些實施例中，環A具有下式(III)：



(III)

其中：

A_1為一鍵、A^{1A}、A^{1B}、C(O)、CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$；

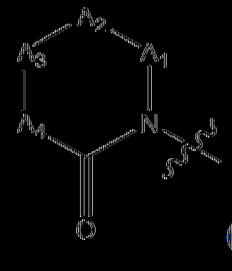
A^{1A}及A^{1B}中的每一者獨立地為C(O)、CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$；

A_2為C(O)、CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$；

A_3為C(O)、CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$；O；S；SO_2或$N(R^a)$；

A_4為C(O)、CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$；O；S；或$N(R^a)$；其條件為A_3及A_4不可均為O；S；或$N(R^a)$；或其組合。

〔0134〕在某些實施例中，環A具有式(III)：



(III)

其中：

A_1為一鍵、C(O)、CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$；

A_2為C(O)、CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$；

A_3為C(O)、CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$；O；S；SO_2；或$N(R^a)$；且

A_4為CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$；O；S；或$N(R^a)$；其條件為A_3及A_4不可均為O；S；或$N(R^a)$；或其組合。

【0135】在式(III)的某些實施例中，$\mathbf{A_1}$不為一鍵(亦即，$\mathbf{A_1}$為C(O)、CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$)，且環A包括6個環原子(亦即，環A為6員環)。

【0136】在某些式(III)、6員環實施例中，$\mathbf{A_1}$為CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$。舉例而言，$\mathbf{A_1}$可為CH_2。在其他實施例中，$\mathbf{A_1}$為C(O)。

【0137】在某些式(III)、6員環實施例中，$\mathbf{A_2}$為CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$。舉例而言，$\mathbf{A_2}$可為CH_2。

【0138】在某些式(III)、6員環實施例中，$\mathbf{A_3}$為CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$。舉例而言，$\mathbf{A_3}$可為CH_2。在其他實施例中，$\mathbf{A_3}$為O；S；SO_2；或$N(\mathbf{R}^a)$。

【0139】在某些式(III)、6員環實施例中，$\mathbf{A_4}$為CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$。舉例而言，$\mathbf{A_4}$可為CH_2。在其他實施例中，$\mathbf{A_4}$為O；S；或$N(\mathbf{R}^a)$。

【0140】在某些式(III)、6員環實施例中，$\mathbf{A_2}$、$\mathbf{A_3}$以及$\mathbf{A_4}$各自獨立地選自由CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$組成之群。

【0141】在某些實施例中，$\mathbf{A_2}$、$\mathbf{A_3}$以及$\mathbf{A_4}$中的一或兩者(例如一者)獨立地選自由CHR^b及$C(R^b)_2$組成之群，且另外的一者或多者為CH_2。

【0142】在某些式(III)、6員環實施例中，$\mathbf{A_2}$、$\mathbf{A_3}$以及$\mathbf{A_4}$各為CH_2。

【0143】在某些式(III)、6員環實施例中，$\mathbf{A_2}$及$\mathbf{A_4}$各自獨立地選自由CH_2、CHR^b及$C(R^b)_2$組成之群；且$\mathbf{A_3}$為O；S；SO_2；或$N(\mathbf{R}^a)$。在某些此等實施例中，$\mathbf{A_2}$及$\mathbf{A_4}$中的一或兩者(例如一者)獨立地選自由CHR^b及$C(R^b)_2$組成之群，且另一者(適用時)為CH_2。在其他實施例中，$\mathbf{A_2}$及$\mathbf{A_4}$皆為CH_2。在某些此等實施例中，$\mathbf{A_3}$為$N(\mathbf{R}^a)$(例如$\mathbf{A_3}$可為NH)。在其他實施

例中，A_3為O。在其他實施例中，A_3為SO_2。

【0144】在某些式(III)、6員環實施例中，A_2及A_3各自獨立地選自由CH_2、CHR^b及$C(R^b)_2$組成之群；且A_4為O；S；或$N(R^a)$。在某些此等實施例中，A_2及A_3中的一或兩者(例如一者)獨立地選自由CHR^b及$C(R^b)_2$組成之群，且另一者(適用時)為CH_2。在其他實施例中，A_2及A_3皆為CH_2。在某些此等實施例中，A_4為$N(R^a)$(例如A_4可為NH)。在其他實施例中，A_4為O。

【0145】在某些式(III)、6員環實施例中，A_1、A_2、A_3以及A_4各自獨立地選自由CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$組成之群。

【0146】在某些式(III)、6員環實施例中，A_1、A_2、A_3以及A_4中的一或兩者(例如一者)獨立地選自由CHR^b及$C(R^b)_2$組成之群，且其他者為CH_2。

【0147】在某些式(III)、6員環實施例中，A_1、A_2、A_3以及A_4各為CH_2。

【0148】在某些式(III)、6員環實施例中，A_1、A_2以及A_4各自獨立地選自由CH_2、CHR^b以及$C(R^b)_2$組成之群；且A_3為O；S；SO_2；或$N(R^a)$。在某些此等實施例中，A_2及A_4中的一或兩者(例如一者)獨立地選自由CHR^b及$C(R^b)_2$組成之群，且另一者(適用時)為CH_2。在其他實施例中，A_2及A_3皆為CH_2。在某些此等實施例中，A_1為CH_2。在某些此等實施例中，A_3為$N(R^a)$(例如A_3可為NH)。在其他實施例中，A_3為O。在其他實施例中，A_3為SO_2。

【0149】在某些式(III)、6員環實施例中，A_1、A_2以及A_3各自獨立地選自由CH_2、CHR^b以及$C(R^b)_2$組成之群；且A_4為O；S；或$N(R^a)$。在

某些此等實施例中，A_2及A_4中的一或兩者(例如一者)獨立地選自由CHR^b及$C(R^b)_2$組成之群，且另一者(適用時)為CH_2。在其他實施例中，A_2及A_3皆為CH_2。在某些此等實施例中，A_1為CH_2。在某些此等實施例中，A_4為$N(R^a)$(例如A_4可為NH)。在其他實施例中，A_4為O。

【0150】 在某些式(III)、6員環實施例中，A_1為C(O)；且A_2、A_3以及A_4各自獨立地選自由CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$組成之群。在某些此等實施例中，A_2、A_3以及A_4中的一或兩者(例如一者)獨立地選自由CHR^b及$C(R^b)_2$組成之群，且其他者為CH_2。

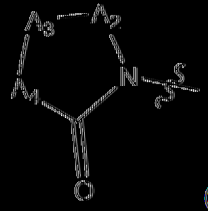
【0151】 在某些式(III)、6員環實施例中，A_1為C(O)；且A_2、A_3以及A_4各自為CH_2。

【0152】 在某些式(III)、6員環實施例中，A_1為C(O)；A_2及A_4各自獨立地選自由CH_2、CHR^b以及$C(R^b)_2$組成之群；且A_3為O；S；SO_2；或$N(R^a)$。在某些此等實施例中，A_2及A_4中的一或兩者(例如一者)獨立地選自由CHR^b及$C(R^b)_2$組成之群，且另一者(適用時)為CH_2。在其他實施例中，A_2及A_4皆為CH_2。在某些此等實施例中，A_3為$N(R^a)$(例如A_3可為NH)。在其他實施例中，A_3為O。在其他實施例中，A_3為SO_2。

【0153】 在某些式(III)、6員環實施例中，A_1為C(O)；A_2及A_3各自獨立地選自由CH_2、CHR^b以及$C(R^b)_2$組成之群；且A_4為O；S；或$N(R^a)$。在某些此等實施例中，A_2及A_3中的一或兩者(例如一者)獨立地選自由CHR^b及$C(R^b)_2$組成之群，且另一者(適用時)為CH_2。在其他實施例中，A_2及A_3皆為CH_2。在某些此等實施例中，A_4為$N(R^a)$(例如A_4可為NH)。在其他實施例中，A_4為O。

【0154】 在式(III)的某些實施例中，A_1為一鍵，且環A包括5個環原

子(即，環A為5員環)，且環A具有式(III-A)：



(III-A)。

[0155] 在某些式(III-A)實施例中，A_2為C(=O)。在其他實施例中，A_2為CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$；舉例而言，A_2可為CH_2。

[0156] 在某些式(III-A)實施例中，A_3為O；S；或$N(R^a)$。舉例而言，A_3可為S。作為另一實例，A_3可為$N(R^a)$(例如A_3可為NH)。

[0157] 在某些式(III-A)實施例中，A_1為CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$。舉例而言，A_1可為CHR^b或$C(R^b)_2$。作為另一實例，A_1可為CH_2。

[0158] 在某些式(III-A)實施例中，A_2為C(=O)；A_3為O；S；或$N(R^a)$；且A_1為CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$。在某些此等實施例中，A_3為S。在其他實施例中，A_3為$N(R^a)$(例如A_3為NH)。在某些此等實施例中，A_1為CH_2。在其他實施例中，A_1為CHR^b或$C(R^b)_2$。

[0159] 在某些式(III-A)實施例中，A_2為C(=O)；且A_3及A_1各自獨立地選自CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$。在某些此等實施例中，A_3及A_1各自為CH_2。在其他實施例中，A_3及A_1中的一者為CH_2，且A_3及A_1中的另一者為CHR^b或$C(R^b)_2$。在其他實施例中，A_3及A_1各自獨立地選自CHR^b或$C(R^b)_2$。

[0160] 在某些式(III-A)實施例中，A_2為CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$，例如A_2可為CH_2；且A_3及A_1各自獨立地選自CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$(例如A_3及A_1各自為CH_2)。

[0161] 在某些式(III)實施例中，A^1為A^{1A}-A^{1B}。

[0162] 在某些前述式(III)實施例中，A^{1A}及A^{1B}各自獨立地為

CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$。作為非限制性實例，$\mathbf{A^{1A}}$及$\mathbf{A^{1B}}$可各自獨立地為CH_2。

【0163】在某些式(III)實施例中(當$\mathbf{A^1}$為$\mathbf{A^{1A}}$-$\mathbf{A^{1B}}$時)，$\mathbf{A^2}$為CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$。作為非限制性實例，$\mathbf{A^2}$可為CH_2。

【0164】在某些式(III)實施例中(當$\mathbf{A^1}$為$\mathbf{A^{1A}}$-$\mathbf{A^{1B}}$時)，$\mathbf{A^3}$為CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$。作為非限制性實例，$\mathbf{A^3}$可為CH_2。

【0165】在某些式(III)實施例中(當$\mathbf{A^1}$為$\mathbf{A^{1A}}$-$\mathbf{A^{1B}}$時)，$\mathbf{A^4}$為CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$。作為非限制性實例，$\mathbf{A^4}$為CH_2。

【0166】在某些前述式(III)及式(III-A)實施例中，$\mathbf{R^b}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：

(**i**)視情況經1個至2個獨立選擇的$\mathbf{R^e}$取代的C_{1-6}烷基；

(**ii**)-(C_{0-3}伸烷基)-C_{6-10}芳基，其中芳基視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代；

(**iii**)包括5個至10個環原子的-(C_{0-3}伸烷基)-雜芳基，其中1個至4個環原子各自獨立地選自由N、N($\mathbf{R^a}$)、O以及S組成之群，其中雜芳基視情況經1個至3個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代；

(**iv**)-OH；

(**v**)-$N(R^a)(R'')$；

(**vi**)C_{1-4}烷氧基；及

(**vii**)C_{1-4}鹵烷氧基；以及

(**viii**)-F。

【0167】在某些式(III)及式(III-A)實施例中，$\mathbf{R^b}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：

(**i**)C_{1-6}烷基；

(**iv**)-OH；

(**v**)-N(R^a)(R")；

(**vi**)C_{1-4}烷氧基；

(**vii**)C_{1-4}鹵烷氧基；以及

(**viii**)-F。

【0168】 在某些前述式(III)實施例中，$\mathbf{R^b}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：視情況經1個至2個獨立選擇的$\mathbf{R^e}$取代的C_{1-6}烷基；視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代的苯基；-OH；-F；-N(R^a)(R")；以及C_{1-4}烷氧基。

【0169】 具有式(III)或式(III-A)的環A部分的非限制性實例以表格形式描述於下表1中。

【0170】

表1.

實例	A_1	A_2	A_3	A_4
III-1	鍵	C(O)	S	CH2
III-2	CH2	CH2	CH2	CH2
III-3	鍵	C(O)	NH	CH2
III-4	CH2	CH2	S	CH2
III-5	CH2	CH2	SO2	CH2
III-6	CH2-CH2	CH2	CH2	CH2
III-7	CH2	CH2	CH2	C(O)
III-8	CH2	CH2	O	CH2

【0171】 在一些實施例中，環A為包括4個至8個(例如4個至7個、5個至6個)環原子的不飽和單環。

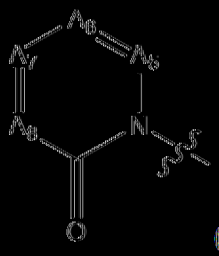
【0172】 在某些實施例中，環A為包括4個至7個環原子的不飽和單環。

〔0173〕 在某些實施例中，環A為包括5個至6個環原子的不飽和單環。

〔0174〕 在某些實施例中，環A為包括6個環原子的不飽和單環。

〔0175〕 在某些實施例中，環A不為包括5個環原子的不飽和單環(例如不為順丁烯二醯亞胺，例如未經取代的或經二取代的順丁烯二醯亞胺)。

〔0176〕 在某些此等實施例中，環A具有式(IV)：



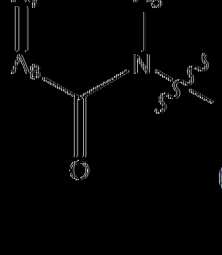
(IV)，

其中：

A_6及A_7中的每一者獨立地選自CH及CR^b；且

A_5及A_8中的每一者獨立地為N、CH或CR^b。

〔0177〕 在某些此等實施例中，環A具有式(IV)：



(IV)

其中：

A_5、A_6以及A_7中的每一者獨立地選自CH及CR^b；且

A_8為N、CH或CR^b。

〔0178〕 在某些式(IV)實施例中，A_5、A_6、A_7以及A_8各自獨立地選自CH及CR^b。舉例而言，A_5、A_6、A_7以及A_8中的一或兩者為獨立選擇的CR^b，且其他者為CH。作為另一實例，A_5、A_6、A_7以及A_8各自為CH。

【0179】在其他式(IV)實施例中，$\mathbf{A_5}$、$\mathbf{A_6}$以及$\mathbf{A_7}$各自獨立地選自CH及CR^b，且$\mathbf{A_8}$為N。舉例而言，$\mathbf{A_5}$、$\mathbf{A_6}$以及$\mathbf{A_7}$中的一或兩者為獨立選擇的CR^b，且其他者為CH。作為另一實例，$\mathbf{A_5}$、$\mathbf{A_6}$以及$\mathbf{A_7}$各自為CH。

【0180】在其他式(IV)實施例中，$\mathbf{A_5}$為N；且$\mathbf{A_6}$、$\mathbf{A_7}$以及$\mathbf{A_8}$各自獨立地選自CH及CR^b(例如$\mathbf{A_6}$、$\mathbf{A_7}$及$\mathbf{A_8}$中的一者為CR^b(例如C-OH))。

【0181】在某些前述式(IV)實施例中，$\mathbf{R^b}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^{31}}$；C_{1-4}鹵烷基；-OH；$-N(R^a)(R'')$；C_{1-4}烷氧基；以及C_{1-4}鹵烷氧基。

【0182】在某些前述式(IV)實施例中，$\mathbf{R^b}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R^{31}}$；-OH；$-N(R^a)(R'')$；C_{1-4}烷氧基；以及C_{1-4}鹵烷氧基。

【0183】在某些前述式(IV)實施例中，$\mathbf{R^b}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：

(**i**)視情況經1個至2個獨立選擇的$\mathbf{R^e}$取代的C_{1-6}烷基；

(**ii**)-(C_{0-3}伸烷基)-C_{6-10}芳基，其中芳基視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代；

(**iii**)包括5個至10個環原子的-(C_{0-3}伸烷基)-雜芳基，其中1個至4個環原子各自獨立地選自由以下組成之群：N、$N(\mathbf{R^a})$、O以及S，其中雜芳基視情況經1個至3個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代；

(**iv**)-OH；

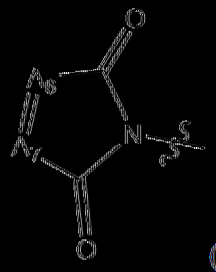
(**v**)$-N(R^a)(R'')$；

(**vi**)C_{1-4}烷氧基；

(**vii**)C_{1-4}鹵烷氧基；以及

(viii)-F。

〔0184〕 在某些此等實施例中，環A具有式(V)：



(V)

其中：

A_6及A_7中的每一者獨立地選自CH及CR^b；且

A_8為N、CH或CR^b。

〔0185〕 在其他式(V)實施例中，A_6及A_7各自為CH。在其他式(IV)實施例中，A_6及A_7不可均為CH。

〔0186〕 在某些式(V)實施例中，A_6及A_7中的一者為CR^b，A_6及A_7中的另一者為CH。

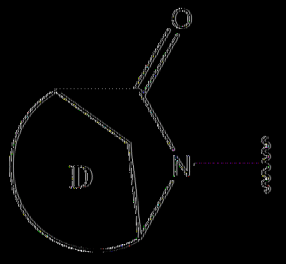
〔0187〕 在其他式(IV)實施例中，A_6及A_7各自為獨立選擇的CR^b。在其他式(IV)實施例中，A_6及A_7不可均為獨立選擇的CR^b。在某些此等實施例中，當A_6及A_7各自為獨立選擇的CR^b時，則兩個R^b取代基無法均為經1個至5個獨立選擇的R^c取代的C_{6-10}芳基(例如苯基)。作為另一實例，兩個R^b取代基無法均為經1個至3個或1個至2個獨立選擇的R^c取代的C_{6-10}芳基(例如苯基)。舉例而言，兩個R^b取代基不可均為經1個至5個獨立的鹵基(例如氟)取代的C_{6-10}芳基(例如苯基)。作為另一實例，兩個R^b取代基不可均為經1個至3個或1個至2個獨立選擇的鹵基(例如氟)取代的C_{6-10}芳基(例如苯基)。舉例而言，兩個R^b取代基無法均為二氟苯基，例如鄰,對-(二氟)苯基。

〔0188〕 在一些實施例中，環A為包括7個至9個(例如7個至8個，例

如7個)環原子的飽和或不飽和雙環或三環。

[0189] 在某些此等實施例中，(A)適用(例如二價其團的兩個相鄰環碳原子各自獨立地選自由C、CH、CR^b、CH_2、$C(R^b)H$、$C(R^b)_2$組成之群且稠合至二環)。

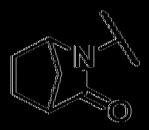
[0190] 在某些此等實施例中，環A具有下式：



，其中D為：

(c)視情況經1個至4個獨立選擇的R^d取代的C_{3-10}環烷基；或

(d)包括4個至10個環原子的雜環基，其中1個至3個環原子各自獨立地選自由N(R^a)、O以及S組成之群，其中雜環基視情況經1個至4個獨立選擇的R^d取代。

[0191] 作為前述實施例的非限制性實例，環A可為：  或 。

[0192] 在某些實施例中，環A為包括8個至10個環原子的飽和或不飽和雙環或三環。

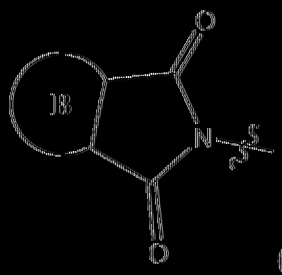
[0193] 在某些此等實施例中，環A為飽和的。在其他實施例中，環A為不飽和的。

[0194] 在某些此等實施例中，(A)適用(例如二價其團的兩個相鄰環碳原子各自獨立地選自由C、CH以及CR^b組成之群且稠合至二環)。在其他實施例中，(B)適用。

[0195] 在某些實施例中，環A為包括8個至10個環原子的不飽和雙

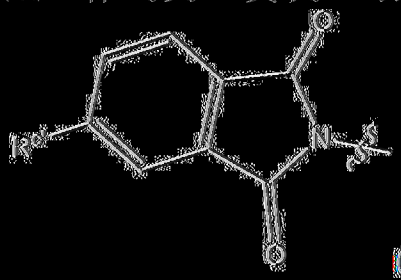
環或二環。在某些此等實施例中，(A)適用。在某些此等實施例中，環A視情況進一步經1個側氧基取代。

[0196] 在某些實施例中，(A)適用，環A視情況進一步經1個側氧基取代，且環A具有式(VI)：



(VI)。

[0197] 在某些此等實施例中，稠環B為視情況經1個至5個獨立選擇的R^c取代的稠合C_{6-10}芳基。舉例而言，稠環B可為視情況經1個至5個獨立選擇的R^c取代的稠合苯基。作為另一實例，環A可具有式(VI-A)：



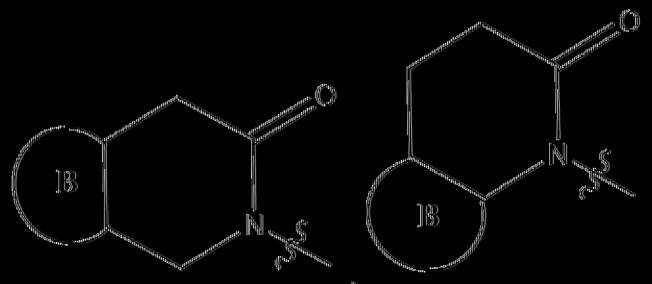
(VI-A)

其中R^c為H或R^c(例如C_{1-6}烷基，例如CH_3)。

[0198] 在某些式(VI)實施例中，環B為視情況經1個至5個獨立選擇的R^c(例如未經取代)取代的稠合C_{10}芳基。

[0199] 在某些式(VI)實施例中，環B為包括5個至10個(例如6個)環原子的稠合雜芳基，其中1個至4個(例如1個)環原子各自獨立地選自由N、$N(R^a)$、O以及S組成之群，其中雜芳基視情況經1個至3個獨立選擇的R^c取代。

[0200] 在某些實施例中，環A選自以下中的一者：



、

及

。

[0201] 在某些前述實施例中，稠環B各自獨立地選自：

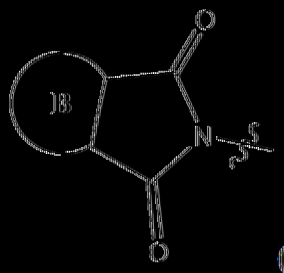
包括5個至10個(例如6個)環原子的稠合雜芳基，其中1個至4個(例如1個)環原子各自獨立地選自由N、N(R^a)、O以及S組成之群，其中雜芳基視情況經1個至3個獨立選擇的R^c取代；以

視情況經1個至5個(例如1個至2個)獨立選擇的R^c取代的稠合C_{6-10}(例如C_6)芳基。

[0202] 作為非限制性實例，稠環B可各自獨立地為視情況經1個至5個(例如1個至2個)獨立選擇的R^c取代的稠合C_{6-10}(例如C_6)芳基。

[0203] 在某些實施例中，環A為包括8個至10個環原子的飽和雙環或三環。在某些此等實施例中，(A)適用。在其他實施例中，(B)適用。在某些此等實施例中，環A視情況進一步經1個側氧基取代。

[0204] 在某些實施例中，(A)適用，環A視情況進一步經1個側氧基取代，且環A具有式(VI)：

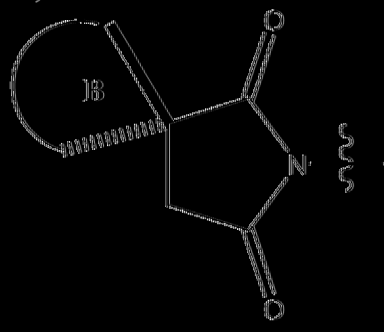


(VI)。

[0205] 在某些此等實施例中，稠環B為視情況經1個至4個獨立選擇的R^d取代的稠合C_{3-10}環烷基。舉例而言，稠環B可為視情況經1個至4個獨立選擇的R^d(例如R^d可為C_{1-3}烷基)取代的稠合C_{3-6}環烷基(例如C_{3-4}環烷

基)。

[0206] 在其他實施例中，(B)適用，環A視情況進一步經1個側氧基取代，且環A具有式(VII)：



(VII)。

[0207] 在某些此等實施例中，螺稠環B為視情況經1個至4個獨立選擇的R^d取代的螺稠合C_{3-10}環烷基。舉例而言，螺稠環B為視情況經1個至4個獨立選擇的R^d(例如R^d可為C_{1-3}烷基)取代的螺稠合C_{3-6}環烷基(例如C_{3-4}環烷基)。

[0208]

變數L

在一些實施例中，L具有式(VIII)：$-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_m-X^2-(CH_2)_p-$。

[0209] 在式(VIII)的某些實施例中，m為2-6(例如m可為2)。

[0210] 在式(VIII)的某些實施例中，m為1。

[0211] 在式(VIII)的某些實施例中，X^1為$-N(R')C(O)-$(例如X^1可為$-N(H)C(O)-$)。

[0212] 在式(VIII)的某些實施例中，$m+p \geq 2$。舉例而言，$m+p=2$(例如m及p各自為1)。作為另一實例，$m+p>2$(例如$m+p=3$、4、5、6、7、8、9或10)。

[0213] 在另一實施例中，$m+p<2$。

[0214] 在其他實施例中，$m+p=0$。

【0215】 在式(VIII)的某些實施例中，$\mathbf{X^2}$為：-O-；-S-；或-$S(O)_t$-，其中**t**為1或2。舉例而言，$\mathbf{X^2}$可為-S-。

【0216】 在式(VIII)的某些實施例中，$\mathbf{X^2}$為-$C(Q^1)(Q^2)$-。

【0217】 在某些此等實施例中，$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$各自獨立地選自由H及C_{1-4}烷基組成之群。舉例而言，$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$中的一者可為H，且$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$中的另一者可為C_{1-4}烷基(例如CH_3)。舉例而言，$\mathbf{Q^1}$可為H；且$\mathbf{Q^2}$可為C_{1-4}烷基。作為另一實例，$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$中的每一者可為H。作為另一實例，$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$中的每一者可為獨立選擇的C_{1-4}烷基。

【0218】 在其他實施例中，$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$連同各自所連接的碳原子形成C_{3-10}環烷基，其視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代且視情況稠合至苯基。舉例而言，$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$連同各自所連接的碳原子形成C_{3-6}環烷基，其視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代且視情況稠合至苯基。

【0219】 在某些前述實施例中，$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$連同各自所連接的碳原子形成視情況經1個至2個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代的C_{4-6}(例如C_4)環烷基。

【0220】 在式(VIII)的某些實施例中，$\mathbf{X^2}$為：

(**v**)視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代的C_{6-10}伸芳基；

(**vi**)包括5個至10個環原子的伸雜芳基，其中1個至4個環原子各自獨立地選自由N、N($\mathbf{R^a}$)、O以及S組成之群；且其視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代；

(**vii**)視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代的C_{3-10}伸環烷基；或

(**viii**)包括3個至10個環原子的伸雜環烷基，其中1個至3個環原子各自獨立地選自由N($\mathbf{R^a}$)、O以及S組成之群；且其視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代。

【0221】 舉例而言，$\mathbf{X^2}$可為：

(**v**)視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代的C_{6-10}伸芳基；或

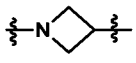
(**vii**)視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代的C_{3-10}伸環烷基。

【0222】 作為另一實例，$\mathbf{X^2}$可為：

(**v**)視情況經1個至5個(例如1個至3個、1個至2個、1個)獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代的伸苯基；或

(**vii**)視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$(例如$\mathbf{R^d}$可為C_{1-3}烷基)取代的C_{3-6}伸環烷基(例如C_{3-4}伸環烷基)。

【0223】 在式(VIII)的某些實施例中，$\mathbf{X^2}$為(**viii**)包括3個至10個環原子的伸雜環烷基，其中1個至3個環原子各自獨立地選自由N($\mathbf{R^a}$)、O以及S組成之群；且其視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代。

【0224】 在式(VIII)的某些實施例中，$\mathbf{X^2}$為(**viii**)包括4個至6個(例如4個)環原子的伸雜環烷基，其中1個至3個(例如1個)環原子各自獨立地選自由N($\mathbf{R^a}$)、O以及S組成之群；且其視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代(例如$\mathbf{X^2}$可為 )。

【0225】 在一些實施例中，**L**具有式(IX)：$-C(O)-(CH_2)_n-X^3-(CH_2)_p-$。在某些此等實施例中，$n + p \geq 2$。舉例而言，$n + p = 2$(例如**n**及**p**各自為1)。作為另一實例，$n + p > 2$。在某些此等實施例中，$\mathbf{X^3}$為-S-。

【0226】

*非限制性**L**組合*

[1] 在式(VIII)的某些實施例中：

m為2-6；

n + **p** ≥ 2；且

$\mathbf{X^2}$為：-O-；-S-；或-$S(O)_t$-。

【0227】 在某些此等實施例中，**m**為2。

【0228】 在某些此等實施例中，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)。

【0229】 在某些此等實施例中，**n** + **p** > 2。

【0230】 在某些此等實施例中，**n** + **p** = 2(例如**n**及**p**各自為1)。

【0231】 在某些此等實施例中，$\mathbf{X^2}$為-S-。

【0232】 在某些此等實施例中，**m**為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，且**n** + **p** > 2。

【0233】 在某些此等實施例中，**m**為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，且**n** + **p** > 2，且$\mathbf{X^2}$為-S-。

【0234】 在某些此等實施例中，**m**為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，且**n** + **p** = 2(例如**n**及**p**各自為1)。

【0235】 在某些此等實施例中，**m**為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，且**n** + **p** = 2(例如**n**及**p**各自為1)，且$\mathbf{X^2}$為-S-。

【0236】 舉例而言，**L**可為-$CH_2CH_2NHC(O)CH_2SCH_2$-。

【0237】 **[2]** 在式(VIII)的某些實施例中：

m為2-6；

n + **p** < 2；且

$\mathbf{X^2}$為：

(i)-$C(Q^1)(Q^2)$-，其中$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$中的每一者為獨立選擇的C_{1-4}烷基；或$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$連同各自所連接的碳原子形成C_{3-10}環烷基，其視情況經1個至4個

獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代且視情況稠合至苯基；

(**v**)視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代的C_{6-10}伸芳基；

(**vi**)包括5個至10個環原子的伸雜芳基，其中1個至4個環原子各自獨立地選自由N、N($\mathbf{R^a}$)、O以及S組成之群；且其視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代；

(**vii**)視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代的C_{3-10}伸環烷基；或

(**viii**)包括3個至10個環原子的伸雜環烷基，其中1個至3個環原子各自獨立地選自由N($\mathbf{R^a}$)、O以及S組成之群；且其視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代。

【0238】 在某些此等實施例中，**m**為2。

【0239】 在某些此等實施例中，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)。

【0240】 在某些此等實施例中，**n + p** = 0。

【0241】 在某些此等實施例中，$\mathbf{X^2}$為-C(Q^1)(Q^2)-。

【0242】 在某些此等實施例中，$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$中的每一者為H。

【0243】 在某些此等實施例中，$\mathbf{Q^1}$為C_{1-4}烷基。

【0244】 在某些此等實施例中，$\mathbf{Q^2}$為C_{1-4}烷基。

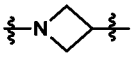
【0245】 在某些此等實施例中，$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$中的每一者為獨立選擇的C_{1-4}烷基(例如CH_3)。

【0246】 在某些此等實施例中，$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$連同各自所連接的碳原子形成C_{3-6}環烷基，其視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代且視情況稠合至苯基。

【0247】 在某些此等實施例中，$\mathbf{X^2}$為：

(**v**)視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代的C_{6-10}伸芳基；或

(**vii**)視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代的C_{3-10}伸環烷基。

【0248】 在某些此等實施例中，$\mathbf{X^2}$為(**viii**)包括4個至6個(例如4個)環原子的伸雜環烷基，其中1個至3個(例如1個)環原子各自獨立地選自由N($\mathbf{R^a}$)、O以及S組成之群；且其視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代(例如$\mathbf{X^2}$可為 )。

【0249】 在某些此等實施例中，**m**為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，且**n** + **p** = 0。

【0250】 在某些此等實施例中，**m**為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，**n** + **p** = 0，$\mathbf{X^2}$為-C(Q^1)(Q^2)-，且$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$連同各自所連接的碳原子形成C_{3-6}環烷基，其視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代且視情況稠合至苯基。

【0251】 在某些此等實施例中，**m**為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，**n** + **p** = 0，$\mathbf{X^2}$為-C(Q^1)(Q^2)-，且$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$為獨立選擇的C_{1-4}烷基(例如CH_3)。

【0252】 在某些此等實施例中，**m**為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，**n** + **p** = 0，且$\mathbf{X^2}$為：(**v**)視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代的C_{6-10}伸芳基(例如伸苯基)；或(**vii**)視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代的C_{3-10}伸環烷基。

【0253】 **[3]** 在式(IX)的某些實施例中，**n** + **p** = 2(例如**n**及**p**各自為1)，且$\mathbf{X^3}$為-S-。

【0254】 **[4]** 在式(VIII)的某些實施例中：

m為1；

$\mathbf{n} + \mathbf{p} \leq 2$；且

X^2為：-O-；-S-；$-S(O)_t$-或$C(\mathbf{Q^1})(\mathbf{Q^2})$。

【0255】在某些此等實施例中，$\mathbf{n} + \mathbf{p} = 2$。

【0256】在某些此等實施例中，$\mathbf{X^2}$為-S-。

【0257】在某些此等實施例中，$\mathbf{n} + \mathbf{p} < 2$(例如 $\mathbf{n} + \mathbf{p} = 0$；或$\mathbf{n} + \mathbf{p} = 1$)。

【0258】在某些此等前述實施例中，$\mathbf{X^2}$為$C(\mathbf{Q^1})(\mathbf{Q^2})$。

【0259】在某些此等實施例中，$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$中的每一者為H。

【0260】在某些此等實施例中，$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$中的每一者為C_{1-4}烷基。

【0261】在某些此等實施例中，$\mathbf{Q^1}$為H；且$\mathbf{Q^2}$為C_{1-4}烷基。

【0262】

變數$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$、$\mathbf{R^{2'}}$以及$\mathbf{R^4}$

在一些實施例中，$\mathbf{R^1}$為H。在一些實施例中，$\mathbf{R^2}$為H。在一些實施例中，$\mathbf{R^4}$為H。

【0263】在一些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的兩者為H。

【0264】在一些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的每一者為H。

【0265】在一些實施例中，$\mathbf{R^2}$為未經取代的C_{1-3}烷基(例如甲基)。

【0266】在一些實施例中，$\mathbf{R^1}$及$\mathbf{R^4}$為H。

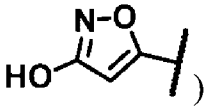
【0267】在一些實施例中，$\mathbf{R^{2'}}$如根據**(AA)**所定義。

【0268】在某些實施例中，**a'**為1。

【0269】在某些此等實施例中，$\mathbf{R^{3a}}$及$\mathbf{R^{3b}}$中的每一者為H。

【0270】在某些此等實施例中，$\mathbf{R^{3a}}$及$\mathbf{R^{3b}}$中的每一者為C_{1-3}烷基(例如甲基)。

【0271】 在其他實施例中，**a'**為0。

【0272】 在一些實施例中，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在其他實施例中，$\mathbf{R^3}$為羧酸同電子排列體。羧酸同電子排列體的非限制性實例包括非碳非環酸，諸如膦酸/次膦酸及磺酸/亞磺酸及磺醯胺；改質的碳基酸，諸如異羥肟酸、異羥肟酸酯、醯基脲、醯基磺醯胺以及磺醯基脲；基於視情況經取代的雜芳基及雜環基的同電子排列體，諸如基於視情況經取代的四唑、噁二唑-5(4H)-硫酮、噻二唑-5(4H)-酮、噁噻二唑及其氧化形式、異噁唑、噻唑啶二酮、噁唑啶二酮、特特拉姆酸以及其衍生物的彼等；以及基於視情況經取代的環烷基及芳基的同電子排列體，諸如基於視情況經取代的環戊烷-1,3-二酮、酚及方形酸以及其衍生物(例如四唑基或醯胺)的彼等。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為醯胺。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為視情況經取代的四唑基(例如未經取代的四唑基)。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為視情況經取代的異噁唑基(例如經羥基取代的異噁唑基(例如 )。

【0273】 在一些實施例中，**a**為1-5(例如1-4、1-3、1-2)。在一些實施例中，**a**為0。在一些實施例中，**a**為0、1或2。在某些實施例中，**a**為1。在其他實施例中，**a**為2。在其他實施例中，**a**為0。在一些實施例中，**a**為0、1、2或3(例如**a**=0；或**a**=1；或**a**=2)。

【0274】

變數W、W'以及$\mathbf{R^5}$

W為具有式W'-R^5的肽，其中**W'**為5個至60個胺基酸的序列，且$\mathbf{R^5}$為視情況經1個至2個修飾基團(例如1個至2個選自醯基及PEG基團的基團)取代的C端胺基酸、胺基酸酯或胺基酸醯胺。如本文所用，「肽」係指藉由肽(醯胺)鍵(或其等排替代物)連接的胺基酸單體(有時稱為「殘基」)的

鏈，其在肽的每個末端具有N端(式(IAA)、式(IA)或式(I)中的N-R^4)及C端胺基酸殘基(R^5)。術語肽亦包括經修飾肽，包括例如本文所述之修飾中的任何一或多者。

【0275】

成分胺基酸及其修飾

在一些實施例中，**W**包括例如發現於由活生物體生產的多肽及/或蛋白質中的一或多種天然存在的胺基酸，諸如Ala(A)、Val(V)、Leu(L)、Ile(I)、Pro(P)、Phe(F)、Trp(W)、Met(M)、Gly(G)、Ser(S)、Thr(T)、Cys(C)、Tyr(Y)、Asn(N)、Gln(Q)、Asp(D)、Glu(E)、Lys(K)、Arg(R)以及His(H)。

【0276】 在一些實施例中，**W**包括存在於所謂的經修飾肽中的一或多種獨立選擇的修飾。此類修飾包括但不限於：(i)內醯胺-橋鍵併入；(ii)頭對尾環化；(iii)一或多種替代或非天然存在的(D或L)胺基酸，諸如合成非天然胺基酸、經取代的胺基酸以及D-胺基酸；(iv)肽鍵置換；(v)靶向基團；以及類似物。在某些實施例中，**W**包括**W'**或$\mathbf{R^5}$組分中的一個修飾。在其他實施例中，**W**包括超過一個獨立選擇的修飾(例如2個獨立選擇的修飾、3個獨立選擇的修飾、4個獨立選擇的修飾、5個獨立選擇的修飾、6個獨立選擇的修飾、7個獨立選擇的修飾、8個獨立選擇的修飾、9個獨立選擇的修飾或10個獨立選擇的修飾，其發生於**W'**組分及/或$\mathbf{R^5}$組分中(例如僅在**W'**組分中；或僅在$\mathbf{R^5}$組分中；或在**W'**組分及$\mathbf{R^5}$組分兩者中)。

【0277】 替代或非天然胺基酸的非限制性實例包括D-胺基酸；β-胺基酸；高半胱胺酸、磷絲胺酸、磷酸蘇胺酸、磷酸酪胺酸、羥基脯胺酸、γ-羧基麩胺酸；馬尿酸、八羥吲哚-2-甲酸、他汀、1,2,3,4,-四氫異喹啉-

3-甲酸、青黴胺(3-巰基-D-纈胺酸)、鳥胺酸、瓜胺酸、α-甲基-丙胺酸、對苯甲醯基苯基丙胺酸、對胺基苯丙胺酸、對氟苯丙胺酸、苯基甘胺酸、炔丙基甘胺酸、肌胺酸以及第三丁基甘胺酸)、二胺基丁酸、7-羥基-四氫異喹啉甲酸、萘基丙胺酸、聯苯丙胺酸、環己基丙胺酸、胺基-異丁酸、正纈胺酸、正白胺酸、第三白胺酸、四氫異喹啉甲酸、六氫菸鹼酸、苯基甘胺酸、高苯丙胺酸、環己基甘胺酸、脫氫白胺酸、2,2-二乙基甘胺酸、1-胺基-1-環戊烷甲酸、1-胺基-1-環己烷甲酸、胺基-苯甲酸、胺基-萘甲酸、γ-胺基丁酸、二氟苯丙胺酸、哌啶甲酸、α-胺基丁酸、噻吩基-丙胺酸、第三丁基甘胺酸、三氟纈胺酸；六氟白胺酸；氟化類似物；疊氮化物修飾的胺基酸；炔烴修飾的胺基酸；氰基修飾的胺基酸；以及其衍生物(各自可在適當時可各自獨立地為D或L胺基酸)。

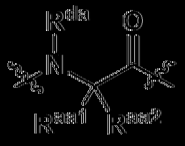
【0278】 肽鍵置換的非限制性實例包括脲、硫脲、胺基甲酸酯、磺醯基脲、三氟乙胺、鄰-(胺基烷基)-苯乙酸、對-(胺基烷基)-苯乙酸、間-(胺基烷基)-苯乙酸、硫醯胺、四唑、硼酸酯、烯烴基團以及其衍生物。

【0279】 修飾及/或部分的其他非限制性實例包括聚乙二醇化；糖基化；羥乙基澱粉化；ELP化；脂質化；乙醯化；醯胺化；封端修飾(例如C端處的醯胺化、引入C端醇、醛、酯以及硫酯部分)；氰基基團；磷酸化；環化、與增加在體內的滯留的靶向部分及/或試劑(例如諸如纖維素、脂肪酸、聚乙二醇(PEG)或其組合的試劑)結合；併入逆轉肽基元(亦即在至少一個位置逆轉肽鍵方向的肽)；

【0280】 在某些實施例中，**W**僅包括天然存在的胺基酸。在其他實施例中，**W**僅包括替代或非天然存在的胺基酸。在其他實施例中，**W**包括一或多種天然存在的胺基酸及一或多種替代或非天然存在的胺基酸。在某

典前述實施例中，W值包括L胺基酸；或W包括D胺基酸及L胺基酸兩者；或W值包括D胺基酸。儘管不希望受理論束縛，但相信併入D胺基酸可賦予本文所述之化合物增強的活體內或細胞內穩定性。

[0281] 在一典實施例中，W包括式XAA的每個胺基酸殘基：



XAA

其中R^{aa1}及R^{aa2}各自獨立地選自：

(a) H；

(b) C_{1-6}烷基，其視情況經1個至3個R^{ba}取代；

(c) (C_{0-3}伸烷基)-C_{3-10}環烷基，其視情況經1個至4個R^{ba}取代；

(d) (C_{0-3}伸烷基)-雜環基，其中雜環基包括3個至10個環原子，其中1個至3個環原子為各自獨立地選自由N(R^{da})、O以及S組成之群的雜原子，且其中一或多個雜環基環碳原子視情況經1個至4個獨立選擇的R^{ba}取代，

(e) (C_{0-3}伸烷基)-C_6-C_{10}芳基，其視情況經1個至4個R^{ca}取代；

(f) (C_{0-3}伸烷基)-雜芳基，其中雜芳基包括5個至10個環原子，其中1個至4個環原子為各自獨立地選自由N、N(R^{da})、O以及S組成之群的雜原子，且其中一或多個雜芳環碳原子視情況經1個至4個獨立選擇的R^{ca}取代；

或

(g) -C(=O)CR^{aa1}(R^{aa2})N(R^{da})-基團中的R^{aa1}及R^{da}組合形成包括5個至8個環原子的環，其中環包括：(a)1個至6個環碳原子(除CR^{aa1}(R^{aa2})以外)，其各自經1個至2個獨立地選自H及C_{1-3}烷基的取代基取代；和(b)0

個至3個環雜原子(除連接至$\mathbf{R}^{da}$的氮原子以外)，其各自獨立地選自由N($\mathbf{R}^{da}$)、O以及S組成之群；

$\mathbf{R}^{ba}$在每次出現時選自由以下組成之群：-C(=O)(OH)；-C(=O)(C_{2-20}烷 基)；-C(=O)N**R'R''**；-NHC(=N**R'**)N**R'R''**；-C(=O)O(C_{2-20}烷 基)；-S(O)$_{0-2}$(C_{1-6}烷基)；側氧基；F；C_{1-10}烷氧基；C_{1-10}鹵烷氧基；疊氮基；-N($\mathbf{R}^{ga}$)($\mathbf{R}^{ha}$)；

$\mathbf{R}^{ca}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：-OH；-SH；-F；-Cl；-Br；-NR'R''；C_{1-4}烷基；C_{1-4}鹵烷基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-C(=O)O(C_{1-4}烷 基)；-C(=O)(C_{1-4}烷 基)；-C(=O)OH；-CON(R')(R'')；-S(O)$_{1-2}$(NR'R'')；-S(O)$_{0-2}$(C_{1-4}烷基)；氰基；-NR'C(=NR')NR'R''；視情況經1個至4個獨立地選自鹵基、C_{1-4}烷基以及C_{1-4}鹵烷基的取代基取代的C_{6-10}芳基；以及視情況經1個至4個獨立選擇的C_{1-4}烷基取代的C_{3-6}環烷基；

$\mathbf{R}^{da}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、C_{1-6}烷基；C_{3-6}環烷 基；-C(O)(C_{1-4}烷 基)；-C(O)O(C_{1-4}烷 基)；-CON(R')(R'')；-S(O)$_{1-2}$(NR'R'')；-S(O)$_{1-2}$(C_{1-4}烷 基)；-OH；以及C_{1-4}烷氧基；或-C(=O)C$\mathbf{R}^{aa1}$($\mathbf{R}^{aa2}$) N($\mathbf{R}^{da}$)-基團中的$\mathbf{R}^{aa1}$及$\mathbf{R}^{da}$組合形成包括5個至8個如上文所定義的環原子的環；

$\mathbf{R}^{ga}$及$\mathbf{R}^{ha}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；C_{1-4}烷基；-C(=O)O(C_{2-20}烷基)；以及-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；且

R'及**R''**在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H及C_{1-4}烷基；或**R'**及**R''**連同各自所連接的氮原子形成包括3個至8個環原子的環，其中環包括：(a)1個至7個環碳原子，其各自經1個至2個獨立地選自H及C_{1-3}烷

基的取代基取代；及(b)0個至3個環雜原子(除連接至**R'**及**R''**的氮原子以外)，其各自獨立地選自由N(H)、O以及S組成之群；

或其C端胺基酸或胺基酸酯或胺基酸醯胺。

【0282】 在一些實施例中，**W**包括式**XAA**的25個至45個胺基酸殘基，其中$\mathbf{R}^{aa2}$為H；或其C端胺基酸或胺基酸酯或胺基酸醯胺。

【0283】 在某些此等實施例中，$\mathbf{R}^{aa1}$選自由以下組成之群：

- H；
- C_1-C_6烷基，其視情況經1個至2個選自-NH_2、-OH、-SH、-SMe、-NH(C=NH)NH_2、CO_2H以及CO_2NH_2的取代基取代；
- (C_1-C_6伸烷基)-苯基，其視情況經1個至2個至OH取代；
- (C_1-C_6伸烷基)-吲哚基；以及
- (C_1-C_6伸烷基)-咪唑基；或
- -CH($\mathbf{R}^{aa1}$)N($\mathbf{R}^{da}$)-基團中的$\mathbf{R}^{aa1}$及$\mathbf{R}^{da}$組合形成吡咯啶環。

【0284】 作為前述的非限制性實例，**W**可包括25個至45個例如發現於由活生物體生產的多肽及/或蛋白質中的天然存在的胺基酸，諸如Ala(A)、Val(V)、Leu(L)、Ile(I)、Pro(P)、Phe(F)、Trp(W)、Met(M)、Gly(G)、Ser(S)、Thr(T)、Cys(C)、Tyr(Y)、Asn(N)、Gln(Q)、Asp(D)、Glu(E)、Lys(K)、Arg(R)以及His(H)；或其胺基酸酯或胺基酸醯胺。

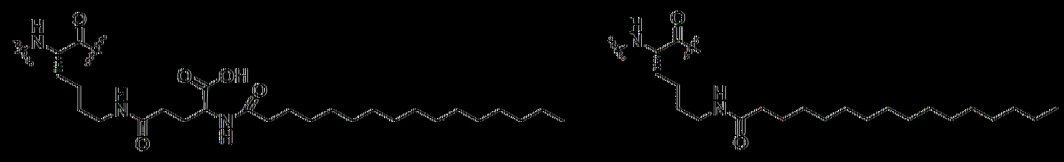
【0285】 在某些實施例中，**W**包括式**XAA**的1個至2個(例如1個)胺基酸殘基其中$\mathbf{R}^{aa2}$為H；$\mathbf{R}^{aa1}$為：C_{1-6}烷基，其經1個至2個(例如1個)$\mathbf{R}^{ba}$取代；且

$\mathbf{R}^{ba}$在每次出現時獨立地選自：

-N(R^{ga})(R^{ha})；

或其C端胺基酸或胺基酸酯或胺基酸醯胺。

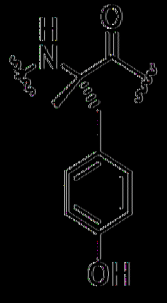
[0286] 作為前述的非限制性實例，W可包括選自以下的胺基酸殘基：



或其C端胺基酸或胺基酸酯或胺基酸醯胺。

[0287] 在某些實施例中，W包括1個至2個(例如1個)式XAA的胺基酸殘基，其中R^{aa2}為C$_{1-3}$烷基(例如甲基)；且R^{aa1}不為H；

或其C端胺基酸或胺基酸酯或胺基酸醯胺。



[0288] 非限制性實例包括： ；或其C端胺基酸或胺基酸酯或胺基酸醯胺。

[0289]

變數W'

在一些實施例中，W'為20個至60個(例如20個至55個、20個至50個、20個至45個、20個至40個、20個至30個、20個至35個)胺基酸的序列。

[0290] 在一些實施例中，W'為30個至60個(例如30個至55個、30個至50個、30個至45個、30個至40個)胺基酸的序列。在某些實施例中，W'為25個至45個(例如30個至45個)胺基酸的序列。在某些實施例中，W'為30個至50個胺基酸的序列。舉例而言，W'可為30個至45個胺基酸或30

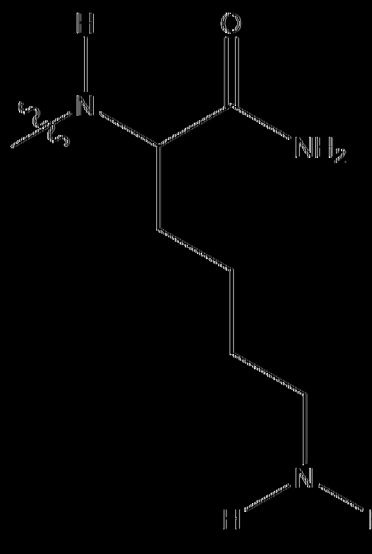
個至40個胺基酸的序列。在某些實施例中，W'可為34個、35個、36個、37個、38個或39個胺基酸；例如36個或37個胺基酸；例如36個胺基酸的序列。在某些實施例中，W'可為25個至28個胺基酸；例如26個或27個胺基酸的序列。

[0291]

變數R^5

在一些實施例中，R^5為視情況經1個至2個修飾基團取代的C端胺基酸醯胺。在其他實施例中，R^5為視情況經1個至2個修飾基團取代的C端胺基酸。

[0292] 在某些實施例中，R^5為C端離胺醯基殘基，例如視情況經1個至2個修飾基團取代的離胺醯基醯胺殘基。舉例而言，R^5可為視情況經1個至2個修飾基團取代的C端L-離胺醯基醯胺殘基。在某些實施例中，R^5具有式(XI)：

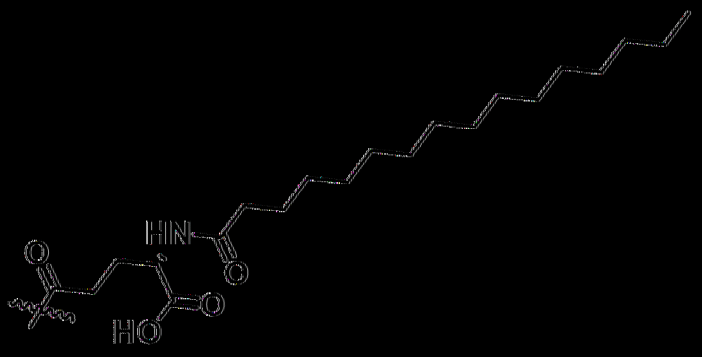


其中R*為H或修飾基團。在某些此等實施例中，式(XI)為L。在其他實施例中，式(XI)為D。

[0293] 在某些實施例中，R*為H。

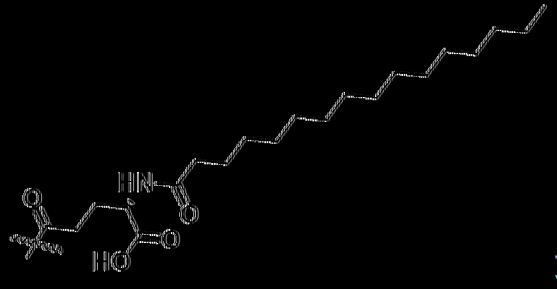
[0294] 在某些實施例中，修飾基團(例如R*)為醯基。舉例而言，醯基可為C_{2-30}(例如C_{2-20}、C_{2-10}、C_{2-6})醯基，其視情況經1個至2個獨立選擇的R^f取代。R^f在每次出現時選自由以下組成之群：-C(=O)(OH)；-C(=O)(C_{2-20}烷基)；-C(=O)O(C_{2-20}烷基)；以及-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；側氧基；F；C_{1-10}烷氧基；C_{1-10}鹵烷氧基；以及-N(R^b)(R^h)。R^b及R^h在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；C_{1-4}烷基；-C(=O)(C_{2-20}烷基)；-C(=O)O(C_{2-20}烷基)；以及-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)。

[0295] 在某些實施例中，修飾基團(例如R*)為C_{2-30}(例如C_{2-20}、C_{2-10}、C_{2-6})醯基，其經1個至2個(例如2個)獨立選擇的R^f取代。在某些實施例中，R^f在每次出現時可獨立地選自由-C(=O)(OH)及-N(R^b)(R^h)組成之群；例如其中R^b及R^h中的一者獨立地選自由以下組成之群：-C(=O)(C_{2-20}烷基)；-C(=O)O(C_{2-20}烷基)；以及-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)，例如-C(=O)(C_{2-20}烷基)。舉例而言，修飾基團(例如R*)可為：

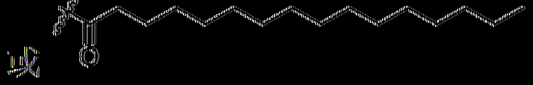


。

[0296] 作為另一實例，R*可為：



或



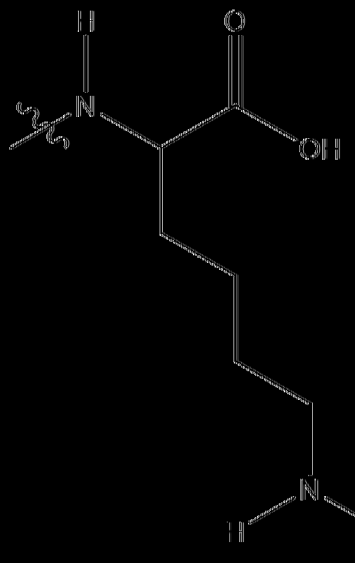
。

[0297] 在一些實施例中，R^5為視情況經1個至2個修飾基團(例如1

個至2個選自醯基及PEG基團的基團)取代的C端胺基酸。

[0298] 在某些實施例中，R^5為視情況經1個至2個修飾基團(例如1個至2個選自醯基及PEG基團的基團)取代的C端離胺酸。舉例而言，R^5可為視情況經1個至2個修飾基團(例如1個至2個選自醯基及PEG基團的基團)取代的C端L-離胺酸。

[0299] 在某些實施例中，R^5具有式(XI-OH)：



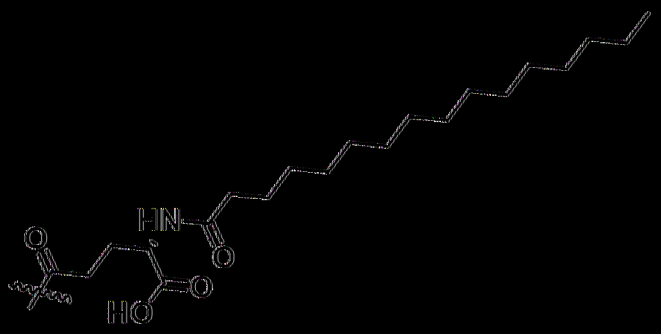
(XI-OH)，

其中R*為H或修飾基團(例如醯基及PEG基團)。在某些此等實施例中，式(XI-OH)為L。在其他實施例中，式(XI-OH)為D。

[0300] 在式(XI)及式(XI-OH)的某些實施例中，R*為H。

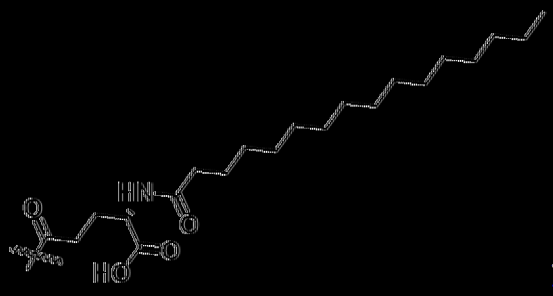
[0301] 在某些實施例中，修飾基團(例如R*)為醯基。舉例而言，醯基可為C_{2-30}(例如C_{2-20}、C_{2-10}、C_{2-6})醯基，其視情況經1個至2個獨立選擇的R^f取代。R^f在每次出現時選自由以下組成之群：-C(=O)(OH)；-C(=O)(C_{2-20}烷基)；-C(=O)O(C_{2-20}烷基)；以及-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；側氧基；F；C_{1-10}烷氧基；C_{1-10}鹵烷氧基；以及-N(R^g)(R^h)。R^g及R^h在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；C_{1-4}烷基；-C(=O)(C_{2-20}烷基)；-C(=O)O(C_{2-20}烷基)；以及-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)。

〔0302〕 在某些實施例中，修飾基團(例如R*)為C_{2-30}(例如C_{2-20}、C_{2-10}、C_{2-6})醯基，其經1個至2個(例如2個)獨立選擇的R^f取代。在某些實施例中，R^f在每次出現時可獨立地選自由-C(=O)(OH)及-N(R^g)(R^h)組成之群；例如其中R^g及R^h中的一者獨立地選自由以下組成之群：-C(=O)(C_{2-20}烷基)；-C(=O)O(C_{2-20}烷基)；以及-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)，例如-C(=O)(C_{2-20}烷基)。舉例而言，修飾基團(例如R*)可為：

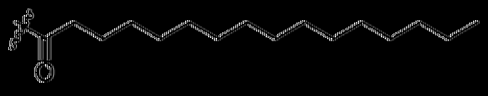


。

〔0303〕 作為另一實例，R*可為：



或



。

〔0304〕 醯基修飾基團的其他非限制性、代表性實例描述於例如表2中。

〔0305〕 在其他實施例中，修飾基團為PEG。如本文所用，一般術語「聚乙二醇」或「PEG」係指環氧乙烷的縮合聚合物及水的混合物，其呈支鏈型或直鏈形式，由通式H(OCH$_2$CH2)$_n$OH表示，其中n為至少9。不存在任何其他表徵，術語意欲包括具有選自5,000道爾頓至40,000道爾頓範圍內的平均總分子量的乙二醇的聚合物。「聚乙二醇」或「PEG」與數字後綴組合使用以指示其大致平均分子量。舉例而言，PEG-5,000係指具有約5,000的總分子量平均值的聚乙二醇。如本文所用，術語「聚乙二醇

化」或類似術語係指已藉由將PEG鏈連接至肽而自其天然狀態改質的化合物。「聚乙二醇化肽」為具有共價連接至肽自身的PEG鏈的肽。

【0306】 在某些實施例中，**R**^{5}為選自絲胺酸、甘胺酸以及精胺酸的C端胺基酸。

【0307】 在某些實施例中，**R**^{5}為選自絲胺醯基醯胺、甘胺醯基醯胺以及精胺醯基醯胺的C端胺基酸醯胺。

【0308】 在某些實施例中，**R**^{5}為C端甘胺醯基殘基(例如C端甘胺酸或C端甘胺醯基醯胺)。

【0309】 在某些實施例中，**R**^{5}為C端精胺醯基殘基(例如C端精胺酸或C端精胺醯基醯胺)。

【0310】 在某些實施例中，**R**^{5}為C端絲胺醯基殘基(例如C端絲胺酸或C端絲胺醯基醯胺)。

【0311】

W的非限制性實例

在一些實施例中，存在於**W**中的胺基酸序列為或包括存在於天然GLP-1-OH或GLP-1-NH_2中的序列。在其他實施例中，存在於**W**中的胺基酸序列為或包括存在於天然GIP中的序列。在其他實施例中，存在於**W**中的胺基酸序列為或包括具有一或多個存在於天然GLP-1-OH或GLP-1-NH_2中的片段(例如功能片段)及一或多個存在於天然GIP中的片段(例如功能片段)的雜交序列。本發明另外包含前述實施例的變化形式，例如**W**為或包括前述的保守取代變化形式，意謂原始肽的一或多個胺基酸殘基經不同殘基置換，且經保守取代的肽保留所需生物活性。保守取代的實例包括傾向於不改變本文所述之化合物的二級結構及/或三級結構的胺基酸取代、不改變總體或局部疏水性特徵的取代、不改變總體或局部電荷的取代、藉由

等效側鏈尺寸的殘基取代或藉由具有類似反應性基團的側鏈取代。

【0312】給定胺基酸可經具有類似生理化學特徵的殘基置換，例如用一個脂族殘基取代另一個(諸如用Ile、Val、Leu或Ala彼此取代)，或用一個極性殘基取代另一個(諸如在Lys與Arg之間；在Glu與Asp之間；或在Gln與Asn之間)。其他此類保守取代，例如取代具有類似疏水性特徵的整個區或取代具有類似側鏈體積的殘基亦在本發明的範疇內。

【0313】胺基酸可根據其側鏈的特性的類似性分組(在A. L. Lehninger, Biochemistry 第二版, 第73頁-第75頁, Worth Publishers, New York (1975)中)：(1)非極性：Ala(A)、Val(V)、Leu(L)、Ile(I)、Pro(P)、Phe(F)、Trp(W)、Met(M)；(2)不帶電極性：Gly(G)、Ser(S)、Thr(T)、Cys(C)、Tyr(Y)、Asn(N)、Gln(Q)；(3)酸性：Asp(D)、Glu(E)；(4)鹼性：Lys(K)、Arg(R)、His(H)。或者，天然存在的殘基可基於共同側鏈特性分組：(1)疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile、Phe、Trp；(2)中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln、Ala、Tyr、His、Pro、Gly；(3)酸性：Asp、Glu；(4)鹼性：His、Lys、Arg；(5)影響鏈定向的殘基：Gly、Pro；(6)芳族：Trp、Tyr、Phe、Pro、His或羥基脯胺酸。非保守取代將必然伴有將此等類別中的一者的成員換成另一類別。

【0314】在某些實施例中，用於本文所述之變異體的保守取代為如下：Ala取代為Gly或Ser；Arg取代為Lys；Asn取代為Gln或His；Asp取代為Glu或Asn；Cys取代為Ser；Gln取代為Asn；Glu取代為Asp；Gly取代為Ala或Pro；His取代為Asn或Gln；Ile取代為Leu或Val；Leu取代為Ile或Val；Lys取代為Arg、Gln或Glu；Met取代為Leu、Tyr或Ile；Phe取代為Met、Leu或Tyr；Ser取代為Thr；Thr取代為Ser；Trp取代為Tyr或Phe；Tyr取代為Phe或Trp；及/或Phe取代為Val、Tyr、Ile或Leu。一般而

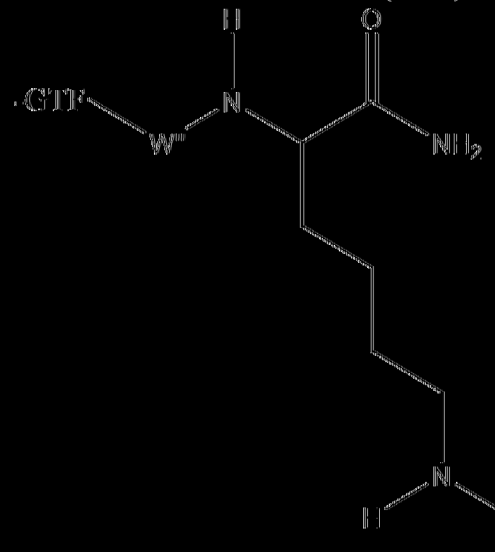
言，保守取代涵蓋用具有類似物理化學特性的殘疾進行殘基交換(亦即用疏水性殘基取代另一疏水性胺基酸)。

[0315] 在其他實施例中，存在於W中的胺基酸序列為，或包括，或基於存在於肽中的序列，所述肽具有天然GLP-1的至少0.01%GLP-1受體活化活性，諸如天然GLP-1-OH或GLP-1-NH_2的至少0.1%、0.2%、0.5%、0.8%、1%、3%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%GLP-1受體活化活性及/或GIP的至少0.01%GIP受體活化活性，諸如天然GIP的至少0.1%、0.2%、0.5%、0.8%、1%、3%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%GIP受體活化活性。

[0316] 如本文所用，術語「天然GLP-1」係指包含人類GLP-1的序列(7-36或7-37)的肽，且術語「天然GIP」係指包含人類GIP的序列(1-42)的肽。如本文所用，在不存在任何其他標示的情況下一般提及「GLP-1」或「GIP」欲分別意謂天然GLP-1或天然GIP。

[0317] 在一些實施例中，W具有式(X)：-GTF-W''-R^5，其中'W''為30個至40個(例如31個至36個、33個)胺基酸的序列。

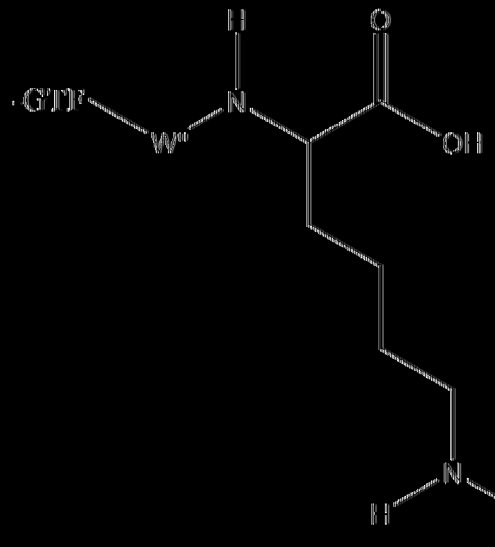
[0318] 在某些實施例中，W具有式(XII)：



(XII)，

其中"W'"為30個至40個(例如31個至35個，例如33個)胺基酸的序列，且R*為H或修飾基團(例如如本文所述之醯基及PEG基團)。

[0319] 在某些實施例中，W具有式(XII-OH)：



其中"W'"為30個至40個(例如31個至35個，例如33個)胺基酸的序列，且R*為H或修飾基團(例如如本文所述之醯基及PEG基團)。

[0320] 在一些實施例中，W具有式(XIII)：

-GTF-W'''-GPSSGAPPPS-R^5(SEQ ID NO: 1)；其中"W'''"為20個至30個(例如21個至25個，例如23個)胺基酸的序列。

[0321] 在一些實施例中，W具有式(XIV-AA)：

GT(Xaa3)(Xaa4)SD(Xaa7)S(Xaa9)(Xaa10)(Xaa11)(Xaa12)(Xaa13)(Xaa14)(Xaa15)(Xaa16)(Xaa17)(Xaa18)(Xaa19)(Xaa20)(Xaa21)WL(Xaa24)(Xaa25)(Xaa26)GPSSGAPPP(Xaa36)-R^5 (SEQ ID NO: 2A，其在序列表中列為SEQ ID NO: 35)；

其中：

Xaa3為F；

Xaa4為T或I(例如T)；

Xaa7為Y、V、L或K*(例如Y)；

Xaa9為I或S(例如I)；

Xaa10為Y、Y*、Q、A或(Aib)(例如Y)；

Xaa11為L、M或L*(例如L)；

Xaa12為D或E(例如D)；

Xaa13為K、G、R或E(例如K)；

Xaa14為Q或I(例如Q)；

Xaa15為A、H或R(例如A)；

Xaa16為A、Q或V(例如A)；

Xaa17為A、(Aib)、K*、K或Q(例如(Aib))；

Xaa18為A、D、E、(Aib)或L(例如A、D、E或L(例如E))；

Xaa19為F或A(例如F)；

Xaa20為V或I(例如V)；

Xaa21為N、A、Q、K*或E(例如N)；

Xaa24為I、L或V(例如L)；

Xaa25為A、K或I(例如A)；

Xaa26為Q-R、G-R-G-K*、Q或G(例如G)；且

Xaa36為S或不存在(例如S)。

【0322】在一些實施例中(例如當**W**具有式(XIV-AA)時)，**W**具有式(XIV)：

GTF(**Xaa4**)SD(**Xaa7**)S(**Xaa9**)(**Xaa10**)(**Xaa11**)(**Xaa12**)(**Xaa13**)QA(**Xaa16**)(**Xaa17**)(**Xaa18**)F-(**Xaa20**)(**Xaa21**)WL(**Xaa24**)(**Xaa25**)GGPSSGAPPPS-R^5 (**SEQ ID NO: 2**)；

其中：

Xaa4為T或I(例如T)；

Xaa7為Y、V或L(例如Y)；

Xaa9為I或S(例如I)；

Xaa10為Y、Q或A(例如Y)；

Xaa11為L、M或L*(例如L)；

Xaa12為D或E(例如D)；

Xaa13為K、G或E(例如K)；

Xaa16為A或V(例如A)；

Xaa17為(Aib)或K(例如(Aib))；

Xaa18為E或L(例如E)；

Xaa20為V或I(例如V)；

Xaa21為N、A或E(例如N)；

Xaa24為L或V(例如L)；且

Xaa25為A或K(例如A)。

【0323】 在某些實施例中，**W**具有式(XIV-A)：

GTF(**Xaa4**)SD(**Xaa7**)S(**Xaa9**)(**Xaa10**)(**Xaa11**)(**Xaa12**)(**Xaa13**)QA(**Xaa16**)(Aib)-(**Xaa18**)F(**Xaa20**)(**Xaa21**)WL(**Xaa24**)(**Xaa25**)GGPSSGAPPPS-R^5(**SEQ ID NO: 3**)，其中「Xaa」變數中的每一者如結合式(XIV)所定義。在某些此等實施例中，R^5可如本文任何地方所定義(例如可具有式(XI)；例如D或L式(XI)，且R*可如本文任何地方所定義)。

【0324】 在某些實施例中，**W**具有式(XIV-B)：

GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPS-R^5(**SEQ ID NO: 4**)。在某些此等實施例中，R^5可如本文任何地方所定義(例如可具

有式(XI)；例如ID或L式(XI)，且R*可如本文任何地方所定義)。

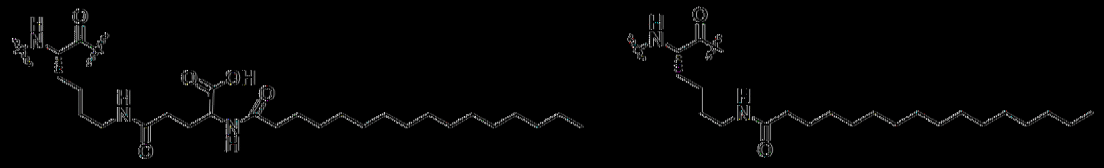
[0325] 如本文所用，「(Aib)」係指2-胺基異丁酸(亦稱為α-胺基異丁酸或α-甲基丙胺酸或2-甲基丙胺酸)。

[0326] 如本文所用，Y*係指2-胺基-3-(4-羥基苯基)-2-甲基丙酸(例如(*S*)-2-胺基-3-(4-羥基苯基)-2-甲基丙酸)。如本文所用，L*係指2-胺基-2-甲基戊酸(例如(*S*)-2-胺基-2-甲基戊酸)。

或其C端胺基酸或胺基酸醯胺或胺基酸醯胺。

[0327] 如本文所用，K*為經修飾其側取代的離胺酸殘基，或其C端胺基酸或胺基酸醯胺或胺基酸醯胺。

[0328] K*的非限制性實例可包括選自以下的胺基酸殘基：



；

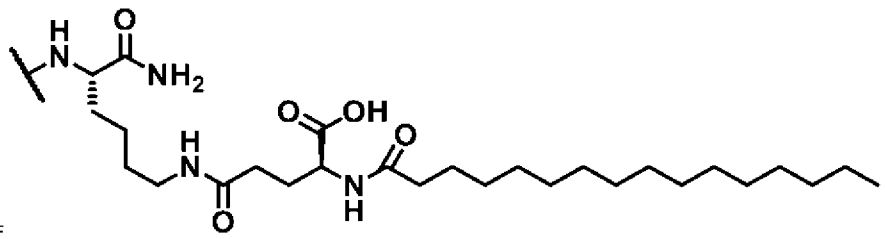
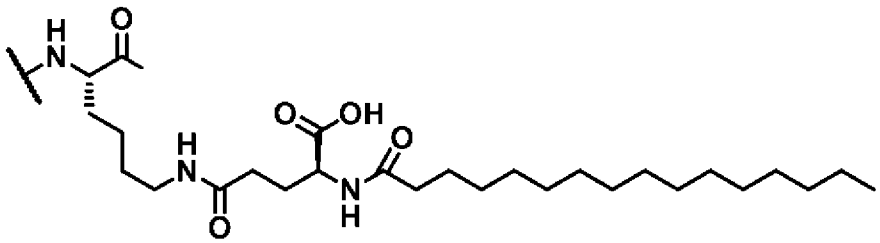
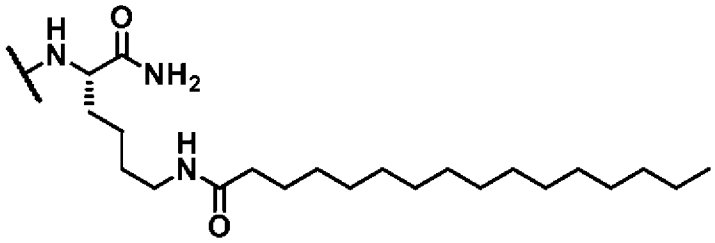
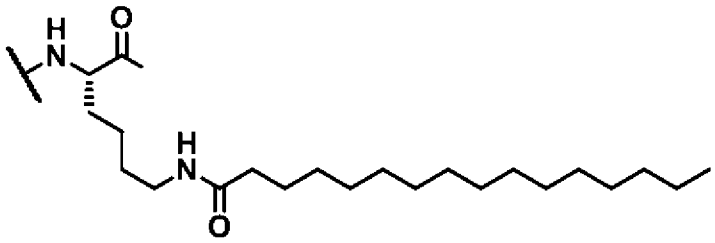
或其C端胺基酸或胺基酸醯胺或胺基酸醯胺。

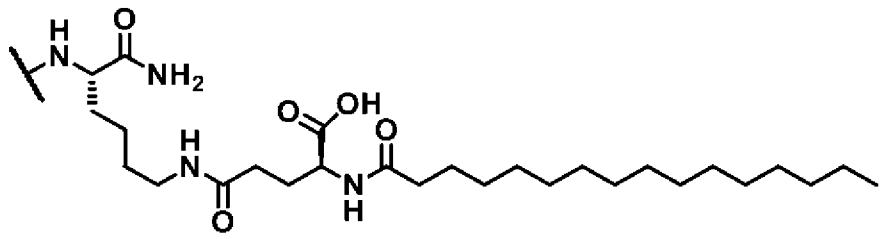
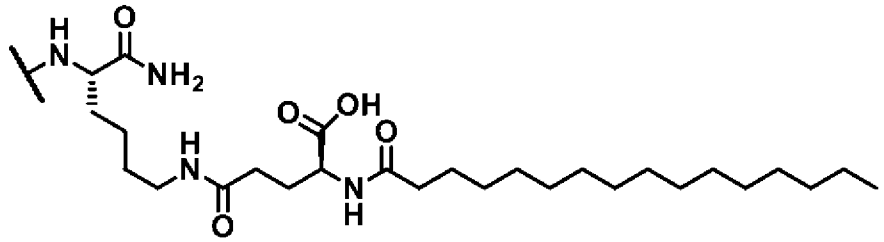
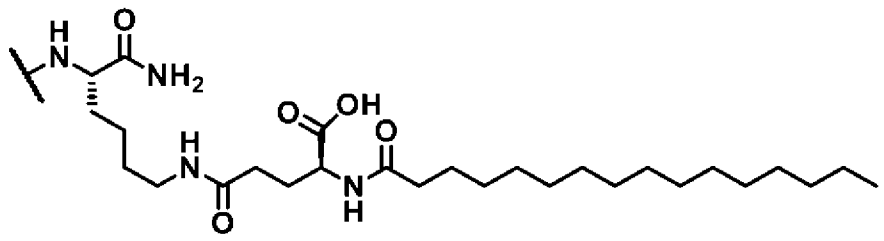
[0329] 在一些實施例中，W由式(X)、式(XII)、式(XIII)、式(XIV-AA)、式(XIV)、式(XIV-A)、式(XIV-B)、式(XV)或SEQ ID 1-34中的任一者表示。

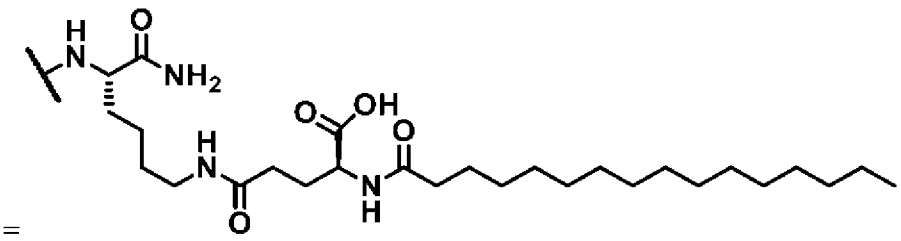
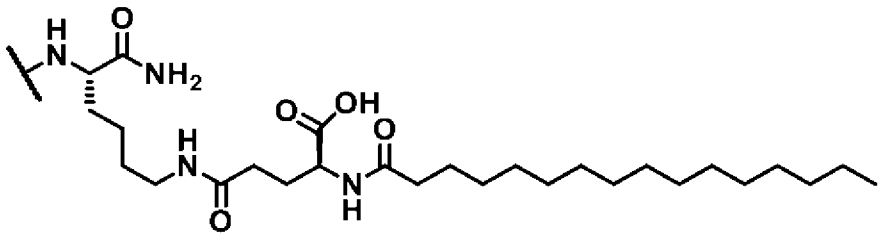
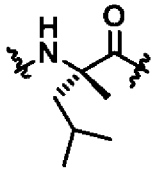
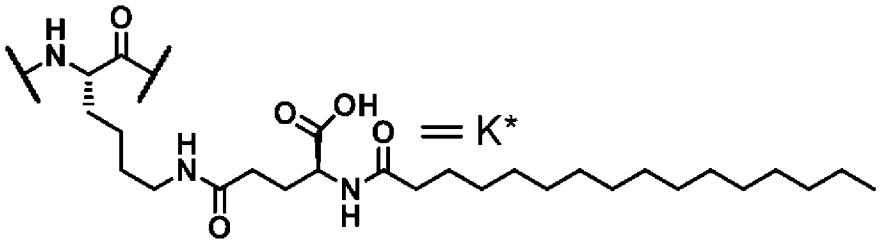
[0330] 舉例而言，W可具有表2中描述的序列中的任一者。

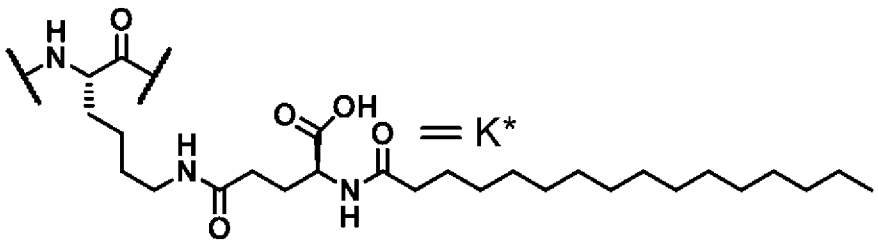
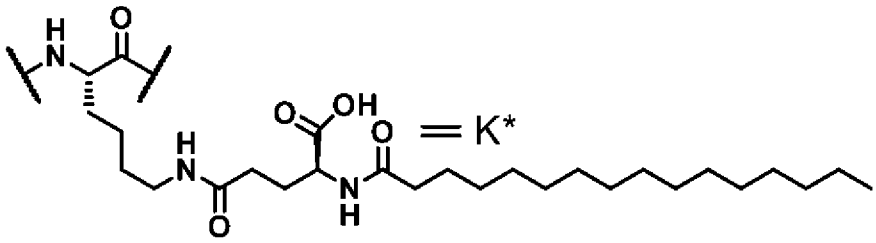
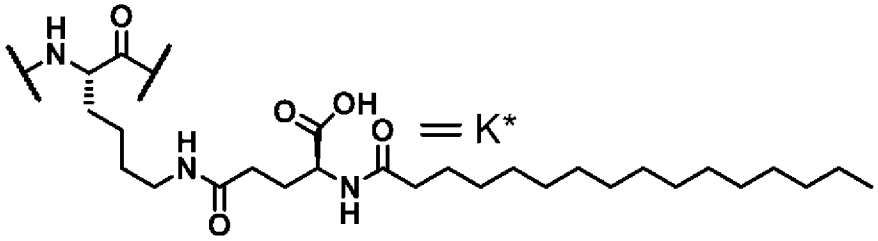
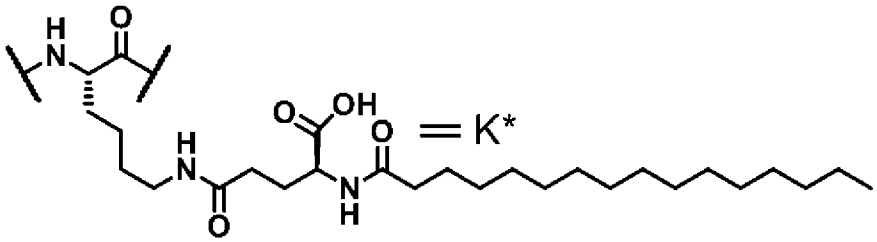
表2.

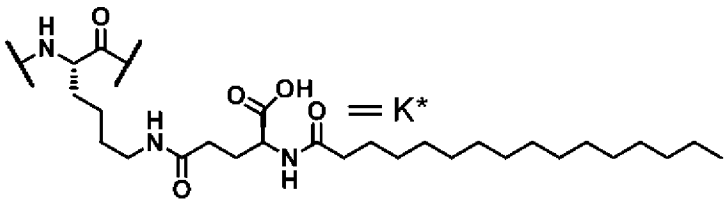
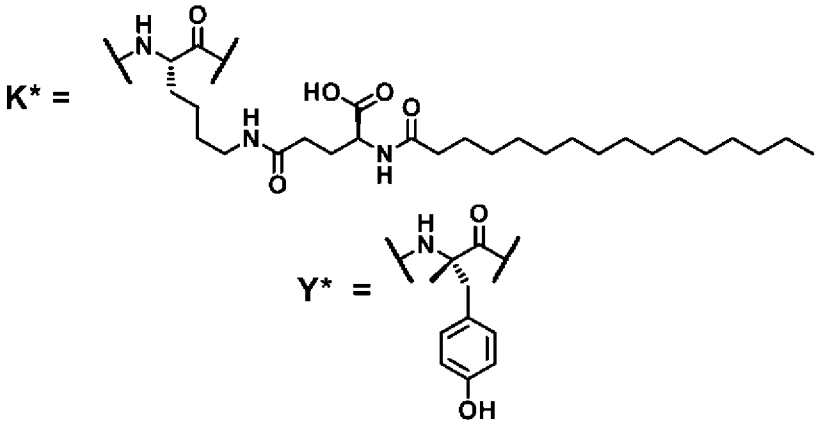
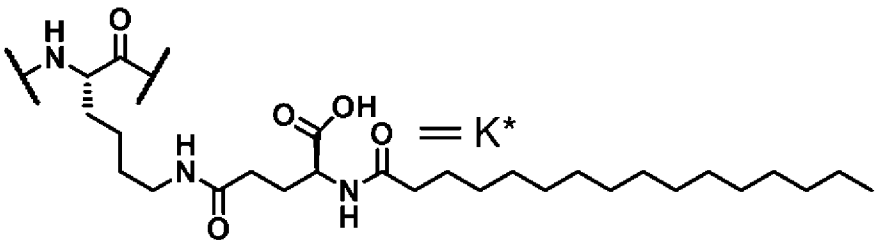
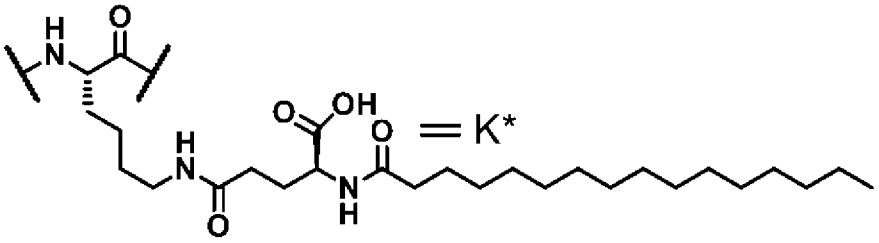
SEQ ID NO:	序列
5	G'Tr'1SDYSIY1 DK0AA(AIb)] I VNWI I AQQI·SSQAPI·SK· NH_2
6	G'Tr'1SDYSIY1 DK0AA(AIb)] I VNWI I AQQI·SSQAPI·SK*

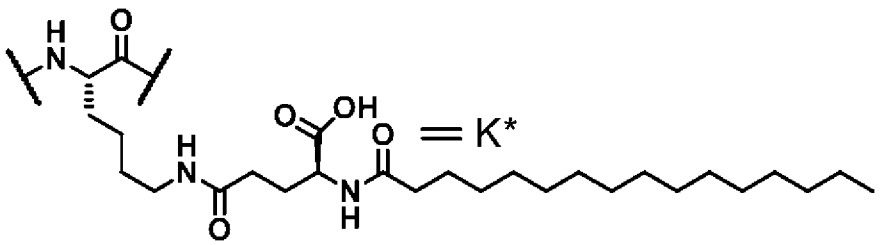
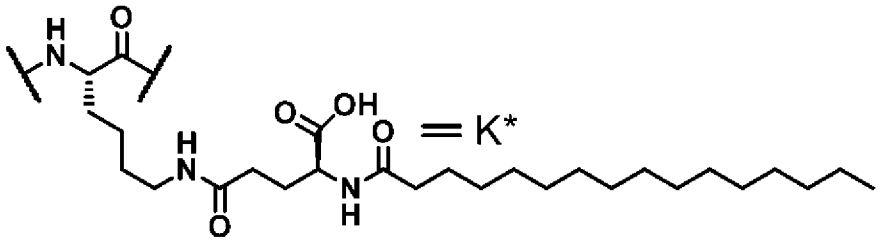
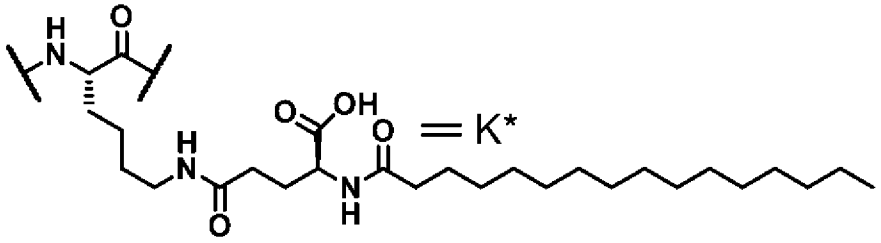
	 K* =
7	GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*  K* =
8	GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*  K* =
9	GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*，  K* =
10	GTFTSD S YL QAA EF WL GGPSSGAPPPSK*—NH_2，

	 K* =
11	GTF SDYS DK FVNWLLA GPSSGAPPPSK*—NH_2,  K* =
12	GTFTSD SIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2
13	GTFTSDYSIYLD QAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2
14	GTFTSDYSIYLDKQA (Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2
15	GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib) FVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2
16	GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EF NWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2
17	GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFV WLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2
18	GTFTSDYSIYLDKQA (Aib)EF NWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2
19	GTFTSDYSI DKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*–NH_2  K* =
20	GTFTSDYSI DKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*–NH_2

	 K* =
21	GTFTSDYSIY DKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*–NH_2  K* =  L* =
22	GTFTSDYSIYLD QAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPS–NH_2
23	-N(H)–EGTFTSDYSIYLDKQA (Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*-NH_2  = K*

24	-N(H)-EGTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFV WLLAGGPSSGAPPPSK-NH_2 
25	-N(H)-EGTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAG GPSSGAPPPS-NH_2 
26	-N(H)-EGTFTSDYSIYLDKQAA EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK-NH_2 
27	-N(H)-EGTFTSD SIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK-NH_2 

28	GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*—NH_2 
29	GTFTSDYSI LDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*—NH_2 
30	GTFTSDYSIYLDKQA (Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*—NH_2 
31	GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFV WLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2 
32	GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAG GPSSGAPPPS—NH_2

	
33	GTFTSDYSIYLDKQAA EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2 
34	GTFTSD SIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2 

【0331】 在一些實施例中，**W**由SEQ ID 1-34中的任一者(例如SEQ ID 5-27；例如SEQ ID 5-29；(例如SEQ ID 6)；例如SEQ ID 28-29；例如SEQ ID 30-34)表示。

【0332】 在一些實施例中，**W**由SEQ ID 1-27中的任一者(例如SEQ ID 5-27；例如SEQ ID 6)表示。

【0333】 在一些實施例中，**W**由SEQ ID 28-29中的任一者(例如28、29)表示。

【0334】 在某些實施例中，**W**具有SEQ ID 6的序列。

【0335】

式(IAA)、式(IA)以及式(I)的非限制性組合

[1] 在一些實施例中，化合物具有式(I-A)、式(I-AA或式(I-AB)，

環A為包括3個至8個(例如4個至8個、4個至7個、5個至6個)環原子的飽和或不飽和單環，且**L**具有式(VIII)：$-(CH_2)_m-\mathbf{X^1}-(CH_2)_n-\mathbf{X^2}-(CH_2)_p-$。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，且$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。

【0336】 **[1A]** 在一些實施例中，化合物具有式(IA-A)、式(IA-AA)或式(IA-AB)，環A為包括3個至8個(例如4個至8個、4個至7個、5個至6個)環原子的飽和或不飽和單環，且**L**具有式(VIII)：$-(CH_2)_m-\mathbf{X^1}-(CH_2)_n-\mathbf{X^2}-(CH_2)_p-$。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，且$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a'**為1；$\mathbf{R^{3a}}$及$\mathbf{R^{3b}}$中的每一者為H。

【0337】 **[2]** 在一些實施例中，化合物具有式(I-A)、式(I-AA)或式(I-AB)、式(I-A)、式(I-AA)或式(I-AB)，環A為包括3個至8個(例如4個至8個、4個至7個、5個至6個)環原子的飽和或不飽和單環，且**L**具有式(VIII)：$-(CH_2)_m-\mathbf{X^1}-(CH_2)_n-\mathbf{X^2}-(CH_2)_p-$。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，且$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。

【0338】 **[2A]** 在一些實施例中，化合物具有式(IA-A)、式(IA-AA)或式(IA-AB)、式(IA-B)、式(IA-BA或式(IA-BB)，環A為包括3個至

8個(例如4個至8個、4個至7個、5個至6個)環原子的飽和單環，且**L**具有式(VIII)：$-(CH_2)_m-\mathbf{X^1}-(CH_2)_n-\mathbf{X^2}-(CH_2)_p-$。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，且$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a'**為1；$\mathbf{R^{3a}}$及$\mathbf{R^{3b}}$中的每一者為H。

【0339】 **[3]** 在一些實施例中，化合物具有式(I-A)、式(I-AA)或式(I-AB)，環A為具有式(III)的飽和單環6員環(即，$\mathbf{A^1}$不為一鍵)，且**L**具有式(VIII)：$-(CH_2)_m-\mathbf{X^1}-(CH_2)_n-\mathbf{X^2}-(CH_2)_p-$。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，且$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。

【0340】 **[3A]** 在一些實施例中，化合物具有式(IA-A)、式(IA-AA)或式(IA-AB)，環A為具有式(III)的飽和單環6員環(即，$\mathbf{A^1}$不為一鍵)，且**L**具有式(VIII)：$-(CH_2)_m-\mathbf{X^1}-(CH_2)_n-\mathbf{X^2}-(CH_2)_p-$。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，且$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a'**為1；$\mathbf{R^{3a}}$及$\mathbf{R^{3b}}$中的每一者為H。

【0341】 **[4]** 在一些實施例中，化合物具有式(I-A)、式(I-AA)或式(I-AB)，環A為具有式(III-A)的飽和單環5員環(即，式(III)中的$\mathbf{A^1}$為一鍵)，且**L**具有式(VIII)：$-(CH_2)_m-\mathbf{X^1}-(CH_2)_n-\mathbf{X^2}-(CH_2)_p-$。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為-

C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，**R**^{1}、**R**^{2}以及**R**^{4}中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，且**R**^{3}為-C(O)OH。

【0342】 **[4A]** 在一些實施例中，化合物具有式(IA-A)、式(IA-AA)或式(IA-AB)，環A為具有式(III-A)的飽和單環5員環(即，式(III)中的**A**^{1}為一鍵)，且**L**具有式(VIII)：-$(CH_2)_m$-**X**^{1}-$(CH_2)_n$-**X**^{2}-$(CH_2)_p$-。在某些實施例中，**R**^{1}、**R**^{2}以及**R**^{4}中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，**R**^{3}為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，**R**^{1}、**R**^{2}以及**R**^{4}中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，且**R**^{3}為-C(O)OH。在某些實施例中，**a'**為1；**R**^{3a}及**R**^{3b}中的每一者為H。

【0343】 **[5]** 在一些實施例中，化合物具有式(I-A)、式(I-AA)或式(I-AB)，環A為包括6個至14個(例如8個至10個)環原子的飽和或不飽和雙環或三環，且**L**具有式(VIII)：-$(CH_2)_m$-**X**^{1}-$(CH_2)_n$-**X**^{2}-$(CH_2)_p$-。在某些實施例中，**R**^{1}、**R**^{2}以及**R**^{4}中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，**R**^{3}為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，**R**^{1}、**R**^{2}以及**R**^{4}中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，且**R**^{3}為-C(O)OH。

【0344】 **[5A]** 在一些實施例中，化合物具有式(IA-A)、式(IA-AA)或式(IA-AB)，環A為包括6個至14個(例如8個至10個)環原子的飽和或不飽和雙環或三環，且**L**具有式(VIII)：-$(CH_2)_m$-**X**^{1}-$(CH_2)_n$-**X**^{2}-$(CH_2)_p$-。在某些實施例中，**R**^{1}、**R**^{2}以及**R**^{4}中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，**R**^{3}為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，**R**^{1}、**R**^{2}以及**R**^{4}中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，且**R**^{3}為-C(O)OH。在某些實施例中，**a'**為1；**R**^{3a}及**R**^{3b}中的每一者為H。

【0345】 [6] 在一些實施例中，化合物具有式(I-A)、式(I-AA)或式(I-AB)，環A為包括3個至8個(例如4個至8個、4個至7個、5個至6個)環原子的飽和或不飽和單環，**L**具有式(VIII)：$-(CH_2)_m-\mathbf{X^1}-(CH_2)_n-\mathbf{X^2}-(CH_2)_p-$，且**W**由式(X)、式(XII)、式(XIII)、式(XIV)、式(XIV-A)、式(XIV-B)或SEQ ID 1-27中的任一者(例如SEQ ID 5-27，例如SEQ ID 6)表示。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH，且$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。

【0346】 [6A] 在一些實施例中，化合物具有式(IA-A)、式(IA-AA)或式(IA-AB)，環A為包括3個至8個(例如4個至8個、4個至7個、5個至6個)環原子的飽和或不飽和單環，**L**具有式(VIII)：$-(CH_2)_m-\mathbf{X^1}-(CH_2)_n-\mathbf{X^2}-(CH_2)_p-$，且**W**由式(X)、式(XII)、式(XIII)、式(XIV-AA)、式(XIV)、式(XIV-A)、式(XIV-B)、式(XV)或SEQ ID 1-34中的任一者(例如SEQ ID 5-27；例如SEQ ID 5-29；(例如SEQ ID 6)；例如SEQ ID 28-29；例如SEQ ID 30-34)表示。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH，且$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。在某些實施例中，**a'**為1；$\mathbf{R^{3a}}$及$\mathbf{R^{3b}}$中的每一者為H。

【0347】 [7] 在一些實施例中，化合物具有式(I-A)、式(I-AA)或式(I-AB)，環A為包括3個至8個(例如4個至8個、4個至7個、5個至6個)環原

子的飽和單環，**L**具有式(VIII)：-$(CH_2)_m$-$\mathbf{X^1}$-$(CH_2)_n$-$\mathbf{X^2}$-$(CH_2)_p$-，且**W**由式(X)、式(XII)、式(XIII)、式(XIV)、式(XIV-A)、式(XIV-B)或SEQ ID 1-27中的任一者(例如SEQ ID 5-27，例如SEQ ID 6)表示。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH，且$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。

【0348】 **[7A]** 在一些實施例中，化合物具有式(IA-A)、式(IA-AA)或式(IA-AB)，環A為包括3個至8個(例如4個至8個、4個至7個、5個至6個)環原子的飽和單環，**L**具有式(VIII)：-$(CH_2)_m$-$\mathbf{X^1}$-$(CH_2)_n$-$\mathbf{X^2}$-$(CH_2)_p$-，且**W**由式(X)、式(XII)、式(XIII)、式(XIV-AA)、式(XIV)、式(XIV-A)、式(XIV-B)、式(XV)或SEQ ID 1-34中的任一者(例如SEQ ID 5-27；例如SEQ ID 5-29；(例如SEQ ID 6)；例如SEQ ID 28-29；例如SEQ ID 30-34)表示。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH，且$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。在某些實施例中，**a'**為1；$\mathbf{R^{3a}}$及$\mathbf{R^{3b}}$中的每一者為H。

【0349】 **[8]** 在一些實施例中，化合物具有式(I-A)、式(I-AA)或式(I-AB)，環A為具有式(III)的飽和單環6員環(即，$\mathbf{A^1}$不為一鍵)，**L**具有式(VIII)：-$(CH_2)_m$-$\mathbf{X^1}$-$(CH_2)_n$-$\mathbf{X^2}$-$(CH_2)_p$-，且**W**由式(X)、式(XII)、式(XIII)、式(XIV)、式(XIV-A)、式(XIV-B)或SEQ ID 1-27中的任一者(例如SEQ ID 5-27，例如SEQ ID 6)表示。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$

中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH，且$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。

【0350】 **[8A]** 在一些實施例中，化合物具有式(IA-A)、式(IA-AA)或式(IA-AB)，環A為具有式(III)的飽和單環6員環(即，$\mathbf{A^1}$不為一鍵)，**L**具有式(VIII)：$-(CH_2)_m-\mathbf{X^1}-(CH_2)_n-\mathbf{X^2}-(CH_2)_p-$，且**W**由式(X)、式(XII)、式(XIII)、式(XIV-AA)、式(XIV)、式(XIV-A)、式(XIV-B)、式(XV)或SEQ ID 1-34中的任一者(例如SEQ ID 5-27；例如SEQ ID 5-29；(例如SEQ ID 6)；例如SEQ ID 28-29；例如SEQ ID 30-34)表示。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH，且$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。在某些實施例中，**a'**為1；$\mathbf{R^{3a}}$及$\mathbf{R^{3b}}$中的每一者為H。

【0351】 **[9]** 在一些實施例中，化合物具有式(I-A)、式(I-AA)或式(I-AB)，環A為具有式(III-A)的飽和單環5員環(即，式(III)中的$\mathbf{A^1}$為一鍵)，**L**具有式(VIII)：$-(CH_2)_m-\mathbf{X^1}-(CH_2)_n-\mathbf{X^2}-(CH_2)_p-$，且**W**由式(X)、式(XII)、式(XIII)、式(XIV)、式(XIV-A)、式(XIV-B)或SEQ ID 1-27中的任一者(例如SEQ ID 5-27，例如SEQ ID 6)表示。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的每一者為H，**a**為0、1或2(例

如1)，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH，且$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。

【0352】 **[9A]** 在一些實施例中，化合物具有式(IA-A)、式(IA-AA)或式(IA-AB)，環A為具有式(III-A)的飽和單環5員環(即，式(III)中的$\mathbf{A^1}$為一鍵)，**L**具有式(VIII)：$-(CH_2)_m-\mathbf{X^1}-(CH_2)_n-\mathbf{X^2}-(CH_2)_p-$，且**W**由式(X)、式(XII)、式(XIII)、式(XIV-AA)、式(XIV)、式(XIV-A)、式(XIV-B)、式(XV)或SEQ ID 1-34中的任一者(例如SEQ ID 5-27；例如SEQ ID 5-29；(例如SEQ ID 6)；例如SEQ ID 28-29；例如SEQ ID 30-34)表示。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH，且$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。在某些實施例中，**a'**為1；$\mathbf{R^{3a}}$及$\mathbf{R^{3b}}$中的每一者為H。

【0353】 **[10]** 在一些實施例中，化合物具有式(I-A)、式(I-AA)或式(I-AB)，環A為包括6個至14個(例如8個至10個)環原子的飽和或不飽和雙環或三環，**L**具有式(VIII)：$-(CH_2)_m-\mathbf{X^1}-(CH_2)_n-\mathbf{X^2}-(CH_2)_p-$，且**W**由式(X)、式(XII)、式(XIII)、式(XIV)、式(XIV-A)、式(XIV-B)或SEQ ID 1-27中的任一者(例如SEQ ID 5-27，例如SEQ ID 6)表示。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH，且$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。

【0354】 **[10A]** 在一些實施例中，化合物具有式(IA-A)、式(IA-AA)或式(IA-AB)，環A為包括6個至14個(例如8個至10個)環原子的飽和

或不飽和雙環或三環，**L**具有式(VIII)：-$(CH_2)_m$-$\mathbf{X^1}$-$(CH_2)_n$-$\mathbf{X^2}$-$(CH_2)_p$-，且**W**由 式(X)、 式(XII)、 式(XIII)、 式(XIV-AA)、 式(XIV)、 式(XIV-A)、式(XIV-B)、式(XV)或SEQ ID 1-34中的任一者(例如SEQ ID 5-27；例如SEQ ID 5-29；(例如SEQ ID 6)；例如SEQ ID 28-29；例如SEQ ID 30-34)表示。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH，且$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。在某些實施例中，**a'**為1；$\mathbf{R^{3a}}$及$\mathbf{R^{3b}}$中的每一者為H。

【0355】 **[11]** 在一些實施例中：

化合物具有式(I-A)、式(I-AA)或式(I-AB)；

環A為包括3個至8個(例如4個至8個、4個至7個、5個至6個)環原子的飽和單環；

L具有式(VIII)：-$(CH_2)_m$-$\mathbf{X^1}$-$(CH_2)_n$-$\mathbf{X^2}$-$(CH_2)_p$-，

W由式(X)、式(XII)、式(XIII)、式(XIV)、式(XIV-A)、式(XIV-B)或SEQ ID 1-27中的任一者(例如SEQ ID 5-27，例如SEQ ID 6)表示；且

m為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，且**n** + **p** = 2(例如**n**及**p**各自為1)，且$\mathbf{X^2}$為-S-；或

m為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，**n** + **p** = 0，$\mathbf{X^2}$為-C(Q^1)(Q^2)-，且$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$連同各自所連接的碳原子形成C_{3-6}環烷基，其視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代且視情況稠合至苯基；或

m為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，**n** + **p** = 0，$\mathbf{X^2}$為-C(Q^1)(Q^2)-，且$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$為獨立選擇的C_{1-4}烷基(例如CH_3)；或

m為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，**n** + **p** = 0，且$\mathbf{X^2}$為：(**v**)視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代的C_{6-10}伸芳基(例如伸苯基)；或(**vii**)視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代的C_{3-10}伸環烷基。

【0356】 在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH，且$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。

【0357】 在某些此等實施例中，**m**為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，且**n** + **p** = 2(例如**n**及**p**各自為1)，且$\mathbf{X^2}$為-S-。舉例而言，**L**可為$-CH_2CH_2NHC(O)CH_2SCH_2-$。

【0358】 在某些此等實施例中，SEQ ID 5-27中的任一者(例如SEQ ID 6)表示**W**。

【0359】 **[11A]** 在一些實施例中：

該化合物具有式(IA-A)、式(IA-AA)或式(IA-AB)；

環A為包括3個至8個(例如4個至8個、4個至7個、5個至6個)環原子的飽和單環；

L具有式(VIII)：$-(CH_2)_m-\mathbf{X^1}-(CH_2)_n-\mathbf{X^2}-(CH_2)_p-$，且

W由式(X)、式(XII)、式(XIII)、式(XIV-AA)、式(XIV)、式(XIV-A)、式(XIV-B)、式(XV)或SEQ ID 1-34中的任一者(例如SEQ ID 5-27；例如SEQ ID 5-29；(例如SEQ ID 6)；例如SEQ ID 28-29；例如SEQ ID 30-34)表示。

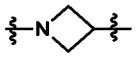
【0360】 在某些實施例中，**m**為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如

-N(H)C(O)-)，且**n** + **p** = 2(例如**n**及**p**各自為1)，且$\mathbf{X^2}$為-S-；或

m為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，**n** + **p** = 0，$\mathbf{X^2}$為-C(Q^1)(Q^2)-，且$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$連同各自所連接的碳原子形成C_{3-6}環烷基，其視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代且視情況稠合至苯基；或

m為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，**n** + **p** = 0，$\mathbf{X^2}$為-C(Q^1)(Q^2)-，且$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$為獨立選擇的C_{1-4}烷基(例如CH_3)；或

m為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，**n** + **p** = 0，且$\mathbf{X^2}$為：(**v**)視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代的C_{6-10}伸芳基(例如伸苯基)；或(**vii**)視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代的C_{3-10}伸環烷基。

【0361】 在某些實施例中，**m**為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，**n** + **p** = 0，且$\mathbf{X^2}$為：包括4個至6個(例如4個)環原子的伸雜環烷基，其中1個至3個(例如1個)環原子各自獨立地選自由N($\mathbf{R^a}$)、O以及S組成之群；且其視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代(例如$\mathbf{X^2}$可為 )。

【0362】 在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH，且$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。在某些實施例中，**a'**為1；$\mathbf{R^{3a}}$及$\mathbf{R^{3b}}$中的每一者為H。

【0363】 在某些此等實施例中，**m**為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，且**n** + **p** = 2(例如**n**及**p**各自為1)，且$\mathbf{X^2}$為-S-。舉例而言，**L**可為-$CH_2CH_2NHC(O)CH_2SCH_2$-。

【0364】 在某些此等實施例中，SEQ ID 5-34中的任一者(例如SEQ

ID 6)表示**W**。

【0365】 **[12]** 在一些實施例中：

化合物具有式(I-A)、式(I-AA)或式(I-AB)；

環A為具有式(III)的飽和單環6員環(即，$\mathbf{A^1}$不為一鍵)；

L具有式(VIII)：$-(CH_2)_m-\mathbf{X^1}-(CH_2)_n-\mathbf{X^2}-(CH_2)_p-$；

W由式(X)、式(XII)、式(XIII)、式(XIV)、式(XIV-A)、式(XIV-B)或SEQ ID 1-27中的任一者(例如SEQ ID 5-27，例如SEQ ID 6)表示；且

m為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，且**n** + **p** = 2(例如**n**及**p**各自為1)，且$\mathbf{X^2}$為-S-；或

m為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，**n** + **p** = 0，$\mathbf{X^2}$為$-C(Q^1)(Q^2)-$，且$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$連同各自所連接的碳原子形成C_{3-6}環烷基，其視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代且視情況稠合至苯基；或

m為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，**n** + **p** = 0，$\mathbf{X^2}$為$-C(Q^1)(Q^2)-$，且$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$為獨立選擇的C_{1-4}烷基(例如CH_3)；或

m為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，**n** + **p** = 0，且$\mathbf{X^2}$為：(**v**)視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代的C_{6-10}伸芳基(例如伸苯基)；或(**vii**)視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代的C_{3-10}伸環烷基。

【0366】 在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH，且$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。

【0367】 在某些此等實施例中，**m**為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-

(例如-N(H)C(O)-)，且**n** + **p** = 2(例如**n**及**p**各自為1)，且$\mathbf{X^2}$為-S-。舉例而言，**L**可為-$CH_2CH_2NHC(O)CH_2SCH_2$-。

【0368】在某些此等實施例中，SEQ ID 5-27中的任一者(例如SEQ ID 6)表示**W**。

【0369】在某些式(III)、6員環實施例中，$\mathbf{A_1}$、$\mathbf{A_2}$、$\mathbf{A_3}$以及$\mathbf{A_4}$各自獨立地選自由CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$組成之群。

【0370】在某些式(III)、6員環實施例中，$\mathbf{A_1}$、$\mathbf{A_2}$、$\mathbf{A_3}$以及$\mathbf{A_4}$中的一或兩者(例如一者)獨立地選自由CHR^b及$C(R^b)_2$組成之群，且其他者為CH_2。

【0371】在某些式(III)、6員環實施例中，$\mathbf{A_1}$、$\mathbf{A_2}$、$\mathbf{A_3}$以及$\mathbf{A_4}$各為CH_2。

【0372】在某些式(III)、6員環實施例中，$\mathbf{A_1}$、$\mathbf{A_2}$以及$\mathbf{A_4}$各自獨立地選自由CH_2、CHR^b以及$C(R^b)_2$組成之群；且$\mathbf{A_3}$為O；S；SO_2；或N($\mathbf{R^a}$)。在某些此等實施例中，$\mathbf{A_2}$及$\mathbf{A_4}$中的一或兩者(例如一者)獨立地選自由CHR^b及$C(R^b)_2$組成之群，且另一者(適用時)為CH_2。在其他實施例中，$\mathbf{A_2}$及$\mathbf{A_3}$皆為CH_2。在某些此等實施例中，$\mathbf{A_1}$為CH_2。在某些此等實施例中，$\mathbf{A_3}$為N($\mathbf{R^a}$)(例如$\mathbf{A_3}$可為NH)。在其他實施例中，$\mathbf{A_3}$為O。在其他實施例中，$\mathbf{A_3}$為SO_2。

【0373】在某些式(III)、6員環實施例中，$\mathbf{A_1}$、$\mathbf{A_2}$以及$\mathbf{A_3}$各自獨立地選自由CH_2、CHR^b以及$C(R^b)_2$組成之群；且$\mathbf{A_4}$為O；S；或N($\mathbf{R^a}$)。在某些此等實施例中，$\mathbf{A_2}$及$\mathbf{A_4}$中的一或兩者(例如一者)獨立地選自由CHR^b及$C(R^b)_2$組成之群，且另一者(適用時)為CH_2。在其他實施例中，$\mathbf{A_2}$及$\mathbf{A_3}$皆為CH_2。在某些此等實施例中，$\mathbf{A_1}$為CH_2。在某些此等實施例中，$\mathbf{A_4}$為

N($\mathbf{R^a}$)(例如$\mathbf{A_4}$可為NH)。在其他實施例中，$\mathbf{A_4}$為O。

【0374】 在某些式(III)、6員環實施例中，$\mathbf{A_1}$為C(O)；且$\mathbf{A_2}$、$\mathbf{A_3}$以及$\mathbf{A_4}$各自獨立地選自由CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$組成之群。在某些此等實施例中，$\mathbf{A_2}$、$\mathbf{A_3}$以及$\mathbf{A_4}$中的一或兩者(例如一者)獨立地選自由CHR^b及$C(R^b)_2$組成之群，且其他者為CH_2。

【0375】 在某些式(III)、6員環實施例中，$\mathbf{A_1}$為C(O)；且$\mathbf{A_2}$、$\mathbf{A_3}$以及$\mathbf{A_4}$各自為CH_2。

【0376】 在某些式(III)、6員環實施例中，$\mathbf{A_1}$為C(O)；$\mathbf{A_2}$及$\mathbf{A_4}$各自獨立地選自由CH_2、CHR^b以及$C(R^b)_2$組成之群；且$\mathbf{A_3}$為O；S；SO_2；或N($\mathbf{R^a}$)。在某些此等實施例中，$\mathbf{A_2}$及$\mathbf{A_4}$中的一或兩者(例如一者)獨立地選自由CHR^b及$C(R^b)_2$組成之群，且另一者(適用時)為CH_2。在其他實施例中，$\mathbf{A_2}$及$\mathbf{A_4}$皆為CH_2。在某些此等實施例中，$\mathbf{A_3}$為N($\mathbf{R^a}$)(例如$\mathbf{A_3}$可為NH)。在其他實施例中，$\mathbf{A_3}$為O。在其他實施例中，$\mathbf{A_3}$為SO_2。

【0377】 在某些式(III)、6員環實施例中，$\mathbf{A_1}$為C(O)；$\mathbf{A_2}$及$\mathbf{A_3}$各自獨立地選自由CH_2、CHR^b以及$C(R^b)_2$組成之群；且$\mathbf{A_4}$為O；S；或N($\mathbf{R^a}$)。在某些此等實施例中，$\mathbf{A_2}$及$\mathbf{A_3}$中的一或兩者(例如一者)獨立地選自由CHR^b及$C(R^b)_2$組成之群，且另一者(適用時)為CH_2。在其他實施例中，$\mathbf{A_2}$及$\mathbf{A_3}$皆為CH_2。在某些此等實施例中，$\mathbf{A_4}$為N($\mathbf{R^a}$)(例如$\mathbf{A_4}$可為NH)。在其他實施例中，$\mathbf{A_4}$為O。在某些式(III)、6員環實施例中，$\mathbf{A_1}$、$\mathbf{A_2}$、$\mathbf{A_3}$以及$\mathbf{A_4}$各自獨立地選自由CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$組成之群。

【0378】 **[12A]** 在一些實施例中：

該化合物具有式(IA-A)、式(IA-AA)或式(IA-AB)；

環A為具有式(III)的飽和單環6員環(即，$\mathbf{A^1}$不為一鍵)；

L具有式(VIII)：-$(CH_2)_m$-X^1-$(CH_2)_n$-X^2-$(CH_2)_p$-；且

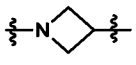
W由式(X)、式(XII)、式(XIII)、式(XIV-AA)、式(XIV)、式(XIV-A)、式(XIV-B)、式(XV)或SEQ ID 1-34中的任一者(例如SEQ ID 5-27；例如SEQ ID 5-29；(例如SEQ ID 6)；例如SEQ ID 28-29；例如SEQ ID 30-34)表示。

【0379】 在某些實施例中，**m**為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，且**n** + **p** = 2(例如**n**及**p**各自為1)，且$\mathbf{X^2}$為-S-；或

m為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，**n** + **p** = 0，$\mathbf{X^2}$為-C(Q^1)(Q^2)-，且$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$連同各自所連接的碳原子形成C_{3-6}環烷基，其視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代且視情況稠合至苯基；或

m為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，**n** + **p** = 0，$\mathbf{X^2}$為-C(Q^1)(Q^2)-，且$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$為獨立選擇的C_{1-4}烷基(例如CH_3)；或

m為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，**n** + **p** = 0，且$\mathbf{X^2}$為：(**v**)視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代的C_{6-10}伸芳基(例如伸苯基)；或(**vii**)視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代的C_{3-10}伸環烷基。

【0380】 在某些實施例中，**m**為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，**n** + **p** = 0，且$\mathbf{X^2}$為：包括4個至6個(例如4個)環原子的伸雜環烷基，其中1個至3個(例如1個)環原子各自獨立地選自由N($\mathbf{R^a}$)、O以及S組成之群；且其視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代(例如$\mathbf{X^2}$可為 )。

【0381】 在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及

$\mathbf{R^4}$中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH，且$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。在某些實施例中，**a'**為1；$\mathbf{R^{3a}}$及$\mathbf{R^{3b}}$中的每一者為H。

【0382】在某些此等實施例中，**m**為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，且**n** + **p** = 2(例如**n**及**p**各自為1)，且$\mathbf{X^2}$為-S-。舉例而言，**L**可為-$CH_2CH_2NHC(O)CH_2SCH_2$-。

【0383】在某些此等實施例中，SEQ ID 5-34中的任一者(例如SEQ ID 6)表示**W**。

【0384】在某些式(III)、6員環實施例中，$\mathbf{A_1}$、$\mathbf{A_2}$、$\mathbf{A_3}$以及$\mathbf{A_4}$各自獨立地選自由CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$組成之群。

【0385】在某些式(III)、6員環實施例中，$\mathbf{A_1}$、$\mathbf{A_2}$、$\mathbf{A_3}$以及$\mathbf{A_4}$中的一或兩者(例如一者)獨立地選自由CHR^b及$C(R^b)_2$組成之群，且其他者為CH_2。

【0386】在某些式(III)、6員環實施例中，$\mathbf{A_1}$、$\mathbf{A_2}$、$\mathbf{A_3}$以及$\mathbf{A_4}$各為CH_2。

【0387】在某些式(III)、6員環實施例中，$\mathbf{A_1}$、$\mathbf{A_2}$以及$\mathbf{A_4}$各自獨立地選自由CH_2、CHR^b以及$C(R^b)_2$組成之群；且$\mathbf{A_3}$為O；S；SO_2；或N($\mathbf{R^a}$)。在某些此等實施例中，$\mathbf{A_2}$及$\mathbf{A_4}$中的一或兩者(例如一者)獨立地選自由CHR^b及$C(R^b)_2$組成之群，且另一者(適用時)為CH_2。在其他實施例中，$\mathbf{A_2}$及$\mathbf{A_3}$皆為CH_2。在某些此等實施例中，$\mathbf{A_1}$為CH_2。在某些此等實施例中，$\mathbf{A_3}$為N($\mathbf{R^a}$)(例如$\mathbf{A_3}$可為NH)。在其他實施例中，$\mathbf{A_3}$為O。在其他實施例中，$\mathbf{A_3}$為SO_2。

【0388】在某些式(III)、6員環實施例中，$\mathbf{A_1}$、$\mathbf{A_2}$以及$\mathbf{A_3}$各自獨立地選自由CH_2、CHR^b以及$C(R^b)_2$組成之群；且$\mathbf{A_4}$為O；S；或N($\mathbf{R^a}$)。在

某些此等實施例中，A_2及A_4中的一或兩者(例如一者)獨立地選自由CHR^b及$C(R^b)_2$組成之群，且另一者(適用時)為CH_2。在其他實施例中，A_2及A_3皆為CH_2。在某些此等實施例中，A_1為CH_2。在某些此等實施例中，A_4為$N(R^a)$(例如A_4可為NH)。在其他實施例中，A_4為O。

【0389】在某些式(III)、6員環實施例中，A_1為C(O)；且A_2、A_3以及A_4各自獨立地選自由CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$組成之群。在某些此等實施例中，A_2、A_3以及A_4中的一或兩者(例如一者)獨立地選自由CHR^b及$C(R^b)_2$組成之群，且其他者為CH_2。

【0390】在某些式(III)、6員環實施例中，A_1為C(O)；且A_2、A_3以及A_4各自為CH_2。

【0391】在某些式(III)、6員環實施例中，A_1為C(O)；A_2及A_4各自獨立地選自由CH_2、CHR^b以及$C(R^b)_2$組成之群；且A_3為O；S；SO_2；或$N(R^a)$。在某些此等實施例中，A_2及A_4中的一或兩者(例如一者)獨立地選自由CHR^b及$C(R^b)_2$組成之群，且另一者(適用時)為CH_2。在其他實施例中，A_2及A_4皆為CH_2。在某些此等實施例中，A_3為$N(R^a)$(例如A_3可為NH)。在其他實施例中，A_3為O。在其他實施例中，A_3為SO_2。

【0392】在某些式(III)、6員環實施例中，A_1為C(O)；A_2及A_3各自獨立地選自由CH_2、CHR^b以及$C(R^b)_2$組成之群；且A_4為O；S；或$N(R^a)$。在某些此等實施例中，A_2及A_3中的一或兩者(例如一者)獨立地選自由CHR^b及$C(R^b)_2$組成之群，且另一者(適用時)為CH_2。在其他實施例中，A_2及A_3皆為CH_2。在某些此等實施例中，A_4為$N(R^a)$(例如A_4可為NH)。在其他實施例中，A_4為O。在某些式(III)、6員環實施例中，A_1、A_2、A_3以及A_4各自獨立地選自由CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$組成之群。

【0393】 **[13]** 在一些實施例中：

該化合物具有式(IA-A)、式(IA-AA)或式(IA-AB)；

環A為具有式(III-A)的飽和單環5員環(即，式(III)中$\mathbf{A^1}$為一鍵)；

L具有式(VIII)：$-(CH_2)_m-\mathbf{X^1}-(CH_2)_n-\mathbf{X^2}-(CH_2)_p-$，

W由式(X)、式(XII)、式(XIII)、式(XIV)、式(XIV-A)、式(XIV-B)或SEQ ID 1-27中的任一者(例如SEQ ID 5-27，例如SEQ ID 6)表示；且

m為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，且**n** + **p** = 2(例如**n**及**p**各自為1)，且$\mathbf{X^2}$為-S-；或

m為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，**n** + **p** = 0，$\mathbf{X^2}$為$-C(Q^1)(Q^2)-$，且$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$連同各自所連接的碳原子形成C_{3-6}環烷基，其視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代且視情況稠合至苯基；或

m為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，**n** + **p** = 0，$\mathbf{X^2}$為$-C(Q^1)(Q^2)-$，且$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$為獨立選擇的C_{1-4}烷基(例如CH_3)；或

m為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，**n** + **p** = 0，且$\mathbf{X^2}$為：(**v**)視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代的C_{6-10}伸芳基(例如伸苯基)；或(**vii**)視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代的C_{3-10}伸環烷基。

【0394】 在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH，且$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。

【0395】 在某些此等實施例中，**m**為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，且**n** + **p** = 2(例如**n**及**p**各自為1)，且$\mathbf{X^2}$為-S-。舉例而

言，**L**可為-$CH_2CH_2NHC(O)CH_2SCH_2$-。

【0396】 在某些此等實施例中，SEQ ID 5-27中的任一者(例如SEQ ID 6)表示**W**。

【0397】 **[13A]** 在一些實施例中：

該化合物具有式(IA-A)、式(IA-AA)或式(IA-AB)；

環A為具有式(III-A)的飽和單環5員環(即，式(III)中$\mathbf{A^1}$為一鍵)；

L具有式(VIII)：-$(CH_2)_m$-$\mathbf{X^1}$-$(CH_2)_n$-$\mathbf{X^2}$-$(CH_2)_p$-，且

W由式(X)、式(XII)、式(XIII)、式(XIV-AA)、式(XIV)、式(XIV-A)、式(XIV-B)、式(XV)或SEQ ID 1-34中的任一者(例如SEQ ID 5-27；例如SEQ ID 5-29；(例如SEQ ID 6)；例如SEQ ID 28-29；例如SEQ ID 30-34)表示。

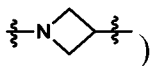
【0398】 在某些實施例中，**m**為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，且**n** + **p** = 2(例如**n**及**p**各自為1)，且$\mathbf{X^2}$為-S-；或

m為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，**n** + **p** = 0，$\mathbf{X^2}$為-$C(Q^1)(Q^2)$-，且$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$連同各自所連接的碳原子形成C_{3-6}環烷基，其視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代且視情況稠合至苯基；或

m為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，**n** + **p** = 0，$\mathbf{X^2}$為-$C(Q^1)(Q^2)$-，且$\mathbf{Q^1}$及$\mathbf{Q^2}$為獨立選擇的C_{1-4}烷基(例如CH_3)；或

m為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，**n** + **p** = 0，且$\mathbf{X^2}$為：(**v**)視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代的C_{6-10}伸芳基(例如伸苯基)；或(**vii**)視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代的C_{3-10}伸環烷基。

【0399】 在某些實施例中，**m**為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，**n** + **p** = 0，且$\mathbf{X^2}$為：包括4個至6個(例如4個)環原子的伸雜

環烷基，其中1個至3個(例如1個)環原子各自獨立地選自由N($\mathbf{R^a}$)、O以及S組成之群；且其視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代(例如$\mathbf{X^2}$可為 )。

【0400】在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的一者、兩者或三者為H。在某些實施例中，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH。在某些實施例中，**a**為0、1或2(例如1)。在某些實施例中，$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。在某些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$以及$\mathbf{R^4}$中的每一者為H，**a**為0、1或2(例如1)，$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH，且$\mathbf{R^5}$具有式(XI)。在某些實施例中，**a'**為1；$\mathbf{R^{3a}}$及$\mathbf{R^{3b}}$中的每一者為H。

【0401】在某些此等實施例中，**m**為2-6(例如2)，$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-(例如-N(H)C(O)-)，且**n** + **p** = 2(例如**n**及**p**各自為1)，且$\mathbf{X^2}$為-S-。舉例而言，**L**可為-$CH_2CH_2NHC(O)CH_2SCH_2$-。

【0402】在某些此等實施例中，SEQ ID 5-34中的任一者(例如SEQ ID 6)表示**W**。

【0403】組合**[1]-[13]**的實施例亦可包括實施方式及/或申請專利範圍中所描述的特徵中的任何一或多者。

【0404】組合**[1A]-[13A]**的實施例亦可包括實施方式及/或申請專利範圍中所描述的特徵中的任何一或多者。

【0405】熟習此項技術者將認識到，本文所描述的一些化學結構可藉由一或多種其他共振形式展現在論文上；或可以一或多種其他互變異構形式存在，即使在以動力學方式表示時，熟習此項技術者認識到，此類互變異構形式僅表示此類化合物的樣品的極小部分。儘管本文未明確地展現此類共振形式或互變異構體，但此類化合物涵蓋在本發明範疇內。

【0406】

醫藥組合物及投與

綜述

在一些實施例中，調節(例如促效或部分地促效或拮抗)升糖素樣肽-1受體(「GLP-1R」)及/或抑胃多肽受體(「GIPR」)的化學實體(例如化合物或該化合物的醫藥學上可接受的鹽及/或水合物及/或前藥)以包括化學實體及一或多種醫藥學上可接受的賦形劑，以及視情況存在的一或多種如本文所述之額外治療劑的醫藥組合物形式投與。

【0407】在一些實施例中，化學實體可與一或多種習知醫藥賦形劑組合投與。醫藥學上可接受的賦形劑包括但不限於離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；自乳化藥物遞送系統(SEDDS)，諸如d-α-生育酚聚乙二醇1000丁二酸鹽；以醫藥劑型使用的界面活性劑，諸如Tweens、泊洛沙姆(poloxamer)或其他類似的聚合物遞送基質；血清蛋白，諸如人類血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽、tris、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀；飽和植物性脂肪酸的部分甘油酯混合物；水、鹽或電解液，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉；鋅鹽；膠態二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啶酮；纖維素類物質；聚乙二醇；羧甲基纖維素鈉；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段共聚物以及羊毛脂。環糊精諸如α-環糊精、β-環糊精及γ環糊精，或化學改質衍生物諸如羥基烷基環糊精，包含2-羥丙基-β-環糊精及3-羥丙基-β-環糊精，或其他溶解衍生物亦可用於增強本文所描述的化合物的遞送。可製備含有在0.005%至100%範圍內的如本文所描述的化學實體且其餘部分由無毒賦形劑組成的劑型或組合物。所涵蓋組合物可含有0.001%-100%的本文所提供的化學實體，在一個實施例中，0.1%-95%，在另一實施例中，75%-85%，在另一實施例中，

20%-80%。製備此類劑型的實際方法對熟習此項技術者為已知的或將為顯而易見的；舉例而言，參見*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, London, UK. 2012)。

【0408】

投藥途徑及組合物組分

在一些實施例中，本文所描述的化學實體或其醫藥組合物可藉由任何可接受的投藥途徑向有需要的個體投與。可接受的投藥途徑包含但不限於頰內、皮膚、子宮頸內、竇道內(endosinusial)、氣管內、經腸、硬膜上、間隙、腹部內、動脈內、支氣管內、囊內、腦內、腦池內、冠狀動脈內、皮內、管內、十二指腸內、硬膜內、表皮內、食道內、胃內、齒齦內、迴腸內、淋巴管內、髓內、腦膜內、肌肉內、卵巢內、腹膜內、前列腺內、肺內、竇內(intrasinal)、脊柱內、滑膜內、睾丸內、鞘內、小管內、腫瘤內、子宮內、血管內、靜脈內、經鼻、鼻胃管、口服、非經腸、經皮、硬膜外(peridural)、經直腸、呼吸道(吸入)、皮下、舌下、黏膜下、局部、經皮、經黏膜、經氣管、輸尿管、尿道以及陰道。在某些實施例中，較佳投藥途徑為非經腸(例如，腫瘤內)。

【0409】 組合物可經調配用於非經腸投藥，例如，經調配用於經由靜脈內、肌肉內、皮下或甚至腹膜內途徑注射。通常，此類組合物可以可注射劑形式、以液體溶液或懸浮液形式製備；亦可製備在注射的前在添加液體時適用於製備溶液或懸浮液的固體形式；且製備亦可乳化。此類調配物的製備將根據本發明為熟習此項技術者所已知。

【0410】 適用於可注射使用的醫藥形式包含無菌水溶液或分散液；調配物，包含芝麻油、花生油或水性丙二醇；及用於無菌可注射溶液或分

散液的臨時製備的無菌粉末。一般而言，形式必須為無菌的且必須為流體，達到其可易於注射的程度。其亦應在製造及儲存條件下穩定且必須保存以防諸如細菌及真菌的微生物的污染作用。

【0411】 載劑亦可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇以及類似物)、其適合混合物及植物油的溶劑或分散介質。舉例而言，可藉由使用包衣(諸如卵磷脂)、藉由維持就分散液而言的所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持適當的流動性。微生物作用的預防可藉由各種抗菌劑及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞以及類似物來實現。在許多情況下，將更好的係包括等滲劑，例如糖或氯化鈉。可藉由在組合物中使用延緩吸收劑(例如單硬脂酸鋁及明膠)來延長可注射組合物的吸收。

【0412】 如下製備無菌可注射溶液：將所需量的活性化合物視需要與上文列舉的各種其他成分一起併入適當溶劑中，隨後過濾滅菌。一般而言，藉由將各種滅菌活性成分併入含有鹼性分散介質及來自上文列舉的彼等成分的所需其他成分的無菌媒劑中來製備分散液。在無菌粉末用於製備無菌可注射溶液的情況下，較佳製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥技術，由其先前無菌過濾溶液產生活性成分加任何額外所需成分的粉末。

【0413】 可作為凝膠、乳膏、灌腸劑或經直腸栓劑用於經直腸組合物中的藥理學上可接受的賦形劑包括但不限於以下中的任何一或多者：可可脂甘油酯、合成聚合物諸如聚乙烯吡咯啶酮、PEG(如PEG軟膏)、甘油、甘油明膠、氫化植物油、泊洛沙姆、各種分子量的聚乙二醇與聚乙二醇凡士林的脂肪酸酯的混合物、無水羊毛脂、鯊魚肝油、糖精鈉、薄荷醇、甜杏仁油、山梨糖醇、苯甲酸鈉、anoxid SBN、香草精油、氣霧

劑、苯氧基乙醇中的對羥基苯甲酸酯、甲基對氧基苯甲酸鈉、丙基對氧基苯甲酸鈉、二乙基胺、卡波姆(carbomer)、卡波莫(carbopol)、甲基氧基苯甲酸酯、聚乙二醇十六基十八基醚、辛基癸酸椰油醯酯(cocoyl caprylocaprate)、異丙醇、丙二醇、液體石蠟、三仙膠、羧基-偏亞硫酸氫鹽、乙二胺四乙酸鈉、苯甲酸鈉、偏亞硫酸氫鉀、葡萄柚種子提取物、甲基磺醯基甲烷(MSM)、乳酸、甘胺酸、維生素(諸如維生素A及E)以及乙酸鉀。

【0414】在某些實施例中，可藉由將本文所描述的化學實體與適合的非刺激賦形劑或載劑，諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟混合來製備栓劑，其在環境溫度下為固體但在體溫下為液體且因此在直腸中融化且釋放活性化合物。在其他實施例中，用於經直腸投藥的組合物呈灌腸劑形式。

【0415】在其他實施例中，本文所描述的化合物或其醫藥組合物適用於藉助於經口投與(例如，固體或液體劑型)局部遞送至消化道或胃腸道。

【0416】用於經口投與的固體劑型包含膠囊劑、錠劑、丸劑、粉劑以及粒劑。在此類固體劑型中，化學實體為與一或多種醫藥學上可接受的賦形劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或以下混合：a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇以及矽酸，b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖以及阿拉伯膠，c)保濕劑，諸如甘油，d)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽以及碳酸鈉，e)溶液阻滯劑，諸如石蠟，f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物，g)濕潤劑，諸如鯨蠟醇及甘油單硬脂酸酯，h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土，以及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸

鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉，以及其混合物。在膠囊、錠劑以及丸劑的情況下，所述劑型亦可包含緩衝劑。亦可使用相似類型的固體組合物作為軟填充及硬填充的明膠膠囊中的填充劑，所述膠囊使用賦形劑，諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇以及類似物。

【0417】 在一個實施例中，組合物將採取單位劑型，諸如丸劑或錠劑的形式，且因此除了本文所提供的化學實體以外，組合物可含有稀釋劑，諸如乳糖、蔗糖、磷酸二鈣或其類似物；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或其類似物；以及黏合劑，諸如澱粉、阿拉伯膠、聚乙烯吡咯啶酮、明膠、纖維素、纖維素衍生物或其類似物。在另一種固體劑型中，粉末、造粒(marume)、溶液或懸浮液(例如，在碳酸伸丙酯、植物油、PEG、泊洛沙姆124或三酸甘油酯中)囊封於膠囊(明膠或纖維素類膠囊)中。亦涵蓋本文提供的一或多種化學實體或額外活性劑物理上分離的單位劑型；例如具有各藥物的顆粒的膠囊(或膠囊中的錠劑)；二層錠劑；二室凝膠帽等。亦涵蓋包覆腸溶包衣或延遲釋放口服劑型。

【0418】 其他生理學上可接受的化合物包含濕潤劑、乳化劑、分散劑或尤其適用於防止微生物生長或活動的防腐劑。各種防腐劑已為所熟知且包括例如酚及抗壞血酸。

【0419】 在某些實施例中，賦形劑為無菌的且一般不含非所要物質。此等組合物可藉由習知、熟知的滅菌技術來滅菌。對於各種口服劑型賦形劑，諸如錠劑及膠囊，不需要無菌。USP/NF標準通常為足夠的。

【0420】 眼部組合物可包括但不限於以下任何一或多者：黏稠元(例如，羧甲基纖維素、甘油、聚乙烯吡咯啶酮、聚乙二醇)；穩定劑(例如，普洛尼克(Pluronic) (三嵌段共聚物)、環糊精)；防腐劑(例如，苯紮氯銨

(Benzalkonium chloride)、ETDA、SofZia (硼酸、丙二醇、山梨糖醇以及氯化鋅；愛爾康實驗室有限公司(Alcon Laboratories, Inc.))、Purite (穩定的氧氯複合物；阿勒根有限公司(Allergan, Inc.)))。

【0421】局部組合物可包括軟膏及乳膏。軟膏為通常基於石蠟脂或其他石油衍生物的半固體製劑。含有所選擇活性劑的乳膏通常為黏稠液體或半固體乳液，經常為水包油或油包水的。乳膏基質通常為水可洗的，且含有油相、乳化劑及水相。油相，有時亦稱作「內部」相，一般包括石蠟脂及脂肪醇，諸如十六醇或十八醇；儘管不必需，但水相的體積通常超過油相，且一般含有保濕劑。乳膏調配物中的乳化劑一般為非離子、陰離子、陽離子或兩性界面活性劑。如同其他載劑或媒劑，軟膏基質應為惰性、穩定、無刺激性及不敏感的。

【0422】在前述實施例中的任一者中，本文所描述的醫藥組合物可包含以下中的一或多者：脂質、雙層間交聯多層囊泡、生物可降解聚(D,L-乳酸-共-乙醇酸)[PLGA]類或聚酐類奈米粒子或微米粒子，以及奈米多孔粒子負載型脂質雙層。

【0423】

劑量

劑量可視患者需求、所治療病狀的嚴重性及所採用的特定化合物而變化。用於特定情況的恰當劑量可由熟習醫學技術者確定。在一些情況下，總日劑量可分成多份且在一天內按多份投與或藉由提供連續遞送的方式投與。

【0424】在一些實施例中，以如下劑量投與本文所述之化合物：約0.0002 mg/Kg至約100 mg/Kg(例如約0.0002 mg/Kg至約50 mg/Kg；約

0.0002 mg/Kg至約25 mg/Kg；約0.0002 mg/Kg至約10 mg/Kg；約0.0002 mg/Kg至約5 mg/Kg；約0.0002 mg/Kg至約1 mg/Kg；約0.0002 mg/Kg至約0.5 mg/Kg；約0.0002 mg/Kg至約0.1 mg/Kg；約0.001 mg/Kg至約50 mg/Kg；約0.001 mg/Kg至約25 mg/Kg；約0.001 mg/Kg至約10 mg/Kg；約0.001 mg/Kg至約5 mg/Kg；約0.001 mg/Kg至約1 mg/Kg；約0.001 mg/Kg至約0.5 mg/Kg；約0.001 mg/Kg至約0.1 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約50 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約25 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約10 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約5 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約1 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約0.5 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約0.1 mg/Kg；約0.1 mg/Kg至約50 mg/Kg；約0.1 mg/Kg至約25 mg/Kg；約0.1 mg/Kg至約10 mg/Kg；約0.1 mg/Kg至約5 mg/Kg；約0.1 mg/Kg至約1 mg/Kg；約0.1 mg/Kg至約0.5 mg/Kg)。

【0425】

方案

前述劑量可每天(例如作為單次劑量或兩個或更多個分次劑量)或非每天(例如每隔一天、每兩天、每三天、每週一次、每週兩次、每兩週一次、每月一次)投與。

【0426】 在一些實施例中，本文中所描述的化合物的投藥時段為1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。在另一實施例中，在其期間停止投藥的時段為1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13

天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。在一實施例中，在一時段內向個體投與治療性化合物，隨後為一個獨立的時段。在另一實施例中，在第一時段及第一時段後的第二時段裏投與治療性化合物，其中在第二時段期間投藥停止，隨後為開始投與治療性化合物的第三時段，且接著在第三時段後為停止投藥的第四時段。在此實施例的一態樣中，將繼之以停止投藥的時段的治療性化合物投與時段重複經確定或未經確定的時段。在另一實施例中，投藥時段持續1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。在另一實施例中，在其期間停止投藥的時段為1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。

【0427】

治療方法

本發明提供治療患有疾病、病症或病狀的個體(例如人類)的方法，其中調節GLP-1R及/或GIPR活性(例如抑制或削弱及/或升高或非所需的GLP-1R及/或GIPR信號傳導)有益於治療疾病、病症或病狀的潛在病理及/或症狀及/或進展。在某些實施例中，本文所描述的方法可包括或進一步包括治療與本文所述之病狀中的任何一或多者相關的一或多種病狀、其併

發症或後遺症。

【0428】 在某些實施例中，本文所述之化學實體誘導血糖降低(例如降低血糖水準)、促進胰島素合成、刺激胰島素分泌、增加β-細胞的質量、調節胃酸分泌、調節胃排空及/或減少升糖素產生。在某些實施例中，本文所述之化學實體使血清葡萄糖及血清胰島素水準穩定。

【0429】

適應症

肥胖

在一些實施例中，病狀、疾病或病症為肥胖以及與肥胖相關的病狀、疾病或病症。肥胖及肥胖相關病狀的非限制性實例包括症狀性肥胖、單純性肥胖、兒童肥胖、病態肥胖以及腹部肥胖(藉由腹部肥胖表徵的中心型肥胖)。症狀性肥胖的非限制性實例包括內分泌性肥胖(例如庫興症候群(Cushing syndrome)、甲狀腺功能低下、胰島素瘤、肥胖II型糖尿病、假副甲狀腺低能症、性腺功能低下症)、下丘腦性肥胖、遺傳性肥胖(例如普拉德-威利症候群(Prader-Willi syndrome)、勞穆比三氏症候群(Laurence-Moon-Biedl syndrome))以及藥物誘發性肥胖(例如類固醇、啡噻嗪、胰島素、磺醯脲藥劑或β-阻斷劑誘發性肥胖)。

【0430】 在一些實施例中，病狀、疾病或病症與肥胖相關聯。此類病狀、疾病或病症的實例包括但不限於葡萄糖耐受性病症、糖尿病(例如2型糖尿病、肥胖糖尿病)、脂質代謝異常、高脂質血症、高血壓、心臟衰竭、高尿酸血症、痛風、脂肪肝(包括非酒精性脂肪變性肝炎(NASH))、冠心病(例如心肌梗塞、心絞痛)、腦梗塞(例如腦血栓、暫時性大腦缺血性發作)、骨骼或關節疾病(例如膝骨性關節炎、髖關節炎、變形性脊椎

炎、腰痛)、睡眠呼吸暫停症候群、肥胖換氣不足症候群(匹克威克症候群(Pickwickian syndrome))、月經病症(例如異常月經週期、月經及週期異常、閉經、異常月經症狀)、內臟性肥胖症候群以及代謝症候群。在某些實施例中，本文所述之化學實體可用於治療展現肥胖及胰島素兩者的症狀的個體。

【0431】

糖尿病

在一些實施例中，病狀、疾病或病症為糖尿病。糖尿病的非限制性實例包括1型糖尿病、2型糖尿病(例如飲食治療的2型糖尿病、磺醯脲治療的2型糖尿病、極晚期2型糖尿病、長期胰島素治療的2型糖尿病)、糖尿病(例如非胰島素依賴型糖尿病、胰島素依賴型糖尿病)、妊娠期糖尿病、肥胖糖尿病、自體免疫糖尿病以及邊緣型糖尿病。

【0432】 在一些實施例中，病狀、疾病或病症與糖尿病相關聯(例如糖尿病的併發症)。與糖尿病相關的病症的非限制性實例包括肥胖、肥胖相關病症、代謝症候群、神經病、腎病(例如糖尿病性腎病)、視網膜病、糖尿病性心肌病、白內障、大血管病變、骨質減少、高滲壓糖尿病性昏迷、感染性疾病(例如呼吸道感染、泌尿道感染、胃腸道感染、皮膚軟組織感染、下肢感染)、糖尿病性壞疽、口乾症、聽力減退、腦血管病症、糖尿病性惡病質、傷口癒合遲緩、糖尿病性血脂異常、周邊血液循環障礙、心血管風險因素 (例如冠狀動脈疾病、外周動脈疾病、腦血管疾病、高血壓以及與未管理的膽固醇及/或脂質水準相關的風險因素，及/或發炎)、NASH、骨折及認識功能障礙。

【0433】 與糖尿病相關的病症的其他非限制性實例包括前期糖尿

病、高脂質血症(例如高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、高LDL-膽固醇血症、低HDL膽固醇血症、餐後高血脂病)、代謝症候群(例如其中GLP-1R的活化為有益的代謝病症，代謝症候群X)、高血壓、葡萄糖耐量受損(IGT)、胰島素抗性以及肌肉減少症。

【0434】 在一些實施例中，病狀、疾病或病症為糖尿病及肥胖(糖尿肥胖症)。在某些實施例中，本文所述之化合物亦適用於改良二甲雙胍的治療有效性。

【0435】

代謝重要組織病症

在一些實施例中，病狀、疾病或病症為代謝重要組織病症。

【0436】 在一些實施例中，病狀、疾病或病症為脂肪肝病。脂肪肝病包括但不限於非酒精性脂肪酸肝病(NAFLD)、脂肪變性肝炎、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、由肝炎引起的脂肪肝病、由肥胖引起的脂肪肝病、由糖尿病引起的脂肪肝病、由胰島素抗性引起的脂肪肝病、由高三酸甘油脂血症引起的脂肪肝病、無β脂蛋白血症、肝糖貯積症、韋柯二氏病(Weber-Christian disease)、伍爾曼氏病(Wolmans disease)、妊娠急性脂肪肝以及脂質營養不良。

【0437】 非酒精性脂肪肝病(NAFLD)表示在不存在酒精濫用的情況下發生的一系列疾病且通常藉由脂肪變性(肝中的脂肪)的存在表徵。相信NAFLD與多種病狀，例如代謝症候群(包括肥胖、糖尿病以及高三酸甘油酯血症)及胰島素抗性相關。其可導致成人及兒童肝病且可最終導致肝硬化(Skelly等人, J Hepatol 2001; 35: 195-9；Chitturi等人, Hepatology 2002; 35(2):373-9)。NAFLD的嚴重度範圍介於相對良性的孤立的主要為

大泡性的脂肪變性(即，非酒精性脂肪肝或NAFL)至非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)(Angulo等人, J Gastroenterol Hepatol 2002; 17增刊:S186-90)。在某些實施例中，個體為兒童個體(例如6歲-16歲；或6歲至12歲；或6歲-10歲)。在某些實施例中，個體為成人個體。

【0438】代謝重要組織病症的其他非限制性實例包括關節病症(例如骨關節炎、繼發性骨關節炎)、脂肪變性(例如在肝中)；膽石；膽囊病症；胃食道回流；睡眠呼吸暫停；肝炎；脂肪肝；骨骼病症，其藉由改變的骨代謝，諸如骨質疏鬆表徵，包括絕經後骨質疏鬆、不佳骨強度、骨質減少、佩吉特氏病(Paget's disease)、癌症患者的溶骨性轉移、肝病中的骨營養不良以及由腎衰竭或血液透析、骨折、骨手術、老化、懷孕、對骨折的保護措施以及營養不良多囊卵巢症候群引起的改變的骨代謝；腎病(例如慢性腎衰竭、絲球體腎炎、腎小球硬化、腎病症候群、高血壓腎硬化、末期腎病)；肌營養不良、心絞痛、急性或慢性腹瀉、睪丸功能障礙、呼吸功能障礙、虛弱、性功能障礙(例如勃起功能障礙)以及老年症候群。在某些實施例中，本文所述之化學實體可用於藉由改善手術後恢復及/或藉由預防由手術創傷引起的分解代謝反應來治療手術創傷。

【0439】

心血管疾病

在一些實施例中，病狀、疾病或病症為心血管疾病。心血管疾病的非限制性實例包括充血性心臟衰竭、動脈粥樣硬化、動脈硬化、冠心病或外周動脈疾病、中風、冠狀動脈疾病、充血性心臟衰竭、冠心病、高血壓、心臟衰竭、腦血管病症(例如腦梗塞)、血管功能障礙、心肌梗塞、血壓升高(例如130/85 mm Hg或更高)以及血栓前狀態(由血液中的高纖維蛋

白原或纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑例示)。

【0440】

神經疾病

在一些實施例中，病狀、疾病或病症為神經病症(例如神經退化病症)或精神病症。神經病症的非限制性實例包括腦胰島素抗性、輕度認知障礙(MCI)、阿茲海默氏病(AD)、帕金森氏病(PD)、焦慮、癡呆(例如老年癡呆症)、創傷性腦損傷、亨廷頓氏舞蹈病、遲發性運動不能、運動機能亢進、躁症、帕金森病、斯蒂爾-理查德症候群、唐氏症候群、重症肌無力、神經外傷、腦外傷、血管澱粉樣變性、腦出血I伴澱粉樣變性、腦炎、弗里德利希共濟失調、急性混亂病症、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)、青光眼以及凋亡介導的退行性中樞神經系統疾病(例如克-雅氏病、牛海綿狀腦病(瘋牛病)、慢性消瘦症候群)。參見例如US20060275288A1。

【0441】 精神病症的非限制性實例包括藥物依賴性/成癮(麻醉劑及安非他明(amphetamines)以及注意力不足/過動症(ADHD)。本文所述之化學實體可適用於改善對於成癮藥物的行為反應、減少藥物依賴性、預防藥物濫用復發以及緩解由缺乏給定成癮物質引起的焦慮。參見例如US20120021979A1。

【0442】 在某些實施例中，本文所述之化學實體適用於藉由增強神經元可塑性及細胞分化便利性來改善學習及記憶，以及在帕金森病中保護多巴胺神經元及運動功能。

【0443】

胰島素相關

在一些實施例中，病狀、疾病或病症為空腹葡萄糖受損(IFG)、空腹

血糖受損(IFG)、高血糖症、胰島素抗性(葡萄糖穩態受損)、高胰島素血症、脂肪酸或甘油的血液含量升高、低血糖狀況、胰島素抵抗綜合症、由高胰島素血症、高脂質血症、高膽固醇血症引起的感覺異常、傷口難癒合、瘦素抗性、葡萄糖不耐、空腹葡萄糖增加、血脂異常(例如高脂質血症、藉由高三酸甘油酯及低HDL膽固醇表徵的致動脈粥樣硬化性血脂異常)、升糖素瘤、高尿酸血症、低血糖症(例如夜間低血糖症)以及與胰島素相關的伴隨昏迷終點。

【0444】在某些實施例中，本文所述之化學實體可減少或減緩邊緣型、空腹葡萄糖受損或空腹血糖受損進展為糖尿病。

【0445】

自體免疫病症

在一些實施例中，病狀、疾病或病症為自體免疫病症。自體免疫病症的非限制性實例包括多發性硬化症、實驗性自體免疫性腦脊髓炎、與免疫排斥反應相關的自體免疫病症、移植物抗宿主疾病、葡萄膜炎、視神經病、視神經炎、橫貫性脊髓炎、發炎性腸病、類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、全身性紅斑狼瘡、重症肌無力以及格雷夫斯病(Graves disease)。參見例如US20120148586A1。

【0446】

胃腸道相關病症

在一些實施例中，病狀、疾病或病症為胃腸道相關病症。此等病症的非限制性實例包括任何病因的潰瘍(例如胃潰瘍、佐-埃二氏症候群(Zollinger-Ellison syndrome)、藥物誘發性潰瘍、與感染或其他病原體相關的潰瘍)、消化病症、吸收障礙、短腸侯症群、盲管症候群、發炎性腸

病(克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎)、脂肪痢、低丙球蛋白血症口瘡、化學療法及/或放射療法誘發的黏膜炎及腹瀉、胃腸道發炎、短腸侯症群、潰瘍性結腸炎、胃黏膜損傷(例如由阿司匹林引起的胃黏膜損傷)、小腸黏膜損傷以及惡病質(例如癌性惡病質、結核性惡病質、與血液病相關的惡病質、與內分泌疾病相關的惡病質、與感染性疾病相關的惡病質、由後天免疫缺乏症候群引起的惡病質)。

【0447】

體重

在一些實施例中，本文所述之化學實體可用於使個體(例如有需要的個體)減輕體重(例如過量體重)、預防體重增加、誘導體重減輕、減少體脂肪或減少攝食量。在某些實施例中，個體的體重增加可歸因於過度攝入食物或不平衡飲食，或可為源自併用藥物(例如具有PPARγ促效劑樣作用的胰島素敏化劑，諸如曲格列酮、羅格列酮、恩格列酮、環格列酮、吡格列酮以及類似物)的體重增加。或者，體重增加可為達到肥胖之前的體重增加，或可為肥胖個體的體重增加。體重增加亦可為藥物誘發性體重增加或停止吸菸之後的體重增加。

【0448】 在一些實施例中，病狀、疾病或病症為飲食障礙，諸如攝食過量、暴食症、貪食症或強迫性進食。

【0449】

發炎性疾病

在一些實施例中，病狀、疾病或病症為發炎性病症。發炎性病症的非限制性實例包括慢性類風濕性關節炎、變形性脊椎炎、變形性關節炎、腰痛、痛風、手術後或創傷後發炎、腹脹、神經痛、咽喉炎、膀胱炎、肺

炎、胰臟炎、腸炎、發炎性腸病(包括發炎性大腸病)，包括肝臟、脂肪、胰臟、腎臟以及腸的代謝重要組織中的發炎，以及促炎性狀態(例如血液中炎症樣C反應蛋白的促炎性細胞介素或標記物的水準升高)。

【0450】

癌症

在一些實施例中，病狀、疾病或病症為癌症。癌症的適合實例包括乳癌(例如侵襲性乳腺導管癌、非侵襲性乳腺導管癌、炎性乳癌)、前列腺癌(例如激素依賴性前列腺癌、激素非依賴性前列腺癌)、胰臟癌(例如導管胰臟癌)、胃癌(例如乳頭狀腺癌、黏液腺癌、腺鱗癌)、肺癌(例如非小細胞肺癌、小細胞肺癌、惡性間皮瘤)、結腸癌(例如胃腸基質瘤)、直腸癌(例如胃腸基質瘤)、結腸直腸癌(例如家族性結腸直腸癌、遺傳性非息肉病性結腸直腸癌、胃腸基質瘤)、小腸癌(例如非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、胃腸基質瘤)、食道癌、十二指腸癌、舌癌、咽癌(例如鼻咽癌、口咽癌、下咽癌)、唾液腺癌、腦瘤(例如松果體星形細胞瘤、毛細胞型星形細胞瘤、彌漫性星形細胞瘤、多形性星形細胞瘤)、神經鞘瘤、肝癌(例如原發性肝癌、肝外膽管癌)、腎癌(例如腎細胞癌、腎盂及尿管的移行細胞癌)、膽管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌(例如上皮卵巢癌、性腺外生殖細胞腫瘤、卵巢生殖細胞腫瘤、低惡性潛能的卵巢腫瘤)、膀胱癌、尿道癌、皮膚癌(例如眼內(眼部)黑素瘤、梅克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma))、血管瘤、惡性淋巴瘤、惡性黑素瘤、甲狀腺癌(例如甲狀腺髓樣癌)、副甲狀腺癌、鼻腔癌、鼻竇癌、骨腫瘤(例如骨肉瘤、尤文氏腫瘤(Ewing tumor)、子宮肉瘤、軟組織肉瘤)、血管纖維瘤、視網膜肉瘤、陰莖癌、睪丸腫瘤、小兒實體腫瘤(例如威爾姆斯氏腫

瘤(Wilms' tumor)、兒童腎腫瘤)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、由AIDS引起的卡波西氏肉瘤、上頜竇腫瘤、纖維組織細胞瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤以及白血病(例如急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病)。

【0451】

組合療法

本發明涵蓋單藥療法方案以及組合療法方案兩者。

【0452】 在一些實施例中，本文所描述的方法可進一步包括與投與本文所述之化合物組合投與一或多種額外療法(例如一或多種額外治療劑及/或一或多種治療方案)。

【0453】 在一些實施例中，本文所描述的方法包括與飲食療法(例如用於糖尿病的飲食療法)、運動療法、血糖監視以及飲食調整中的一或多者組合投與本文所描述的化合物。

【0454】 在一些實施例中，本文所描述的化合物可與額外治療劑中的一或多者組合投與。

【0455】 代表性額外治療劑包括但不限於減肥藥、糖尿病治療劑、糖尿病併發症治療劑、高脂質血症治療劑、抗高血壓劑、利尿劑、化學治療劑、免疫治療劑、消炎藥、抗血栓劑、抗氧化劑、骨質疏鬆治療劑、維生素、抗癡呆藥物、勃起功能障礙藥物、尿頻或尿失禁的治療藥物、NAFLD的治療劑以及尿痛治療劑。

【0456】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括適用於例如減肥藥的彼等。非限制性實例包括：

●單胺吸收抑制劑(例如曲馬多、苯丁胺、諾美婷、氯苯咪吲哚、氟

西汀、泰索酚辛)；

●血清素2C受體促效劑(例如氯卡色林)；

●血清素6受體拮抗劑；

●組織胺H3受體調節劑；

● GABA調節劑(例如托吡酯)，包括GABA受體促效劑(例如加巴噴丁(gabapentin)、普瑞巴林(pregabalin))；

●神經肽Y拮抗劑(例如韋利貝特(velneperit))；

● 大麻素受體拮抗劑(例如利莫那班(rimonabant)、泰倫那班(taranabant))；

●胃內激素拮抗劑；

●胃內激素受體拮抗劑；

●胃內激素醯化酶抑制劑；

●類鴉片受體拮抗劑(例如GSK-1521498)；

●食慾素受體拮抗劑；

●黑皮素原4受體促效劑；

● 11β-羥基類固醇去氫酶抑制劑(例如AZD-4017、BVT-3498、INCB-13739)；

●胰臟脂肪酶抑制劑(例如奧利司他(orlistat)、賽利司他(cetilistat))；

● β3促效劑(例如N-5984)；

●二醯基甘油醯基轉移酶1(DGAT1)抑制劑；

●乙醯輔酶A羧化酶(ACC)抑制劑；

●硬脂醯輔酶A去飽和酶抑制劑；

●微粒體三酸甘油酯轉移蛋白抑制劑(例如R-256918)；

● Na-葡萄糖共轉運體2(SGLT-2)抑制劑(例如JNJ-28431754、達格列淨(dapagliflozin)、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、ASP1941、瑞格列淨(remogliflozin))；

● NFK抑制劑(例如HE-3286)；

● PPAR促效劑(例如GFT-505、DRF-11605、吉非羅齊(gemfibrozil)以及非諾貝特(fenofibrate))；

●磷酸酪胺酸磷酸酶抑制劑(例如釩酸鈉、trodusquemin)；

● GPR119促效劑(例如PSN-821、MBX-2982、APD597)；

● 葡萄糖激酶活化劑(例如吡格列丁(piragliatin)、AZD-1656、AZD6370、TTP-355，W0006/112549、W0007/028135、W0008/047821、W0008/050821、W0008/136428以 及W0008/156757中所述之化合物)；

●瘦素、瘦素衍生物(例如美曲普汀(metreleptin))、瘦素抗性改善藥物；

● CNTF(睫狀神經營養因子)；

● BDNF(腦源性神經營養因子)；

●膽囊收縮素促效劑，澱粉素製劑(例如普蘭林肽(pramlintide)、AC-2307)；

●神經肽Y促效劑(例如PYY3-36、PYY3-36的衍生物、奧賓樸泰(obineptide)、TM-30339、TM-30335)；

●調酸素(OXM)製劑；

●食慾抑制劑(例如麻黃素)；

● FGF21製劑(例如自牛或豬的胰臟提取的動物FGF21製劑；使用大

腸桿菌或酵母基因合成的人類FGF21製劑；FGF21的片段或衍生物)；以及

●食慾減退劑(例如P-57)。

【0457】在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括適用於例如抗糖尿病劑的彼等。非限制性實例包括：

●胰島素及胰島素製劑(例如自牛或豬的胰臟提取的動物胰島素製劑；使用大腸桿菌或酵母基因合成的人類胰島素製劑；鋅胰島素；魚精蛋白鋅胰島素；胰島素的片段或衍生物(例如INS-1)、口服胰島素製劑、合成人類胰島素)；

●胰島素敏化劑(例如吡格列酮或其鹽)；

●雙胍(例如二甲雙胍、丁雙胍或其鹽(例如鹽酸鹽、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽))；

●升糖素類似物(例如在WO 2010/011439中描述的升糖素類似物中的任一者)；

●拮抗升糖素的作用或減少其分泌的藥劑；

●磺醯脲試劑(例如氯磺丙脲、甲磺吖庚脲、格列齊特(gliclazide)、格列美脲、甲苯磺丁脲、格列本脲、格列齊特、乙醯苯磺醯環己脲、格列吡脲、格列丁唑、格列本脲)；

●噻唑啶二酮藥劑(例如羅格列酮或吡格列酮)；

● α-葡糖苷酶抑制劑(例如伏格列波糖、阿卡波糖、米格列醇、乙格列酯)；

●胰島素促分泌物，諸如餐時血糖調節劑(有時稱作「短效促分泌物」)，例如美格替耐(meglitinide)(例如瑞格列奈(repaglinide)及那格列

奈(nateglinide))；

● 膽鹼酯酶抑制劑(例如多奈哌齊(donepezil)、加蘭他敏(galantamine)、雷斯替明(rivastigmine)、他可林(tacrine))；

● NMDA受體拮抗劑；

●雙重GLP-1/GIP受體促效劑(例如LBT-2000、ZPD1-70)；

● GLP-1R促效劑(例如艾塞那肽(exenatide)、利拉魯肽(liraglutide)、阿必魯肽(albiglutide)、度拉糖肽(dulaglutide)、AVE-0010、S4P以及Boc5)；以及

●二肽基肽酶IV(DPP-4)抑制劑(例如維格列汀(vildagliptin)、多格列汀(dutogliptin)、吉格列汀(gemigliptin)、阿格列汀(alogliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、西他列汀(sitagliptin)、利格列汀(linagliptin)、小蘗鹼、阿多列汀(adogliptin)、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、曲格列汀(trelagliptin))。

【0458】在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括例如適用於治療NAFL及NASH的彼等。非限制性實例包括甘草素、五味子提取物、抗壞血酸、麩胱甘肽、水飛薊素、類脂酸以及d-α-生育酚、抗壞血酸、麩胱甘肽、維生素B複合物、格列酮/噻唑啶二酮(例如曲格列酮、羅格列酮、吡格列酮)二甲雙胍、半胱胺、磺醯脲、α-葡糖苷酶抑制劑、美格替耐、維生素E、四氫利普司他汀、水飛薊蛋白、抗病毒劑以及抗氧化劑。

【0459】在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括例如適用於治療糖尿病併發症的彼等。非限制性實例包括：

● 醛醣還原酶抑制劑(例如托瑞司他(tolrestat)、依帕司他

(epalrestat)、唑泊司他(zopolrestat)、非達司他(fidarestat)、CT-112、雷尼司他(ranirestat)、利多司他(lidorestat))；

●神經營養因子及其增幅劑(例如NGF、NT-3、BDNF、WO01/14372中所述之神經營養產生/分泌促進劑(例如4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]噁唑)、WO2004/039365中所述之化合物)；

● PKC抑制劑(例如甲磺酸魯伯斯塔(ruboxistaurin))；

● AGE抑制劑(例如ALT946、N-苯甲醯甲基噻唑鎓溴化物(ALT766)、EXO-226、吡哆啉(pyridorin)、吡哆胺)；

●血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制劑(例如度洛西汀(duloxetine))；

●鈉離子通道抑制劑(例如拉科醯胺(lacosamide))；

●活性氧清除劑(例如硫辛酸)；

●腦血管擴張劑(例如蒂阿普萊(tiapuride)、美西律(mexiletine))；

●生長抑素受體促效劑(例如BIM23190)；以及

●凋亡信號調節激酶-1(ASK-1)抑制劑。

【0460】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括例如適用於治療高脂質血症的彼等。非限制性實例包括：

● HMG-COA還原酶抑制劑(例如普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)或其鹽(例如鈉鹽、鈣鹽))；

●角鯊烯合成酶抑制劑(例如WO97/10224中所述之化合物，例如N-[[(3R,5S)-1-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1,2,3,5-四氫-4,1-苯并氧氮呼-3-基]乙醯基]哌啶-4-乙酸)；

●貝特類化合物(例如苯紮貝特(bezafibrate)、氯貝特(clofibrate)、雙貝特(simfibrate)、克利貝特(clinofibrate))；

●陰離子交換樹脂(例如考來烯胺(colestyramine))；

●菸鹼酸藥物(例如菸酸環己醇酯(nicomol)、菸酸戊四醇酯(niceritrol)、緩釋菸酸(niaspan))；

●植物固醇(例如豆固醇、γ米糠醇(γ-米糠醇))；

●膽固醇吸收抑制劑(例如澤蔡(zechia))；

● CETP抑制劑(例如達塞曲匹(dalcetrapib)、安特普(anacetrapib))；以及

● ω-3脂肪酸製劑(例如ω-3-脂肪酸乙酯90)。

【0461】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括適用作例如抗高血壓劑的彼等。非限制性實例包括：

●血管收縮素轉化酶抑制劑(例如卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、地拉普利(delapril))；

●血管收縮素II拮抗劑(例如坎地沙坦酯(candesartan cilexetil)、坎地沙坦(candesartan)、洛沙坦(losartan)、洛沙坦鉀(losartan potassium)、依普羅沙坦(eprosartan)、纈沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)、依貝沙坦(irbesartan)、他索沙坦(tasosartan)、奧美沙坦(olmesartan)、奧美沙坦美度米(olmesartan medoxomil)、阿齊沙坦(azilsartan)、阿齊沙坦美度米)；

●鈣拮抗劑(例如馬尼地平(manidipine)、硝苯地平(nifedipine)、氨氯地平(amlodipine)、依福地平(efonidipine)、尼卡地平(nicardipine)、西尼地平(cilnidipine))；以及

● β-阻斷劑(例如美托洛爾(metoprolol)、阿替洛爾(atenolol)、普萘洛爾(propranolol)、卡維地洛爾(carvedilol)、品多洛爾(pindolol))。

【0462】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括適用作例如利尿劑的彼等。非限制性實例包括：

●黃嘌呤衍生物(例如可可豆鹼水楊酸鈉、可可豆鹼水楊酸鈣)；

●噻嗪製劑(例如乙噻嗪、環戊噻嗪、三氯噻嗪、氫氯噻嗪、氫氟噻嗪、苯甲氫氯噻嗪、戊氟噻嗪、多噻嗪、甲氯噻嗪)；

●抗醛甾酮製劑(例如螺內酯、胺苯喋啶)；

●碳酸酐酶抑制劑(例如乙醯偶氮胺)；以及

●氯苯磺醯胺藥劑(例如氯噻酮、美夫西特(mefruside)、吲達帕胺)。

【0463】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括適用作例如免疫治療劑的彼等。非限制性實例包括：微生物或細菌化合物(例如胞壁醯二肽衍生物，畢西巴尼(picibanil))；具有免疫增強活性的多醣(例如香菇多醣、西索菲蘭(sizofiran)、雲芝多醣)；藉由基因工程化方法獲得的細胞介素(例如干擾素、介白素(IL)，諸如IL-1、IL-2、IL-12)；以及群落刺激因子(例如顆粒球群落刺激因子、紅細胞生成素)。

【0464】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括適用作例如抗血栓劑的彼等。非限制性實例包括：肝素(例如肝素鈉、肝素鈣、依諾肝素鈉、達肝素鈉)；華法林(例如華法林鉀)；抗凝血酶藥物(例如阿加曲班(aragatroban)、達比加群(dabigatran))；FXa抑制劑(例如利伐沙班(rivaroxaban)、阿派沙班(apixaban)、依度沙班(edoxaban)、YM150，WO02/06234、WO2004/048363、WO2005/030740、WO2005/058823以及WO2005/113504中所述之化合物)；溶栓劑劑(例如尿激酶、替索激酶

(tisokinase)、阿替普酶(alteplase)、那替普酶(nateplase)、孟替普酶(monteplase)、帕米普酶(pamiteplase))；以及血小板凝集抑制劑(例如鹽酸噻氯匹啶(ticlopidine)、克羅匹多(clopidogrel)、普拉格雷(prasugrel)、E5555、SHC530348、西洛他唑(cilostazol)、廿六烷五烯酸乙酯、貝前列素(beraprost)鈉、鹽酸沙格雷酯(sarpogrelate))。

【0465】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包括例如適用於治療骨質疏鬆的彼等。非限制性實例包括：阿法骨化醇(alfacalcidol)、骨化三醇(calcitriol)、依降鈣素(elcatonin)、鮭魚降鈣素、雌三醇、依普黃酮、帕米膦酸二鈉、水合阿侖膦酸鈉、因卡膦酸二鈉以及利塞膦酸二鈉。維生素的適合實例包括維生素B1及維生素B12。勃起功能障礙藥物的適合實例包括阿樸嗎啡(apomorphine)及檸檬酸西地那非(sildenafil)。尿頻或尿失禁治療劑的適合實例包括鹽酸弗雷沃酯(flavorxate)、鹽酸氧基羥丁寧(oxybutynin)以及鹽酸丙哌維林(propiverine)。尿痛治療劑的適合實例包括乙醯膽鹼酯酶抑制劑(例如地斯的明(distigmine))。消炎劑的適合實例包括非類固醇消炎藥，諸如阿司匹林(aspirin)、乙醯胺苯酚、吲哚美辛(indomethacin)。

【0466】 其他額外治療劑包括：

•調節肝葡萄糖平衡的藥劑(例如果糖1,6-二磷酸酶抑制劑、肝糖磷酸化酶抑制劑、肝糖合成酶激酶抑制劑、葡糖激酶活化劑)；

•經設計以治療長期高血糖症的併發症的藥劑，諸如醛醣還原酶抑制劑(例如依帕司他及雷尼司他)；

•用於治療與微血管病相關的併發症的藥劑；

•抗血脂異常藥劑，諸如HMG-CoA還原酶抑制劑(他汀，例如羅素他

汀(rosuvastatin))；

•膽固醇降低劑；

•膽酸螯合劑(例如消膽胺)；

•膽固醇吸收抑制劑(例如植物固醇(plant sterol)，諸如植物固醇(phytosterol))；

•膽固醇酯轉移蛋白(CETP)抑制劑；

•迴腸膽酸運輸系統抑制劑(IBAT抑制劑)；

•膽酸結合樹脂；

•菸鹼酸(菸酸)及其類似物；

•抗氧化劑，諸如普羅布可(probucol)；

• ω-3脂肪酸；

•抗高血壓劑，包括腎上腺素激導性受體拮抗劑，諸如β阻斷劑(例如阿替洛爾(atenolol))、α阻斷劑(例如多沙唑嗪(doxazosin))以及混合α/β阻斷劑(例如拉貝洛爾(labetalol))；

•腎上腺素激導性受體促效劑，包括α-2促效劑(例如可樂定(clonidine))；

•血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑(例如賴諾普利(lisinopril))；

•鈣離子通道阻斷劑，諸如(例如硝苯地平(nifedipine))、苯烷胺(例如維拉帕米(verapamil))以及苯并硫氮雜卓(例如地爾硫卓(diltiazem))；

•血管收縮素II受體拮抗劑(例如坎地沙坦(candesartan))；

•醛固酮受體拮抗劑(例如依普利酮(eplerenone))；

•中樞作用腎上腺素激導性藥物，諸如中樞α促效劑(例如可樂定)；

•利尿劑(例如呋喃苯胺酸)；

•止血調節劑，包括抗血栓藥(例如纖維蛋白溶解活化劑)、凝血酶拮抗劑、因子VIIa抑制劑、抗凝血劑(例如維生素K拮抗劑，諸如華法林)、肝素及其低分子量類似物、因子Xa抑制劑以及直接凝血酶抑制劑(例如阿加曲班)；

•抗血小板劑(例如環加氧酶抑制劑(例如阿司匹林))；

•二磷酸腺苷(ADP)受體抑制劑(例如克羅匹多)；

•磷酸二酯酶抑制劑(例如西洛他唑)；

•醣蛋白IIB/IIA抑制劑(例如替羅非班(tirofiban))；

•腺苷再吸收抑制劑(例如二吡待摩(dipyridamole))；

•去甲腎上腺素劑(例如苯丁胺)；

•血清素激導性藥劑(例如諾美婷)；

•二醯基甘油醯基轉移酶(DGAT)抑制劑；

•攝食行為調節劑；

•丙酮酸脫氫酶激酶(PDK)調節劑；

•血清素受體調節劑；

•單胺傳輸調節劑，諸如選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)(例如氟西汀)、去甲腎上腺素再吸收抑制劑(NARI)、去甲腎上腺素-血清素再吸收抑制劑(SNRI)及單胺氧化酶抑制劑(MAOI)(例如托洛沙酮(toloxatone)及阿米夫胺(amiflamine))；

• WO007/013694、WO2007/018314、WO2008/093639以及WO2008/099794中所述之化合物；

• GPR40促效劑(例如法斯利方(fasiglifam)或其水合物，WO2004/041266、WO2004/106276、WO2005/063729、

WO2005/063725、WO2005/087710、WO2005/095338、WO2007/013689以及WO2008/001931中所述之化合物)；

• SGLT1抑制劑；

•脂聯素或其促效劑；

• IKK抑制劑(例如AS-2868)；

•生長抑素受體促效劑；

• ACC2抑制劑；

•惡病質改善劑，諸如環加氧酶抑制劑(例如吲哚美辛)、孕酮衍生物(例如乙酸甲地孕酮)、糖皮質激素(例如地塞米松)、甲氧氯普胺藥劑、四氫大麻酚藥劑、用於改善脂肪代謝的藥劑(例如二十碳五烯酸)、生長荷爾蒙、IGF-1，針對惡病質誘導因子TNF-α、LIF、IL-6的抗體，以及抑瘤素M；

•代謝修飾蛋白或肽，諸如葡糖激酶(GK)、葡糖激酶調節蛋白(GKRP)、解偶聯蛋白2及解偶聯蛋白3(UCP2及UCP3)、過氧化體增殖物活化受體α(PPARα)；

• MC4r促效劑；

•胰島素受體促效劑；

• PDE 5抑制劑；

•糖化抑制劑(例如ALT-711)；

•神經再生促進藥物(例如Y-128、VX853、神經營養肽)；

• 抗抑鬱劑(例如地昔帕明(desipramine)、阿米曲替林(amitriptyline)、丙咪嗪(imipramine))；

•抗癲癇藥(例如拉莫三嗪(lamotrigine)、奧卡西平(trileptal)、左乙

拉西坦(keppra)、唑尼沙胺(zonegran)、普瑞巴林(pregabalin)、哈克塞得(harkoseride)、卡馬西平(carbamazepine))；

•抗心律不齊藥(例如美西律(mexiletine))；

•乙醯膽鹼受體配位體(例如ABT-594)；

•內皮素受體拮抗劑(例如ABT-627)；

•麻醉鎮痛劑(例如嗎啡)；

• α2受體促效劑(例如可樂定)；

•局部鎮痛劑(例如辣椒鹼)；

•抗焦慮藥物(例如苯并噻氮呼)；

•磷酸二酯酶抑制劑(例如西地那非)；

•多巴胺受體促效劑(例如阿樸嗎啡)；

•細胞毒性抗體(例如T細胞受體及IL-2受體特異性抗體)；

• B細胞耗盡治療劑(例如抗CD20抗體(例如美羅華(rituxan))、i-BLyS抗體)；

•影響T細胞遷移的藥物(例如抗整合素α 4/β 1抗體(例如泰薩布里(tysabri))；

•對免疫親和素起作用的藥物(例如環孢靈(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)、西羅莫司(sirolimus)、雷帕黴素(rapamicin))；

•干擾素(例如IFN-β)；

•免疫調節劑(例如格拉默(glatiramer))；

• TNF結合蛋白(例如循環受體)；

•免疫抑制劑(例如黴酚酸酯)；以及

•美格列森(metaglidasen)、AMG-131、巴拉列酮(balaglitazone)、

MBX-2044、利格列酮(rivoglitazone)、阿格列紮(aleglitazar)、西格列紮(chiglitazar)、洛貝格列酮(lobeglitazone)、PLX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、艾塞那肽(exenatide)、腸促胰島素類似物-4、美金剛(memantine)、咪達唑侖(midazolam)、酮康唑(ketoconazole)、廿六烷五烯酸乙酯、可樂定、阿佐寒米(azosemide)、異山梨醇、依他尼酸(ethacrynic acid)、吡咯他尼(piretanide)、布美他尼(bumetanide)、依託泊苷(etoposide)。

【0467】在某些實施例中，在與該化學實體接觸或投與該化學實體之前(例如約一小時前、或約6小時前、或約12小時前、或約24小時前、或約48小時前、或約1週前、或約1個月前)向個體投與第二治療劑或方案。

【0468】在其他實施例中，第二治療劑或方案在與該化學實體接觸或投與該化學實體大約相同時間向個體投與。舉例而言，第二治療劑或方案及該化學實體以同一劑型同時提供至個體。作為另一實例，第二治療劑或方案及該化學實體以分開劑型同時提供至個體。

【0469】在其他實施例中，第二治療劑或方案係在與該化學實體接觸或投與該化學實體之後(例如在約一小時之後、或在約6小時之後、或在約12小時之後、或在約24小時之後、或在約48小時之後、或在約1週之後、或在約1個月之後)向個體投與。

【0470】

患者選擇

在一些實施例中，本文所描述的方法進一步包括鑑別需要此治療的個體(例如患者)的步驟(例如藉由活檢、內視鏡檢法，或本領域中已知的其他習知方法)。

【0471】

化合物製備及生物分析

如熟習此項技術者可瞭解，合成本文的各式化合物的方法對於一般技術者將為顯而易見的。適用於合成本文所述化合物的合成化學轉化及保護基團方法(保護及去保護)為本領域中已知，且包括例如描述於以下者：R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene及RGM. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第2版, John Wiley and Sons (1991); L. Fieser及M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); 及L. Paquette編, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)及其後續版本。

【0472】在一些實施例中，適用於製備本文所述之化合物的中間物可使用以下流程及非限制性實例中的任何一或多者中描述的化學反應來製備。

【0473】

A. 縮寫：

AcOH=乙酸

BOP=六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲胺基)鏻

CDI=1,1-羰基二咪唑

DCC=*N*,*N*′-二環己基碳化二亞胺

DCM=二氯甲烷

DIAD=二異丙基偶氮二甲酸酯

DIPEA=*N*,*N*-二異丙基乙胺

DMAP=4-二甲胺基吡啶

DMF=*N*,*N*-二甲基甲醯胺

DMSO=二甲亞碸

EDC=1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽

ESI-MS=電噴霧電離質譜

Et_2O=二乙醚

EtOAc=EtOAc

EtOH=乙醇

HATU=1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化物六氟磷酸鹽

HOSu=*N*-羥基丁二醯亞胺

HPLC=高效液相層析

LC-MS=液相層析質譜法

MeCN=乙腈

MeOH=甲醇

NMR=核磁共振

質子海綿=1,8-雙(二甲胺基)萘

TBAB=四丁基溴化銨

TBAF=氟化四丁銨

TBAI=碘化四丁銨

TBSCl=第三丁基二甲基矽烷基氯

TEA=三乙胺

TFA=三氟乙酸

TFAA=三氟乙酸酐

THF=四氫呋喃

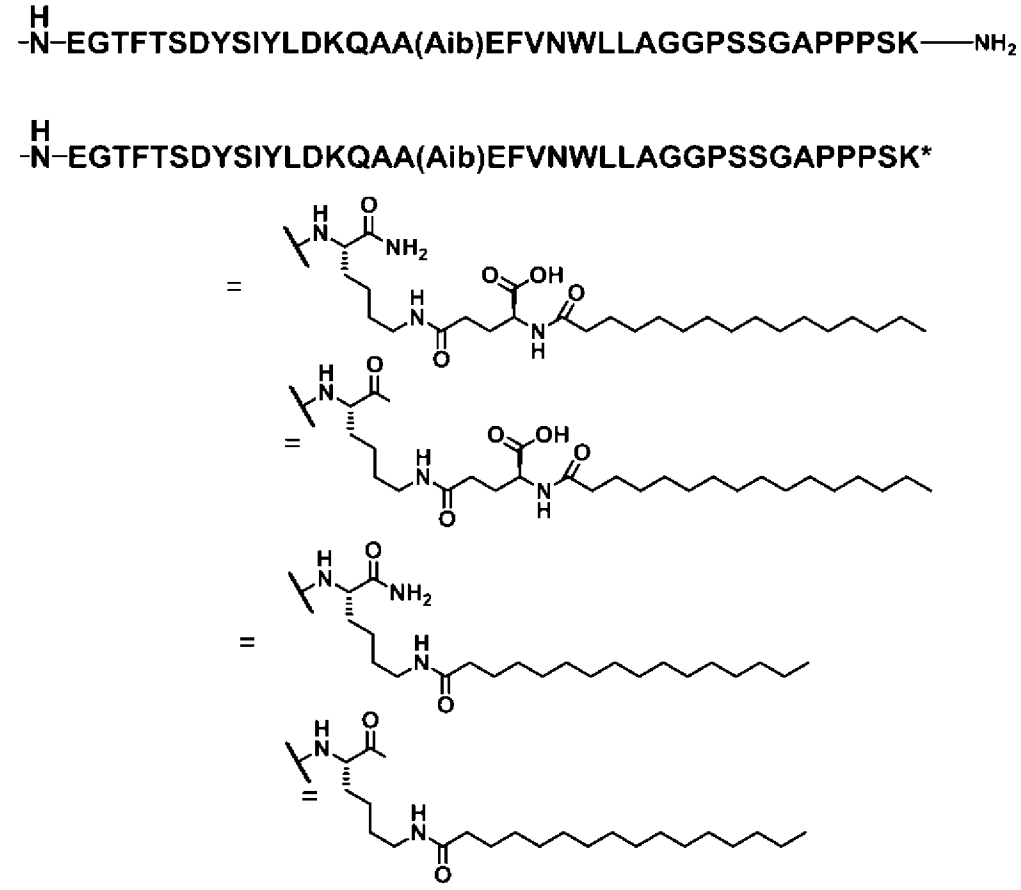
TIS=三異丙基矽烷

TIPS=三異丙基矽烷基

T3P=丙基膦酸酐

TLC=薄層層析

【0474】 **B. 本發明中所述之化合物的肽序列**(按出現次序分別在下文揭示的SEQ ID NO 36-58)：


H
-N-EGTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK——NH2
H
-N-EGTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*
=
=
=
=
H
-N-(dE)GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*-NH2
=
H
-N-EGTFTSD S YL QAA EF WL GGPSSGAPPPSK*—NH2
=
H
-N-EGTF SDYS DK FVNWLLA GPSSGAPPPSK*—NH2
=

R-N(H)-EGTFTSDLSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2

I

R-N(H)-EGTFTSDYSIYLDEQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2

J

R-N(H)-EGTFTSDYSIYLDKQAV(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2

G

R-N(H)-EGTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)LFVNWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2

H

R-N(H)-EGTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFINWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2

I

R-N(H)-EGTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVEWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2

J

R-N(H)-EGTFTSDYSIYLDKQAV(Aib)EFINWLLAGGPSSGAPPPSK—NH_2

K

R-N(H)-EGTFTSDYSIQMDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*–NH_2

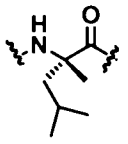
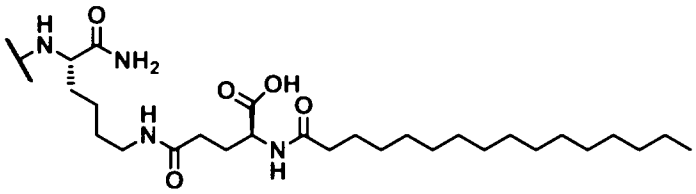
La

R-N(H)-EGTFTSDYSIAMDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*–NH_2

Lb

R-N(H)-EGTFTSDYSIYL*DKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*–NH_2

Na

L* =  K* = 

R-N(H)-EGTFTSDYSIYLDRQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPS–NH_2

O

R-N(H)-EGTFTSDYSIYLDKQAV(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*-NH_2

(Tc)

R-N(H)-EGTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVK*WLLAGGPSSGAPPPSK-NH_2

(Td)

R-N(H)-EGTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGRGK*GPSSGAPPPS-NH_2

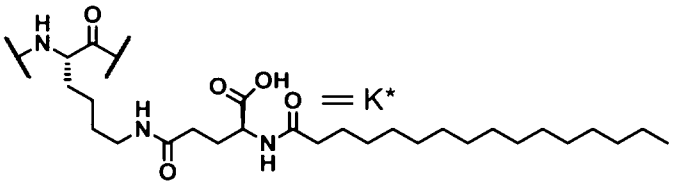
(Te)

R-N(H)-EGTFTSDYSIYLDKQAAK*EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*-NH_2

(Tf)

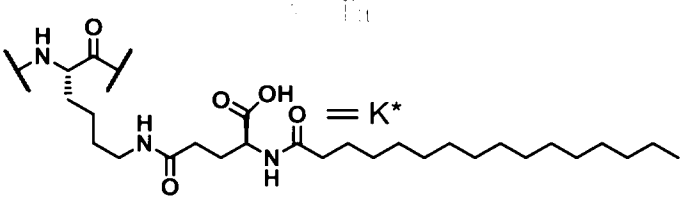
R-N(H)-EGTFTSDK*SIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK-NH_2

(Tg)



R-N(H)-GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*—NH_2

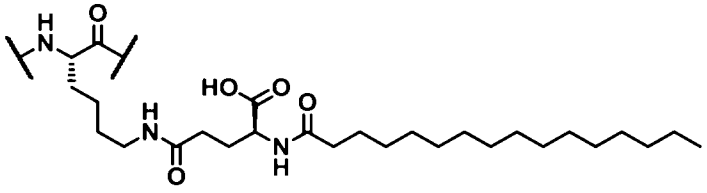
(Th)



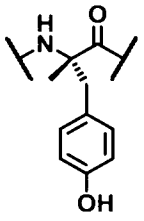
R-N(H)-EGTFTSDYSIY LDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPSK*-NH_2

(Ti)

K* =

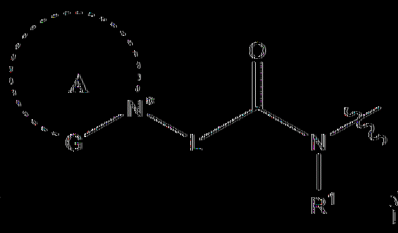


Y* =



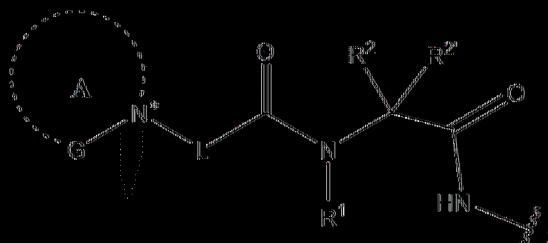
(Tj)

【0475】 在除序列Ta之外的上文描繪的序列中，$-N\overset{H}{\leftarrow}$對應於本文



所述之任何式中的 部分(其中R^1為H)。

[0476] 在以上序列Ta中， 對應於本文所述之任何式中的



部分(其中R^1為H)。

[0477]

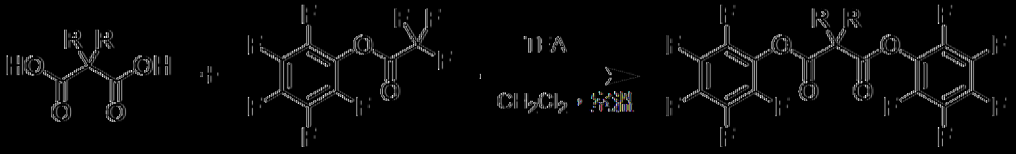
C. 合成本發明中所述之化合物的中間物

一般程序1(GP1)：製備用於肽N端衍生化的羧酸建構模段

向含胺或胺鹽(1.0當量)的DMF(1-2 mL)中添加硫代二乙酸酐、3-甲基戊二酸酐或3,3-二甲基戊二酸酐(1.1-1.2當量)，接著添加DIPEA(2-5當量)。在環境溫度下0.5-16小時之後，反應產物經製備型HPLC(Phenomenex Jupiter 10 μM Proteo 90 Å LC管柱，250 mm×21.2 mm，流動速率15 mL/min，具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)分離。

[0478]

一般程序2(GP2)：製備雙-(五氟苯基)酯

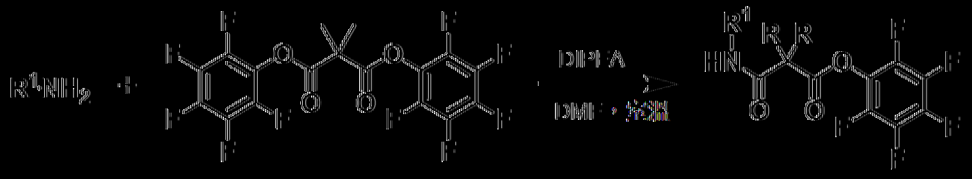


流程1

向二酸(1.8-3.9 mmol)及三乙胺(2.1-3.0當量)於DCM(5-20 mL)中的漿料中添加三氟乙酸五氟苯酯(2.0-2.1當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌5-18小時，接著濃縮且藉由矽膠層析純化，獲得所需二酯。

[0479]

一般程序3(GP3)：自雙-(五氟苯基)酯製備五氟苯基酯構建模段(如流程2中所描繪)

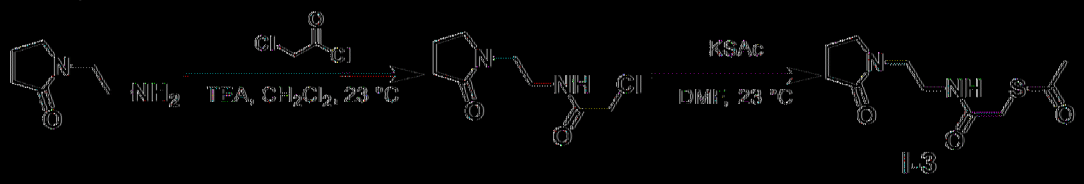


流程2

向含胺(0.1-0.4 mmol)及雙-(五氟苯基)酯(1.0當量)的DMF(1 mL)中添加DIPEA(3.0當量)。在環境溫度下3小時之後，藉由製備型HPLC(Phenomenex Jupiter 10 μM Proteo 90 Å LC管柱，250 mm×21.2 mm，流動速率15 mL/min，具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化反應混合物，獲得所需取代產物。

[0480]

L-3的合成描繪於流程3中：

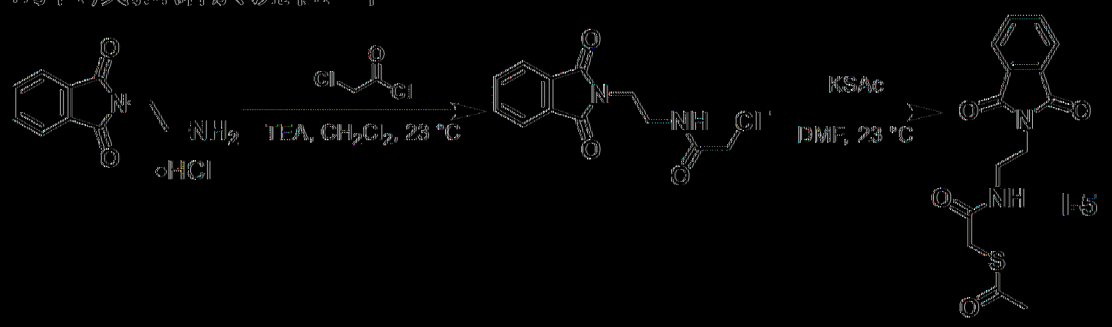


流程3

向1-(2-胺乙基)吡咯啶-2-酮(103.1 mg，0.80 mmol)及三乙胺(0.11 mL，1.0當量)於DCM (2.3 mL)中的溶液中添加氯乙醯氯(63.9 μL，1.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時，接著濃縮為殘餘物，將其再溶解於DMF(2 mL)中。添加硫乙酸鉀(137.7 mg，1.0當量)且將反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘，接著濃縮為殘餘物，其藉由矽膠層析(0-15% MeOH/DCM)純化獲得L-3。ESI-MS實驗值245.2，$C_{10}H_{17}N_2O_3S$(MH+)要求值245.1。

[0481]

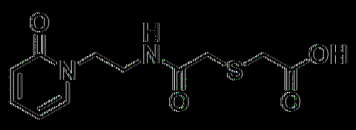
I-5的合成描繪於流程4中：



流程4

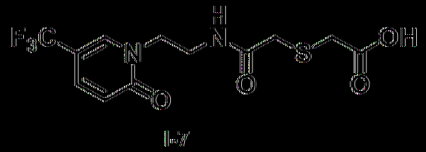
向1-(2-胺乙基)吡咯啶-2-酮(100.5 mg，0.44 mmol)及三乙胺(61.8 μL，1.0當量)於DCM(1.1 mL)中的溶液中添加氯乙醯氯(35.2 μL，1.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時，接著濃縮為殘餘物，將其再溶解於DMF(2 mL)中。添加硫乙酸鉀(75 mg，1.0當量)且將反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘，接著濃縮為殘餘物，其藉由矽膠層析(0-15% MeOH/DCM)純化獲得I-5(69.3 mg，51%，2步)。ESI-MS實驗值307.2，$C_{14}H_{15}N_2O_4S$ (MH+)要求值307.1。

I-6



[0482] 根據GP1製備。產率：57.8 mg(64%)。ESI-MS實驗值271.2，$C_{11}H_{15}N_2O_4S$ (MH+)要求值271.1。

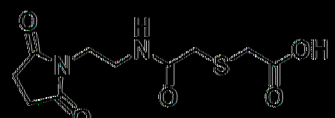
I-7



I-7

[0483] 根據GP1製備。產率：28.6 mg(69%)。ESI-MS實驗值339.2，$C_{12}H_{14}F_3N_2O_4S$ (MH+)要求值339.1。

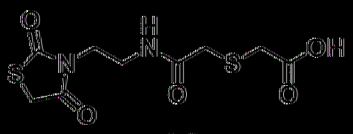
I-8



I-8

[0484] 根據GP1製備。產率：70.1 mg(100%)。ESI-MS實驗值275.2，$C_{10}H_{15}N_2O_5S$ (M+H$^+$)要求值275.1。

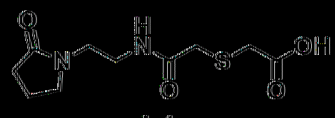
I-9



I-9

[0485] 根據GP1製備。產率：188.4 mg(73%)。ESI-MS實驗值292.2，$C_9H_{13}N_2O_5S_2$ (M+H$^+$)要求值292.1。

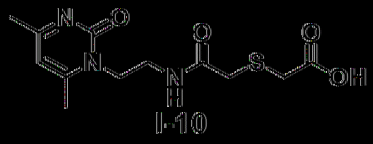
I-1



I-1

[0486] 根據GP1製備。產率：92.7 mg(68%)。ESI-MS實驗值259.3，$C_{10}H_{15}N_2O_4S$ (M-H$^+$)要求值259.1。

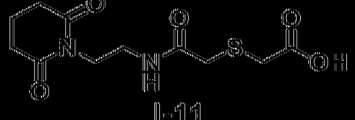
I-10



I-10

[0487] 根據GP1製備。產率：73 mg。ESI-MS實驗值300.2，$C_{12}H_{18}N_3O_4S$ (M+H$^+$)要求值300.1。

I-11

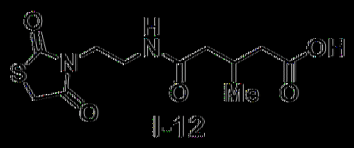


I-11

[0488] 根據GP1製備。產率：60.1 mg(87%)。ESI-MS實驗值

289.2，$C_{11}H_{17}N_2O_5S$ (M-H⁻)要求值289.1。

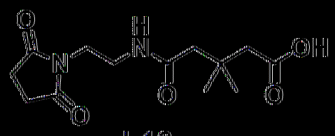
(±)-I-12



I-12

[0489] 根據GP1製備。產率：68.5 mg(98%)。ESI-MS實驗值289.2，$C_{11}H_{17}N_2O_5S$ (M-H⁻)要求值289.1。

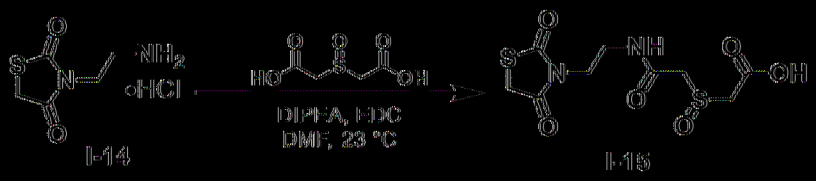
I-13



I-13

[0490] 根據GP1製備。產率：73.1 mg(95%)。ESI-MS實驗值303.2，$C_{12}H_{19}N_2O_5S$ (M-H⁻)要求值303.1。

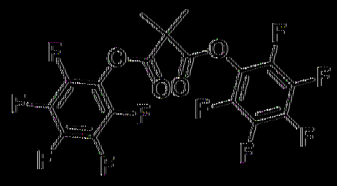
I-15的合成描繪於流程5中：



流程5

[0491] 向胺鹽I-14(65 mg，0.33 mmol)及2,2'-硫雙(乙酸)(114 mg，2.1當量)於DMF(1 mL)中的溶液中添加DIPEA(0.12 mL，2.1當量)及EDC(67 mg，1.06當量)。在環境溫度下攪拌反應混合物16小時。接著再添加DIPEA(0.06 mL，1.0當量)。在額外24小時之後，藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化獲得106.9 mg(定量產率)呈無色油狀的I-15。ESI-MS實驗值306.9，$C_9H_{11}N_2O_6S_2$ (M-H⁻)要求值307.0。

I-16

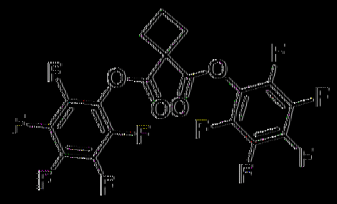


[0492] 二酯L-16：根據GP2製備。產率：1.16 g(65%)。

L-17

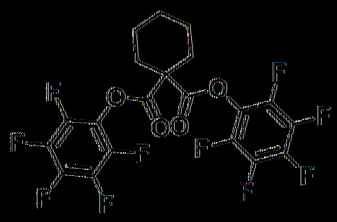
[0493] 二酯L-17：根據GP2製備。產率：599 mg(29%)

L-18



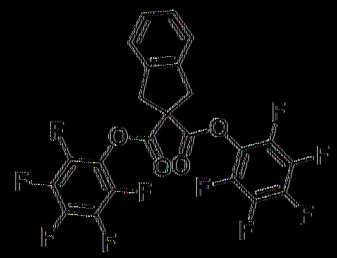
[0494] 二酯L-18：根據GP2製備。產率：778 mg(46%)

L-19



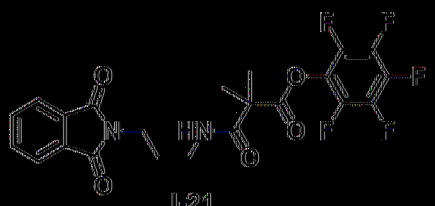
[0495] 二酯L-19：根據GP2製備。產率：569.8 mg(64%)。

L-20



[0496] 二酯L-20：根據GP2製備。產率：399.3 mg(48%)。

L-21



I-21

[0497] 根據GP3[1.1]與L-16製備。產率：43.2 mg(50%)。ESI-MS實驗值485.1，$C_{22}H_{18}F_5N_2O_5$ (M+H)+要求值485.1。

I-22

I-22

[0498] 根據GP3[1.1]與L-16製備。產率：25.8 mg(33%)。ESI-MS實驗值312.1，$C_{12}H_{11}F_5NO_3$ (M+H)+要求值312.1。

I-23

I-23

[0499] 根據GP3[1.1]與L-16製備。產率：53.4 mg(55%)。ESI-MS實驗值499.1，$C_{23}H_{20}F_5N_2O_5$ (M+H)+要求值499.1。

I-24

I-24

[0500] 根據GP3[1.1]與L-16製備。產率：56.7 mg(58%)。ESI-MS實驗值471.1，$C_{21}H_{16}F_5N_2O_5$ (M+H)+要求值471.1。

I-25

I-25

[0501] 根據GP3自I-16製備。產率：28.7 mg(33%)。ESI-MS實驗值470.3，$C_{21}H_{17}F_5N_3O_4$ (MH^+)要求值470.1。

I-26

I-26

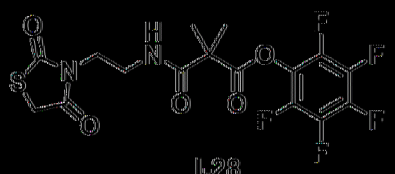
[0502] 根據GP3自I-16製備。產率：57.4 mg(86%)。ESI-MS實驗值485.3，$C_{22}H_{18}F_5N_2O_5$ (MH^+)要求值485.1。

I-27

I-27

[0503] 根據GP3自I-16製備。產率：18.1 mg(27%)。

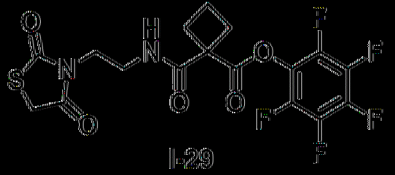
I-28



I-28

[0504] 根據GP3自I-16製備。產率：48 mg(33%)。ESI-MS實驗值441.1，$C_{16}H_{14}F_5N_2O_5S$ (MH^+)要求值441.1。

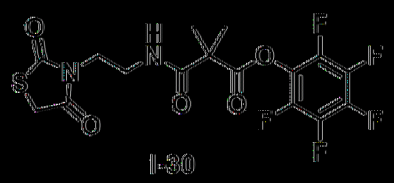
I-29



I-29

[0505] 根據GP3自I-16製備。產率：66.1 mg(59%)。ESI-MS實驗值453.1，$C_{17}H_{14}F_5N_2O_5S$ (MH^+)要求值453.1。

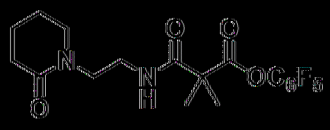
I-30



I-30

[0506] 根據GP3自I-17製備。產率：58.8 mg(48%)。ESI-MS實驗值439.1，$C_{16}H_{12}F_5N_2O_5S$ (MH^+)要求值439.1。

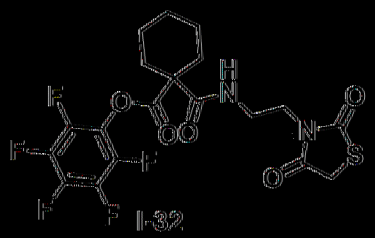
I-31



I-31

[0507] 根據GP3自I-16製備。產率：47.9 mg(61%)。ESI-MS實驗值423.1，$C_{18}H_{20}F_5N_2O_4$ (MH^+)要求值423.1。

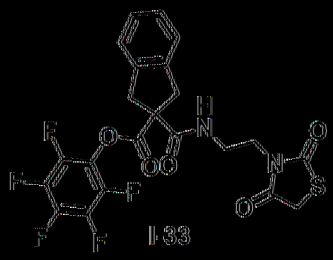
I-32



I-32

[0508] 根據GP3自I-19製備。產率：40 mg(30%產率)。ESI-MS實驗值481.2, $C_{19}H_{18}F_5N_2O_5S$ (MH^+)要求值481.1。

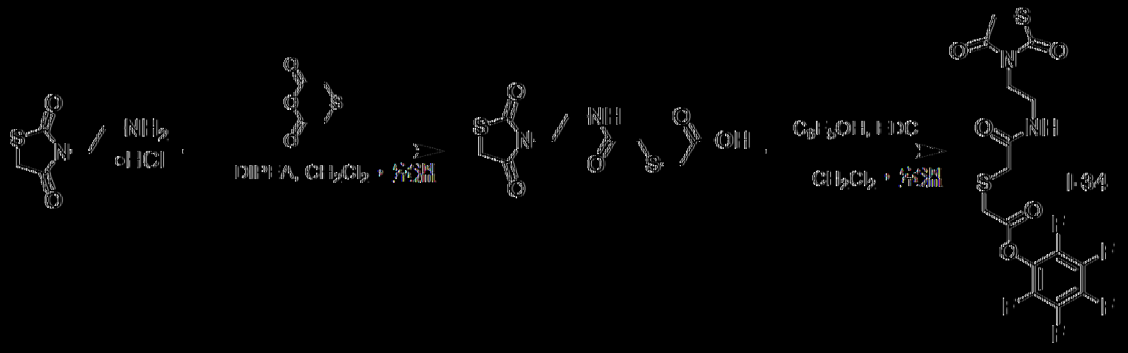
I-33



I-33

[0509] I-33：根據GP3自I-20製備。產率：8.6 mg(9%產率)。

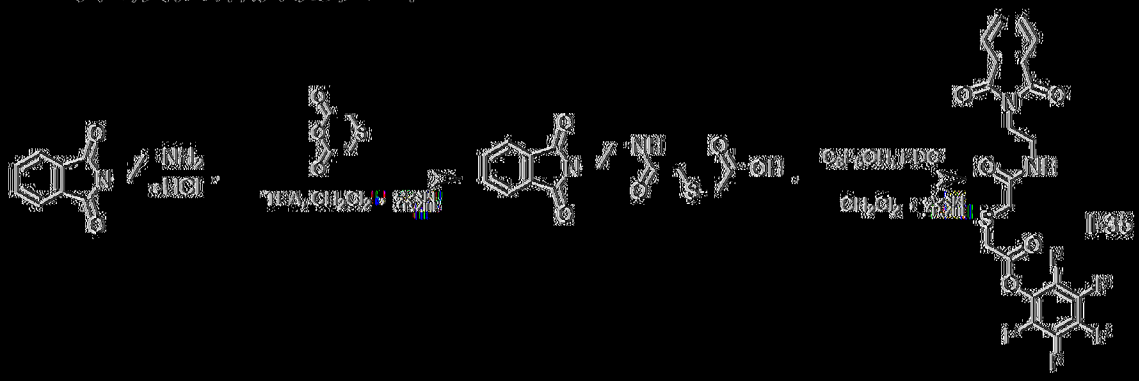
I-34的合成描繪於流程6中：



流程6

[0510] 向3-(2-胺乙基)噻唑啶-2,4-二酮鹽酸鹽(100 mg，0.51 mmol)及硫代二乙酸酐(69 mg，1.0當量)於DCM(1 mL)中的漿料中添加DIPEA(0.18 mL，2.0當量)。在環境溫度下攪拌反應混合物2小時。隨後添加1-五氟苯酚(98 mg，1.0當量)，接著添加EDC(100 mg，1.0當量)。將反應混合物攪拌16小時，接著濃縮且藉由矽膠層析(0-60% EtOAc/己烷)純化，獲得69.1 mg(30%產率)呈白色固體狀的I-34。ESI-MS實驗值459.1。$C_{15}H_{12}F_5N_2O_5S_2$ (MH+)要求值459.0。

I-35的合成描繪於流程7中：

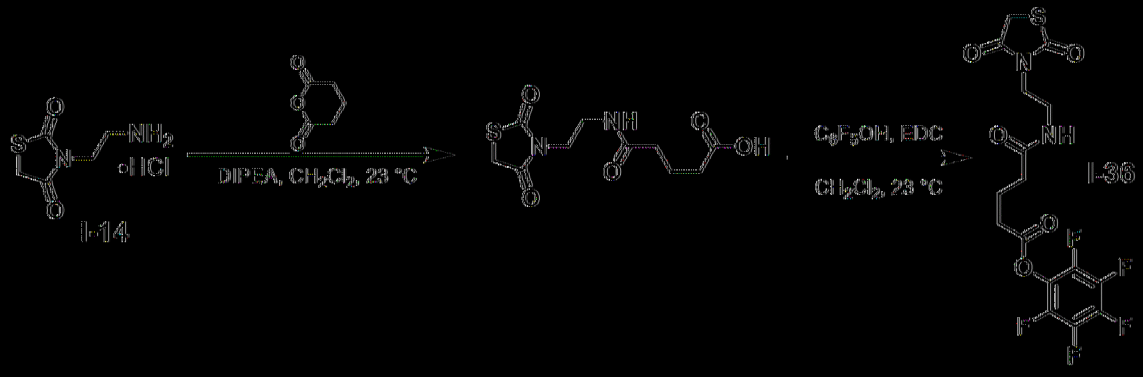


流程7

[0511] 向2-(2-胺乙基)異吲哚啉-1,3-二酮鹽酸鹽(200 mg，0.82 mmol)及硫代二乙酸酐(122 mg，1.05當量)於DCM(5 mL)及DMF(2 mL)中的漿料中添加TEA(0.27 mL，2.2當量)。在環境溫度下攪拌反應混合物16小時。再添加硫代二乙酸酐(23 mg，0.2當量)以完成反應。反應混合物

經濃縮且用DCM(30 mL)稀釋。有機相用1 M HCl(30 mL)洗滌且水相用EtOAc(30 mL)反萃取。合併的有機萃取物經乾燥($MgSO_4$)且濃縮為殘餘物，其藉由矽膠層析(具有1% AcOH的10:1 DCM/MeOH)純化，獲得400 mg中間物酸，將此酸再溶解於DCM(5 mL)中。隨後添加五氟苯酚(215 mg，1.3當量)，接著添加EDC(224 mg，1.3當量)。將反應混合物攪拌1小時，且再添加五氟苯酚(108 mg，0.65當量)及EDC(112 mg，0.65當量)。在額外30分鐘之後，反應混合物經濃縮且藉由矽膠層析(0%至100% EtOAc/己烷)純化，獲得250 mg(58%產率，2步)呈白色固體狀的I-35。ESI-MS實驗值489.1。$C_{20}H_{14}F_5N_2O_5S$ (MH^+)要求值489.1。

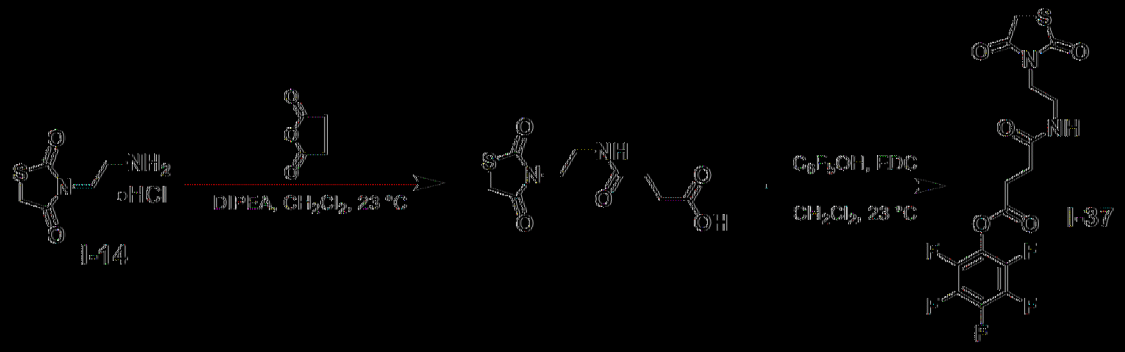
I-36的合成描繪於流程8中：



流程8

[0512] 將胺鹽I-14(81 mg，0.41 mmol)及戊二酸酐(49 mg，1.04當量)懸浮於DCM(4 mL)中，且添加DIPEA(0.14 mL，2.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌15小時，接著將五氟苯酚(80 mg，1.06當量)及EDC(81 mg，1.02當量)添加至均質溶液。在額外4小時之後，將反應混合物用DCM(20 mL)稀釋且用1 M HCl(5 mL)及鹽水(8 mL)洗滌。有機萃取物經乾燥(Na_2SO_4)且濃縮為殘餘物，其藉由矽膠層析(己烷/EtOAc)純化，獲得105 mg(58%產率)呈白色固體狀的I-36。ESI-MS實驗值441.0。$C_{16}H_{14}F_5N_2O_5S$ (MH^+)要求值441.1。

I-37的合成描繪於流程9中：



流程9

[0513] 將胺鹽I-14(69 mg，0.35 mmol)及丁二酸酐(35 mg，1.0當量)懸浮於DCM(5 mL)中，且添加DIPEA(0.12 mL，2.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時，接著將五氟苯酚(80 mg，1.24當量)及EDC(74 mg，1.1當量)添加至均質溶液。在額外4小時之後，將反應混合物用DCM(20 mL)稀釋且用1 M HCl(5 mL)及鹽水(8 mL)洗滌。有機萃取物經乾燥(Na_2SO_4)且濃縮為殘餘物，其藉由矽膠層析(Hex/EtOAc)純化，獲得64 mg(43%產率)呈白色固體狀的I-37。ESI-MS實驗值427.0。$C_{15}H_{12}F_5N_2O_5S$ (MH^+)要求值427.1。

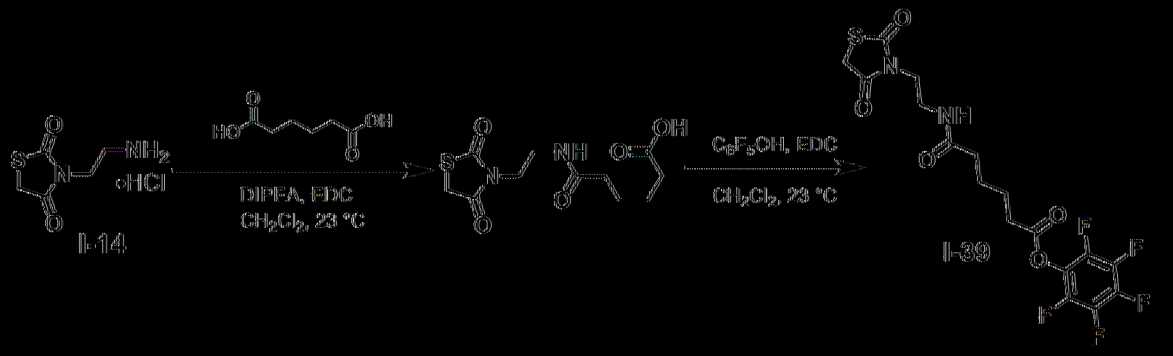
I-38的合成描繪於流程10中：

流程10

[0514] 將胺鹽I-14(73 mg，0.37 mmol)及二乙醇酸酐(43 mg，1.0當量)懸浮於DCM(5 mL)中，且添加DIPEA(0.14 mL，2.2當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌17小時，接著將五氟苯酚(86 mg，1.26當量)及

EDC(78 mg，1.1當量)添加至均質溶液。在額外6小時之後，將反應混合物用DCM(20 mL)稀釋，用1 M HCl(5 mL)及鹽水(8 mL)洗滌。有機萃取物經乾燥(Na_2SO_4)，濃縮為殘餘物，其藉由矽膠層析(己烷/EtOAc)純化，獲得22 mg(14%產率)呈白色固體狀的I-38。ESI-MS實驗值443.0。$C_{15}H_{12}F_5N_2O_6S$ (MH^+)要求值443.0。

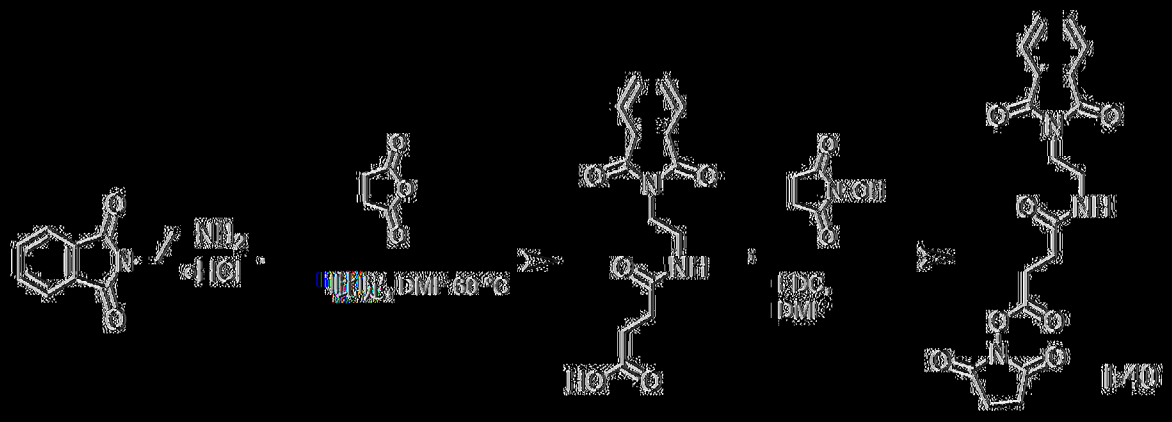
I-39的合成描繪於流程11中：



流程11

[0515] 向胺鹽I-14(99 mg，0.50 mmol)、戊二酸(73.7 mg，1.0當量)及EDC(98 mg，1.02當量)於DCM(5 mL)中的懸浮液中添加DIPEA(0.27 mL，3.1當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌60小時，此時將五氟苯酚(98 mg，1.06當量)及額外EDC(102 mg，1.05當量)添加至均質溶液。在額外4.5小時之後，將反應混合物用DCM(20 mL)稀釋，用1 M HCl(5 mL)及鹽水(8 mL)洗滌。有機萃取物經乾燥(Na_2SO_4)，濃縮為殘餘物，其藉由矽膠層析(己烷/EtOAc)純化，獲得90 mg(39%產率)呈白色固體狀的I-39。ESI-MS實驗值455.0。$C_{17}H_{16}F_5N_2O_5S$ (MH^+)要求值455.1。

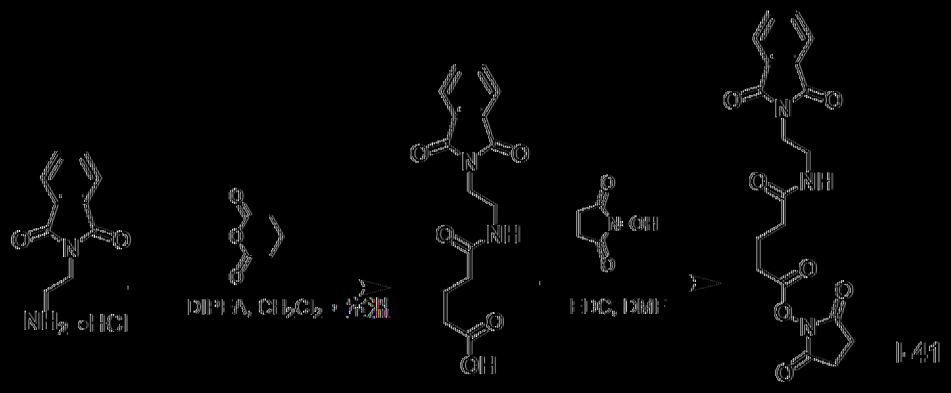
I-40的合成描繪於流程12中：



流程12

[0516] 向2-(2-胺乙基)異吲哚啉-1,3-二酮鹽酸鹽(74.3 mg，0.33 mmol)及丁二酸酐(39.4 mg，1.2當量)於DMF(1.5 mL)中的漿料中添加吡啶(79 μL，3.0當量)。將反應混合物加熱至60℃後維持1小時，此時醯化完成。將反應混合物冷卻至環境溫度，且添加HOSu(75.5 mg，2.0當量)，接著添加EDC(125.8 mg，2.0當量)。在環境溫度下攪拌反應混合物4小時。反應混合物用NH_4Cl飽和水溶液(8 mL)及H_2O(5 mL)稀釋且用EtOAc(3×5 mL)萃取。有機萃取物經合併、乾燥($MgSO_4$)且濃縮，獲得白色固體。矽膠層析(EtOAc)獲得22.9 mg(18%產率)酯L-40。

L-41的合成描繪於流程13中：

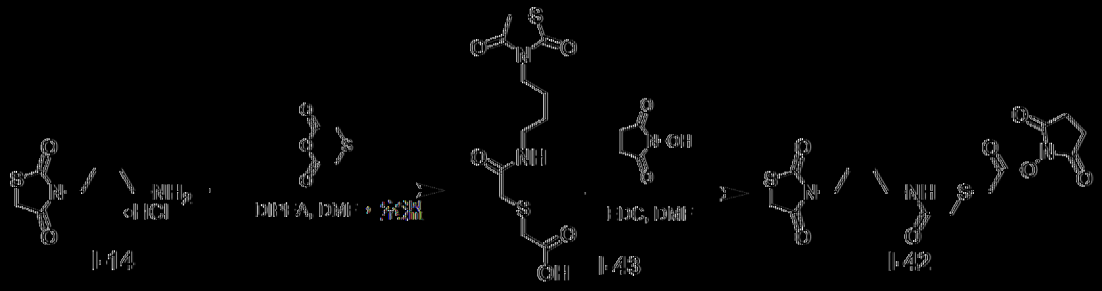


流程13

[0517] 向2-(2-胺乙基)異吲哚啉-1,3-二酮鹽酸鹽(102.2 mg，0.45 mmol)及戊二酸酐(61.7 mg，1.2當量)於DMF(2 mL)中的溶液中添加DIPEA(196 μL，2.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌22.5小時且

添加HOSu(103.8 mg，2.0當量)，接著添加EDC(172.8 mg，2.0當量)。將反應混合物再維持於環境溫度下16小時，接著用H_2O(10 mL)稀釋且用EtOAc(3×5 mL)萃取。合併的有機萃取物經乾燥($MgSO_4$)且濃縮以獲得殘餘物，其藉由矽膠層析(EtOAc)純化，獲得85.8 mg(47%產率，2步)呈白色固體狀的L-41。ESI-MS實驗值402.3。$C_{19}H_{20}N_3O_7$ (MH+)要求值402.1。

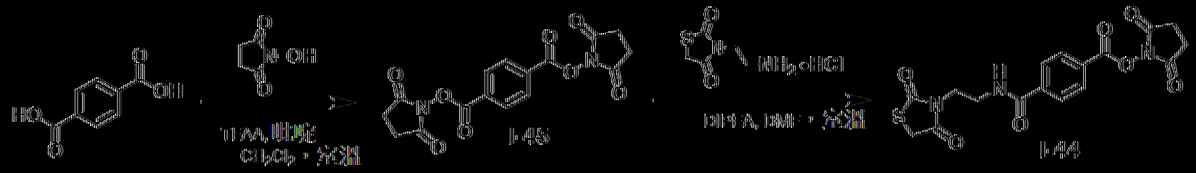
L-42的合成描繪於流程14中：



流程14

[0518] 向含胺鹽L-44(63.4 mg，0.28 mmol)的DMF(1 mL)中添加硫代乙酸酐(44.7 mg，1.2當量)，接著添加DIPEA(123 μL，2.5當量)。在環境溫度下攪拌3小時之後，藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化，獲得70.5 mg(78%產率)呈白色固體狀的羧酸L-43。將羧酸L-43溶解於DMF(2 mL)中，且添加HOSu(38 mg，1.5當量)，接著添加EDC(63.3 mg，1.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌18小時，接著進行製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)，獲得89.8 mg(98%產率)呈白色固體狀的酯L-42。ESI-MS實驗值418.2。$C_{15}H_{20}N_3O_7S_2$ (MH+)要求值418.1。

L-44的合成描繪於流程15中：

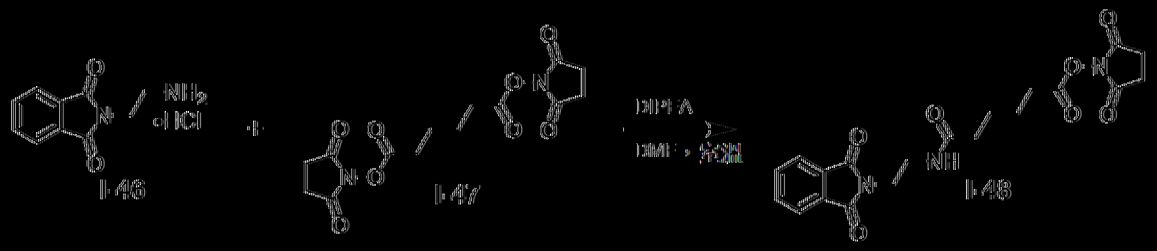


流程15

[0519] 向對苯二甲酸(216.7 mg，1.304 mmol)及HOSu(547.9 mg，2.0當量)於DCM(10 mL)中的漿料中添加吡啶(420 mL，4.0當量)。將反應混合物冷卻至0℃-5℃且添加三氟乙酸酐(368 mL，2.0當量)。使反應混合物升溫至環境溫度，攪拌16小時，且接著濃縮。向殘餘物中添加EtOH(20 mL)且將漿料過濾且乾燥，獲得粗雙-*N*-羥基]二醯亞胺酯L-45(403 mg，86%產率)，其不經進一步純化即繼續前進。

向3-(2-胺乙基)噻唑啶-2,4-二酮鹽酸鹽(34.3 mg，0.174 mmol)於DMF(1 mL)中的溶液中添加二酯L-45(125.7 mg，2.0當量)及DIPEA(91 mL，3.0當量)。將反應混合物維持在環境溫度下17小時且接著藉由HPLC純化，獲得54 mg(76%產率)L-44。

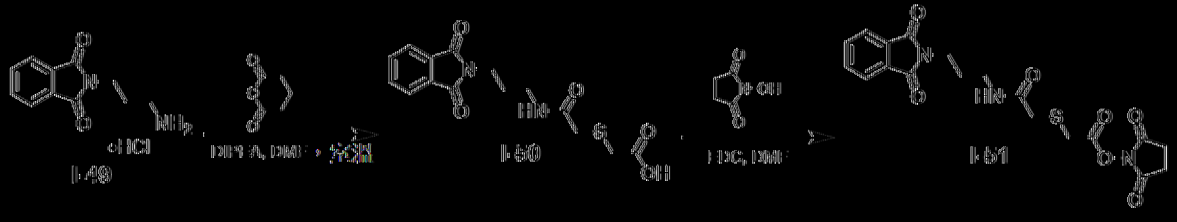
L-48的合成描繪於流程16中：



流程16

[0520] L-48：如對於二酯L-45所描述地製備[二酸雙-*N*-羥基]二醯亞胺酯L-47。如L-44的製備中所述地與胺鹽酸鹽L-46偶合，在藉由製備型HPLC(具有0.1% TEA的H_2O/MeCN)純化之後獲得69.8 mg(69%產率)L-48。

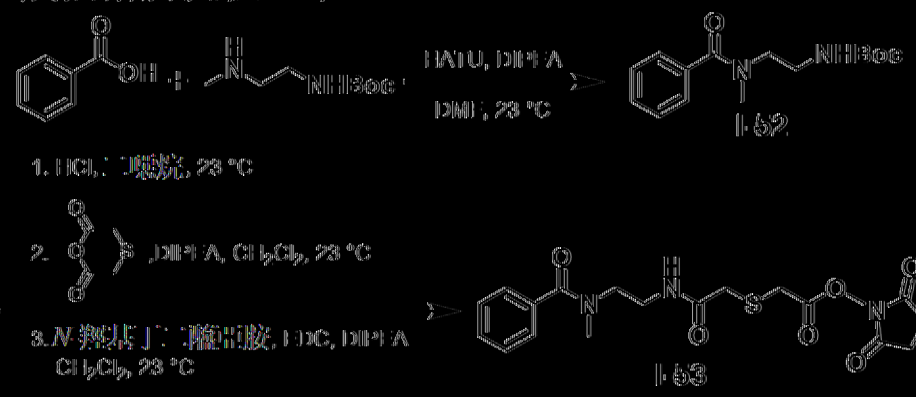
L-51的合成描繪於流程17中：



流程17

[0521] 使用與針對I-42的製備所描述類似的程序，使用胺鹽酸鹽I-49(85 mg，0.353 mmol)獲得62.5 mg(38%產率，2步)I-51。

I-53的合成描繪於流程18中：

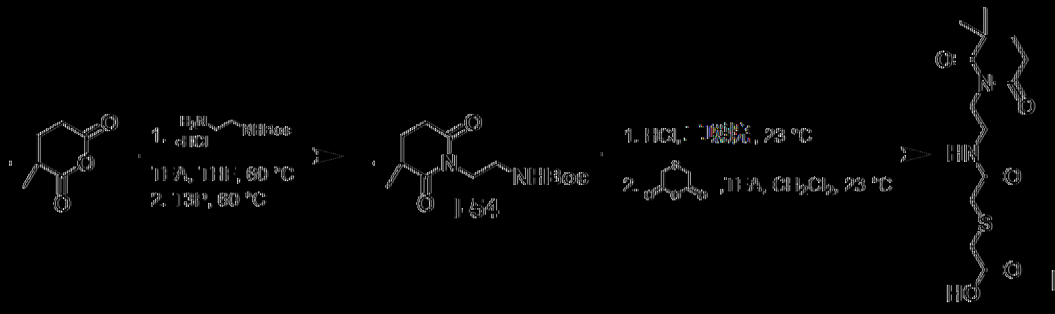


流程18

[0522] 向苯甲酸(66.2 mg，0.54 mmol)及(2-(甲胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(97.5 mg，1.03當量)於DMF(3 mL)中的溶液中添加HATU(216.8 mg，1.05當量)及DIPEA(0.1 mL，1.06當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時，接著用EtOAc(20 mL)稀釋且用水(10 mL)、1 M HCl(10 mL)、1 M NaOH(10 mL)以及鹽水(10 mL)洗滌。合併的有機萃取物經乾燥(Na_2SO_4)且濃縮以獲得中間物醯胺I-52(130.8 mg)，其接著溶解於含4 M HCl的二噁烷(3 mL)中。在1小時之後，濃縮反應混合物獲得呈固體狀的去除保護基的胺。將此胺連同硫代二乙酸酐(60.4 mg，0.97當量)懸浮於DCM(3 mL)中，且添加DIPEA(0.17 mL，2.1當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌2.5小時，此時添加HOSu(55.1 mg，1.02當量)及EDC(90 mg，1.0當量)。在16小時之後，反應混合物用DCM(20 mL)稀釋且用1 M HCl(2×10 mL)及鹽水(8 mL)洗滌。有機萃取物經乾燥(Na_2SO_4)且濃縮為殘餘物，其藉由矽膠層析(EtOAc)純化，獲得34.5 mg(18%產率)I-53。ESI-MS實驗值408.2。$C_{18}H_{22}N_3O_6S$ (MH+)要求值

408.1。

I-55的合成描繪於流程19中：

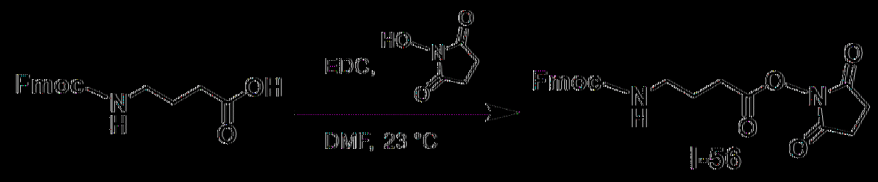


流程19

[0523] 向3,3-二甲基二氫-2H-哌喃-2,6(3H)-二酮(98.7 mg，0.69 mmol)及(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯鹽酸鹽(140 mg，1.02當量)於THF(6 mL)中的溶液中添加TEA(0.2 mL，2.1當量)。將反應混合物加熱至60℃後維持48小時。添加T3P(EtOAc中的50%溶液，0.27 g，0.6當量)，接著再添加THF(3 mL)。將反應混合物加熱至60℃後維持8小時，此時再添加T3P(0.47 g，1.1當量)且將反應混合物加熱至60℃後再維持16小時。將反應混合物用EtOAc(20 mL)稀釋且用H_2O(2×10 mL)、$NaHCO_3$飽和水溶液(10 mL)、1 M HCl(10 mL)以及鹽水(10 mL)洗滌。有機萃取物經乾燥(Na_2SO_4)且濃縮以獲得殘餘物，其藉由矽膠層析純化，獲得戊二醯亞胺I-54(59 mg，30%產率)。

[0524] 將戊二醯亞胺I-54(59 mg，0.21 mmol)溶解於含4 M HCl的二噁烷(3 mL)中。在2小時之後，濃縮反應混合物以獲得白色固體。將此固體及硫代二乙酸酐(28.3 mg，1.03當量)溶解於DCM(3 mL)中，且添加TEA(90 μL，3.1當量)。在25分鐘之後，反應混合物經濃縮且藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化，獲得40.5 mg(62%產率)I-55。ESI-MS實驗值317.2，$C_{13}H_{21}N_2O_5S$ (MH^+)要求值317.1。

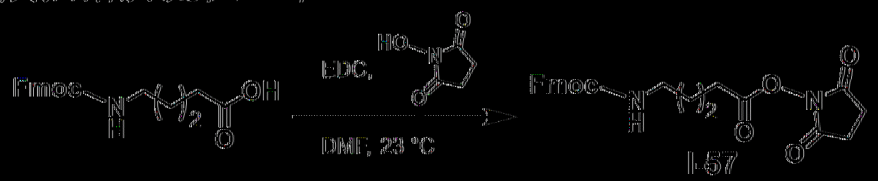
I-56的合成描繪於流程20中：



流程20

[0525] 向*N*-Fmoc-4-胺基丁酸(111.3 mg，0.34 mmol)於DMF(1 mL)中的溶液中添加HOSu(59.1 mg，1.5當量)及EDC(98.3 mg，1.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌1.5小時且接著藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化，獲得126.2 mg(87%產率)呈白色固體狀的酯I-56。

I-57的合成描繪於流程21中：



流程21

[0526] 向*N*-Fmoc-4-胺基戊酸(106.4 mg，0.31 mmol)於DMF(1 mL)中的溶液中添加HOSu(54.1 mg，1.5當量)及EDC(90.1 mg，1.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌4小時，接著藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化，獲得131.2 mg(96%產率)呈白色固體狀的酯I-57。

I-60的合成描繪於流程22中：

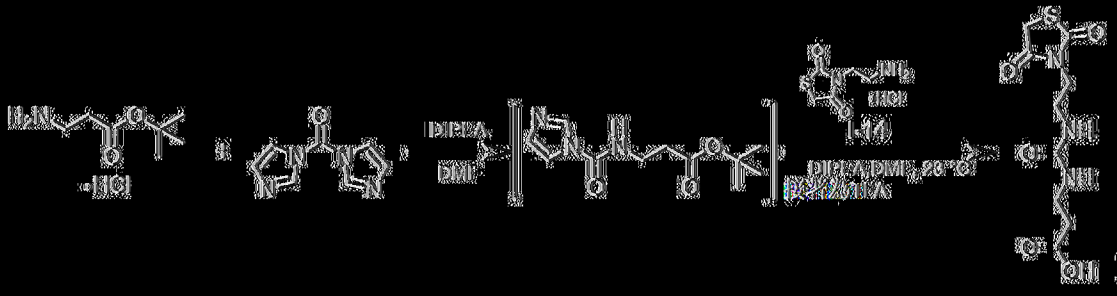
流程22

[0527] 向胺醯L-14(202.3 mg，1.03 mmol)及TEA(0.43 mL，3.0當量)於DCM(5 mL)中的溶液中添加2-硝基苯磺醯氯(273.6 mg，1.2當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌3小時，接著濃縮且藉由矽膠層析(40% EtOAc/己烷)純化殘餘物，獲得呈淡黃色固體的磺醯胺L-58(217.7 mg，61%產率)。

[0528] 將磺醯胺L-58(79.7 mg，0.23 mmol)溶解於丙酮(3 mL)中。添加碳酸鉀(65.5 mg，2.0當量)，接著添加碘代甲烷(29 μL，2.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時，接著藉由添加1 M HCl(5 mL)小心地酸化且用EtOAc(2×7 mL)萃取。合併的有機萃取物經乾燥($MgSO_4$)且濃縮為殘餘物，其藉由製備型TLC(5:1甲苯/MeCN，3次溶離)純化，獲得呈無色油狀的*N*-甲基磺醯胺L-59(47.7 mg，58%產率)。

[0529] 向含*N*-甲基磺醯胺L-59(47.7 mg，0.13 mmol)的DMF(1.6 mL)中添加1,10-癸二硫醇(41.1 mg，1.5當量)及碳酸鉀(64.8 mg，1.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌4小時且接著過濾。將硫代乙酸酐(26.3 mg，1.5當量)添加至濾液且將反應混合物維持在環境溫度下2小時且接著用H_2O(0.5 mL)稀釋。漿料藉由離心澄清且上清液藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)直接純化，獲得14.4 mg(35%產率)L-60。ESI-MS實驗值307.1，$C_{10}H_{15}N_2O_5S_2$ (MH+)要求值307.0。

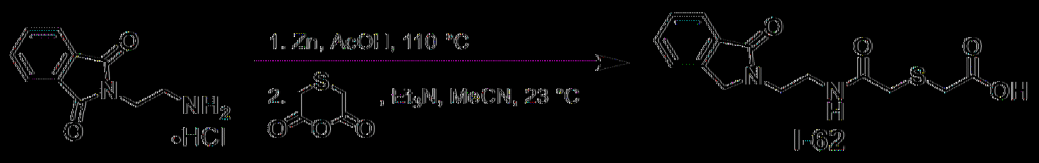
L-61的合成描繪於流程23中：



流程23

[0530] 向β-丙胺酸-第三丁酯鹽酸鹽(221.3 mg，1.22 mmol)及CDI(197.5 mg，1.0當量)於DMF(3 mL)中的溶液中添加DIPEA(1.1 mL，5.0當量)。將反應混合物攪拌2小時，且添加胺鹽酸鹽I-14(239.5 mg，1.0當量)。將反應混合物加熱至40℃後維持18小時，且接著在減壓下濃縮。將TFA(5 mL)添加至殘餘物。將反應混合物維持在環境溫度下2小時，接著在減壓下濃縮，且藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化，獲得17 mg(5%產率)呈無色油狀的I-61。ESI-MS實驗值276.3，$C_9H_{14}N_3O_5S$ (MH^+)要求值276.1。

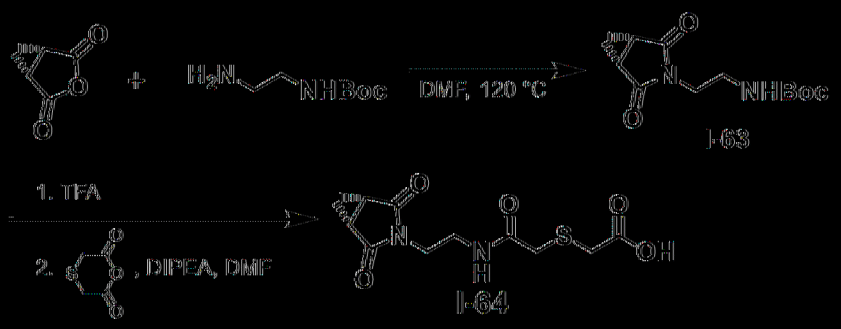
I-62的合成描繪於流程24中：



流程24

[0531] 將2-(2-胺乙基)異吲哚啉-1,3-二酮鹽酸鹽(316.1 mg，1.395 mmol)溶解於冰AcOH(7 mL)中。添加鋅粉(912.2 mg，10當量)，且將反應混合物加熱至110℃後維持18.5小時，趁熱過濾，且在減壓下濃縮，獲得粗還原產物(900 mg)。將一半此物質溶解於MeCN(5 mL)中。添加硫代二乙酸酐(120 mg，0.91 mmol)，接著添加三乙胺(486 μL，5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時，濃縮，且藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化，獲得20.4 mg(10%產率)呈無色油狀的I-62。ESI-MS實驗值309.2，$C_{14}H_{17}N_2O_4S$ (MH^+)要求值309.1。

I-64的合成描繪於流程25中：

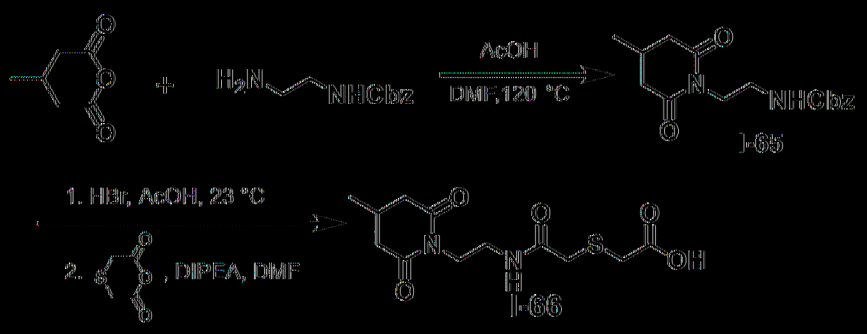


流程25

[0532] 向(1R,5S)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-2,4-二酮(168.3 mg，1.50 mmol)於DMF(5 mL)中的溶液中添加*N*-第三丁氧基羰基乙二胺(360.8 mg，1.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘，且接著在120℃下加熱4.5小時。接著將反應混合物冷卻且用EtOAc(50 mL)稀釋。溶液用NH_4Cl飽和水溶液(20 mL)及水(3×20 mL)洗滌。合併的洗液用EtOAc(30 mL)反萃取。合併的有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮以獲得殘餘物，其藉由矽膠層析(0-60% EtOAc/己烷)純化，獲得174.3 mg(46%產率)呈白色固體狀的胺基甲酸酯I-63。

[0533] 向34.8 mg(0.137 mmol)胺基甲酸酯I-63中添加TFA(1 mL)。將反應混合物維持在環境溫度下30分鐘且接著濃縮。將殘餘物再溶解於DMF(0.8 mL)中，且添加DIPEA(119.2 μL，5.0當量)，接著添加硫代二乙酸酐(21.7 mg，1.2當量)。將反應混合物維持在環境溫度下2小時且接著藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化，獲得31.6 mg(81%產率)I-64。ESI-MS實驗值287.0，$C_{11}H_{15}N_2O_5S$ (M+H)要求值287.1。

I-66的合成描繪於流程26中：

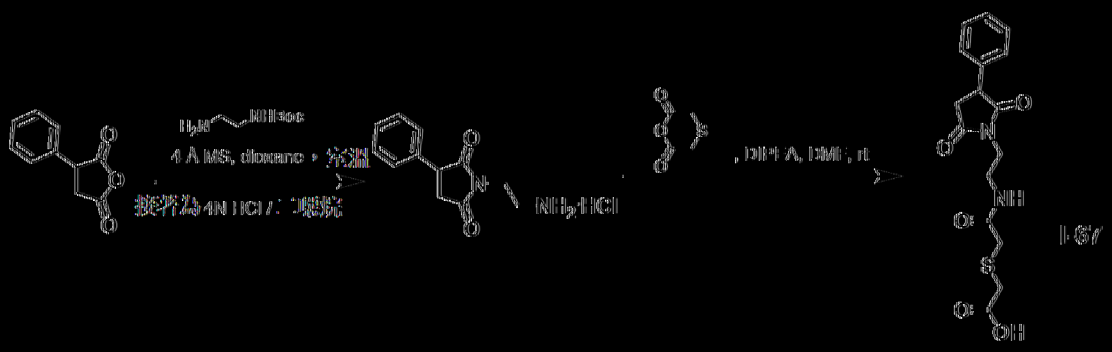


流程26

[0534] 向3-甲基戊二酸酐(247 mg，1.93 mmol)於DMF(1 mL)中的溶液中添加*N*-苯甲氧基羰基乙二胺(374.4 mg，1.0當量)。在環境溫度下攪拌反應混合物1.5小時。接著添加AcOH(2 mL)。將反應混合物加熱至110℃後維持21.5小時且接著冷卻至環境溫度。反應混合物用水(10 mL)稀釋且用EtOAc(3×5 mL)萃取。合併的萃取物經乾燥($MgSO_4$)且濃縮為殘餘物。藉由矽膠層析(0-63% EtOAc/己烷)純化，獲得呈白色固體狀的胺基甲酸酯I-65(432.8 mg，74%產率)。

[0535] 經HBr於AcOH中的溶液(33% v/v，3 mL)添加至胺基甲酸酯I-65(104 mg，0.34 mmol)。將反應混合物音波處理5分鐘以溶解固體且接著維持在環境溫度下45分鐘，隨後將其在減壓下濃縮。殘餘物用Et_2O(10 mL)濕磨且去除上清液。將殘餘物溶解於DMF(1.2 mL)中。添加DIPEA(179 μL，3.0當量)，接著添加硫代乙酸酐(49.7 mg，1.1當量)。將反應混合物維持在環境溫度下1.5小時且接著藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化，獲得69 mg(67%產率)I-66。ESI-MS實驗值303.3，$C_{12}H_{18}N_2O_5S$ (MW)要求值303.1。

(*R*)-I-67的合成描繪於流程27中：



流程27

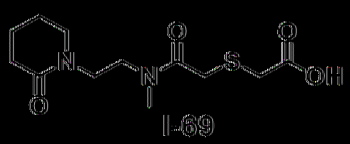
[0536] 將3-苯基-1,2,4-噁二唑-2,5-二酮(71.2 mg，0.40 mmol)及(2-胺乙基)胺基甲酸酯(64.1 mg，1.0當量)於1 mL無水二噁烷中的溶液在環境溫度下在4 Å分子篩上攪拌5.5小時。將反應混合物過濾且在減壓下濃縮。將獲得的殘餘物溶解於4 N含HCl的二噁烷(3 mL)中。在環境溫度下攪拌16小時之後，減壓濃縮反應混合物以獲得粗胺鹽酸鹽。胺鹽酸鹽(39 mg，0.153 mmol)遵循GP1轉化為17.6 mg酸I-67(33%產率)。ESI-MS:實驗值348.9, $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ (M+H)要求值349.1.

I-68

I-68

[0537] 根據GP1製備。產率：68.1 mg(97%)。ESI-MS實驗值322.2，$C_{14}H_{16}N_3O_4S$ (M+H)要求值322.1。

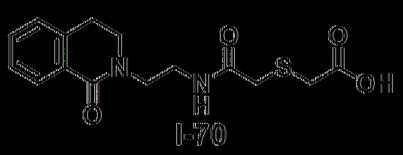
I-69



I-69

[0538] 根據GP1製備。產率：48.1 mg(55%)。ESI-MS實驗值289.2，$C_{15}H_{19}N_2O_4S$ (M+H)要求值289.1。

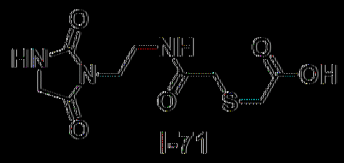
I-70



I-70

[0539] 根據GP1製備。產率：37.7 mg(73%)。ESI-MS實驗值323.2，$C_{12}H_{21}N_2O_4S$ (MH+)要求值323.1。

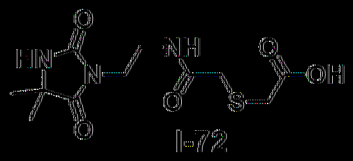
I-71



I-71

[0540] 根據GP1製備。產率：9.9 mg(20%)。ESI-MS實驗值276.1，$C_9H_{14}N_3O_5S$ (MH+)要求值276.1。

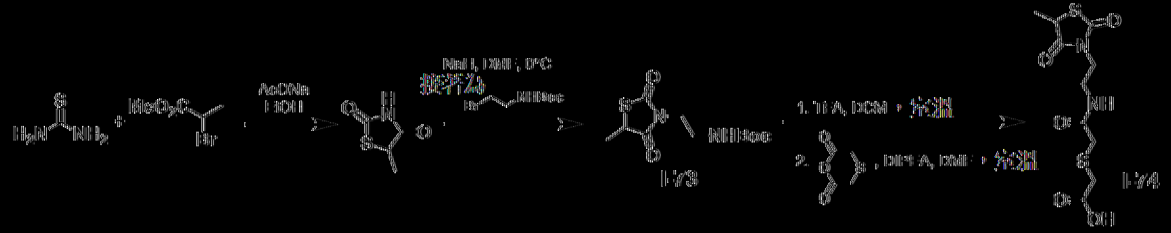
I-72



I-72

[0541] 根據GP1製備。產率：60 mg(88%)。ESI-MS實驗值304.2，$C_{11}H_{18}N_3O_5S$ (MH+)要求值304.1。

(R)-I-74的合成描繪於流程28中：



I-73

I-74

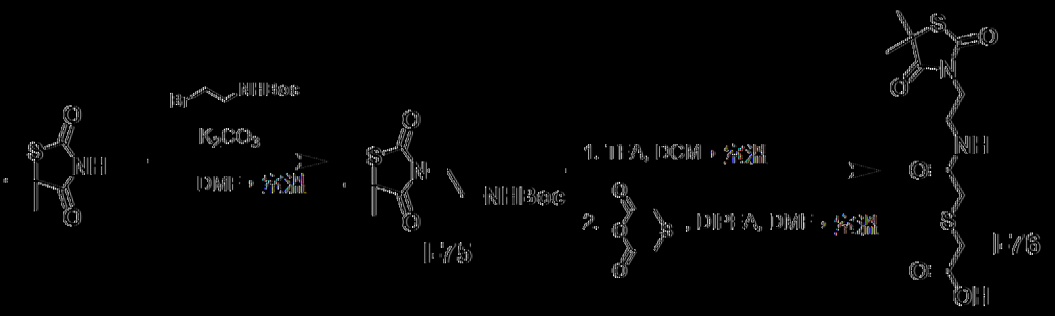
流程28

[0542] 向2-溴丙酸甲酯(200 μL，1.79 mmol)於THF(9 mL)中的溶液中添加硫脲(177 mg，1.3當量)及乙酸鈉(293 mg，2.0當量)。在回流下加熱反應混合物20小時。接著添加6 N HCl(4 mL)。將反應混合物再在回流下加熱16小時且接著使其冷卻至環境溫度。接著添加水，且用EtOAc萃取反應混合物。合併的有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)，且濃縮。

對獲得的殘餘物進行矽膠層析(0%至7% MeOH/DCM)，獲得235 mg呈透明油狀的5-甲基噻唑啶-2,4-二酮(>95%產率)。

[0543] 在0℃下向5-甲基噻唑啶-2,4-二酮(112 mg，0.854 mmol)於DMF(6 mL)中的溶液中添加氫化鈉(41 mg於礦物油中的60%分散液，1.2當量)，且攪拌所得漿料30分鐘。接著添加(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁酯(304 mg，1.6當量)於DMF(1 mL)中的溶液且使反應混合物升溫至環境溫度且攪拌兩小時。反應物用45 mL飽和NH_4Cl溶液淬滅且接著用EtOAc萃取三次。合併的有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，且在真空中濃縮以獲得殘餘物，其藉由矽膠層析純化，獲得202 mg(86%產率)胺基甲酸酯L-73。胺基甲酸酯L-73在環境溫度下於TFA/DCM(1:1 v/v)中去除保護基2小時，接著在真空中濃縮反應混合物，得到粗三氟乙酸鹽，其遵循GP1轉化為99.9 mg酸L-74(44%產率)。ESI-MS:實驗值305.1，$C_{10}H_{13}N_2O_5S_2$ (M+H)要求值305.0。

L-74的合成描繪於流程29中：

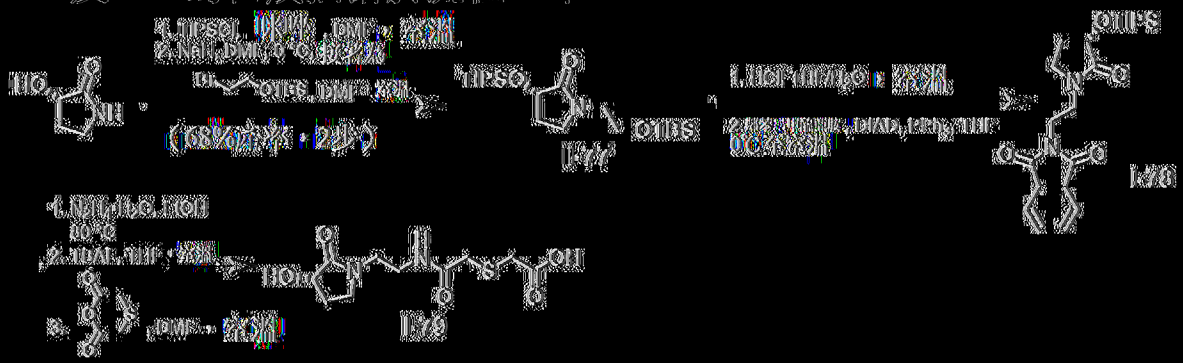


流程29

[0544] 向5,5-二甲基噻唑啶-2,4-二酮(163 mg，1.12 mmol)及(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁酯(377 mg，1.5當量)於5 mL無水DMF中的溶液中添加碳酸鉀(309 mg，2.0當量)，且將所得懸浮液在環境溫度下攪拌18小時。反應混合物用50 mL EtOAc稀釋。將有機相用水、鹽水洗滌兩次，

經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮以獲得殘餘物，其藉由矽膠層析純化，獲得275 mg(83%產率)胺基甲酸酯I-75。胺基甲酸酯I-73在環境溫度下於TFA/DCM(1:1 v/v)中去除保護基兩小時，接著在真空中濃縮反應混合物，得到粗三氟乙酸鹽。此胺TFA鹽(66 mg，大約0.218 mmol)遵循GP1轉化為36 mg酸I-76(52%產率)。ESI-MS:實驗值319.0，$C_{11}H_{15}N_2O_5S_2$ $(M-H)^-$要求值319.1。

I-79及I-80的合成描繪於流程30中：



流程30

[0545] I-79：向(*S*)-3-羥基吡咯啶酮(488 mg，4.83 mmol)於DMF(10 mL)中的溶液中添加咪唑(493 mg，1.5當量)，接著添加氯化三異丙基矽烷(1.12 g，1.2當量)。在環境溫度下攪拌反應混合物。在反應完成時，將反應混合物用EtOAc(100 mL)稀釋且用H_2O(5×20 mL)洗滌。水性洗液經合併且用EtOAc(50 mL)反萃取。合併的有機萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮，獲得無色油狀物。藉由矽膠層析(12 g預裝填管柱，用35%-60% EtOAc/己烷溶離)純化，獲得1.23 g(99%產率)呈無色油狀的經TIPS保護的醇。

[0546] 接著將矽烷基醚溶解於DMF(7 mL)中。將此溶液添加至預先冷卻至0℃-5℃的NaH(574 mg於礦物油中的60%分散液，3.0當量)於DMF(15 mL)中的懸浮液中。在4分鐘之後，添加(2-溴乙氧基)(第三丁基)

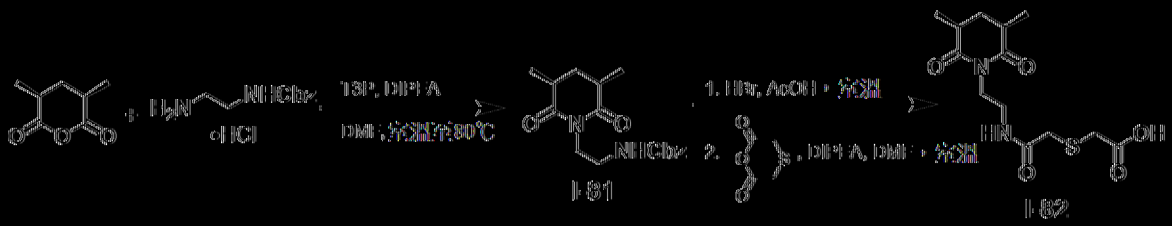
二甲基矽烷(1.37 g，1.2當量)。使反應混合物升溫至環境溫度。在1.5小時之後，反應混合物用NH_4Cl飽和水溶液(20 mL)淬滅，且用鹽水(100 mL)稀釋。用EtOAc(3×70 mL)萃取水相。合併的EtOAc萃取物經乾燥($MgSO_4$)且濃縮，獲得無色油狀物。藉由矽膠層析(24 g預裝填管柱，用30% EtOAc/己烷溶離)純化，獲得1.38 g(69%產率)呈無色油狀的雙-矽烷基醚**I-77**。將此雙-矽烷基醚溶解於THF(12 mL)中。接著添加1N HCl(4 mL)。將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時，接著用H_2O(100 mL)稀釋且用EtOAc(3×60 mL)萃取。合併的有機萃取物經乾燥(Na_2SO_4)且濃縮，獲得無色油狀物。藉由矽膠層析(24 g預裝填管柱，用80-100% EtOAc/己烷溶離)純化，獲得0.85 g(85%產率)去除保護基產物。將此去除保護基的矽烷基醚在三苯膦(1.11 g，1.5當量)及鄰苯二甲醯亞胺(622 mg，1.5當量)存在下溶解於THF(20 mL)中。將溶液冷卻至0℃-5℃，且添加DIAD(833 μL，1.5當量)。在1.5小時之後，將反應混合物濃縮為黃色油狀物，其藉由矽膠層析(40 g預裝填管柱，用44% EtOAc/己烷溶離)純化，獲得2.3 g鄰苯二甲醯亞胺**I-78**(約50%純，具有二異丙基肼-1,2-二甲酸酯作為雜質)。

【0547】向鄰苯二甲醯亞胺**I-78**(254 mg，0.59 mmol，約50%純，具有二異丙基肼-1,2-二甲酸酯作為雜質)於EtOH(3 mL)中的溶液中添加水合肼(183 μL，10.0當量)。將反應混合物加熱至80℃後維持20分鐘，冷卻且濃縮。將殘餘物再懸浮於MeOH(5 mL)中且過濾。將濾液濃縮為殘餘物且添加TBAF(1 M於THF中，1.2 mL，按鄰苯二甲醯亞胺**I-78**計的2.0當量)。在環境溫度下攪拌反應混合物19小時，接著濃縮。將殘餘物再溶解於DMF(2 mL)中且添加硫代二乙酸酐(78 mg，按鄰苯二甲醯亞胺**I-78**計

的1.0當量)。在2小時之後，反應混合物藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)進行純化，獲得10.6 mg呈無色油狀的所需羧酸I-79。ESI-MS:實驗值277.2，$C_{10}H_{17}N_2O_5S$ (MH+)要求值277.1。

[0548] I-80：類似程序用於製備對映異構體I-80。ESI-MS:實驗值277.2，$C_{10}H_{17}N_2O_5S$ (MH+)要求值277.1。

I-82的合成描繪於流程31中：



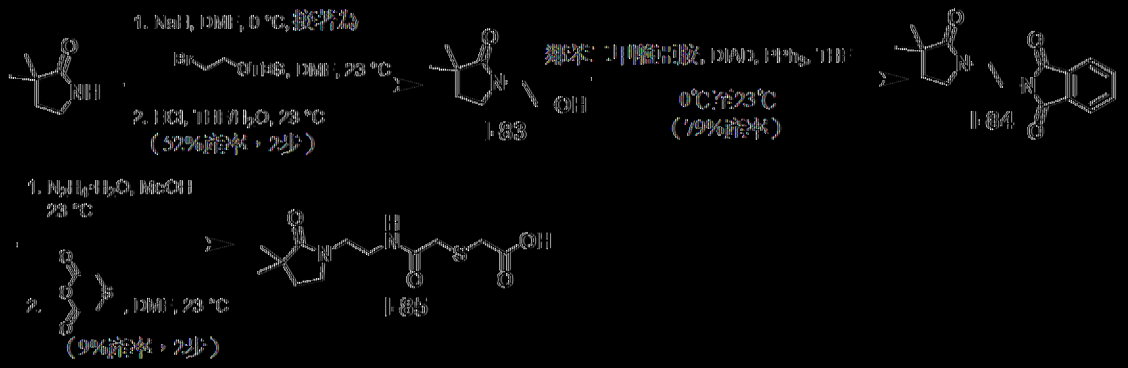
流程31

[0549] 將(3R,5S)-3,5-二甲基-2H-哌喃-2,6(3H)-二酮(102.8 mg，0.723 mmol)、(2-胺乙基)胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽(166.8 mg，1.0當量)、T3P(DMF中的50% w/v溶液，0.92 mL，2.0當量)及DIPEA(378 μL，3.0當量)於DMF(2 mL)中的漿料在環境溫度下攪拌1小時，接著加熱至80℃後維持2小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，用鹽水(10 mL)稀釋，且接著用EtOAc(3×15 mL)萃取。合併的有機萃取物經乾燥($MgSO_4$)且濃縮以獲得油狀物，其藉由矽膠層析(12 g預裝填管柱，用51% EtOAc/己烷溶離)純化，獲得呈無色油狀的醯胺I-81(77 mg，33%產率)。

[0550] 向醯胺I-81(77 mg，0.24 mmol)中添加33% v/v HBr/AcOH(3 mL)。將反應混合物維持在環境溫度下1小時且接著濃縮。殘餘物用Et_2O(10 mL)濕磨且去除Et_2O。將其餘的殘餘物溶解於DMF(1.5 mL)中。添加硫代乙酸酐(32 mg，按醯胺I-81計的1.0當量)，接著添加DIPEA(126 μL，3.0當量)。將反應混合物維持在環境溫度下20小時且接著藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化，獲得59.4

mg(78%產率)呈無色油狀的I-82。ESI-MS:實驗值317.3，$C_{13}H_{21}N_2O_5S$(MIT)要求值317.1。

I-85的合成描繪於流程32中：



流程32

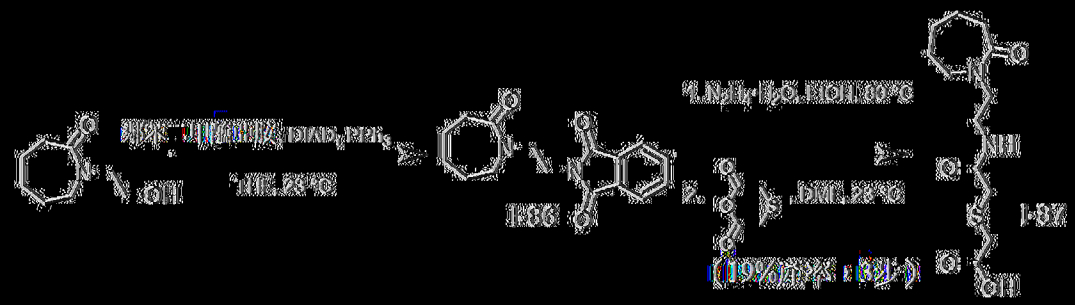
[0551] 向冷卻至0℃-5℃的447.7 mg(5.0當量)氫化鈉(於礦物油中的60%分散液)於DMF(5 mL)中的漿料中添加2,2-二甲基吡咯啶酮(253.3 mg，2.238 mmol)於DMF(7 mL)中的溶液。將反應混合物在0℃-5℃下攪拌10分鐘且一次性添加(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(642.5 mg，1.2當量)。將反應混合物在0℃-5℃下攪拌10分鐘，接著升溫至環境溫度。在18小時之後，將反應混合物冷卻至0℃-5℃，且將反應物用NH_4Cl飽和水溶液(10 mL)淬滅。反應混合物用50%鹽水(100 mL)稀釋且用EtOAc(3×50 mL)萃取。有機萃取物經合併，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮以獲得無色油狀物，其接著溶解於THF(12 mL)中。添加HCl水溶液(1 M，4 mL)，且將反應混合物在環境溫度下攪拌5小時。將反應物用$NaHCO_3$飽和水溶液(10 mL)淬滅且用鹽水(50 mL)稀釋，接著用EtOAc(3×50 mL)萃取。有機萃取物經合併，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮以獲得無色油狀物，其藉由矽膠層析(己烷/丙酮0%-100%梯度)純化，獲得呈無色油狀的中間物醇I-83(183.8 mg，52%產率，經2步)。

[0552] 向冷卻至0℃-5℃的醇I-83(183.8 mg，1.17 mmol)、鄰苯

二甲醯亞胺(258 mg，1.5當量)以及三苯膦(460 mg，1.5當量)於THF(6 mL)中的溶液中添加DIAD(0.35 mL，1.5當量)。將反應混合物升溫至環境溫度且在2.5小時之後濃縮。藉由矽膠層析(EtOAc)純化所得殘餘物，獲得呈無色油狀的鄰苯二甲醯亞胺I-84(263.2 mg，79%產率)。

[0553] 向鄰苯二甲醯亞胺I-84(263.2 mg，0.92 mmol)於MeOH(5 mL)中的溶液中添加水合肼(0.29 mL，10.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌24小時且接著過濾。用MeOH(10 mL)洗滌濾餅。將合併的濾液及洗液濃縮為殘餘物，其再溶解於DMF(3 mL)中。添加硫代二乙酸酐(121.5 mg，1.0當量)且將反應混合物在環境溫度下攪拌4小時，接著藉由製備型HPLC(0-30% MeCN/25 mM NH_4OAc梯度，經35分鐘)純化，獲得22.8 mg(9%產率，2步)呈無色油狀的I-85。ESI-MS:實驗值289.2，$C_{12}H_{21}N_2O_4S$ (MH+)要求值289.1。

I-87的合成描繪於流程33中：

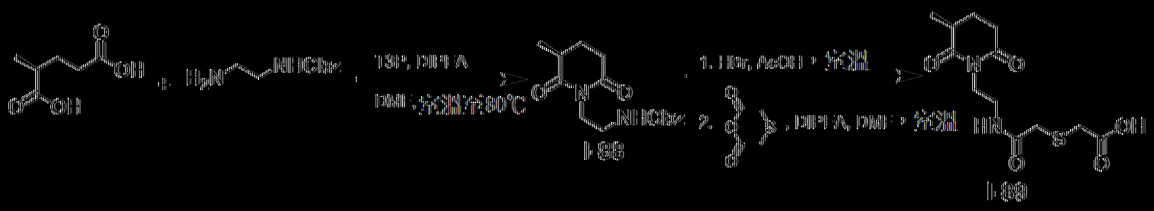


流程33

[0554] 在環境溫度下向1-(2-羥乙基)氫雜環庚烷-2-酮(97 mg，0.62 mmol)、三苯膦(242.9 mg，1.5當量)以及鄰苯二甲醯亞胺(136.1 mg，1.5當量)於THF(3 mL)中的溶液中添加DIAD(0.18 mL，1.5當量)。將反應混合物升溫至環境溫度且在2.5小時之後濃縮。藉由矽膠層析(EtOAc)純化所得殘餘物以獲得鄰苯二甲醯亞胺I-86，其與三苯基氧化膦共溶離。將鄰苯二甲醯亞胺溶解於EtOH(10 mL)中且添加水合肼(0.19

mL，10當量)。將反應混合物加熱至80℃後維持1.5小時且接著冷卻至環境溫度且過濾。濃縮濾液以獲得殘餘物。添加DMF(3 mL)，且藉由離心來澄清獲得的懸浮液。將硫代乙酸酐(81.5 mg，1.0當量)添加至上清液且將反應混合物維持在環境溫度下24小時。藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化，獲得34.1 mg(19%產率，3步)呈無色油狀的I-87。ESI-MS:實驗值289.2，$C_{12}H_{21}N_2O_4S$ (MH+)要求值289.1。

I-89及I-90的合成描繪於流程34中：



流程34

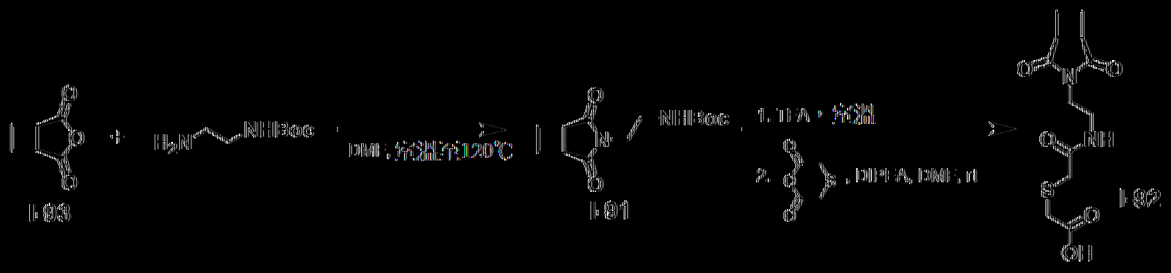
[0555] I-89：將(*S*)-2-甲基戊二酸(68.5 mg，0.469 mmol)、(2-胺乙基)胺基甲酸苯甲酯(91.1 mg，1.0當量)、T3P(DMF中的50% w/v溶液，1.5 mL，5.0當量)以及DIPEA(817 μL，10.0當量)於DMF(3 mL)中的漿料在環境溫度下攪拌63小時且接著加熱至80℃後維持4小時。將反應混合物冷卻且用EtOAc(10 mL)及$NaHCO_3$飽和水溶液(10 mL)稀釋。分離各相，且用EtOAc (2×10 mL)萃取水相。合併的有機萃取物經乾燥($MgSO_4$)且濃縮以獲得無色油狀物，其藉由矽膠層析純化，獲得呈無色油狀的醯亞胺I-88(25.8 mg，18%產率)。

[0556] 向醯亞胺I-88(25.8 mg，0.085 mmol)中添加33% v/v HBr/AcOH(2 mL)。將反應混合物維持在環境溫度下1小時且接著濃縮。殘餘物用Et_2O(10 mL)濕磨且去除Et_2O。將其餘的殘餘物溶解於DMF(1 mL)中。添加硫代乙酸酐(13.4 mg，按醯亞胺I-88計的1.2當量)，接著添加DIPEA(74 μL，5.0當量)。將反應混合物維持在環境溫度下16小時且

接著藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化，獲得20.6 mg(81%產率)呈無色油狀的I-89。ESI-MS:實驗值303.2，$C_{12}H_{19}N_2O_5S$ (MH^+)要求值303.1。

[0557] I-90：類似程序用於製備對映異構建構嵌段I-90。產率：43 mg(62%)。ESI-MS:實驗值303.2，$C_{12}H_{19}N_2O_5S$ (MH^+)要求值303.1。

I-92的合成描繪於流程35中：



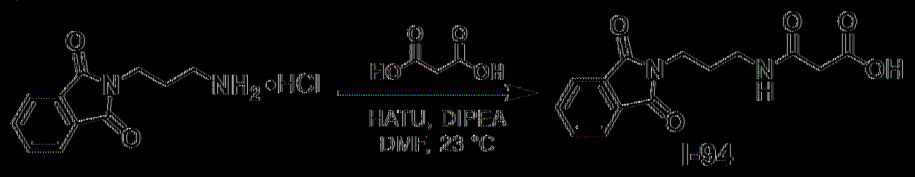
流程35

[0558] 向酸酐I-93(106.8 mg，0.85 mmol)於DMF(2 mL)中的溶液中添加(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯(203.5 mg，1.5當量)。將反應混合物維持在環境溫度下1.5小時且接著加熱至120℃後維持6小時以及加熱至90℃後維持60小時。反應混合物經冷卻，用H_2O(10 mL)稀釋，且接著用EtOAc(3×6 mL)萃取。合併的有機萃取物經乾燥($MgSO_4$)且濃縮以獲得褐色固體，其藉由矽膠層析(12 g預裝填管柱，63% EtOAc/庚烷)純化，獲得呈無色油狀的醯亞胺I-91(165.3 mg，73%產率)。

[0559] 向醯亞胺I-91(43.3 mg(0.161 mmol))中添加TFA(2 mL)。在環境溫度下15分鐘之後，將反應混合物濃縮為殘餘物，其再溶解於DMF(1 mL)中。添加硫代乙酸酐(23.5 mg，按醯亞胺I-91計的1.1當量)，接著添加DIPEA(84 μL，3.0當量)。將反應混合物維持在環境溫度下24小時且接著藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化，獲得42.4 mg(87%產率)呈無色油狀的I-92。ESI-MS:實驗值301.2，

$C_{12}H_{17}N_2O_5S$ (MH^+)要求值301.1。

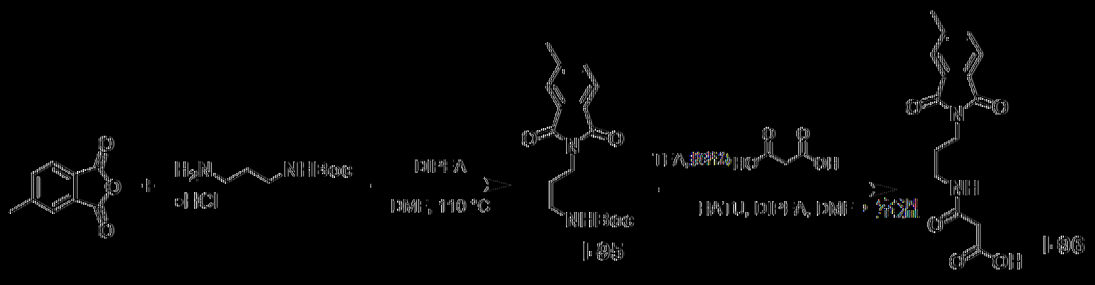
I-94的合成描繪於流程36中：



流程36

[0560] 向2-(3-胺內基)異吲哚啉-1,3-二酮鹽酸鹽(49.8 mg，0.207 mmol)、內二酸(43.1 mg，2.0當量)及DIPEA(0.11 mL，3.0當量)於DMF(0.9 mL)中的溶液中添加HATU(157.3 mg，2.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌3小時且接著藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化，獲得6.7 mg(11%產率)呈無色油狀的I-94。ESI-MS:實驗值291.1，$C_{14}H_{15}N_2O_5$ (MH^+)要求值291.1。

I-96的合成描繪於流程37中：



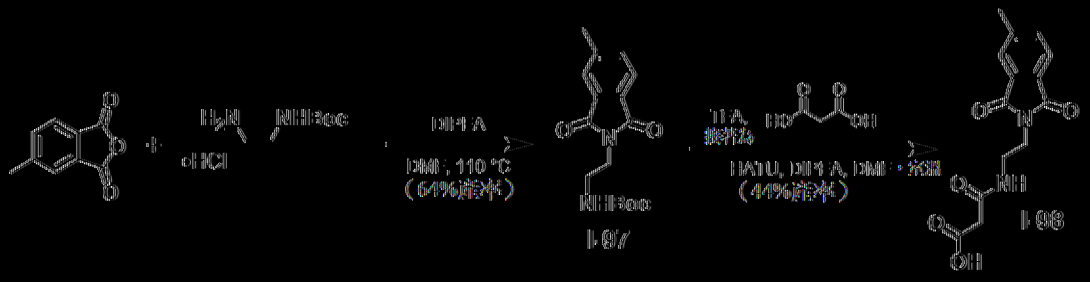
流程37

[0561] 將5-甲基異內吲哚啉-1,3-二酮(305 mg，1.88 mmol)溶解於DMF(5 mL)中。添加(3-胺內基)胺基甲酸第三丁酯鹽酸鹽(595 mg，1.5當量)，接著添加DIPEA(983 μL，3.0當量)。將反應混合物加熱至110℃後維持18小時。接著將反應混合物冷卻且用EtOAc(50 mL)稀釋。EtOAc溶液用NH_4Cl飽和水溶液(20 mL)及H_2O(3×20 mL)洗滌。水性洗液用EtOAc(30 mL)反萃取。合併的有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮為固體，其藉由矽膠層析(39% EtOAc/己烷)純化，獲得

481 mg(80%產率)呈白色固體狀的中間物胺基甲酸酯I-95。

[0562] 向胺基甲酸酯I-95(40.6 mg，0.128 mmol)中添加TFA(1 mL)。在環境溫度下30分鐘後，在真空中移除TFA。添加內二酸(26.5 mg，2.0當量)，接著添加DIPEA(67 μL，3.0當量)及HATU(97 mg，2.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時，接著藉由HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)直接純化，獲得13.1 mg(34%產率)的I-96。ESI-MS實驗值305.3，$C_{15}H_{17}N_2O_5$ (MH+)要求值305.1。

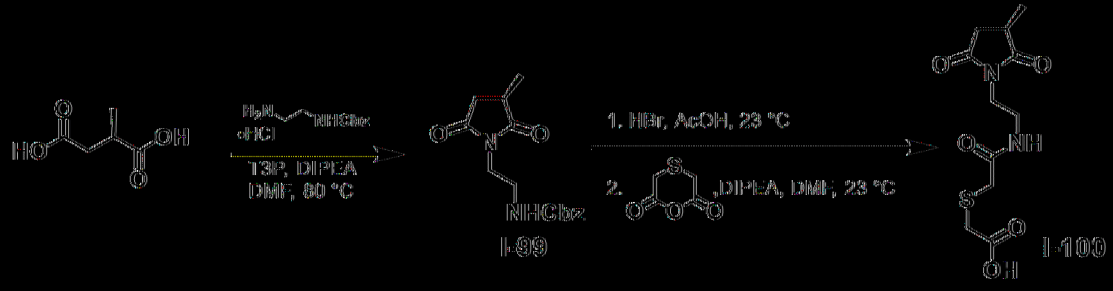
I-98的合成描繪於流程38中：



流程38

[0563] 使用與對於I-96的製備所描述類似的程序，使用295 mg(1.82 mmol)5-甲基異苯并呋喃-1,3-二酮獲得356.7 mg(64%產率)鄰苯二甲醯亞胺I-97。鄰苯二甲醯亞胺I-97(44.2 mg，0.145 mmol)接著獲得18.5 mg(44%產率，2步)I-98。ESI-MS實驗值291.2，$C_{14}H_{15}N_2O_5$ (MH+)要求值291.1。

I-100的合成描繪於流程39中：

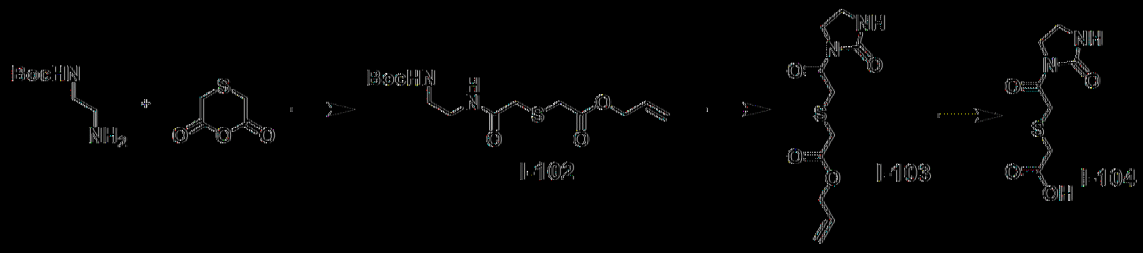


流程39

[0564] 向含(*R*)-2-甲基丁二酸(174.5 mg，1.32 mmol)的DMF(2 mL)中添加(2-胺乙基)胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽(304.7 mg，1.0當量)、DIPEA(0.69 mL，3.0當量)及內基膦酸酐(50%於DMF中，2.5 mL，3.0當量)。將反應混合物加熱至80℃後維持1.5小時，接著冷卻且濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，獲得48 mg(13%)中間物I-99。將HBr(AcOH中的33%溶液，2 mL)添加至I-99。將反應混合物維持在環境溫度下45分鐘，接著在減壓下濃縮。將獲得的殘餘物用Et_2O(10 mL)濕磨且接著再溶解於DMF(0.7 mL)中。添加DIPEA(86 μL，3.0當量)，接著添加硫代二乙酸酐(21.8 mg，1.0當量)。將反應混合物維持在環境溫度下3小時且接著藉由製備型HPLC(0%-100%乙腈/具有0.1% TFA的水)純化，獲得15.3 mg(32%產率)I-100。ESI-MS實驗值289.2，$C_{11}H_{17}N_2O_5S$ (MH$^+$)要求值289.1。

[0565] I-101：類似程序用於合成對映異構建構嵌段I-101。產率16.2 mg(6%產率，3步)。ESI-MS實驗值289.2，$C_{11}H_{17}N_2O_5S$ (MH$^+$)要求值289.1。

I-104的合成描繪於流程40中：



流程40

[0566] 將(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯(415 mg，2.6 mmol)及硫代二乙酸酐(376 mg，1.1當量)於5 mL DMF中的溶液用TEA(1.27 mL，1.4當量)處理。將反應混合物在環境溫度下攪拌3小時，此時添加烯內基

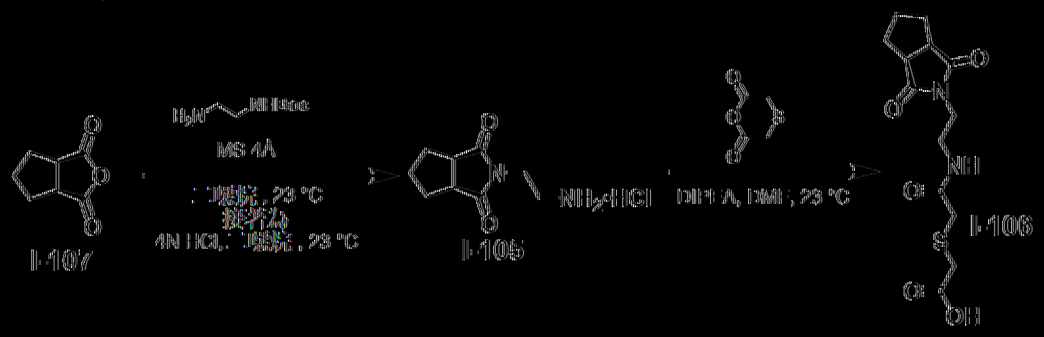
溴(336 μL，1.5當量)，且將反應混合物再攪拌72小時。反應混合物接著用EtOAc(40 mL)稀釋。有機相用$NaHCO_3$飽和水溶液、鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，且在真空中濃縮。藉由急驟層析(0%至70% EtOAc/己烷)純化，獲得250 mg呈透明油狀的**I-102**(75%產率)。ESI-MS實驗值331.2，$C_{14}H_{23}N_2O_5S$ $(M-H)^-$要求值331.1

【0567】將**I-102**(135 mg，0.406 mmol)於1 mL二噁烷中的溶液用3 mL的4 N HCl/二噁烷處理且攪拌2小時。反應混合物經減壓濃縮且接著置於高真空下8小時以獲得112 mg中間物鹽酸鹽，將其中的一部分(84.1 mg，0.313 mmol)懸浮於5 mL DCM中，用DIPEA(223 μL，4.0當量)處理且音波處理5分鐘。所得懸浮液經由棉塞過濾，用質子海綿(201 mg，3.0當量)處理，且在0℃下於N_2下添加至三光氣(56 mg，0.6當量)於5 mL DCM中的溶液中。在0℃-5℃下攪拌4小時之後，將反應混合物升溫至環境溫度，且繼續再攪拌24小時。反應混合物接著用45 mL DCM稀釋。將有機相用1 M $NaHSO_4$水溶液、鹽水洗滌兩次，經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。所得殘餘物藉由製備型HPLC(0%-100%乙腈/具有0.1% TFA的水)純化，獲得32 mg呈白色固體狀的**I-103**(31%產率)。ESI-MS實驗值259.2，$C_{10}H_{13}N_2O_4S$ (MH^+)要求值259.1

【0568】將**I-103**(42 mg，0.161 mmol)於4 mL DCM中的溶液用$Pd(PPh_3)_4$(46.6 mg，0.25當量)及苯基矽烷(79 μL，4.0當量)處理且將反應混合物在環境溫度下攪拌一小時。接著真空濃縮反應混合物且將殘餘物懸浮於2.5 mL的3:1 v/v DMSO/H_2O中且過濾，得到澄清溶液，其接著藉由製備型HPLC(0%-100%乙腈/具有0.1% TFA的水)直接純化，獲得18.5 mg呈白色固體狀的**I-104**(53%產率)。ESI-MS實驗值217.1，$C_7H_9N_2O_4S$

(MH+)要求值217.0。

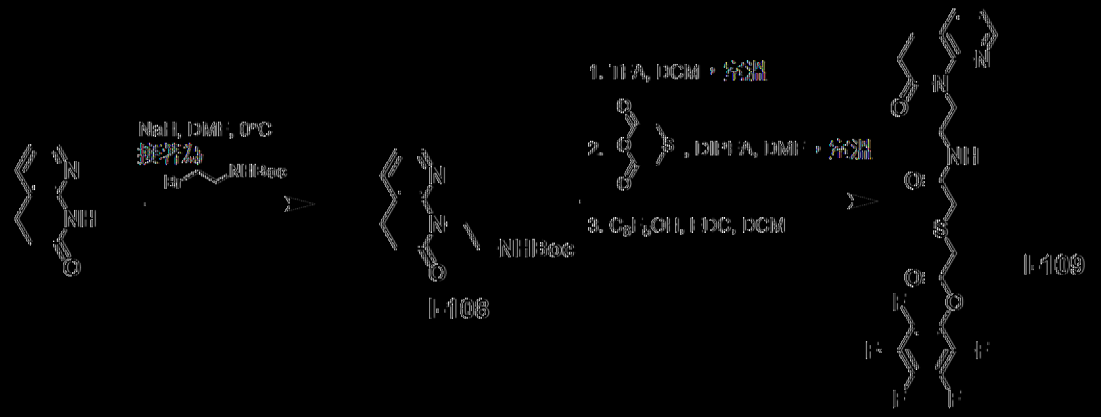
I-106的合成描繪於流程41中：



流程41

[0569] 將酸酐I-107(42 mg，0.300 mmol)及(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯(57.6 mg，1.2當量)於3 mL無水二噁烷中的溶液在4 Å分子篩上攪拌1小時，且接著傾析。將4 N含氯化氫的二噁烷(2 mL)添加至上清液，且將反應混合物攪拌16小時，且接著在真空中濃縮，獲得粗鹽酸鹽I-105。粗鹽酸鹽使用GP1轉化為27.3 mg酸I-106(29%產率，經3步)。ESI-MS實驗值312.9，$C_{13}H_{18}N_2O_5S$ (MH+)要求值313.1。

I-109的合成描繪於流程42中：

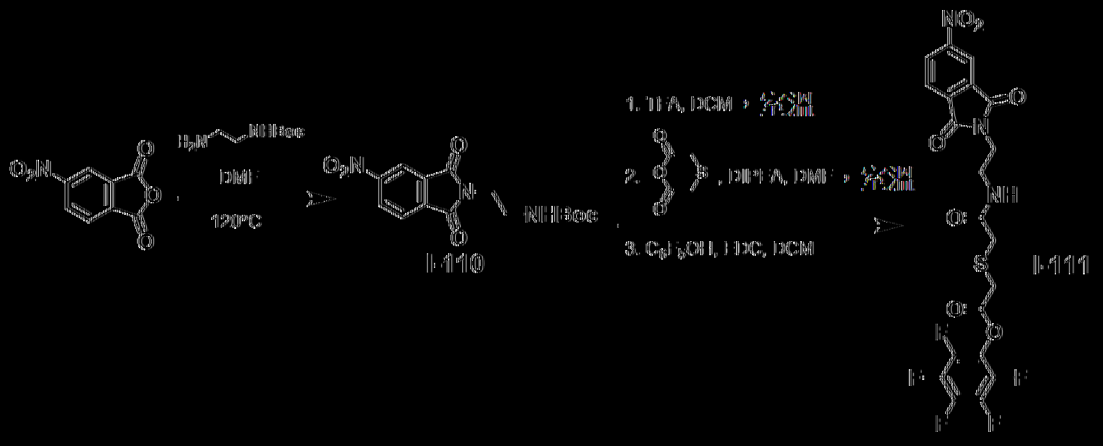


流程42

[0570] 在0℃下向3,4-二氫-1,8-萘啶-2(1H)-酮(106 mg，0.714 mmol)於2.4 mL無水DMF中的溶液中添加氫化鈉(34.4 mg於礦物油中的60%分散液，1.2當量)，且攪拌所得懸浮液10分鐘。分兩份添加(2-溴乙

基)胺基甲酸第三丁酯(176 mg，1.1當量)且將溶液升溫至環境溫度且攪拌兩小時。反應物用25 mL飽和氯化銨溶液淬滅且接著用EtOAc萃取三次。合併的有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮以獲得殘餘物，其藉由矽膠層析純化，獲得104 mg(50%產率)胺基甲酸酯I-108。胺基甲酸酯I-108(84 mg，0.287 mmol)在環境溫度下用TFA/DCM(1:1 v/v)去除保護基兩小時。減壓濃縮反應混合物，獲得粗三氟乙酸鹽，將其溶解於1 mL DMF及5 mL DCM中且用硫代乙酸酐(37 mg，按胺基甲酸酯I-108計的1.0當量)及DIPEA(200 μL，4.0當量)於1 mL DMF中的溶液處理。將反應混合物攪拌2小時。接著添加EDC(72 mg，1.3當量)及7-氮苯酚(67 mg，1.3當量)於1 mL DMF中的溶液；繼續攪拌18小時。反應混合物接著用50 mL DCM稀釋。有機相用1 N $NaHSO_4$水溶液，接著用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮以獲得殘餘物，其藉由急驟層析(0%至80%乙酸乙酯/己烷)純化，獲得97 mg酯I-109(69%產率)。ESI-MS實驗值489.9，$C_{20}H_{15}F_5N_3O_4S$ (M+H)+要求值490.1。

I-111的合成描繪於流程43中：



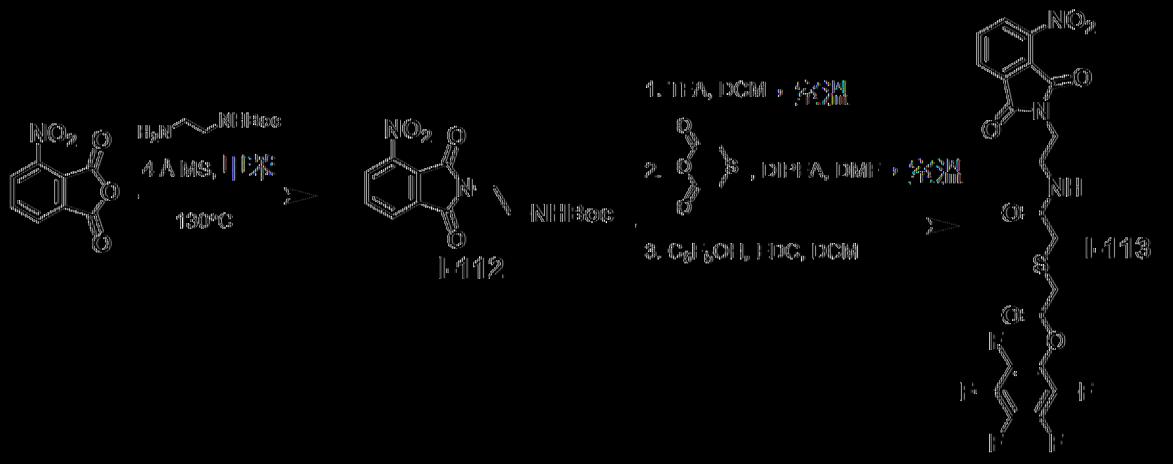
流程43

[0571] 將5-硝基異苯并呋喃-1,3-二酮(295 mg，1.53 mmol)及(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯(367 mg，1.5當量)於9 mL無水DMF中的溶液

在環境溫度下攪拌30分鐘，接著在120℃下攪拌2小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，用40 mL EtOAc稀釋。有機相用水及鹽水洗滌。合併的有機相接著經硫酸鈉乾燥，減壓濃縮為殘餘物，其藉由矽膠層析純化，獲得302 mg(90%產率)胺基甲酸酯I-110。

[0572] 胺基甲酸酯I-110(132 mg，0.395 mmol)在環境溫度下用TFA/DCM(1:1 v/v)去除保護基兩小時，且在減壓下濃縮反應混合物，獲得粗三氟乙酸鹽。將粗三氟乙酸鹽溶解於4 mL DMF中，用硫代二乙酸酐(58.5 mg，按胺基甲酸酯I-110計的1.1當量)及DIPEA(85 μL，1.2當量)於1 mL DCM中的溶液處理。將反應混合物攪拌18小時，接著添加EDC(68 mg，0.8當量)及五氟苯酚(58 mg，0.8當量)於1 mL DMF中的溶液，繼續攪拌1小時。反應混合物接著用30 mL DCM稀釋。有機相用1 N $NaHSO_4$水溶液及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮以獲得殘餘物，其藉由急驟層析(0%至60%乙酸乙酯/庚烷)純化，獲得111 mg酯I-111(46%產率)。ESI-MS實驗值533.8，$C_{20}H_{12}F_5N_3O_7S$ (MH+)要求值534.0。

I-113的合成描繪於流程44中：

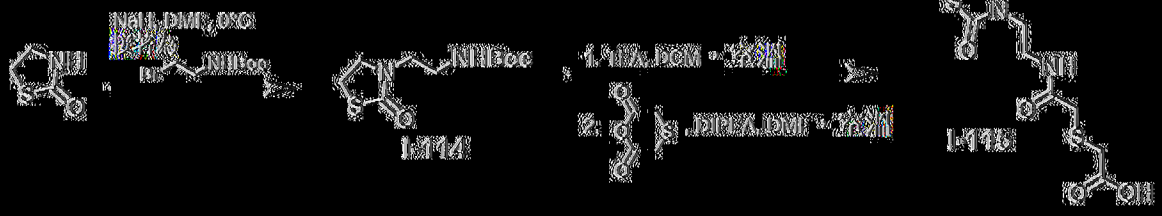


流程44

[0573] 將4-硝基異苯并呋喃-1,3-二酮(145 mg，0.765 mmol)及(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯(184 mg，1.5當量)的懸浮液在130℃下在密封

管中在4 Å分子篩上攪拌16小時。反應混合物經過濾，在真空中濃縮，且藉由矽膠層析純化以獲得82 mg(32%產率)胺基甲酸酯I-112，其在環境溫度下在1:1 DCM/TFA中去除保護基兩小時，接著在真空中濃縮，得到粗三氟乙酸鹽。將鹽溶解於4 mL DMF中且用硫代二乙酸酐(32 mg，0.24 mmol)及DIPEA(48 μL，0.27 mmol)於1 mL DMF中的溶液處理。將反應混合物攪拌2小時且接著添加EDC(68 mg，0.32 mmol)及五氟苯酚(58 mg，0.32 mmol)於1 mL DMF中的溶液；繼續攪拌一小時。反應混合物接著用30 mL DCM稀釋，且有機相用1 N $NaHSO_4$水溶液及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮以獲得殘餘物，其藉由急驟層析(0%至60%乙酸乙酯/己烷)純化，獲得50 mg酯I-113(39%產率)。ESI-MS實驗值533.8，$C_{20}H_{12}F_5N_3O_7S$ (MH+)要求值534.0。

I-115的合成描繪於流程45中：

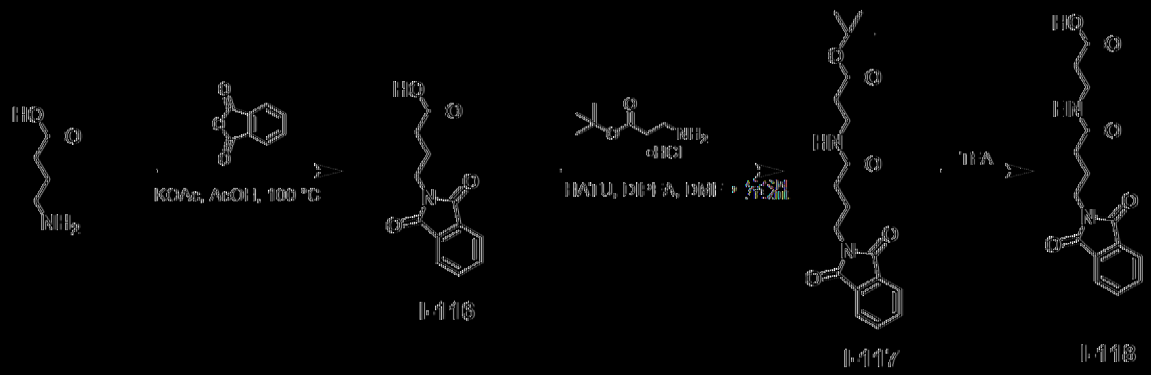


流程45

[0574] 在0℃下向噻唑啶-2-酮(103 mg，1.0 mmol)於2 mL無水DMF中的溶液中添加氫化鈉(48 mg於礦物油中的60%分散液，1.2當量)且攪拌所得懸浮液10分鐘。添加含(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁酯(356 mg，1.6當量)的2 mL無水DMF，且將溶液升溫至環境溫度且攪拌兩小時。反應物用45 mL飽和氯化銨溶液淬滅。反應混合物用EtOAc萃取三次。合併的有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮以獲得殘餘物，其藉由矽膠層析純化，獲得125 mg(51%產率)胺基甲酸酯I-114。I-

114在環境溫度下在TFA/DCM(1:1 v/v)中去除保護基兩小時，接著在真空中濃縮，得到粗三氟乙酸鹽，其遵循GP1轉化為107 mg酸I-115(76%產率)。ESI-MS實驗值279.1，$C_9H_{14}N_2O_4S_2$ (MH+)要求值279.0。

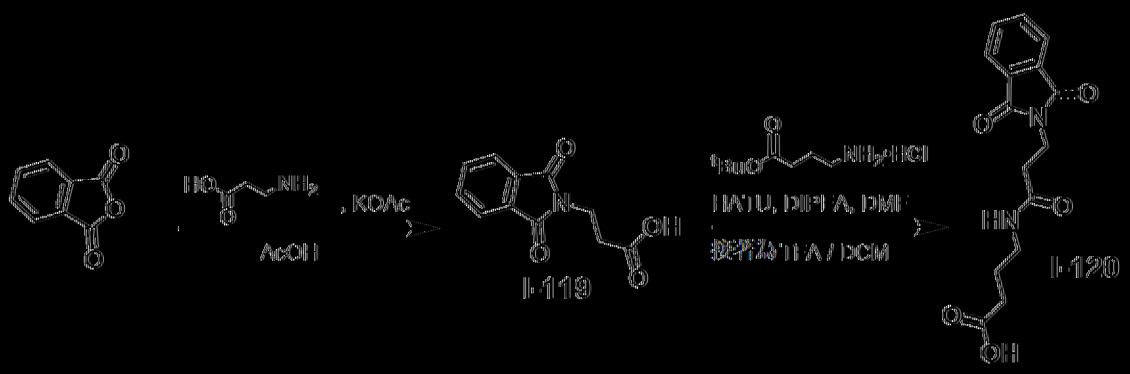
I-118的合成描繪於流程46中：



流程46

[0575] 向含4-胺基丁酸(100 mg，0.97 mmol)的AcOH中添加鄰苯二甲酸酐(151 mg，1.05當量)及乙酸鈉(286 mg，3.0當量)。將反應混合物加熱至100℃後維持16小時，此時LC-MS分析指示完全形成鄰苯二甲醯亞胺I-116。冷卻反應混合物且濃縮。將所得殘餘物溶解於EtOAc中；有機萃取物用1 M HCl洗滌，乾燥且濃縮以獲得粗鄰苯二甲醯亞胺I-116，將其再溶解於DMF中。添加HATU(400 mg，1.1當量)，接著添加DIPEA(607 μL，3.5當量)及β-丙胺酸-第三丁酯鹽酸鹽(200 mg，1.1當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌直至根據LC-MS認為反應完成。將反應混合物濃縮為殘餘物，將其溶解於EtOAc中且有機萃取物用1 M HCl洗滌，乾燥且濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，獲得167 mg(48%產率，2步)鄰苯二甲醯亞胺I-117。鄰苯二甲醯亞胺I-117的第三丁酯使用TFA去除保護基以獲得I-118，隨後偶合至樹脂結合肽，$C_{15}H_{15}N_2O_5$ [M+H]+的MS (ESI) *m/z*計算值: 303.1；實驗值302.9。

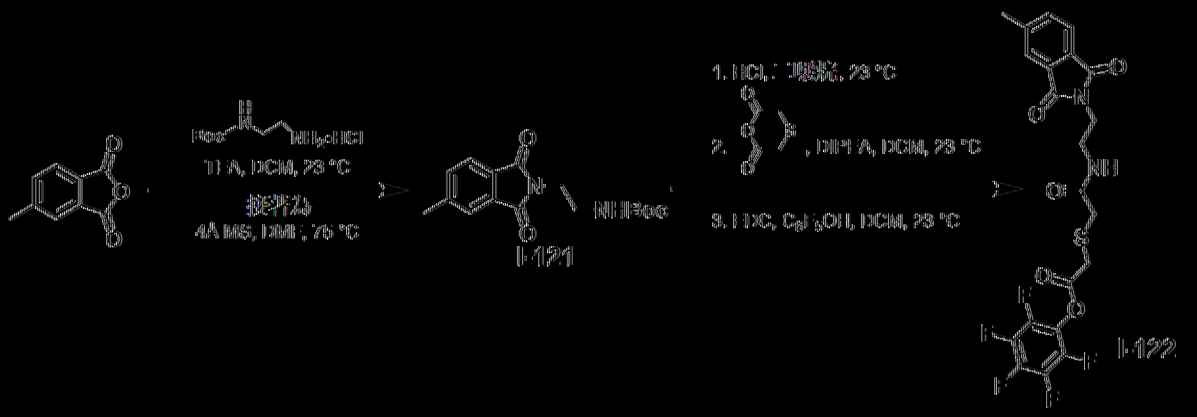
I-120的合成描繪於流程47中：



流程47

[0576] 將鄰苯二甲酸酐(2.26 g，20.0 mmol)、3-胺基丙酸(1.87 g，21.0 mmol)以及乙酸鉀(3.32 g，1.9當量)於AcOH中的溶液在100℃下攪拌4小時，冷卻至環境溫度，且在真空中濃縮。將所得殘餘物溶解於EtOAc中，用1 N HCl，接著用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮，獲得4.25 g粗酸I-119(97%產率)。將一部分此物質(59 mg，大約0.270 mmol)溶解於DMF中且添加HATU(113 mg，1.1當量)、4-胺基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(58 mg，1.1當量)及DIPEA(156 μL，3.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌18小時且接著在真空中濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中，且所得溶液用1 M HCl洗滌，經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮。藉由急驟層析使用己烷/EtOAc純化，接著用1:1 DCM/TFA處理2小時，在真空中濃縮且用含20% MeOH及1% AcOH的DCM對所得殘餘物進行急驟層析，獲得39 mg I-120(108 mmol，40%，經兩步)。

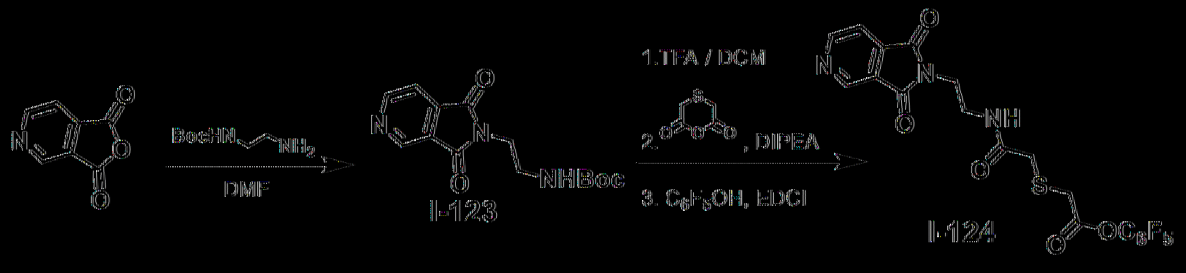
I-122的合成描繪於流程48中：



流程48

[0577] 將5-甲基異苯并呋喃-1,3-二酮(162 mg，1.0 mmol)、(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯鹽酸鹽(207 mg，1.05當量)及TEA(278 μL，2.0當量)於DCM中的溶液在環境溫度下攪拌18小時。接著添加4 Å分子篩及DMF且將反應混合物在75℃下攪拌18小時。將反應混合物用EtOAc稀釋，過濾，用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮，獲得300 mg中間物醯亞胺I-121(99%產率)。此物質藉由用4 N含HCl的二噁烷處理，接著在真空中濃縮而去除保護基。將一部分粗胺鹽酸鹽(30 mg，0.125 mmol)懸浮於DCM中且用硫代二乙酸酐(20 mg，1.2當量)及DIPEA(48 μL，2.2當量)處理。將反應混合物攪拌4小時，在真空中濃縮，且將殘餘物溶解於EtOAc中。溶液用1 M HCl及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮，獲得43 mg粗酸。將此物質、五氟苯酚(35 mg，0.188 mmol)及EDC(36 mg，0.188 mmol)於DCM中的溶液攪拌一小時且接著在真空中濃縮。將獲得的殘餘物溶解於EtOAc中，且溶液用1 M HCl、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析使用EtOAc/庚烷純化，獲得66 mg I-122(定量產率)。

I-124的合成描繪於流程19中：

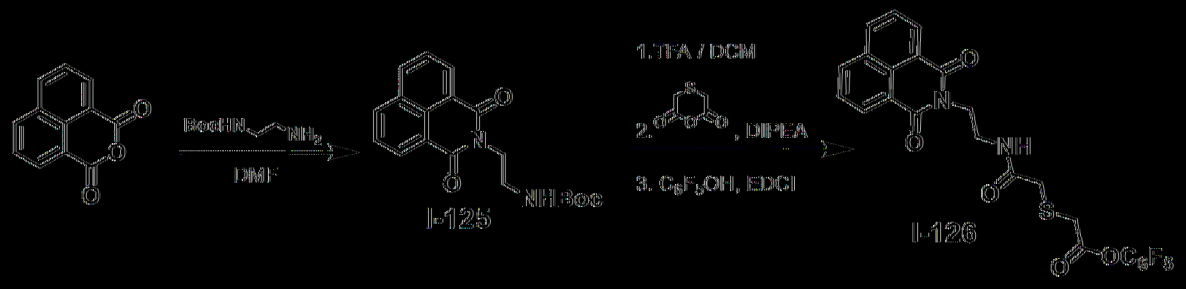


流程49

[0578] 將呋喃并[3,4-c]吡啶-1,3-二酮(100 mg，0.671 mmol)及(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯(112 mg，1.05當量)於DMF中的溶液在130℃下

攪拌18小時且接著使其冷卻至環境溫度。將反應混合物用EtOAc稀釋且用1 M HCl及鹽水洗滌。合併的水性洗液用EtOAc反萃取。合併的有機萃取物經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮。將所得粗胺基甲酸酯I-123在1:1 DCM/TFA中攪拌2小時，其後移除溶劑，獲得一級胺鹽，將其懸浮於DCM中且用硫代乙酸酐(98 mg，1.1當量)及DIPEA(388 μL，1.1當量)處理。攪拌反應混合物4小時。添加五氟苯酚(184 mg，1.5當量)及EDC(194 mg，1.5當量)；繼續攪拌2小時。將反應混合物用EtOAc稀釋且溶液用1 M HCl，接著用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析使用EtOAc/庚烷純化，獲得200 mg I-124(61%產率)。

I-126的合成描繪於流程50中：



流程50

[0579] 將1*H*,3*H*-苯并[de]異色烯-1,3-二酮(100 mg，0.505 mmol)及(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯(85 mg，1.05當量)於DMF中的溶液在130℃下攪拌3小時且使其冷卻至環境溫度。將反應混合物用EtOAc稀釋且用1 M HCl及鹽水洗滌。合併的水性洗液用EtOAc萃取。合併的有機萃取物經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮。將所得粗胺基甲酸酯I-125在1:1 DCM/TFA中攪拌2小時，其後移除溶劑，獲得一級胺鹽。將胺鹽懸浮於DCM中且用硫代乙酸酐(73 mg，1.1當量)及DIPEA(219 μL，2.5當量)處理。攪拌反應混合物4小時。添加五氟苯酚(139 mg，1.5當量)及EDC(207 mg，2.0當量)；繼續攪拌2小時。將反應混合物用EtOAc稀釋且

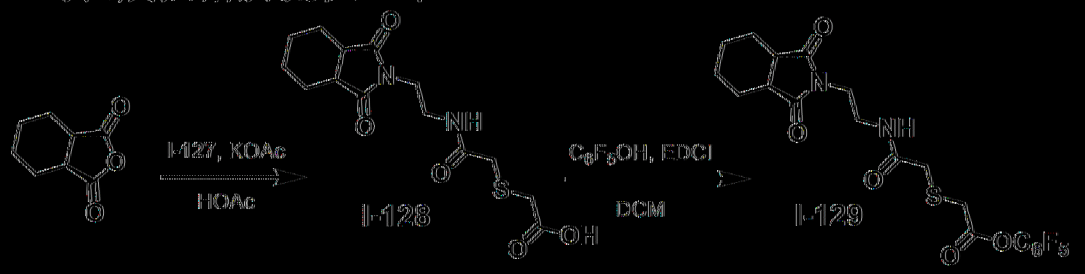
溶液用1 M HCl，接著用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析使用EtOAc/庚烷純化，獲得I-126。

I-127的合成描繪於流程51中：

流程51

[0580] 將(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯鹽酸鹽(207 mg，1.05 mmol)、硫代乙酸酐(132 mg，0.95當量)及DIPEA(365 μL，2.0當量)於DCM中的溶液攪拌2小時，在真空中濃縮。將獲得的殘餘物溶解於EtOAc中。此溶液用1 M HCl及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮，獲得366 mg粗胺基甲酸酯，其藉由用1:1 v/v TFA/DCM處理而去除保護基，以獲得粗胺-TFA鹽I-127。

I-129的合成描繪於流程52中：

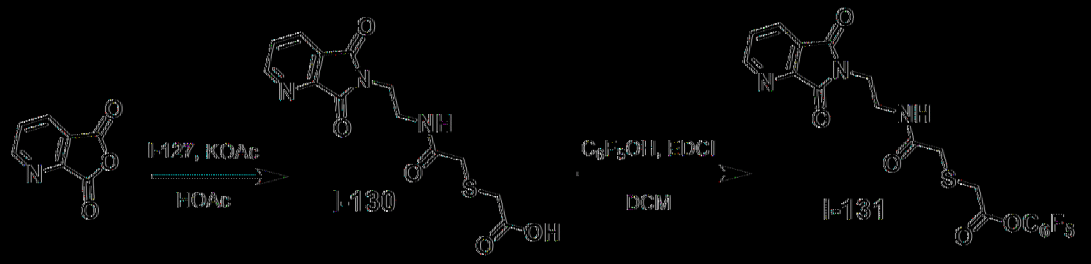


流程52

[0581] 將胺鹽I-127(34 mg，0.111 mmol)、(內消旋)-六氫異苯并呋喃-1,3-二酮(21 mg，1.2當量)以及乙酸鉀(33 mg，3.0當量)於AcOH中的溶液加熱至100℃後維持18小時。將所得混合物冷卻至環境溫度且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中且用1 M HCl，接著用鹽水洗滌，且合併的水性洗滌用EtOAc反萃取。合併的有機萃取物經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮。藉由急驟層析，使用具有1% AcOH的15% MeOH/DCM純化

所得殘餘物，獲得32 mg中間物酸I-128(88%產率)。將此物質連同五氟苯酚(18.4 mg，0.100 mmol)及EDC(19 mg，0.100 mmol)溶解於DCM中。將所得反應混合物攪拌2小時且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中。所得溶液用1 M HCl及鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析使用EtOAc/己烷純化殘餘物，獲得43 mg I-129(78%產率，經兩步)。

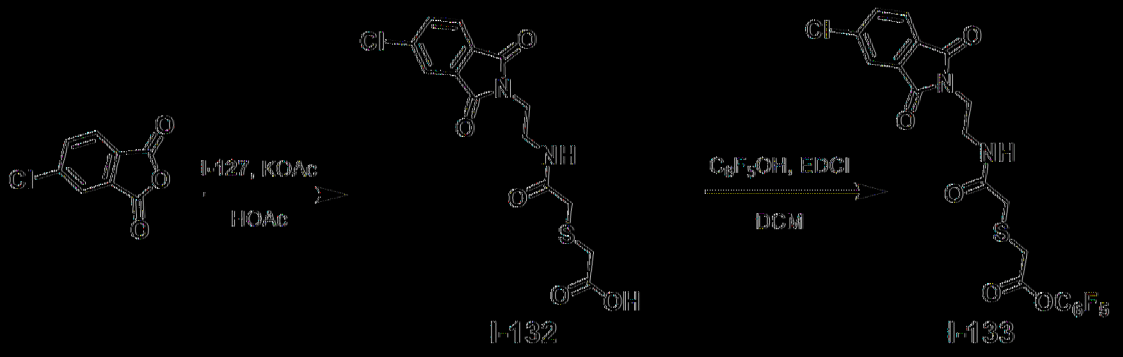
I-131的合成描繪於流程53中：



流程53

[0582] 將胺鹽I-127(34 mg，0.111 mmol)、呋喃并[3,4-b]吡啶-5,7-二酮(20 mg，1.2當量)以及乙酸鉀(33 mg，3.0當量)於AcOH中的溶液加熱至100℃後維持18小時，接著冷卻至環境溫度且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中且溶液用1 M HCl且接著用鹽水洗滌。合併的水性洗液用EtOAc反萃取。合併的有機萃取物經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮。藉由急驟層析，使用具有1% AcOH的15% MeOH/DCM純化所得殘餘物，獲得14 mg中間物酸I-130(39%產率)。將此物質連同五氟苯酚(12 mg，0.065 mmol)及EDC(16 mg，0.086 mmol)溶解於DCM中。將所得溶液攪拌2小時，在真空中濃縮且將殘餘物溶解於EtOAc中。所得溶液用1 M HCl及鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析使用EtOAc/己烷純化殘餘物，獲得17 mg I-131(81%產率)。

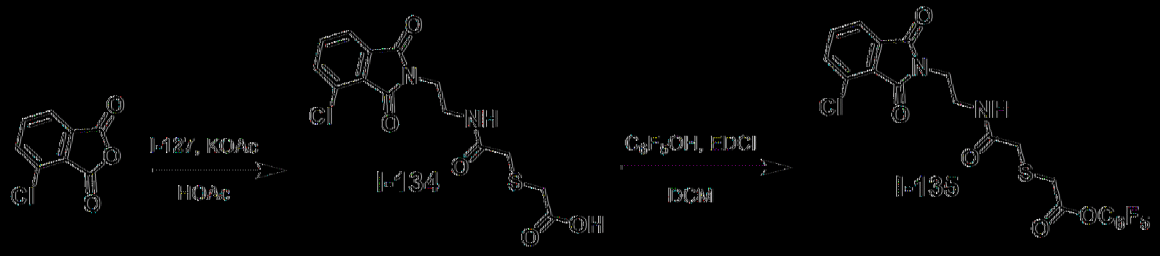
I-133的合成描繪於流程54中：



流程54

[0583] 將胺鹽I-127(30 mg，0.098 mmol)、5-氯異苯并呋喃-1,3-二酮(21 mg，1.2當量)以及乙酸鉀(29 mg，3.0當量)於AcOH中的溶液加熱至100℃後維持18小時，接著冷卻至環境溫度且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中且溶液用1 M HCl且接著用鹽水洗滌。合併的水性洗液用EtOAc萃取。合併的有機萃取物經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮。藉由急驟層析，使用具有1% AcOH的15% MeOH/DCM純化所得殘餘物，獲得29 mg中間物酸I-132(69%)。將此物質連同五氟苯酚(18 mg，0.100 mmol)及EDC(26 mg，0.139 mmol)溶解於DCM中。將所得反應混合物攪拌2小時且在真空中濃縮；將殘餘物再溶解於EtOAc中。所得溶液用1 M HCl及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮。藉由急驟層析使用EtOAc/庚烷純化殘餘物，獲得21 mg I-133(60%產率)。

I-135的合成描繪於流程55中：

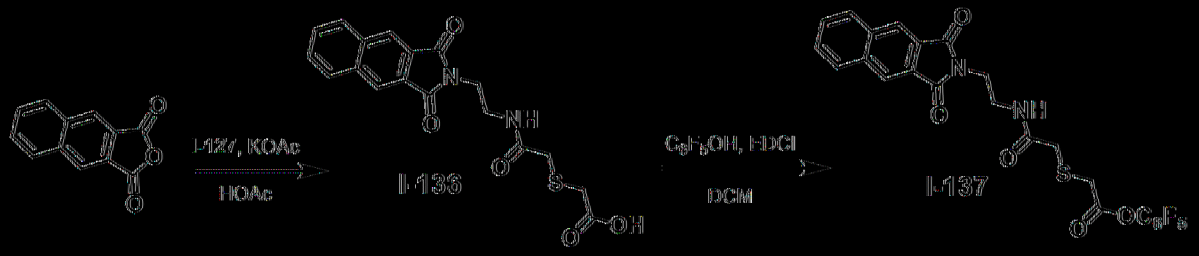


流程55

[0584] 將胺鹽I-127(23 mg，0.075 mmol)、4-氯異苯并呋喃-1,3-二酮(16 mg，1.2當量)以及乙酸鉀(22 mg，3.0當量)於AcOH中的溶液加

熱至100℃後維持18小時，冷卻至環境溫度且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中且用1 M HCl，接著用鹽水洗滌，且合併的水性洗滌用EtOAc反萃取。合併的有機萃取物經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮。藉由急驟層析，使用具有1% AcOH的15% MeOH/DCM純化所得殘餘物，獲得21 mg中間物酸I-134(79%產率)。將此物質連同五氟苯酚(16 mg，0.089 mmol)及EDC(23 mg，0.118 mmol)溶解於DCM中。將所得反應混合物攪拌2小時且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中。所得溶液用1 M HCl及鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析使用EtOAc/庚烷純化殘餘物，獲得20 mg I-135(0.038 mmol，65%產率)。

I-137的合成描繪於流程56中：

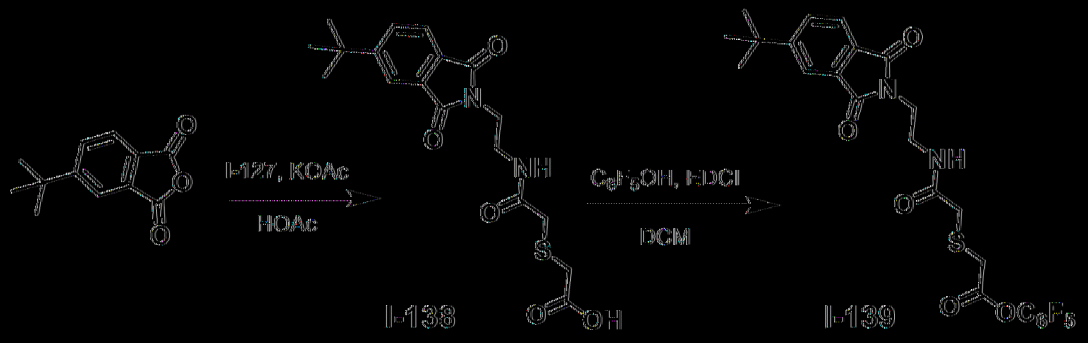


流程56

[0585] 將胺I-127(43 mg，0.14 mmol)、萘并[2,3-c]呋喃-1,3-二酮(33 mg，1.2當量)以及乙酸鉀(42 mg，3.0當量)於AcOH中的溶液加熱至100℃後維持18小時。接著將反應混合物冷卻至環境溫度且在真空中濃縮。將獲得的殘餘物溶解於EtOAc中，且溶液用1 M HCl及鹽水洗滌。合併的水性洗液用EtOAc反萃取。合併的有機萃取物經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮。藉由急驟層析，使用具有1% AcOH的15% MeOH/DCM純化所得殘餘物，獲得20 mg中間物酸I-136(38%產率)。將此物質連同五氟苯酚(15 mg，0.081 mmol)及EDC(16 mg，0.081 mmol)溶解於DCM中。將所得反應混合物攪拌2小時，在真空中濃縮且將殘餘物再溶解於EtOAc中。

所得溶液用1 M HCl及鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟層析使用EtOAc/己烷純化殘餘物，獲得31 mg I-137(98%產率)。

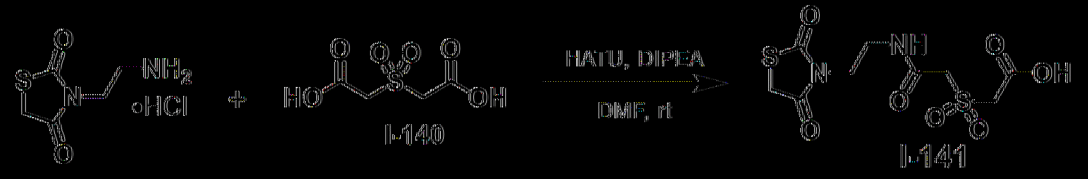
I-139的合成描繪於流程57中：



流程57

[0586] 將胺I-127(36 mg，0.117 mmol)、5-(第三丁基)異苯并呋喃-1,3-二酮(29 mg，1.2當量)以及乙酸鉀(11 mg，1.0當量)於AcOH中的溶液加熱至100℃後維持18小時。接著將反應混合物冷卻至環境溫度且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中且溶液用1 M HCl，接著用鹽水洗滌，且合併的水性洗滌用EtOAc反萃取。合併的有機萃取物經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮。藉由急驟層析使用具有1% AcOH的15% MeOH/DCM純化所得殘餘物，獲得49 mg含有二羧酸雜質的中間物酸I-138。將此物質連同五氟苯酚(18.4 mg，0.100 mmol)及EDC(19 mg，0.100 mmol)溶解於DCM中。將所得反應混合物攪拌2小時，在真空中濃縮且將殘餘物再溶解於EtOAc中。所得溶液用1 M HCl及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮。藉由急驟層析使用EtOAc/己烷純化殘餘物，獲得22 mg I-139(37%產率，經兩步)。

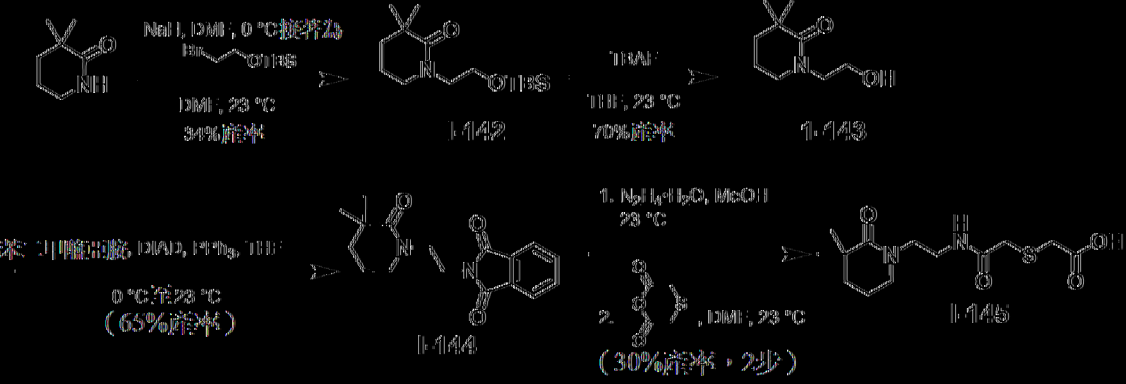
I-141的合成描繪於流程58中：



流程58

[0587] 向3-(2-胺乙基)噻唑啶-2,4-二酮鹽酸鹽(43.8 mg，0.22mmol)及二羧酸I-140(81.1 mg，2.0當量)於DMF(1 mL)中的漿料中添加DIPEA(117 μL，3.0當量)及HATU (127.2 mg，1.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌2.5小時且接著藉由製備型HPLC(0%-100%乙腈/具有0.1% TEA的水)直接純化，獲得62.1 mg(86%產率)呈白色固體狀的I-141。ESI-MS實驗值325.1，$C_9H_{13}N_2O_7S_2$ (MH+)要求值325.1。

I-145的合成描繪於流程59中：



流程59

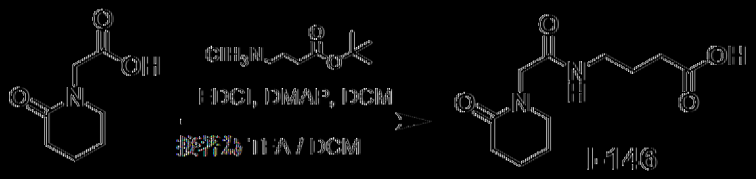
[0588] 在0℃下於N_2下向3,3-二甲基哌啶-2-酮(240 mg，1.88 mmol)於DMF(5 mL)中的溶液中添加NaH(574 mg於礦物油中的60%分散液，3.0當量)於DMF(15 mL)中的漿料。在20分鐘之後，添加(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(673 mg，1.5當量)。使反應混合物升溫至環境溫度。在18小時之後，反應混合物用NH_4Cl飽和水溶液(10 mL)淬滅且用水(50 mL)稀釋。用EtOAc(3×50 mL)萃取水相。合併的EtOAc萃取物經乾燥(Na_2SO_4)且濃縮，獲得無色油狀物。藉由矽膠層析(12 g預裝填管柱，0至25% EtOAc/己烷)純化，獲得181 mg(34%產率)呈無色油狀的矽烷基醚I-142。將此物質(90 mg，0.315 mmol)溶解於THF(3 mL)中且用1 M TBAF於THF(0.95 mL，3當量)中的溶液處理且將所得溶液在環境溫度下

攪拌2小時。接著在減壓下濃縮反應混合物以獲得殘餘物，其藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化，得到37.7 mg醇I-143(70%產率)。

[0589] 將醇I-143在三苯膦(85.7 mg，1.5當量)及鄰苯二甲醯亞胺(48.1 mg，1.5當量)存在下溶解於THF(6 mL)中。將溶液冷卻至0℃-5℃，且添加DIAD(64 μL，1.5當量)；將反應混合物升溫至環境溫度。在1.5小時之後，將反應混合物濃縮為黃色油狀物，其藉由矽膠層析(12 g預裝填管柱，用0%至35%乙腈/DCM溶離)純化，獲得42.5 mg呈無色油狀的鄰苯二甲醯亞胺I-144(65%產率)。

[0590] 向鄰苯二甲醯亞胺I-144(42.5 mg，0.142 mmol)於MeOH(2 mL)中的溶液中添加水合肼(44.2 μL，10.0當量)。將反應混合物加熱至45℃後維持2小時，冷卻且在減壓下濃縮。將殘餘物再溶解於DMF(2 mL)中且添加硫代乙酸酐(22.5 mg，按鄰苯二甲醯亞胺I-144計的1.2當量)。在2小時之後，反應混合物藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)進行純化，獲得13.0 mg(30%產率)呈無色油狀的所需羧酸I-145。ESI-MS:實驗值301.2，$C_{13}H_{21}N_2O_4S$ (M+H)+要求值301.1。

I-146的合成描繪於流程60中：

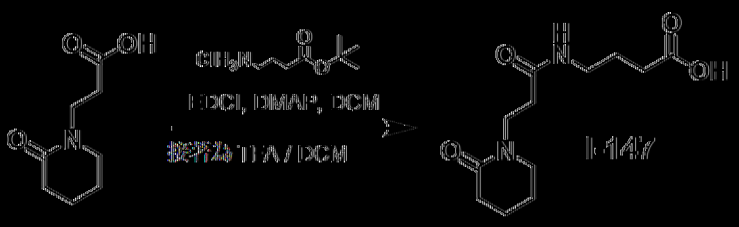


流程60

[0591] 將2-(2-側氧基哌啶-1-基)乙酸(46 mg，0.292 mmol)及4-胺基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(68 mg，1.2當量)於0.5 mL DCM中的懸浮液用DMAP(78 mg，2.2當量)且接著用EDC(67 mg，1.2當量)處理。使混合物

在環境溫度下攪拌72小時。反應混合物用8 mL DCM稀釋，且有機相用1 N $NaHSO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。將所得粗酯溶解於1 mL DCM中，且用1 mL TFA處理，且將所得溶液在氮氣流下濃縮且保持在高真空下2小時。藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化一半粗產物，獲得27.6 mg(按0.146 mmol計的78%產率)羧酸I-146。ESI-MS:實驗值243.3，$C_{11}H_{19}N_2O_4$ (M+H)+要求值243.3。

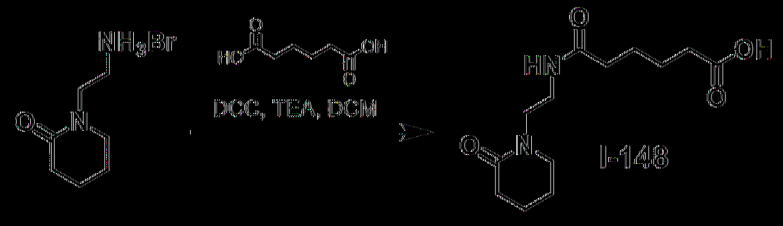
I-147的合成描繪於流程61中：



流程61

[0592] 將3-(2-側氧基哌啶-1-基)丙酸(50 mg，0.292 mmol)及4-胺基丁酸第三丁酯鹽酸鹽(68 mg，1.2當量)於0.5 mL DCM中的懸浮液用DMAP(78 mg，2.2當量)且接著用EDC(67 mg，1.2當量)處理。使混合物在環境溫度下攪拌72小時。反應混合物用8 mL DCM稀釋，且有機相用1 N $NaHSO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。將所得粗酯溶解於1 mL DCM中，且用1 mL TFA處理，且將所得溶液在氮氣流下濃縮且保持在高真空下2小時。接著藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化一半粗產物，獲得32.8 mg(按0.146 mmol計的87%產率)羧酸I-147。ESI-MS:實驗值255.1，$C_{12}H_{19}N_2O_4$ (M+H)+要求值255.3。

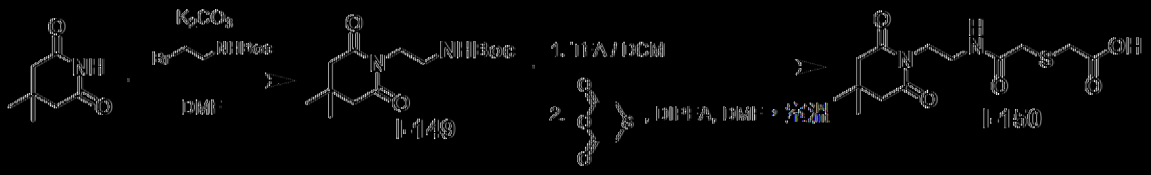
I-148的合成描繪於流程62中：



流程62

[0593] 向1-(2-胺乙基)哌啶-2-酮氫溴酸鹽(71.2 mg，0.319 mmol)、L-丙氨酸(54.0 mg，1.2當量)以及DCC(78.8 mg，1.2當量)的懸浮液中添加TEA(53 μL，1.2當量)。將所得溶液在環境溫度下攪拌72小時，接著經由矽藻土過濾，且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化，獲得24 mg(23%產率)羧酸I-148。ESI-MS:實驗值269.3，$C_{13}H_{21}N_2O_4$ (M+H)要求值269.3。

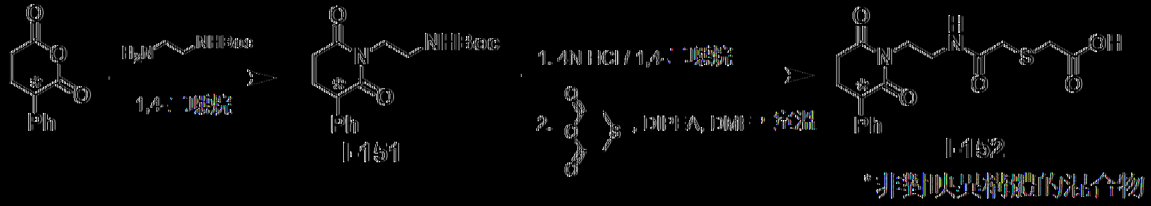
I-150的合成描繪於流程63中：



流程63

[0594] 向4,4-二甲基哌啶-2,6-二酮(28 mg，0.20 mmol)及(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁酯(45 mg，1.0當量)於1 mL無水DMF中的溶液中添加碳酸鉀(41 mg，1.5當量)，且將所得懸浮液在環境溫度下攪拌22小時。反應混合物經過濾且藉由製備型HPLC直接純化，獲得23 mg(40%產率)胺基甲酸酯I-149。胺基甲酸酯I-149在環境溫度下在2:1 DCM/TFA中進行去除保護其10分鐘。接著真空濃縮反應混合物，得到粗三氟乙酸鹽，其使用GP1轉化為19 mg(74%產率)酸I-150。ESI-MS實驗值317.0，$C_{13}H_{20}N_2O_5S$ (M+H)要求值317.1。

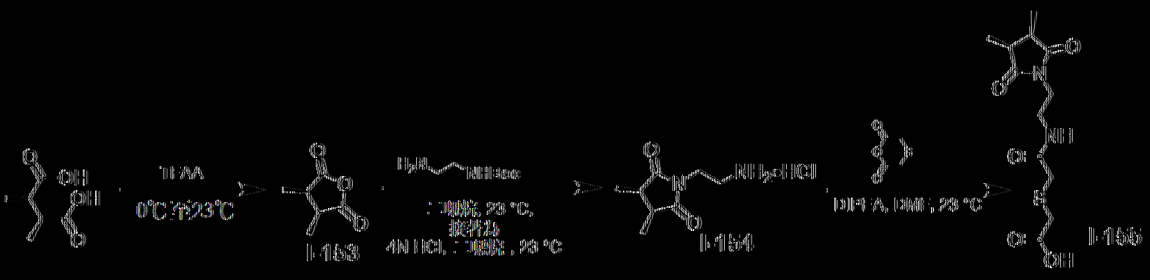
I-152的合成描繪於流程64中：



流程64

[0595] 將外消旋-3-苯基-1氧-2H-哌啶-2,6(3H)-二酮(38 mg，0.20 mmol)及(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯(38 mg，1.2當量)於0.6 mL無水1,4-二噁烷中的溶液在環境溫度下攪拌35分鐘。接著添加含HCl的1,4-二噁烷(4 N，1.5 mL)且將反應混合物再攪拌8天。接著真空濃縮反應混合物，得到粗鹽酸鹽，其遵循GP1轉化為17.5 mg I-152(39%總產率)。ESI-MS實驗值365.0，$C_{17}H_{20}N_2O_5S$ (MH+)要求值365.1。

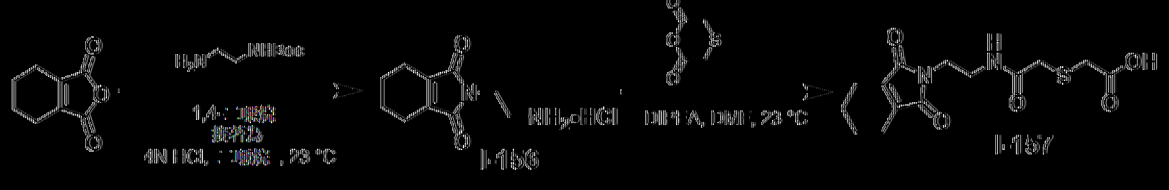
I-155的合成描繪於流程65中：



流程65

[0596] 在0℃下將內消旋-2,3-二甲基丁二酸(44 mg，0.30 mmol)溶解於0.2 mL TFAA中。使溶液緩慢升溫至室溫且攪拌70分鐘。在真空中濃縮反應混合物，得到粗酸酐I-153，將其溶解於1 mL無水1,4-二噁烷中且用(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯(58 mg，1.2當量)處理。將反應混合物在環境溫度下攪拌40分鐘。接著添加4 N含HCl的1,4-二噁烷(1.5 mL)，且將反應混合物再攪拌136小時且接著在真空中濃縮，得到粗鹽酸鹽I-154，其遵循GP1轉化為52 mg羧酸I-155(57%總產率)。ESI-MS實驗值303.0，$C_{12}H_{18}N_2O_5S$ (MH+)要求值303.1。

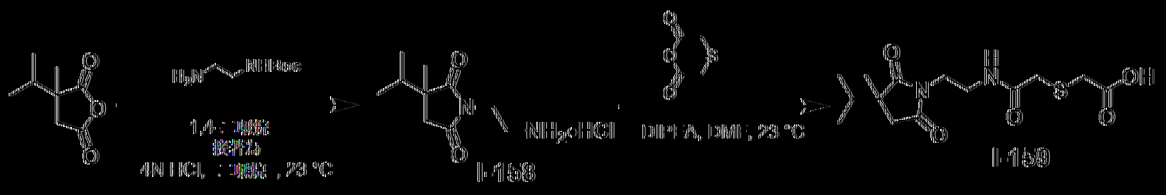
I-157的合成描繪於流程66中：



流程66

[0597] 將4,5,6,7-四氫異苯并呋喃-1,3-二酮(46 mg，0.30 mmol)及(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯(58 mg，1.2當量)於0.8 mL無水1,4-二噁烷中的溶液在環境溫度下攪拌50分鐘。接著添加4 N含HCl的1,4-二噁烷(1 mL)，且將反應混合物再攪拌5小時且接著在真空中濃縮，得到粗鹽酸鹽I-156，其遵循GP1轉化為55.5 mg I-157(57%總產率)。ESI-MS實驗值327.0，$C_{14}H_{18}N_2O_5S$ (MH^+)要求值327.1。

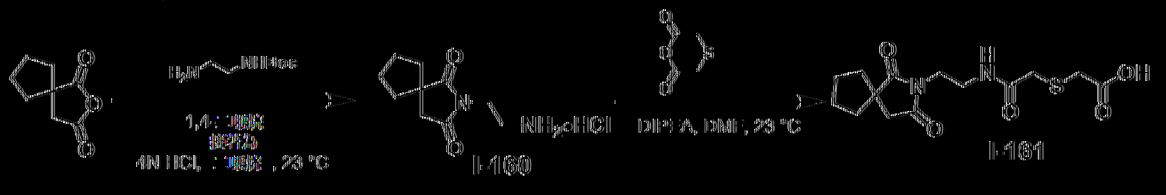
I-159的合成描繪於流程67中：



流程67

[0598] 將外消旋-3-異丙基-3-甲基二氫吡喃-2,5-二酮(47 mg，0.30 mmol)及(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯(58 mg，1.2當量)於0.8 mL無水1,4-二噁烷中的溶液在環境溫度下攪拌15分鐘。接著添加4 N含HCl的1,4-二噁烷(0.8 mL)，且將反應混合物再攪拌41小時且接著在真空中濃縮，得到粗鹽酸鹽I-158，其遵循GP1轉化為82.0 mg I-159(83%總產率)。ESI-MS實驗值331.0，$C_{14}H_{22}N_2O_5S$ (MH^+)要求值331.1。

I-161的合成描繪於流程68中：

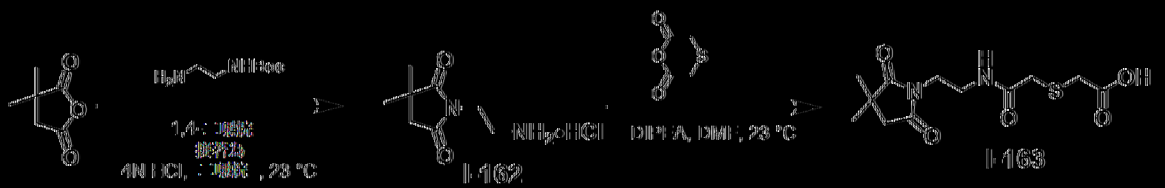


流程68

[0599] 將2-氧雜螺[4.4]壬烷-1,3-二酮(46 mg，0.30 mmol)及(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯(58 mg，1.2當量)於0.8 mL無水1,4-二噁烷中的溶

液在環境溫度下攪拌70分鐘。接著添加4 N含HCl的1,4-二噁烷(1 mL)，且將反應混合物再攪拌66小時且接著在真空中濃縮，得到粗鹽酸鹽I-160，其遵循GP1轉化為66.0 mg I-161(67%總產率)。ESI-MS實驗值329.0，$C_{14}H_{20}N_2O_5S$ (MH+)要求值329.1。

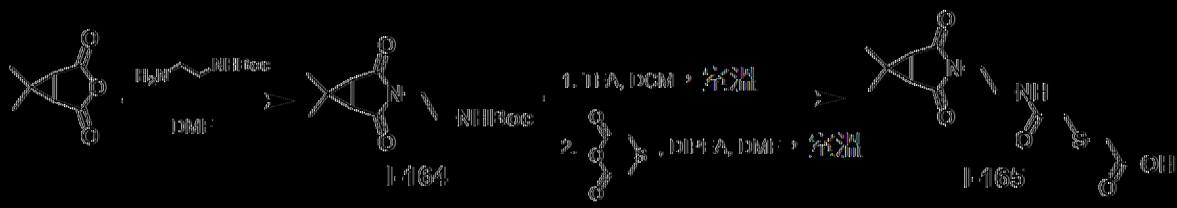
I-163的合成描繪於流程69中：



流程69

[0600] 將3,3-二甲基二氫呋喃-2,5-二酮(38 mg，0.30 mmol)及(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯(58 mg，1.2當量)於0.8 mL無水1,4-二噁烷中的溶液在環境溫度下攪拌100分鐘。接著添加4 N含HCl的1,4-二噁烷(0.8 mL)，且將反應混合物再攪拌69小時且接著在真空中濃縮，得到粗鹽酸鹽I-162，其遵循GP1轉化為62.5 mg I-163(69%總產率)。ESI-MS實驗值303.0，$C_{12}H_{18}N_2O_5S$ (MH+)要求值303.1。

I-165的合成描繪於流程70中：

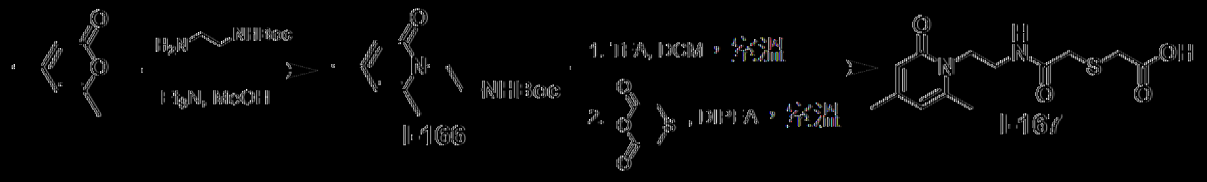


流程70

[0601] 將6,6-二甲基-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-2,4-二酮(70 mg，0.50 mmol)及(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯(120 mg，1.5當量)於3 mL無水DMF中的溶液在環境溫度下攪拌30分鐘且接著在120℃下攪拌91小時。藉由製備型HPLC直接純化反應混合物，獲得99 mg(0.35 mmol，70%產

率)胺基甲酸酯L-164。一部分胺基甲酸酯L-164(56 mg，0.20 mmol)在環境溫度下在2:1 v/v DCM/TFA中去除保護基團。在真空中濃縮反應混合物，得到粗三氟乙酸鹽，其遵循GP1轉化為56 mg L-165(89%產率)。ESI-MS實驗值315.0，$C_{13}H_{18}N_2O_5S$ (MH^+)要求值315.1。

L-167的合成描繪於流程71中：

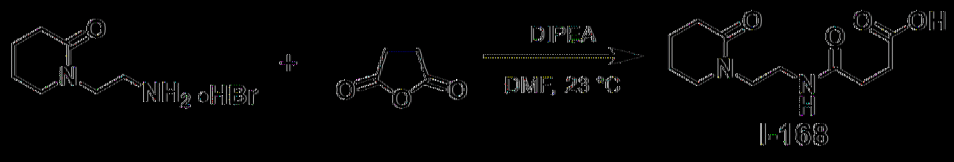


流程71

[0602] 向含4,6-二甲基-2H-吡喃-2-酮(222.8 mg，1.79 mmol)的MeOH(5 mL)中添加*N*-第三丁氧羰基乙二胺(496 mg，1.7當量)及TEA(0.75 mL，3.0當量)。將反應混合物加熱至60℃後維持48小時，接著加熱至100℃後再維持5小時以確保反應完成。反應混合物經濃縮且藉由矽膠層析純化，獲得中間物胺基甲酸酯L-166。

[0603] 胺基甲酸酯L-166(33 mg，0.12 mmol)用TFA處理以去除保護基。在濃縮反應混合物之後，所得胺鹽遵循GP1轉化為33.4 mg L-167(90%產率)。ESI-MS實驗值299.8，$C_{13}H_{19}N_2O_4S$ (MH^+)要求值299.1。

L-168的合成描繪於流程72中：



流程72

[0604] 將1-(2-胺乙基)吡啶-2-酮氫溴酸鹽(54.5 mg，0.24 mmol)溶解於DMF(1 mL)中。添加DIPEA(128 μL，3.0當量)，接著添加丁二酸

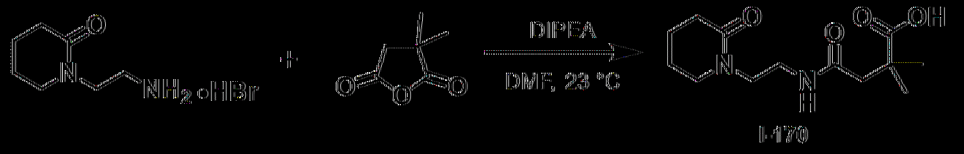
酐(26.9 mg，1.1當量)。在環境溫度下攪拌反應混合物3小時且接著藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)直接純化，獲得48.2 mg(81%產率)呈白色固體狀的酸I-168。ESI-MS實驗值243.3。$C_{11}H_{19}N_2O_4$ (M+H+)要求值243.1。

I-169的合成描繪於流程73中：

流程73

[0605] 將1-(2-胺乙基)哌啶-2-酮氫溴酸鹽(64.9 mg，0.29 mmol)溶解於DMF(1 mL)中。添加DIPEA(152 μL，3.0當量)，接著添加戊二酸酐(36.5 mg，1.1當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌3小時且接著藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)直接純化，獲得76.8 mg(定量產率)呈白色固體狀的酸I-169。ESI-MS實驗值256.1。$C_{12}H_{21}N_2O_4$ (M+H+)要求值256.1。

I-170的合成描繪於流程74中：

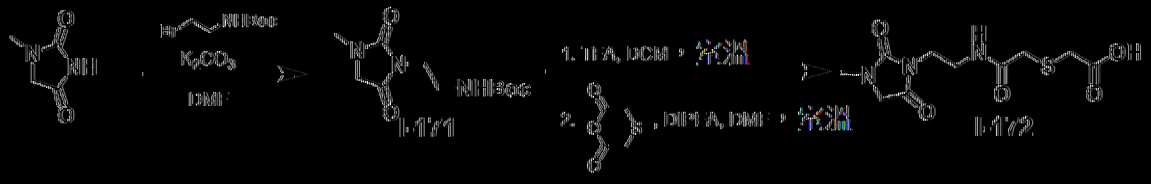


流程74

[0606] 將1-(2-胺乙基)哌啶-2-酮氫溴酸鹽(178.2 mg，0.8 mmol)溶解於DMF(0.9 mL)中。添加DIPEA(417 μL，3.0當量)，接著添加2,2-二甲基丁二酸酐(133 mg，1.3當量)。在環境溫度下攪拌反應混合物12小時且接著藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)直接純化，獲得51.7 mg(24%產率)呈白色固體狀的酸I-170。ESI-MS實驗值271.2。

$C_{13}H_{23}N_2O_4$ (MH+)要求值271.2。

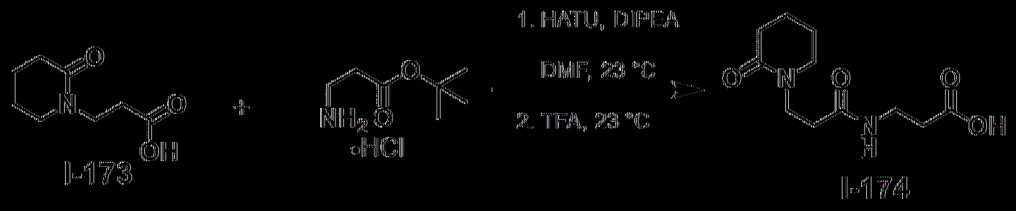
I-172的合成描繪於流程75中：



流程75

[0607] 向1-甲基咪唑啶-2,4-二酮(44 mg，0.20 mmol)及(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁酯(377 mg，8.4當量)於1.5 mL無水DMF中的溶液中添加碳酸鉀(41 mg，0.30 mmol)，且將所得懸浮液在環境溫度下攪拌20小時。接著過濾反應混合物，且對濾液進行製備型HPLC，獲得23 mg(0.089 mmol，45%產率)胺基甲酸酯I-171，其在環境溫度下在2:1 v/v DCM/TFA中去除保護基15分鐘。減壓濃縮反應混合物，得到粗三氟乙酸鹽。一部分此鹽(66 mg，0.218 mmol)使用GP1轉化為9 mg酸I-172(35%產率)。ESI-MS實驗值290.0，$C_{10}H_{15}N_3O_5S$ (MH+)要求值290.1。

I-174的合成描繪於流程76中：



流程76

[0608] 向羧酸I-173(125.3 mg，0.73 mmol)及β-內胺酸第三丁酯鹽酸鹽(146.3 mg，1.1當量)於DMF(3 mL)中的溶液中添加DIPEA(382 μL，3.0當量)，接著添加HATU (417.4 mg，1.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時，接著用H_2O(30 mL)稀釋且用EtOAc(3×30 mL)萃取。合併的有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮，以獲得褐色油狀物。向此油中添加TFA(5 mL)且將反應混合物在環境溫度下攪

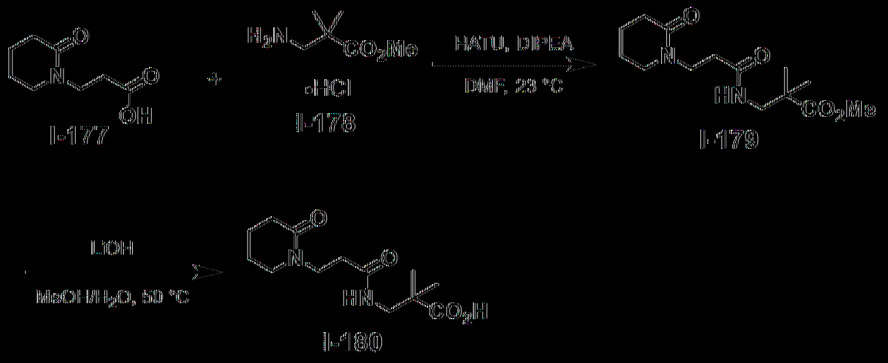
拌1小時。接著濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化，獲得呈無色油狀的I-174(153.4 mg，87%產率，經2步)。ESI-MS實驗值243.3，$C_{11}H_{19}N_2O_4$ (MH+)要求值243.1。

I-176的合成描繪於流程77中：

流程77

[0609] 使用與用於合成I-174類似的程序，使用羧酸I-175(102.4 mg，0.65 mmol)獲得123.5 mg(83%產率，2步)呈白色固體狀的I-176。ESI-MS實驗值229.2，$C_{10}H_{17}N_2O_4$ (MH+)要求值229.1。

I-180的合成描繪於流程78中：

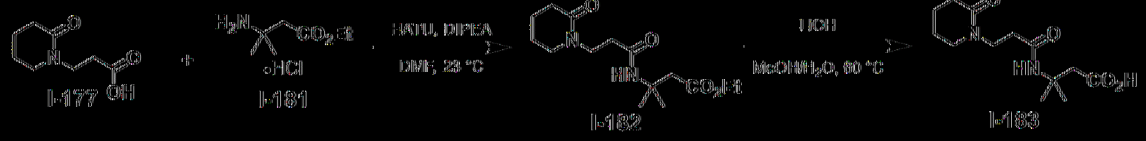


流程78

[0610] 向羧酸I-177(79.1 mg，0.46 mmol)及胺鹽酸鹽I-178(77.5 mg，1.0當量)於DMF(1 mL)中的溶液中添加DIPEA(241 μL，3.0當量)，接著添加HATU(263.5 mg，1.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌3小時，且接著藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化，獲得呈褐色油狀的中間物醯胺I-179(190.2 mg)。將此油可溶解於MeOH(3 mL)中。添加LiOH(22.1 mg，按羧酸I-177計的2當量)於H_2O(1 mL)中的溶液。將反應混合物加熱至50℃後維持18小時且接著濃縮以移除MeOH。添

加HCl(6 M)以將溶液酸化至pH < 2，且藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化粗物質，獲得呈無色油狀的I-180(110.4 mg，88%產率，經2步)。ESI-MS實驗值271.2，$C_{13}H_{23}N_2O_4$ (MH+)要求值271.2。

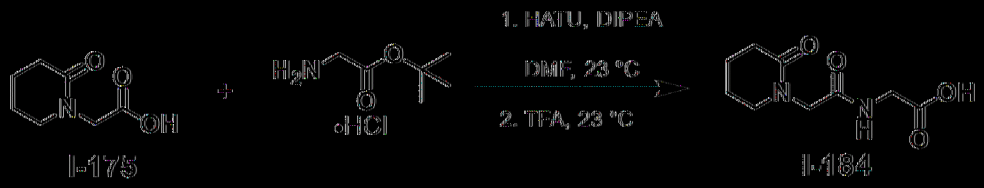
I-183的合成描繪於流程79中：



流程79

[0611] 使用與用於合成I-180類似的程序，使用羧酸I-177(77 mg，0.45 mmol)獲得62.4 mg(51%產率，2步)呈無色油狀的I-183。ESI-MS實驗值271.2，$C_{13}H_{23}N_2O_4$ (MH+)要求值271.2。

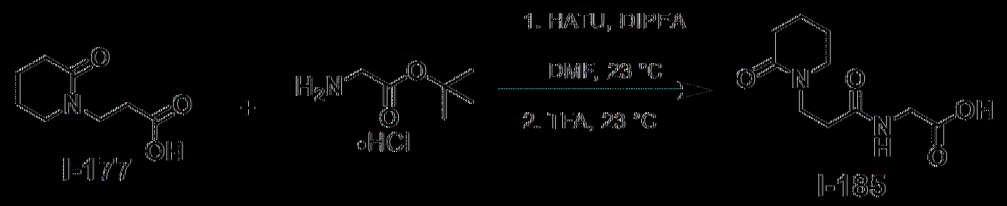
I-184的合成描繪於流程80中：



流程80

[0612] 向羧酸I-175(72 mg，0.46 mmol)及甘胺酸第三丁酯鹽酸鹽(76.8 mg，1.0當量)於DMF(1.1 mL)中的溶液中添加DIPEA(240 μL，3.0當量)，接著添加HATU (261.5 mg，1.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌21小時，接著用H_2O(1 mL)稀釋，且藉由製備型HPLC(具有0.1% AcOH的H_2O/MeCN)純化，獲得醯胺偶合產物。向此醯胺中添加TFA(5 mL)，且將反應混合物維持在環境溫度下2小時。接著濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化，獲得呈無色油狀的I-184(84 mg，86%產率，經2步)。ESI-MS實驗值213.1 $C_9H_{13}N_2O_4$ (M-H)-要求值213.1。

I-185的合成描繪於流程81中：



流程81

[0613] 使用與用於合成I-184類似的程序，使用羧酸I-177(72.4 mg，0.42 mmol)獲得104.1 mg(定量，2步)呈無色油狀的I-185。ESI-MS實驗值229.2 $C_{10}H_{17}N_2O_4$ (M+H)+要求值229.1。

I-187的合成描繪於流程82中：

流程82

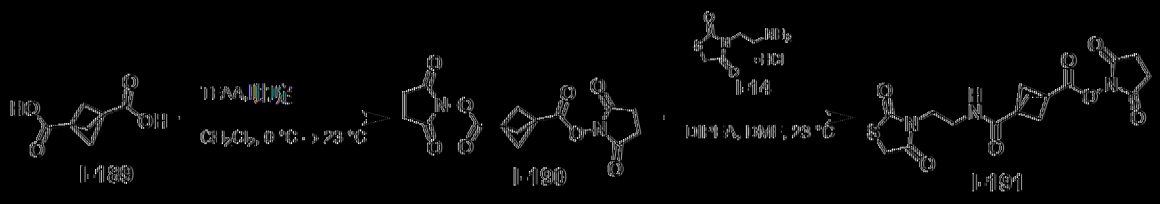
[0614] 向羧酸I-186(96.4 mg，0.51 mmol)及α-胺基異丁酸第三丁酯鹽酸鹽(119.7 mg，1.2當量)於DMF(2 mL)中的溶液中添加DIPEA(178 μL，2.0當量)，接著添加HATU(290.6 mg，1.5當量)。在環境溫度下攪拌反應混合物3小時，接著濃縮。將TFA(5 mL)添加至殘餘物。將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時且接著在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化殘餘物，獲得74 mg(53%產率，2步)呈白色固體狀的I-187。ESI-MS實驗值273.1，$C_{10}H_{13}N_2O_5S$ (M+H)+要求值273.1。

I-188的合成描繪於流程83中：

流程83

[0615] 向胺鹽酸鹽I-14(46.8 mg，0.24 mmol)及反丁烯二酸(55.2 mg，2.0當量)於DMF(1.2 mL)中的溶液中添加DIPEA(124 μL，3.0當量)，接著添加HATU(135.7mg，1.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌3.5小時，接著用H_2O(0.3 mL)稀釋，且藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化，獲得45 mg(73%產率)呈白色固體狀的I-188。ESI-MS實驗值257.1，$C_9H_9N_2O_5S$ (M+H$^+$)要求值257.1。

I-191的合成描繪於流程84中：

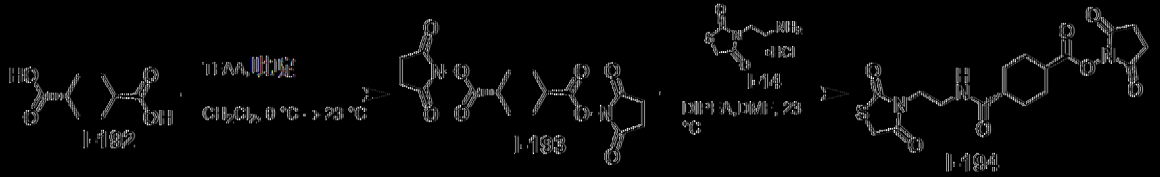


流程84

[0616] 向二羧酸I-189(101.5 mg，0.65 mmol)及HOSu(149.6 mg，2.0當量)於DCM(4 mL)中的溶液中添加吡啶(209 μL，4.0當量)。將溶液冷卻至0℃-5℃且添加TFAA(183 μL，2.0當量)。使反應混合物升溫至環境溫度，攪拌16小時，且接著濃縮。添加EtOH(10 mL)且藉由過濾收集沈澱固體且在真空中乾燥，獲得218 mg粗二酯I-190，其不經進一步純化即用於下一步驟。

[0617] 向胺鹽I-14(42.6 mg，0.22 mmol)及二酯I-190(151.7 mg，大約2.0當量)於DMF(1.3 mL)中的溶液中添加DIPEA(76 μL，2.0當量)。將反應混合物攪拌16小時且接著藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化，獲得29 mg(34%產率)呈無色油狀的I-191。

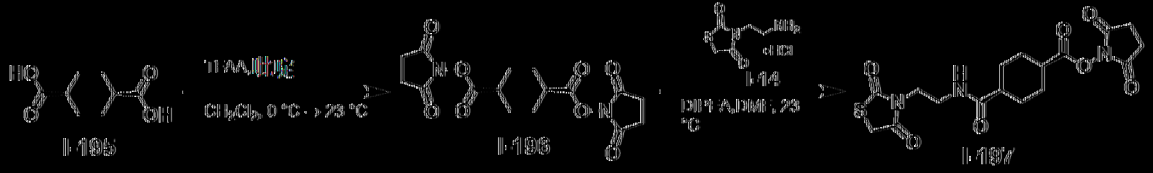
I-194的合成描繪於流程85中：



流程85

[0618] 如對於I-191所描述地製備二酯I-193及活化酯I-194。產率：13 mg(10%產率)呈無色油狀的I-194。

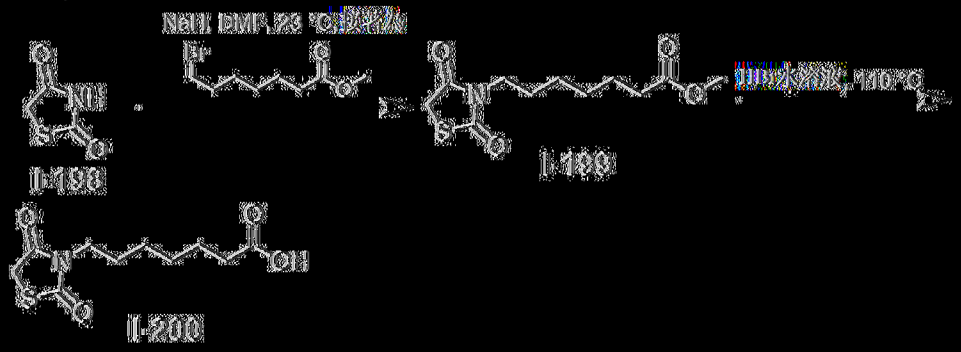
I-197的合成描繪於流程86中：



流程86

[0619] 如對於I-191所描述地製備二酯I-196及活化酯I-194。產率：33.8 mg(31%產率)呈白色固體狀的I-197。

I-200的合成描繪於流程87中：



流程87

[0620] 向環唑啶二酮I-198(1.0 g，8.55 mmol)於無水DMF(10 mL)中的溶液中添加NaH(376.7 mg，9.41 mmol，1.1當量)，且將反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。逐滴添加7-溴庚酸甲酯(2.09 g，1.1當量)，且將混合物在環境溫度下攪拌16小時。藉由TLC監測反應。反應混合物用H_2O(20 mL)淬滅且用EtOAc(3×20 mL)萃取。合併的有機萃取物經濃縮且藉由製備型TLC(石油醚/EtOAc = 1:1)純化獲得的殘餘物，獲得呈白色固體狀的I-199(900 mg，41%)。

TLC：(石油醚/EtOAc = 1:1)，UV 254 nm

R_f (化合物I-198) ：0.4

R_f (化合物I-199) ：0.5

[0621] 將噻唑啶二酮I-199(900 mg，3.47 mmol)於40% HBr水溶液(10 mL)中的溶液在110℃下回流4小時。藉由TLC監測反應。添加水(10 mL)且用EtOAc(3×40 mL)萃取反應混合物。合併的有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由製備型TLC(石油醚/EtOAc ：1:1)純化獲得的殘餘物，獲得呈白色固體狀的I-200(360 mg，42%)。

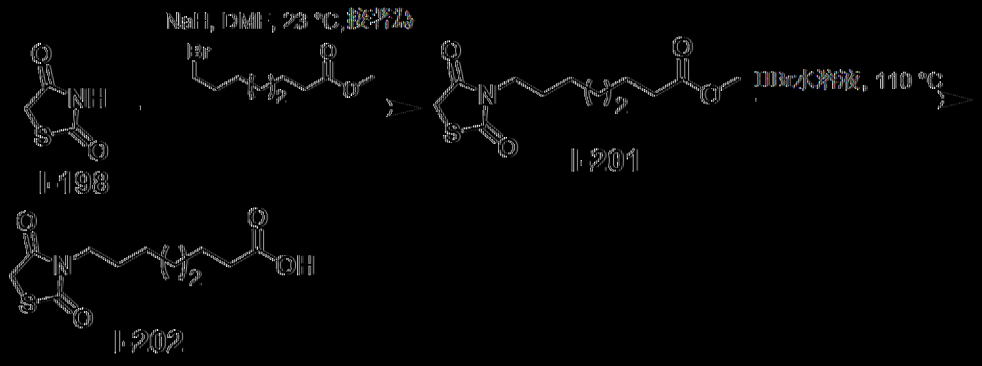
TLC：石油醚/EtOAc ：1:1，UV 254 nm

R_f (化合物I-199) ：0.5

R_f (I-200) ：0.1

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 11.92 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.47 (t, J ：6.8 Hz, 2H), 2.18 (t, J ：7.2 Hz, 2H), 1.57-1.37 (m, 4H), 1.34-1.12 (m, 4H)。

I-202的合成描繪於流程88中：



流程88

[0622] 向噻唑啶二酮I-198(246 mg，2.1 mmol)於無水DMF(5 mL)中的溶液中添加NaH(53 mg，1.1當量)且將反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。逐滴添加8-溴辛酸甲酯(500 mg，1.0當量)。在環境溫度下攪拌混合物16小時。藉由TLC監測反應。反應混合物用H_2O(20 mL)淬滅

且用EtOAc(3×20 mL)萃取。合併的有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由製備型TLC(石油醚/EtOAc = 1:1)純化獲得的殘餘物，獲得呈白色固體狀的中間物酯I-201(300 mg，52%)。

TLC：石油醚/EtOAc = 1:1，UV 254 nm

R_f (化合物I-198) = 0.4

R_f (化合物I-201) = 0.5

[0623] 將酯I-201(300 mg，1.1 mmol)於40% HBr水溶液(5 mL)中的溶液在110℃下回流4小時。藉由TLC監測反應。添加水(20 mL)且用EtOAc(3×20 mL)萃取反應混合物。合併的有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮為殘餘物，其藉由製備型TLC(石油醚/EtOAc = 1:1)純化，獲得呈白色固體狀的I-202(144 mg，51%)。

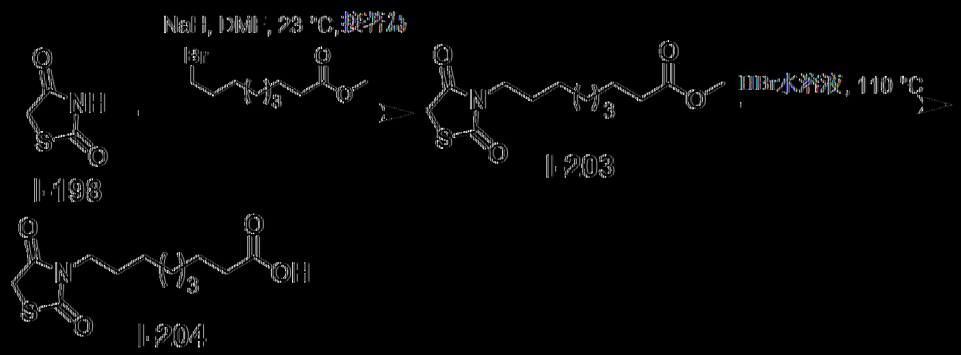
TLC：石油醚/EtOAc = 1:1，UV 254 nm

R_f (化合物I-202) = 0.5

R_f (I-202) = 0.1

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.46 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.52-1.43 (m, 4H), .39-1.13 (m, 6H)。

I-204的合成描繪於流程89中：



流程89

【0624】向噻唑啶二酮**I-198**(246 mg，2.1 mmol)於無水DMF(5 mL)中的溶液中添加NaH(53 mg，1.1當量)且將混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。逐滴添加9-溴壬酸甲酯(500 mg，0.95當量)且將混合物在環境溫度下攪拌4小時。藉由TLC監測反應。反應混合物用H_2O(20 mL)淬滅且用EtOAc(3×20 mL)萃取。合併的有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由製備型TLC(石油醚/EtOAc=1:1)純化獲得的殘餘物，獲得呈白色固體狀的酯**I-203**(287 mg，48%)。

TLC：石油醚/EtOAc = 1:1，UV 254 nm

R_f (化合物**I-198**) = 0.4

R_f (酯**I-203**) = 0.5

【0625】將酯**I-203**(287 mg，1.0 mmol)於40% HBr水溶液(5 mL)中的溶液在110℃下回流4小時。藉由TLC監測反應。添加水(10 mL)，且用EtOAc(3×20 mL)萃取反應混合物。合併的有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，且藉由製備型TLC(石油醚/EtOAc=1:1)純化獲得的殘餘物，獲得呈白色固體狀的**I-204**(122 mg，45%)。

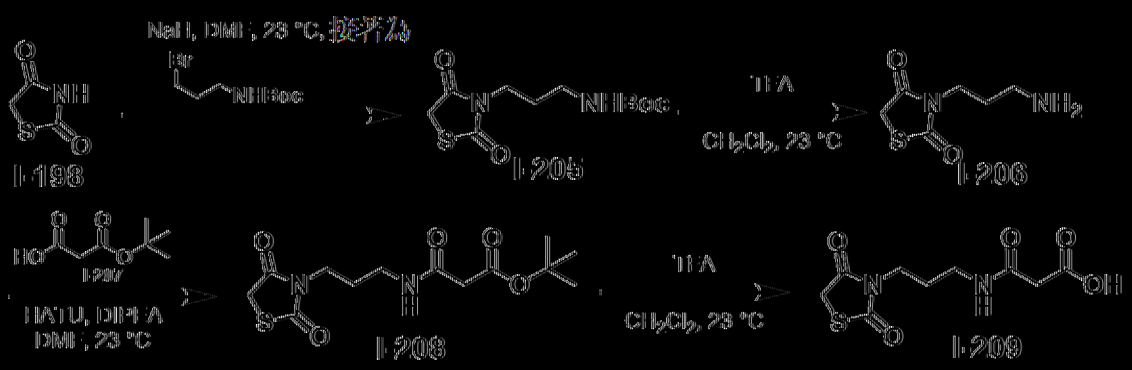
TLC：石油醚/EtOAc = 1:1，UV 254 nm

R_f (化合物**I-203**) = 0.5

R_f (**I-204**) = 0.1

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.98 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.44 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.48 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.55-1.36 (m, 4H), 1.32-1.09 (m, 8H)。

I-209的合成描繪於流程90中：



流程90

[0626] 向裝壁硫酮I-198(1.0 g，8.55 mmol)於無水DMF(10 mL)中的溶液中添加60% NaH(376 mg，1.1當量)，且將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時。添加(3-溴丙基)胺基甲酸第三丁酯(2.24 g，1.1當量)且將反應混合物在環境溫度下攪拌3小時。藉由TLC監測反應。反應混合物用H_2O(20 mL)淬滅且用EtOAc(3×20 mL)萃取。合併的有機萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮，且藉由製備型TLC(石油醚/EtOAc = 1:1)純化獲得的殘餘物，獲得呈淡黃色固體狀的胺基甲酸酯I-205(889 mg，38%)。

TLC：石油醚/EtOAc = 1:1，UV 254 nm

R_f (化合物I-198) = 0.5

R_f (胺基甲酸酯I-205) = 0.6

[0627] 向胺基甲酸酯I-205(500 mg，1.82 mmol)於DCM(5 mL)中的溶液中添加TFA(0.5 mL)。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時。藉由TLC監測反應。減壓濃縮反應混合物，獲得呈淡黃色固體狀的胺I-206(315 mg，99%)。

TLC：石油醚/EtOAc = 1:1，UV 254 nm

R_f (化合物I-205) = 0.6

R_f (化合物胺I-206) = 0.1

[0628] 將胺L-206(315 mg，1.81 mmol)、羧酸L-207(263 mg，1.0當量)、HATU(688 mg，1.1當量)以及DIPEA(851 mg，4.0當量)於無水DMF(3 mL)中的溶液在環境溫度下攪拌16小時。藉由TLC監測反應。反應混合物用H_2O(5 mL)淬滅且用EtOAc(3×5 mL)萃取。合併的有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，且濃縮為殘餘物，其藉由製備型TLC(石油醚/EtOAc = 1:1)純化，獲得呈淡黃色固體狀的醯胺L-208(250 mg，48%)。

TLC：石油醚/EtOAc = 1:1，UV 254 nm

R_f (胺L-206) = 0.1

R_f (醯胺L-208) = 0.6

[0629] 向醯胺L-208(250 mg，0.79 mmol)於DCM(3 mL)中的溶液中添加TFA(0.3 mL)。在環境溫度下攪拌混合物4小時。藉由TLC監測反應。濃縮反應混合物以獲得殘餘物，其藉由製備型HPLC純化以產生呈白色固體狀的酸L-209(50 mg，24%)。

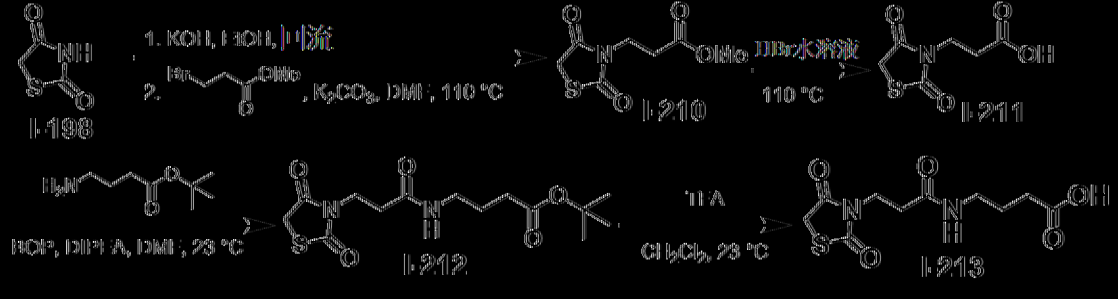
TLC：石油醚/EtOAc = 1:1, UV 254 nm

R_f (醯胺L-208) = 0.6

R_f (L-209) = 0.1

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.48 (br. s, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.49 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 3.06-3.00 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H)。

L-213的合成描繪於流程91中：



流程91

【0630】將噻唑啶二酮**I-198**(5.0 g，42.7 mmol)及KOH(2.63 g，1.1當量)於EtOH(50 mL)中的溶液回流4小時。濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀的粗鉀鹽(6.62 g)。向此鹽(6.62 g，42.7 mmol)於DMF(70 mL)中的溶液中添加K_2CO_3(25 g，170.8 mmol，4.0當量)及3-溴丙酸甲酯(21.4 g，3.0當量)。在環境溫度下攪拌反應混合物16小時。反應藉由TLC監測且用H_2O(100 mL)淬滅，接著用EtOAc(3×80 mL)萃取。合併的有機萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮為殘餘物，其藉由矽膠急驟層析(石油醚/EtOAc=20:1-5:1)純化，獲得呈淡黃色油狀的酯**I-210**(2.8 g，32%)。

TLC：石油醚/EtOAc = 1:1，UV 254 nm

R_f (化合物**I-198**) = 0.1

R_f (化合物**I-210**) = 0.5

【0631】將酯**I-210**(3.16 g，15.56 mmol)於45% HBr(25 mL)中的溶液在110℃下回流4小時。藉由TLC監測反應。添加水(25 mL)且用EtOAc(3×20 mL)萃取反應混合物。合併的萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮為殘餘物，其藉由製備型TLC(石油醚/EtOAc=1:1)純化，獲得呈白色固體狀的羧酸**I-211**(2.73 g，93%)。

TLC：石油醚/EtOAc = 1:1，UV 254 nm

R_f (酯**I-210**) = 0.5

R_f (羧酸**I-211**) = 0.1

【0632】將羧酸**I-211**(719 mg，3.8 mmol)、γ-胺基丁酸第三丁酯(550 mg，3.45 mmol，1.0當量)、BOP(2.52 g，1.1當量)以及

DIPEA(2.25 g，4.0當量)於無水DMF(8 mL)中的溶液在環境溫度下攪拌16小時。藉由TLC監測反應。反應混合物用H_2O(10 mL)淬滅且用EtOAc(3×10 mL)萃取。合併的有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由製備型TLC(石油醚/EtOAc ＝1:1)純化獲得的殘餘物，獲得呈淡黃色固體狀的醯胺I-212(600 mg，52%)。

TLC：石油醚/EtOAc ＝1:1，UV 254 nm

R_f (羧酸I-211) ＝0.1

R_f (醯胺I-212) ＝0.5

[0633] 向醯胺I-212(300 mg，0.91 mmol)於DCM(3 mL)中的溶液中添加TFA(0.3 mL)。在環境溫度下攪拌反應混合物2小時。藉由TLC監測反應。濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC純化獲得的殘餘物，獲得呈白色固體狀的I-213(52 mg，21%)。

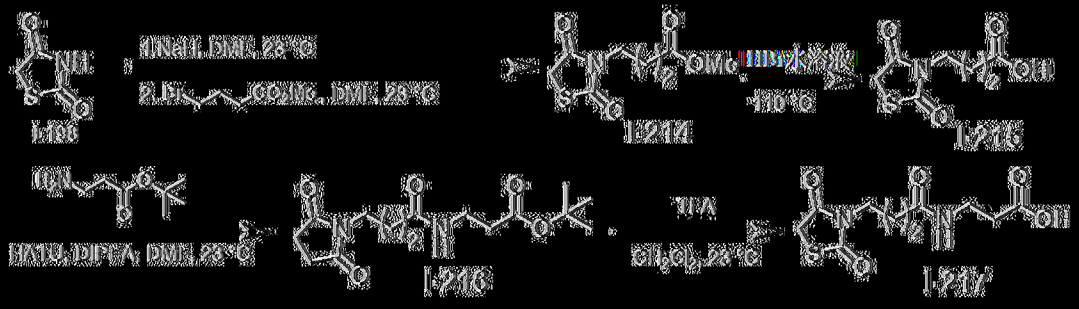
TLC：石油醚/EtOAc ＝1:1，UV 254 nm

R_f (羧酸I-211) ＝0.5

R_f (I-213) ＝0.1

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H), 7.98 (t, *J* ＝5.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.66 (t, *J* ＝7.6 Hz, 2H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.31 (t, *J* ＝7.2 Hz, 2H), 2.20 (t, *J* ＝7.6 Hz, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H)。

I-217的合成描繪於流程92中：



流程92

【0634】向噻唑啶二酮**I-198**(1.62 g，13.8 mmol)於無水DMF(15 mL)中的溶液中添加NaH(552 mg，1.0當量)且將反應混合物在環境溫度下攪拌10 min。逐滴添加4-溴丁酸甲酯(2.5 g，1.0當量)，且將反應混合物在環境溫度下攪拌4小時。藉由TLC監測反應。添加H_2O(20 mL)且用EtOAc (3×20 mL)萃取混合物。合併的有機萃取物用5% HCl溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且濃縮；藉由製備型TLC(石油醚/EtOAc=2:1)純化獲得的殘餘物，獲得呈無色油狀的酯**I-214**(1.8 g，60%產率)。

TLC：石油醚/EtOAc = 1:1，UV 254 nm

R_f (化合物**I-198**) = 0.2

R_f (酯**I-214**) = 0.5

【0635】將酯**I-214**(1.8 g，8.29 mmol)於40% HBr(15 mL)中的溶液在110℃下回流4小時。藉由TLC監測反應。添加水(15 mL)且用EtOAc(3×50 mL)萃取反應物。合併的有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮；藉由製備型TLC(EtOAc)純化獲得的殘餘物，獲得呈白色固體狀的羧酸**I-215**(1.3 g，77%)。

TLC：石油醚/EtOAc = 2:1，UV 254 nm

R_f (酯**I-214**) = 0.6

R_f (羧酸**I-215**) = 0.3

【0636】將羧酸**I-215**(200 mg，1.0 mmol)、DIPEA(387 mg，3.0當量)、β-丙胺酸-第三丁酯(143 mg，1.0當量)以及HATU(564 mg，1.5當量)於無水DMF(2 mL)中的溶液在環境溫度下攪拌16小時。藉由TLC監測反應。添加H_2O(10 mL)且用DCM(3×10 mL)萃取反應混合物。合併的有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，且濃縮；藉由製備型TLC(石油醚/EtOAc=1:2)純

化獲得的殘餘物，獲得呈淡黃色油狀的醯胺I-216(150 mg，46%)。

TLC：石油醚/EtOAc = 1:1，UV 254 nm

R_f (羧酸I-215) = 0.2

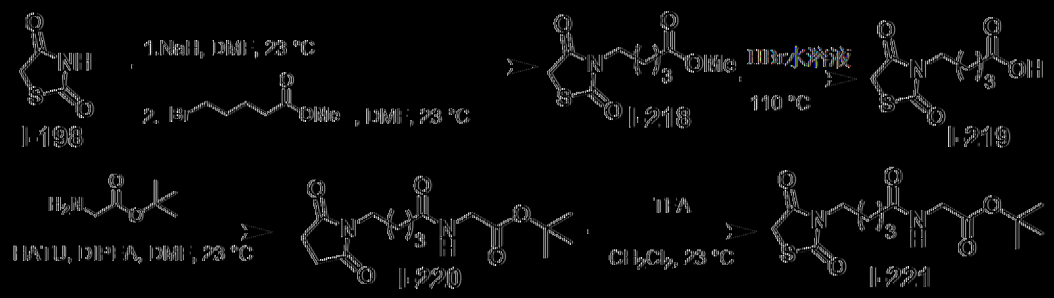
R_f (醯胺I-216) = 0.7

[0637] 向醯胺I-216(150 mg，0.455 mmol)於DCM(2 mL)中的溶液中添加TFA(2 mL)。在環境溫度下攪拌反應混合物2小時。藉由LC-MS監測反應。濃縮反應混合物，且藉由製備型HPLC純化獲得的殘餘物，獲得呈無色油狀的I-217(30 mg，24%)。

LC-MS: 275 (M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 4.06 (s, 2H), 3.63 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H)。

I-221的合成描繪於流程93中：



流程93

[0638] 向噻唑烷二酮I-198(2 g，17.1 mmol)於無水DMF(25 mL)中的溶液中添加NaH(820 mg，1.2當量)，且將反應混合物在環境溫度下攪拌10分鐘。向反應物中逐滴添加5-溴戊酸甲酯(3.66 g，1.1當量)且將混合物在環境溫度下攪拌4小時。藉由TLC監測反應。添加H_2O(40 mL)，且用EtOAc(3×30 mL)萃取反應混合物。合併的有機萃取物用5% HCl溶液洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮。藉由製備型TLC(石油醚/EtOAc 2:1)純化獲

得的殘餘物，獲得呈無色油狀的酯**I-218**(1.23 g，31%)。

TLC：石油醚/EtOAc = 2:1，UV 254 nm

R_f (化合物**I-198**) = 0.2

R_f (酯**I-218**) = 0.5

【0639】 將酯**I-218**(1.23 g，5.32 mmol)於40% HBr(12 mL)中的溶液在110℃下回流4小時。藉由TLC監測反應。添加水(12 mL)且用EtOAc(3×50 mL)萃取反應混合物。合併的有機萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾，且濃縮；藉由製備型TLC(EtOAc)純化獲得的殘餘物，獲得呈白色固體狀的羧酸**I-219**(777 mg，67%)。

TLC：石油醚/EtOAc = 2:1，UV 254 nm

R_f (酯**I-218**) = 0.6

R_f (羧酸**I-219**) = 0.3

【0640】 將羧酸**I-219**(200 mg，0.922 mmol)、DIPEA(142 mg，1.2當量)、甘胺酸-第三丁酯(145 mg，1.2當量)以及HATU(420 mg，1.2當量)於無水DMF(5 mL)中的溶液在環境溫度下攪拌4小時。藉由TLC監測反應。添加H_2O(10 mL)且用DCM(3×10 mL)萃取反應混合物。合併的有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，且濃縮。藉由製備型TLC(石油醚/EtOAc=1:2)純化獲得的殘餘物，得到呈黃色油狀的醯胺**I-220**(200 mg，66%)。

TLC：石油醚/EtOAc = 1:1，UV 254 nm

R_f (羧酸**I-219**) = 0.2

R_f (醯胺**I-220**) = 0.7

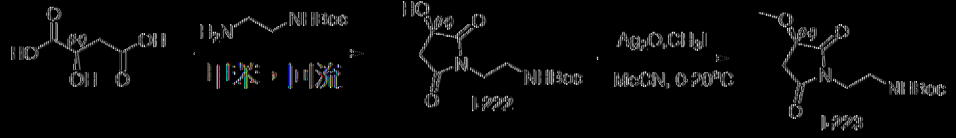
【0641】 向醯胺**I-220**(200 mg，0.606 mmol)於DCM(2 mL)中的溶液中添加TFA(2 mL)。在環境溫度下攪拌反應混合物2小時。藉由LC-MS

監測反應。濃縮反應混合物，且藉由製備型HPLC純化獲得的殘餘物，得到呈白色固體狀的L-221(77 mg，46%)。

LC-MS: 275 (M+1)

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 4.07 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.63-1.30 (m, 4H)。

化合物L-225的合成包含如以下流程94中所描繪的4個步驟。



流程94

[0642] 藉由^{1}H NMR及LC-MS確認中間體化合物的化學結構，純度為>95%(HPLC 214 nm及254 nm)。

[0643]

步驟1：*(R)*-(2-(3-溴基-2,5-二側氧基吡咯烷-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(L-222)

將*(R)*-2-溴基丁二酸酐(cas：636-61-3，2 g，14.92 mmol)、(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯(cas：57260-73-8，2 g，1.0當量)於甲苯(25 mL)中的混合物在130℃下回流2小時。接著將反應混合物冷卻至環境溫度且濃縮，得到粗產物。藉由矽膠層析純化粗產物，得到呈淡黃色油狀的L-222(0.624 g，17%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 281(M+Na)。

[0644]

步驟2：***(R)*-(2-(3-甲氧基-2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(I-223)**

在0℃-5℃下於N_2下向*(R)*-(2-(3-羥基-2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.624 g，2.42 mmol)於無水MeCN(10 mL)中的溶液中添加Ag_2O(1.12 g，2.0當量)。接著攪拌反應混合物5分鐘且將MeI(0.309 g，0.9當量)添加至反應物。將反應混合物升溫至環境溫度且再攪拌10小時，接著過濾。在真空中濃縮濾液以得到粗產物，其藉由製備型TLC(石油醚:EtOAc=1:2)純化，得到呈淺色油狀的**I-223**(0.2 g，30%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 295 (M+Na)。

【0645】

步驟3：***(R)*-1-(2-胺乙基)-3-甲氧基吡咯啶-2,5-二酮(I-224)**

將*(R)*-(2-(3-甲氧基-2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(200 mg，0.735 mmol)於TFA/DCM(1:3 v/v，8 mL)中的溶液在25℃下攪拌1小時。當LC-MS分析指示反應完成時，減壓濃縮反應混合物，獲得呈淺色油狀的粗胺TFA鹽**I-224**(390 mg)，其直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 173(M+1)

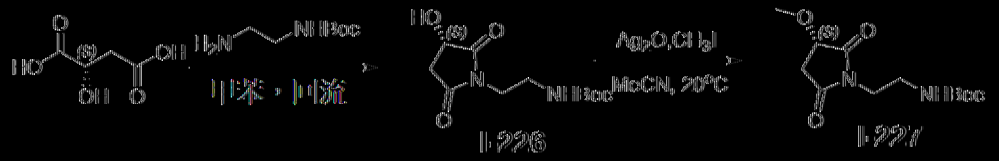
【0646】

步驟4：***(R)*-2-((2-((2-(3-甲氧基-2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-225)**

向*(R)*-1-(2-胺乙基)-3-甲氧基吡咯啶-2,5-二酮(390 mg，1.37 mmol)及硫代二乙酸酐(217 mg，1.2當量)於5 mL DCM中的溶液中添加TEA(166 mg，1.2當量)。將反應混合物攪拌2小時，且接著在真空中濃縮，得到粗產物。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(0.1% TFA))純

化粗產物，獲得呈淺色油狀的I-225(130 mg，19%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 305 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.47 – 3.39 (m, 5H), 3.33 (s, 2H), 3.28 – 3.17 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.55 (m, 1H)。

化合物I-229的合成包含如以下流程95中所描繪的4個步驟。



流程95

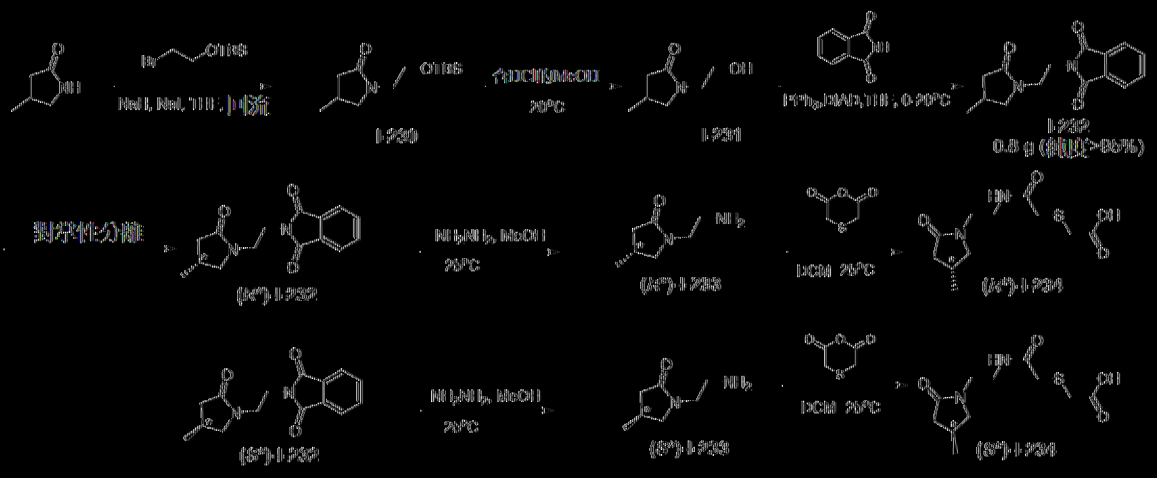
[0647]

(S)-2-((2-((2-(3-甲氧基-2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-229)

I-229的合成途徑與I-225類似，開始於*(S)*-2-氨基丁二酸(cas：97-67-6)。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(0.1% TFA))分離I-229(淺色油，120 mg，15%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 305 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.56 – 3.50 (m, 2H), 3.33 (m, 4H), 3.05 (m, 1H), 2.70 – 2.62 (m, 1H)。

E-149(形式(*R**)-I-234)及E-150(形式(*S**)-I-234)：

I-234的兩種對映異構體的合成包含如流程96中所描繪的5個步驟：



流程96

|0648|

步驟1：1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-4-甲基吡咯啶-2-酮(I-230)

將含(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(cas：86864-60-0，3.18 g，15 mmol)的20 mL THF在攪拌下於N_2下逐滴添加至4-甲基吡咯啶-2-酮(cas：2996-58-9，1 g，1.0當量)、NaI(1.5 g，1.0當量)以及NaH(2.4 g，6.0當量)於THF(50 mL)中的冰冷懸浮液中。在2小時之後，移除冰浴且將反應混合物加熱至回流後維持隔夜。用H_2O(50 mL)淬滅反應物。在減壓下移除溶劑之後，將殘餘物分配於EtOAc與H_2O之間。用EtOAc(3×20 mL)萃取水層。合併的有機萃取物經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由矽膠層析純化獲得的殘餘物，獲得360 mg(14%)呈淺色油狀的I-230。MS (ESI, 陽離子) m/z: 258 (M+1)。

|0649|

步驟2：1-(2-羥乙基)-4-甲基吡咯啶-2-酮(I-231)

向含1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-甲基吡咯啶-2-酮I-230(550 mg，2.14 mmol)的MeOH(5 ml)中添加10 mL HCl(4 M於MeOH中)。在10 min之後，在減壓下移除MeOH，獲得300 mg呈淡黃色油狀的

粗醇**I-231**，其不經純化即用於下一步驟。

【0650】

步驟3：**2-(2-(4-甲基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(I-232)**

在0℃下向1-(2-羥乙基)-4-甲基吡咯啶-2-酮**I-231**(96 mg，0.66 mmol)、鄰苯二甲醯亞胺(cas：85-41-6，105 mg，1.0當量)以及三苯膦(260 mg，1.0當量)於無水THF(10 mL)中的攪拌溶液中逐滴添加DIAD(400 mg，3.0當量)於無水THF(2 mL)中的溶液。使反應混合物升溫至環境溫度且攪拌8小時。藉由LC-MS監測反應。在反應完成後，過濾反應混合物。濃縮濾液，且藉由矽膠層析(10-80% EtOAc/己烷)純化所得殘餘物，得到145 mg呈輕質油狀的**I-232**(60%純度)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 273.1 (M+1)。

【0651】外消旋混合物**I-232**使用對掌性管柱進行層析分離，獲得兩種對映異構體(CHIRALPAK AD管柱，(己烷/EtOH=50/50(v/v))，但其絕對組態不確定。

【0652】

步驟4：**1-(2-胺乙基)-4-甲基吡咯啶-2-酮(I-233)**

向2-(2-(4-甲基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮**I-232**的各對映異構體(145 mg，0.53 mmol)於MeOH(10 mL)中的攪拌溶液中添加單水合肼(40 mg，1.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌18小時且接著過濾。濃縮濾液。將殘餘物溶解於DCM中，且再次濾出沈澱物。在濃縮濾液之後，72 mg(78%)粗胺**I-233**不經純化即用於下一步驟中。MS (ESI, 陽離子) m/z: 143.1 (M+1)。

[0653]

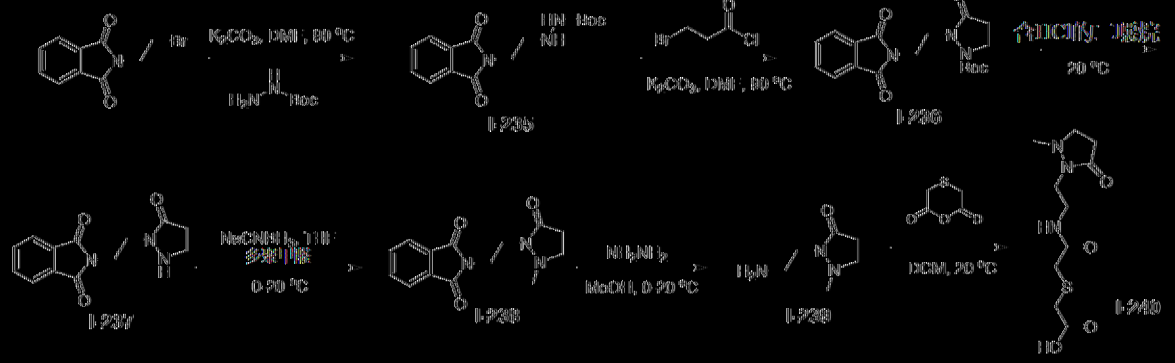
步驟5：2-((2-((2-(4-甲基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-234)

在環境溫度下向1-(2-胺乙基)-4-甲基吡咯啶-2-酮I-233的各對映異構體(144 mg，1.06mmol)於DCM(10 mL)中的攪拌溶液中添加硫代二乙酸酐(cas：3261-87-8，210 mg，1.6 mmol)，且將所得溶液在環境溫度下攪拌1小時。濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC純化，得到150 mg(55%)呈輕質油狀的I-234。MS (ESI, 陽離子) m/z: 275.1 (M+1)。

(*R**)-I-234：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (s, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.58 - 3.39 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.20 (d, 2H), 3.10 (dd, 1H), 2.65 (dd, 1H), 2.49 (td, , 1H), 2.13 (dd, 1H), 1.14 (s, 3H)。

(*S**)-I-234：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (s, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.58 - 3.39 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.20 (d, 2H), 3.10 (dd, 1H), 2.65 (dd, 1H), 2.49 (td, 1H), 2.13 (dd, 1H), 1.12 (s, 3H)。

I-240的合成包含如以下流程97中所描繪的6個步驟。



流程97

[0654]

步驟1：2-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)肼-1-甲酸第三丁酯(I-235)

向2-(2-溴乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(cas：574-98-1，20 g，79 mmol)及肼甲酸第三丁酯(cas：870-46-2，16 g，1.5當量)於DMF(100 mL)中的溶液中添加K_2CO_3(28 g，2當量)。將溶液加熱至90℃且攪拌12小時。在反應完成後，將反應物用水(100 mL)淬滅且用EtOAc(3×100 mL)萃取。在用Na_2SO_4乾燥之後，合併的有機萃取物經濃縮，且藉由矽膠層析純化粗產物，得到5 g呈淺色油狀的**I-235**(21%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 328.2 (M+23)。

【0655】

步驟2：**2-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)-3-側氧基吡唑啶-1-甲酸第三丁酯(I-236)**

將2-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)肼-1-甲酸第三丁酯(5 g，16.4mmol)、3-溴丙醯氯(3.6 g，1.5當量)以及K_2CO_3(37 g，2當量)於DMF(80 mL)中的溶液加熱至90℃後維持16小時。在反應完成後，將反應物用水(80 mL)淬滅且用EtOAc(3×80 mL)萃取。在用Na_2SO_4乾燥之後，合併的有機萃取物經濃縮，且藉由矽膠層析純化粗產物，獲得3.2 g(54%產率)呈淺色油狀的**I-236**。MS (ESI, 陽離子) m/z: 382.2 (M+23)。

【0656】

步驟3：**2-(2-(5-側氧基吡唑啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮I-237)**

將2-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)-3-側氧基吡唑啶-1-甲酸第三丁酯(3.2 g，8.9 mmol)於HCl(4 M於二噁烷中，15 mL)中的溶液在環境溫度下攪拌0.5小時。在反應完成時，濃縮反應混合物，獲得呈白色固體狀的粗二氫吡唑酮**I-237**(3.5 g)，其直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 260.2(M+1)。

【0657】

步驟4：**2-(2-(2-甲基-5-側氧基吡唑啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(I-238)**

向2-(2-(5-側氧基吡唑啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(3.5 g，大約8.9 mmol)及多聚甲醛(2.7 g，10當量)於THF中的溶液中添加2滴AcOH。在1小時之後，在0℃下將$NaCNBH_3$(cas：25895-60-7，2.8 g，5當量)添加至反應混合物。將反應混合物攪拌12小時，接著用水(30 mL)淬滅，且用DCM:MeOH(10:1)(3×40 mL)萃取。合併的有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，且濃縮為殘餘物，其藉由矽膠層析純化，獲得呈黃色固體狀的**I-238**(0.6 g，24%產率，經2步)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 274.2 (M+1)。

【0658】

步驟5：**2-(2-胺乙基)-1-甲基吡唑啶-3-酮(I-239)**

在0℃-5℃下向2-(2-(2-甲基-5-側氧基吡唑啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(600 mg，2.2 mmol)於MeOH(50 mL)中的溶液中添加NH_2NH_2(85%於H_2O中，1.5 mL，2.5當量)。將反應混合物升溫至環境溫度，攪拌12小時，且接著過濾。濃縮濾液，獲得呈淺色油狀的粗胺**I-239**(0.4 g)，其直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 144.2(M+23)。

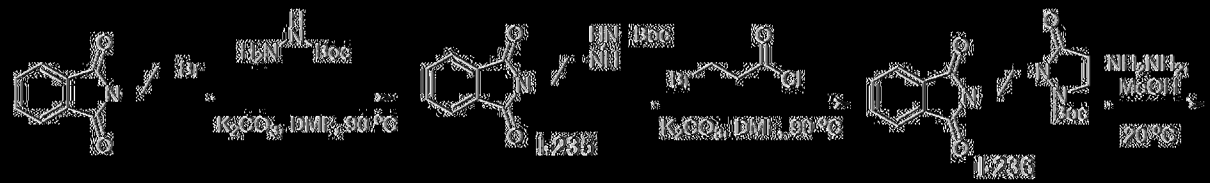
【0659】

步驟6：**2-((2-((2-(2-甲基-5-側氧基吡唑啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-240)**

將2-(2-胺乙基)-1-甲基吡唑啶-3-酮(400 mg，2.8 mmol)及硫代二乙酸酐(990 mg，2.5當量)於10 mL DCM中的溶液攪拌0.5小時且接著在真空

中濃縮以獲得粗產物。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/具有0.1% TFA的H_2O)，梯度：5%-15% MeCN)純化一半的此粗產物，獲得56 mg(15%產率)呈白色固體狀的I-240。MS (ESI, 陽離子) m/z: 276.2 (M+1)。^1H NMR (400 MHz, D2O) δ 3.75-3.70 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 4H), 3.29 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.02-2.85 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 3H), 2.55-2.42 (m, 1H)。

I-243的合成包含如以下流程98中所描繪的5個步驟。



流程98

[0660]

步驟3：2-(2-胺乙基)-3-側氧基吡唑啶-1-甲酸第三丁酯(I-241)

在0℃-5℃下向2-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)-3-側氧基吡唑啶-1-甲酸第三丁酯I-236(2 g，5.5 mmol)於MeOH(50 mL)中的溶液中添加NH_2NH_2(85%於H_2O中，1 mL，2.5當量)。將反應混合物升溫至環境溫度，攪拌12小時，且接著過濾。減壓濃縮濾液，獲得呈淺色油狀的粗胺I-241(0.7 g)，其直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 252.2(M+23)。

[0661]

步驟4：**2-((2-((2-(2-(第三丁氧基羰基)-5-側氧基吡唑啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-242)**

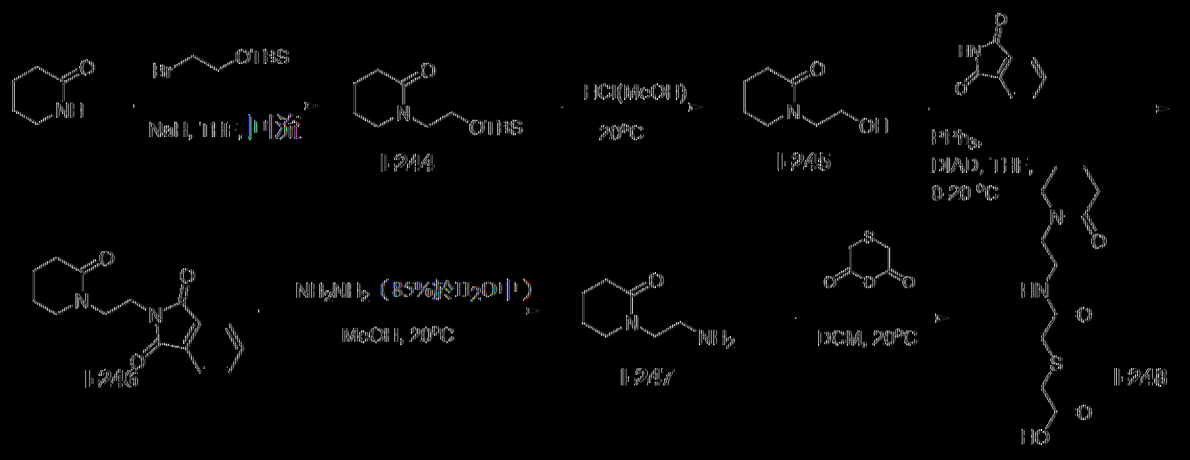
將2-(2-胺乙基)-3-側氧基吡唑啶-1-甲酸第三丁酯**I-241**(700 mg，3 mmol)、硫代二乙酸酐(990 mg，2.5當量)以及TEA(0.8 mL，2當量)於10 mL DCM中的溶液攪拌0.5小時。接著真空濃縮反應混合物，獲得呈淺色油狀的粗產物。藉由製備型HPLC純化一半的此粗產物，獲得270 mg(49%產率)呈白色固體狀的**I-242**。MS (ESI, 陽離子) m/z: 384.2 (M+23)。

【0662】

步驟5：**2-((2-側氧基-2-((2-(5-側氧基吡唑啶-1-基)乙基)胺基)乙基)硫基)乙酸(I-243)**

將2-((2-((2-(2-(第三丁氧基羰基)-5-側氧基吡唑啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸**I-242**(270 mg，0.74 mmol)於HCl(4 M於二噁烷中)(10 mL)中的溶液在20℃下攪拌0.5小時。接著濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC(MeCN/具有0.1% TFA的H_2O)，梯度：10%-20% MeCN)純化獲得的殘餘物，獲得160 mg(81%產率)呈淺色油狀的**I-243**。MS (ESI, 陽離子) m/z: 262.2 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.19 (s, 1H), 3.39 (dd, 2H), 3.34 (d, 4H), 3.25 (dd, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.44 (t, 3H)。

I-248的合成包含如以下流程99中所描繪的5個步驟。



流程99

|0663|

步驟1：1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)哌啶-2-酮(I-244)

在0℃-5℃下於N2下向哌啶-2-酮(cas：675-20-7，6 g，60 mmol)於THF(200 mL)中的溶液中逐份添加NaH(4.8 g，2當量，於礦物油中的60%分散液)。將反應混合物攪拌0.5小時。接著添加(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(cas：86864-60-0，4.9 g，1.2當量)且將反應混合物加熱至回流後維持6小時。反應物接著用水(50 mL)淬滅，且用EtOAc(3×80 mL)萃取。合併的有機萃取物用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮為殘餘物，其藉由矽膠層析純化，獲得呈淺色油狀的I-244(2 g，13%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 258(M+1)。

|0664|

步驟2：1-(2-羥乙基)哌啶-2-酮(I-245)

在0℃-5℃下於N2下向1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)哌啶-2-酮I-244(2 g，7.8 mmol)於MeOH(15 mL)中的溶液中添加含HCl的MeOH(30% v/v，10 mL)。將反應混合物攪拌0.5小時，接著在減壓下濃縮，獲得呈淺色油狀的粗醇I-245(1.2 g)，其直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 144(M+1)。

【0665】

步驟3：**2-(2-(2-側氧基哌啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(I-246)**

在0℃-5℃下向1-(2-羥乙基)哌啶-2-酮**I-245**(1.2 g，8.4 mmol)於THF(15 mL)中的溶液中添加鄰苯二甲醯亞胺(1.85 g，1.5當量)及PPh_3(3.9 g，1.8當量)，且將反應混合物於N_2下攪拌0.5小時。添加DIAD(3.4 g，2.0當量)且使反應混合物升溫至環境溫度且攪拌2小時。接著過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液以獲得淺色油，其藉由矽膠層析純化，獲得**I-246**(純度：60%，0.7 g，35%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 273(M+1)。

【0666】

步驟4：**1-(2-胺乙基)哌啶-2-酮(I-247)**

在0℃-5℃下向2-(2-(2-側氧基哌啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮**I-246**(0.7 g，2.6 mmol)於MeOH(10 mL)中的溶液中添加NH_2NH_2(85%於H_2O中，0.2 mL，1.2當量)。使反應混合物升溫至環境溫度且攪拌12小時，接著過濾，且在減壓下濃縮濾液，獲得呈淺色油狀的粗胺**I-247**(0.4 g)，其直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 143(M+1)。

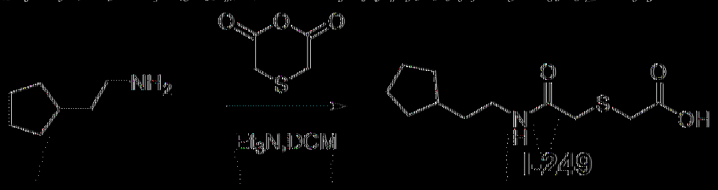
【0667】

步驟5：**2-((2-側氧基-2-((2-(2-側氧基哌啶-1-基)乙基)胺基)乙基)硫基)乙酸(I-248)**

將1-(2-胺乙基)哌啶-2-酮**I-247**(400 mg，2.8 mmol)及硫代二乙酸酐(924 mg，2.5當量)於20 mL DCM中的溶液攪拌0.5小時，且接著在真空中濃縮，得到呈淺色油狀的粗產物。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(0.1%甲酸)，梯度：5%-15% MeCN)純化粗產物，獲得200

mg呈淺色油狀的I-248(26%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 275.2 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.57 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.83 – 3.07 (m, 10H), 2.44 (s, 2H), 1.82 (s, 4H)。

I-249的合成包含如以下流程100中所描繪的1個步驟。



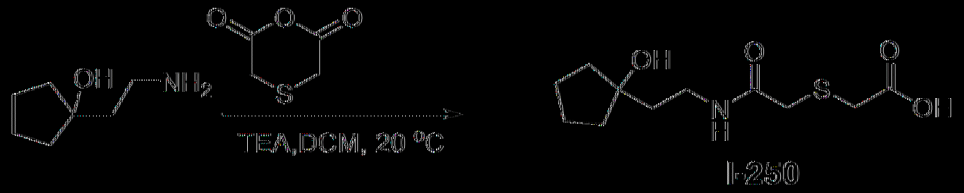
流程100

[0668]

步驟1：2-((2-((2-環戊基乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-249)

將2-環戊基乙-1-胺(cas：5763-55-3，200 mg，1.8 mmol)及硫代二乙酸酐(594 mg，2.5當量)於5 mL DCM中的溶液攪拌0.5小時，且接著在真空中濃縮以獲得淺色油，其藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(0.1% TEA)，梯度：30%-40% MeCN)純化，得到250 mg(56%產率)呈白色固體狀的I-249。MS (ESI, 陽離子) m/z: 246.2 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.64 (s, 1H), 3.47 – 3.22 (m, 6H), 1.79 (s, 3H), 1.68 – 1.47 (m, 6H), 1.11 (d, 2H)。

化合物I-250的合成包含如以下流程101中所描繪的1個步驟。



流程101

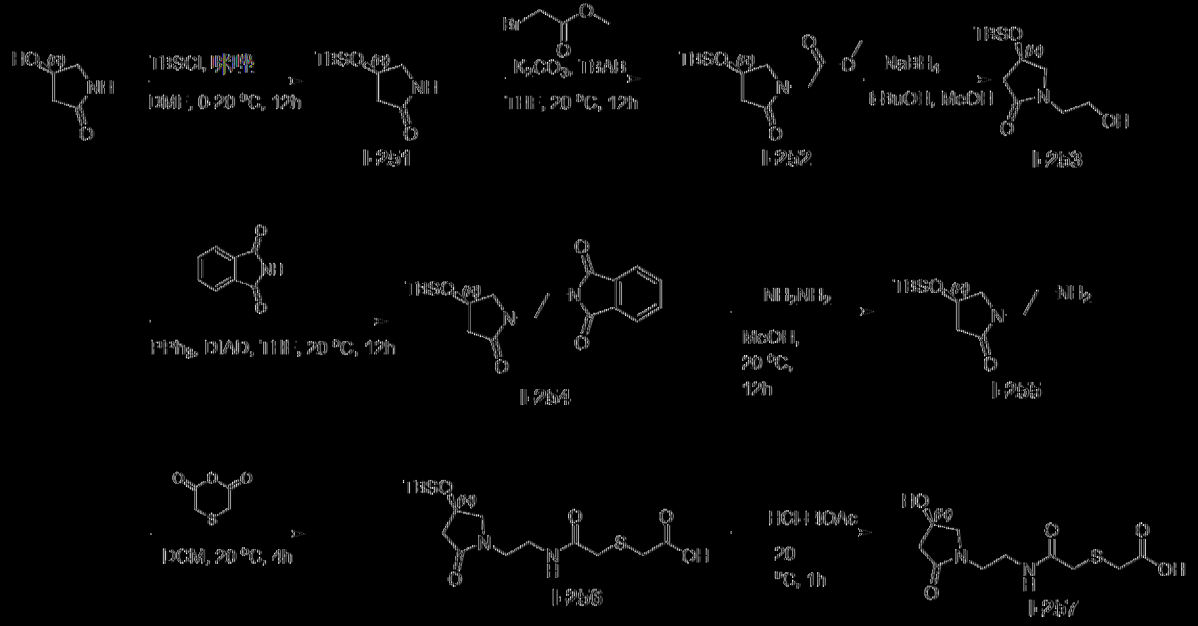
[0669] 藉由^{1}H NMR及LC-MS確認目標化合物的化學結構，純度為>95%(HPLC 214 nm及254 nm)。

[0670]

步驟1. 2-((2-((2-(1-羥基環戊基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-250)

向1-(2-胺乙基)環戊-1-醇(cas：859629-83-7，0.1 g，0.774 mmol)及硫代二乙酸酐(0.102 g，1.0當量)於DCM(5 mL)中的溶液中添加TEA(93 mg，1.2當量)且將反應混合物在環境溫度下攪拌4小時，接著在減壓下濃縮以獲得粗產物。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(0.1% TFA))純化粗產物，獲得呈淺色油狀的I-250(50 mg，24%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 262.2 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.63 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.20 - 3.12 (m, 4H), 1.75 - 1.35 (m, 10H)。

I-257的合成包含如以下流程102中所描繪的7個步驟。



流程102

[(06/1)]

步驟1：*(R)*-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啶-2-酮(I-251)

在0℃-5℃下向*(R)*-4-羥基吡咯啶-2-酮(cas：22677-21-0，2.02 g，20 mmol)於DMF(10 ml)中的溶液中添加第三丁基氯二甲基矽烷(3.62 g，

24 mmol，1.2當量)及咪唑(3.40 g，50 mmol，2.5當量)。使反應混合物升溫至環境溫度且攪拌12小時。接著添加水(50 mL)，且將反應混合物攪拌10分鐘。沈澱的白色固體經過濾且用水(10 mL)洗滌且高真空乾燥，以獲得**I-251**(4.05 g，95%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 216.1(M+1)。

【0672】

步驟2：***(R)*-2-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸甲酯(I-252)**

在N_2下向*(R)*-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啶-2-酮**I-251**(3.8 g，17.37 mmol)於THF(30 mL)中的溶液中添加2-溴乙酸甲酯(cas：96-32-2，4.03 g，1.5當量)、碳酸鉀(0.84 g，2.5當量)以及TBAB(4.94 g，0.2當量)。在環境溫度下攪拌反應混合物12小時。反應物接著用水(10 mL)淬滅，用EtOAc(3×50 mL)萃取。合併的有機萃取物接著用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且在減壓下濃縮為殘餘物，其藉由矽膠層析純化，獲得呈淺色油狀的**I-252**(0.71 g，27%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 288.1(M+1)。

【0673】

步驟3：***(R)*-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(2-羥乙基)吡咯啶-2-酮(I-253)**

在N_2下向*(R)*-2-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸甲酯**I-252**(0.71 g，2.47 mmol)於*t*-BuOH(10 mL)中的溶液中添加含硼氫化鈉(0.38 g，4.0當量)的MeOH(0.5 mL)。將反應混合物在80℃下攪拌2小時，接著在減壓下濃縮為殘餘物。將殘餘物用水(2 mL)稀釋，且用EtOAc(3×20 mL)萃取。合併的有機萃取物接著用水(20 mL)、鹽水

(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且在減壓下濃縮為殘餘物，其藉由矽膠層析純化，獲得呈淺色油狀的**I-253**(0.43 g，69%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 260.2(M+1)。

【0674】

步驟4：***(R)*-2-(2-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(I-254)**

在0℃-5℃下向*(R)*-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(2-羥乙基)吡咯啶-2-酮**I-253**(0.43 g，1.66 mmol)於THF(5 mL)中的溶液中添加鄰苯二甲醯亞胺(0.27 g，1.1當量)及PPh_3(0.76 g，1.5當量)。將反應混合物於N_2下攪拌0.5小時，且將DIAD(1.01 g，3.0當量)添加至溶液。使反應混合物升溫至環境溫度且攪拌12小時。將所得混合物用水(5 mL)淬滅且用DCM(3×20 mL)萃取。合併的有機萃取物用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且在減壓下濃縮為殘餘物，其藉由矽膠層析純化，獲得呈淺色油狀的**I-254**(0.48 g，75%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 389.2(M+1)。

【0675】

步驟5：***(R)*-1-(2-胺乙基)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啶-2-酮(I-255)**

在0℃-5℃下向*(R)*-2-(2-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮**I-254**(0.48 g，1.24 mmol)於MeOH(10 mL)中的溶液中添加NH_2NH_2(85%於H_2O中，0.06 g，1.2當量)。將反應混合物升溫至環境溫度且攪拌12小時，且接著過濾。減壓濃縮濾液，獲得呈淺色油狀的粗胺**I-255**(0.3 g)，其直接用於下一步驟。MS

(ESI, 陽離子) m/z: 259.2(M+1)。

【0676】

步驟6：***(R)*-2-((2-((2-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-256)**

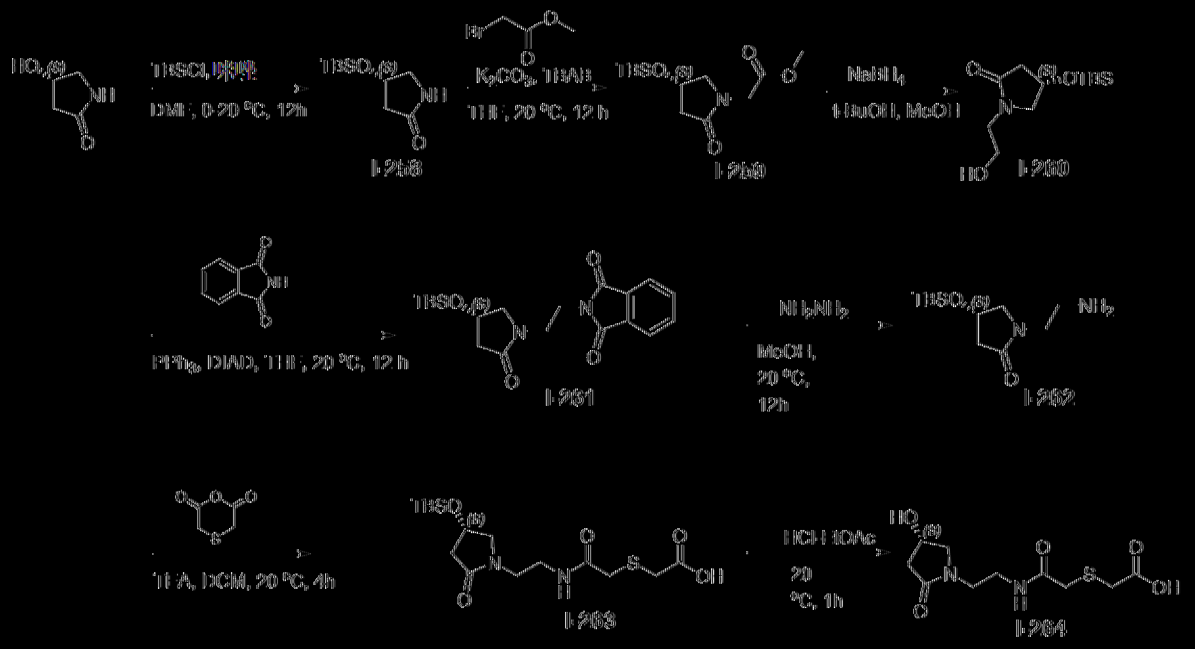
向*(R)*-1-(2-胺乙基)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啶-2-酮**I-255**(0.302 mg，1.17 mmol)於DCM(10 mL)中的溶液中添加硫代二乙酸酐(0.20 mg，1.52 mmol，1.3當量)。將反應混合物在20℃下攪拌2小時且接著在減壓下濃縮，獲得呈淺色油狀的粗產物(0.5 g)。粗產物**I-256**直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 391.2(M+1)。

【0677】

步驟6：***(R)*-2-((2-((2-(4-羥基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-257)**

在0℃-5℃下於N_2下向*(R)*-2-((2-((2-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(0.50 g，1.28 mmol)於DCM(5 mL)中的溶液中添加含HCl的EtOAc(2 M，1.5 mL)。攪拌反應混合物1小時。接著在減壓下濃縮反應混合物，獲得呈淺色油狀的粗產物。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/具有0.1% TFA的H_2O)，梯度：2%-8% MeCN)純化粗產物，得到33.3 mg(9%產率)呈淺色油狀的**I-257**。MS (ESI, 陽離子) m/z: 277.1 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) :7.46 (s, 1H), 4.49 - 4.45 (m, 1H), 4.01 (ddd, 1H), 3.80 (ddd, 1H), 3.70 (dt, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.35 - 3.28 (m, 1H), 3.20 (q, 2H), 3.08 (d, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.57 (s, 1H)。

I-264的合成包含如以下流程103中所描繪的7個步驟。



流程103

[0678]

步驟1：*(S)*-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啶-2-酮(I-258)

在0℃-5℃下向*(S)*-4-羥基吡咯啶-2-酮(cas：68108-18-9，5.0 g，49.5 mmol)於DMF(20 mL)中的溶液中添加第三丁基氯二甲基矽烷(8.9 g，1.2當量)及咪唑(8.4 g，2.5當量)。使反應混合物升溫至環境溫度且攪拌12小時。接著添加水(50 mL)且將反應混合物攪拌10分鐘。形成的白色沈澱經過濾且用水(15 mL)洗滌且接著高真空乾燥，以獲得I-258(9.8 g，92%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 216.1(M+1)。

[0679]

步驟2：*(S)*-2-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸甲酯(I-259)

在N_2下向*(S)*-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啶-2-酮I-258(4.9 g，22.79 mmol)於THF(40 mL)中的溶液中添加2-溴乙酸甲酯(5.2 g，1.5當量)、碳酸鉀(7.9 g，2.5當量)以及TBAB(1.47 g，0.2當量)。將反應混

合物在20℃下攪拌12小時，用水(10 mL)淬滅，且用EtOAc(3×50 mL)萃取。合併的有機萃取物用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且在減壓下濃縮為殘餘物，其藉由矽膠層析純化，獲得呈淺色油狀的**I-259**(1.1 g，29%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 288.1(M+1)。

【0680】

步驟3：***(S)*-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(2-羥乙基)吡咯啶-2-酮(I-260)**

在N_2下向*(S)*-2-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸甲酯**I-259**(1.1 g，3.8 mmol)於*t*-BuOH(15 mL)中的溶液中添加含硼氫化鈉(0.58 g，4.0當量)的MeOH(1 mL)。將反應混合物在80℃下攪拌2小時且接著在減壓下濃縮，以獲得殘餘物。將殘餘物用水(2 mL)稀釋且用EtOAc(3×50 mL)萃取。合併的有機萃取物用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且在減壓下濃縮為殘餘物，其藉由矽膠層析純化，獲得呈淺色油狀的**I-260**(0.82 g，83%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 260.2(M+1)。

【0681】

步驟4：***(S)*-2-(2-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(I-261)**

在0℃-5℃下向*(S)*-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(2-羥乙基)吡咯啶-2-酮**I-260**(0.82 g，3.17 mmol)於THF(10 mL)中的溶液中添加鄰苯二甲醯亞胺(0.51 g，1.1當量)及PPh_3(1.45 g，1.5當量)。將反應混合物於N_2下攪拌0.5小時且將DIAD(1.92 g，3.0當量)添加至溶液。使反應混合物升溫至環境溫度且攪拌12小時。反應物用水(5 mL)淬滅且用DCM(3×50

mL)萃取。合併的有機萃取物用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且在減壓下濃縮以獲得殘餘物，其藉由矽膠層析純化，獲得呈淺色油狀的**I-261**(1.15 g，94%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 389.2(M+1)。

【0682】

步驟5：***(S)*-1-(2-胺乙基)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啶-2-酮(I-262)**

在0℃-5℃下向*(S)*-2-(2-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮**I-261**(1.05 g，1.24 mmol)於MeOH(10 mL)中的溶液中添加NH_2NH_2(85%於H_2O中，0.12 g，1.2當量)。將反應混合物升溫至環境溫度，攪拌12小時，且接著過濾。減壓濃縮濾液，獲得呈淺色油狀的粗胺**I-262**(0.71 g)，其直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 259.2(M+1)。

【0683】

步驟6：***(S)*-2-((2-((2-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-263)**

向*(S)*-1-(2-胺乙基)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啶-2-酮(0.61 mg，2.36 mmol)於DCM(10 mL)中的溶液中添加硫代二乙酸酐(0.41 mg，1.3當量)及TEA(0.05 g，0.2當量)。將反應混合物在20℃下攪拌2小時且接著在減壓下濃縮，得到呈淺色油狀的粗產物**I-263**(0.89 g)。粗產物直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 391.2(M+1)。

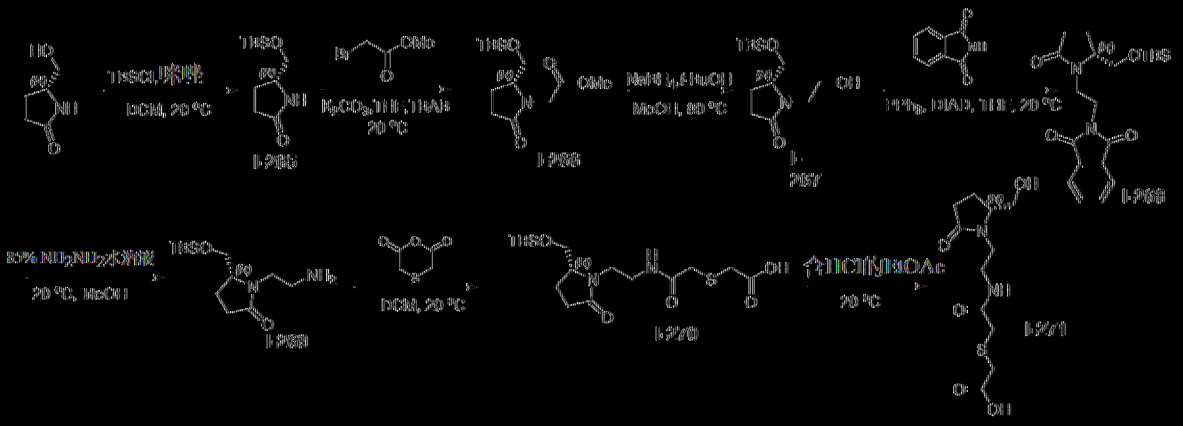
【0684】

步驟6：***(S)*-2-((2-((2-(4-羥基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基**

乙基)硫基)乙酸(I-264)

在0℃-5℃下於N_2下向(*S*)-2-((2-((2-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸I-263(0.89 g，大約2.97 mmol)於DCM(10 mL)中的溶液中添加含HCl的EtOAc(2 M，2.5 mL)。將反應混合物攪拌1小時且接著在減壓下濃縮，獲得呈淺色油狀的粗產物。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(0.1% TFA)，梯度：2%-8% MeCN)純化粗產物，得到90 mg(11%產率)呈淺色油狀的I-264。MS (ESI, 陽離子) m/z: 277.1 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.40 (s, 1H), 4.44 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.69 (dt, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 3.19 (q, 2H), 3.06 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.75 (ddd, 1H), 2.52 (d, 1H)。

化合物I-271的合成包含如以下流程104中所描繪的7個步驟。



流程104

[0685] 藉由^{1}H NMR及LC-MS確認所標化合物的化學結構，純度為>95%(HPLC 214 nm及254 nm)。

[0686]

(*R*)-2-((2-((2-(2-(羥甲基)-5-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-271)：

步驟1.***(R)*-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡咯啶-2-酮(I-265)**

【0687】 向*(R)*-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮(cas：66673-40-3，2 g，17.4 mmol)於DCM(15 mL)中的溶液中添加咪唑(2.36 g，2.0當量)及TBSCl(3.14 g，1.2當量)。將反應混合物攪拌7小時且接著用水(20 mL)淬滅。用EtOAc(3×20 mL)萃取水相。合併的有機萃取物用水、鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，且在減壓下濃縮以獲得殘餘物，其藉由矽膠層析純化，得到呈淡黃色油狀的矽烷基醚**I-265**(2.9 g，73%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 230(M+1)。

【0688】

步驟2.***(R)*-2-(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-5-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸甲酯(I-266)**

向*(R)*-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡咯啶-2-酮**I-265**(0.4 g，1.75 mmol)於THF(10 mL)中的溶液中添加2-溴乙酸甲酯(0.4 g，1.5當量)、K_2CO_3(0.605 g，2.5當量)以及TBAB(0.112 g，2.0當量)。接著將反應混合物在環境溫度下攪拌10小時且接著用水(20 mL)淬滅。用EtOAc(3×20 mL)萃取水相。合併的有機萃取物用水、鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，且在減壓下濃縮為殘餘物，其藉由矽膠層析純化，得到呈淡黃色油狀的酯**I-266**(100 mg，19%)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 302(M+1)。

【0689】

步驟3.***(R)*-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-1-(2-羥乙基)吡咯啶-2-酮(I-267)**

向*(R)*-2-(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-5-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸甲酯**I-266**(0.2 g，0.66 mmol)於*t*-BuOH(5 mL)及MeOH(0.2 mL)

中的溶液中一次性添加$NaBH_4$(0.1 g，4.0當量)。將反應混合物加熱至80℃後維持2小時且接著冷卻至環境溫度且用水(20 mL)淬滅。接著用EtOAc(3×20 mL)萃取水相。合併的有機萃取物用水、鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且在減壓下濃縮為殘餘物(220 mg)，其直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 274(M+1)。

【0690】

步驟4.***(R)*-2-(2-(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-5-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(I-268)**

在0℃-5℃下於N_2下向*(R)*-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-1-(2-羥乙基)吡咯啶-2-酮**I-267**(0.22 g，0.81 mmol)、鄰苯二甲醯亞胺(0.13 g，1.1當量)以及PPh_3(0.318 g，1.5當量)於無水THF(5 mL)中的溶液中添加DIAD(0.49 g，3.0當量)。將反應混合物升溫至環境溫度且攪拌7小時且接著在減壓下濃縮為殘餘物，其藉由製備型HPLC純化，獲得醯亞胺**I-268** (145 mg，28%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 403(M+1)。

【0691】

步驟5.***(R)*-1-(2-胺乙基)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡咯啶-2-酮(I-269)**

向*(R)*-2-(2-(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-5-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮**I-268**(0.345 g，0.858 mmol)於MeOH(10 mL)中的溶液中添加水合肼(85%於H_2O中，0.05 g，1.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌12小時且接著過濾。減壓濃縮濾液，得到粗產物**I-269**(307 mg)，其直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 273(M+1)。

【0692】

步驟6.***(R)*-2-((2-((2-(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-5-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-270)**

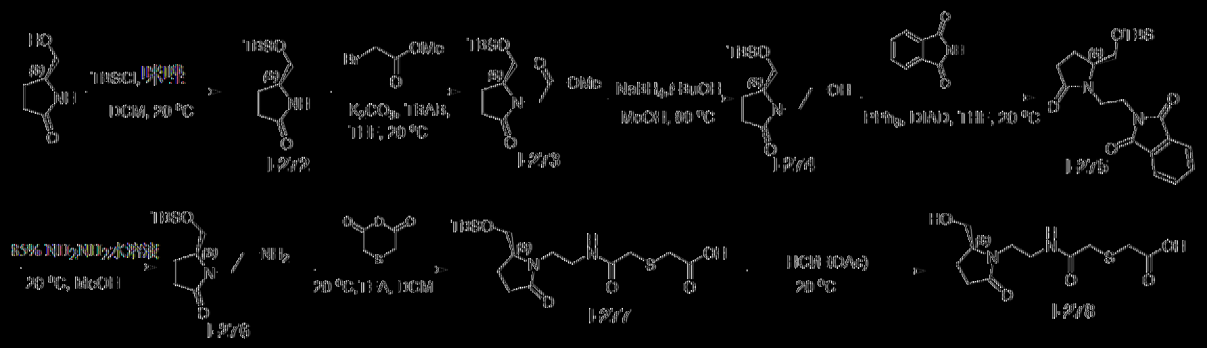
向*(R)*-1-(2-胺乙基)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡咯啶-2-酮**I-269**(0.307 g，大約1.13 mmol)於DCM(5 mL)中的溶液中添加硫代二乙酸酐(178 mg，1.2當量)及TEA(22.8 mg，0.2當量)。將反應混合物攪拌2小時且接著在真空中濃縮，得到呈淺色油狀的粗酸**I-270**(0.5 g)。粗產物直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 405 (M+1)。

【0693】

步驟7. ***(R)*-2-((2-((2-(2-(羥甲基)-5-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-271)**

向*(R)*-2-((2-((2-(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-5-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸**I-270**(0.5 g，大約1.23 mmol)的溶液中添加含HCl的EtOAc(2 M，5 mL)且將反應混合物攪拌2小時且接著在真空中濃縮，以獲得粗產物。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(0.1% TFA))純化粗產物，獲得**I-271**(0.1 g，28%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 291 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.64 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.66 (m, 4.0 Hz, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.28 - 3.09 (m, 4H), 3.02 m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.76 (m, 1H)。

化合物I-278的合成包含如以下流程105中所描繪的7個步驟。



流程105

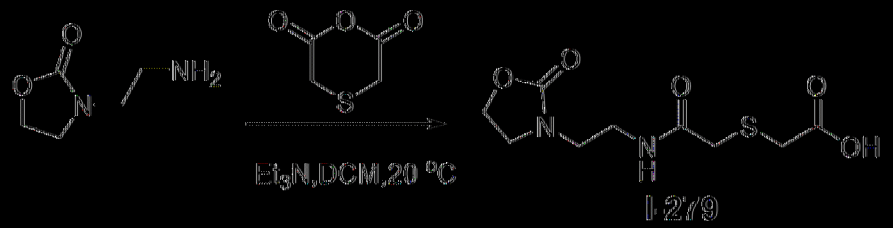
[0694] 藉由^{1}H NMR及LC-MS確認所標化合物的化學結構，純度為>95%(HPLC 214 nm及254 nm)。

[0695]

(S)-2-((2-((2-(2-(羥甲基)-5-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-278)：

I-278的合成途徑與I-271的合成途徑類似，開始於*(S)*-5-(羥甲基)吡咯啶-2-酮(cas：17342-08-4)。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/具有0.1% TFA的H_2O)分離*(S)*-2-((2-((2-(2-(羥甲基)-5-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸I-278(淺色油，120 mg，15%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 291 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.59 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 2H), 3.40 (m, 3H), 3.28 - 3.10 (m, 4H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H)。

I-279的合成描繪於流程106中：



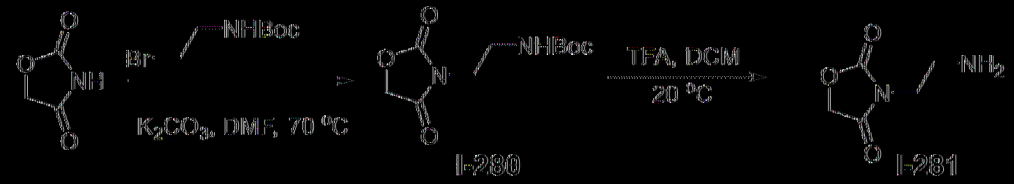
流程106

[0696]

2-((2-側氧基-2-((2-(2-側氧基噁唑烷-3-基)乙基)胺基)乙基)硫基)乙酸(L-279)

向3-(2-胺乙基)噁唑烷-2-酮(cas：141778-93-0，300 mg，1.8 mmol)於DCM(20 mL)中的溶液中添加硫代二乙酸酐(360 mg，1.5當量)及TEA(90 mg，0.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時且接著在真空中濃縮。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(0.1% TFA)，梯度：1%-3% MeCN)純化獲得的殘餘物，獲得87 mg(27%產率)呈白色固體狀的L-279。MS (ESI, 陽離子) m/z: 263.1 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.58 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 2H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.26 - 3.17 (m, 6H)。

化合物L-282的合成包含如以下流程107中所描繪的3個步驟。



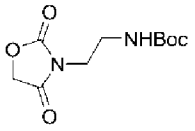
流程107

[0697] 藉由^{1}H NMR及LC-MS確認目標化合物的化學結構，純度為>95%(HPLC 214 nm及254 nm)。

[0698]

2-((2-((2-(2,4-二側氧基噁唑烷-3-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(L-282)：

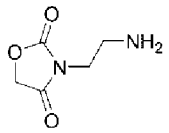
步驟1：**(2-(2,4-二側氧基噁唑啶-3-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(I-280)**



向噁唑啶-2,4-二酮(cas：2346-26-1，0.1 g，0.99 mmol)於DMF(5 mL)中的溶液中添加(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁酯(cas：39684-80-5，0.265 g，1.2當量)及K_2CO_3(0.274 g，2.0當量)。將反應混合物加熱至70℃後維持2小時。接著將反應混合物冷卻至環境溫度，且用水(20 mL)淬滅。用EtOAc(3×20 mL)萃取水相。合併的有機萃取物用水、鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且在減壓下濃縮以獲得殘餘物，其藉由製備型TLC(石油:EtOAc =1:1)純化，得到呈淡黃色油狀的胺基甲酸酯**I-280**(0.1 g，41%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 267(M+Na)。

【0699】

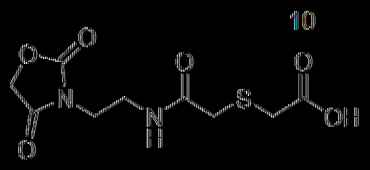
步驟2：**3-(2-胺乙基)噁唑啶-2,4-二酮(I-281)**



向預先冷卻至0℃-5℃的(2-(2,4-二側氧基噁唑啶-3-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯**I-280**(0.1 g，0.41 mmol)於DCM(2 ml)中的溶液中添加TFA/DCM溶液(1:1 v/v，2 mL)。接著將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時。當LC-MS顯示反應完成時，在減壓下濃縮反應溶液，得到粗產物**I-281**(淺色油，176 mg)。粗產物直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 145(M+1)。

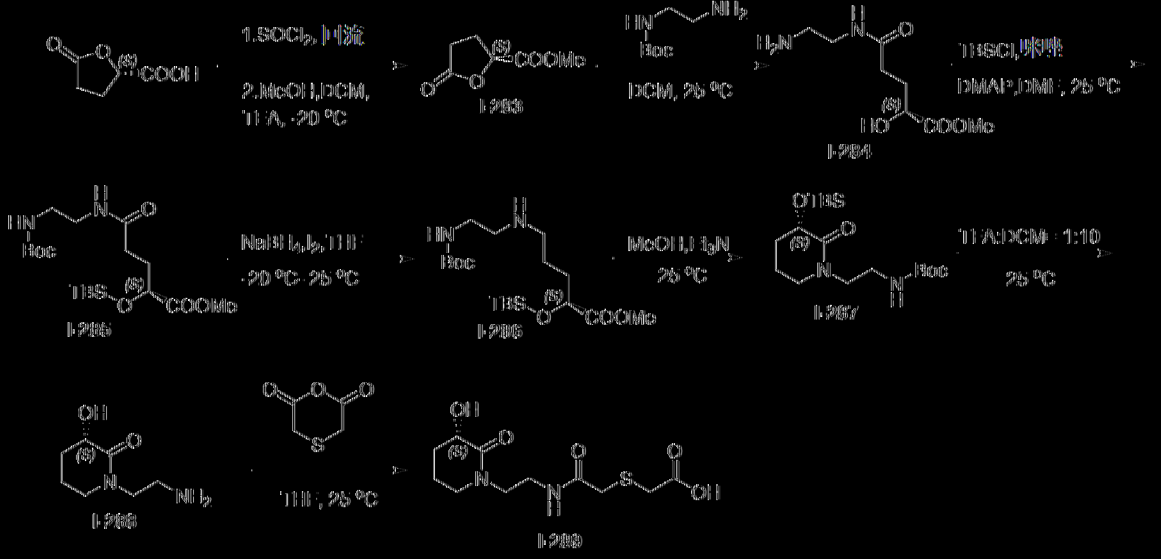
【0700】

步驟3：**2-((2-((2-(2,4-二側氧基噁唑啶-3-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-282)**



向3-(2-胺乙基)噁唑啶-2,4-二酮I-281(0.17 g，1.17 mmol)及硫代二乙酸酐(0.087 g，按胺基甲酸酯I-280計的1.6當量)於DCM(5 mL)中的溶液中添加TEA(80 mg，0.792 mmol)。在4小時之後，濃縮反應混合物，得到粗產物。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/具有0.1% TFA的H_2O)純化粗產物，獲得呈淺色油狀的I-282(50 mg，2%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 277.1 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.21 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.16 (s, 2H)。

化合物I-289的合成包含如以下流程108中所描繪的7個步驟。



流程108

[0701] 藉由^{1}H NMR及LC-MS確認目標化合物的化學結構，純度為>95%(HPLC 214 nm及254 nm)。

[0702]

步驟1：*(S)*-5-側氧基四氫呋喃-2-甲酸甲酯(I-283)

向*(S)*-5-側氧基四氫呋喃-2-甲酸(cas：21461-84-7，7 g，53.8

mmol)的溶液中添加$SOCl_2$(17.95 g，2.8當量，11 mL)且將反應混合物在80℃下於N_2下回流4小時。接著使反應混合物冷卻至環境溫度且攪拌12小時。在減壓下移除過量$SOCl_2$。殘餘物用DCM(70 mL)稀釋；在-20℃下添加MeOH(2.1 mL，53.8 mmol)及TEA(6.56 g，64.5 mmoL)的溶液。將反應混合物升溫至環境溫度且攪拌12小時。反應物隨後用H_2O(40 mL)淬滅且用EtOAc(20 mL×3)萃取。合併的有機萃取物經$MgSO_4$乾燥且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由矽膠層析(石油醚:EtOAc=1:1)純化粗產物，獲得呈淺色油狀的**I-283**(4.5 g，58%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 236(M+1)。

【0703】

步驟2：***(S)*-5-((2-胺乙基)胺基)-2-羥基-5-側氧基戊酸甲酯(I-284)**

向*(S)*-5-側氧基四氫呋喃-2-甲酸甲酯**I-283**(3 g，20.83 mmol)於DCM(20 mL)中的溶液中添加(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯(cas：57260-73-8，230 mg)。接著將反應混合物在環境溫度下攪拌48小時。當LC-MS顯示反應完成時，減壓濃縮反應混合物，得到粗產物**I-284**。粗產物(3.5 g，83%產率)直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 205(M+1)。

【0704】

步驟3：***(S)*-5-((2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-側氧基戊酸甲酯(I-285)**

向*(S)*-5-((2-胺乙基)胺基)-2-羥基-5-側氧基戊酸甲酯**I-284**(3.5 g，13.98 mmol)於無水DMF(30 mL)中的溶液中添加咪唑(2.38 g，2.5當量)及TBSCl(3.79 g，1.8當量)。在環境溫度下攪拌反應混合物3小時。將反應物用H_2O(20 mL)淬滅且用EtOAc(20 mL×3)萃取。合併的有機萃取物經

濃縮以獲得粗產物。藉由矽膠層析(石油醚:EtOAc=1:3)純化粗產物，得到呈淺色油狀的**I-285**(3.6 g，49%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 419(M+1)。

【0705】

步驟4：***(S)*-8-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)辛酸甲酯(I-286)**

在-20℃下於N_2下將*(S)*-5-((2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-側氧基戊酸甲酯**I-285**(2 g，5.48 mmol)及$NaBH_4$(0.373 g，1.8當量)於THF(無水，26 mL)中的溶液添加至碘(1.25 g，0.9當量)於THF(無水，10 mL)中的溶液中。將反應混合物在8小時內逐漸升溫至環境溫度。當LC-MS顯示反應完成時，將反應物用H_2O(20 mL)淬滅且用EtOAc(30 mL×3)萃取。合併的有機萃取物經$MgSO_4$乾燥且濃縮，得到粗產物。粗產物**I-286**(1.8 g，93%產率)直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 404(M+1)。

【0706】

步驟5：***(S)*-(2-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-側氧基哌啶-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(I-287)**

向*(S)*-8-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)辛酸甲酯**I-286**(3.6 g，8.9 mmol)於DCM(30 mL)中的溶液中添加TEA(0.27 g，0.3 mmol)。將反應混合物攪拌48小時且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由矽膠層析(石油醚:EtOAc=3:1)純化粗產物，得到呈淺色油狀的內醯胺**I-287**(1.2 g，36%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 373(M+1), 395(M+Na)。

【0707】

步驟6：***(S)*-1-(2-胺乙基)-3-羥基哌啶-2-酮(I-288)**

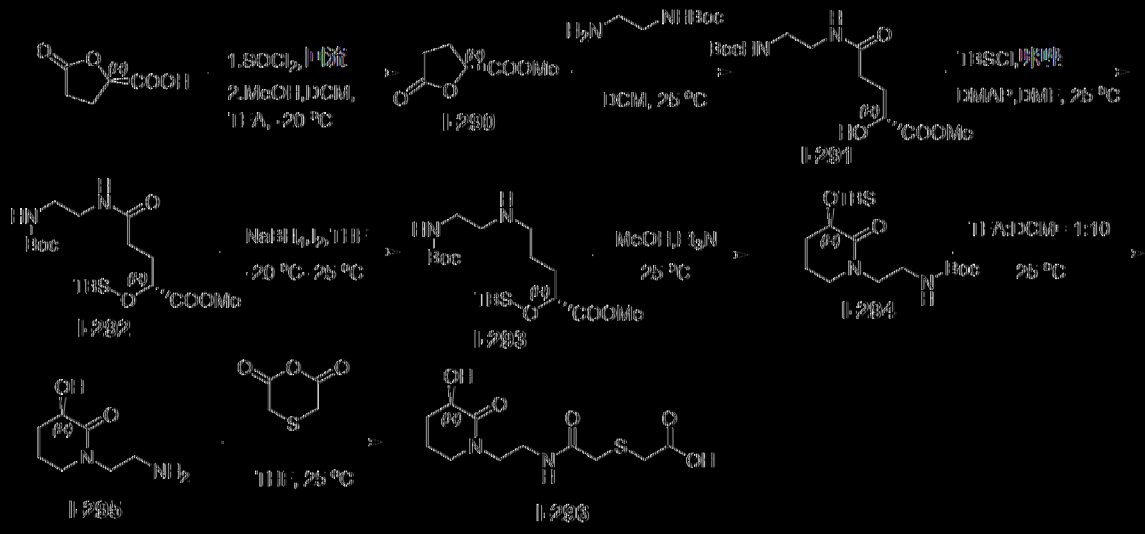
在0℃下將*(S)*-(2-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-側氧基哌啶-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯**I-287**(1.2 g，3.22 mmol)的溶液添加至TFA/DCM溶液(1 mL/3 mL)中。將反應混合物攪拌2小時且在減壓下濃縮，獲得粗產物。粗產物**I-288**(0.8 g，淺色油)直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 159(M+1)。

【0708】

步驟7：***(S)*-2-((2-((2-(3-羥基-2-側氧基哌啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-289)**

向*(S)*-1-(2-胺乙基)-3-羥基哌啶-2-酮**I-288**(0.89 g，5.6 mmol)及硫代二乙酸酐(1.11 g，大約1.5當量)於10 mL DCM中的溶液中添加TEA(0.114 g，0.2當量)。將反應混合物攪拌2小時且在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(0.1% TFA)，梯度：5%-15% MeCN)純化粗產物，得到呈淺色油狀的**I-289**(50 mg，3%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 291.1(M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.63 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 3.24 - 3.19 (m, 3H), 3.18 (s, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 1H)。

I-296的合成包含如以下流程109中所描繪的7個步驟。



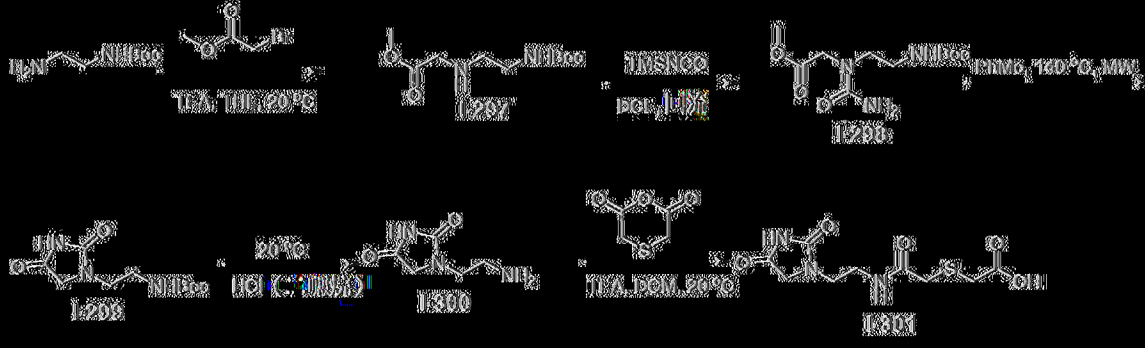
流程109

[0709]

(R)-2-((2-((2-(3-溴基-2-側氧基吡啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-296)

I-296的合成途徑與I-288的合成途徑類似且開始於*(R)*-5-側氧基四氫呋喃-2-甲酸(cas：53558-93-3)。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(0.1% TFA)，梯度：5%-15% MeCN)分離I-296(淺色油，39 mg，3%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 291.1 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.59 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.28 (m, 3H), 3.21 (m, 3H), 3.18 (s, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.58 (m, 1H)。

I-301的合成包含如以下流程110中所描繪的5個步驟。



流程110

【0710】

步驟1：**(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)甘胺酸甲酯(I-297)**

將(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯(cas：57260-73-8，3.2 g，20 mmol)、2-溴乙酸甲酯(cas：96-32-2，3.0 g，1當量)以及TEA(4 mL，2.9當量)於100 mL THF中的溶液在環境溫度下攪拌4小時。在反應完成後，過濾反應混合物且濃縮濾液，且粗產物**I-297**(5.3 g)直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 255.2 (M+23)。

【0711】

步驟2：**N-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)-N-胺甲醯甘胺酸甲酯(I-298)**

將(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)甘胺酸甲酯**I-297**及異氰酸三甲基矽烷酯(cas：1118-02-1，4.5 mL，1.7當量)於DCE(50 mL)中的溶液加熱至90℃後維持48小時。此時的LC-MS指示反應未完成。反應混合物經濃縮，且藉由矽膠層析純化，獲得呈淺色油狀的**I-298**(4.2 g，76%，經2步)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 298.2 (M+23)。

【0712】

步驟3：**(2-(2,4-二側氧基咪唑啶-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(I-299)**

將含N-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)-N-胺甲醯甘胺酸甲酯**I-298**(4.2 g，15 mmol)的甲苯(20 mL)在微波照射下加熱至140℃後維持30分鐘。接著濃縮反應混合物且藉由矽膠層析純化，獲得呈淺色油狀的**I-299**(1.5 g，41%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 266.2 (M+23)。

【0713】

步驟4：**1-(2-胺乙基)咪唑啶-2,4-二酮(I-300)**

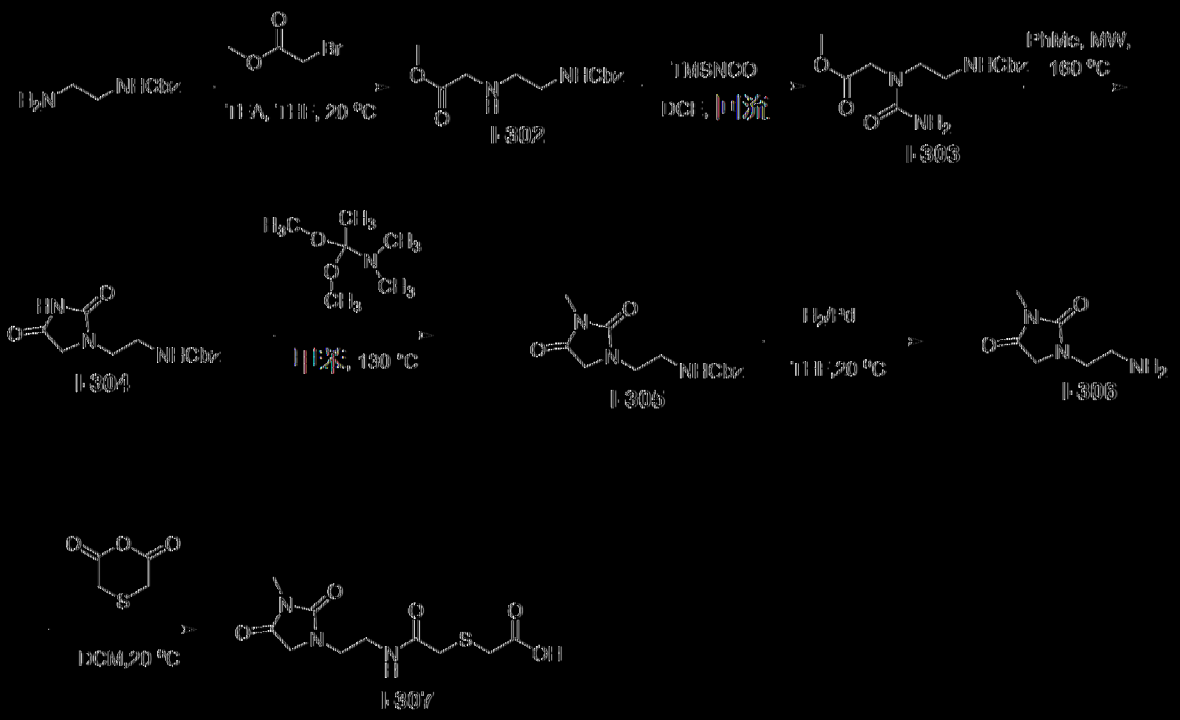
將(2-(2,4-二側氧基咪唑啶-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯**I-299**(1.2 g，4.9 mmol)於HCl(4 M於二噁烷中)(18 mL)中的溶液在環境溫度下攪拌2小時。在反應完成時，濃縮反應混合物且粗胺**I-300**直接用於下一步驟中。MS (ESI, 陽離子) m/z: 144.2 (M+1)。

【0714】

步驟5：**2-((2-((2-(2,4-二側氧基咪唑啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-301)**

將1-(2-胺乙基)咪唑啶-2,4-二酮**I-300**(粗物質，大約4.9 mmol)及硫代二乙酸酐(1.2 g，1.8當量)於30 mL DCM中的溶液攪拌15 min。在反應完成後，在真空中濃縮反應混合物，得到呈淺色油狀的粗產物。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/具有0.1% TFA的H_2O)，梯度：1%-3% MeCN)純化一半的粗產物，得到130 mg呈白色固體狀的**I-301**(19%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 276.2 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.61 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.15 (t, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 3.25 - 3.20 (m, 2H), 3.18 (s, 2H)。

I-307的合成包含如以下流程111中所描繪的6個步驟。



流程111

[0715]

2-((2-((2-(3-甲基-2,4-二側氧基咪唑啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-307)：

步驟1-3與用於製備羧酸I-301的步驟類似。

[0716]

步驟4：(2-(3-甲基-2,4-二側氧基咪唑啶-1-基)乙基)胺基甲酸苯甲酯(I-305)

在25℃下向(2-(2,4-二側氧基咪唑啶-1-基)乙基)胺基甲酸苯甲酯I-304(600 mg，2.17 mmol)於甲苯(20 mL)中的溶液中一次性添加*N,N*-二甲基乙醯胺二甲基縮醛(cas：18871-66-4，1.3 mL，4.0當量)。將所得混合物加熱至130℃後維持2小時。冷卻至環境溫度後，真空濃縮反應混合物。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到500 mg(79%產率)呈淡黃色油狀的胺基甲酸酯I-305。MS (ESI, 陽離子) m/z: 292.1 (M+1)。

[0717]

步驟5：1-(((苯甲氧基)羰基)胺基)環丙烷-1-甲酸第三丁酯(I-306)

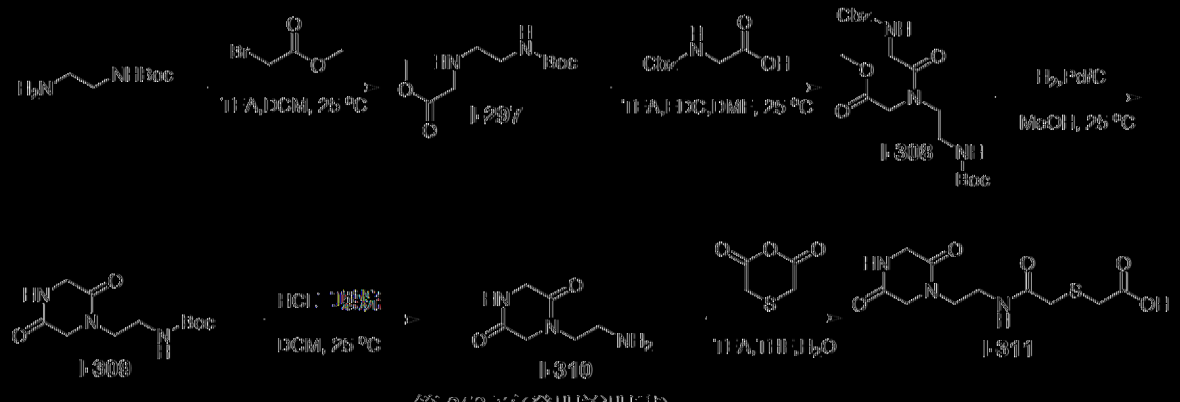
向(2-(3-甲基-2,4-二側氧基咪唑啶-1-基)乙基)胺基甲酸苯甲酯I-305(500 mg，1.72 mmol)於20 mL THF中的溶液中添加50 mg 10% Pd/C。將反應物在25℃下於H_2下攪拌10小時。在反應完成後，過濾反應混合物且在真空中濃縮濾液。殘餘物不經純化即直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 158.1 (M+1)。

[0718]

步驟6：2-((2-((2-(3-甲基-2,4-二側氧基咪唑啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-307)

向1-(((苯甲氧基)羰基)胺基)環丙烷-1-甲酸第三丁酯I-306(500 mg，3.18 mmol)於DCM(20 mL)中的溶液中添加硫代二乙酸酐(630 mg，1.5當量)。接著將反應混合物在25℃下攪拌1小時。在反應完成後，在真空中移除溶劑，且藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/具有0.1% TEA的H_2O)，梯度：1%-3% MeCN)純化粗產物，得到250 mg(27%產率)呈淺色油狀的I-307。MS (ESI, 陽離子) m/z: 290.1 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.15 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.34 (d, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.83 (s, 3H)。

I-311的合成包含如以下流程112中所描繪的5個步驟。



流程112

【0719】

2-((2-((2-(2,5-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-311)：

步驟2：**N-(((苯甲氧基)羰基)甘胺醯基)-N-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)甘胺酸甲酯(I-308)**

向苯甲氧羰基甘胺酸(3.1 g，15 mmol，cas：1138-80-3)於DMF(30 mL)及(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)甘胺酸甲酯**I-297**(1.8 g，7.8 mmol)中的溶液中添加TEA(2.4 g，24 mmol)、EDC(4.6 g，24 mmol)，且接著將反應混合物在25℃下攪拌15小時。反應混合物接著用EtOAc(100 mL)稀釋且依次用5% $NaHCO_3$水溶液(100 mL×3)、5%檸檬酸水溶液(100 mL×3)以及鹽水(100 mL×3)洗滌。EtOAc萃取物經無水硫酸鎂乾燥且藉由矽膠管柱層析(3% MeOH/DCM)純化，得到2.1 g呈淺色油狀的**I-308**。產率：64%。MS (ESI, 陽離子) m/z: 446.1 (M+23)。

【0720】

步驟3：**(2-(2,5-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(I-309)**

向*N*-(((苯甲氧基)羰基)甘胺醯基)-*N*-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)甘胺酸甲酯**I-308**(2.1 g，5 mmol)於30 mL MeOH中的溶液中添加500 mg 10%Pd/C。將反應混合物在環境溫度下於H_2(1 atm)下攪拌10小時。在反應完成後，過濾Pd/C且在真空中濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析(3% MeOH/DCM)純化，得到800 mg呈淺色油狀的**I-309**。產率：64%。MS (ESI, 陽離子) m/z: 280.1 (M+23)。

【0721】

步驟4：**(2-(3-甲基-2,4-二側氧基咪唑啶-1-基)乙基)胺基甲酸苯甲酯(I-310)**

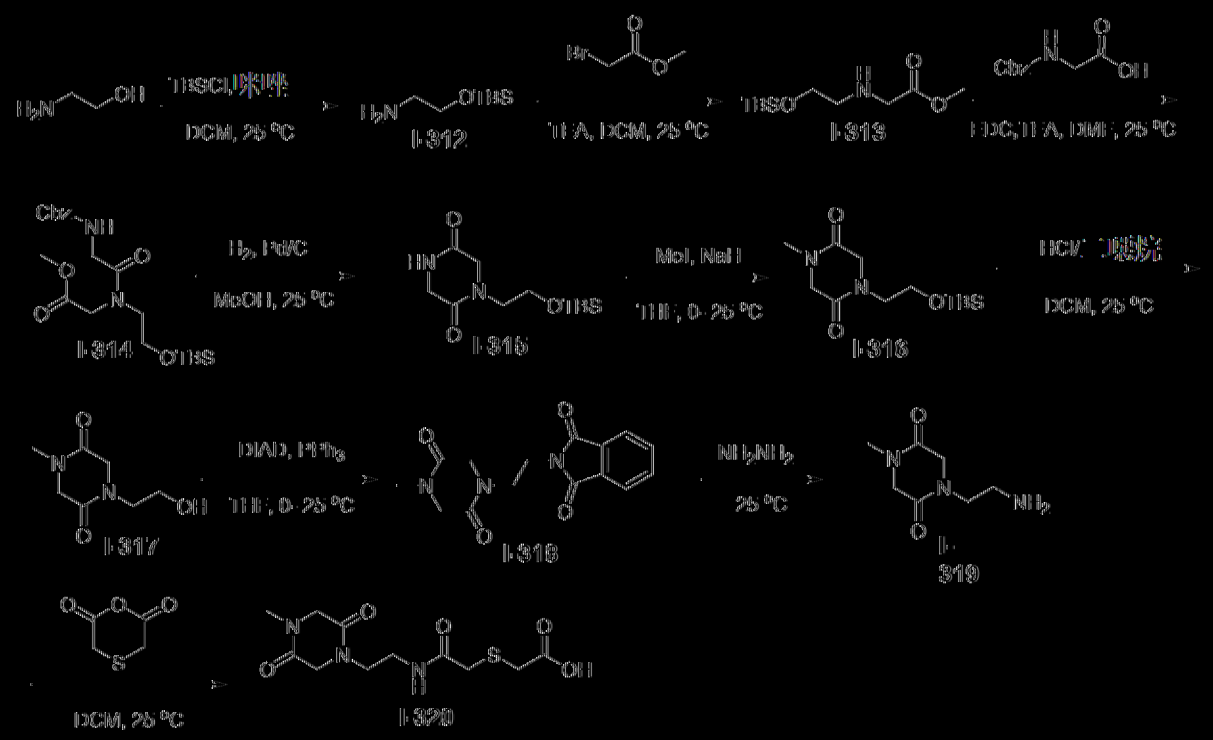
向(2-(2,5-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯**I-309**(400 mg，1.6 mmol)於15 mL DCM中的溶液中添加15 mL的4 M含HCl的二噁烷。將反應混合物在25℃下攪拌1小時。在反應完成後，在減壓下濃縮混合物，得到360 mg呈白色固體狀的粗胺**I-310**，其用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 158.1 (M+1)。

【0722】

步驟5：**2-((2-((2-(2,5-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-311)**

向(2-(3-甲基-2,4-二側氧基咪唑啶-1-基)乙基)胺基甲酸苯甲酯(300 mg，1.91 mmol)於THF/H_2O(10 mL/1mL)中的溶液中添加TEA(200 mg，2 mmol)及硫代二乙酸酐(504 mg，3.82 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌1小時。在反應完成後，在減壓下移除溶劑且藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(具有0.1%甲酸)，梯度：2%-8% MeCN)純化所得殘餘物，得到65 mg呈淺色油狀的羧酸**I-311**。產率：12%。MS (ESI, 陽離子) m/z: 290.1 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.12 (dd, J = 12.1, 6.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 4H), 3.23 (dd, J = 11.8, 5.9 Hz, 1H)。

I-320的合成包含如以下流程113中所描繪的9個步驟。



流程113

[0723]

2-((2-((2-(4-甲基-2,5-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-320)：

步驟1：2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙-1-胺(I-312)

向2-胺基乙-1-醇(1.2 g，20 mmol)、DMAP(220 mg，1.8 mmol)以及咪唑(2.7 g，40 mmol)於30 ml DCM中的溶液中添加TBSCl(3.1 g，21 mmol)。將所得混合物攪拌在環境溫度下16小時。在反應完成後，添加50 mL水至反應混合物，其接著用DCM(30 mL×3)萃取。合併的有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，接著真空濃縮，得到3.1 g呈淺色油狀的I-312。產率：89%。MS (ESI, 陽離子) m/z: 176.1 (M+1)。

[0724]

步驟2：(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)甘胺酸甲酯(I-313)

向2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙-1-胺I-312(1.75 g，10 mmol)

於30 mL DCM中的溶液中添加2-溴乙酸甲酯(1.6 g，1.1當量，cas編號：96-32-2)及TEA(2.0 g，2.0當量)。將反應混合物在環境溫度下於N_2下攪拌10小時。在反應完成後，在真空中移除溶劑且藉由管柱層析(5-10% MeOH/DCM)純化混合物，得到2 g呈黃色油狀的**I-313**。產率：62%。MS (ESI, 陽離子) m/z: 248.1 (M+1)。

【0725】

步驟3：***N*-(((苯甲氧基)羰基)甘胺醯基)-N-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)甘胺酸甲酯(I-314)**

向苯甲氧羰基甘胺酸(3.1 g，15 mmol，cas編號：1138-80-3)及胺**I-313**(1.8 g，7.28 mmol)於30 mL DMF中的溶液中添加TEA(2.4 g，24 mmol)且在0℃下攪拌反應混合物。向此反應混合物中添加EDC(3.5 g，18 mmol)且在0℃下繼續攪拌2小時，其後將反應混合物升溫至環境溫度且攪拌15小時。將反應混合物用EtOAc(100 mL)稀釋且依次用5%碳酸氫鈉水溶液(100 mL×3)、5%檸檬酸水溶液(100 mL×3)、飽和氯化鈉水溶液(100 mL×3)洗滌。EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥且藉由矽膠管柱層析(3.8% MeOH/DCM)純化，得到3 g呈黃色油狀的醯胺**I-314**。產率：43%。MS (ESI, 陽離子) m/z: 461.1 (M+23)。

【0726】

步驟4：**1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)哌嗪-2,5-二酮(I-315)**

向*N*-(((苯甲氧基)羰基)甘胺醯基)-*N*-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)甘胺酸甲酯**I-314**(2.1 g，4.8 mmol)於30 mL MeOH中的溶液中添加500 mg 10% Pd/C。將反應混合物在環境溫度下於H_2(1 atm)下攪拌10小時。在反應完成後，過濾Pd/C且在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析

(3% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到720 mg呈淺色油狀的二酮哌嗪**I-315**。產率：55%。MS (ESI, 陽離子) m/z: 273.1 (M+1)。

【0727】

步驟5：**1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-4-甲基哌嗪-2,5-二酮(I-316)**

在0℃下向1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)哌嗪-2,5-二酮**I-315**(720 mg，2.64 mmol)及NaH(500 mg，8.3當量，於礦物油中的60%分散液)於20 mL THF中的溶液中添加MeI(1.1 g，3.0當量)。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時。在反應完成後，在真空中移除溶劑，且藉由管柱層析(DCM)純化獲得的殘餘物，得到680 mg呈黃色油狀的二酮哌嗪**I-316**，產率：90%。MS (ESI, 陽離子) m/z: 287.1 (M+1)。

【0728】

步驟6：**1-(2-羥乙基)-4-甲基哌嗪-2,5-二酮(I-317)**

在N_2下向冰水浴中冷卻的1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-4-甲基哌嗪-2,5-二酮**I-316**(800 mg，2.8 mmol)於DCM(8 mL)中的溶液中添加含HCl的二噁烷(30% v/v，8 mL)。將反應混合物攪拌0.5小時。在反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到608 mg呈淺色油狀的**I-317**，其直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 173.1(M+1)。

【0729】

步驟7：**2-(2-(4-甲基-2,5-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(I-318)**

向1-(2-羥乙基)-4-甲基哌嗪-2,5-二酮**I-317**(600 mg，3.8 mmol)於THF(20 mL)中的溶液中添加鄰苯二甲醯亞胺(cas：85-41-6，592 mg，

1.05當量)及PPh_3(1.5 g，1.5當量)。將反應混合物在N_2下在冰水浴中攪拌0.5 h。將DIAD(2.3 g，3.0當量)逐滴添加至溶液中。使反應混合物升溫至環境溫度且攪拌6小時。在反應完成後，將反應混合物用水(5 mL)淬滅且用DCM(3×20 mL)萃取。合併的有機萃取物用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，且經Na_2SO_4乾燥，接著濃縮且藉由管柱層析(50%-100% EtOAc)純化獲得的殘餘物，得到480 mg呈黃色固體狀的**I-318**，產率：42%。MS (ESI, 陽離子) m/z: 302.1 (M+1)。

【0730】

步驟8：**1-(2-胺乙基)-4-甲基哌嗪-2,5-二酮(I-319)**

向冰水浴中冷卻的2-(2-(4-甲基-2,5-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮**I-318**(300 mg，1 mmol)於MeOH(5 mL)中的溶液中添加NH_2NH_2(85%於H_2O中，300 mg，5.5當量)。使反應混合物升溫至環境溫度且攪拌12小時。在反應完成後，過濾漿料且濃縮濾液，獲得粗胺**I-319**，其直接用於下一步驟(淺色油，280 mg)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 172.1(M+1)。

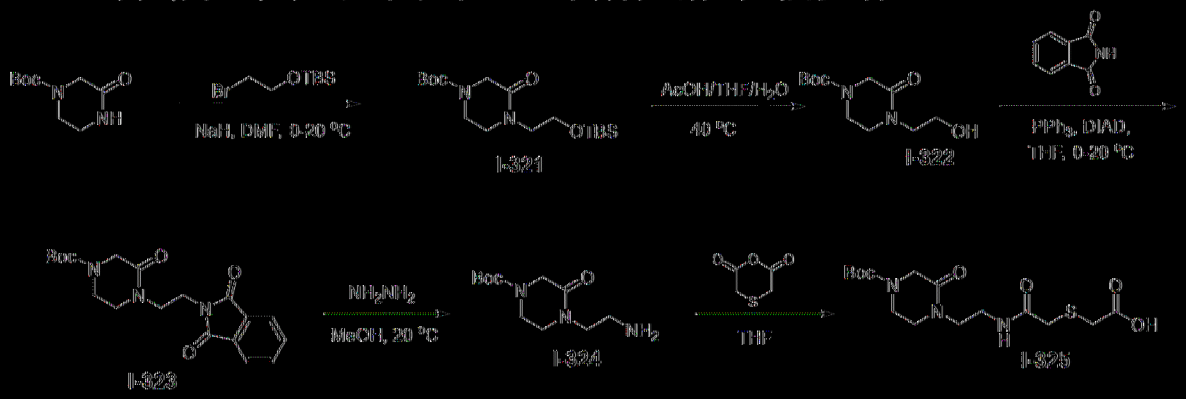
【0731】

步驟9：**2-((2-((2-(4-甲基-2,5-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-320)**

將1-(2-胺乙基)-4-甲基哌嗪-2,5-二酮**I-319**(280 mg，1.27 mmol)及硫代二乙酸酐(300 mg，1.8當量)於5 mL DCM中的溶液攪拌2小時，且接著在真空中濃縮，得到呈淺色油狀的粗產物。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(0.1%甲酸)，梯度：5%-15% MeCN)純化粗產物，得到50 mg呈白色固體狀的羧酸**I-320**，產率：13%。^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ

7.34 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.64 (dd, 2H), 3.55 (dd, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.00 (s, 3H)。

I-325的合成包含如以下流程114中所描繪的5個步驟。



流程114

|(0732)|

步驟1：4-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-3-側氧基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(I-321)

在N_2下向冰水浴中預先冷卻的3-側氧基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(cas：76003-29-7，2 g，10 mmol)於DMF(20 mL)中的溶液中逐份添加NaH(800 mg，2.0當量)。攪拌混合物0.5小時。在0℃下向溶液中添加(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(cas：86864-60-0，5.3 mL，2.5當量)。在25℃下攪拌反應混合物12小時。反應混合物隨後用水(50 mL)稀釋且用EtOAc(3×80 mL)萃取。合併的有機萃取物接著用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，且經Na_2SO_4乾燥，接著在減壓下濃縮為殘餘物。藉由矽膠層析純化殘餘物，獲得呈淺色油狀的酮哌嗪I-321(1.8 g，50%產率，淺色油)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 381 (M+23)。

|(0733)|

步驟2：4-(2-羥乙基)-3-側氧基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(I-322)

將4-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-3-側氧基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**I-321**(1.8 g，5 mmol)於AcOH/THF/H_2O(40 mL/13 mL/13 mL)中的溶液在40℃下攪拌2小時。在反應完成後，減壓移除溶劑。藉由矽膠層析純化粗產物，得到醇**I-322**(0.95 g，78%，淺色油)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 267 (M+23)。

【0734】

步驟3：**4-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)-3-側氧基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(I-323)**

在0℃下於N_2下向4-(2-羥乙基)-3-側氧基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**I-322**(0.82 g，3.4 mmol)於THF(8 mL)中的溶液中依序添加鄰苯二甲醯亞胺(cas：85-41-6，0.75 g，1.5當量)、PPh_3(1.6 g，1.8當量)。接著逐滴添加DIAD(1.4 mL，2.0當量)。接著在25℃下攪拌混合物1.5小時。在LC-MS顯示反應完成之後，過濾混合物溶液。減壓濃縮濾液以獲得粗產物。藉由矽膠層析純化粗產物，得到呈白色固體狀的鄰苯二甲醯亞胺**I-323**(純度：40%，2.8 g，88%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 396(M+23)。

【0735】

步驟4：**4-(2-胺乙基)-3-側氧基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(I-324)**

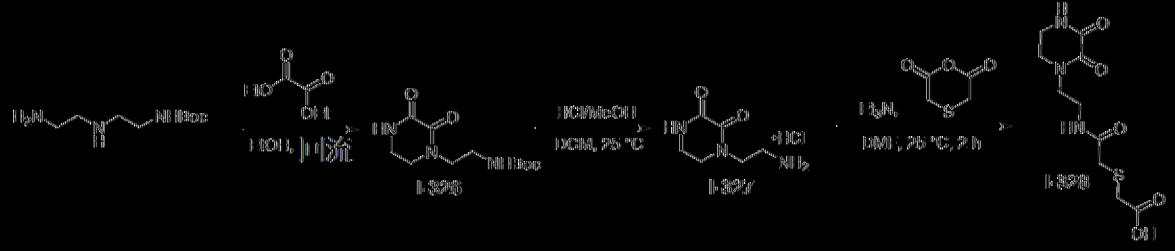
向冰水浴中預先冷卻的4-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)-3-側氧基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**I-323**(0.58 g，大約0.77 mmol)於MeOH(8 mL)中的溶液中添加NH_2NH_2(85%於H_2O中，0.1 mL，2當量)。使反應混合物升溫至環境溫度且接著攪拌18小時。在反應完成後，過濾漿料且濃縮濾液，獲得淺色油。粗產物**I-324**直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 266(M+23)。

[0736]

步驟5：2-((2-((2-(4-(第三丁氧基羰基)-2-側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-325)

將4-(2-胺乙基)-3-側氧基哌嗪-1-甲酸第三丁酯I-324(粗產物，大約0.77 mmol)及1,4-硫代二乙酸酐(100 mg，1.0當量)於THF(5 mL)中的溶液攪拌5 min，在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(0.1%甲酸)，梯度：20%-30% MeCN)純化粗產物，獲得呈白色固體狀的羧酸I-325(54 mg，19%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 398.2 (M+23)。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 4.14 (s, 2H), 3.67 (dd, 4H), 3.59 – 3.50 (m, 2H), 3.44 (d, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 1.47 (s, 9H)。

化合物I-328的合成包含如以下流程115中所描繪的3個步驟。



流程115

[0737] 藉由^{1}H NMR及LC-MS確認I-標化合物的化學結構，純度為>95%(HPLC 214 nm及254 nm)。

[0738]

2-((2-((2-(2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-328)：

步驟1.(2-(2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(I-326)

向(2-((2-胺乙基)胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(cas：193206-49-4，1 g，5 mmol)於EtOH(50 mL)中的溶液中添加乙二酸二乙酯(cas：95-92-

1，0.73 g，1.0當量)。將反應混合物加熱至回流後維持18小時，接著在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化獲得的殘餘物，得到呈無色泡沫狀的胺基甲酸酯**I-326**。(330 mg，26%產率)。(ESI, 陽離子) m/z: 280(M+23)。

【0739】

步驟2.**1-(2-胺乙基)哌嗪-2,3-二酮鹽酸鹽(I-327)**

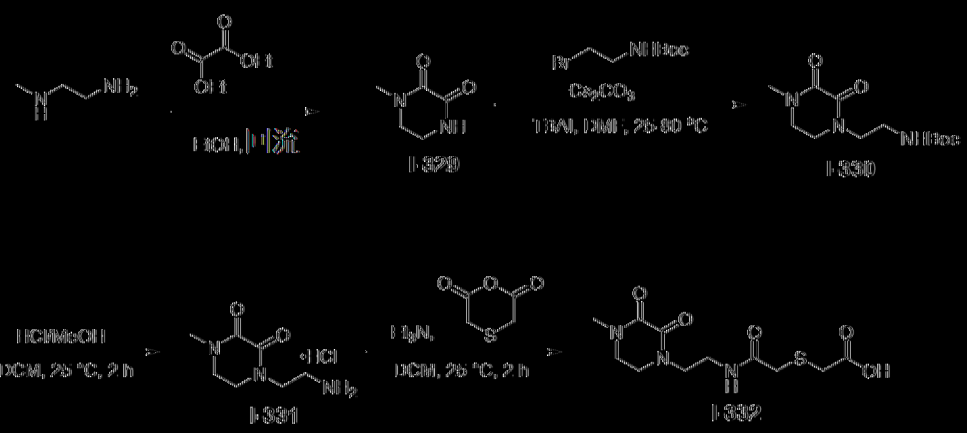
向(2-(2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯**I-326**(280 mg，1.1 mmol)於DCM(20 ml)中的溶液中添加HCl/MeOH(5 mL)。接著將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時，接著在減壓下濃縮，獲得210 mg粗產物**I-327**，其不經進一步純化即直接使用。MS (ESI, 陽離子) m/z: 158(M+1)。

【0740】

步驟3. **2-((2-((2-(2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-328)**

向1-(2-胺乙基)哌嗪-2,3-二酮鹽酸鹽**I-327**(210 mg，1.1 mmol)及硫代二乙酸酐(cas：3261-87-8，144 mg，1.1當量)於DMF(10 mL)中的溶液中添加TEA(222 mg，2.2當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時且接著在減壓下濃縮，以獲得粗產物。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(具有0.1% TFA))純化粗產物，得到呈白色固體狀的酸**I-328**(56 mg，18%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 290 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.54 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.32 (d, 2H), 3.25 (dd, 2H), 3.18 (s, 2H)。

化合物I-332的合成包含如以下流程116中所描繪的4個步驟。



流程116

[0741] 藉由^{1}H NMR及LC-MS確認[I]標化合物的化學結構，純度為>95%(HPLC 214 nm及254 nm)。

[0742]

(*S*)-2-((2-((2-(2-(羥甲基)-5-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-332)：

步驟1：1-甲基哌嗪-2,3-二酮(I-329)

向*N*-甲基伸乙基-1,2-二胺(cas：109-81-9，1 g，13.5 mmol)於EtOH(80 mL)中的溶液中添加乙二酸二乙酯(cas：95-92-1，2 g，5 mmol)。將反應物加熱至回流後維持18小時，接著在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化獲得的殘餘物，得到(1.4 g，80%產率)的呈無色泡沫狀的I-329。MS ESI, 陽離子) m/z: 129(M+1)。

[0743]

步驟2：(2-(4-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(I-330)

向1-甲基哌嗪-2,3-二酮I-329(1 g，7.8 mmol)、Cs_2CO_3(12.7 g，5.0當量)以及TBAI(288 mg，0.1當量)於DMF(50 mL)中的漿料中添加(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁酯(3.5 g，2.0當量)。將反應混合物加熱至80℃後維

持24小時。接著濃縮反應混合物且藉由矽膠層析純化獲得的殘餘物，得到1.4 g(67%產率)呈無色油狀的胺基甲酸酯**I-330**。MS (ESI, 陽離子) m/z: 294(M+23)。

【0744】

步驟3：**1-(2-胺乙基)-4-甲基哌嗪-2,3-二酮鹽酸鹽(I-331)**

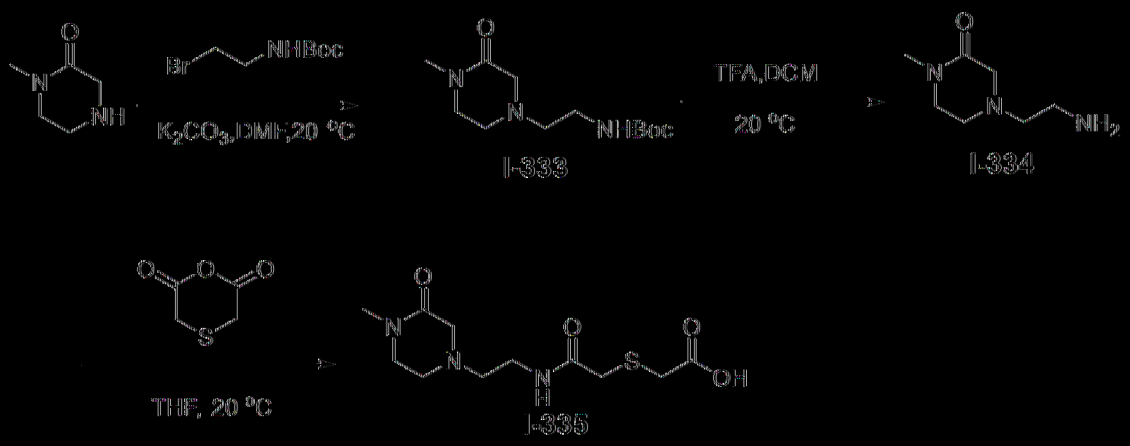
向(2-(4-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯**I-330**(100 mg，0.37 mmol)於DCM(12 mL)中的溶液中添加HCl/MeOH(2 mL)。接著在環境溫度下攪拌反應物1小時。接著濃縮反應混合物且不經純化即直接使用獲得的粗產物(77 mg，無色油狀物)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 172(M+1)。

【0745】

步驟4：**2-((2-((2-(4-甲基-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-332)**

向1-(2-胺乙基)-4-甲基哌嗪-2,3-二酮鹽酸鹽**I-331**(77 mg，0.37 mmol)及硫代二乙酸酐(49 mg，1.0當量)於DCM(10 mL)中的溶液中添加TEA(75 mg，0.74 mmol)。將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時且接著在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(0.1% TFA))純化粗產物，獲得酸**I-332**(40 mg，37%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 304 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (s, 1H), 3.52 (d, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.39 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.26 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.91 (s, 3H)。

化合物I-335的合成包含如以下流程117中所描繪的3個步驟。



流程117

[0746] 藉由^{1}H NMR及LC-MS確認目標化合物的化學結構，純度為>95%(HPLC 214 nm及254 nm)。

[0747]

步驟1：(2-((3-氧內其)磺醯胺其)乙其)胺其甲酸第三丁酯(I-333)

向1-甲其哌嗪-2-酮(cas：5625-67-2，1 g，9.99 mmol)、(2-溴乙其)胺其甲酸第三丁酯(cas：39684-80-5，2 g，0.9當量)於無水DMF(15 mL)中的溶液中添加K_2CO_3(8.28 g，6.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌8小時。一旦LC-MS分析指示反應完成，將反應物用H_2O(20 mL)淬滅且用EtOAc(20 mL×3)萃取水相。在減壓下濃縮合併的有機萃取物，得到粗產物。藉由矽膠層析(石油醚:EtOAc = 1:10)純化粗產物，得到呈淺色油狀的胺其甲酸酯I-333(0.65 g，22%)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 258(M+1)。

[0748]

步驟2：4-(2-胺乙其)-1-甲其哌嗪-2-酮(I-334)

向冰水浴中預先冷卻的(2-(4-甲其-3-側氧其哌嗪-1-其)乙其)胺其甲酸第三丁酯I-333(0.25 g，0.97 mmol)於DCM(2 mL)中的溶液中添加TFA/DCM(溶液1:1 v/v，2 mL)。接著將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時。當LC-MS顯示反應完成時，在真空中濃縮反應混合物，獲得粗胺I-

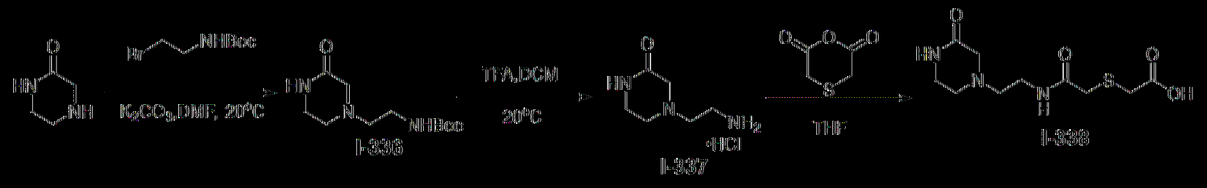
334(淺色油，200 mg)。粗產物直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 158(M+1)。

[0749]

步驟3：2-((2-((2-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-335)

將4-(2-胺乙基)-1-甲基哌嗪-2-酮I-334(0.2 g，1.27 mmol)及硫代二乙酸酐(0.185 g，1.1當量)於THF(5 mL)中的溶液在環境溫度下攪拌4小時，直接將濃縮反應混合物，得到粗產物。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(0.1% TFA))純化粗產物，獲得呈淺色油狀的酸I-335(50 mg，2%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 290.1 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 5H), 3.26 (s, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.87 (s, 3H)。

化合物I-338的合成包含如以下流程118中所描繪的3個步驟。



流程118

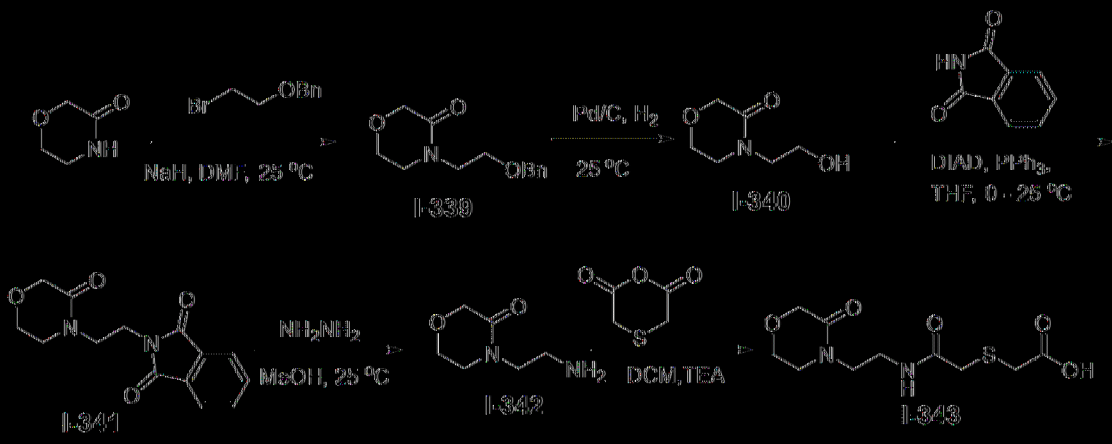
[0750]

2-((2-側氧基-2-((2-(3-側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基)乙基)硫基)乙酸(I-338)

I-338的合成途徑與I-335的合成途徑類似且開始於哌嗪-2-酮(cas：5625-67-2)。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(具有0.1% TFA))分離2-((2-側氧基-2-((2-(3-側氧基哌嗪-1-基)乙基)胺基)乙基)硫基)乙酸(淺色油，50 mg，15%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 276.1 (M+1)。^{1}H

NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.82 (s, 2H), 3.60 – 3.53 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.23 (m, 2H)。

I-343的合成描繪於流程119中。



流程119

[0751] 藉由^{1}H NMR及LC-MS確認目標化合物的化學結構，純度為>95%(HPLC 214 nm及254 nm)。

[0752]

步驟1：4-(2-(苯甲氧基)乙基)嗎啉-3-酮(I-339)

在0℃下於N_2下向嗎啉-3-酮(cas：109-11-5，2 g，19.8 mmol)於無水DMF(25 mL)中的溶液中添加NaH(於礦物油中的60%分散液，1.98 g，2.5當量)。將反應混合物攪拌30分鐘且接著將((2-溴乙氧基)甲基)苯(cas：1462-37-9，1.98 g，2.5當量)添加至反應混合物，其接著升溫至環境溫度。在12小時之後，LC-MS分析指示反應完成。反應混合物用H_2O(20 mL)淬滅且用EtOAc(20 mL×3)萃取。在減壓下濃縮合併的有機萃取物以得到粗產物，其藉由矽膠層析(石油醚:EtOAc = 1:4)純化，得到呈淺色油狀的嗎啉酮I-339(2.3 g，49%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 236(M+1)。

[0753]

步驟2：4-(2-羥乙基)嗎啉-3-酮(I-340)

在H_2(1 atm)下向4-(2-(苯甲氧基)乙基)嗎啉-3-酮**I-339**(2.35 g，9.79 mmol)於MeOH(10 mL)中的溶液中快速添加Pd/C(230 mg)。接著將反應混合物在環境溫度下攪拌48小時，此時LC-MS分析顯示反應完成。過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液，獲得粗產物**I-340**(淺色油，1.35 g，93%產率)。粗產物直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 146(M+1)。

【0754】

步驟3：**2-(2-(3-側氧基(N-嗎啉基))乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(I-341)**

將4-(2-羥乙基)嗎啉-3-酮**I-340**(1.37 g，9.45 mmol)、鄰苯二甲醯亞胺(cas：85-41-6，1.53 g，1.1當量)以及PPh_3(3.72 g，1.5當量)於無水THF(30 mL)中的溶液在0℃下攪拌0.5小時。接著添加DIAD(5.73 g，3.0當量)且使反應混合物升溫至環境溫度且攪拌7小時。濃縮反應混合物且藉由矽膠層析(石油醚:EtOAc=1:5)純化獲得的殘餘物，得到呈淺色油狀的**I-341**(2.5 g，50%純度，50%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 275(M+1)。

【0755】

步驟4：**4-(2-胺乙基)嗎啉-3-酮(I-342)**

向2-(2-(3-側氧基(N-嗎啉基))乙基)異吲哚啉-1,3-二酮**I-341**(1.25 g，4.56 mmol)於MeOH(10 mL)中的溶液中添加水合肼(80%水溶液，0.291 g，1.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌12小時，接著過濾且接著濃縮濾液，得到粗產物**I-342**(1 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 145(M+1)。

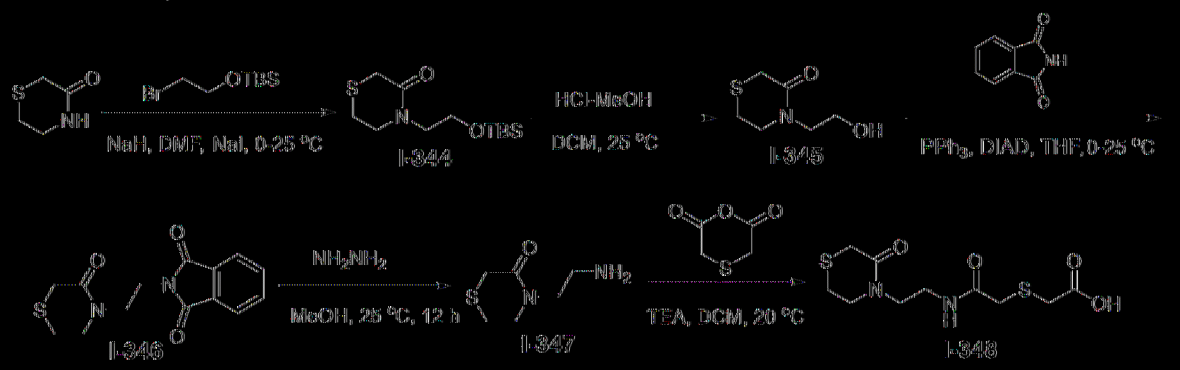
【0756】

步驟5：**2-((2-側氧基-2-((2-(3-側氧基(N-嗎啉基))乙基)胺基)乙基)硫基)**

乙酸(I-343)

將4-(2-胺乙基)嗎啉-3-酮I-342(1 g，6.94 mmol)及硫代二乙酸酐(cas：3261-87-8，1.09 g，1.2當量)於10 mL DCM中的溶液攪拌2小時，且接著在減壓下濃縮以獲得殘餘物，其藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(具有0.1%甲酸)，梯度：5%-15% MeCN)純化，以獲得呈淺色油狀的I-343(50 mg，3%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 277(M+1)。^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.65 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.82 - 3.75 (m, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 6H), 3.24 (m, 2H), 3.18 (s, 2H)。

I-348的合成包含如以下流程120中所描繪的5個步驟。



流程120

|(0757)|

步驟1：4-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)硫代嗎啉-3-酮(I-344)

在N_2下在冰水浴中向硫代嗎啉-3-酮(cas：20196-21-8，1.17 g，10 mmol)於無水DMF(10 mL)中的溶液中添加氫化鈉(cas：7646-69-7，1.20 g，30 mmol，3.0當量)。30分鐘後，在0℃下將(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(cas：86864-60-0，3.59 g，1.5當量)添加至溶液。使反應混合物升溫至環境溫度且攪拌5小時。一旦完成，將反應物用水(5 mL)淬滅，用EtOAc(3×500 mL)萃取。合併的有機萃取物接著用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，且經Na_2SO_4乾燥，接著在減壓下濃縮為殘餘物，其藉由矽

膠層析純化，獲得呈淡黃色油狀的**I-344**(1.40 g，54%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 276.1(M+1)。

【0758】

步驟2：**4-(2-羥乙基)硫代嗎啉-3-酮(I-345)**

在N_2下向冰水浴中預先冷卻的4-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)硫代嗎啉-3-酮**I-344**(1.40 g，5.09 mmol)於DCM(15 mL)中的溶液中添加含HCl的MeOH(30% v/v，10 mL)。攪拌反應混合物3小時。在反應完成後，將所得溶液在減壓下濃縮為殘餘物。藉由矽膠層析純化殘餘物，獲得呈淡黃色油狀的**I-345**(0.71 g，87%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 162.1(M+1)。

【0759】

步驟3：**2-(2-(3-側氧基硫代(N-嗎啉基))乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(I-346)**

在0℃-5℃下於N_2下向4-(2-羥乙基)硫代嗎啉-3-酮**I-345**(0.71 g，4.41 mmol)於無水THF(10 mL)中的溶液中添加鄰苯二甲醯亞胺(cas：85-41-6，0.72 g，1.1當量)及PPh_3(1.74 g，1.5當量)。在30分鐘後，添加DIAD(2.67 g，3.0當量)。將反應混合物升溫至環境溫度且攪拌12小時。在反應完成後，將反應混合物減壓濃縮為殘餘物，其藉由矽膠層析純化，獲得呈白色固體狀的醯亞胺**I-346**(0.90 g，70%產率，約50%純度，混雜有PPh_3O)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 291.1(M+1)。

【0760】

步驟4：**4-(2-胺乙基)硫代嗎啉-3-酮(I-347)**

在0℃-5℃下向2-(2-(3-側氧基硫代(N-嗎啉基))乙基)異吲哚啉-1,3-二酮**I-346**(0.9 g，1.24 mmol)於MeOH(10 mL)中的溶液中添加

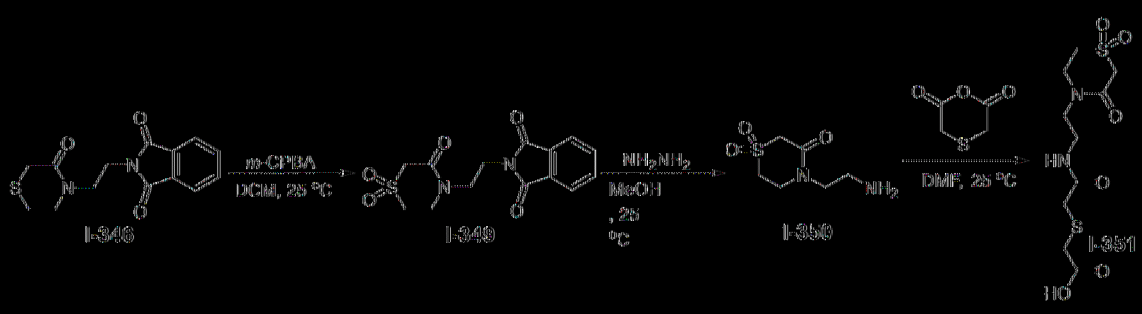
NH_2NH_2(85%於H_2O中，0.14 g，1.2當量)。使反應混合物升溫至環境溫度且攪拌12小時。在反應完成後，減壓濃縮反應混合物。藉由逆相HPLC純化獲得的殘餘物，獲得呈淺色油狀的胺I-347(0.41 g，82%產率，約40%純度)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 162.1(M+1)。

[0761]

步驟5：2-((2-側氧基-2-((2-(3-側氧基硫代(N-嗎啉基))乙基)胺基)乙基)硫基)乙酸(I-348)

將4-(2-胺乙基)硫代嗎啉-3-酮I-347(0.41 g，2.56 mmol)及硫代二乙酸酐(cas：3261-87-8，0.405 g，3.07 mmol，1.2當量)於DCM(5 mL)及DMF(2.0 ml)中的溶液在25℃下攪拌16小時。在反應完成後，真空濃縮混合物以獲得殘餘物，其藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(0.1% TFA)，梯度：20%-30% MeCN)純化，以獲得22.8 mg(3%產率)呈淺色油狀的I-348。MS (ESI, 陽離子) m/z: 293.1 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): 7.41 (s, 1H), 3.70 (ddd, 4H), 3.55 (d, 2H), 3.39 (d, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.93 – 2.89 (m, 2H)。

目前述中間物I-346合成I-351包含如以下流程121中所描繪的3個步驟。



流程121

[0762]

步驟1：2-(2-((1,1-二氧離子基-3-側氧基硫代(N-嗎啉基))乙基)異吲哚啉-

1,3-二酮(I-349)

在0℃-5℃下向2-(2-(3-側氧基硫代(N-嗎啉基))乙基)異吲哚啉-1,3-二酮**I-346**(2.3 g，純度50%，7.9 mmol)於DCM(10 mL)中的溶液中添加間氯過苯甲酸(4.08 g，3.0當量)。使混合物升溫至環境溫度且攪拌12小時。在反應完成後，將反應混合物用Na_2SO_3飽和水溶液(10 ml)、$NaHCO_3$飽和水溶液(10 ml)、鹽水(10 ml)洗滌，乾燥，且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，獲得呈白色固體狀的碸**I-349**(0.3 g，23%產率，約80%純度)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 323.1(M+1)。

【0763】

步驟2：**4-(2-胺乙基)硫代嗎啉-3-酮1,1-二氧化物(I-350)**

向2-(2-(1,1-二氧離子基-3-側氧基硫代(N-嗎啉基))乙基)異吲哚啉-1,3-二酮**I-349**(0.3 g，0.93 mmol)於MeOH(10 mL)中的溶液中添加肼(H_2O中的85%溶液，0.042 g，1.2當量)。攪拌反應混合物12小時。在反應完成後，將反應混合物減壓濃縮為殘餘物，其藉由逆相層析純化，獲得呈淺色油狀的胺**I-350**(0.1 g，56%產率，約80%純度)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 193.1(M+1)。

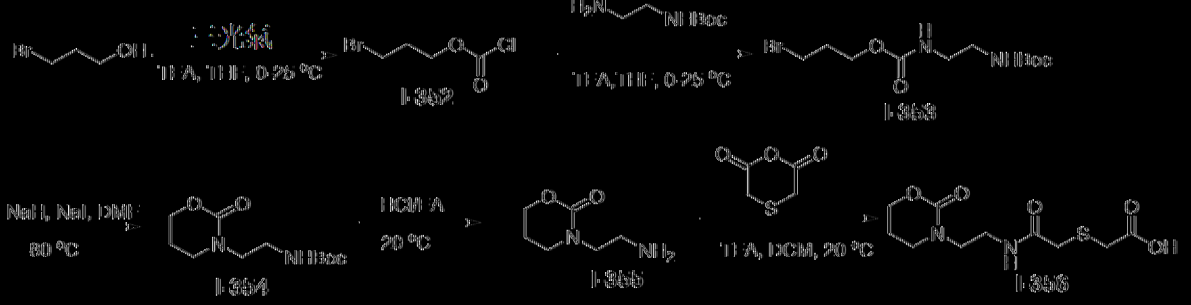
【0764】

步驟3：**2-((2-側氧基-2-((2-(3-側氧基硫代(N-嗎啉基))乙基)胺基)乙基)硫基)乙酸(I-351)**

將4-(2-胺乙基)硫代嗎啉-3-酮1,1-二氧化物**I-350**(0.1 g，0.52 mmol)及硫代二乙酸酐(cas：3261-87-8，0.082 g，0.62 mmol，1.2當量)於DMF(4 mL)中的溶液在25℃下攪拌3小時。接著在減壓下濃縮反應混合物，獲得淺色油。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(0.1% TFA)，

梯度：1%-3% MeCN)純化粗產物，獲得63.4 mg(38%產率)呈淺色油狀的酸I-351。MS (ESI, 陽離子) m/z: 325.1 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.19 (s, 1H), 3.87 (dd, 1H), 3.59 - 3.53 (m, 2H), 3.41 - 3.37 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.25 (s, 2H)。

I-356的合成包含如以下流程122中所描繪的5個步驟。



流程122

|(0765)|

步驟1：氯甲酸3-溴丙酯(I-352)

在N_2下向預先冷卻至0℃的3-溴丙-1-醇(cas：627-18-9，600 mg，4.3 mmol)於15 mL THF中的溶液中添加TEA(0.9 mL)及三光氣(600 mg，0.5當量)於5 mL THF中的溶液。藉由LC-MS監測反應混合物(在分析之前用$BnNH_2$處理反應物等分試樣)。30分鐘後，反應混合物直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 272.2 (M+1)。

|(0766)|

步驟2：乙烷-1,2-二基雙(氮基甲酸3-溴丙酯第三丁酯(I-353)

向來自前一步驟的反應混合物中一次性添加(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯(1 g，1.5當量)。將反應混合物在25℃下攪拌15小時。在反應完成後，將反應物用水(50 mL)淬滅，且用EtOAc(3×50 mL)萃取。將合併的有機萃取物濃縮為殘餘物，其藉由矽膠層析(石油醚:EtOAc = 1:1)純化，獲

得1.2 g(86%產率，2步)呈白色固體狀的胺基甲酸酯**I-353**。MS (ESI, 陽離子) m/z: 347.2 (M+23)。

【0767】

步驟3：**(2-(2-側氧基-1,3-氧氮雜環己-3-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(I-354)**

將乙烷-1,2-二基二胺基甲酸3-溴丙酯第三丁酯**I-353**(1.1 g，3.4 mmol)、NaH(360 mg，2.5當量，於礦物油中的60%分散液)、NaI(350 mg，1當量)於DMF(60 mL)中的溶液加熱至80℃後維持2小時。完成後，反應混合物用水(30 mL)淬滅且用EtOAc(3×30 mL)萃取。將合併的有機萃取物濃縮為殘餘物，其藉由矽膠層析(EtOAc)純化，獲得呈淺色油狀的噁嗪酮**I-354**(100 mg，12%)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 267.2 (M+23)。

【0768】

步驟4：**3-(2-胺乙基)-1,3-氧氮雜環己-2-酮(I-355)**

將(2-(2-側氧基-1,3-氧氮雜環己-3-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(100 mg，0.4 mmol)於HCl(2 M於EtOAc中，3 mL)中的溶液在25℃下攪拌2小時。在反應完成後，反應混合物經濃縮且藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(0.1% TFA)純化，獲得呈淺色油狀的胺**I-355**(30 mg，50%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 145.2 (M+1)。

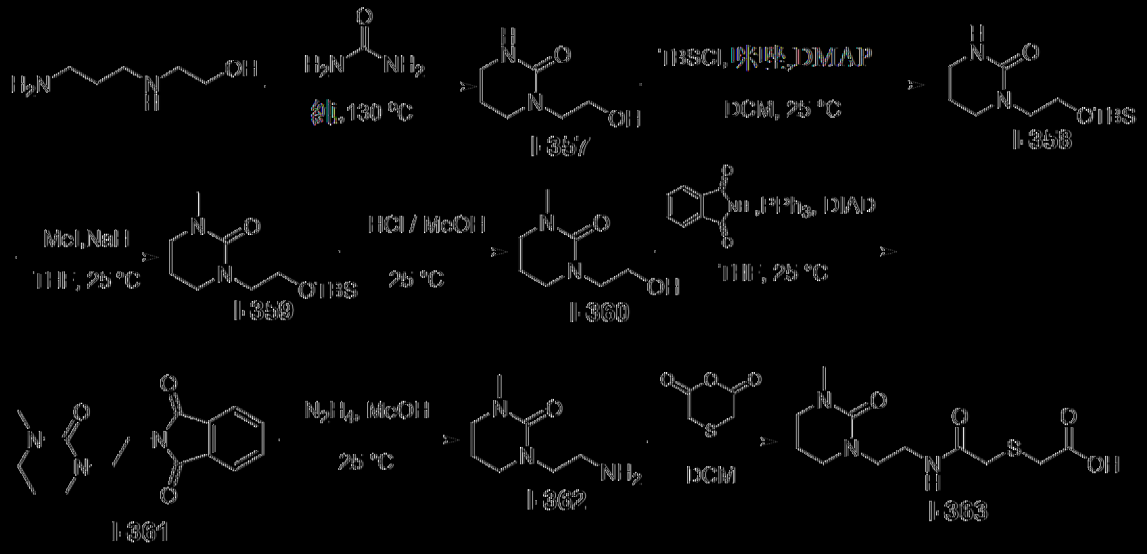
【0769】

步驟5：**2-((2-側氧基-2-((2-(2-側氧基-1,3-氧氮雜環己-3-基)乙基)胺基)乙基)硫基)乙酸(I-356)**

在25℃下向3-(2-胺乙基)-1,3-氧氮雜環己-2-酮**I-355**(30 mg，0.2 mmol)於DCM(2 mL)中的攪拌溶液中添加硫代二乙酸酐(cas：3261-87-

8，27 mg，1當量)、TEA(4滴)。將反應混合物攪拌2小時，直接著濃縮且藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(0.1% TEA)，梯度：2%-8% MeCN)純化，獲得呈淺色油狀的酸I-356(15 mg，27%)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 277.2 (M+1)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (s, 1H), 4.33 – 4.28 (m, 2H), 3.63 – 3.58 (m, 2H), 3.57 – 3.52 (m, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.11 – 2.07 (m, 2H)。

I-363的合成包含如以下流程123中所描繪的7個步驟。



流程123

[0770]

2-((2-((2-(3-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-363)：

步驟1：1-(2-溴乙基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(I-357)

將密封管中的2-((3-胺內基)胺基)乙-1-醇(5.9 g，50 mmol，cas編號：4461-39-6)及脲(4.5 g，1.5當量，cas編號：57-13-6)在130℃下加熱10小時。在反應完成之後，藉由矽膠管柱層析(20% MeOH於二氯甲烷中)純化殘餘物，獲得呈白色固體狀的醇I-357(1 g，14%產率)。MS (ESI,

陽離子) m/z: 145.1 (M+1)。

【0771】

步驟2：**1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(I-358)**

向1-(2-羥乙基)四氫嘧啶-2(1H)-酮**I-357**(2.6 g，18 mmol)、DMAP(220 mg，0.1當量)以及咪唑(2.5 g，2.0當量)於30 mL DCM中的溶液中添加TBSCl(2.7 g，1.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時，接著用50 mL水稀釋且用DCM(30 mL×3)萃取。合併的有機萃取物經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮，獲得3.1 g(67%產率)呈淺色油狀的矽烷基醚**I-358**。MS (ESI, 陽離子) m/z: 259.1 (M+1)。

【0772】

步驟3：**1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-3-甲基四氫嘧啶-2(1H)-酮(I-359)**

在0℃下向1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)四氫嘧啶-2(1H)-酮**I-358**(2.1 g，8 mmol)及NaH(960 mg，5.0當量)於THF(30 mL)中的溶液中添加MeI(3.4 g，3.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時，接著在真空中移除溶劑，且藉由管柱層析(DCM)純化獲得的殘餘物，獲得呈白色固體狀的矽烷基醚**I-359**(1.1 g，50%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 273.1 (M+1)。

【0773】

步驟3：**1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-3-甲基四氫嘧啶-2(1H)-酮(I-360)**

在0-5℃下於N_2下向1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-3-甲

基四氫嘧啶-2(1H)-酮**I-359**(1.1 g，4 mmol)於MeOH(10 mL)中的溶液中添加含HCl的MeOH(30% v/v，10 mL)。將反應混合物攪拌0.5小時，接著在減壓下濃縮，獲得呈淺色油狀的醇**I-360**(600 mg，95%產率)，其直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 159.1(M+1)。

【0774】

步驟4：**2-(2-(3-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(I-361)**

在0℃-5℃下於N_2下向1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-3-甲基四氫嘧啶-2(1H)-酮**I-360**(600 mg，3.8 mmol)於THF(20 mL)中的溶液中添加鄰苯二甲醯亞胺(cas：85-41-6，592 mg，1.05當量)、PPh_3(1.5 g，1.5當量)。在30分鐘後，添加DIAD(2.3 g，3.0當量)且將反應混合物升溫至環境溫度且攪拌6小時。反應物接著用水(5 mL)淬滅，且用DCM(3×20 mL)萃取。將合併的有機萃取物用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，且經Na_2SO_4乾燥，接著在減壓下濃縮。藉由管柱層析(50% EtOAc/石油醚)純化獲得的殘餘物，獲得呈黃色固體狀的鄰苯二甲醯亞胺**I-361**(280 mg，26%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 288.1 (M+1)。

【0775】

步驟5：**1-(2-胺乙基)-3-甲基四氫嘧啶-2(1H)-酮(I-362)**

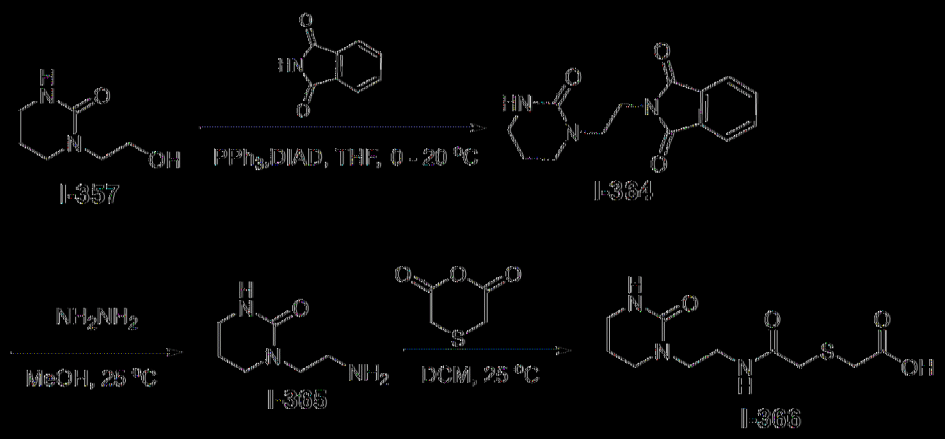
在0℃-5℃下向2-(2-(3-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮**I-361**(280 mg，0.98 mmol)於MeOH(5 mL)中的溶液中添加NH_2NH_2(H_2O中的85%溶液，200 mg，5.6當量)。使反應混合物升溫至環境溫度且攪拌12小時。接著過濾漿料，且濃縮濾液以獲得呈淺色油狀的粗胺**I-362**(0.2 g)，其用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 158.1(M+1)。

[0776]

步驟6：2-((2-側氧基-2-((2-(2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)乙基)胺基)乙基)硫基)乙酸(I-363)

將1-(2-胺乙基)-3-甲基四氫嘧啶-2(1H)-酮I-362(200 mg，1.27 mmol)及硫代二乙酸酐(cas：3261-87-8，300 mg，1.8當量)於5 mL DCM中的溶液攪拌2小時，且接著在真空中濃縮，獲得呈淺色油狀的粗產物。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(具有0.1%甲酸)，梯度：5%-15% MeCN)純化，獲得呈白色固體狀的I-363(50 mg，14%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 290.1 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (s, 1H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.5-3.42 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.01-1.96 (m, 2H)。

自前述中間物I-357合成I-366包含如以下流程124中所描繪的3個步驟。



流程124

[0777]

2-((2-側氧基-2-((2-(2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)乙基)胺基)乙基)硫基)乙酸(I-366)：

步驟1：2-(2-(2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(I-

364)

在0℃-5℃下向1-(2-羥乙基)四氫嘧啶-2(1H)-酮**I-357**(1 g，6.9 mmol)於THF(30 mL)中的溶液中添加鄰苯二甲醯亞胺(cas：85-41-6，1 g，1.05當量)及PPh_3(2.7 g，1.5當量)。在30分鐘後，添加DIAD(4.2 g，3.0當量)且將反應混合物升溫至環境溫度且攪拌6小時。反應物接著用水(5 mL)淬滅，用DCM(3×20 mL)萃取。將合併的有機萃取物用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，且經Na_2SO_4乾燥，接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/石油醚)純化獲得的殘餘物，獲得800 mg(43%產率)呈黃色固體狀的鄰苯二甲醯亞胺**I-364**。MS (ESI, 陽離子) m/z: 274.1 (M+1)。

【0778】

步驟2：**1-(2-胺乙基)-3-甲基吡咯啶-2-酮(I-365)**

在0℃-5℃下向2-(2-(2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮**I-364**(0.2 g，0.7 mmol)於MeOH(5 mL)中的溶液中添加NH_2NH_2(85%於H_2O中，200 mg，5.5 mmol)。將反應混合物升溫至環境溫度且攪拌7小時，接著過濾，且濃縮濾液，獲得呈淺色油狀的粗胺**I-365**(0.12 g)。粗產物直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 145.1(M+1)。

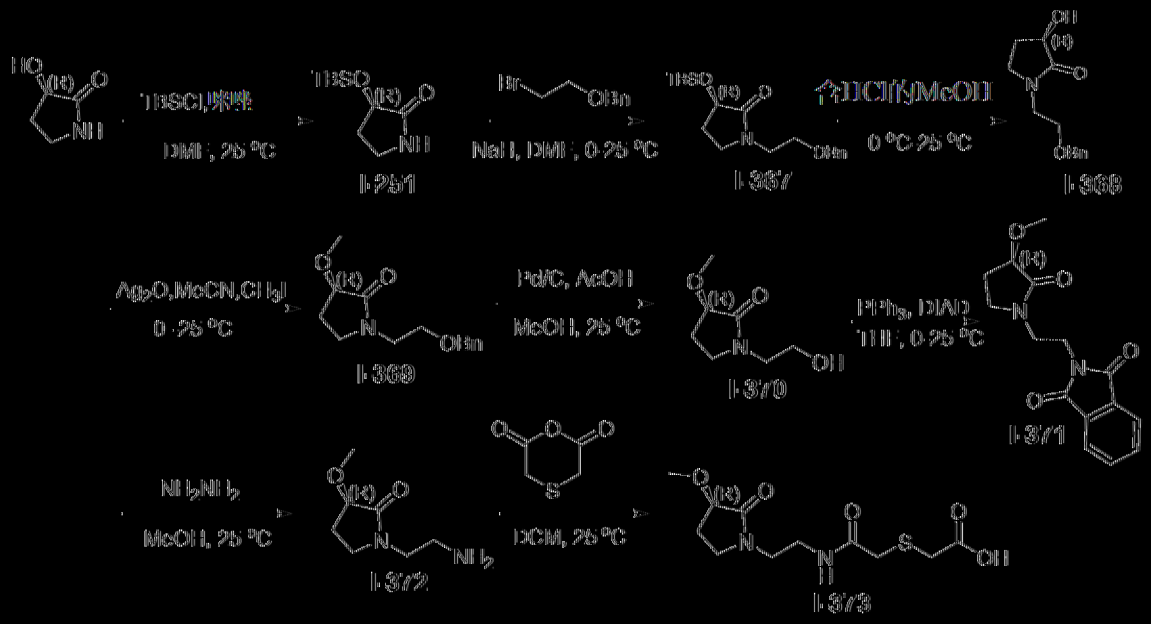
【0779】

步驟3：**2-((2-側氧基-2-((2-(2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)乙基)胺基)乙基)硫基)乙酸(I-366)**

將1-(2-胺乙基)-3-甲基吡咯啶-2-酮**I-365**(120 mg，0.83 mmol)及硫代二乙酸酐(cas：3261-87-8，167 mg，1.5當量)於5 mL DCM中的溶液攪

拌2小時，且接著在真空中濃縮，得到呈淺色油狀的粗產物。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(0.1% TFA)，梯度：5%-15% MeCN)純化粗產物，獲得80 mg(35%產率)呈白色固體狀的I-366。MS (ESI, 陽離子) m/z: 276.2 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.59 – 3.52 (m, 2H), 3.51 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.42 – 3.36 (m, 3H), 3.34 – 3.29 (m, 3H), 1.99 (s, 2H), 1.25 (s, 2H)。

化合物I-373的合成包含如以下流程125中所描繪的8個步驟。



流程125

[(0780)] 藉由^{1}H NMR及LC-MS確認[[標化合物的化學結構，純度為>95%(HPLC 214 nm及254 nm)。

[(0781)]

步驟1：*(R)*-1-(2-(苯甲氧基)乙基)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啶-2-酮(I-367)

在0℃-5℃下於N_2下向*(R)*-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啶-2-酮I-251(8 g，37.2 mmol)於無水DMF(80 mL)中的溶液中添加NaH(於礦物油中的60%分散液，3.72 g，2.5當量)。將反應混合物在0℃-5℃下攪

拌30分鐘且添加((2-溴乙氧基)甲基)苯(cas：1462-37-9，11.9 g，1.5當量)。使反應混合物升溫至環境溫度。在12小時之後，LC-MS指示反應完成。添加H_2O(20 mL)且用EtOAc(20 mL×3)萃取反應混合物。在減壓下濃縮合併的有機萃取物且藉由矽膠層析(石油醚:EtOAc=1:1)純化粗產物，得到呈淺色油狀的**I-367**(5 g，39%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 350(M+1)。

【0782】

步驟2：***(R)*-1-(2-(苯甲氧基)乙基)-3-羥基吡咯啶-2-酮(I-368)**

向*(R)*-1-(2-(苯甲氧基)乙基)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)吡咯啶-2-酮**I-367**(5 g，14.32 mmol)的溶液中添加含HCl的MeOH(30% v/v，30 mL)且將反應混合物在0℃-5℃下攪拌0.5小時。一旦LC-MS分析指示反應完成，濃縮反應混合物且藉由矽膠層析(石油醚:EtOAc=1:10)純化粗產物，獲得呈淺色油狀的**I-368**(2.36 g，70%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 236(M+1)。

【0783】

步驟3：***(R)*-1-(2-(苯甲氧基)乙基)-3-甲氧基吡咯啶-2-酮(I-369)**

在0℃-5℃下於N_2下向*(R)*-1-(2-(苯甲氧基)乙基)-3-羥基吡咯啶-2-酮**I-368**(2.36 g，10.0 mmol)於無水MeCN(30 ml)中的溶液中添加Ag_2O(4.65 g，2.0當量)。接著攪拌反應混合物5分鐘且添加CH_3I(1.28 g，0.9當量)。使反應混合物升溫至環境溫度且攪拌10小時。當LC-MS分析指示反應完成時，過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液，獲得粗產物，其藉由矽膠層析(石油醚:EtOAc=1:1)純化，得到呈淺色油狀的**I-369**(1.7 g，68%)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 250(M+1)。

【0784】

步驟4：***(R)*-1-(2-羥乙基)-3-甲氧基吡咯啶-2-酮(I-370)**

在H_2(1 atm)下向*(R)*-1-(2-(苯甲氧基)乙基)-3-甲氧基吡咯啶-2-酮**I-369**(1.7 g，6.82 mmol)於MeOH(10 mL)中的溶液中快速添加Pd/C(170 mg)。接著將反應混合物在環境溫度下攪拌48小時。當LC-MS分析指示反應完成時，過濾反應混合物，且將濾液在減壓下濃縮為殘餘物。藉由矽膠層析(石油醚:EtOAc=1:10)純化粗產物，得到呈淺色油狀的**I-370**(0.15 g，14%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 160(M+1)。

【0785】

步驟5：***(R)*-2-(2-(3-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(I-371)**

將*(R)*-1-(2-羥乙基)-3-甲氧基吡咯啶-2-酮**I-370**(0.15 g，0.94 mmol)、鄰苯二甲醯亞胺(cas：85-41-6，0.148 g，1.1當量)以及PPh_3(0.369 g，1.5當量)於無水THF(3 mL)中的溶液在0℃-5℃下攪拌0.5小時。接著添加DIAD(0.569 g，3.0當量)且使反應混合物升溫至環境溫度且攪拌7小時。接著濃縮反應混合物以獲得粗產物，其藉由矽膠層析(石油醚:EtOAc=1:10)純化，得到呈淺色油狀的**I-371**(0.5 g，50%純度，50%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 275(M+1)。

【0786】

步驟6：***(R)*-1-(2-胺乙基)-3-甲氧基吡咯啶-2-酮(I-372)**

向*(R)*-2-(2-(3-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮**I-371**(0.5 g，1.74 mmol)於MeOH(5 mL)中的溶液中添加水合肼(80%溶液，0.130 g，1.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌12小時，接著過

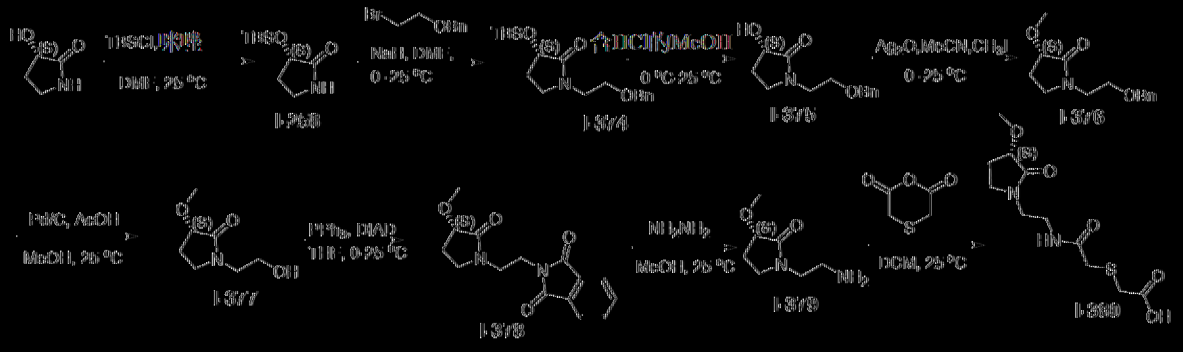
濾。濃縮濾液且將粗產物I-372(0.5 g)直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 159(M+1)。

[(0787)]

步驟7：(*R*)-2-((2-((2-(3-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-373)

向(*R*)-1-(2-胺乙基)-3-甲氧基吡咯啶-2-酮I-372(0.5 g，3.3 mmol)及硫代二乙酸酐(cas：3261-87-8，0.653 g，1.5當量)於5 mL DCM中的溶液中添加TEA(0.066 g，0.2當量)。將反應混合物攪拌2小時，且接著在減壓下濃縮以得到粗產物，其藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(0.1% TFA)，梯度：5-15% MeCN)純化，獲得呈淺色油狀的I-373(50 mg，5%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 291.1(M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.68 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.33 – 3.26 (m, 3H), 3.19 (m, 5H), 2.32 – 2.20 (m, 1H), 1.76 (m, 1H)。

化合物I-380的合成包含如以下流程126中所描繪的8個步驟。



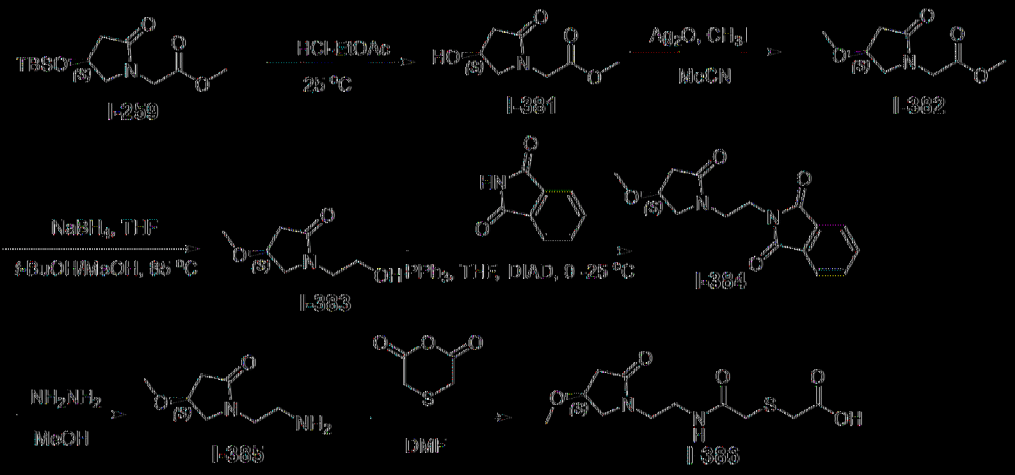
流程126

[(0788)]

(*S*)-2-((2-((2-(3-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-380)

I-380的合成途徑與I-373類似，且開始於(*S*)-3-羥基吡咯啶-2-酮(cas：34368-52-0)。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(具有0.1% TFA)，梯度：5%-15% MeCN)分離羧酸I-380(淺色油，50 mg，3%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 291.1 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (s, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 3H), 3.25 - 3.14 (m, 5H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H)。

目前述中間物I-259合成I-386包含如以下流程127中所描繪的6個步驟。



流程127

[(0789)]

步驟1：(*S*)-2-(4-羥基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸甲酯(I-381)

在0℃-5℃下於N_2下向(*S*)-2-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸甲酯I-259(2.1 g，7.32 mmol)於MeOH(15 mL)中的溶液中添加含HCl的EtOAc(2 M，15 mL)。使反應混合物升溫至環境溫度且攪拌4小時。在反應完成之後，添加氫氧化銨(大約0.2 mL)以將pH調節至7，且接著減壓濃縮反應混合物。藉由矽膠層析純化獲得的殘餘物，獲得呈淺色油狀的酯I-381(1.3 g，102%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z:

174.1(M+1)。

【0790】

步驟2：***(S)*-2-(4-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸甲酯(I-382)**

在0℃-5℃下於N_2下向*(S)*-2-(4-羥基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸甲酯**I-381**(1.3 g，7.51 mmol)於乙腈(15 ml)中的溶液中添加氧化銀(cas：260667-12-3，2.62 g，1.5當量)及碘甲烷(0.96 g，0.9當量)。使反應混合物升溫至環境溫度且攪拌12小時。在反應完成後，經由矽藻土過濾反應混合物。減壓濃縮濾液且藉由矽膠層析純化獲得的殘餘物，獲得呈淺色油狀的酯**I-382**(0.48 g，35%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 184.1 (M+1)。

【0791】

步驟3：***(S)*-1-(2-羥乙基)-4-甲氧基吡咯啶-2-酮(I-383)**

在N_2下向*(S)*-2-(4-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸甲酯**I-382**(0.25 g，1.50 mmol)於*t*-BuOH(10 mL)中的溶液中添加含硼氫化鈉(0.228 g，4.0當量)的MeOH(0.5 mL)。將反應混合物在85℃下攪拌0.5小時。在反應完成後，減壓濃縮反應混合物。將獲得的殘餘物用水(2 mL)淬滅，且用DCM(3×20 mL)萃取。合併的有機萃取物接著用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，且經Na_2SO_4乾燥，接著濃縮且藉由矽膠層析純化獲得的殘餘物，獲得呈淺色油狀的醇**I-383**(0.11 g，46%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 160.1(M+1)。

【0792】

步驟4：***(S)*-2-(2-(4-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(I-384)**

向*(S)*-1-(2-羥乙基)-4-甲氧基吡咯啶-2-酮**I-383**(0.31 g，1.95 mmol)

於THF(5 mL)中的溶液中添加鄰苯二甲醯亞胺(0.32 g，1.1當量)及PPh_3(0.77 g，1.5當量)。將反應混合物在0℃-5℃下於N_2下攪拌0.5 h且添加DIAD(1.18 g，3.0當量)。將反應混合物升溫至環境溫度且在環境溫度下攪拌12小時，接著在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化獲得的殘餘物，獲得呈黃色油狀的鄰苯二甲醯亞胺**I-384**(0.40 g，71%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 289.1(M+1)。

【0793】

步驟5：***(S)*-1-(2-胺乙基)-4-甲氧基吡咯啶-2-酮(I-385)**

在0℃-5℃下向*(S)*-2-(2-(4-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮**I-384**(0.40 g，1.39 mmol)於MeOH(10 mL)中的溶液中添加肼(85%於H_2O中，0.06 g，1.2當量)。將反應混合物升溫至環境溫度且攪拌12小時，接著在減壓下濃縮。將DCM(10 ml)添加至殘餘物且過濾漿料。濃縮濾液，獲得呈淺色油狀的粗胺**I-385**，0.18 g，82%產率)，其直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 159.1(M+1)。

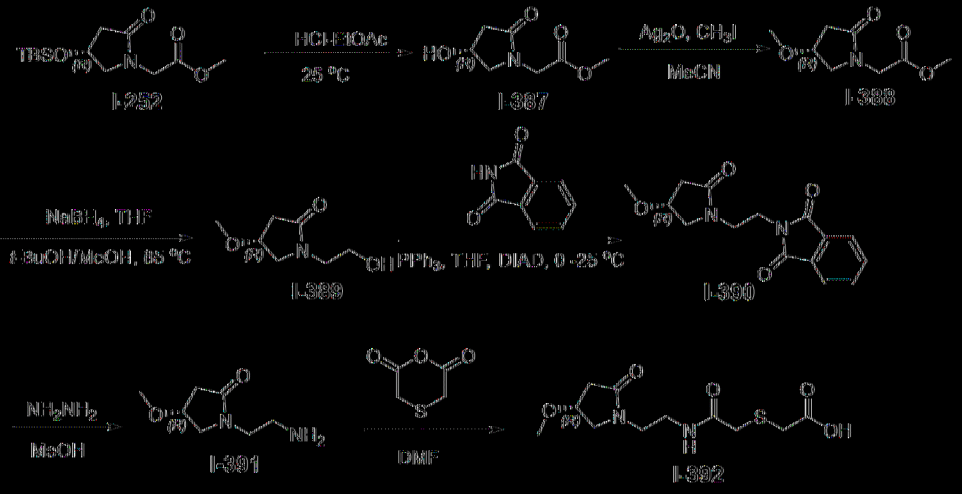
【0794】

步驟6：***(S)*-2-((2-((2-(4-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-386)**

將*(S)*-1-(2-胺乙基)-4-甲氧基吡咯啶-2-酮**I-385**(0.18 g，1.13 mmol)及硫代二乙酸酐(0.19 g，1.3當量)於DMF(5 mL)中的溶液在25℃下攪拌2小時，接著在減壓下濃縮，得到呈淺色油狀的粗產物。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(0.1% TFA)，梯度：1%-3% MeCN)純化粗產物，獲得137 mg(42%產率)呈淺色油狀的**I-386**。MS (ESI, 陽離子) m/z: 291.1 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (s, 1H), 4.06 (t, 1H),

3.82 (dd, 1H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 3.46 – 3.36 (m, 5H), 3.32 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.72 (dd, 6.7 Hz, 1H), 2.53 (dd, 1.6 Hz, 1H)。

自前述中間物I-252合成I-392包含如以下流程128中所描繪的6個步驟。



流程128

[0795]

步驟1：*(R)*-2-(4-羥基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸甲酯(I-387)

在0℃-5℃下於N_2下向*(R)*-2-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸甲酯I-252(3.7 g，12.89 mmol)於MeOH(20 mL)中的溶液中添加含HCl的EtOAc(2 M，20 mL)。攪拌反應混合物4小時。在反應完成後，添加氫氧化銨(約0.4 ml)以調節至pH 7，且接著減壓濃縮反應混合物。藉由矽膠層析純化獲得的殘餘物，獲得呈淺色油狀的醇I-387(2.1 g，94%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 174.1(M+1)。

[0796]

步驟2：*(R)*-2-(4-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸甲酯(I-388)

在0℃-5℃下於N_2下向*(R)*-2-(4-羥基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸甲酯I-387(2.1 g，12.14 mmol)於乙腈(20 ml)中的溶液中添加氧化銀(4.22 g，

1.5當量)及碘甲烷(1.55 g，0.9當量)。將反應混合物升溫至環境溫度且攪拌12小時，接著經由矽藻土過濾。減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析純化獲得的殘餘物，獲得呈淺色油狀的酯**I-388**(0.83 g，37%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 184.1 (M+1)。

【0797】

步驟3：***(R)*-1-(2-羥乙基)-4-甲氧基吡咯啶-2-酮(I-389)**

在N_2下向*(R)*-2-(4-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙酸甲酯**I-388**(1.2 g，6.42 mmol)於*t*-BuOH(10 mL)中的溶液中添加硼氫化鈉(0.73 g，3.0當量)。將反應混合物在80℃下攪拌0.5小時，接著冷卻且在減壓下濃縮。將殘餘物用水(2 mL)淬滅且用DCM(3×20 mL)萃取。合併的有機萃取物接著用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，且經Na_2SO_4乾燥，接著濃縮且藉由矽膠層析純化獲得的殘餘物，獲得呈淺色油狀的醇**I-389**(0.52 g，51%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 160.1(M+1)。

【0798】

步驟4：***(R)*-2-(2-(4-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(I-390)**

向*(R)*-1-(2-羥乙基)-4-甲氧基吡咯啶-2-酮**I-389**(0.58 g，3.64 mmol)於THF(6 mL)中的溶液中添加鄰苯二甲醯亞胺(0.59 g，1.1當量)及PPh_3(1.43 g，1.5當量)。將反應混合物在N_2下在冰水浴中攪拌0.5小時。接著添加DIAD(2.21 g，3.0當量)且使反應混合物升溫至環境溫度且攪拌12小時，接著在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化獲得的殘餘物，獲得呈黃色油狀的鄰苯二甲醯亞胺**I-390**(0.45 g，43%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 289.1(M+1)。

【0799】

步驟5：***(R)*-1-(2-胺乙基)-4-甲氧基吡咯啶-2-酮(I-391)**

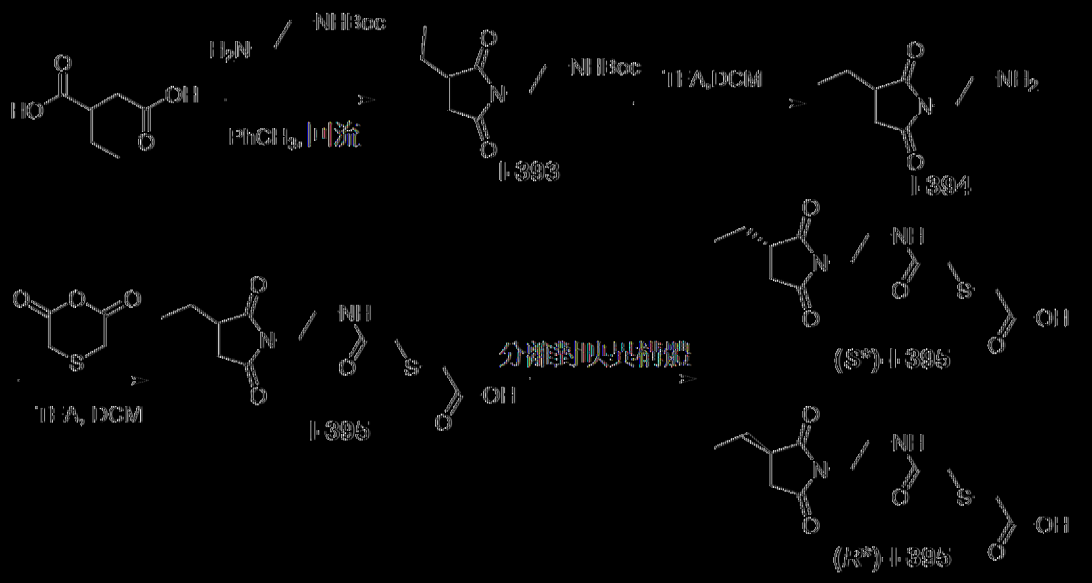
在0℃-5℃下向*(S)*-2-(2-(4-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮**I-390**(0.45 g，1.56 mmol)於MeOH(10 mL)中的溶液中添加肼(85%於H_2O中，0.07 g，1.87 mmol，1.2當量)。將反應混合物升溫至環境溫度且攪拌12小時，接著濃縮。在DCM(10 mL)中稀釋殘餘物且過濾漿料。濃縮濾液，獲得呈淺色油狀的粗胺**I-391**(0.21 g，85%產率，85%純度)，其直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 159.1(M+1)。

【0800】

步驟6：***(R)*-2-((2-((2-(4-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-392)**

將*(R)*-1-(2-胺乙基)-4-甲氧基吡咯啶-2-酮**I-391**(0.21 g，1.33 mmol)及硫代二乙酸酐(0.23 g，1.3當量)於DMF(5 mL)中的溶液在25℃下攪拌2小時，接著減壓濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(0.1% TFA)，梯度：1%-3% MeCN)純化粗產物，得到117.5 mg(41%產率)呈淺色油狀的酸**I-392**。MS (ESI, 陽離子) m/z: 291.1 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (s, 1H), 4.04 (t, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.42 - 3.32 (m, 5H), 3.30 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.67 (dd, 1H), 2.47 (dd, 1H)。

化合物(*S)-I-395及(*R**)-I-395的合成包含如流程129中所描繪的4個步驟。**



流程129

[0801] 藉由^{1}H NMR及LC-MS確認目標化合物的化學結構，純度為>95%(HPLC 214 nm及254 nm)。

[0802]

步驟1：(2-(3-乙基-2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(I-393)

將2-乙基丁二酸(cas：636-48-6，0.2 g，1.37 mmol)及(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.26 g，1.2當量)於5 mL $PhCH_3$中的溶液加熱至回流後維持7小時。在LC-MS分析指示反應完成之後，減壓濃縮反應混合物以得到粗產物，其藉由製備型TLC(EtOAc:石油醚 2:1)純化，獲得呈淺色油狀的醯亞胺I-393(0.15 g，41%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 293 (M+Na)。

[0803]

步驟2：1-(2-胺乙基)-3-乙基吡咯啶-2,5-二酮(I-394)

將(2-(3-乙基-2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯I-393(250 mg，0.93 mmol)於TFA/DCM(1:3 v/v，8 mL)中的溶液在25℃下

攪拌1小時。當LC-MS分析指示反應完成時，減壓濃縮反應混合物，得到呈淺色油狀的1-(2-胺乙基)-3-乙基吡咯啶-2,5-二酮**I-394**(500 mg)，其直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 171 (M+1)。

【0804】

步驟3：**2-((2-((2-(3-乙基-2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-395)**

向*(S)*-1-(2-胺乙基)-3-羥基吡咯啶-2,5-二酮**I-394**(500 mg，1.77 mmol)及硫代二乙酸酐(257 mg，1.1當量)於5 mL DCM中的溶液中添加TEA(257 mg，1.1當量)。將反應混合物攪拌2小時且在真空中濃縮，得到粗產物。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(0.1%甲酸))純化粗產物，獲得呈淺色油狀的外消旋羧酸**I-395**(220 mg，41%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 303.1(M+1)。

【0805】

***(S)*-2-((2-((2-(3-乙基-2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸((*S**)-I-395)**

藉由對掌性分離(Superchiral S-AD(Chiralway)，2 cm I.D.× 25 cm長度，5 μm，CO_2/EtOH=70/30(v/v))自外消旋酸**I-395**分離**(*S**)-I-395**(淺色油，80 mg，36%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 303.1(M+1)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (s, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 3.58 - 3.45 (m, 2H), 3.33 (m, 4H), 2.93 - 2.72 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 0.99 (m, 3H)。

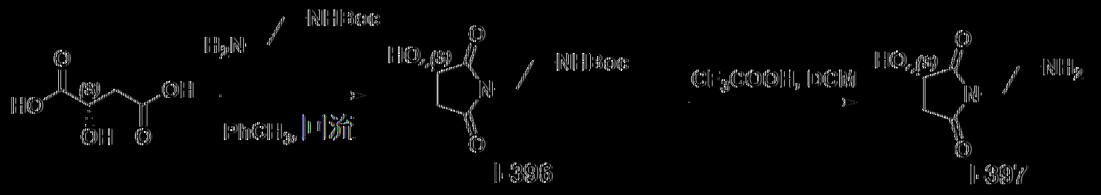
【0806】

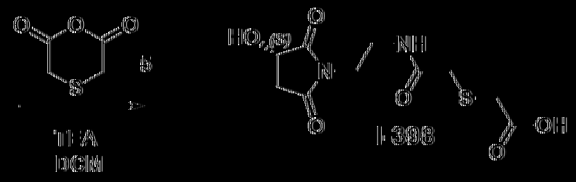
***(R)*-2-((2-((2-(3-乙基-2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙**

其)硫基)乙酸((*R**)-I-395)

藉由對掌性分離(Superchiral S-AD(Chiralway)，2 cm I.D.× 25 cm 長度，5 μm，CO_2/EtOH 70/30(v/v))自外消旋酸I-395分離(*R**)-I-395(淺色油，80 mg，36%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 303.1(M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (s, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.31 (s, 4H), 2.94 - 2.67 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 0.95 (m 3H)。

化合物I-398的合成包含如流程130中所描繪的3個步驟。使用類似途徑製得I-398的對映異構體I-399。





流程130

[0807]

步驟1：(*S*)-(2-(3-羥基-2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(I-396)

將(*S*)-2-羥基丁二酸(cas：97-67-6，2 g，14.9 mmol)及(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯(2.88 g，1.2當量)於10 mL甲苯中的溶液加熱至回流後維持7小時。當LC-MS分析指示反應完成時，減壓濃縮反應混合物以得到粗產物，其藉由矽膠層析(EtOAc:石油醚 2:1)純化，獲得1.9 g(49%產率)呈淺色油狀的中間物(*S*)-(2-(3-羥基-2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基甲

酸第三丁酯**I-396**。MS (ESI, 陽離子) m/z: 281 (M+Na)。

【0808】

步驟2：***(S)*-1-(2-胺乙基)-3-羥基吡咯啶-2,5-二酮(I-397)**

將*(S)*-(2-(3-羥基-2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯**I-396**(300 mg，1.06 mmol)於TFA/DCM(1:3 v/v，8 mL)中的溶液在25℃下攪拌1小時。當LC-MS分析指示反應完成時，減壓濃縮反應混合物，獲得呈淺色油狀的*(S)*-1-(2-胺乙基)-3-羥基吡咯啶-2,5-二酮**I-397**(400 mg)，其直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 159 (M+1)。

【0809】

步驟3：***(S)*-2-((2-((2-(3-羥基-2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-398)**

向*(S)*-1-(2-胺乙基)-3-羥基吡咯啶-2,5-二酮**I-397**(200 mg，1.3 mmol)及硫代二乙酸酐(167 mg，1.3 mmol)於5 mL DCM中的溶液中添加TEA(157 mg，1.2當量)。將反應混合物攪拌2小時，接著在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈淺色油狀的羧酸**I-398**(83 mg，22%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 291.2 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.16-8.13 (m, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.44-2.39 (m, 1H)。

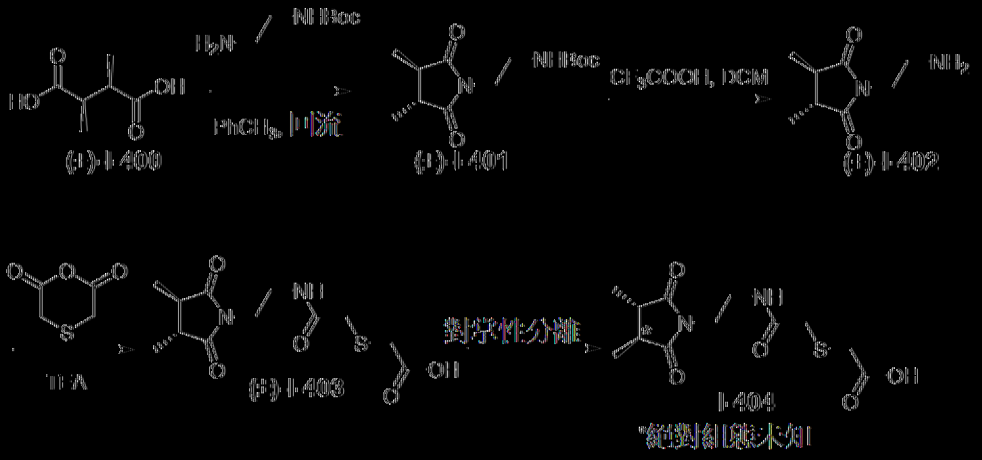
【0810】

R-2-((2-((2-(3-羥基-2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-399)

I-399由(2*R*)-蘋果酸製備，呈淺色油狀，產率為79%。MS (ESI, 陽

離子) m/z: 291.2 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.15-8.12 (m, 1H), 4.47-4.44(m, 1H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.26-3.16 (m, 2H), 3.14(s, 2H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H)。

外消旋化合物(±)-I-403的合成包含如以下流程131中所描繪的3個步驟。中間物I-404接著藉由對掌性分離來分離。



流程131

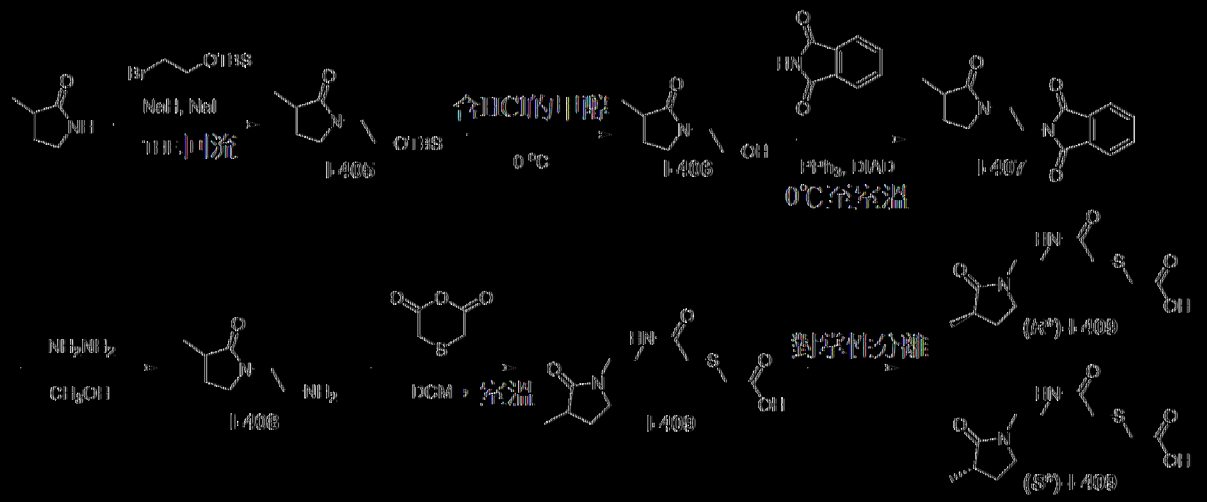
[0811]

2-((2-((2-(3,4-二甲基-2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-404)

I-404的合成途徑與I-398類似且開始於(±)-(2R*,3R*)-2,3-二甲基丁二酸，(±)-I-400(cas：13545-04-5)。藉由對掌性分離(Superchiral SFC-AD(Chiralway)，2 cm I.D.× 25 cm長度，5 μm，己烷/EtOH 60/40(v/v))自外消旋酸I-403分離I-404(淺色油，30 mg，15%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 303.1 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34 (s, 1H), 5.6 (s, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.5(s, 2H), 3.31 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 1.3 (m, 6H)。

(*R**)-I-409及(*S**)-I-409的合成包含如以下流程132中所描繪的5個步

驟。



流程132

[0812]

步驟1：1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-3-甲基吡咯啶-2-酮(I-405)

在0℃-5℃下於N2下向3-甲基吡咯啶-2-酮(cas：2555-05-7，0.3 g，3 mmol)於THF(10 mL)中的溶液中添加NaH(0.242 g，2當量)。將反應混合物攪拌0.5小時，接著添加(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(cas：86864-60-0，0.86 g，1.2當量)。使反應混合物升溫至環境溫度且攪拌5小時。反應物接著用水(5 mL)淬滅，且用DCM(3×20 mL)萃取。接著將合併的有機萃取物用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經Na2SO4乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化獲得的殘餘物，獲得呈淺色油狀的I-405(0.25 g，32%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 258(M+1)。

[0813]

步驟2：1-(2-羥基乙基)-3-甲基-吡咯啶-2-酮(I-406)

在0℃-5℃下於N2下向1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-3-甲基吡咯啶-2-酮I-405(0.3 g，3 mmol)於MeOH(10 mL)中的溶液中添加

含HCl的MeOH(30%，3 mL)。攪拌混合物0.5小時。接著在減壓下濃縮反應混合物，獲得呈淺色油狀的粗醇**I-406**(0.25 g)，其直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 144(M+1)。

【0814】

步驟3：**2-(2-(3-甲基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(I-407)**

向1-(2-羥乙基)-3-甲基吡咯啶-2-酮**I-406**(0.25 g，1.75 mmol)於THF(5 mL)中的溶液中添加鄰苯二甲醯亞胺(cas: 85-41-6，0.25 g，1.5當量)及PPh_3(0.68 g，1.5當量)。將反應混合物冷卻至0℃-5℃且添加DIAD(1.059 g，3.0當量)。將反應混合物升溫至環境溫度且攪拌6小時，接著用水(5 mL)淬滅，且用DCM(3×20 mL)萃取。合併的有機萃取物接著用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，獲得粗產物**I-407**(純度：67%，0.3 g，48%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 273(M+1)。

【0815】

步驟4：**1-(2-胺乙基)-3-甲基吡咯啶-2-酮(I-408)**

在0℃-5℃下向2-(2-(3-甲基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮**I-407**(0.3 g，3 mmol)於MeOH(10 mL)中的溶液中添加NH_2NH_2(85%於H_2O中，1.03 mL，1.2當量)。將反應混合物升溫至環境溫度，攪拌7小時，且接著過濾。濃縮濾液以獲得淺色油。粗產物**I-408**(0.35 g)直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 143(M+1)。

【0816】

步驟5：**2-((2-((2-(3-甲基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙**

基)硫基)乙酸(I-409)

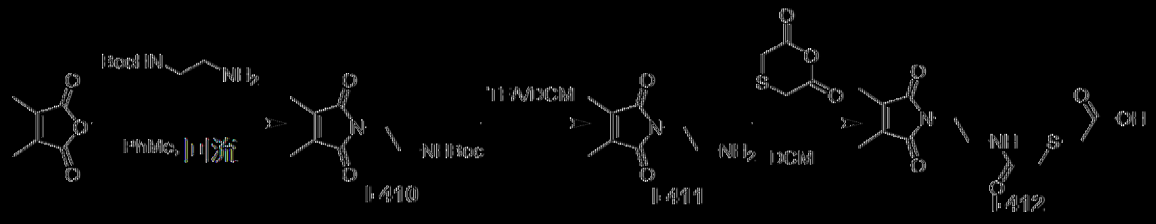
向1-(2-胺乙基)-3-甲基吡咯啶-2-酮I-408(350 mg，1.3 mmol)及硫代二乙酸酐(167 mg，1.0當量)於5 mL DCM中的溶液中添加TEA(157 mg，1.56 mmol)。將反應混合物攪拌2小時且在真空中濃縮以得到粗酸，其藉由製備型HPLC純化，獲得外消旋酸I-409。藉由對掌性分離(CHIRALPAK AD-H管柱，移動相：己烷/EtOH/AcOH 80/20/0.1(v/v/v))自外消旋I-409分離(*R**)-I-409(30 mg，5%，絕對組態未知)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 275.2 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (s, 1H), 3.5 (m, 6H), 3.4 (s, 2H), 3.2(s, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.1(m, 3H)。

|(0817)|

2-((2-((2-(3-甲基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(*S**)-I-409)

藉由對掌性分離(CHIRALPAK AD-H管柱，移動相：己烷 EtOH/EtOH/HOAc 80/20/0.1(v/v/v))外消旋I-409分離為淺色油(5%產率)。立構中心處的絕對組態未確立。MS (ESI, 陽離子) m/z: 275.2 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.4 (s, 1H), 3.5 (m, 6H), 3.4 (s, 2H), 3.2 (s, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.1(m, 3H)。

化合物I-412的合成包含如以下流程133中所描繪的3個步驟。



流程133

|(0818)|

2-((2-((2-(3,4-二甲基-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-412)：

步驟1：**(2-(3,4-二甲基-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(I-410)**

將3,4-二甲基呋喃-2,5-二酮(cas：766-39-2，600 mg，4.76 mmol)及(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯(cas：57260-73-8，1.1 g，1.5當量)於甲苯(30 mL)中的溶液加熱至回流後維持2小時。反應混合物接著經濃縮且藉由矽膠層析(己烷:EtOAc=5:1)純化，獲得呈黃色固體狀的(2-(3,4-二甲基-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯**I-410**(700 mg，55%)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 291.1 (M+23)。

【0819】

步驟2：**1-(2-胺乙基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2,5-二酮(I-411)**

向(2-(3,4-二甲基-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(700 mg，2.61 mmol)於DCM(10 mL)中的溶液中添加TFA(2 mL)。將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時，接著濃縮，獲得呈褐色油狀的粗1-(2-胺乙基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2,5-二酮TFA鹽**I-411**(500 mg，108%)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 169.1 (M+1)。

【0820】

步驟3：**2-((2-((2-(3,4-二甲基-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-412)**

【0821】

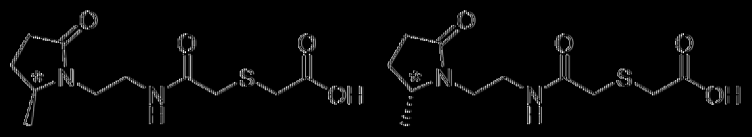
將1-(2-胺乙基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2,5-二酮(0.4 g，2.38 mmol)及硫代二乙酸酐(1.2 g，4當量)於DCM(5 mL)中的溶液在環境溫度下攪拌隔

夜。藉由LC-MS監測反應。在反應完成時，濃縮反應混合物且藉由製備型TLC純化，獲得呈白色固體狀的酸I-412(100 mg，14%)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 301.1 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.28 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.32 (s, 2H), 1.96 (s, 6H)。

[0822]

(*S**)-I-413及(*R**)-I-413

(*S**)-I-413及(*R**)-I-413的合成途徑與(*R**)-及(*S**)-I-234的途徑類似。合成以5-甲基吡咯啶-2-酮為起始物。藉由製備型HPLC純化最終目標化合物，獲得200 mg(55%)呈淺色油狀的外消旋I-413。外消旋體的製備型對掌性分離(CHIRALPAK AD管柱(己烷/EtOH/AcOH 70/30/0.1))獲得兩種對映異構體。



(*S**)-I-413　　(*R**)-I-413

*絕對組態未知

[0823]

(*S**)-I-413

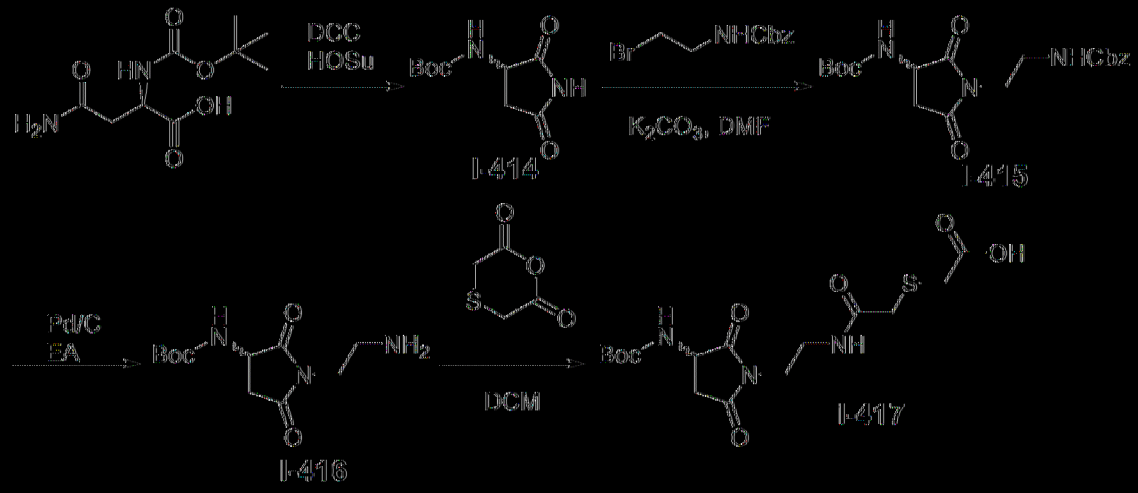
在對掌性HPLC純化之後，獲得30 mg呈黃色油狀的(*S**)-I-413(絕對組態不確定)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 275.1 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.96 – 3.84 (m, 1H), 3.77 – 3.67 (m, 1H), 3.71 – 3.58 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.29 – 3.19 (m, 2H), 3.28 – 3.23 (m, 1H), 3.18 – 3.08 (m, 1H), 2.51 – 2.37 (m, 2H), 2.26 – 2.16 (m, 1H), 1.72 – 1.53 (m, 1H), 1.26 – 1.22 (m, 3H)。

[0824]

(*R**)-I-413

在對掌性HPLC純化之後，獲得41 mg呈黃色油狀的(*R**)-I-413(絕對組態不確定)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 275.1 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39 (s, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 3H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 1.26 - 1.24 (m, 3H)。

化合物I-417的合成包含如以下流程134中所描繪的4個步驟。



流程134

[0825] 藉由^{1}H NMR及LC-MS確認中間體化合物的化學結構，純度為>95% (HPLC 214 nm及254 nm)。

[0826]

(*R*)-2-((2-((2-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-417)

步驟1：(2,5-二側氧基吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯(I-414)

向(第三丁氧基羰基)-D-天冬醯胺酸(cas：75647-01-7，1.0 g，4.3 mmol)於DMF(7 mL)中的攪拌溶液中添加DCC (0.8 g，1.0 當量)及HOSu (0.5 g，1.0當量)。將反應混合物加熱至80℃歷6小時且接著在減壓下濃

縮。將殘餘物溶解於EtOAc(10 mL)中且過濾。將濾液用水、鹽水洗，經Na_2SO_4乾燥，且接著在減壓下濃縮。藉由管柱層析(EtOAc:石油醚=1:1)純化所得殘餘物，獲得呈淡黃色固體的醯亞胺**I-414** (0.5 g，53%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 237.1 (M+23)。

【0827】

步驟2：**(1-(2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)乙基)-2,5-二側氧基吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯(I-415)**

向(2,5-二側氧基吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯**I-414** (0.5 g，2.3 mmol)及(2-溴乙基)胺基甲酸苯甲酯(cas：53844-02-3，890 mg，1.5當量)於DMF(5 mL)中的溶液中添加碳酸鉀(800 mg，2.5當量)。將反應混合物加熱至90℃歷12小時。反應物接著用水(5 mL)淬滅，且用EtOAc (3×20 mL)萃取。接著將合併的有機萃取物用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(EtOAc:石油醚=1:1)純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀的胺基甲酸酯**I-415** (0.9 g，100%)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 414.1 (M+23)。

【0828】

步驟3：**(1-(2-胺乙基)-2,5-二側氧基吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯(I-416)**

在H_2 (14 Psi)下向(1-(2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)乙基)-2,5-二側氧基吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯**I-415** (0.9 g，2.3 mmol)於EtOAc(15 ml)中的溶液中添加100 mg Pd/C。將反應混合物在環境溫度攪拌隔夜，接著過濾，且濃縮濾液，獲得呈褐色油狀的粗(1-(2-胺乙基)-2,5-二側氧基吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯**I-416** (0.5 g，84%)。MS (ESI, 陽離子) m/z:

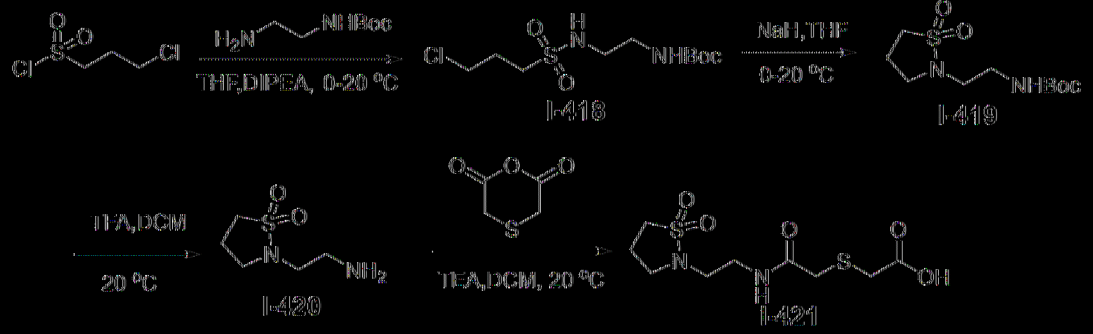
280.1 (M+23)。

[0829]

步驟4：2-((2-((2-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-417)

將(1-(2-胺乙基)-2,5-二側氧基吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯I-416 (0.1 g，0.4 mmol)及硫代二乙酸酐(211 mg，4當量)於DCM (5 mL)中的溶液在環境溫度攪拌4小時。藉由LC-MS監測反應。在反應完成時，濃縮反應混合物，且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物，獲得I-417 (外消旋)(39 mg，25%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 412.2 (M+23)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34 (s, 1H), 5.62 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.45 (m, 3H), 3.31 (1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.44 (s, 9H)。

化合物I-421的合成包含如以下流程135中所描繪的4個步驟。



流程135

[0830] 藉由^{1}H NMR及LC-MS確認目標化合物的化學結構，純度為>95%(HPLC 214 nm及254 nm)。

[0831]

步驟1：(2-((3-氯丙基)磺醯胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(I-418)

在0℃-5℃下將3-氯丙烷-1-磺醯氯(cas：1633-82-5，1.22 g，6.9

mmol)於無水THF(5 mL)中的溶液添加至(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯(1 g，6.25 mmol)及DIPEA(1.30 mL)於無水THF(62 mL)中的溶液中。使反應混合物升溫至環境溫度且攪拌8小時。當LC-MS分析指示反應完成時添加H_2O(20 mL)，且用EtOAc(20 mL×3)萃取反應混合物。在減壓下濃縮合併的有機萃取物，得到粗產物。藉由矽膠層析(石油醚:EtOAc=1:2)純化粗產物，得到呈淺色油狀的**I-418**(2.0 g，96%)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 323(M+Na)。

【0832】

步驟2：**(2-(1,1-二氧雜離子基異噻唑啶-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(I-419)**

在0℃-5℃下向(2-胺乙基)胺基甲酸第三丁酯**I-418**(2 g，6.67 mmol)於無水THF(70 mL)中的溶液中逐份添加NaH(於礦物油中的60%分散液，0.4 g，1.5當量)。使反應物升溫至環境溫度且攪拌8小時。當LC-MS分析指示反應完成時添加H_2O(20 mL)，且用EtOAc(20 mL×3)萃取反應混合物。在真空中濃縮合併的有機萃取物，得到粗產物。藉由矽膠層析(石油醚:EtOAc=2:1)純化粗產物，得到呈淺色油狀的**I-419**(0.15 g，9%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 287(M+Na)。

【0833】

步驟3：**2-(2-胺乙基)異噻唑啶1,1-二氧化物(I-420)**

將(2-(1,1-二氧雜離子基異噻唑啶-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯**I-419**(150 mg，0.57 mmol)於TFA/DCM(1:3 v/v，4 mL)中的溶液在25℃下攪拌2小時。當LC-MS分析指示反應完成時，在真空中濃縮反應混合物，得到呈淺色油狀的粗胺TFA鹽**I-420**(337 mg)，其直接用於下一步驟。MS

(ESI, 陽離子) m/z: 165(M+1)。

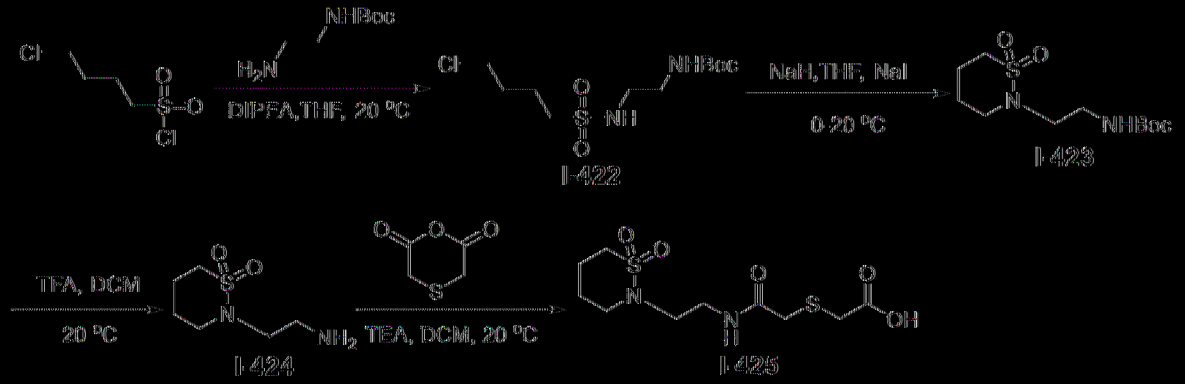
[0834]

步驟4. 2-((2-((2-(1,1-二氧雜離子基異噻唑啶-2-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-421)

向2-(2-胺乙基)異噻唑啶-1,1-二氧化物(337 mg，1.22 mmol)及硫代二乙酸酐(193 mg，1.2當量)於5 mL DCM中的溶液中添加TEA(24 mg，0.244 mmol)。將反應混合物攪拌2小時且接著在減壓下濃縮，得到粗產物。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(0.1% TFA)，梯度：1%-5% MeCN)純化粗產物，獲得呈淺色油狀的I-421(50 mg，14%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 297.1 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.60 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.27 - 3.19 (m, 6H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.25 - 2.15 (m, 2H)。

I-425：

化合物I-425的合成包含如以下流程136中所描繪的4個步驟。



流程136

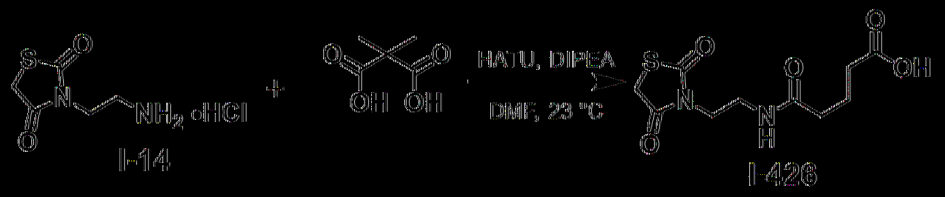
[0835]

2-((2-((2-(1,1-二氧離子基-1,2-硫雜環戊烷-2-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-425)

I-425的合成途徑與用於合成I-421的途徑類似，開始於4-氯丁烷-1-

硫醯氯(cas：1633-84-7)。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(具有0.1% TFA)，梯度：10%-20% MeCN)分離2-((2-((2-(1,1-二氧離子基-1,2-硫雜環己烷-2-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸I-425(淺色油，50 mg，15%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 311.1 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.57 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.34 – 3.30 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.08 – 3.03 (m, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.54 (m, 3.7 Hz, 2H)。

I-426的合成描繪於流程137中：



流程137

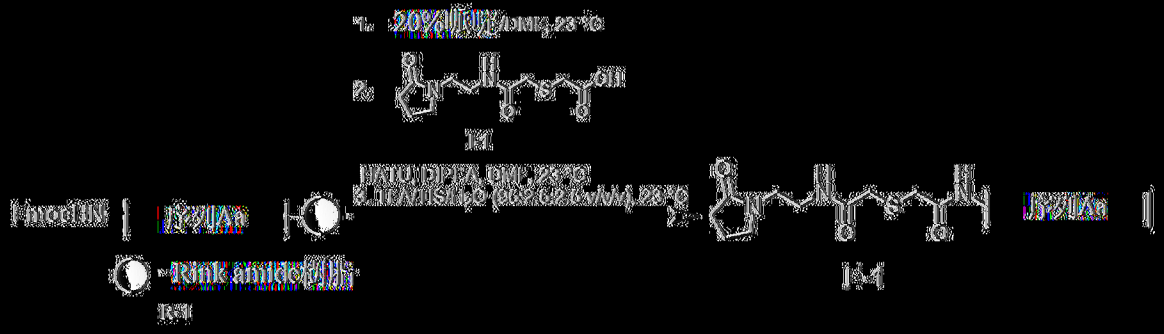
[0836] 向胺I-14(44.5 mg，0.226 mmol)、2,2-二甲基丙二酸(59.8 mg，2.0當量)以及DIPEA(118 μL，3.0 當量)於DMF(1 mL)中的溶液中添加HATU(129.1 mg，1.5當量)。將反應混合物維持在環境溫度下2小時且接著藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/具有0.1% TFA的H_2O)純化，獲得I-426(8.6 mg，14%產率)。

[0837]

D. 本發明中所述之化合物的實例

一般程序4(GP4)：肽使用羧酸連結段的固相合成

實例1：化合物83



流程138

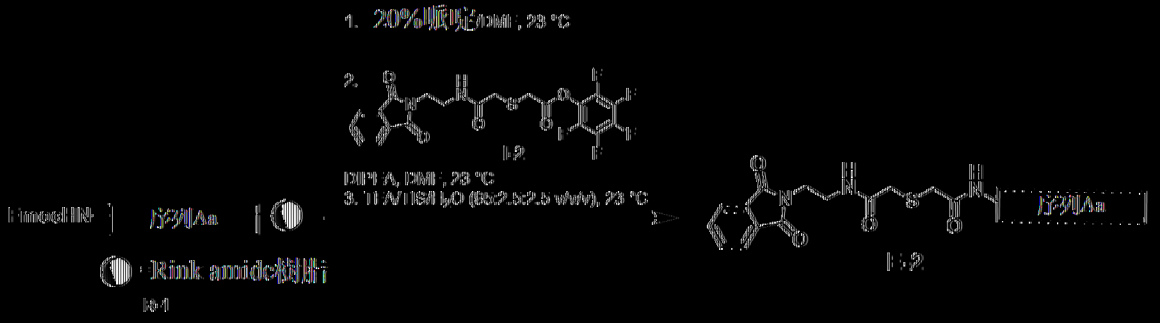
如流程138中所描繪地合成E-1。

[0838] 向具有端蓋的6 mL聚丙烯管中的Rink-amide樹脂R-1(0.125 mmol/g，140.5 mg，17.6 μmol)中添加20% v/v哌啶/DMF(2 mL)。將管加蓋且在環境溫度下攪拌30分鐘，接著排空。將樹脂用DMF(5×3 mL)洗滌。將羧酸建構嵌段I-1(36.6 mg，8.0當量)於DMF(2.8 mL)中的溶液添加至樹脂，接著添加DIPEA(61 μL，20當量)。接著添加HATU(80 mg，12.0當量)且將反應混合物在環境溫度下攪拌18小時。排出反應混合物且將樹脂用DMF(5×3 mL)、DCM(5×3 mL)洗滌且在真空中乾燥30分鐘。

[0839] 將樹脂轉移至15 mL離心管(Falcon tube)中且添加3 mL分裂試劑(95:2.5:2.5 v/v/v TFA/TIS/H_2O)。將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時。樹脂經過濾且用TFA(2×3 mL)洗滌。在減壓下濃縮合併的濾液及洗液以獲得殘餘物，其用Et_2O(3 mL)濕磨以使肽沈澱。將肽再溶解於冰AcOH(2 mL)中且藉由製備型HPLC(Phenomenex Jupiter 10 μM Proteo 90 Å LC管柱，250 mm×21.2 mm，流動速率=15 mL/min，梯度0%-100%乙腈於25 mM乙酸銨水溶液中，經30分鐘)純化，獲得25.8 mg呈白色固體狀的E-1。ESI-MS (陽離子化)實驗值1149.7，$[C_{213}H_{325}N_{47}O_{64}S]^{4+}$計算值1149.3。

[0840]

一般程序5(GP5)：肽使用五氟苯基或*N*-羥基丁二醯亞胺酯建構嵌段的固相合成



流程139

[0841]

實例2：化合物173

如流程139中所描繪地合成E-2。

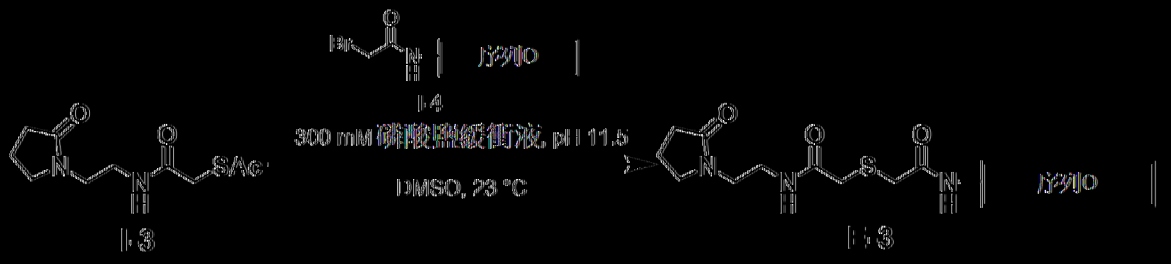
[0842] 向具有端蓋的6 mL聚丙烯管中的Rink-amide樹脂(0.125 mmol/g，107.8 mg，13.5 μmol)中添加20% v/v哌啶/DMF(2 mL)。將管加蓋，在環境溫度下攪拌30分鐘，且接著排空。將樹脂用DMF(5×3 mL)洗滌。將五氟苯基酯I-2(32.9 mg，5.0當量)於DMF(1 mL)中的溶液添加至樹脂，接著添加DIPEA(24 μL，10當量)且將反應混合物在環境溫度下攪拌24小時。排出反應混合物。將樹脂用DMF(5×3 mL)、DCM(5×3 mL)洗滌，且在真空中乾燥30分鐘。

[0843] 將樹脂轉移至15 mL離心管中且添加3 mL分裂試劑(95:2.5:2.5 v/v/v TFA/TIS/H_2O)。將反應混合物在環境溫度下攪拌3小時。樹脂經過濾且用TFA(2×0.5 mL)洗滌。在減壓下濃縮合併的濾液及洗液以獲得殘餘物，其用Et_2O(2 mL)濕磨以使肽沈澱。將肽再溶解於冰AcOH(1.2 mL)中且藉由製備型HPLC(Phenomenex Jupiter 10 μM Proteo

90 Å LC管柱，250 mm×21.2 mm，流動速率=15 mL/min，梯度0%-100%乙腈於25 mM乙酸銨水溶液中，經30分鐘)純化，獲得9.4 mg呈白色固體狀的E-2。ESI-MS (陽離子化)實驗值1165.3，$[C_{217}H_{323}N_{47}O_{65}S]^{4+}$計算值1164.8。

[0844]

實例3：化合物189



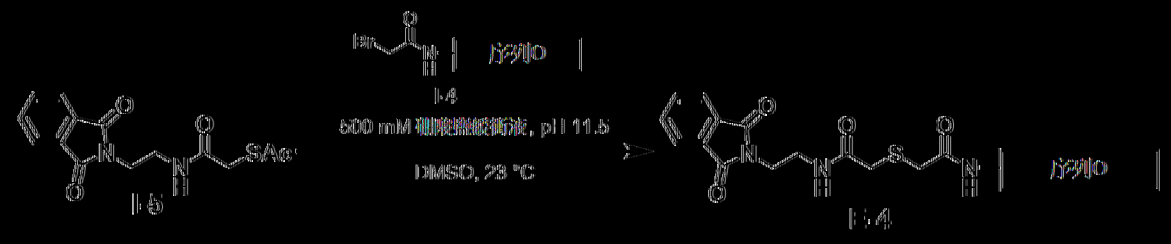
流程140

如流程140中所描繪地合成E-3。

[0845] 向肽I-4(DMSO中的0.25 mL 5 mM儲備溶液，1.2 μmol)中添加I-3(DMSO中的50 μL 50 mM儲備溶液，2.0當量)，接著添加300 mM磷酸鈉緩衝液，pH 11.5(50 μL)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時且接著藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化，獲得呈白色固體狀的E-3(4.3 mg)。ESI-MS實驗值1374.3，$C_{186}H_{269}N_{46}O_{59}S$ (M-3H)要求值1374.3。

[0846]

實例4：化合物190



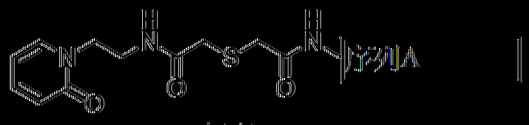
流程141

如流程141中所描繪地合成E-4。

[0847] 向肽L-4(DMSO中的0.25 mL 5 mM儲備溶液，1.2 μmol)中添加L-5(DMSO中的50 μL 50 mM儲備溶液，2.0當量)，接著添加500 mM硼酸鹽緩衝液，pH 9.5(25 μL)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時且接著藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化，獲得呈白色固體狀的E-4(1.8 mg)。ESI-MS實驗值1395.0, $C_{190}H_{267}N_{46}O_{60}S$ (M-3H)要求值1395.0。

[0848]

實例5：化合物139

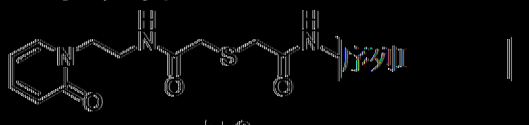


L-5

根據GP4，使用24 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-6製備E-5，獲得2.3 mg呈白色固體狀的E-5。ESI-MS實驗值1058.5, $C_{193}H_{278}N_{46}O_{60}S$ (M-4H)要求值1058.0。

[0849]

實例6：化合物118

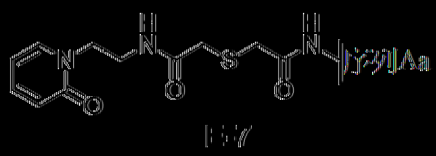


L-6

根據GP4，使用30.9 mg樹脂(估計負載0.15 mmol/g)及L-6製備E-6，獲得0.9 mg呈白色固體狀的E-6。ESI-MS實驗值1063.5, $C_{194}H_{288}N_{46}O_{60}S$ (M-4H)要求值1063.5。

[0850]

實例7：化合物52

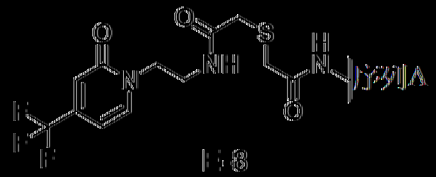


I-57

根據GP4，使用43.3 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-6製備E-7，獲得2.5 mg呈白色固體狀的E-7。ESI-MS實驗值1152.3，$C_{214}H_{323}N_{47}O_{64}S$ ($M+4H^+$)要求值1151.8。

|0851|

實例8：化合物121

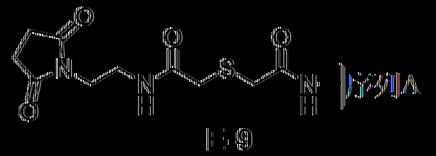


I-58

根據GP4，使用30.8 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及I-7製備E-8，獲得2.4 mg呈白色固體狀的E-8。ESI-MS實驗值1077.6，$C_{194}H_{285}FN_{46}O_{60}S$ ($M+4H^+$)要求值1077.0。

|0852|

實例9：化合物117

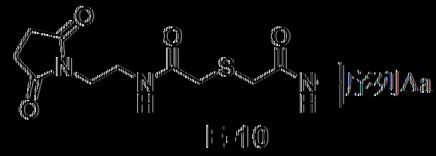


I-59

根據GP4，使用30.3 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及I-8製備E-9，獲得3.1 mg呈白色固體狀的E-9。ESI-MS實驗值1061.0，$C_{192}H_{286}N_{46}O_{61}S$ ($M+4H^+$)要求值1061.0。

|0853|

實例10：化合物114

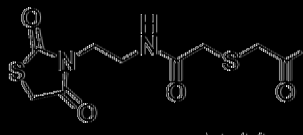


I-60

根據GP4，使用40.1 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-8製備E-10，獲得1.5 mg呈白色固體狀的E-10。ESI-MS實驗值1152.8，$C_{213}H_{323}N_{47}O_{65}S$ (M+4H)要求值1152.8。

[0854]

實例11：化合物53

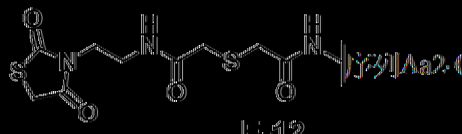


I-11

根據GP4，使用67 mg樹脂(估計負載0.08 mmol/g)及I-9製備E-11，獲得2.5 mg呈白色固體狀的E-11。ESI-MS實驗值1157.9，$C_{212}H_{321}N_{47}O_{65}S_2$ (M+4H)要求值1157.3。

[0855]

實例12：化合物56

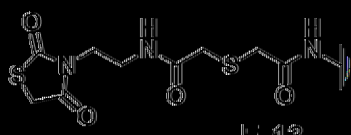


I-12

根據GP4，使用55.6 mg樹脂(估計負載0.15 mmol/g)及I-9製備E-12，獲得1.7 mg呈白色固體狀的E-12。ESI-MS實驗值1125.8，$C_{207}H_{313}N_{45}O_{63}S_2$ (M+4H)要求值1125.3。

[0856]

實例13：化合物60

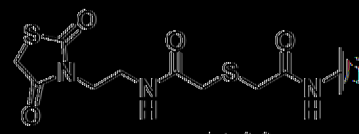


I-13

根據GP4，使用53.3 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及I-9製備E-13，獲得5.0 mg呈白色固體狀的E-13。ESI-MS實驗值1125.4，$C_{207}H_{314}N_{46}O_{62}S_2$ (M+4H)要求值1125.1。

[0857]

實例14：化合物76

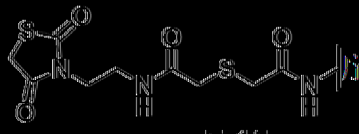


E-14

根據GP4，使用41.3 mg樹脂(估計負載0.11 mmol/g)及L-9製備E-14，獲得0.5 mg呈白色固體狀的E-14。ESI-MS實驗值1238.2，$C_{222}H_{348}N_{56}O_{66}S_3$ (M+4H)+要求值1237.6。

[0858]

實例15：化合物73

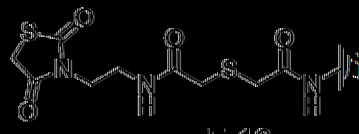


E-15

根據GP4，使用40.4 mg樹脂(估計負載0.06 mmol/g)及L-9製備E-15，獲得0.8 mg呈白色固體狀的E-15。ESI-MS實驗值1135.3，$C_{206}H_{319}N_{47}O_{64}S_2$ (M+4H)+要求值1134.8。

[0859]

實例16：化合物70

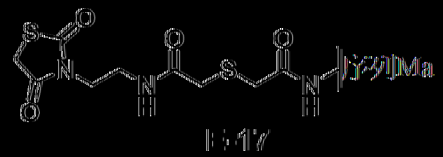


E-16

根據GP4，使用56.5 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-9製備E-16，獲得1.1 mg呈白色固體狀的E-16。ESI-MS實驗值1161.2，$C_{213}H_{323}N_{47}O_{65}S_2$ (M+4H)+要求值1160.8。

[0860]

實例17：化合物71

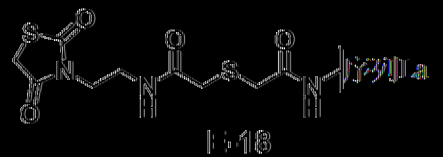


E-17

根據GP4，使用68 mg樹脂(估計負載0.16 mmol/g)及L-9製備E-17，獲得3.3 mg呈白色固體狀的E-17。ESI-MS實驗值1139.3, $C_{205}H_{315}N_{47}O_{64}S_3$ (M+4H)+要求值1138.8。

(0861)

實例18：化合物72

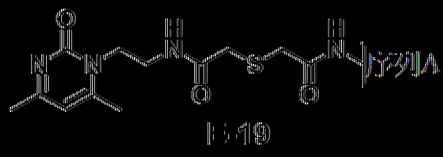


E-18

根據GP4，使用56.9 mg樹脂(估計負載0.17 mmol/g)及L-9製備E-18，獲得0.7 mg呈白色固體狀的E-18。ESI-MS實驗值1153.4, $C_{207}H_{318}N_{48}O_{65}S_3$ (M+4H)+要求值1153.1。

(0862)

實例19：化合物137

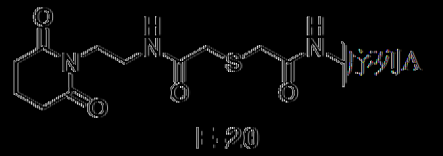


E-19

根據GP4，使用27.3 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-10製備E-19，獲得0.7 mg呈白色固體狀的E-19。ESI-MS實驗值1065.8, $C_{194}H_{281}N_{47}O_{60}S$ (M-4H)-要求值1065.3。

(0863)

實例20：化合物138



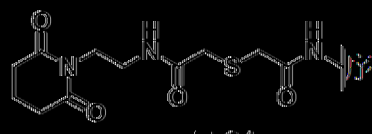
E-20

根據GP4，使用29 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-11製備E-

20，獲得3.0 mg呈白色固體狀的E-20。ESI-MS實驗值1063.0，$C_{193}H_{280}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)要求值1062.5。

[0864]

實例21：化合物123

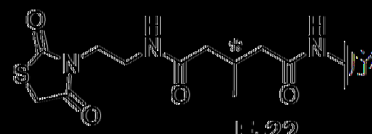


I-21

根據GP4，使用108.5 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-11製備E-21，獲得9.7 mg呈白色固體狀的E-21。ESI-MS實驗值1156.8，$C_{214}H_{325}N_{47}O_{65}S$ ($M+4H^+$)要求值1156.3。

[0865]

實例22：化合物120



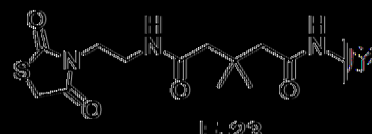
I-22

*非對映異構物的混合物

根據GP4，使用31.5 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-12製備E-22，獲得1.8 mg呈白色固體狀的E-22。ESI-MS實驗值1065.1，$C_{193}H_{288}N_{46}O_{61}S$ ($M+4H^+$)要求值1064.5。

[0866]

實例23：化合物122

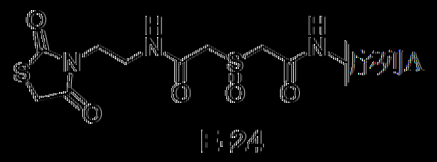


I-23

根據GP4，使用29.4 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-13製備E-23，獲得4.2 mg呈白色固體狀的E-23。ESI-MS實驗值1068.6，$C_{194}H_{290}N_{46}O_{61}S$ ($M+4H^+$)要求值1068.0。

|0867|

實例24：化合物170

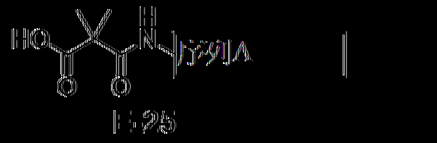


I-24

根據GP4，使用26.9 mg樹脂(估計負載0.15 mmol/g)及I-15製備E-24，獲得3.3 mg呈白色固體狀的E-24。ESI-MS實驗值1068.0，$C_{191}H_{276}N_{46}O_{62}S_2$ (M-4H)要求值1067.5。

|0868|

實例25：化合物131

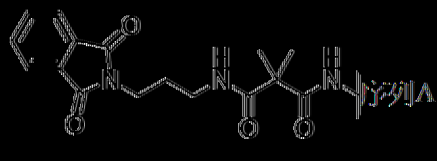


I-25

根據GP3，使用29.1 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及二酯I-16製備E-25，獲得2.1 mg呈白色固體狀的E-25。ESI-MS實驗值1024.0，$C_{187}H_{272}N_{44}O_{60}$ (M-4H)要求值1023.5。

|0869|

實例26：化合物143

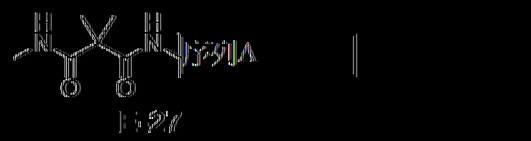


I-26

根據GP5，使用28.7 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及I-21製備E-26，獲得3.4 mg呈白色固體狀的E-26。ESI-MS實驗值1070.5，$C_{198}H_{282}N_{46}O_{61}$ (M-4H)要求值1070.0。

|0870|

實例27：化合物142

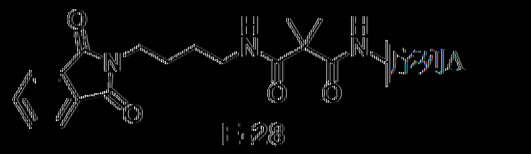


E-27

根據GP5，使用24.7 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-22製備E-27，獲得2.5 mg呈白色固體狀的E-27。ESI-MS實驗值1027.3，$C_{188}H_{275}N_{45}O_{59}$ (M-4H)要求值1026.8。

[0871]

實例28：化合物141

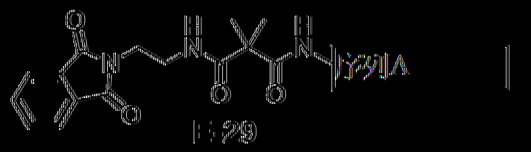


E-28

根據GP5，使用26.1 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-23製備E-28，獲得1.8 mg呈白色固體狀的E-28。ESI-MS實驗值1074.0，$C_{199}H_{284}N_{46}O_{61}$ (M-4H)要求值1073.5。

[0872]

實例29：化合物140

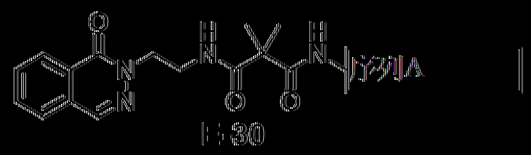


E-29

根據GP5，使用23.5 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-24製備E-29，獲得0.5 mg呈白色固體狀的E-29。ESI-MS實驗值1067.0，$C_{197}H_{280}N_{46}O_{61}$ (M-4H)要求值1066.5。

[0873]

實例30：化合物116



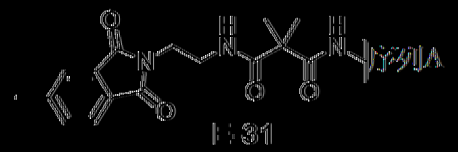
E-30

根據GP5，使用24.9 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-25製備E-

30，獲得1.4 mg呈白色固體狀的E-30。ESI-MS實驗值1068.7，$C_{197}H_{289}N_{47}O_{60}$ (M+4H)+要求值1068.3。

[0874]

實例31：化合物127

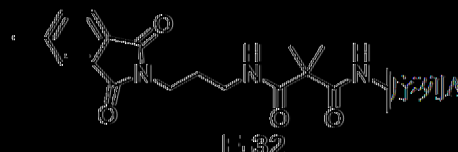


E-31

根據GP5，使用28.4 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-26製備E-31，獲得2.4 mg呈白色固體狀的E-31。ESI-MS實驗值1070.5，$C_{198}H_{282}N_{46}O_{61}$ (M-4H)-要求值1070.0。

[0875]

實例32：化合物129

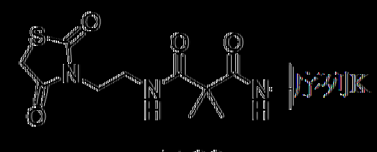


E-32

根據GP5，使用26.4 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-27製備E-32，獲得5.5 mg呈白色固體狀的E-32。ESI-MS實驗值1074.0，$C_{199}H_{284}N_{46}O_{61}$ (M-4H)-要求值1073.5。

[0876]

實例33：化合物132

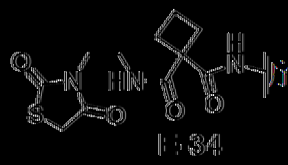


E-33

根據GP5，使用27.1 mg樹脂(估計負載0.2 mmol/g)及L-28製備E-33，獲得3.1 mg呈白色固體狀的E-33。ESI-MS實驗值1070.0，$C_{195}H_{284}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)-要求值1069.5。

[0877]

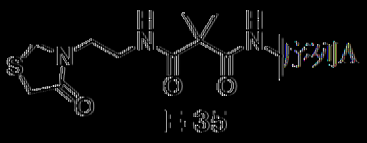
實例34：化合物134



根據GP5，使用28 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-29製備E-34，獲得3.0 mg呈白色固體狀的E-34。ESI-MS實驗值1062.5，$C_{193}H_{278}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)要求值1149.8。

[0878]

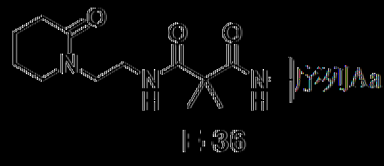
實例35：化合物135



根據GP5，使用25.8 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-30製備E-35，獲得2.4 mg呈白色固體狀的E-35。ESI-MS實驗值1059.0，$C_{192}H_{276}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)要求值1058.5。

[0879]

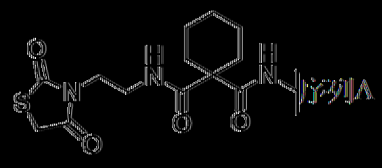
實例36：化合物19



根據GP5，使用39.7 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-31製備E-36，獲得5.9 mg呈白色固體狀的E-36。ESI-MS實驗值1148.9，$C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}$ (M+4H+)要求值1148.3。

[0880]

實例37：化合物119

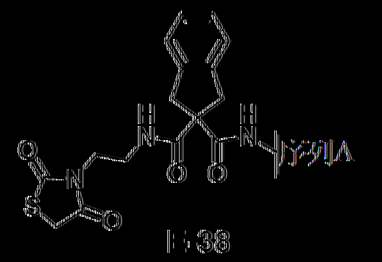


E-37

根據GP5，使用34 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-32製備E-37，獲得5.2 mg呈白色固體狀的E-37。ESI-MS實驗值1071.6，$C_{195}H_{290}N_{46}O_{61}S$ (M+4H$^+$)要求值1071.0。

[0881]

實例38：化合物124

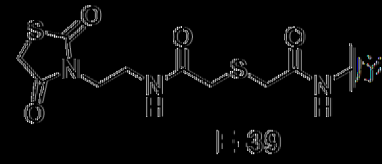


E-38

根據GP5，使用21.6 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-33製備E-38，獲得3.5 mg呈白色固體狀的E-38。ESI-MS實驗值1080.0，$C_{198}H_{288}N_{46}O_{61}S$ (M+4H$^+$)要求值1079.5。

[0882]

實例39：化合物80

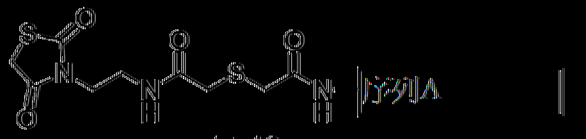


E-39

根據GP5，使用51.5 mg樹脂(估計負載0.14 mmol/g)及L-9製備E-39，獲得0.8 mg呈白色固體狀的E-39。ESI-MS實驗值1164.9，$C_{214}H_{325}N_{47}O_{65}S_2$ (M+4H$^+$)要求值1164.3。

[0883]

實例40：化合物196

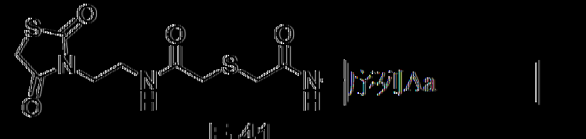


E-40

根據GP5，使用26.2 mg樹脂(估計負載0.38 mmol/g)及L-34製備E-40，獲得3.3 mg呈白色固體狀的E-40。ESI-MS實驗值1064.0, $C_{191}H_{276}N_{46}O_{61}S_2$ (M-4H)需求值1063.5。

[0884]

實例41：化合物195

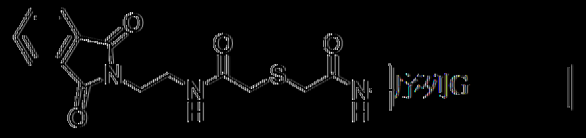


E-41

根據GP5，使用109.9 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-34製備E-41，獲得7.3 mg呈白色固體狀的E-41。ESI-MS實驗值1156.1, $C_{212}H_{313}N_{47}O_{65}S_2$ (M-4H)需求值1155.3。

[0885]

實例42：化合物147

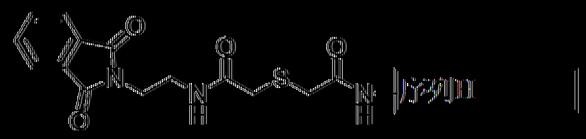


E-42

使用L-35及GP5，由39 mg樹脂(大致負載0.18 mmol/g)製備肽E-42，獲得呈白色固體狀的E-42。ESI-MS實驗值1078.5, $C_{198}H_{282}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)需求值1078.0。

[0886]

實例43：化合物145

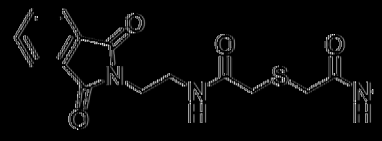


E-43

使用L-35及GP5，由36 mg樹脂(大致負載0.18 mmol/g)製備肽E-43，獲得呈白色固體狀的E-43。ESI-MS實驗值1067.5, $C_{197}H_{282}N_{46}O_{59}S$ (M-4H)³⁻要求值1067.0。

[0887]

實例44：化合物144

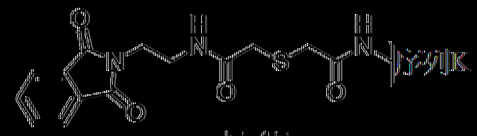


I-44

使用L-35及GP5，由36 mg樹脂(大致負載0.18 mmol/g)製備肽E-44，獲得呈白色固體狀的E-44。ESI-MS實驗值1075.0, $C_{197}H_{280}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)³⁻要求值1074.5。

[0888]

實例45：化合物133

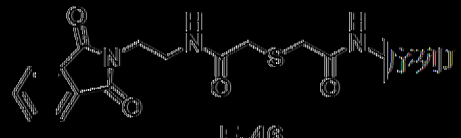


I-45

使用L-35及GP5，由27.9 mg樹脂(大致負載0.2 mmol/g)製備肽E-45，獲得2.3 mg呈白色固體狀的E-45。ESI-MS實驗值1082.0, $C_{199}H_{284}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)³⁻要求值1081.5。

[0889]

實例46：化合物149



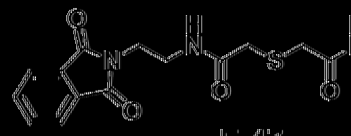
I-46

使用L-35及GP5，由32 mg樹脂(大致負載0.17 mmol/g)製備肽E-46，獲得4.7 mg呈白色固體狀的E-46。ESI-MS實驗值1075.3,

$C_{197}H_{279}N_{45}O_{62}S$ (M-4H)-要求值1074.8。

[0890]

實例47：化合物150

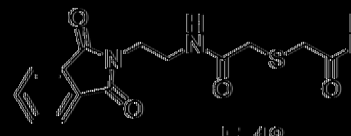


E-47

使用L-35及GP5，由32.6 mg樹脂(大致負載0.17 mmol/g)製備肽E-47，獲得4.8 mg呈白色固體狀的E-47。ESI-MS實驗值1071.7，$C_{195}H_{273}N_{45}O_{63}S$ (M-4H)-要求值1071.2。

[0891]

實例48：化合物151

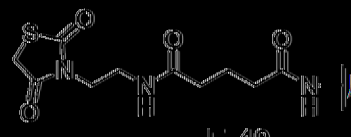


E-48

使用L-35及GP5，由30.2 mg樹脂(大致負載0.19 mmol/g)製備肽E-48，獲得5.4 mg呈白色固體狀的E-48。ESI-MS實驗值1059.0，$C_{193}H_{280}N_{46}O_{60}S$ (M-4H)-要求值1058.5。

[0892]

實例49：化合物193

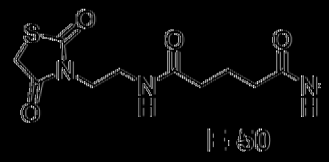


E-49

根據GP5，使用50 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-36製備E-49，獲得7.7 mg呈白色固體狀的E-49。ESI-MS實驗值1059.5，$C_{192}H_{278}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)-要求值1059.0。

[0893]

實例50：化合物155

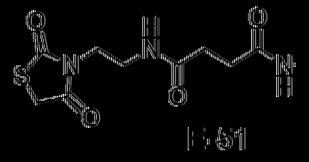


I-50

根據GP5，使用52.9 mg樹脂(估計負載0.15 mmol/g)及I-36製備E-50，獲得呈白色固體狀的E-50。ESI-MS實驗值1151.3, $C_{212}H_{323}N_{47}O_{64}S$ (M-4H)要求值1150.8。

[0894]

實例51：化合物192



I-51

根據GP5，使用50 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及I-37製備E-51，獲得5.9 mg呈白色固體狀的E-51。ESI-MS實驗值1056.0, $C_{191}H_{276}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)要求值1055.5。

[0895]

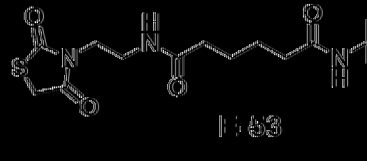
實例52：化合物194

I-52

根據GP5，使用50 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及I-38製備E-52，獲得3.1 mg呈白色固體狀的E-52。ESI-MS實驗值1060.0, $C_{191}H_{276}N_{46}O_{62}S$ (M-4H)要求值1059.5。

[0896]

實例53：化合物191



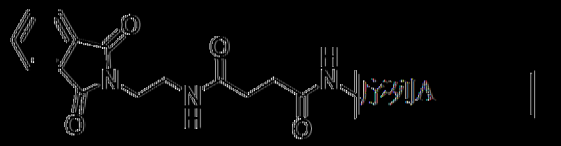
I-53

根據GP5，使用50 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及I-39製備E-

53，獲得7.8 mg呈白色固體狀的E-53。ESI-MS實驗值1063.0，$C_{193}H_{280}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)-要求值1062.5。

[0897]

實例54：化合物187

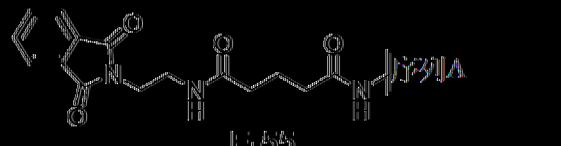


I-54

根據GP5，使用22 mg樹脂(估計負載0.5 mmol/g)及L-40製備E-54，獲得1.8 mg呈白色固體狀的E-54。ESI-MS實驗值1063.5，$C_{196}H_{278}N_{46}O_{61}$ (M-4H)-要求值1063.0。

[0898]

實例55：化合物188

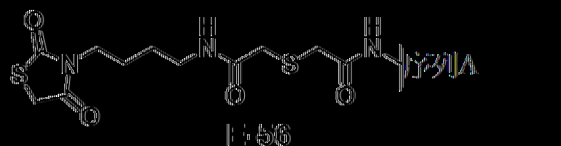


I-55

根據GP5，使用21.3 mg樹脂(估計負載0.5 mmol/g)及L-41製備E-55，獲得1.0 mg呈白色固體狀的E-55。ESI-MS實驗值1067.0，$C_{197}H_{280}N_{46}O_{61}$ (M-4H)-要求值1066.5。

[0899]

實例56：化合物184



I-56

根據GP5，使用13.6 mg樹脂(估計負載0.5 mmol/g)及L-42製備E-56，獲得0.8 mg呈白色固體狀的E-56。ESI-MS實驗值1071.0，$C_{193}H_{280}N_{46}O_{61}S_2$ (M-4H)-要求值1070.5。

|0900|

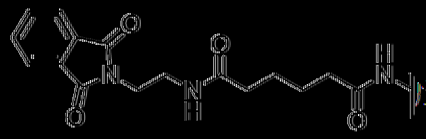
實例57：化合物186

E-57

根據GP5，使用16.1 mg樹脂(估計負載0.5 mmol/g)及L-44製備E-57，獲得0.4 mg呈白色固體狀的E-57。ESI-MS實驗值1068.0，$C_{195}H_{276}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)需求值1067.5。

|0901|

實例58：化合物181

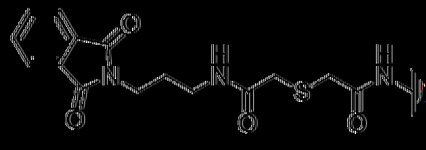


E-58

根據GP5，使用20.7 mg樹脂(估計負載0.5 mmol/g)及L-48製備E-58，獲得0.3 mg呈白色固體狀的E-58。ESI-MS實驗值1070.5，$C_{198}H_{282}N_{46}O_{61}$ (M-4H)需求值1070.0。

|0902|

實例59：化合物180

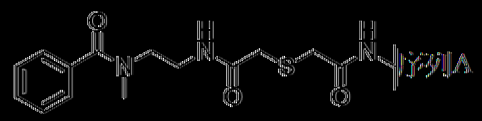


E-59

根據GP5，使用13.6 mg樹脂(估計負載0.5 mmol/g)及L-51製備E-59，獲得0.6 mg呈白色固體狀的E-59。ESI-MS實驗值1075.0，$C_{197}H_{280}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)需求值1074.5。

|0903|

實例60：化合物169

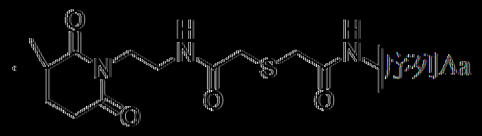


E-60

根據GP5，使用30.5 mg樹脂(估計負載0.15 mmol/g)及L-53製備E-60，獲得3.6 mg呈白色固體狀的E-60。ESI-MS實驗值1068.5, $C_{196}H_{282}N_{46}O_{60}S$ (M-4H)要求值1068.0。

[0904]

實例61：化合物81



E-61

根據GP4，使用36.9 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-55製備E-61，獲得5.1 mg呈白色固體狀的E-61。ESI-MS實驗值1163.8, $C_{216}H_{329}N_{47}O_{65}S$ (M+4H+)要求值1163.3。

[0905]

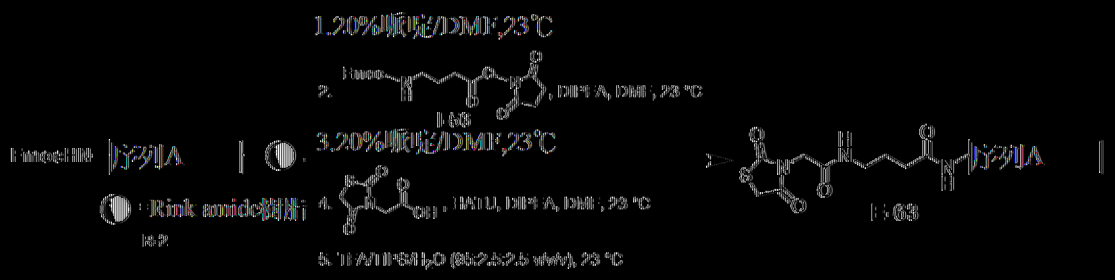
實例62：化合物185

E-62

根據GP4，使用22 mg樹脂(估計負載0.5 mmol/g)及市售的2-(2,4-二氧雜噻唑啶-3-基)乙酸製備E-62，獲得0.8 mg呈白色固體狀的E-62。ESI-MS實驗值1034.7, $C_{187}H_{269}N_{45}O_{60}S$ (M-4H)要求值1034.2。

[0906]

實例63：化合物178



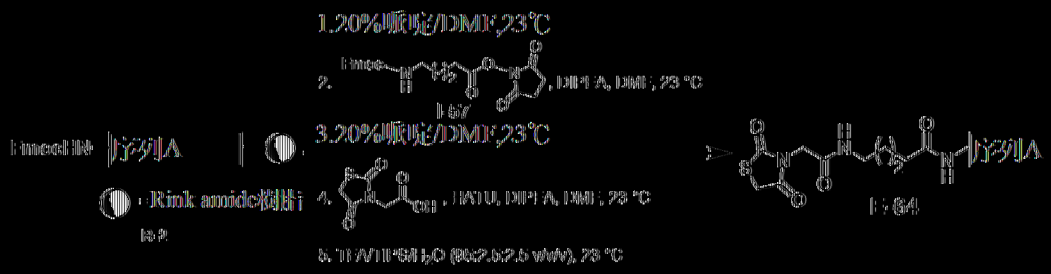
流程142

如流程142中所描繪地合成E-63。

[0907] 用20%哌啶/DMF(3×5 min×1 mL)處理樹脂R-2(29.2 mg，大致負載0.39 mmol/g，11.3 μmol)以用於Fmoc去除保護基。將樹脂排出且用DMF(5×1 mL)洗滌。添加酯L-56(23.9 mg，5.0當量)於DMF(0.6 mL)中的溶液，接著添加DIPEA(19.7 μL，10.0當量)且將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。接著將樹脂排出且用DMF(5×)及DCM(5×)洗滌且接著在真空中乾燥。樹脂用20%哌啶/DMF(3×5 min×1 mL)處理以用於Fmoc去除保護基。將樹脂排出且用DMF(5×1 mL)洗滌。添加2-(2,4-二氧雜噻唑啶-3-基)乙酸(9.9 mg，5.0當量)於DMF(0.6 mL)中的溶液，接著添加DIPEA(23.6 μL，12.0當量)及HATU(34.4 mg，8.0當量)且將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。接著將樹脂排出且用DMF(5×)及DCM(5×)洗滌且接著在真空中乾燥。在環境溫度下用TFA/TIPS/H_2O(95:2.5:2.5 v/v/v，1 mL)進行樹脂分裂1小時。過濾反應混合物且用TFA(2×1 mL)洗滌樹脂。合併的濾液及洗液經濃縮。殘餘物用Et_2O(2 mL)濕磨且去除上清液。將殘餘物溶解於AcOH(1 mL)中且藉由製備型HPLC(25 mM NH_4OAc/MeCN，0%-100%梯度，經30分鐘)純化，獲得1.6 mg呈白色固體狀的肽E-63。ESI-MS實驗值1056.0，$C_{191}H_{276}N_{46}O_{61}S$ (M+4H)要求值1055.5。

[0908]

實例64：化合物177



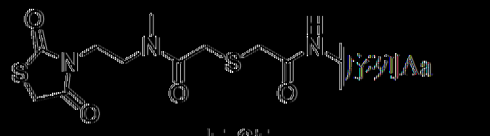
流程143

如流程143中所描繪地合成E-64。

[0909] 用20%哌啶/DMF(3×5 min×1 mL)處理樹脂R-2(36.1 mg，大致負載0.39 mmol/g，14.1 μmol)以用於Fmoc去除保護基。將樹脂排出且用DMF(5×1 mL)洗滌。添加酯I-57(30.7 mg，5.0當量)於DMF(0.6 mL)中的溶液，接著添加DIPEA(24.5 μL，10.0當量)且將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。接著將樹脂排出且用DMF(5×)及DCM(5×)洗滌且接著在真空中乾燥。樹脂用20%哌啶/DMF(3×5 min×1 mL)處理以用於Fmoc去除保護基。將樹脂排出且用DMF(5×1 mL)洗滌。添加2-(2,4-二氧雜噻唑啶-3-基)乙酸(12.3 mg，5.0當量)於DMF(0.6 mL)中的溶液，接著添加DIPEA(29.4 μL，12.0當量)及HATU(42.8 mg，8.0當量)且將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。接著將樹脂排出且用DMF(5×)及DCM(5×)洗滌且接著在真空中乾燥。在環境溫度下用TFA/TIPS/H_2O(95:2.5:2.5 v/v/v，1 mL)進行樹脂分裂1小時。過濾反應混合物且用TFA(2×1 mL)洗滌樹脂。合併的濾液及洗液經濃縮。殘餘物用Et_2O(2 mL)濕磨且去乘上清液。將殘餘物溶解於AcOH(1 mL)中且藉由製備型HPLC(25 mM NH_4OAc/MeCN，0%-100%梯度，經30分鐘)純化，獲得1.2 mg呈白色固體狀的肽E-64。ESI-MS實驗值1059.5，$C_{192}H_{278}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)$^{4-}$要求值1059.0。

|0910|

實例65：化合物93

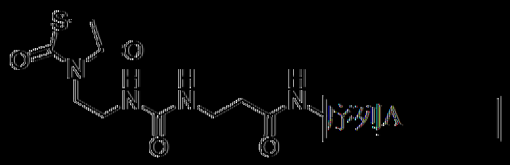


E-65

根據GP4，使用49.4 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-60製備E-65，獲得5.8 mg呈白色固體狀的E-65。ESI-MS實驗值1161.4, $C_{213}H_{323}N_{47}O_{65}S_2$ (M+4H)+要求值1160.8。

|0911|

實例66：化合物148

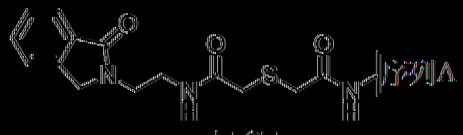


E-66

根據GP4，使用28.6 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及I-61製備E-66，獲得2.4 mg呈白色固體狀的E-66。ESI-MS實驗值1059.8, $C_{191}H_{277}N_{47}O_{61}S$ (M-4H)-要求值1059.3。

|0912|

實例67：化合物152

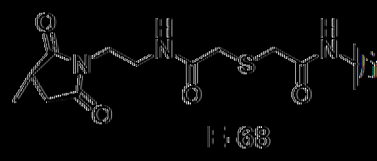


E-67

根據GP4，使用26.5 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及I-62製備E-67，獲得呈白色固體狀的E-67。ESI-MS實驗值1068.0, $C_{196}H_{280}N_{46}O_{60}S$ (M-4H)-要求值1067.5。

|0913|

實例68：化合物109

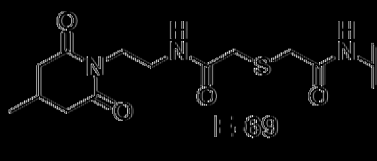


E-68

根據GP4，使用30.2 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-64製備E-68，獲得4.6 mg呈白色固體狀的E-68。ESI-MS實驗值1064.0，$C_{193}H_{286}N_{46}O_{61}S$ (M+4H)⁴⁺要求值1064.0。

[0914]

實例69：化合物113

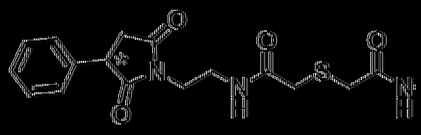


E-69

根據GP4，使用27.8 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-66製備E-69，獲得2.9 mg呈白色固體狀的E-69。ESI-MS實驗值1067.9，$C_{194}H_{290}N_{46}O_{61}S$ (M+4H)⁴⁺要求值1068.0。

[0915]

實例70：化合物105



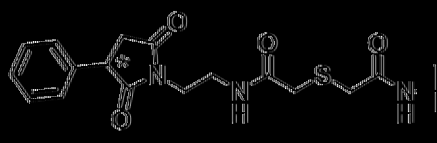
E-70

*非對映異構物的混合物

使用L-67及GP4，由35 mg樹脂(大致負載0.18 mmol/g)製備肽E-70，獲得2.4 mg呈白色固體狀的E-70。ESI-MS實驗值1080.0，$C_{198}H_{290}N_{46}O_{61}S$ (M+4H)⁴⁺要求值1080.0。

[0916]

實例71：化合物99



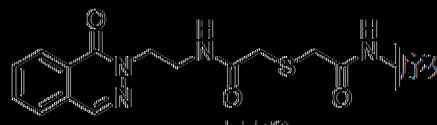
E-71

*非對映異構物的混合物

使用L-67及GP4，由35 mg樹脂(大致負載0.125 mmol/g)製備肽E-71，獲得1.5 mg呈白色固體狀的E-71。ESI-MS實驗值1171.9，$C_{219}H_{327}N_{47}O_{65}S$ (M+4H)⁴⁺要求值1171.8。

[0917]

實例72：化合物136



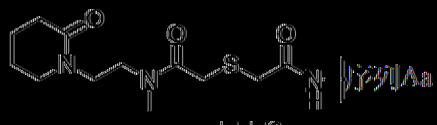
E-72

根據GP4，使用24.4 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-68製備E-72，獲得2.5 mg呈白色固體狀的E-72。ESI-MS實驗值1071.3，$C_{196}H_{279}N_{47}O_{60}S$ (M+4H)⁴⁺要求值1070.8。

[0918]

實例73：化合物17

E-73

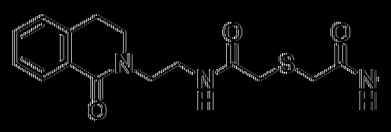


E-73

根據GP4，使用46.2 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-69製備E-73，獲得6.6 mg呈白色固體狀的E-73。ESI-MS實驗值1156.8，$C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}S$ (M+4H)⁴⁺要求值1156.3。

[0919]

實例74：化合物13

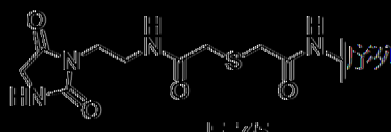


E-74

使用E-70及GP4，由30 mg樹脂(大致負載0.125 mmol/g)製備肽E-74，獲得2.2 mg呈白色固體狀的E-74。ESI-MS實驗值1165.6，$C_{218}H_{327}N_{47}O_{64}S$ $(M+4H^+)$要求值1164.8。

[0920]

實例75：化合物84

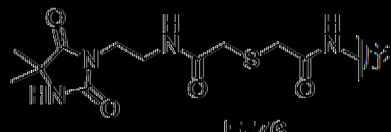


E-75

根據GP4，使用35.8 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及E-71製備E-75，獲得3.2 mg呈白色固體狀的E-75。ESI-MS實驗值1153.5，$C_{212}H_{323}N_{48}O_{65}S$ $(M+4H^+)$要求值1153.1。

[0921]

實例76：化合物87

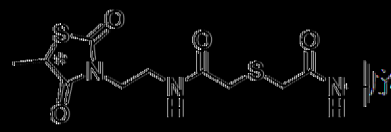


E-76

根據GP4，使用34.9 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及E-72製備E-76，獲得3.5 mg呈白色固體狀的E-76。ESI-MS實驗值1160.5，$C_{214}H_{326}N_{48}O_{65}S$ $(M+4H^+)$要求值1160.1。

[0922]

實例77：化合物90



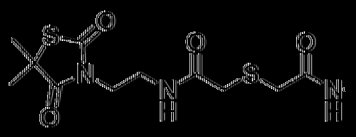
E-77

*非對映異構物的混合物

使用L-74及GP1，由37 mg樹脂(大致負載0.125 mmol/g)製備肽E-77，獲得3.1 mg呈白色固體狀的E-77。ESI-MS實驗值1161.4，$C_{213}H_{323}N_{47}O_{65}S_2$ (M+4H+)要求值1160.8。

[0923]

實例78：化合物94

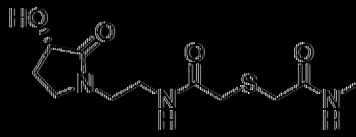


L-78

使用L-76及GP4，由30 mg樹脂(大致負載0.125 mmol/g)製備肽E-78，獲得2.2 mg呈白色固體狀的E-78。ESI-MS實驗值1164.9，$C_{214}H_{325}N_{47}O_{65}S_2$ (M+4H+)要求值1164.3。

[0924]

實例79：化合物66

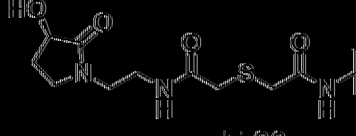


L-79

根據GP4，使用38.4 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-79製備E-79，獲得4.2 mg呈白色固體狀的E-79。ESI-MS實驗值1153.8，$C_{213}H_{325}N_{47}O_{65}S$ (M+4H+)要求值1153.3。

[0925]

實例80：化合物47



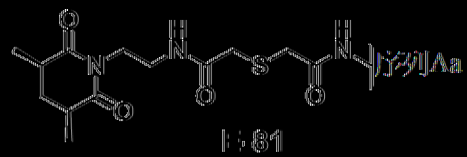
L-80

根據GP4，使用39.8 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-80製備E-80，獲得2.5 mg呈白色固體狀的E-80。ESI-MS實驗值1153.8，

$C_{213}H_{325}N_{47}O_{65}S$ (M+4H$^+$)要求值1153.3。

[0926]

實例81：化合物88

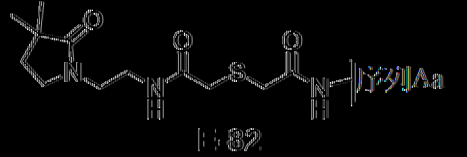


E-81

根據GP4，使用37.6 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-82製備E-81，獲得2.1 mg呈白色固體狀的E-81。ESI-MS實驗值1163.8，$C_{216}H_{329}N_{47}O_{65}S$ (M+4H$^+$)要求值1163.3。

[0927]

實例82：化合物35

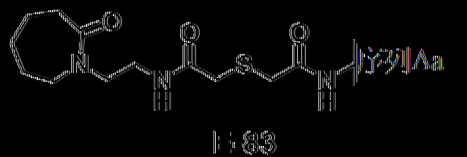


E-82

根據GP4，使用49.9 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-85製備E-82，獲得6.5 mg呈白色固體狀的E-82。ESI-MS實驗值1156.9，$C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}S$ (M+4H$^+$)要求值1156.3。

[0928]

實例83：化合物41

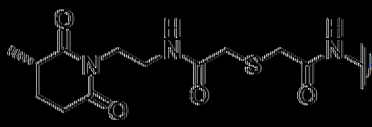


E-83

根據GP4，使用50.8 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-87製備E-83，獲得6.0 mg呈白色固體狀的E-83。ESI-MS實驗值1157.0，$C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}S$ (M+4H$^+$)要求值1156.3。

[0929]

實例84：化合物92

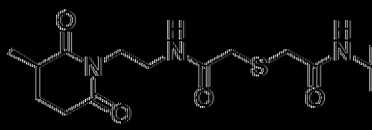


I-84

根據GP4，使用39.3 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-89製備E-84，獲得2.9 mg呈白色固體狀的E-84。ESI-MS實驗值1160.4，$C_{215}H_{327}N_{47}O_{65}S$ (M+4H$^+$)要求值1159.8。

[0930]

實例85：化合物85

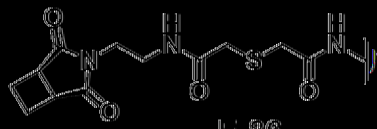


I-85

根據GP4，使用41.1 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-90製備E-85，獲得3.7 mg呈白色固體狀的E-85。ESI-MS實驗值1160.4，$C_{215}H_{327}N_{47}O_{65}S$ (M+4H$^+$)要求值1159.8。

[0931]

實例86：化合物97

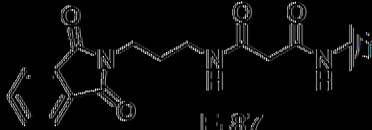


I-86

根據GP4，使用30.9 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-92製備E-86，獲得3.1 mg呈白色固體狀的E-86。ESI-MS實驗值1159.7，$C_{215}H_{325}N_{47}O_{65}S$ (M+4H$^+$)要求值1159.3。

[0932]

實例87：化合物125

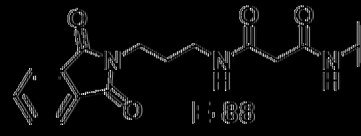


I-87

根據GP4，使用21.9 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-94製備E-87，獲得2.2 mg呈白色固體狀的E-87。ESI-MS實驗值1063.5，$C_{196}H_{278}N_{46}O_{61}$ (M-4H)要求值1063.0。

[0933]

實例88：化合物128

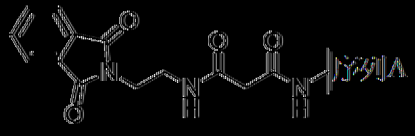


I-88

根據GP4，使用31 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-96製備E-88，獲得3.4 mg呈白色固體狀的E-88。ESI-MS實驗值1067.0，$C_{197}H_{280}N_{46}O_{61}$ (M-4H)要求值1066.5。

[0934]

實例89：化合物126

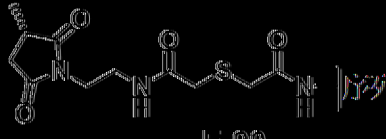


I-89

根據GP4，使用28.1 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-98製備E-89，獲得2.5 mg呈白色固體狀的E-89。ESI-MS實驗值1063.5，$C_{196}H_{278}N_{46}O_{61}$ (M-4H)要求值1063.0。

[0935]

實例90：化合物91

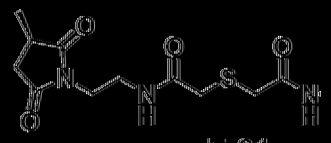


I-90

根據GP4，使用35.5 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-101製備E-90，獲得4.8 mg呈白色固體狀的E-90。ESI-MS實驗值1156.8，$C_{214}H_{325}N_{47}O_{65}S$ (M+4H+)要求值1156.3。

|(0936)|

實例91：化合物89

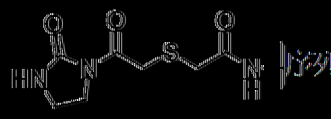


E-91

根據GP4，使用35.3 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-100製備E-91，獲得3.2 mg呈白色固體狀的E-91。ESI-MS實驗值1156.8，$C_{214}H_{325}N_{47}O_{65}S$ (M+4H+)要求值1156.3。

|(0937)|

實例92：化合物98

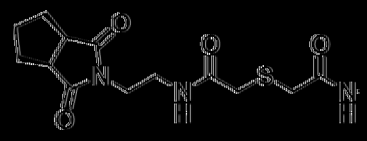


E-92

使用L-104及GP4，由35 mg樹脂(大致負載0.125 mmol/g)製備肽E-92，獲得3.7 mg呈白色固體狀的E-92。ESI-MS實驗值1139.3，$C_{210}H_{319}N_{47}O_{64}S$ (M+4H+)要求值1138.8。

|(0938)|

實例93：化合物103

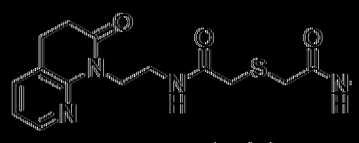


E-93

使用L-106及GP4，由38 mg樹脂(大致負載0.125 mmol/g)製備肽E-93，獲得2.0 mg呈白色固體狀的E-93。ESI-MS實驗值1162.8，$C_{216}H_{327}N_{47}O_{65}S$ (M+4H+)要求值1162.8。

|(0939)|

實例94：化合物106

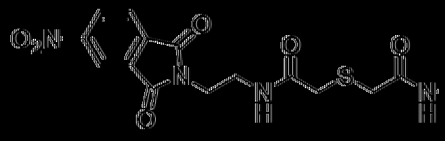


E-94

使用L-109及GP5，由44 mg樹脂(大致負載0.18 mmol/g)製備肽E-94，獲得4.1 mg呈白色固體狀的E-94。ESI-MS實驗值1073.3，$C_{196}H_{289}N_{47}O_{60}S$ $(M+4H^+)$要求值1073.2。

[0940]

實例95：化合物107

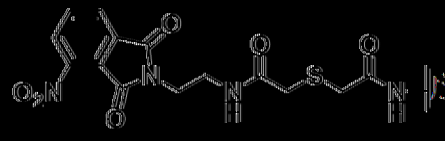


E-95

使用L-111及GP5，由34 mg樹脂(大致負載0.18 mmol/g)製備肽E-95，獲得4.9 mg呈白色固體狀的E-95。ESI-MS實驗值1084.2，$C_{196}H_{285}N_{47}O_{63}S$ $(M+4H^+)$要求值1084.2。

[0941]

實例96：化合物108

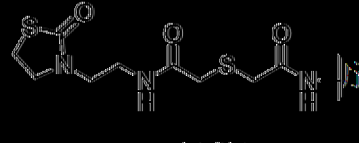


E-96

使用L-113及GP5，由34 mg樹脂(大致負載0.18 mmol/g)製備肽E-96，獲得4.4 mg呈白色固體狀的E-96。ESI-MS實驗值1084.2，$C_{196}H_{285}N_{47}O_{63}S$ $(M+4H^+)$要求值1084.2。

[0942]

實例97：化合物86

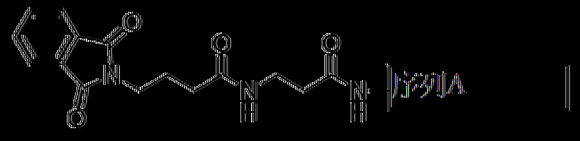


E-97

使用L-115及GP4，由35 mg樹脂(大致負載0.125 mmol/g)製備肽E-97，獲得2.5 mg呈白色固體狀的E-97。ESI-MS實驗值1154.4, $C_{212}H_{323}N_{47}O_{64}S_2$ (M+4H)⁴⁺要求值1153.8。

[0943]

實例98：化合物146

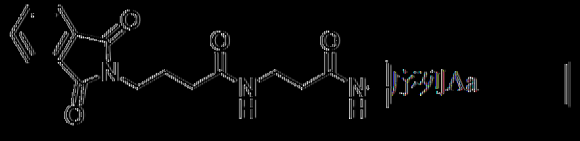


E-98

使用L-118及GP4，由26 mg樹脂(大致負載0.18 mmol/g)製備肽E-98，獲得呈白色固體狀的E-98。ESI-MS實驗值1167.0, $C_{197}H_{282}N_{46}O_{59}S$ (M-4H)⁴⁻要求值1167.0。

[0944]

實例99：化合物115

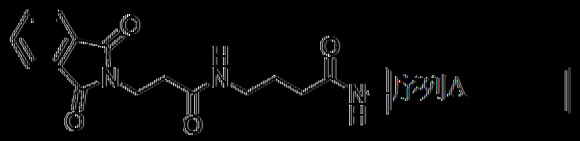


E-99

使用L-118及GP4，由108 mg樹脂(大致負載0.18 mmol/g)製備肽E-99，獲得1.0 mg呈白色固體狀的E-99。ESI-MS實驗值1160.3, $C_{218}H_{325}N_{47}O_{65}$ (M+4H)⁴⁺要求值1160.3。

[0945]

實例100：化合物154



E-100

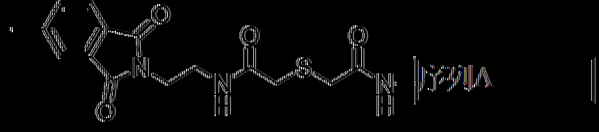
向具有端蓋的3 mL聚丙烯管中的26 mg樹脂(大致負載0.18 mmol/g，4.68 μmol)中添加20% v/v哌啶/DMF(2 mL)。將管加蓋，在環境溫度下搖

拌30分鐘，且接著排空。將樹脂用DMF(5×3 mL)洗滌。將羧酸連結基段E-120(8 mg，5.6當量)於DMF(2.8 mL)中的溶液添加至樹脂，接著添加EDC(27.4 mg，30.5當量)及1-羥基苯并三唑水合物(34 mg，43.1當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌18小時。排出反應混合物；將樹脂用DMF(5×3 mL)、DCM(5×3 mL)洗滌，且在真空中乾燥30分鐘。

[0946] 將樹脂轉移至15 mL離心管中，且添加3 mL分裂試劑(95:2.5:2.5 v/v/v TFA/TIS/H_2O)。將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時。樹脂經過濾且用TFA(2×3 mL)洗滌。在減壓下濃縮合併的濾液及洗液以獲得殘餘物，其用Et_2O(3 mL)濕磨以使肽沈澱。將肽再溶解於冰AcOH(2 mL)中，且藉由製備型HPLC(Phenomenex Jupiter 10 μM Proteo 90 Å LC管柱，250 mm×21.2 mm，流動速率=15 mL/min，梯度0%-100%乙腈於25 mM乙酸銨水溶液中，經30分鐘)純化，獲得呈白色固體狀的E-100。ESI-MS實驗值1169.0, $C_{197}H_{288}N_{46}O_{61}$ (M+4H)+要求值1168.5。

[0947]

實例101：化合物156

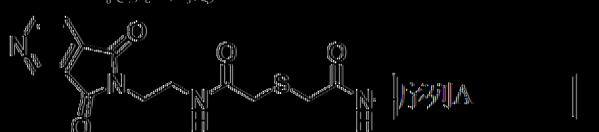


E-101

使用E-122及GP5，由25 mg樹脂(大致負載0.18 mmol/g)製備肽E-101，獲得呈白色固體狀的E-101。

[0948]

實例102：化合物157

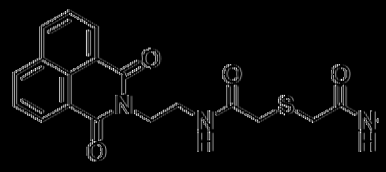


E-102

使用L-124及GP5，由25 mg樹脂(大致負載0.18 mmol/g)製備肽E-102，獲得呈白色固體狀的E-102。ESI-MS實驗值1073.8，$C_{195}H_{285}N_{47}O_{61}S$ (M+4H)+要求值1073.3。

[0949]

實例103：化合物158

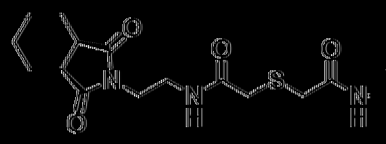


E-103

使用L-126及GP5，由25 mg樹脂(大致負載0.18 mmol/g)製備肽E-103，獲得呈白色固體狀的E-103。ESI-MS實驗值1083.5，$C_{200}H_{280}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)-要求值1084.0。

[0950]

實例104：化合物159

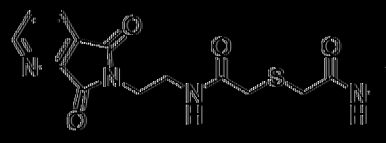


E-104

使用L-129及GP5，由25 mg樹脂(大致負載0.18 mmol/g)製備肽E-104，獲得呈白色固體狀的E-104。ESI-MS實驗值1073.0，$C_{196}H_{284}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)-要求值1072.5。

[0951]

實例105：化合物160



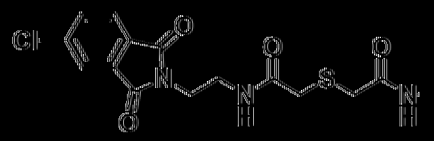
E-105

使用L-131及GP5，由25 mg樹脂(大致負載0.18 mmol/g)製備肽E-

105，獲得呈白色固體狀的E-105。ESI-MS實驗值1071.8，$C_{195}H_{277}N_{47}O_{61}S$ (M-4H)⁴⁻要求值1071.3。

[0952]

實例106：化合物161

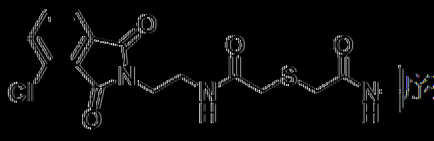


E-106

使用L-133及GP5，由25 mg樹脂(大致負載0.18 mmol/g)製備肽E-106，獲得呈白色固體狀的E-106。ESI-MS實驗值1080.2，$C_{196}H_{277}N_{46}O_{61}SCl$ (M-4H)⁴⁻要求值1079.5。

[0953]

實例107：化合物162

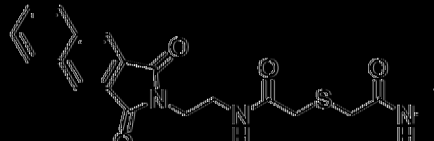


E-107

使用L-135及GP5，由25 mg樹脂(大致負載0.18 mmol/g)製備肽E-107，獲得呈白色固體狀的E-107。ESI-MS實驗值1080.2，$C_{196}H_{277}N_{46}O_{61}SCl$ (M-4H)⁴⁻要求值1079.5。

[0954]

實例108：化合物163



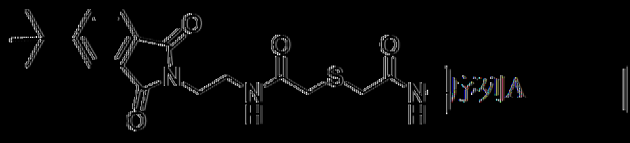
E-108

使用L-137及GP5，由25 mg樹脂(大致負載0.18 mmol/g)製備肽E-108，獲得呈白色固體狀的E-108。ESI-MS實驗值1084.0，

$C_{200}H_{280}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)要求值1083.5。

[0955]

實例109：化合物164

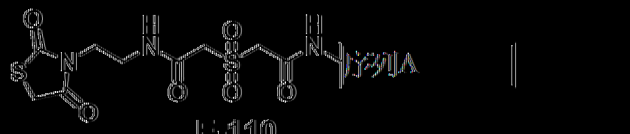


E-109

使用L-139及GP5，由25 mg樹脂(大致負載0.18 mmol/g)製備肽E-109，獲得呈白色固體狀的E-109。ESI-MS實驗值1085.5，$C_{200}H_{290}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)要求值1085.0。

[0956]

實例110：化合物168

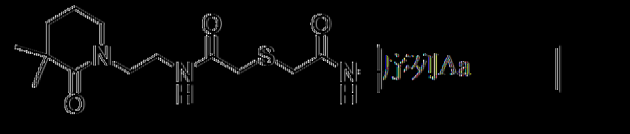


E-110

根據GP4，使用21.8 mg樹脂(估計負載0.15 mmol/g)及L-141製備E-110，獲得2.0 mg呈白色固體狀的E-110。ESI-MS實驗值1072.0，$C_{191}H_{276}N_{46}O_{63}S_2$ (M-4H)要求值1071.5。

[0957]

實例111：化合物10

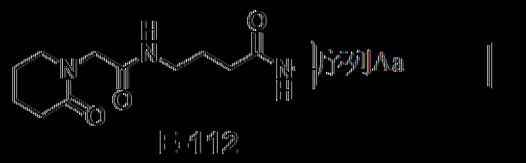


E-111

使用L-145及GP4，由30 mg樹脂(大致負載0.125 mmol/g)製備肽E-111，獲得2.2 mg呈白色固體狀的E-111。ESI-MS實驗值1160.3，$C_{216}H_{331}N_{47}O_{64}S$ ($M+4H^+$)要求值1159.8。

[0958]

實例112：化合物16

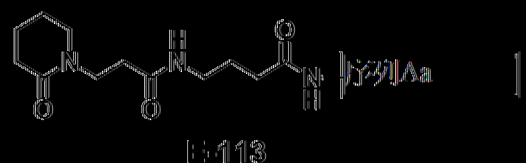


E-112

使用L-146及GP4，由33 mg樹脂(大致負載0.125 mmol/g)製備以E-112，獲得3.7 mg呈白色固體狀的E-112。ESI-MS實驗值1145.3，$C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}$ (M+4H)要求值1144.8。

[0959]

實例113：化合物15

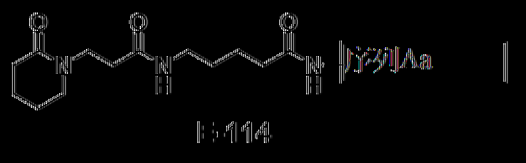


E-113

使用L-147及GP4，由33 mg樹脂(大致負載0.125 mmol/g)製備以E-113，獲得3.4 mg呈白色固體狀的E-113。ESI-MS實驗值1148.8，$C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}$ (M+4H)要求值1148.3。

[0960]

實例114：化合物20

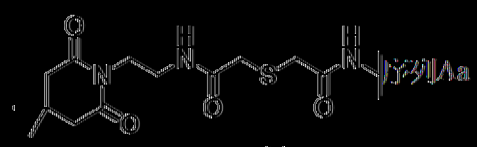


E-114

使用L-148及GP4，由45 mg樹脂(大致負載0.125 mmol/g)製備以E-114，獲得5.8 mg呈白色固體狀的E-114。ESI-MS實驗值1152.3，$C_{216}H_{331}N_{47}O_{64}$ (M+4H)要求值1151.8。

[0961]

實例115：化合物82

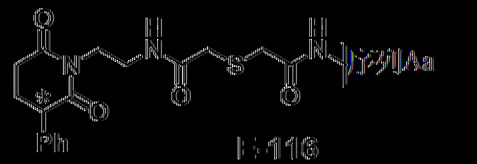


E-115

根據GP4，使用45.9 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-150製備E-115，獲得6.0 mg呈白色固體狀的E-115。ESI-MS實驗值1163.9，$C_{216}H_{329}N_{47}O_{65}S$ (M+4H+)要求值1163.3。

[0962]

實例116：化合物95



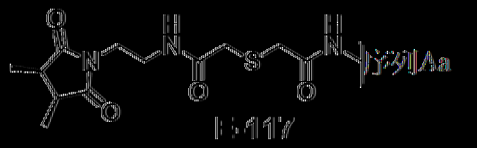
E-116

*非對映異構物的混合物

根據GP4，使用30.5 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-152製備E-116，獲得2.4 mg呈白色固體狀的E-116。ESI-MS實驗值1175.9，$C_{220}H_{329}N_{47}O_{65}S$ (M+4H+)要求值1175.3。

[0963]

實例117：化合物96

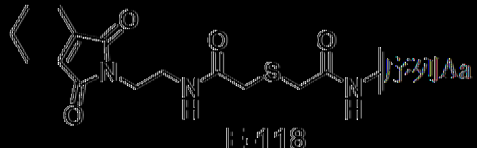


E-117

根據GP4，使用34.2 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-155製備E-117，獲得2.1 mg呈白色固體狀的E-117。ESI-MS實驗值1160.3，$C_{215}H_{327}N_{47}O_{65}S$ (M+4H+)要求值1159.8。

[0964]

實例118：化合物100

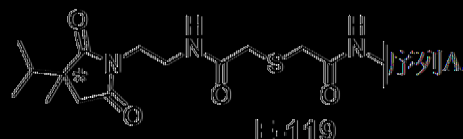


E-118

根據GP4，使用28 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-157製備E-118，獲得呈白色固體狀的E-118。ESI-MS實驗值1166.4，$C_{217}H_{327}N_{47}O_{65}S$ (M+4H$^+$)要求值1165.8。

|0965|

實例119：化合物101



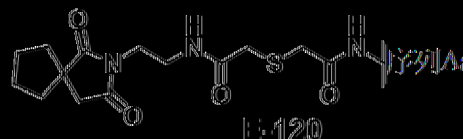
E-119

*非對映異構物的混合物

根據GP4，使用29.8 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-159製備E-119，獲得3.6 mg呈白色固體狀的E-119。ESI-MS實驗值1167.1，$C_{217}H_{331}N_{47}O_{65}S$ (M+4H$^+$)要求值1166.8。

|0966|

實例120：化合物102

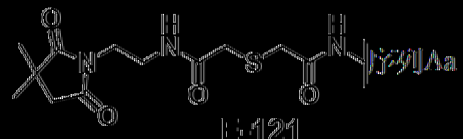


E-120

根據GP4，使用29.3 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-161製備E-120，獲得4.4 mg呈白色固體狀的E-120。ESI-MS實驗值1166.8，$C_{217}H_{329}N_{47}O_{65}S$ (M+4H$^+$)要求值1166.3。

|0967|

實例121：化合物104



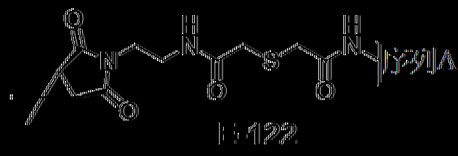
E-121

根據GP4，使用26.2 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-163製備E-121，獲得3.2 mg呈白色固體狀的E-121。ESI-MS實驗值1160.3，

$C_{215}H_{327}N_{47}O_{65}S$ (M+4H$^+$)要求值1159.8。

[0968]

實例122：化合物110

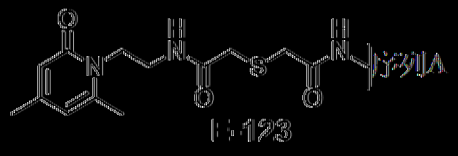


E-122

根據GP4，使用29.3 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及I-165製備E-122，獲得0.6 mg呈白色固體狀的E-122。ESI-MS實驗值1070.9，$C_{195}H_{290}N_{46}O_{61}S$ (M+4H$^+$)要求值1071.0。

[0969]

實例123：化合物111

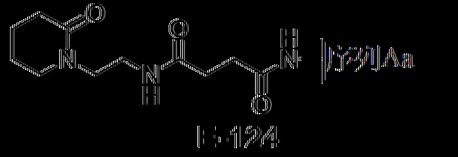


E-123

根據GP4，使用28.9 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及I-167製備E-123，獲得4.1 mg呈白色固體狀的E-123。ESI-MS實驗值1067.1，$C_{195}H_{290}N_{46}O_{60}S$ (M+4H$^+$)要求值1067.0。

[0970]

實例124：化合物26

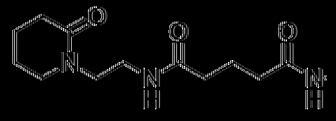


E-124

根據GP4，使用42.9 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-168製備E-124，獲得18.6 mg呈白色固體狀的E-124。ESI-MS實驗值1145.4，$C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}$ (M+4H$^+$)要求值1144.8。

[0971]

實例125：化合物27

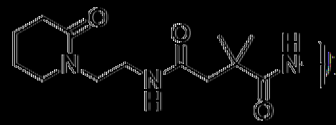


E-125

根據GP4，使用45.8 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-169製備E-125，獲得5.4 mg呈白色固體狀的E-169。ESI-MS實驗值1148.9，$C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}$ (M+4H)+要求值1148.3。

[0972]

實例126：化合物18

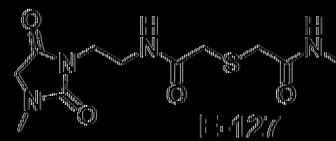


E-126

根據GP4，使用45.5 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-170製備E-126，獲得4.7 mg呈白色固體狀的E-126。ESI-MS實驗值1152.3，$C_{216}H_{331}N_{47}O_{64}$ (M+4H)+要求值1151.8。

[0973]

實例127：化合物112

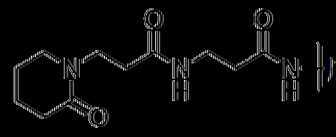


E-127

根據GP4，使用36.2 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-172製備E-127，獲得2.1 mg呈白色固體狀的E-127。ESI-MS實驗值1064.8，$C_{192}H_{287}N_{47}O_{61}S$ (M+4H)+要求值1064.8。

[0974]

實例128：化合物9

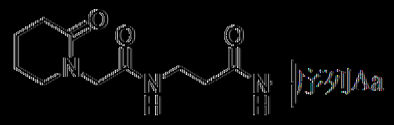


E-128

根據GP4，使用38.3 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-174製備E-128，獲得3.1 mg呈白色固體狀的E-128。ESI-MS實驗值1145.4，$C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}$ (M+4H+)要求值1144.8。

[0975]

實例129：化合物5

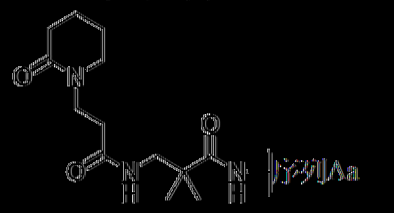


E-129

根據GP4，使用40.1 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-176製備E-129，獲得5.2 mg呈白色固體狀的E-129。ESI-MS實驗值1141.8，$C_{213}H_{325}N_{47}O_{64}$ (M+4H+)要求值1141.3。

[0976]

實例130：化合物4

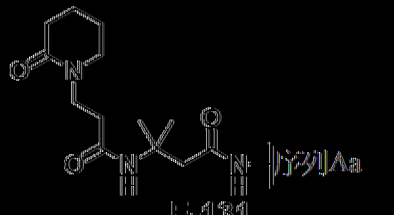


E-130

根據GP4，使用40 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-180製備E-130，獲得5.2 mg呈白色固體狀的E-130。ESI-MS實驗值1152.4，$C_{216}H_{331}N_{47}O_{64}$ (M+4H+)要求值1151.8。

[0977]

實例131：化合物3

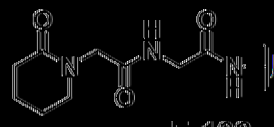


E-131

根據GP4，使用39.3 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-183製備E-131，獲得3.0 mg呈白色固體狀的E-131。ESI-MS實驗值1152.3，$C_{216}H_{331}N_{47}O_{64}$ (M+4H)+要求值1151.8。

[0978]

實例132：化合物2

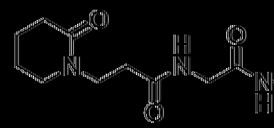


E-132

根據GP4，使用39.8 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-184製備E-132，獲得5.7 mg呈白色固體狀的E-132。ESI-MS實驗值1138.3，$C_{212}H_{323}N_{47}O_{64}$ (M+4H)+要求值1141.3。

[0979]

實例133：化合物1

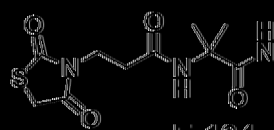


E-133

根據GP4，使用38.5 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-185製備E-133，獲得4.3 mg呈白色固體狀的E-133。ESI-MS實驗值1141.8，$C_{213}H_{325}N_{47}O_{64}$ (M+4H)+要求值1141.3。

[0980]

實例134：化合物130

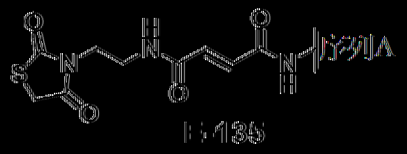


E-134

根據GP4，使用27 mg樹脂(估計負載0.18 mmol/g)及L-187製備E-134，獲得1.6 mg呈白色固體狀的E-134。ESI-MS實驗值1059.5，$C_{192}H_{278}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)-要求值1059.0。

[0981]

實例135：化合物167

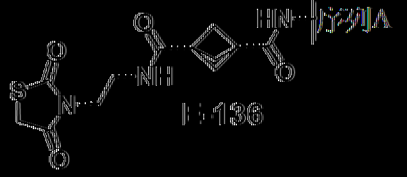


E-135

根據GP4，使用25.1 mg樹脂(估計負載0.15 mmol/g)及I-188製備E-135，獲得3.7 mg呈白色固體狀的E-135。ESI-MS實驗值1055.5，$C_{191}H_{274}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)³⁻要求值1055.0。

[0982]

實例136：化合物179

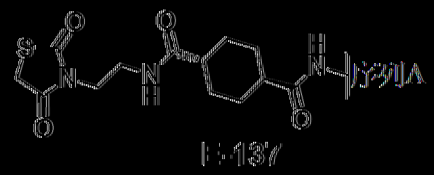


E-136

根據GP5，使用20.9 mg樹脂(估計負載0.15 mmol/g)及I-191製備E-136，獲得1.6 mg呈白色固體狀的E-136。ESI-MS實驗值1065.5，$C_{194}H_{278}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)³⁻要求值1065.0。

[0983]

實例137：化合物183

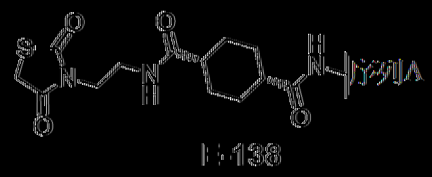


E-137

根據GP5，使用16.6 mg樹脂(估計負載0.5 mmol/g)及I-194製備E-137，獲得1.3 mg呈白色固體狀的E-137。ESI-MS實驗值1069.5，$C_{195}H_{282}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)³⁻要求值1069.0。

[0984]

實例138：化合物182

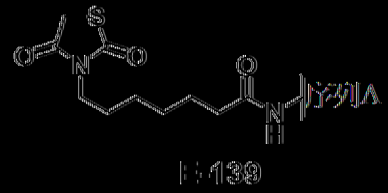


E-138

根據GP5，使用16.9 mg樹脂(估計負載0.5 mmol/g)及I-197製備E-138，獲得1.0 mg呈白色固體狀的E-138。ESI-MS實驗值1069.5，$C_{195}H_{282}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)要求值1069.0。

[0985]

實例139：化合物176

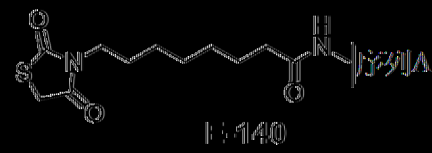


E-139

根據GP4，使用22.2 mg樹脂(估計負載0.15 mmol/g)及I-200製備E-139，獲得0.9 mg呈白色固體狀的E-139。ESI-MS實驗值1052.3，$C_{192}H_{279}N_{45}O_{60}S$ (M-4H)要求值1051.8。

[0986]

實例140：化合物175

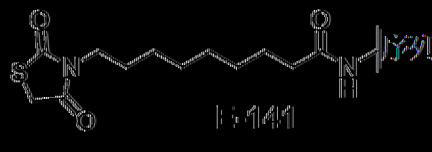


E-140

根據GP4，使用31 mg樹脂(估計負載0.15 mmol/g)及I-202製備E-140，獲得2.7 mg呈白色固體狀的E-140。ESI-MS實驗值1055.8，$C_{193}H_{281}N_{45}O_{60}S$ (M-4H)要求值1055.3。

[0987]

實例141：化合物174

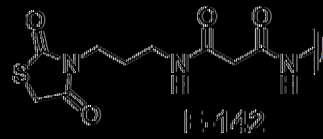


E-141

根據GP4，使用24.7 mg樹脂(估計負載0.15 mmol/g)及I-204製備E-141，獲得1.6 mg呈白色固體狀的E-141。ESI-MS實驗值1059.3，$C_{194}H_{283}N_{45}O_{60}S$ (M-4H)要求值1058.8。

[0988]

實例142：化合物166

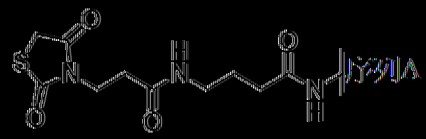


I-142

根據GP4，使用20.7 mg樹脂(估計負載0.15 mmol/g)及I-209製備E-142，獲得2.4 mg呈白色固體狀的E-142。ESI-MS實驗值1056.0，$C_{191}H_{274}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)要求值1055.5。

[0989]

實例143：化合物165

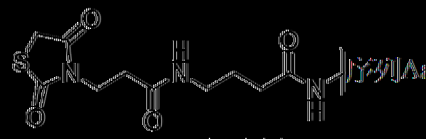


I-143

根據GP4，使用21 mg樹脂(估計負載0.15 mmol/g)及I-213製備E-143，獲得2.1 mg呈白色固體狀的E-143。ESI-MS實驗值1059.5，$C_{192}H_{278}N_{46}O_{61}S$ (M-4H)要求值1059.0。

[0990]

實例144：化合物51



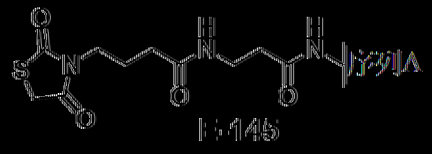
I-144

根據GP4，使用45.5 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-213製備E-144，獲得4.8 mg呈白色固體狀的E-144。ESI-MS實驗值1153.1，

$C_{213}H_{323}N_{47}O_{65}S$ (M+4H^{+})要求值1152.8。

[0991]

實例145：化合物172

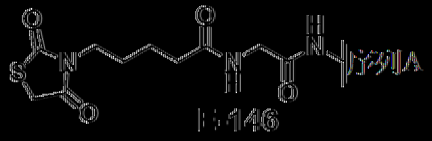


E-145

根據GP4，使用23 mg樹脂(估計負載0.15 mmol/g)及I-217製備E-145，獲得3.0 mg呈白色固體狀的E-145。ESI-MS實驗值1059.5，$C_{192}H_{278}N_{46}O_{61}S$ (M+4H)$^{+}$要求值1059.0。

[0992]

實例146：化合物171

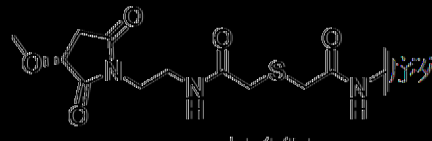


E-146

根據GP4，使用24.1 mg樹脂(估計負載0.15 mmol/g)及I-221製備E-146，獲得2.5 mg呈白色固體狀的E-146。ESI-MS實驗值1059.5，$C_{192}H_{278}N_{46}O_{61}S$ (M+4H)$^{+}$要求值1059.0。

[0993]

實例147：化合物48

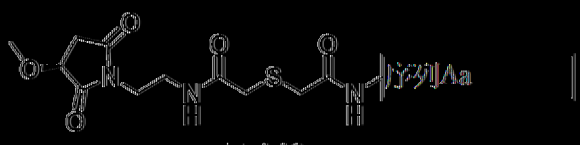


E-147

根據GP4，使用42.5 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-225製備E-147，獲得1.7 mg呈白色固體狀的E-147。ESI-MS實驗值1160.8，$C_{214}H_{325}N_{47}O_{66}S$ (M+4H^{+})要求值1160.3。

[0994]

實例148：化合物49

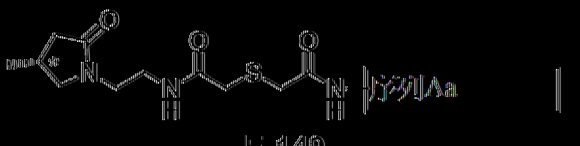


E-148

根據GP4，使用44.5 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-229製備E-148，獲得2.8 mg呈白色固體狀的E-148。ESI-MS實驗值1160.7，$C_{214}H_{325}N_{47}O_{66}S$ (M+4H+)要求值1160.3。

[0995]

實例149：化合物28



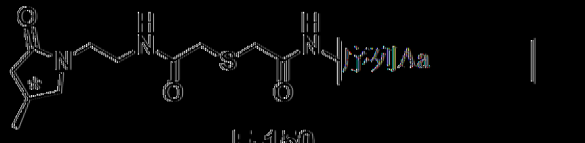
E-149

*絕對組態未知

根據GP4，使用38.9 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及(*R**)-I-234製備E-149，獲得5.7 mg呈白色固體狀的E-149。ESI-MS實驗值1153.3，$C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}S$ (M+4H+)要求值1152.8。

[0996]

實例150：化合物64



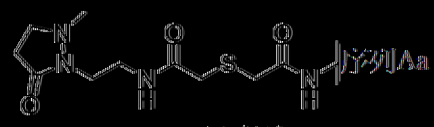
E-150

*絕對組態未知

根據GP4，使用39 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及(*S**)-I-234製備E-150，獲得4.2 mg呈白色固體狀的E-190。ESI-MS實驗值1153.3，$C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}S$ (M+4H+)要求值1152.8。

[0997]

實例151：化合物55

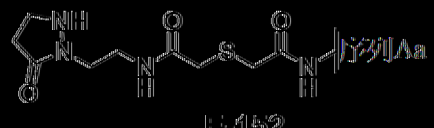


E-151

根據GP4，使用43.4 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-240製備E-151，獲得6.0 mg呈白色固體狀的E-151。ESI-MS實驗值1153.6，$C_{213}H_{326}N_{48}O_{64}S$ ($M+4H^+$)要求值1153.1。

[0998]

實例152：化合物58

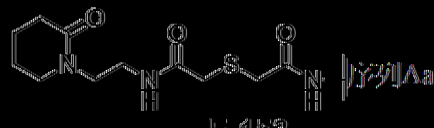


E-152

根據GP4，使用37.7 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-243製備E-152，獲得1.8 mg呈白色固體狀的E-152。ESI-MS實驗值1150.0，$C_{212}H_{324}N_{48}O_{64}S$ ($M+4H^+$)要求值1149.6。

[0999]

實例153：化合物65

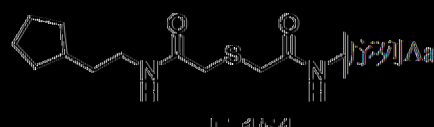


E-153

根據GP4，使用41 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-248製備E-153，獲得4.1 mg呈白色固體狀的E-153。ESI-MS實驗值1153.3，$C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}S$ ($M+4H^+$)要求值1152.8。

[1000]

實例154：化合物57



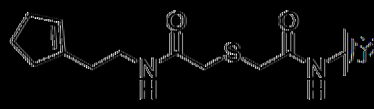
E-154

根據GP4，使用41.1 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-249製備E-

154，獲得6.5 mg呈白色固體狀的E-154。ESI-MS實驗值1146.1，$C_{214}H_{328}N_{46}O_{63}S$ (M+4H+)要求值1145.6。

[1001]

實例155：化合物54

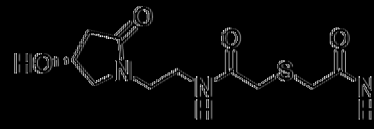


E-155

根據GP4，使用39.8 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-250製備E-155，獲得4.7 mg呈白色固體狀的E-155。ESI-MS實驗值1145.6，$C_{214}H_{326}N_{46}O_{63}S$ (M+4H+)要求值1145。

[1002]

實例156：化合物50

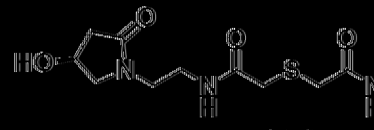


E-156

根據GP4，使用46.9 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-257製備E-156，獲得2.7 mg呈白色固體狀的E-156。ESI-MS實驗值1153.8，$C_{213}H_{325}N_{47}O_{65}S$ (M+4H+)要求值1153.3。

[1003]

實例157：化合物45

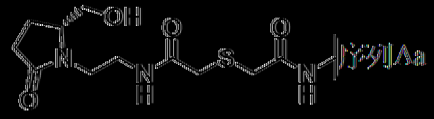


E-157

根據GP4，使用45.5 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-264製備E-157，獲得7.0 mg呈白色固體狀的E-157。ESI-MS實驗值1153.7，$C_{213}H_{325}N_{47}O_{65}S$ (M+4H+)要求值1153.3。

[1004]

實例158：化合物43

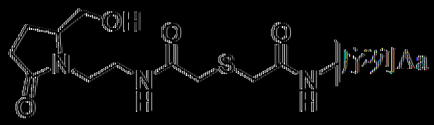


E-158

根據GP4，使用44.5 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-271製備E-158，獲得2.7 mg呈白色固體狀的E-158。ESI-MS實驗值1157.2，$C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}S$ (M+4H+)要求值1156.8。

[1005]

實例159：化合物44

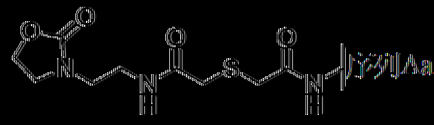


E-159

根據GP4，使用39.9 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-278製備E-159，獲得2.6 mg呈白色固體狀的E-159。ESI-MS實驗值1157.3，$C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}S$ (M+4H+)要求值1156.8。

[1006]

實例160：化合物39

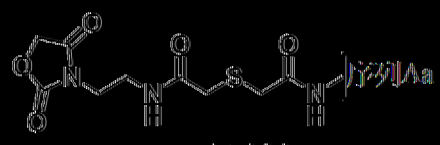


E-160

根據GP4，使用43.8 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-279製備E-160，獲得5.5 mg呈白色固體狀的E-160。ESI-MS實驗值1150.3，$C_{212}H_{323}N_{47}O_{64}S$ (M+4H+)要求值1149.8。

[1007]

實例161：化合物59

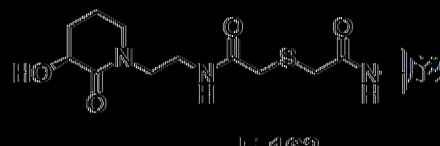


E-161

根據GP4，使用39.7 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-282製備E-161，獲得4.8 mg呈白色固體狀的E-161。ESI-MS實驗值1153.9，$C_{212}H_{321}N_{47}O_{66}S$ $(M+4H^+)$要求值1153.3。

[1008]

實例162：化合物21

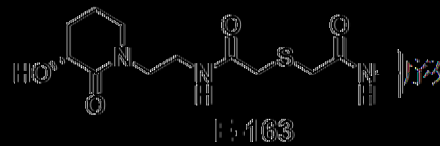


E-162

根據GP4，使用40.4 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-289製備E-162，獲得5.3 mg呈白色固體狀的E-162。ESI-MS實驗值1157.3，$C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}S$ $(M+4H^+)$要求值1156.8。

[1009]

實例163：化合物7

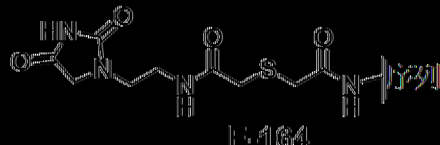


E-163

根據GP4，使用36.6 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-296製備E-163，獲得2.9 mg呈白色固體狀的E-163。ESI-MS實驗值1157.4，$C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}S$ $(M+4H^+)$要求值1156.8。

[1010]

實例164：化合物34

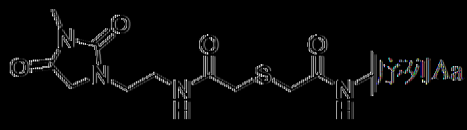


E-164

根據GP4，使用41.3 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-301製備E-164，獲得2.0 mg呈白色固體狀的E-164。ESI-MS實驗值1153.7，$C_{212}H_{322}N_{48}O_{65}S$ (M+4H+)要求值1153.1。

[1011]

實例165：化合物46

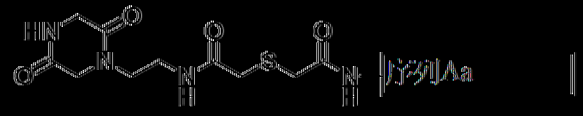


E-165

根據GP4，使用38.4 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-307製備E-165，獲得5.3 mg呈白色固體狀的E-165。ESI-MS實驗值1157.1，$C_{213}H_{324}N_{48}O_{65}S$ (M+4H+)要求值1156.6。

[1012]

實例166：化合物25

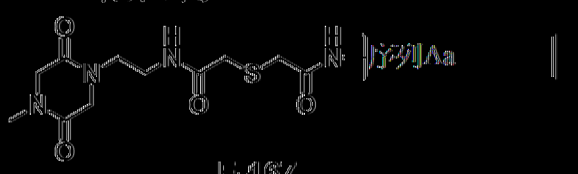


E-166

根據GP4，使用34.3 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-311製備E-166，獲得3.3 mg呈白色固體狀的E-166。ESI-MS實驗值1157.1，$C_{213}H_{324}N_{48}O_{65}S$ (M+4H+)要求值1156.6。

[1013]

實例167：化合物12



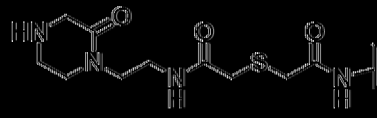
E-167

根據GP4，使用30 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-320製備E-167，獲得4.0 mg呈白色固體狀的E-167。ESI-MS實驗值1160.6，

$C_{214}H_{326}N_{48}O_{65}S$ (M+4H+)要求值1160.1。

[1014]

實例168：化合物33

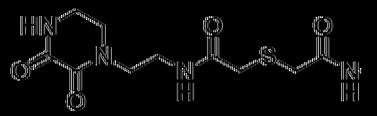


E-168

根據GP4，使用39.6 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-325製備E-168，獲得4.9 mg呈白色固體狀的E-168。ESI-MS實驗值1153.7，$C_{213}H_{326}N_{48}O_{64}S$ (M+4H+)要求值1153.1。

[1015]

實例169：化合物24

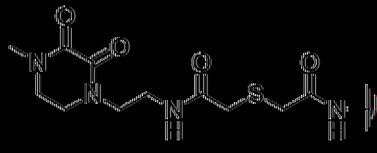


E-169

根據GP4，使用39.5 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-328製備E-169，獲得5.8 mg呈白色固體狀的E-169。ESI-MS實驗值1157.1，$C_{213}H_{324}N_{48}O_{65}S$ (M+4H+)要求值1156.6。

[1016]

實例170：化合物30

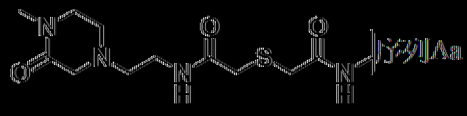


E-170

根據GP4，使用36.3 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-332製備E-170，獲得4.4 mg呈白色固體狀的E-170。ESI-MS實驗值1160.7，$C_{214}H_{326}N_{48}O_{65}S$ (M+4H+)要求值1160.1。

[1017]

實例171：化合物38

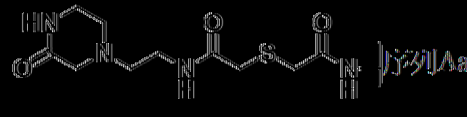


E-171

根據GP4，使用43.4 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-335製備E-171，獲得4.3 mg呈白色固體狀的E-171。ESI-MS實驗值1157.2，$C_{214}H_{328}N_{48}O_{64}S$ (M+4H+)要求值1156.6。

(1018)

實例172：化合物37

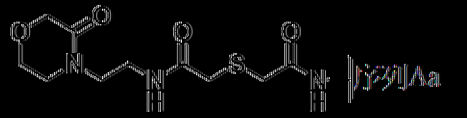


E-172

根據GP4，使用42.5 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-338製備E-172，獲得4.5 mg呈白色固體狀的E-172。ESI-MS實驗值1153.5，$C_{213}H_{326}N_{48}O_{64}S$ (M+4H+)要求值1153.1。

(1019)

實例173：化合物32

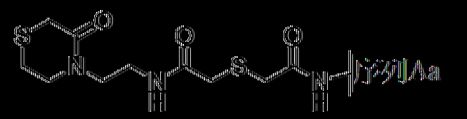


E-173

根據GP4，使用38.5 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-343製備E-173，獲得4.5 mg呈白色固體狀的E-172。ESI-MS實驗值1153.9，$C_{213}H_{325}N_{47}O_{65}S$ (M+4H+)要求值1153.3。

(1020)

實例174：化合物36

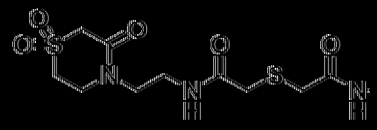


E-174

根據GP4，使用42.4 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-348製備E-174，獲得4.5 mg呈白色固體狀的E-174。ESI-MS實驗值1157.9，$C_{213}H_{325}N_{47}O_{64}S_2$ (M+4H$^+$)要求值1157.3。

[1021]

實例175：化合物29

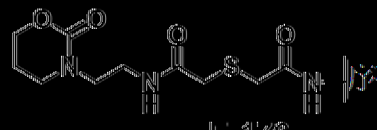


E-175

根據GP4，使用45 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-351製備E-175，獲得6.5 mg呈白色固體狀的E-175。ESI-MS實驗值1165.8，$C_{213}H_{325}N_{47}O_{66}S_2$ (M+4H$^+$)要求值1165.3。

[1022]

實例176：化合物6

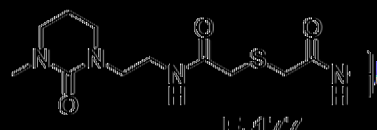


E-176

根據GP4，使用38.5 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-356製備E-176，獲得5.1 mg呈白色固體狀的E-176。ESI-MS實驗值1153.9，$C_{213}H_{325}N_{47}O_{65}S$ (M+4H$^+$)要求值1153.3。

[1023]

實例177：化合物23

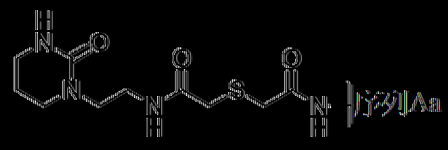


E-177

根據GP4，使用39 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-363製備E-177，獲得5.2 mg呈白色固體狀的E-177。ESI-MS實驗值1157.2，$C_{214}H_{328}N_{48}O_{64}S$ (M+4H$^+$)要求值1156.6。

[1024]

實例178：化合物31

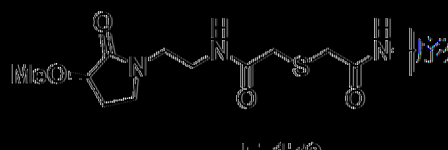


E-178

根據GP4，使用38.5 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-366製備E-178，獲得4.8 mg呈白色固體狀的E-178。ESI-MS實驗值1153.7，$C_{213}H_{326}N_{48}O_{64}S$ (M+4H+)要求值1153.1。

[1025]

實例179：化合物11

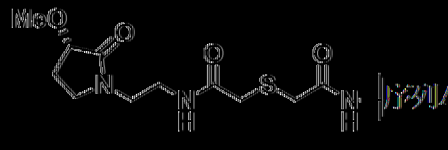


E-179

根據GP4，使用30 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-373製備E-179，獲得4.1 mg呈白色固體狀的E-179。ESI-MS實驗值1157.3，$C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}S$ (M+4H+)要求值1156.8。

[1026]

實例180：化合物14

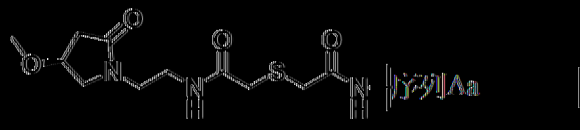


E-180

使用L-380及GP4，由30 mg樹脂(大致負載0.125 mmol/g)製備成E-180，獲得2.3 mg呈白色固體狀的E-180。ESI-MS實驗值1157.4，$C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}S$ (M+4H+)要求值1156.8。

[1027]

實例181：化合物22

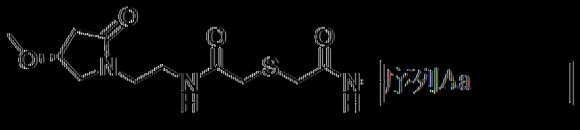


E-181

根據GP4，使用40.3 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-386製備E-181，獲得5.5 mg呈白色固體狀的E-181。ESI-MS實驗值1157.3，$C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}S$ (M+4H$^+$)要求值1156.8。

(1028)

實例182：化合物8

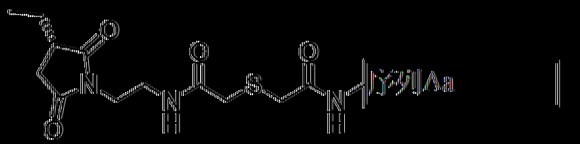


E-182

根據GP4，使用41 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-392製備E-182，獲得5.1 mg呈白色固體狀的E-182。ESI-MS實驗值1157.3，$C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}S$ (M+4H$^+$)要求值1156.8。

(1029)

實例183：化合物62

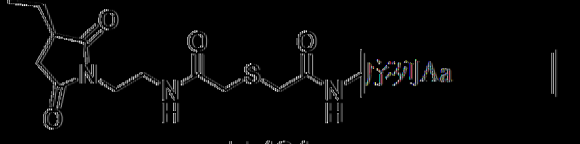


E-183

根據GP4，使用40.8 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及(*S**)-I-395製備E-183，獲得4.5 mg呈白色固體狀的E-183。ESI-MS實驗值1160.3，$C_{215}H_{327}N_{47}O_{65}S$ (M+4H$^+$)要求值1159.8。

(1030)

實例184：化合物61

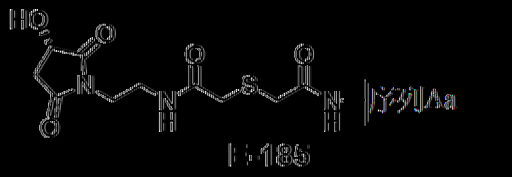


E-184

根據GP4，使用38 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及(*R**)-I-395製備E-184，獲得3.0 mg呈白色固體狀的E-184。ESI-MS實驗值1160.3，$C_{215}H_{327}N_{47}O_{65}S$ (M+4H$^+$)要求值1159.8。

[1031]

實例185：化合物78

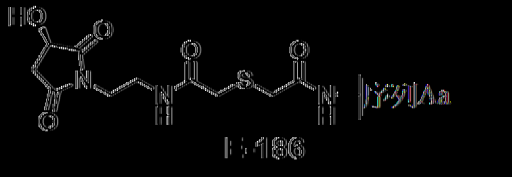


I-185

根據GP4，使用34 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-398製備E-185，獲得2.5 mg呈白色固體狀的E-185。ESI-MS實驗值1157.2，$C_{213}H_{323}N_{47}O_{66}S$ (M+4H$^+$)要求值1156.8。

[1032]

實例186：化合物79

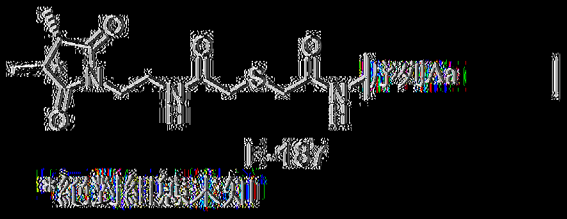


I-186

根據GP4，使用35.3 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-399製備E-186，獲得1.3 mg呈白色固體狀的E-186。ESI-MS實驗值1157.3，$C_{213}H_{323}N_{47}O_{66}S$ (M+4H$^+$)要求值1156.8。

[1033]

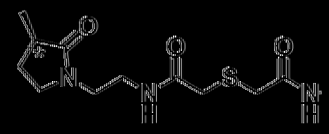
實例187：化合物63



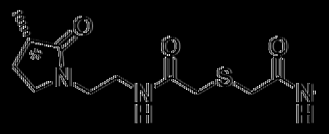
I-187

根據GP4，使用39 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-404製備E-187，獲得3.0 mg呈白色固體狀的E-187。ESI-MS實驗值1160.3，

$C_{215}H_{327}N_{47}O_{65}S$ (M+4H)+要求值1159.8。



E-188



E-189

*絕對組態不確定

[1034]

實例188：化合物69

根據GP4，使用45.9 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及(*R**)-I-409製備E-188，獲得4 mg呈白色固體狀的E-188。ESI-MS實驗值1153.3，$C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}S$ (M+4H)+要求值1152.8。

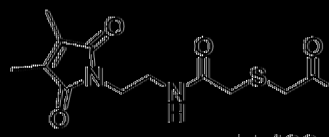
[1035]

實例189：化合物68

根據GP4，使用43.8 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及(*S**)-I-409製備E-189，獲得4.3 mg呈白色固體狀的E-189。ESI-MS實驗值1153.3，$C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}S$ (M+4H)+要求值1152.8。

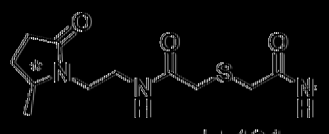
[1036]

實例190：化合物77

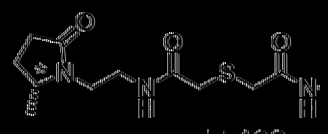


E-190

根據GP4，使用36.6 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-412製備E-190，獲得0.5 mg呈白色固體狀的E-190。ESI-MS實驗值1159.7，$C_{215}H_{325}N_{47}O_{65}S$ (M+4H)+要求值1159.3。



E-191



E-192

*絕對組態不確定

[1037]

實例191：化合物75

根據GP4，使用30.2 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及(*S**)-I-413製備E-191，獲得2.9 mg呈白色固體狀的E-191。ESI-MS實驗值1153.4，$C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}S$ ($M+4H^+$)要求值1152.8。

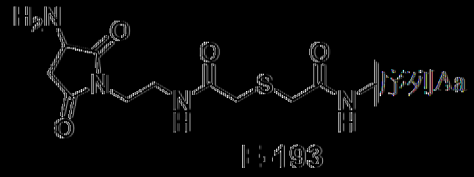
[1038]

實例192：化合物74

根據GP4，使用31.1 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及(*R**)-I-413製備E-192，獲得3.3 mg呈白色固體狀的E-192。ESI-MS實驗值1153.4，$C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}S$ ($M+4H^+$)要求值1152.8。

[1039]

實例193：化合物67

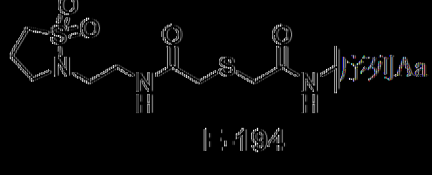


I-193

根據GP4，使用41.4 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-417製備E-193，獲得4.1 mg呈白色固體狀的E-193。ESI-MS實驗值1157.1，$C_{213}H_{324}N_{48}O_{65}S$ ($M+4H^+$)要求值1156.6。

[1040]

實例194：化合物42



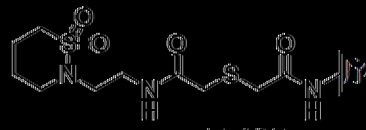
I-194

根據GP4，使用42.1 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及I-421製備E-194，獲得5.4 mg呈白色固體狀的E-194。ESI-MS實驗值1158.8，

$C_{212}H_{325}N_{47}O_{65}S_2$ (M+4H+)要求值1158.3。

[1041]

實例195：化合物40

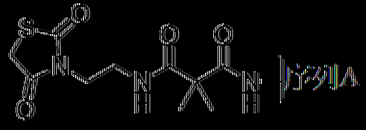


E-195

根據GP4，使用50.9 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)及L-425製備E-195，獲得5.8 mg呈白色固體狀的E-195。ESI-MS實驗值1162.3，$C_{213}H_{327}N_{47}O_{65}S_2$ (M+4H+)要求值1161.8。

[1042]

實例196：化合物153



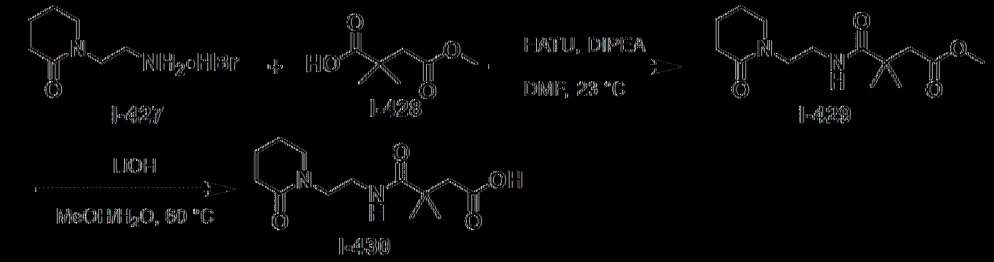
E-196

使用L-426及GP4，由24.9 mg樹脂(大致負載0.18 mmol/g)製備肽E-196，獲得2.7 mg呈白色固體狀的E-196。ESI-MS實驗值1059.4989，$C_{192}H_{278}SN_{46}O_{61}$ (M+4H)要求值1059.0。

[1043]

C2.合成本發明中所述之化合物的額外中間物

羧酸L-430的合成描繪於流程138中：



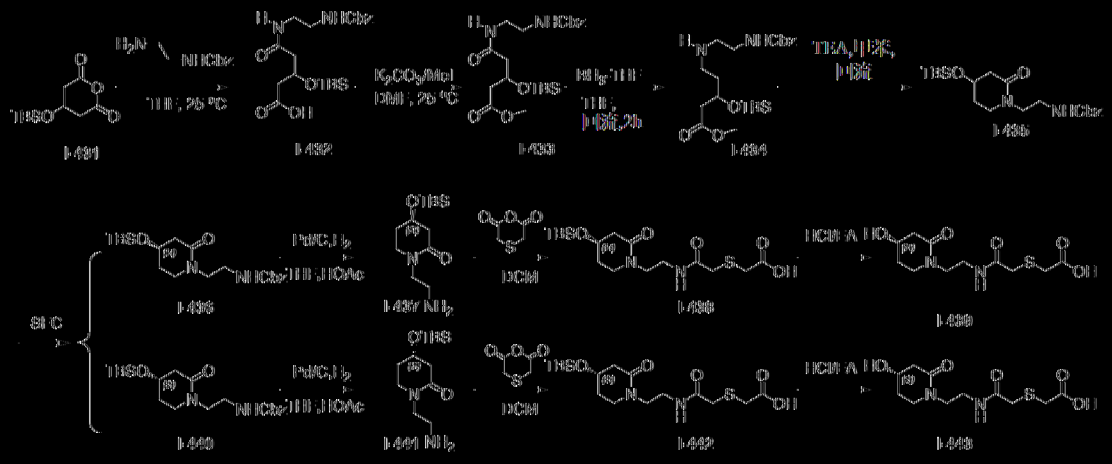
流程138

在環境溫度下向放置L-427(165.8 mg，0.743 mmol)、羧酸L-428(119

mg，1.0當量)以及DIPEA(388 μL，3.0當量)於DMF(2 mL)中的溶液中添加HATU(423.8 mg，1.5當量)。將反應混合物維持在環境溫度下23小時且接著藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/具有0.1% TFA的H_2O)純化，獲得呈無色油狀的酯I-429(180.7 mg，86%產率)。

[1044] 向酯I-429(90.3 mg，0.318 mmol)於MeOH(3 mL)及H_2O(1 mL)中的溶液中添加氫氧化鋰(15.2 mg，2.0當量)。將反應混合物加熱至60℃後維持23小時，用6 N HCl酸化至pH <2，且接著藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/具有0.1% TFA的H_2O)純化，獲得呈白色固體狀的酸I-430(26.1 mg，30%產率)。ESI-MS實驗值271.3，$C_{13}H_{23}N_2O_4$ $(M+H)^+$要求值271.3。

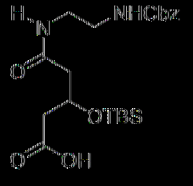
[1045] 化合物I-439及化合物I-443的合成包含如以下流程139中所描繪的8個步驟。



流程139

[1046]

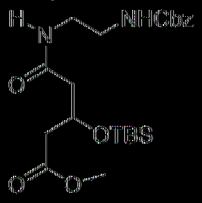
步驟1.5-((2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)乙基)胺基)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-氧代戊酸(I-432)



將4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-氧-2H-哌啶-2,6(3H)-二酮I-431(cas：91424-40-7，5.0 g，20.5 mmol)、(2-胺乙基)胺基甲酸苯甲酯(cas：72080-83-2，3.97 g，20.5 mmol)以及TEA(6.2 g，61.5 mmol)於無水THF(150 mL)中的溶液在25℃下攪拌16小時。濃縮反應混合物，獲得粗5-((2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)乙基)胺基)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-氧代戊酸I-432(8.9 g)，其不經進一步純化即用於下一反應。MS (ESI, 陽離子) m/z: 439.2(M+1)。

[1047]

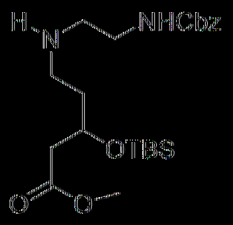
步驟2.5-((2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)乙基)胺基)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-5-側氧基戊酸甲酯(I-433)



在25℃下於N_2下向酸I-432(5 g，11.4 mmol)及K_2CO_3(2.4 g，17.1 mmol)於無水DMF(30 mL)中的混合物中添加MeI(1.95 g，13.7 mmol)。將反應混合物加熱至50℃後維持5小時，接著濃縮且溶解於EtOAc(150 mL)中。有機相用水(50 mL×3)洗滌，乾燥且濃縮，獲得粗產物，其藉由矽膠層析(石油醚:EtOAc 3:1至1:1)純化，得到淺色油(4.5 g，87%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 453.2(M+1)。

[1048]

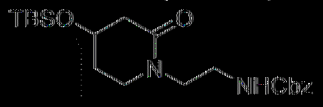
步驟3.5-((2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)乙基)胺基)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)戊酸甲酯(I-434)



在0℃下向醛L-433(2 g，4.4 mmol)於無水THF(200 mL)中的溶液中添加BH_3·THF(1 M，22 mL，22 mmol)。將反應混合物加熱至80℃後維持2小時且冷卻至0℃，接著藉由添加1 mL濃HCl淬滅。反應混合物經濃縮且溶解於EtOAc(150 mL)中。將有機相用水(50 mL×3)洗滌，乾燥且濃縮，獲得粗胺L-434(2.5 g)，其不經進一步純化即用於下一反應。MS (ESI, 陽離子) m/z: 439.2(M+1)。

|(1049)|

步驟4.(2-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-側氧基哌啶-1-基)乙基)胺基甲酸苯甲酯(L-435)



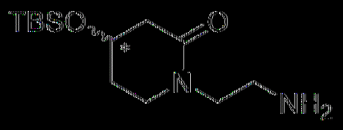
將胺L-434(2.5 g，5.7 mmol)及TEA(2.89 g，28.5 mmol)於無水甲苯(150 ml)中的溶液加熱至50℃後維持16小時。反應混合物經濃縮且藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/具有0.1% TEA的H_2O)純化，獲得褐色油狀物(430 mg，19%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 407.2(M+1)。

|(1050)|

步驟5.對掌性SFC分離|5.0 cm I.D.×25 cm L CHIRALCEL OZ管柱，35℃，流動速率60 mL/min，己烷/IPA 80/20(V/V)|獲得對映異構體L-436及L-440。

|(1051)|

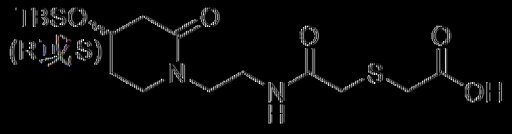
步驟6.(R或S)-1-(2-胺乙基)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)哌啶-2-酮(峰1)(L-437或L-441)



在H2下向(R或S)-2-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-側氧基哌啶-1-基)乙基)胺基甲酸苯甲酯I-436(150 mg，6.82 mmol)於THF(10 ml)中的溶液中快速添加Pd/C(170 mg)。接著在環境溫度下攪拌反應物16小時，此時LC-MS分析指示反應完成。過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液以獲得粗胺I-437(105 mg)，其不經進一步純化即用於下一反應。MS (ESI, 陽離子) m/z: 273.2 (M+1)。

[1052]

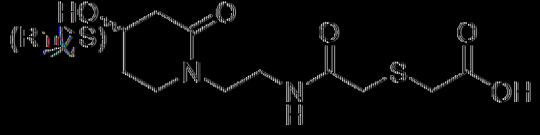
步驟7.(R或S)-2-(2-(3-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(I-438或I-442)



將(R或S)-1-(2-羥乙基)-3-甲氧基吡咯啶-2-酮(I-437)(100 mg，0.94 mmol)及硫代二乙酸酐(cas：3261-87-8，240 mg，1.84 mmol)於無水THF(5 mL)中的溶液在25℃下攪拌16小時。濃縮反應混合物，獲得粗酸I-438(340 mg)，其不經進一步純化即用於下一反應。MS (ESI, 陽離子) m/z: 405.1 (M+1)。

[1053]

步驟8.(R或S)-2-((2-((2-(4-羥基-2-側氧基哌啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-439)

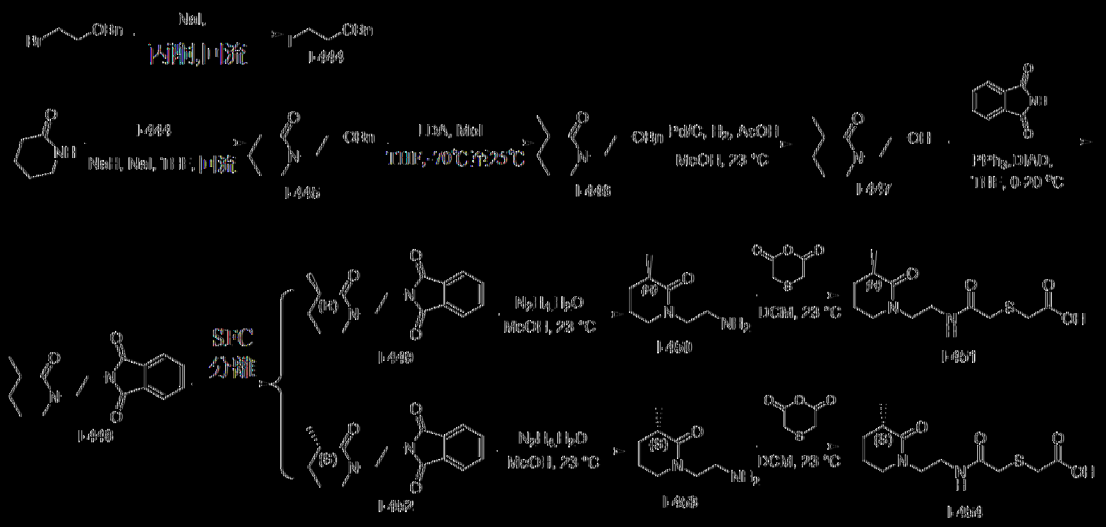


在0℃向粗酸I-438 (340 mg)於THF (10 mL)中的溶液中添加HCl/EtOAc(5 M，2 mL)。將反應混合物在環境溫度攪拌12小時，接著濃縮獲

得殘餘物，其藉由製備型HPLC (移動相：MeCN/具有0.1% TFA的H_2O)純化，獲得呈淺色油狀的酸I-439 (22 mg，9%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 291.2 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.05-4.03 (m, 1 H), 3.44-3.24 (m, 6 H), 3.22 (s, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 2.55-2.50 (m, 1 H), 2.20-2.15 (m, 1 H), 1.91-1.87 (m, 1 H), 1.73-1.68 (m, 1 H)。

用彼苯甲酸酯I-441進行類似順序的步驟，獲得呈淺色油狀的酸I-443 (40 mg，16%產率)。

中間物I-451及I-454的合成包含如以下流程140中所描繪的8個步驟。



流程140

|(1054)|

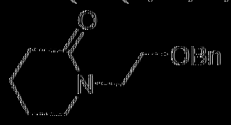
步驟1.((2-碘代乙氧基)甲基)苯(I-444)

將((2-溴乙氧基)甲基)苯(cas：1462-37-9，10 g，46.7 mmol)及碘化鈉(10.5 g，1.5當量)於丙酮(250 mL)中的混合物加熱至回流後維持16小時。濃縮反應混合物，且將殘餘物溶解於EtOAc(200 mL)中，且用水(100 mL)稀釋。將有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且濃縮以

獲得粗產物，其藉由矽膠層析(石油醚:EtOAc 20:1)純化，獲得呈褐色液體狀的碘化物I-444(7 g，產率：60%)。

[1055]

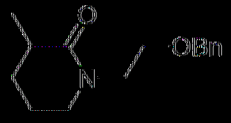
步驟2.1 (2-(苯甲氧基)乙基)哌啶-2-酮(I-445)



在0℃下向2-哌啶酮(cas：675-20-7，2 g，20.2 mmol)於無水THF(50 mL)中的溶液中添加NaH(60%於礦物油中，1.2 g，30.3 mmol)，接著添加碘化物I-444(10.6 g，40.4 mmol)。將反應混合物在80℃下加熱16小時，接著藉由在0℃下添加100 mL NH_4Cl飽和水溶液淬滅。用EtOAc(50 mL×3)萃取水相。有機萃取物經合併，乾燥且濃縮以獲得粗產物，其藉由矽膠層析(DCM:MeOH 20:1)純化，獲得呈淺色油狀的醯胺I-445(1.2 g，產率：25%)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 234.2 (M+1)。

[1056]

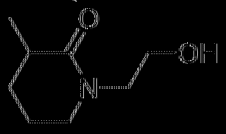
步驟3.1 (2-(苯甲氧基)乙基)-3-甲基哌啶-2-酮(I-446)



在-78℃下於N_2下向醯胺I-445(500 mg，2.14 mmol)於無水THF(20 mL)中的溶液中添加LDA(2 M，1.6 mL，3.2 mmol)。將反應混合物在相同溫度下攪拌30分鐘且添加MeI(914 mg，6.44 mmol)。在1小時之後，LC-MS分析指示反應完成。反應混合物用H_2O(20 mL)淬滅且用EtOAc(20 mL×3)萃取。合併的有機萃取物經濃縮以獲得粗產物，其藉由矽膠層析(DCM:MeOH 20:1)純化，得到呈褐色油狀的內醯胺I-446(380 mg，72%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 248.2 (M+1)。

[1057]

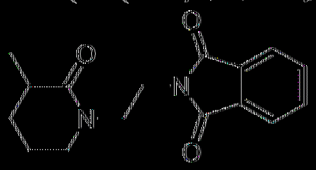
步驟4.1. (2-羥乙基)-3-甲基哌啶-2-酮(I-447)



在H_2下向內醯胺I-446(5 g，20.24 mmol)及乙酸(0.5 mL)於MeOH(150 mL)中的溶液中添加10% $Pd(OH)_2$(300mg)。將反應混合物在H_2(3 atm)下加熱至50℃後維持2天。過濾反應混合物，且濃縮濾液以獲得粗產物(3.2 g)，其不經進一步純化即用於下一反應。MS (ESI, 陽離子) m/z: 158.2 (M+1)。

|(1058)|

步驟5.2-(2-(3-甲基-2-側氧基哌啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(I-448)



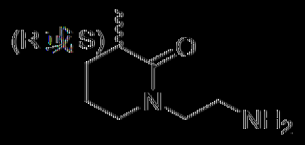
將內醯胺I-447(200 mg，1.27 mmol)、鄰苯二甲醯亞胺(374 mg，2.54 mmol)以及$P(n\text{-}Bu)_3$(514 mg，2.54 mmol)於無水THF(10 mL)中的溶液在0℃下攪拌0.5小時。接著將DIAD(514 mg，2.54 mmol)逐滴添加至反應物且將反應混合物在環境溫度下攪拌18小時。濃縮反應混合物以得到粗產物，其藉由矽膠層析(石油醚:EtOAc=1:1)純化，得到呈淺色油狀的醯亞胺I-448(180 mg，49%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 287.2 (M+1)。

|(1059)|

步驟6.對鄰苯二甲醯亞胺I-448進行對掌性SFC以將外消旋體分離為其成分對映異構體。使用Superchiral S-AD(Chiralway)管柱(2.1 cm I.D.×25 cm L，5 μm，在35℃下，流動速率10 mL/min，己烷/EtOH 55/45(v/v)，30 mg注射液)實現分離，自400 mg外消旋體獲得137 mg的各對映異構體(I-449及I-452)。

[1060]

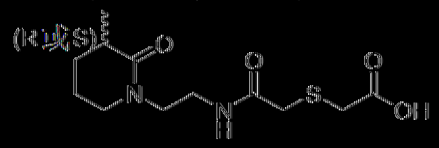
步驟7.(R或S)-2-(2-(3-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(I-450)



在0℃下向I-449(150 mg，0.52 mmol)於MeOH(10 mL)中的溶液中添加水合肼(cas：7803-57-8，80%，0.3 mL)。將反應混合物在環境溫度下攪拌12小時，接著過濾且濃縮濾液。獲得的殘餘物(210 mg)直接用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 157.2 (M+1)。

[1061]

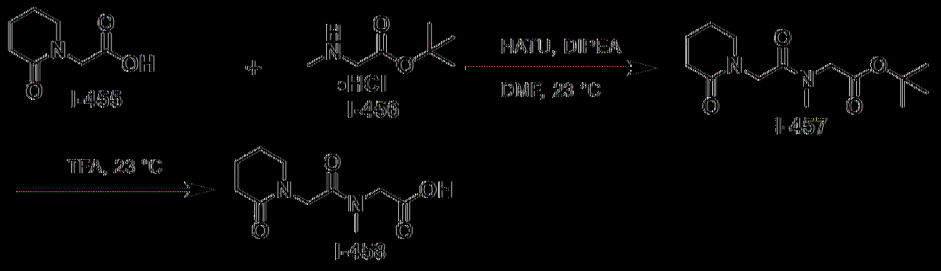
步驟8.(R或S)-2-((2-((2-(3-甲基-2-側氧基哌啶-1-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-451)



將(R或S)-1-(2-胺乙基)-3-甲基哌啶-2-酮I-450(210 mg，1.36 mmol)及硫代二乙酸酐(533 mg，4.08mmol)於5 mL DCM中的溶液在25℃下攪拌16小時。濃縮反應混合物以獲得粗產物，其藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/H_2O(具有0.1% TFA))純化，獲得呈淺色油狀的酸I-451(40 mg，11%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 289.2 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 3.43-3.39 (m, 2 H), 3.36-3.28 (m, 6 H), 3.24 (s, 2 H), 2.36-2.31 (m, 1 H), 1.80-1.70 (m, 2 H), 1.66-1.58 (m, 1 H), 1.46-1.39 (m, 1 H), 1.08-1.06 (d, 3 H)。

[1062] 用鄰苯二甲醯亞胺I-452進行類似順序的步驟，獲得呈淺色油狀的酸I-454(43 mg，12%產率)。

中間物I-458的合成描繪於流程141中：

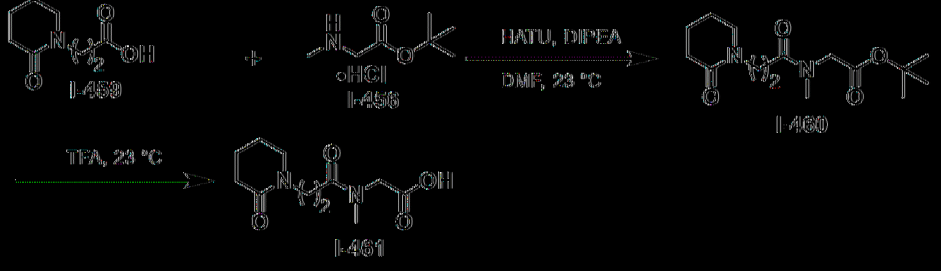


流程141

[1063] 在環境溫度下向胺I-456(57.3 mg，0.315 mmol)、羧酸I-455(49.5 mg，1.0當量)以及DIPEA(165 μL，3.0當量)於DMF(1 mL)中的溶液中添加HATU(179.7 mg，1.5當量)。將反應混合物維持在環境溫度下2小時且接著藉由製備型HPLC(移動相：具有0.1% AcOH的MeCN/H_2O)純化，獲得呈無色油狀的酯I-457(75.3 mg，84%產率)。

[1064] 向酯I-457(75.3 mg，0.265 mmol)中添加TFA(4 mL)。將反應混合物維持在環境溫度下4小時，接著濃縮。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/具有0.1% TFA的H_2O)純化獲得的殘餘物，獲得呈白色固體狀的酸I-458(42.3 mg，70%產率)。ESI-MS實驗值227.1。$C_{10}H_{15}N_2O_4$ (M+H)+要求值227.1。

[1065] 中間物I-461的合成描繪於流程142中：



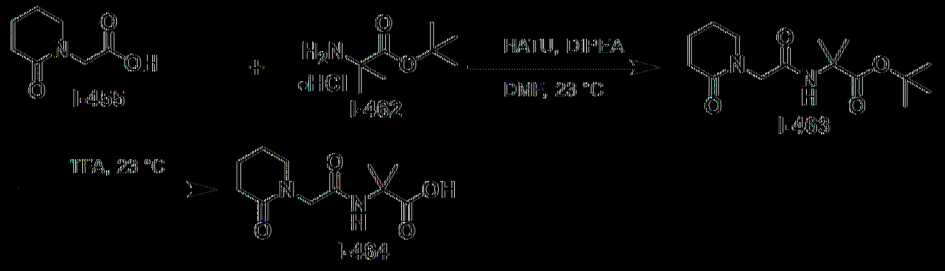
流程142

[1066] 在環境溫度下向胺I-456(57.1 mg，0.314 mmol)、羧酸I-455(53.8 mg，1.0當量)以及DIPEA(164 μL，3.0當量)於DMF(1 mL)中的溶液中添加HATU(179.3 mg，1.5當量)。將反應混合物維持在環境溫度

下3小時，且接著藉由製備型HPLC(移動相：具有0.1% AcOH的MeCN/H_2O)純化，獲得呈無色油狀的酯I-460(81.1 mg，87%產率)。

[1067] 向酯I-460(81.1 mg，0.272 mmol)中添加TFA(4 mL)。將反應混合物維持在環境溫度下4小時，接著濃縮。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/具有0.1% TFA的H_2O)純化獲得的殘餘物，獲得呈白色固體狀的酸I-461(73.8 mg，定量產率)。ESI-MS實驗值243.3。$C_{11}H_{19}N_2O_4$ (M+H)+要求值243.1。

[1068] 中間物I-464的合成描繪於流程143中：

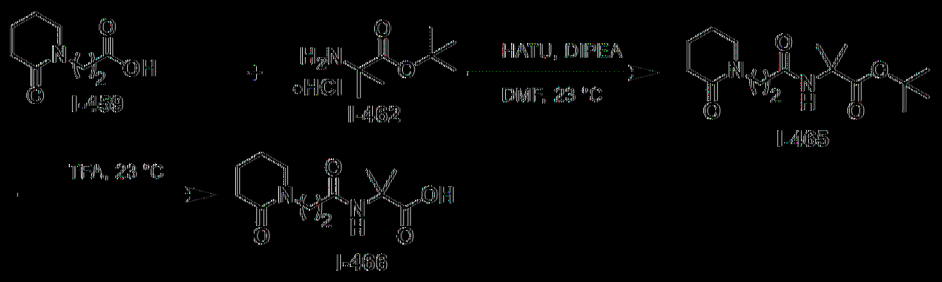


流程143

[1069] 在環境溫度下向胺鹽I-462(96.6 mg，0.493 mmol)、羧酸I-455(77.5 mg，1.0當量)以及DIPEA(258 μL，3.0當量)於DMF(1 mL)中的溶液中添加HATU(281.4 mg，1.5當量)。將反應混合物維持在環境溫度下16小時，且接著藉由製備型HPLC(移動相：具有0.1% AcOH的MeCN/H_2O)純化，獲得呈白色固體狀的酯I-463(127.6 mg，87%產率)。

[1070] 向酯I-463(127.6 mg，0.428 mmol)中添加TFA(4 mL)。將反應混合物維持在環境溫度下4小時，接著濃縮。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/具有0.1% TFA的H_2O)純化獲得的殘餘物，獲得呈白色固體狀的酸I-464(115.7 mg，定量產率)。ESI-MS實驗值243.3。$C_{11}H_{19}N_2O_4$ (M+H)+要求值243.1。

[1071] 中間物I-466的合成描繪於流程144中：

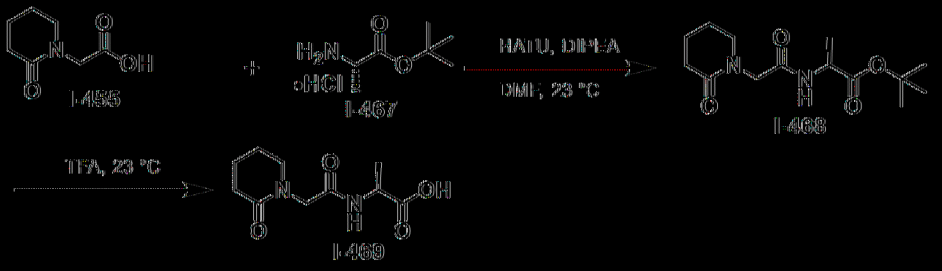


流程144

[0072] 在環境溫度下向胺I-462(93.1 mg，0.476 mmol)、羧酸I-459(81.4 mg，1.0當量)以及DIPEA(249 μL，3.0當量)於DMF(2 mL)中的溶液中添加HATU(271.2 mg，1.5當量)。將反應混合物維持在環境溫度下3小時且接著藉由製備型HPLC(移動相：具有0.1% AcOH的MeCN/H_2O)純化，獲得呈無色油狀的酯I-465(133 mg，90%產率)。

[0073] 向酯I-465(133 mg，0.426 mmol)中添加TFA(4 mL)。將反應混合物維持在環境溫度下4小時，接著濃縮。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/具有0.1% TFA的H_2O)純化獲得的殘餘物，獲得呈白色固體狀的酸I-466(108.4 mg，>99%產率)。ESI-MS實驗值257.3。$C_{12}H_{21}N_2O_4$ (M+H)+要求值257.1。

[0074] 中間物I-469的合成描繪於流程145中：



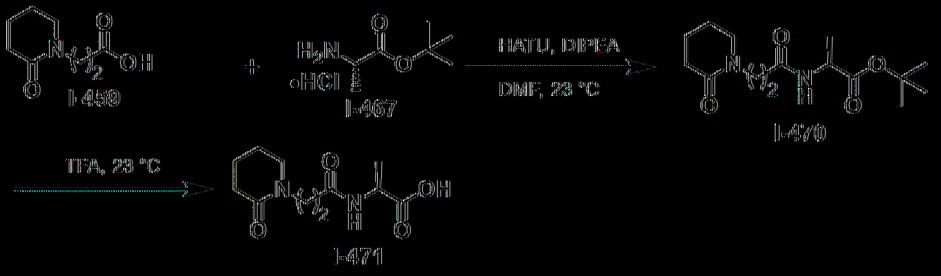
流程145

[0075] 在環境溫度下向胺I-467(80.1 mg，0.441 mmol)、羧酸I-455(69.3 mg，1.0當量)以及DIPEA(231 μL，3.0當量)於DMF(2 mL)中的溶液中添加HATU(251.6 mg，1.5當量)。將反應混合物維持在環境溫度下16小時且接著藉由製備型HPLC(移動相：具有0.1% AcOH的

McCN/H_2O)純化，獲得呈無色油狀的酯I-468(112.4 mg，90%產率)。

[1076] 向酯I-468(112.4 mg，0.395 mmol)中添加TFA(4 mL)。將反應混合物維持在環境溫度下4小時，接著濃縮。藉由製備型HPLC(移動相：McCN/具有0.1% TFA的H_2O)純化獲得的殘餘物，獲得呈白色固體狀的酸I-469(79.1 mg，88%產率)。ESI-MS實驗值229.2。$C_{10}H_{17}N_2O_4$(M+H)+要求值229.1。

[1077] 中間物I-471的合成描繪於流程146中：

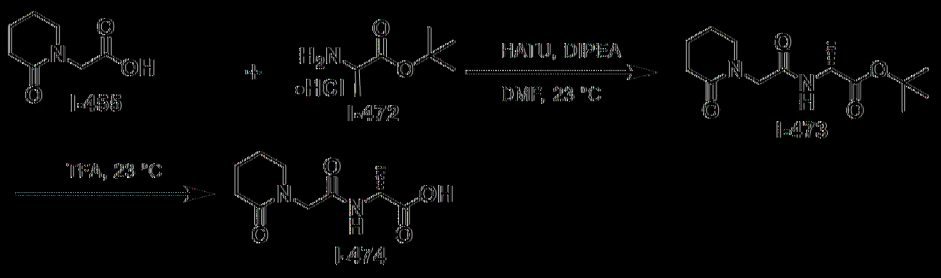


流程146

[1078] 在環境溫度下向胺鹽I-467(87.9 mg，0.484 mmol)、羧酸I-459(82.8 mg，1.0當量)以及DIPEA(253 μL，3.0當量)於DMF(2 mL)中的溶液中添加HATU(275.8 mg，1.5當量)。將反應混合物維持在環境溫度下16小時且接著藉由製備型HPLC(移動相：具有0.1% AcOH的McCN/H_2O)純化，獲得呈無色油狀的酯I-470(131.9 mg，91%產率)。

[1079] 向酯I-470(131.9 mg，0.442 mmol)中添加TFA(4 mL)。將反應混合物維持在環境溫度下4小時，接著濃縮。藉由製備型HPLC(移動相：McCN/具有0.1% TFA的H_2O)純化獲得的殘餘物，獲得呈白色固體狀的酸I-471(102.2 mg，95%產率)。ESI-MS實驗值243.3。$C_{11}H_{19}N_2O_4$(M+H)+要求值243.1。

[1080] 中間物I-474的合成描繪於流程147中：

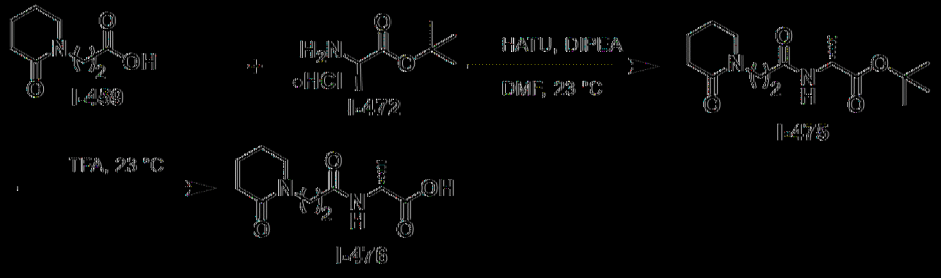


流程147

[1081] 在環境溫度下向胺鹽I-472(79.1 mg，0.436 mmol)、羧酸I-455(68.4 mg，1.0當量)以及DIPEA(228 μL，3.0當量)於DMF(2 mL)中的溶液中添加HATU(248.4 mg，1.5當量)。將反應混合物維持在環境溫度下16小時且接著藉由製備型HPLC(移動相：具有0.1% AcOH的MeCN/H_2O)純化，獲得呈無色油狀的酯I-473(105.9 mg，86%產率)。

[1082] 向酯I-473(105.9 mg，0.372 mmol)中添加TFA(4 mL)。將反應混合物維持在環境溫度下4小時，接著濃縮。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/具有0.1% TFA的H_2O)純化獲得的殘餘物，獲得呈白色固體狀的酸I-474(100.5 mg，定量產率)。ESI-MS實驗值229.2。$C_{10}H_{17}N_2O_4$ (M+H)+要求值229.1。

[1083] 中間物I-476的合成描繪於流程148中：



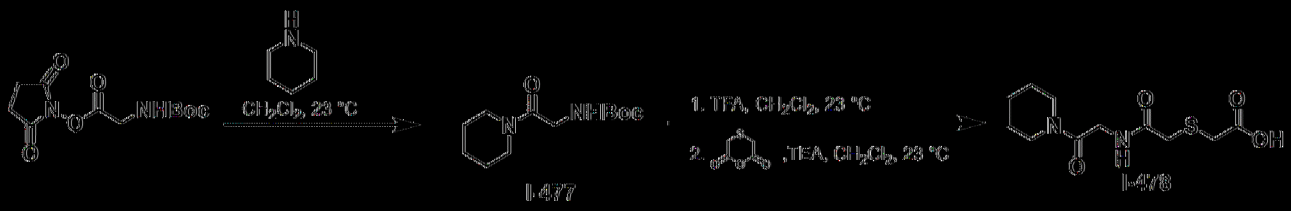
流程148

[1084] 在環境溫度下向胺鹽I-472(74.4 mg，0.41 mmol)、羧酸I-459(70.1 mg，1.0當量)以及DIPEA(214 μL，3.0當量)於DMF(2 mL)中的溶液中添加HATU(233.6 mg，1.5當量)。將反應混合物維持在環境溫度下16小時且接著藉由製備型HPLC(移動相：具有0.1% AcOH的MeCN/H_2O)

純化，獲得呈無色油狀的酯I-475(104.3 mg，85%產率)。

[1085] 向酯I-475(104.3 mg，0.35 mmol)中添加TFA(4 mL)。將反應混合物維持在環境溫度下4小時，接著濃縮。藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/具有0.1% TFA的H_2O)純化獲得的殘餘物，獲得呈白色固體狀的酸I-476(96.6 mg，定量產率)。ESI-MS實驗值243.2。$C_{11}H_{19}N_2O_4$ (M+H)+要求值243.1。

[1086] 中間物I-478的合成描繪於流程149中：

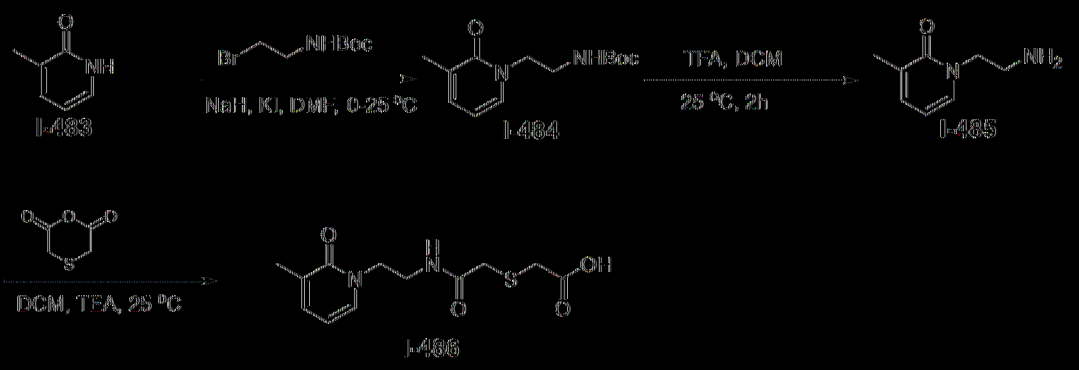


流程149

[1087] 向(第三丁氧基羰基)甘胺酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-酯(50 mg，0.183 mmol)於1 mL無水DCM中的溶液中添加哌啶(0.2 mL，5當量)。將反應混合物在室溫下攪拌18小時，接著用5 mL DCM稀釋，用1 N HCl(5 mL)、$NaHCO_3$飽和水溶液(5 mL)以及鹽水(5 mL)洗滌。有機萃取物經乾燥(Na_2SO_4)且濃縮以獲得殘餘物，其藉由矽膠層析純化，獲得醯胺I-477(35 mg，81%產率)。

[1088] 將醯胺I-477(35 mg，0.15 mmol)溶解於1:1 DCM/TFA(3 mL)中。在室溫下1小時之後，將反應混合物濃縮且保持在高真空下1小時。將所得油及硫代乙酸酐(21.5 mg，1.1當量)溶解於DCM(3 mL)中，且添加TEA(65 μL，2.5當量)。在25分鐘之後，將反應混合物濃縮且藉由製備型HPLC(具有0.1% TFA的H_2O/MeCN)純化，獲得14.6 mg(5%產率)酸I-478。ESI-MS實驗值275.1, $C_{11}H_{19}N_2O_4S$ (M+H)+要求值275.1。

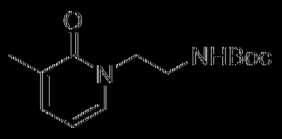
[1089] 中間物I-486的合成描繪於流程150中：



流程150

[1090]

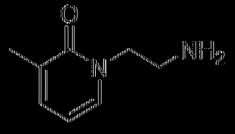
步驟1：(2-(3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(I-484)



將3-甲基吡啶-2(1H)-酮I-483(cas：1003-56-1，3.0 g，27.52 mmol，1.0當量)、KI(0.913 g，5.50 mmol，0.2當量)、NaH(60%，1.321 g，33.02 mmol，1.2當量)於DMF(20 mL)中的溶液在0℃下在氮氣下攪拌1小時。接著將反應混合物逐滴添加至(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁酯(cas：39684-80-5，9.205 g，41.28 mmol，1.5當量)於DMF(20 mL)中的溶液中。將反應混合物在0℃下再攪拌1小時且接著在25℃下再攪拌48小時。LCMS分析顯示約50%轉化率。接著添加H_2O(50 mL)且用EtOAc(100 mL×3)萃取混合物。有機相經乾燥且藉由矽膠層析(20%-50% EtOAc/石油醚)純化，獲得呈白色固體的產物(2-(3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯I-484(1.2 g，17%產率，95%純度)，MS (ESI, 陽離子) m/z: 253 (M+1)，及副產物(2-((3-甲基吡啶-2-基)氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.2 g，3%產率95%純度)，MS (ESI, 陽離子) m/z: 253.1(M+1)。

[1091]

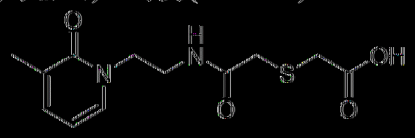
步驟2：1-(2-胺乙基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮(L-485)



向(2-(3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯L-484(1.2 g，4.76 mmol，1.0當量)於DCM(20 mL)中的溶液中添加TFA(10 mL)。在25℃下攪拌溶液2 h。完成後，濃縮混合物且藉由離心移除剩餘的TFA，得到淡黃色油(0.7 g，TFA鹽，97%產率，根據LCMS的60%純度)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 153.1(M+1)。

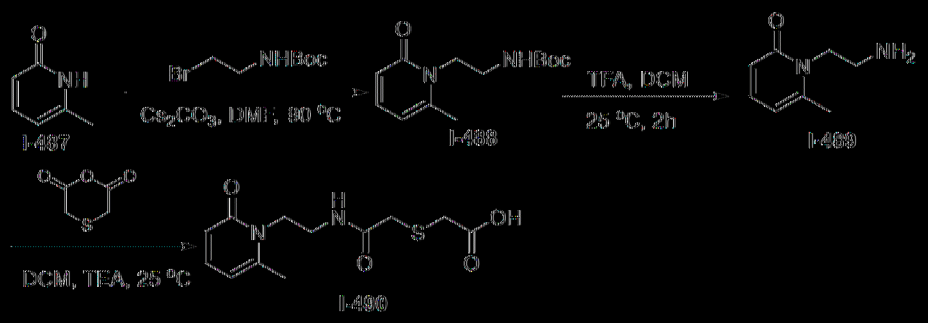
[1092]

步驟3：2-((2-((2-(3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(L-486)



將1-(2-胺乙基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮(0.7 g，4.61 mmol，1.0當量)、TEA(1.397 g，13.83 mmol，3.0當量)、硫代二乙酸酐(0.913 g，6.92 mmol，1.5當量)於DCM(10 mL)中的溶液在25℃下攪拌36小時。完成後，濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC(移動相：ACN-H_2O)純化殘餘物，獲得呈白色固體狀的L-486(119.7 mg，9%產率，99.2%純度)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 285.1(M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.31 (t, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 2H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 3.17 (d, 4H), 1.99 (s, 3H)。

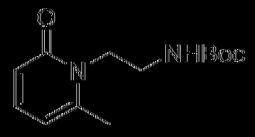
中間物L-490的合成描繪於流程151中：



流程151

|(1093)|

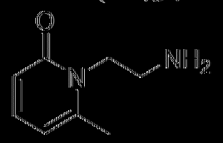
步驟1：(2-(6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(I-488)



向6-甲基吡啶-2(1H)-酮I-487(cas：3279-76-3，5.0 g，45.87 mmol，1.0當量)、Cs_2CO_3(29.91 g，91.74 mmol，2.0當量)於無水DMF(40 mL)中的溶液中添加(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁酯(cas：39684-80-5，15.34 g，68.81 mmol，1.5當量)。在90℃下攪拌反應混合物4小時。完成後，藉由逆相急驟管柱(移動相：MeCN-H_2O，梯度：20%-30% H_2O)純化反應混合物，獲得呈白色固體狀的(2-(6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯I-488(3.0 g，26%產率，95%純度)，MS (ESI, 陽離子) m/z: 253.1 (M+1)，及呈白色固體狀的副產物(2-((6-甲基吡啶-2-基)氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(7.0 g，61%產率，95%純度)，MS (ESI, 陽離子) m/z: 253.1 (M+1)。

|(1094)|

步驟2：1-(2-胺乙基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮(I-489)

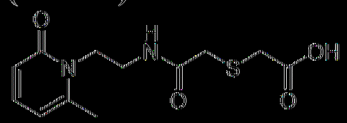


向(2-(6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯I-488(1.5 g，5.95 mmol，1.0當量)於DCM(20 mL)中的溶液中添加TFA(10 mL)。在25℃下攪拌反應混合物2小時。完成後，濃縮反應混合物且藉由離心移除剩餘的TFA，得到呈淡黃色油狀的胺I-489(0.9 g，TFA鹽，101%產率，90%純度)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 153.1(M+1)。

|(1095)|

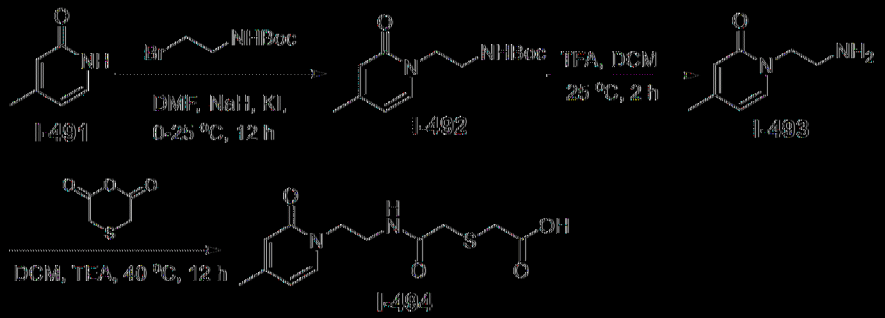
步驟3：2-((2-((2-(6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸

(I-490)



將1-(2-胺乙基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮I-489(0.9 g，5.92 mmol，1.0當量)、TEA(1.79 g，17.76 mmol，3.0當量)、硫代二乙酸酐(1.172 g，8.88 mmol，1.5當量)於DCM(10 mL)中的溶液在25℃下攪拌24小時。完成後，濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC(移動相：ACN-H_2O，梯度：5%-10% MeCN)純化殘餘物，獲得呈淡黃色固體狀的羧酸I-490(119 mg，7%產率，99.6%純度)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 285.1(M+1)。^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.39 (dd, 1H), 6.34 (dd, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)。

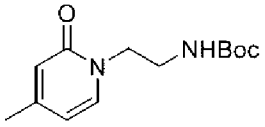
羧酸I-494的合成包含如以下流程152中所描繪的3個步驟：



流程152

【1096】

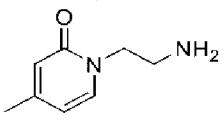
步驟1：**(2-(4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(I-492)**



將4-甲基吡啶-2(1H)-酮**I-491**(cas：13466-41-6，5.0 g，45.87 mmol，1.0當量)、KI(1.522 g，9.17 mmol，0.2當量)、NaH(60%，2.20 g，55.04 mmol，1.2當量)於DMF(20 ml)中的溶液在0℃下在氮氣下攪拌1小時。接著將混合物逐滴添加至(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁酯(cas：39684-80-5，15.34 g，68.80 mmol，1.5當量)於DMF(30 mL)中的溶液中。將反應混合物在0℃下攪拌1小時且接著在25℃下再攪拌12小時。LCMS顯示約50%轉化率，此時添加H_2O(50 mL)且用EtOAc(100 mL×3)萃取反應混合物。有機相經乾燥且藉由閃蒸(20%-50% EtOAc/石油醚)純化，獲得呈白色固體狀的(2-(4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯**I-492**(1.3 g，11%產率，95%純度)，MS (ESI, 陽離子) m/z: 253(M+1)，及副產物(2-((4-甲基吡啶-2-基)氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.2 g，2%產率，95%純度)，MS (ESI, 陽離子) m/z: 253(M+1)。

【1097】

步驟2：**1-(2-胺乙基)-4-甲基吡啶-2(1H)-酮(I-493)**

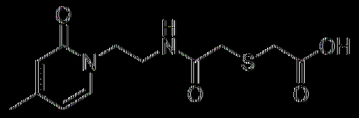


向(2-(4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯**I-492**(1.3 g，5.16 mmol，1.0當量)於DCM(20 mL)中的溶液中添加TFA(10

ml)。將溶液在25℃下攪拌2小時。完成後，濃縮反應混合物且藉由離心移除剩餘的TEA，獲得呈淡黃色油狀的胺I-493(0.8 g，TEA鹽，102%產率，根據LCMS的90%純度)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 153.1(M+1)。

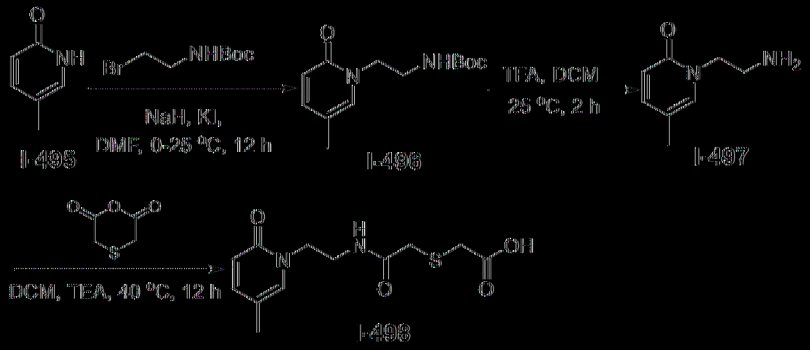
|(1098)|

步驟3：2-((2-((2-(4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-494)



將1-(2-胺乙基)-4-甲基吡啶-2(1H)-酮I-493(0.8 g，5.26 mmol，1.0當量)、TEA(1.593 g，15.78 mmol，3.0當量)、硫代二乙酸酐(1.041 g，7.89 mmol，1.5當量)於DCM(10 mL)中的溶液在40℃下攪拌12小時。完成後，濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC(移動相：ACN-H_2O，梯度：5%-10% MeCN)純化殘餘物，獲得呈白色固體狀的I-494(114.2 mg，8%產率，99.6%純度)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 285.1(M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.36 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.31 (dd, 1H), 4.03 – 3.97 (m, 2H), 3.52 – 3.47 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.14 (s, 3H)。

羧酸I-498的合成包含如以下流程153中所描繪的3個步驟。

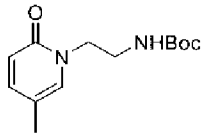


流程153

|(1099)|

步驟1：(2-(5-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(I-

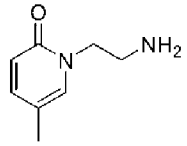
496)



將5-甲基吡啶-2(1H)-酮**I-495**(cas：1003-68-5，5.0 g，45.87 mmol，1.0當量)、KI(1.522 g，9.17 mmol，0.2當量)以及NaH(60%，2.20 g，55.04 mmol，1.2當量)於DMF(20 ml)中的溶液在0℃下在氮氣下攪拌1小時。接著將反應混合物逐滴添加至(2-溴乙基)胺基甲酸第三丁酯(cas：39684-80-5，15.34 g，68.80 mmol，1.5當量)於DMF(30 mL)中的溶液中。將反應混合物在0℃下攪拌1小時且接著在25℃下攪拌12小時。LCMS分析顯示約50%轉化率，此時添加H_2O(50 mL)且用EtOAc(100 mL×3)萃取反應混合物。有機相經乾燥且藉由矽膠層析(20%-50% EtOAc/石油醚)純化，得到呈白色固體狀的產物(2-(5-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯**I-496**(1.7 g，15%產率，95%純度)，MS (ESI, 陽離子) m/z: 253(M+1)，及副產物(2-((5-甲基吡啶-2-基)氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.4 g，3%產率，95%純度)，MS (ESI, 陽離子) m/z: 253(M+1)。

【1100】

步驟2：**1-(2-胺乙基)-5-甲基吡啶-2(1H)-酮(I-497)**

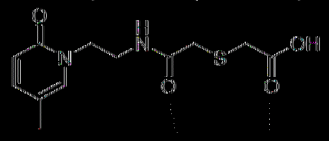


向(2-(4-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯**I-496**(1.7 g，6.74 mmol，1.0當量)於DCM(20 mL)中的溶液中添加TFA(10 mL)且將反應混合物在25℃下攪拌2小時。完成後，濃縮反應混合物且藉由離心移除剩餘的TFA，得到呈淡黃色油狀的胺**I-497**(1.0 g，TFA鹽，

103%產率，根據LCMS的90%純度)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 153.1(M+1)。

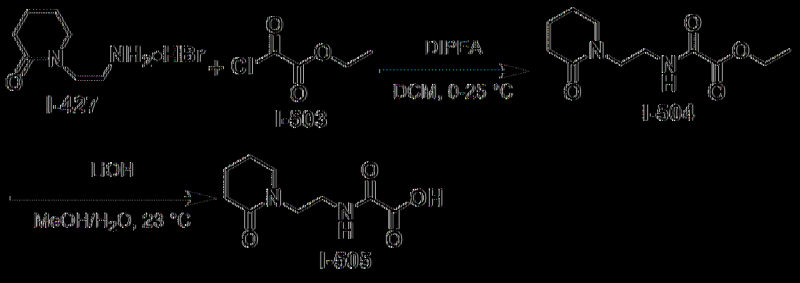
[1101]

步驟3：2-((2-((2-(5-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)硫基)乙酸(I-498)



將1-(2-胺乙基)-5-甲基吡啶-2(1H)-酮I-497(1.0 g，6.58 mmol，1.0當量)、TEA(1.994 g，19.74 mmol，3.0當量)以及硫代二乙酸酐(1.303 g，9.87 mmol，1.5當量)於DCM(10 mL)中的溶液在40℃下攪拌12小時完成後，濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC(移動相：ACN-H_2O，梯度：5%-10% MeCN)純化殘餘物，得到呈白色固體狀的I-498(106 mg，7%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 285.1(M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.44 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.05 – 3.98 (m, 2H), 3.56 – 3.49 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.01 (s, 3H)。

中間物I-505的合成描繪於流程155中：



流程155

[1102] 向冰水浴中冷卻的胺鹽酸鹽I-427(144 mg，0.645 mmol)及DIPEA(225 μL，2.0當量)於DCM(5 mL)中的溶液中添加酸氯化物I-503(88.1 mg，1.0當量)。將反應混合物逐漸升溫至環境溫度且在3小時之

後濃縮為殘餘物，其藉由製備型HPLC(MeCN/具有0.1% TFA的H_2O)純化，獲得呈無色油狀的酯I-504(163.8 mg，>99%產率)。

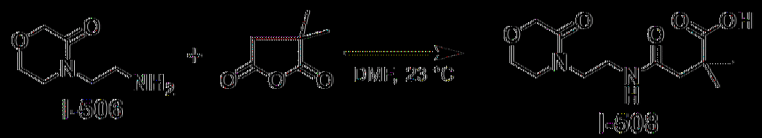
[1103] 向酯I-504(78 mg，0.322 mmol)於MeOH(3 mL)及H_2O(1 mL)中的溶液中添加氫氧化鋰(23.1 mg，3.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時，此時LC-MS分析指示反應完成。反應混合物經濃縮且用H_2O(1 mL)稀釋，接著用2 N HCl酸化至pH約1。藉由製備型HPLC(MeCN/具有0.1% TFA的H_2O)對溶液進行純化，獲得呈白色固體狀的羧酸I-505(56.5 mg，82%產率)。ESI-MS實驗值215.3，$C_9H_{15}N_2O_4$(M+H)要求值215.1。

[1104] 中間物I-507的合成描繪於流程156中：

流程156

[1105] 將胺I-506(84.2 mg，0.584 mmol)用合成三酸酐(66.6 mg，1.0當量)的DMF(1.1 mL)處理。在1.5小時之後，藉由製備型HPLC(MeCN/具有0.1% TFA的H_2O)對反應混合物進行純化，獲得呈無色油狀的羧酸I-507(40 mg，27%產率)。ESI-MS實驗值259.2，$C_{11}H_{19}N_2O_5$(M+H)要求值259.1。

[1106] 中間物I-508的合成描繪於流程157中：

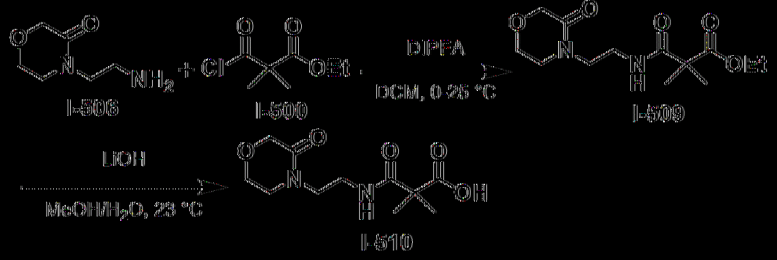


流程157

[1107] 將胺I-506(96 mg，0.666 mmol)用合2,2-二甲基丁二酸酐(96 mg，1.1當量)的DMF(1 mL)處理。在16小時之後，藉由製備型

HPLC(MeCN/具有0.1% TFA的H_2O)對反應混合物進行純化，獲得呈無色油狀的羧酸I-508(24.8 mg，14%產率)。

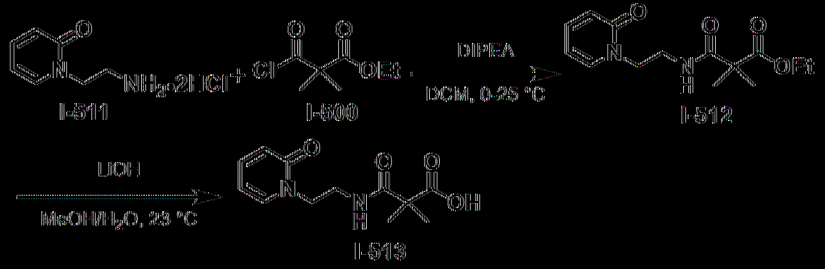
[1108] 中間物I-510的合成描繪於流程158中：



流程158

[1109] 向冰水浴中冷卻的胺I-506(169.5 mg，1.174 mmol)及DIPEA(614 μL，3.0當量)於DCM(5 mL)中的溶液中添加酸氯化物I-500(209.3 mg，1.0當量)。將反應混合物升溫至環境溫度且在1.5小時之後濃縮為殘餘物，獲得呈無色油狀的粗酯I-509，將其再溶解於MeOH(3 mL)中。添加氫氧化鋰(84.4 mg，3.0當量)於H_2O(1 mL)中的溶液。將反應混合物在環境溫度下攪拌17小時。反應混合物經濃縮且添加1 M $NaHSO_4$及6 N HCl，以獲得pH約1.5的溶液。藉由製備型HPLC(MeCN/具有0.1% TFA的H_2O)純化，獲得呈無色油狀的羧酸I-510(125.3 mg，41%產率)。ESI-MS實驗值259.2, $C_{11}H_{19}N_2O_5$ (MH^+)要求值259.1。

[1110] 中間物I-513的合成描繪於流程159中：

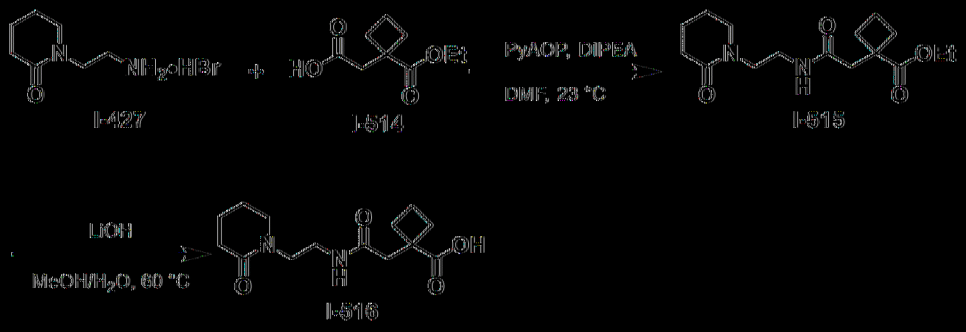


流程159

[1111] 向冰水浴中冷卻的胺二鹽酸鹽I-511(138.5 mg，0.656 mmol)及DIPEA(343 μL，3.0當量)於DCM(4 mL)中的溶液中添加酸氯化

物I-500(117.2 mg，1.0當量)。將反應混合物升溫至環境溫度且在1.5小時之後根據LC-MS分析認為完成。將反應混合物濃縮為殘餘物，獲得呈無色油狀的粗酯I-512，將其再溶解於MeOH(2 mL)中。添加氫氧化鋰(47.2 mg，3.0當量)於H_2O(1 mL)中的溶液。將反應混合物在環境溫度下攪拌17小時。添加額外含LiOH(47.2 mg，3.0當量)的H_2O(1 mL)且再繼續攪拌2小時。濃縮反應混合物且添加6 N HCl，獲得pH值約1.5的溶液。藉由製備型HPLC(MeCN/具有0.1% TFA的H_2O)純化，獲得羧酸I-513(136 mg，82%產率)。ESI-MS實驗值253.2, $C_{12}H_{17}N_2O_4$ (MH^+)要求值253.1。

[1112] 中間物I-516的合成描繪於流程160中：



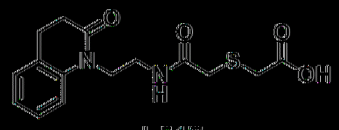
流程160

[1113] 在環境溫度下向胺鹽I-427(62.8 mg，0.281 mmol)、羧酸I-514(52.4 mg，1.0當量)以及DIPEA(147 μL，3.0 當量)於DMF(1 mL)中的溶液中添加PyAOP(190.7 mg，1.3當量)。將反應混合物維持在環境溫度下17小時且接著藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/具有0.1% TFA的H_2O)純化，獲得呈無色油狀的酯I-515(68.7 mg，79%產率)。

[1114] 向酯I-515(68.7 mg，0.221 mmol)於MeOH(2 mL)及H_2O(1 mL)中的溶液中添加氫氧化鋰(15.9 mg，3.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌3小時，接著用6 N HCl酸化至pH <2，接著藉由製備型HPLC(移動相：MeCN/具有0.1% TFA的H_2O)純化，獲得呈白色固體狀的

酸I-516(33.9 mg，54%產率)。ESI-MS實驗值283.3，$C_{14}H_{23}N_2O_4$ $(M+H)^+$要求值283.2。

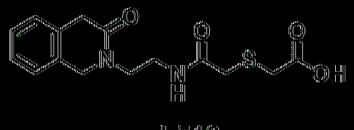
I-517



I-517

[1115] 根據GP1製備。產率：32.5 mg(74%)。ESI-MS實驗值323.1，$C_{15}H_{19}N_2O_4S$ (MH^+)要求值323.1。

I-518



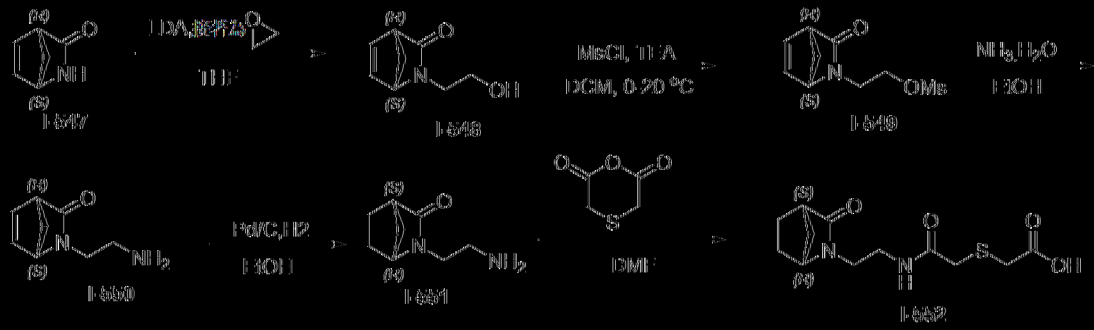
I-518

[1116] 根據GP1製備。產率：18 mg(39%)。ESI-MS實驗值323.3，$C_{15}H_{19}N_2O_4S$ (MH^+)要求值323.1。

[1117]

中間物I-552的合成：

I-552的合成包含如以下流程161中所描繪的5個步驟。



流程161

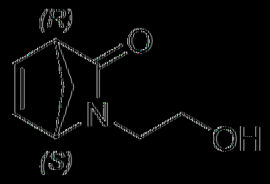
[1118]

實施例

藉由^1H NMR及LC-MS確認目標化合物的化學結構，純度為>90%(HPLC 214 nm及254 nm)。

[1119]

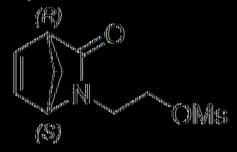
步驟1：(1*S*,4*R*)-2-(2-羥乙基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-3-酮(I-548)



在0℃下向(1*S*,4*R*)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-3-酮I-547(2.18 g，20.0 mmol，CAS：13031-83-8)於無水THF(30 mL)中的溶液中添加LDA(10 mL，2 M於THF中，1.0當量)。將混合物在0℃下攪拌0.5小時且添加環氧乙烷(20 mL，20.0當量)。將反應混合物升溫至20℃且再維持於該溫度下16小時。在認為反應完成之後，用1 N HCl將反應混合物的pH調節至6。將反應混合物濃縮至大致5 mL的體積且藉由逆相管柱層析(C_{18}管柱，20 μm-35 μm，100 Å，80 g，0.1% v/v甲酸於MeCN/H_2O中)純化，獲得醇I-548(1.3 g，43%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 154.1, (MH+)。

[1120]

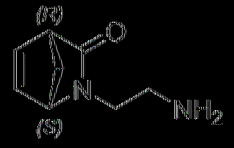
步驟2：甲磺酸2-((1*S*,4*R*)-3-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基)乙酯(I-549)



向甲基(1*S*,4*R*)-2-(2-羥乙基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-3-酮I-548(1.3 g，8.50 mmol)及TEA(2.5 g，3.0當量)於無水THF(20 mL)中的溶液中添加MsCl(1.46 g，1.5當量)。將反應混合物在20℃下攪拌16小時，接著用水(50 mL)稀釋，且用EtOAc(50 mL)萃取。有機萃取物經硫酸鈉乾燥，且濃縮以獲得呈黃色油狀的粗甲磺酸鹽I-549(1.8 g，92%產率)，其用於下一步驟。MS (ESI, 陽離子) m/z: 232.0, (MH+)。

[1121]

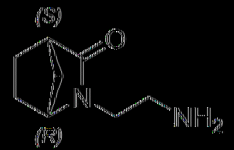
步驟3：(1*S*,4*R*)-2-(2-胺乙基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-3-酮(I-550)



向粗甲磺酸2-((1*S*,4*R*)-3-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基)乙酯I-549(1.8 g，7.79 mmol)於EtOH(20 mL)中的溶液中添加濃NH_3水溶液(25%-28%溶液，5 mL)。將混合物在100℃下攪拌0.5小時。完成後，將反應混合物濃縮至大約5 mL且藉由逆相管柱層析(0.1%甲酸於MeCN/H_2O中)純化，獲得呈無色糖漿狀的所需胺I-550(550 mg，47%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 153.1, (MH^+)。

[1122]

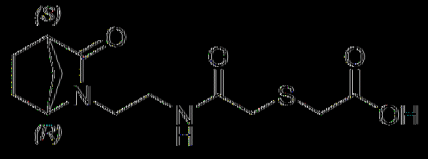
步驟4：(1*R*,4*S*)-2-(2-胺乙基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-酮(I-551)



將(1*S*,4*R*)-2-(2-胺乙基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-3-酮I-550(200 mg，1.32 mmol)及Pd/C(10%，100 mg)於EtOH(6 mL)中的漿料在20℃下於H_2(1 atm)下攪拌16小時。接著過濾反應混合物，且濃縮濾液，獲得呈無色糖漿狀的所需胺I-551(200 mg，98%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 155.1,(MH^+)。

[1123]

步驟5：2-((2-側氧基-2-((2-((1*R*,4*S*)-3-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基)胺基)乙基)硫基)乙酸(I-552)

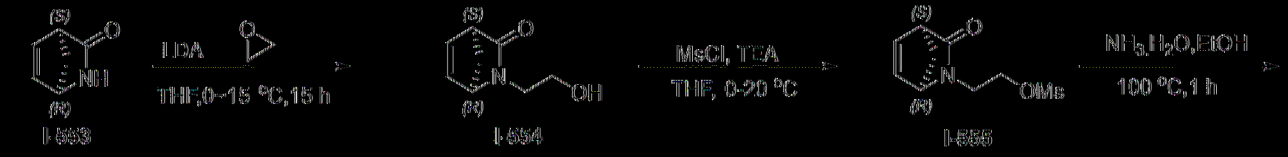


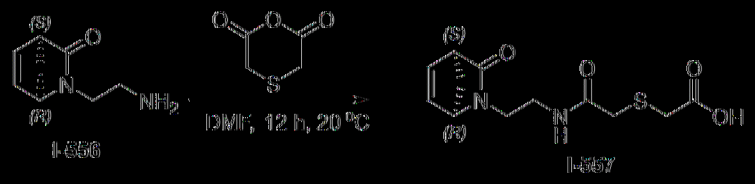
向(1*R*,4*S*)-2-(2-胺乙基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-酮(200 mg，1.30 mmol)於DMF(3 mL)中的溶液中添加硫代乙酸酐(343 mg，2.0當量)，且將反應混合物在40℃下攪拌16小時，接著藉由逆相管柱層析(0.1%甲酸於MeCN/H_2O中)純化，獲得呈無色糖漿狀的酸I-552(160 mg，42%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 287.1, (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.04(s,1H),3.42-3.54 (m,2H),3.31-3.38 (m,5H),3.03-3.09 (m,1H),2.80-2.81(m,1H),1.90-1.98(m,1H),1.80-1.86 (m,2H),1.59-1.65(m,1H),1.39-1.46(m,2H)。

[1124]

中間物I-557的合成：

中間物I-557的合成包含如以下流程162中所述之4個步驟。





流程162

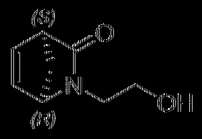
[1125]

概述

藉由^{1}H NMR及LC-MS確認目標化合物的化學結構，純度為>95%(HPLC 214 nm及254 nm)。

[1126]

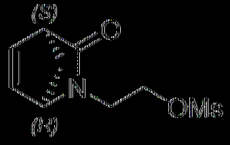
步驟1：(1*R*,4*S*)-2-(2-溴乙基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-3-酮(I-554)



在25℃下向(1*R*,4*S*)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-3-酮(3 g，CAS：79200-56-9，27.5 mmol)於THF(50 mL)中的溶液中添加LDA(2 M於THF中，13.8 mL，1.0當量)。將反應混合物在25℃下攪拌1 h且接著添加環氧乙烷(cas：75-21-8，20 mL，17.6 g，0.4 mol，14.5當量)。將反應混合物在25℃下攪拌48小時。當根據LC-MS分析認為反應完成時，用HCl(1 M)將反應混合物的pH調節至6-7。將反應混合物濃縮為殘餘物，其藉由逆相管柱層析(0.1%甲酸於MeCN/H_2O中)純化，獲得呈黃色油狀的(1*R*,4*S*)-2-(2-羥乙基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-3-酮I-554(2.8 g，67%產率)。MS (ESI, 陽離子)實驗值m/z: 154.1 (MH+)。

[(1127)]

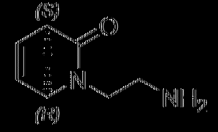
步驟2：甲磺酸2-((1*R*,4*S*)-3-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基)乙酯(I-555)



在25℃下向(1*R*,4*S*)-2-(2-羥乙基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-3-酮(2.8 g，18.3 mmol)於THF(50 mL)中的溶液中添加TEA(5.5 g，3.0當量)及MsCl(2.08 g，1.0當量)。在25℃下攪拌反應混合物2小時。當根據LC-MS分析認為反應完成時，將反應混合物用水(50 mL)稀釋，且用EtOAc(50 mL)萃取。將有機萃取物用水(2×40 mL)、鹽水(2×30 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥，接著濃縮以獲得呈黃色固體狀的粗甲磺酸鹽I-555(3.0 g，71%產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI, 陰離子) m/z: 232.0 (M+1)。

[1128]

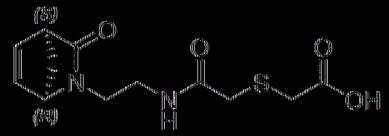
步驟3：(1*R*,4*S*)-2-(2-胺乙基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-3-酮(I-556)。



向粗[1-甲磺酸鹽I-555(3.0 g，12.9 mmol)於EtOH(20 mL)中的溶液中添加濃氨水(25%-28%溶液，5 mL)，且將反應混合物在100℃下攪拌1小時，接著濃縮為大約5 mL且藉由逆相管柱層析(0.1%甲酸於MeCN/H_2O中)純化，獲得呈無色糖漿狀的所需胺I-556(1.8 g，95%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 153.1, (MH$^+$)。

[1129]

步驟4：2-((2-側氧基-2-((2-((1*R*,4*S*)-3-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基)乙基)胺基)乙基)硫基)乙酸(I-557)。



向(1*R*,4*S*)-2-(2-胺乙基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-3-酮(1.4 g，9.1mmol)於DMF(3 mL)中的溶液中添加硫代二乙酸酐(2.4 g，2.0當量)，且將反應混合物在40℃下攪拌12小時。藉由製備型HPLC(0.1%甲酸於MeCN/H_2O中)純化反應混合物，獲得呈白色固體狀的羧酸I-557(33.1 mg，1%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 285.1, (MH$^+$)。^{1}H NMR (400 MHz,D_2O) δ6.18-6.24(m,1H), 6.01-6.05(m,1H), 5.59-5.61(m,0.5H), 5.25-5.27(m,0.5H), 4.17-4.24(m,0.5H), 3.89-3.95(m,0.5H), 3.56-3.82(m,4H), 3.37-3.54(m,4H), 2.44-2.61(m,2H)。

[1130]

中間物I-559的合成：

[0130] 中間物I-556合成中間物I-559包含如以下流程163中所描繪的2個步驟。

流程163

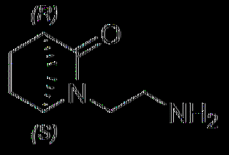
[0131]

概述

藉由^{1}H NMR及LC-MS確認目標化合物的化學結構，純度為>90%(HPLC 214 nm及254 nm)。

[0132]

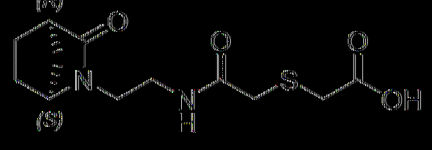
步驟1：(1*S*,4*R*)-2-(2-胺乙基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-3-酮，I-558



將胺I-556(1.0 g，6.6 mmol)及10% Pd/C(300 mg)於EtOH(10 mL)中的溶液在20℃下於H_2(1 atm)下攪拌16小時。接著過濾反應混合物，且濃縮濾液，獲得呈無色糖漿狀的胺I-558(1.0 g，98%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 155.1(M+1)。

[0133]

步驟2：2-((2-側氧基-2-((2-((1S,4R)-3-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)乙基)胺基)乙基)硫基)乙酸(I-559)。



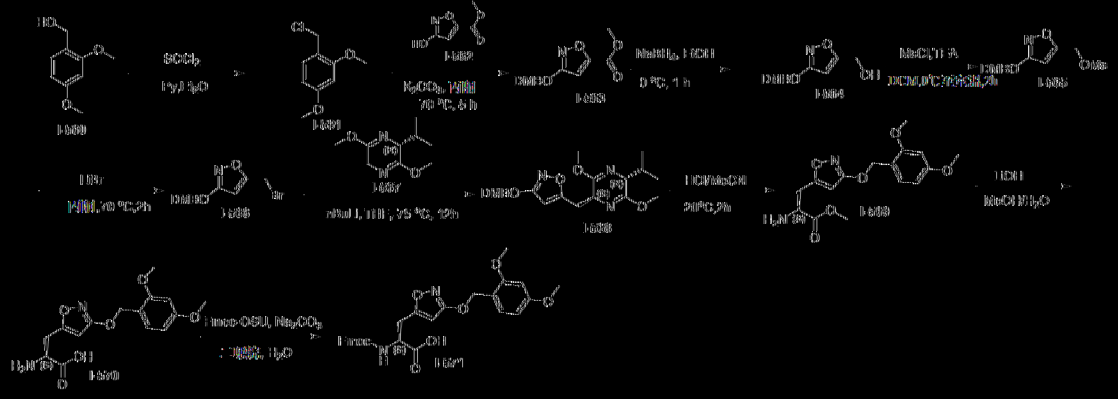
向胺I-558(1.0 g，6.6 mmol)於DMF(10 mL)中的溶液中添加硫代二

乙酸酐(1.7 g，2.0當量)。將反應混合物在40℃下攪拌36小時，接著藉由製備型HPLC(0.1% TEA於MeCN/H_2O中)直接純化，獲得呈無色糖漿狀的羧酸I-559(46.1 mg，3%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 287.1, (M+H)。^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ4.06 (s,1H), 3.46-3.54 (m,2H), 3.31-3.38 (m,5H), 3.05-3.11 (m,1H), 2.82 (s,1H), 1.94-1.99 (m,1H), 1.81-1.88 (m,2H),1.59-1.65(m,1H),1.34-1.48 (m, 2H)。

|(1134)|

中間物I-571的合成：

I-571的合成包含如以下流程164中所述之9個步驟。



流程164

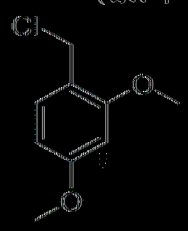
|(1135)|

概述

藉由^1H NMR及LC-MS確認目標化合物的化學結構，純度為>95%(HPLC 214 nm及254 nm)。

|(1136)|

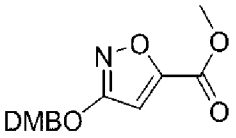
步驟1：1-(氯甲基)-2,4-二甲氧基苯(I-561)



在0℃下向(2,4-二甲氧基苯基)甲醇**I-560**(10 g，59.5 mmol)於Et_2O(100 mL)中的溶液中添加吡啶(4.65 g，1.0當量)及$SOCl_2$(7.02 g，1.0當量)。將反應混合物在0℃下攪拌2小時，接著倒入冰水(120 mL)中且分離各層。水層用二乙醚(2×60 mL)萃取且合併的有機萃取物用冰水(60 mL)及5:1飽和氯化鈉水溶液:飽和碳酸氫鈉水溶液(2×60 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮為約50 mL溶液。粗溶液直接用於下一步驟。

【1137】

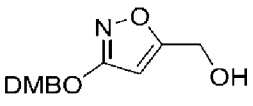
步驟2：**3-((3,4-二甲基苯甲基)氧基)異噁唑-5-甲酸甲酯(I-563)**。



向1-(氯甲基)-2,4-二甲氧基苯**I-561**(20 g，107 mmol，5.0當量)於丙酮(200 mL)中的溶液中添加3-羥基異噁唑-5-甲酸甲酯**I-562**(3 g，21.5 mmol)及K_2CO_3(8.9 g，3.0當量)。將反應混合物在70℃下攪拌19小時。當根據LC-MS分析認為反應完成時，減壓濃縮反應混合物。藉由管柱層析(矽膠，石油/EtOAc=1:1)純化粗產物，獲得3-((3,4-二甲基苯甲基)氧基)異噁唑-5-甲酸甲酯**I-563**(2.0 g，32%產率，呈黃色油狀)。

【1138】

步驟3：**(3-((3,4-二甲基苯甲基)氧基)異噁唑-5-基)甲醇(I-564)**。

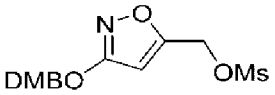


在0℃下向3-[(3,4-二甲基苯基)甲氧基]-1,2-噁唑-5-甲酸甲酯**I-563**(1.1 g，4.2 mmol)於EtOH(10 mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(245 mg，1.5當量)。使反應混合物升溫至25℃且攪拌2小時。完成後，將反應混合

物用H_2O(5 mL)淬滅，且用DCM(20 mL)萃取。有機萃取物經乾燥(Na_2SO_4)，在減壓下濃縮且藉由矽膠層析(石油醚:EtOAc=1:1)純化獲得的殘餘物，獲得呈黃色油狀的(3-((3,4-二甲基苯甲基)氧基)異噁唑-5-基)甲醇**I-564**(0.9 g，定量產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 288.1 (M+Na)。

【1139】

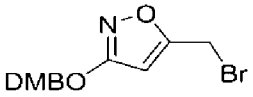
步驟4：**甲烷磺酸(3-((3,4-二甲基苯甲基)氧基)異噁唑-5-基)甲酯(I-565)。**



在0℃下向{3-[(3,4-二甲基苯基)甲氧基]-1,2-噁唑-5-基}甲醇**I-564**(300 mg，1.287 mmol)於DCM(5 mL)中的溶液中添加MsCl(440 mg，3.0當量)及TEA(258 mg，2.0當量)。使反應混合物升溫至25℃且攪拌2小時。完成後，將反應混合物用H_2O(15 mL)淬滅，且用DCM(50 mL)萃取。有機萃取物經乾燥(Na_2SO_4)，在減壓下濃縮且藉由矽膠層析(石油醚:EtOAc =2:1)純化獲得的殘餘物，獲得呈黃色油狀的甲烷磺酸(3-((3,4-二甲基苯甲基)氧基)異噁唑-5-基)甲酯**I-565**(300 mg，77%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 366.0 (M+ Na)。

【1140】

步驟5：**5-(溴甲基)-3-((3,4-二甲基苯甲基)氧基)異噁唑(I-566)。**

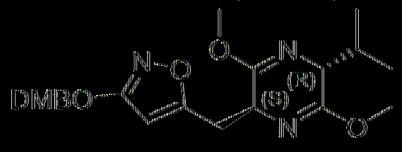


向甲烷磺酸{3-[(3,4-二甲基苯基)甲氧基]-1,2-噁唑-5-基}甲酯**I-565**(2.9 g，9.3 mmol)於丙酮(50 mL)中的溶液中添加LiBr(2.4 g，3.0當量)。在60℃下攪拌反應混合物3小時。當根據LC-MS分析認為反應完成時，將反應混合物減壓濃縮為殘餘物，其藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH=20:1)純化，獲得呈黃色油狀的5-(溴甲基)-3-((3,4-二甲基

苯甲基)氧基)異噁唑I-566(2.5 g，90%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 350.0 (M+Na)。

[1141]

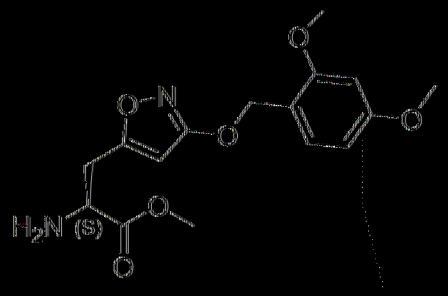
步驟6：3-((3,4-二甲基苯甲基)氧基)-5-(((2S,5R)-5-異丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氫吡喃-2-基)甲基)異噁唑(I-568)。



在-78℃下於N_2下向(3*R*)-3-異丙基-2,5-二甲氧基-3,6-二氫吡喃I-567(46 mg，CAS：109838-95-9，0.25 mmol)於THF(5 mL)中的溶液中添加*n*-BuLi(2.5 M於己烷中，0.1 ml，1.0當量)。30分鐘後，添加5-(溴甲基)-3-[(3,4-二甲基苯基)甲氧基]-1,2-噁唑I-566(50 mg，0.7當量)。將燒瓶抽成真空且再次用氮氣吹掃。將所得混合物在18小時內緩慢升溫至室溫。當根據LC-MS分析認為反應完成時，將反應混合物用水(2 mL)淬滅且用EtOAc(2×10 mL)萃取。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(石油:EtOAc 2:1)純化殘餘物，獲得呈黃色油狀的3-((3,4-二甲基苯甲基)氧基)-5-(((2S,5R)-5-異丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氫吡喃-2-基)甲基)異噁唑I-568(20 mg，30%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 432.2 (M+H)。

[1142]

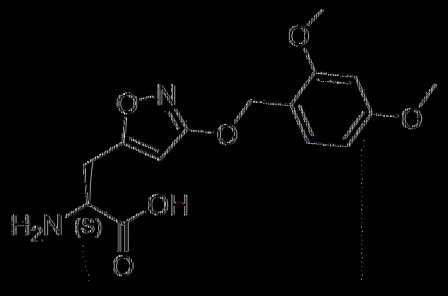
步驟7：(*S*)-2-胺基-3-(3-((2,4-二甲氧基苯甲基)氧基)異噁唑-5-基)丙酸甲酯(I-569)。



將(2*S*,5*R*)-2-({3-[(3,4-二甲基苯基)甲氧基]-1,2-噁唑-5-基}甲基)-5-異丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氫吡喃I-568(30 mg，0.05 mmol)於1 N HCl(1 mL)及MeCN(5 mL)中的混合物在30℃下攪拌3小時。接著在減壓下移除溶劑，獲得呈黃色油狀的粗(*S*)-2-胺基-3-(3-((2,4-二甲氧基苯甲基)氧基)異噁唑-5-基)丙酸甲酯I-569(20 mg，86%產率)，其不經任何純化即用於下一步驟中。MS (ESI, 陽離子) m/z: 337.1(MH$^+$)。

[1143]

步驟8：(*S*)-2-胺基-3-(3-((2,4-二甲氧基苯甲基)氧基)異噁唑-5-基)丙酸(I-570)



在0℃下向(*S*)-2-胺基-3-{3-[(2,4-二甲氧基苯基)甲氧基]-1,2-噁唑-5-基}丙酸甲酯I-569(1.2 g，3.57 mmol)於MeOH(20 mL)中的攪拌溶液中添加含LiOH(246 mg，3.0當量)的H_2O(20 mL)。使反應混合物在2小時內升溫至室溫。接著將反應混合物濃縮為殘餘物，其藉由逆相HPLC(具有0.5%甲酸的MeCN/H_2O)純化，獲得呈黃色固體狀的(*S*)-2-胺基-3-(3-((2,4-二甲氧基苯甲基)氧基)異噁唑-5-基)丙酸I-570(300 mg，25%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 323.1 (MH$^+$)。

[1144]

步驟8：(S)-2-胺基-3-(3-((2,4-二甲氧基苯甲基)氧基)異噁唑-5-基)丙酸(L-571)。

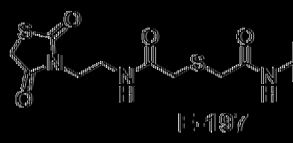
向(S)-2-胺基-3-{3-[(2,4-二甲氧基苯基)甲氧基]-1,2-噁唑-5-基}丙酸L-570(300 mg，0.93 mmol)於二噁烷(10 mL)及H_2O(10 mL)中的溶液中添加Fmoc-OSu(340 mg，1.3當量)及Na_2CO_3(197 mg，2.0當量)。在20℃下攪拌混合物2小時。當根據LC-MS分析認為反應完成時，使用1 N HCl將反應混合物的pH調節至2。接著用DCM(30 mL)萃取反應混合物，且有機萃取物經乾燥(Na_2SO_4)且在減壓下濃縮。藉由製備型TLC(DCM:MeOH=10:1)純化獲得的殘餘物，獲得呈白色固體狀的所需羧酸L-571(200 mg，40%產率)。MS (ESI, 陽離子) m/z: 545.2 (MH+)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ = 7.89 (d, J =7.5, 2H), 7.65 (d, J =4.5, 2H), 7.41 (t, J =7.4, 2H), 7.37 – 7.23 (m, 2H), 6.97 (d, J =8.4, 1H), 6.53 (d, J =2.1, 1H), 6.41 (dd, J =8.3, 2.3, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.21 (dd, J =15.1, 8.1, 3H), 3.86 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.96 (d, J =11.9, 1H), 2.84 (d, J =6.9, 1H)。

[1145]

D2.本發明中所述之化合物的額外實例

實例197：化合物197

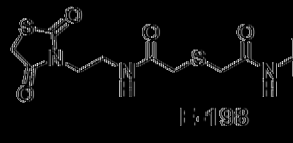


E-197

使用L-34及GP5，由31.7 mg固定於Rink amide樹脂(估計負載0.19 mmol/g)上的對應序列製備肽E-197，獲得1.0 mg呈白色固體狀的E-197。ESI-MS實驗值1160.8, $C_{214}H_{327}S_2N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1160.8。

[1146]

實例198：化合物198

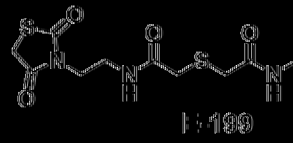


E-198

使用L-9及GP4，由64.4 mg固定於Rink amide樹脂(估計負載0.11 mmol/g)上的對應序列製備肽E-198，獲得3.2 mg呈白色固體狀的E-198。ESI-MS實驗值1613.4, $C_{220}H_{335}S_2N_{52}O_{67}$ $(M+3H)^{3+}$要求值1613.8。

[1147]

實例199：化合物199

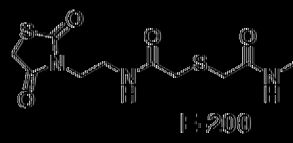


E-199

使用L-9及GP4，由138.8 mg固定於氯三苯甲基樹脂(估計負載0.18 mmol/g)上的對應序列製備肽E-199，獲得6.5 mg呈白色固體狀的E-199。ESI-MS實驗值1542.9, $C_{212}H_{319}S_2N_{46}O_{66}$ $(M+3H)^{3+}$要求值1543.1。

[1148]

實例200：化合物200



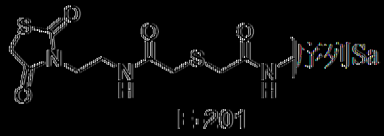
E-200

使用L-9及GP4，由158 mg固定於Rink amide樹脂(估計負載0.16 mmol/g)上的對應序列製備肽E-200，獲得12 mg呈白色固體狀的E-200。

ESI-MS實驗值1556.2, $C_{214}H_{325}S_2N_{48}O_{65}$ $(M+3H)^{3+}$要求值1557.1。

[1149]

實例201：化合物201

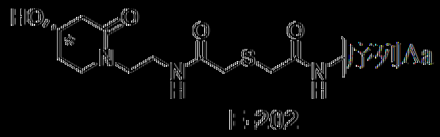


E-201

使用L-9及GP4，由184 mg固定於Rink amide樹脂(估計負載0.16 mmol/g)上的對應序列製備肽E-201，獲得14 mg呈白色固體狀的E-201。ESI-MS實驗值1532.4, $C_{209}H_{323}S_2N_{48}O_{64}$ $(M+3H)^{3+}$要求值1531.1。

[1150]

實例202：化合物202

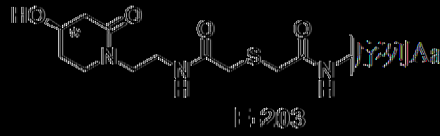


E-202

使用L-443(*絕對組態任意指定)及GP4，由30 mg樹脂R-1(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-202，獲得1.9 mg呈白色固體狀的E-202。ESI-MS實驗值1157.3, $C_{214}H_{327}SN_{47}O_{65}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1156.8。

[1151]

實例203：化合物203

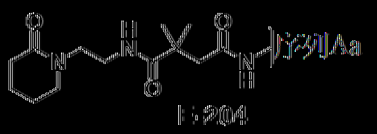


E-203

使用L-439(*絕對組態任意指定)及GP4，由30 mg樹脂R-1(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-203，獲得1.2 mg呈白色固體狀的E-203。ESI-MS實驗值1157.2, $C_{214}H_{327}SN_{47}O_{65}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1156.8。

[1152]

實例204：化合物204

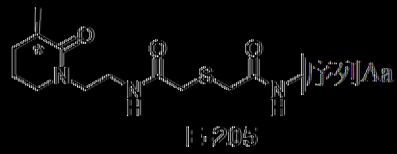


I-204

使用L-430及GP4，由39.6 mg樹脂R-1(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-204，獲得3.2 mg呈白色固體狀的E-204。ESI-MS實驗值1152.3，$C_{216}H_{331}N_{47}O_{64}$ (M+4H)$^{4+}$要求值1151.8。

[(1153)]

實例205：化合物208

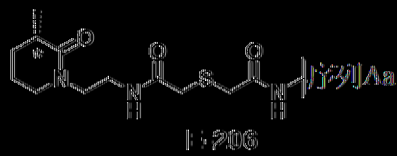


I-205

使用L-451及GP4，由46.6 mg樹脂R-1(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-205，獲得6.4 mg呈白色固體狀的E-205。ESI-MS實驗值1156.9，$C_{215}H_{329}SN_{47}O_{64}$ (M+4H)$^{4+}$要求值1156.3。

[(1154)]

實例206：化合物207

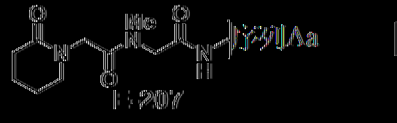


I-206

使用L-454及GP4，由44.4 mg樹脂R-1(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-206，獲得5.9 mg呈白色固體狀的E-206。ESI-MS實驗值1156.9，$C_{215}H_{329}SN_{47}O_{64}$ (M+4H)$^{4+}$要求值1156.3。

[(1155)]

實例207：化合物205



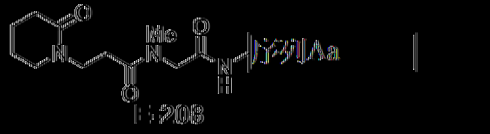
I-207

使用L-458及GP4，由37 mg樹脂R-1(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-207，獲得4.8 mg呈白色固體狀的E-207。ESI-MS實驗值1141.8，

$C_{213}H_{325}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1141.3。

[1156]

實例208：化合物206



使用L-461及GP4，由40.4 mg樹脂R-1(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-208，獲得7 mg呈白色固體狀的E-208。ESI-MS實驗值1145.3，$C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1144.8。

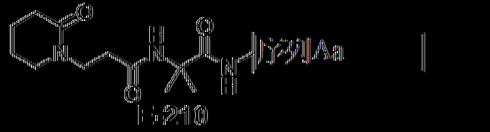
[1157]

實例209：化合物209

使用L-464及GP4，由44.2 mg樹脂R-1(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-209，獲得2.2 mg呈白色固體狀的E-209。ESI-MS實驗值1145.3，$C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1144.8。

[1158]

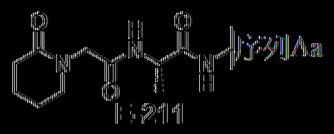
實例210：化合物210



使用L-466及GP4，由43.2 mg樹脂R-1(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-210，獲得1.5 mg呈白色固體狀的E-210。ESI-MS實驗值1148.9，$C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1148.3。

[1159]

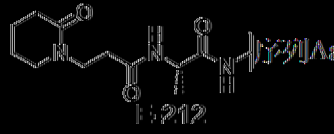
實例211：化合物211



使用L-469及GP4，由48.2 mg樹脂R-1(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-211，獲得1.5 mg呈白色固體狀的E-211。ESI-MS實驗值1141.8，$C_{213}H_{325}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1141.3。

[1160]

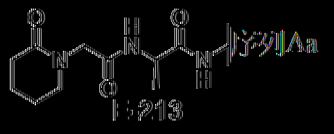
實例212：化合物212



使用L-471及GP4，由44.2 mg樹脂R-1(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-212，獲得3.8 mg呈白色固體狀的E-212。ESI-MS實驗值1145.3，$C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1144.8。

[1161]

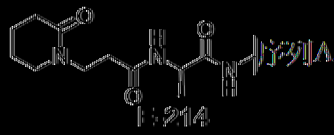
實例213：化合物213



使用L-474及GP4，由44.1 mg樹脂R-1(估計負載0.18 mmol/g)製備肽E-213，獲得4.3 mg呈白色固體狀的E-213。ESI-MS實驗值1141.9，$C_{213}H_{325}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1141.3。

[1162]

實例214：化合物214



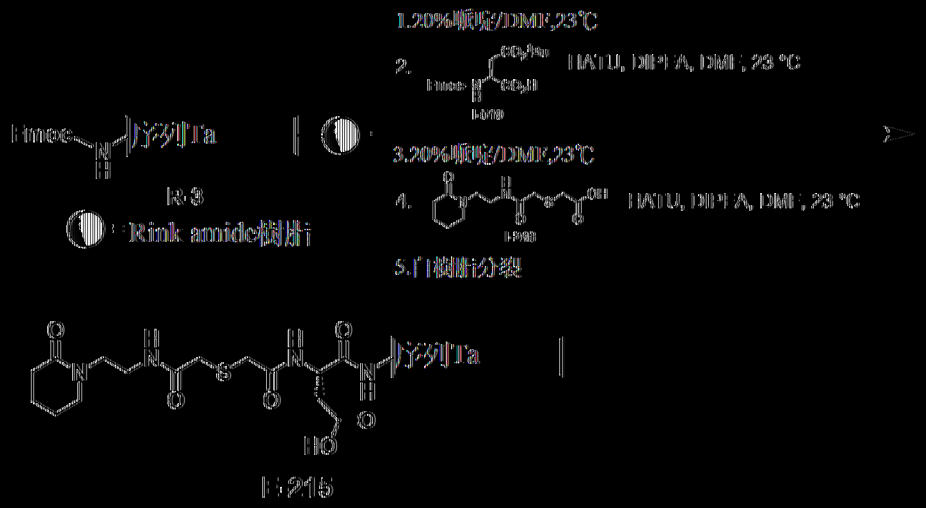
使用L-476及GP4，由45.9 mg樹脂R-1(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-214，獲得3.0 mg呈白色固體狀的E-214。ESI-MS實驗值1145.4，

$C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1144.8。

[1163]

實例215：化合物217

實例E-215的合成描繪於流程167中：



流程167

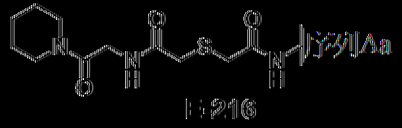
[1164] 向具有端蓋的3 mL聚丙烯管中的Rink amide樹脂R-3(0.17 mmol/g，60 mg，0.01 mmol)中添加20% v/v哌啶/DMF(2 mL)。將管加蓋，在環境溫度下攪拌20分鐘，且接著排空。將樹脂用DMF(5×3 mL)洗滌。添加羧酸I-519(25.2 mg，6.0當量)於DMF(1.2 mL)中的溶液，接著添加DIPEA(27 μL，15.0當量)及HATU(34.9 mg，9.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌5小時，接著排出且用DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗滌樹脂。

[1165] 將20% v/v哌啶/DMF(2 mL)添加至樹脂。將管加蓋，在環境溫度下攪拌20分鐘，且接著排空。將樹脂用DMF(5×3 mL)洗滌。添加羧酸I-248(16.7 mg，6.0當量)於DMF(1.2 mL)中的溶液，接著添加DIPEA(27 μL，15.0當量)及HATU(34.9 mg，9.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時，接著排出且用DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗

滌樹脂。使用1 mL分裂試劑(88:2:5:5 v/v/v/v TFA/TIS/PhOH/H_2O)持續1小時自樹脂分裂肽。樹脂經過濾且用TFA(2×0.5 mL)洗滌。在減壓下濃縮合併的濾液及洗液以獲得殘餘物，其用Et_2O(2 mL)濕磨以使肽沈澱。將肽再溶解於冰AcOH(1.2 mL)中且藉由製備型HPLC(Phenomenex Jupiter 10 μM Proteo 90 Å LC管柱，250 mm×21.2 mm，流動速率=15 mL/min，梯度0%-100%乙腈於25 mM乙酸銨水溶液中，經30分鐘)純化，獲得2.7 mg呈白色固體狀的E-215。ESI-MS實驗值1149.8，$C_{213}H_{325}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1149.3。

[1166]

實例216：化合物226

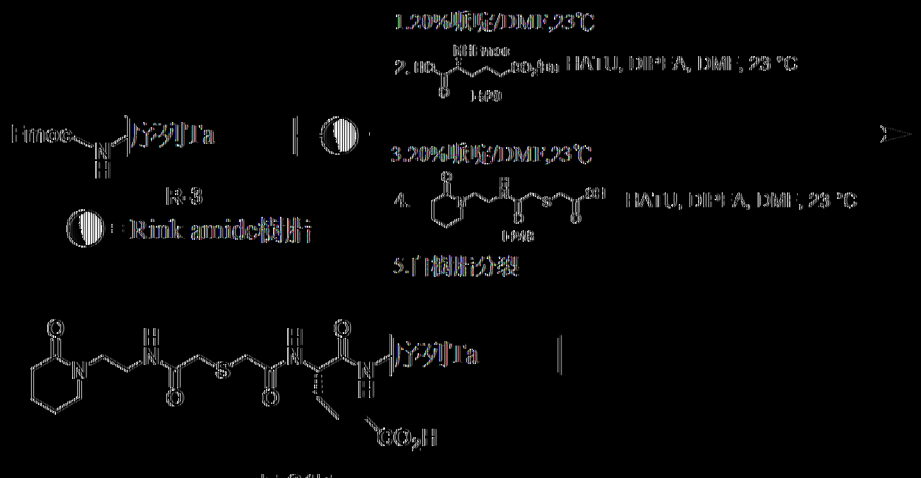


使用L-478及GP4，由50 mg樹脂R-1(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-216，獲得4.2 mg呈白色固體狀的E-216。ESI-MS實驗值1153.4，$C_{214}H_{327}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1152.8。

[1167]

實例217：化合物219

實例E-217的合成描繪於流程168中：



流程168

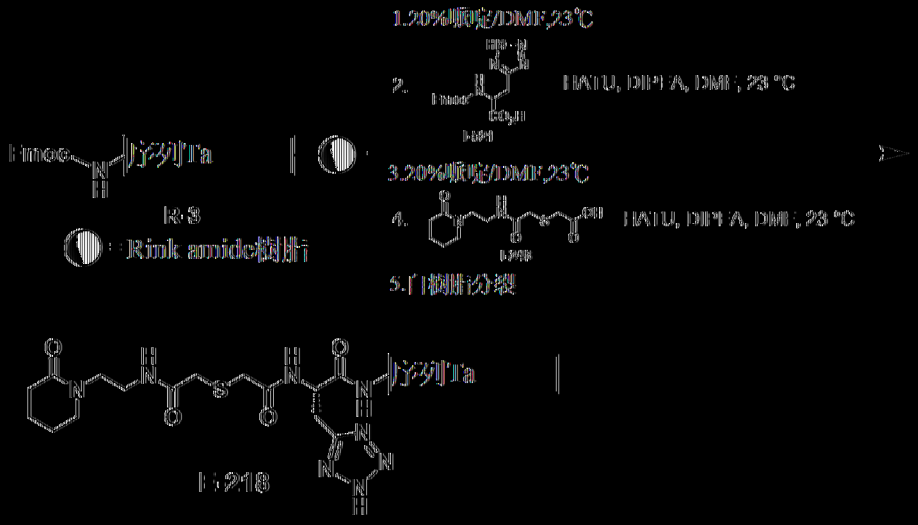
【1168】 向具有端蓋的3 mL聚丙烯管中的Rink amide樹脂**R-3**(0.17 mmol/g，62.5 mg，0.011 mmol)中添加20% v/v哌啶/DMF(2 mL)。將管加蓋，在環境溫度下攪拌20分鐘，且接著排空。將樹脂用DMF(5×3 mL)洗滌。添加羧酸**I-520**(28 mg，6.0當量)於DMF(1.2 mL)中的溶液，接著添加DIPEA(28 μL，15.0當量)及HATU(36.3 mg，9.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌4小時，接著排出且用DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗滌樹脂。

【1169】 將20% v/v哌啶/DMF(2 mL)添加至樹脂。將管加蓋，在環境溫度下攪拌20分鐘，且接著排空。將樹脂用DMF(5×3 mL)洗滌。添加羧酸**I-248**(17.5 mg，6.0當量)於DMF(1.2 mL)中的溶液，接著添加DIPEA(28 μL，15.0當量)及HATU(36.3 mg，9.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌5小時，接著排出且用DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗滌樹脂。使用1 mL分裂試劑(88:2:5:5 v/v/v/v TFA/TIS/PhOH/H_2O)持續1小時自樹脂分裂肽。樹脂經過濾且用TFA(2×0.5 mL)洗滌。在減壓下濃縮合併的濾液及洗液以獲得殘餘物，其用Et_2O(2 mL)濕磨以使肽沈澱。將肽再溶解於冰AcOH(1.2 mL)中且藉由製備型HPLC(Phenomenex Jupiter 10 μM Proteo 90 Å LC管柱，250 mm×21.2 mm，流動速率-15 mL/min，梯度0%-100%乙腈於25 mM乙酸銨水溶液中，經30分鐘)純化，獲得2.5 mg呈白色固體狀的**E-217**。ESI-MS實驗值1156.8, $C_{215}H_{329}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1156.3。

【1170】

實例218：化合物223

實例E-218的合成描繪於流程169中：



流程169

[1171] 向具有端蓋的3 mL聚丙烯管中的Rink amide樹脂R-3(0.17 mmol/g，61.4 mg，0.01 mmol)中添加20% v/v哌啶/DMF(2 mL)。將管加蓋，在環境溫度下攪拌20分鐘，且接著排空。將樹脂用DMF(5×3 mL)洗滌。添加羧酸E-521(23.8 mg，6.0當量)於DMF(1.2 mL)中的溶液，接著添加DIPEA(27 μL，15.0當量)及HATU(35.6 mg，9.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌4小時，接著排出且用DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗滌樹脂。

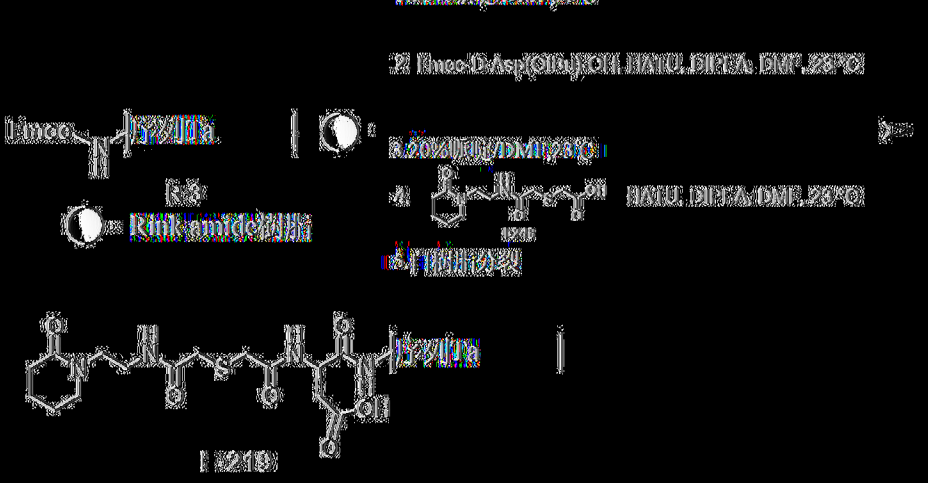
[1172] 將20% v/v哌啶/DMF(2 mL)添加至樹脂。將管加蓋，在環境溫度下攪拌20分鐘，且接著排空。將樹脂用DMF(5×3 mL)洗滌。添加羧酸E-248(17.2 mg，6.0當量)於DMF(1.2 mL)中的溶液，接著添加DIPEA(27 μL，15.0當量)及HATU(35.6 mg，9.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌5小時，接著排出且用DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗滌樹脂。使用1 mL分裂試劑(88:2:5:5 v/v/v/v TFA/TIS/PhOH/H_2O)持續1小時自樹脂分裂肽。樹脂經過濾且用TFA(2×0.5 mL)洗滌。在減壓下濃縮合併的濾液及洗液以獲得殘餘物，其用Et_2O(2 mL)濕磨以使肽沈澱。將肽

再溶解於冰AcOH(1.2 mL)中且藉由製備型HPLC(Phenomenex Jupiter 10 μM Proteo 90 Å LC管柱，250 mm×21.2 mm，流動速率=15 mL/min，梯度0%-100%乙腈於25 mM乙酸銨水溶液中，經30分鐘)純化，獲得1.7 mg呈白色固體狀的E-218。ESI-MS實驗值1155.8，$C_{213}H_{325}SN_{51}O_{62}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1155.3。

[1173]

實例219：化合物218

實例E-219的合成描繪於流程170中：



流程170

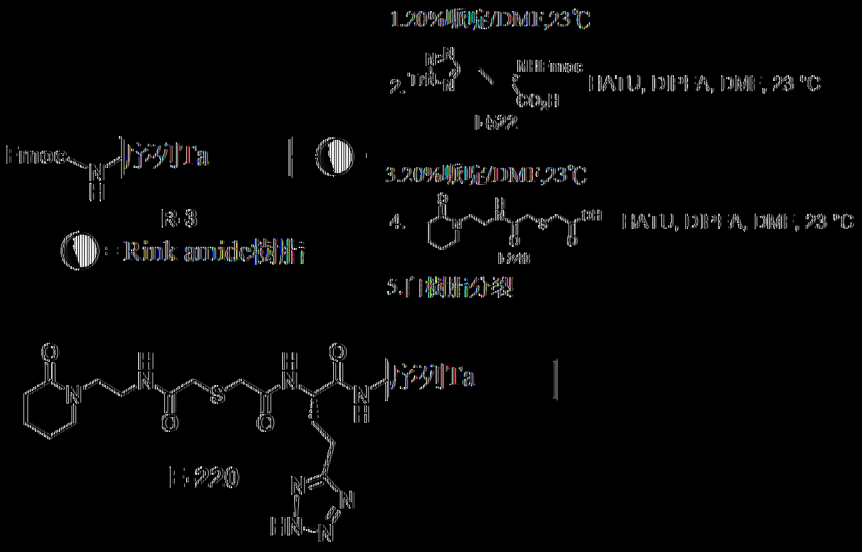
[1174] 如實例218中所述地進行自Rink amide樹脂R-3(0.17 mmol/g，66.7 mg，0.011 mmol)的Fmoc分裂。添加Fmoc-D-Asp(O^{t}Bu)-OH(28 mg，6.0當量)於DMF(1.2 mL)中的溶液，接著添加DIPEA(30 μL，15.0當量)及HATU(38.8 mg，9.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌4小時，接著排出且用DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗滌樹脂。在進一步Fmoc分裂之後，添加羧酸I-248(18.7 mg，6.0當量)於DMF(1.2 mL)中的溶液，接著添加DIPEA(28 μL，15.0當量)及HATU(38.8 mg，9.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌5小時，接著排出且用

DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗滌樹脂。將肽如實例218中所述地自樹脂分裂及純化，獲得4.3 mg呈白色固體狀的E-219。ESI-MS實驗值1149.8, $C_{213}H_{325}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1149.3。

[1175]

實例220：化合物221

實例E-220的合成描繪於流程171中：



流程171

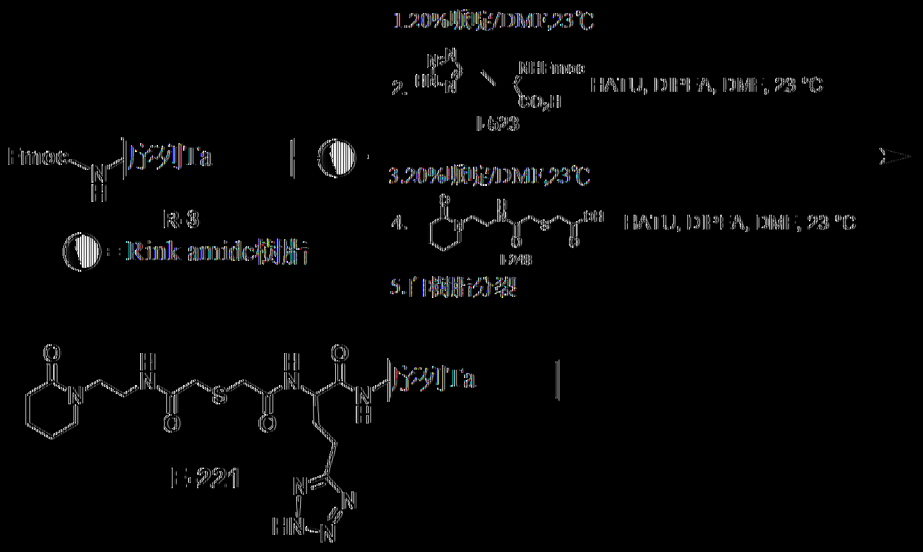
[1176] 如實例218中所述地進行自Rink amide樹脂R-3(0.17 mmol/g，65.5 mg，0.011 mmol)的Fmoc分裂。添加羧酸L-522(42.5 mg，6.0當量)於DMF(1.2 mL)中的溶液，接著添加DIPEA(29 μL，15.0當量)及HATU(38 mg，9.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌4小時，接著排出且用DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗滌樹脂。在進一步Fmoc分裂之後，添加羧酸L-248(18.3 mg，6.0當量)於DMF(1.2 mL)中的溶液，接著添加DIPEA(29 μL，15.0當量)及HATU(38 mg，9.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌5小時，接著排出且用DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗滌樹脂。將肽如實例218中所述地自樹脂分裂及純化，獲得2.0 mg呈白色固體狀的E-220。ESI-MS實驗值1159.3, $C_{214}H_{327}SN_{51}O_{62}$

(M+4H)$^{4+}$要求值1158.8。

[1177]

實例221：化合物222

實例E-221的合成描繪於流程172中：



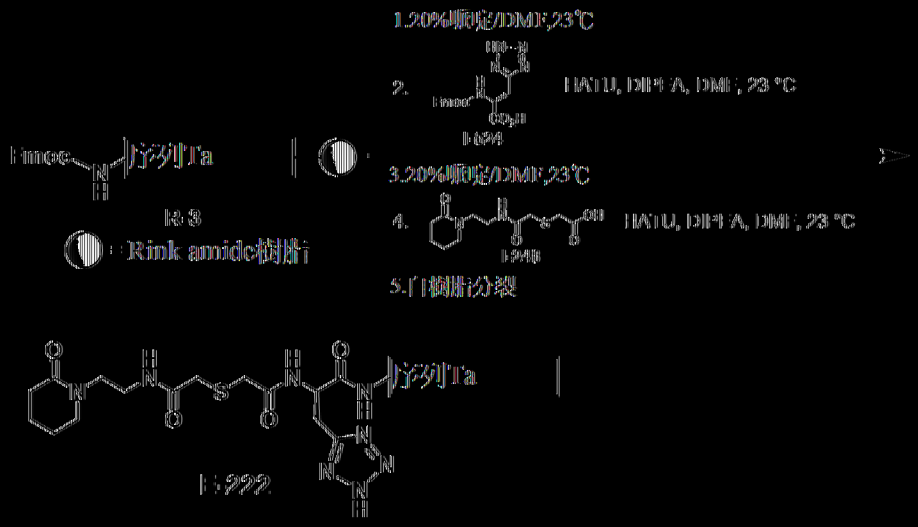
流程172

[1178] 如實例218中所述地進行TFA Rink amide樹脂R-3(0.17 mmol/g，64.8 mg，0.011 mmol)的Fmoc分裂。添加羧酸I-523(26 mg，6.0當量)於DMF(1.2 mL)中的溶液，接著添加DIPEA(29 μL，15.0當量)及HATU(37.6 mg，9.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌4小時，接著排出且用DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗滌樹脂。在進一步Fmoc分裂之後，添加羧酸I-248(18.1 mg，6.0當量)於DMF(1.2 mL)中的溶液，接著添加DIPEA(29 μL，15.0當量)及HATU(37.6 mg，9.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌5小時，接著排出且用DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗滌樹脂。將肽如實例218中所述地TFA樹脂分裂及純化，獲得1.4 mg呈TFA白色固體狀的E-221。ESI-MS實驗值1159.4, $C_{214}H_{327}SN_{51}O_{62}$ (M+4H)$^{4+}$要求值1158.8。

[1179]

實例222：化合物224

實例E-222的合成描繪於流程173中：

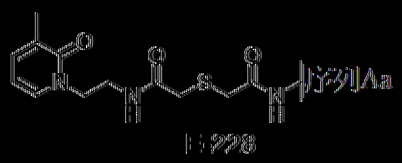


流程173

[1180] 如實例218中所述地進行自Rink amide樹脂R-3(0.17 mmol/g，62.8 mg，0.011 mmol)的Fmoc分裂。添加羧酸I-524(24.3 mg，6.0當量)於DMF(1.2 mL)中的溶液，接著添加DIPEA(29 μL，15.0當量)及HATU(36.6 mg，9.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌4小時，接著排出且用DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗滌樹脂。在進一步Fmoc分裂之後，添加羧酸I-248(17.6 mg，6.0當量)於DMF(1.2 mL)中的溶液，接著添加DIPEA(29 μL，15.0當量)及HATU(36.6 mg，9.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌5小時，接著排出且用DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗滌樹脂。將肽如實例218中所述地自樹脂分裂及純化，獲得2.5 mg呈白色固體狀的E-222。ESI-MS實驗值1155.9，$C_{213}H_{325}SN_{51}O_{62}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1155.3。

[1181]

實例228：化合物232

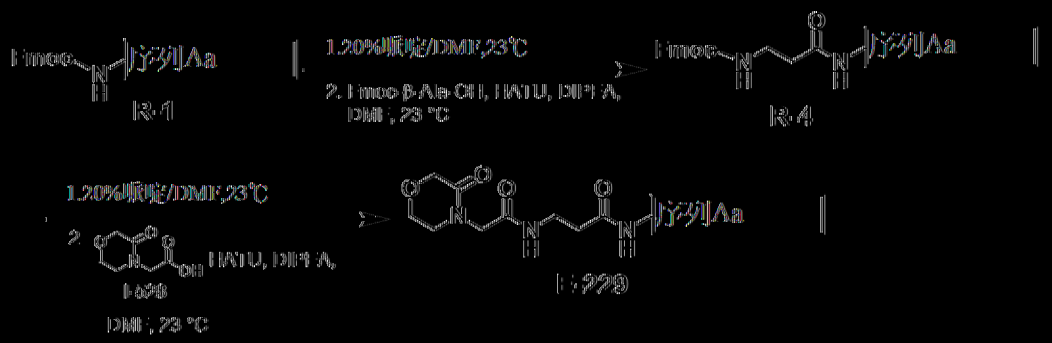


使用I-486及GP4，由44.5 mg樹脂R-1(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-228，獲得4.8 mg呈白色固體狀的E-228。ESI-MS實驗值1155.8, $C_{215}H_{325}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1155.3。

[1182]

實例229：化合物233

實例E-229的合成描繪於流程179中：



流程179

[1183] 如實例218中所述地進行自Rink amide樹脂R-1(估計負載0.125 mmol/g，121.6 mg，0.015 mmol)的Fmoc分裂。添加Fmoc-β-Ala-OH(28.4 mg，6.0當量)於DMF(3 mL)中的溶液，接著添加DIPEA(40 μL，15.0當量)及HATU(52 mg，9.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時，接著排出且將樹脂用DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗滌且在真空中乾燥，以獲得樹脂R-4。

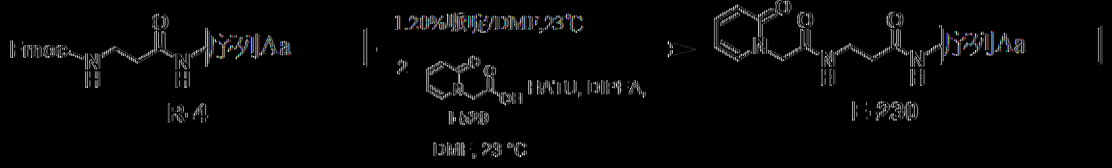
[1184] 如上文所述地對樹脂R-4(49.3 mg，估計負載0.125 mmol/g，6.2 μmol)進行Fmoc分裂，且添加羧酸I-528(6 mg，6.0當量)於DMF(1.2 mL)中的溶液，接著添加DIPEA(16 μL，15.0當量)及HATU(21 mg，9.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時，接著排出且將

樹脂用DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗滌且在真空中乾燥。將肽如實例218中所述地自樹脂分裂及純化，獲得5.6 mg呈白色固體狀的肽E-229。ESI-MS實驗值1142.3, $C_{212}H_{323}N_{47}O_{65}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1141.8。

[1185]

實例230：化合物234

實例E-230的合成描繪於流程180中：

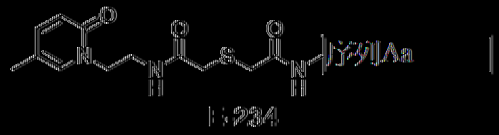


流程180

[1186] 如實例218中所述地對樹脂R-4(52.2 mg，估計負載0.125 mmol/g，6.5 μmol)進行Fmoc分裂，且添加羧酸I-529(6 mg，6.0當量)於DMF(1.2 mL)中的溶液，接著添加DIPEA(17 μL，15.0當量)及HATU(22 mg，9.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時，接著排出且將樹脂用DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗滌且在真空中乾燥。將肽如實例218中所述地自樹脂分裂及純化，獲得4.3 mg呈白色固體狀的E-230。ESI-MS實驗值1140.8, $C_{213}H_{321}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1140.3。

[1187]

實例234：化合物238

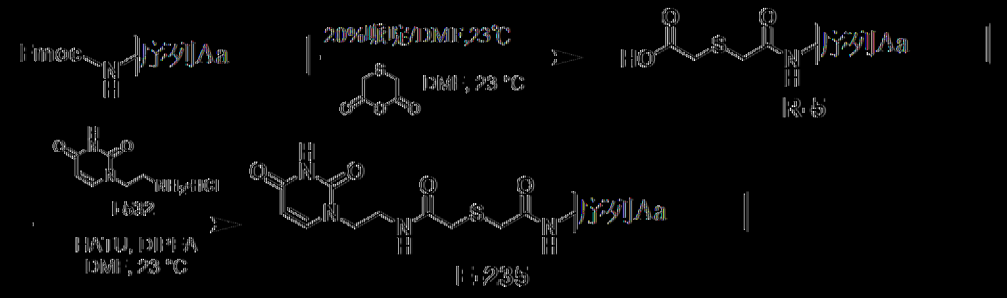


使用I-498及GP4，由46.2 mg樹脂R-1(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-234，獲得6.1 mg呈白色固體狀的E-234。ESI-MS實驗值1155.8, $C_{215}H_{325}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1155.3。

[1188]

實例235：化合物239

實例E-235的合成描繪於流程184中：



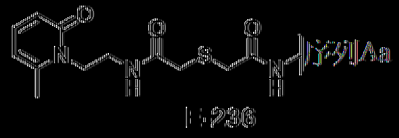
流程184

[1189] 如實例218中所述地進行樹脂R-1(111.9 mg，估計負載0.125 mmol/g，0.014 mmol)的Fmoc去除保護基，接著添加硫代乙酸酐(14.8 mg，8.0當量)於DMF(1.2 mL)中的溶液且將反應混合物在環境溫度下攪拌6小時。排出溶液且將樹脂用DMF(5×)及DCM(5×)洗滌且在真空中乾燥，以獲得樹脂R-5。

[1190] 向樹脂R-5(40.5 mg，估計負載0.125 mmol/g，5.1 μmol)中添加胺鹽酸鹽I-532(7.8 mg，8.0當量)及DIPEA(18 μL，20.0當量)於DMF(1.2 mL)中的溶液，接著添加HATU(15.4 mg，8.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌5小時，接著排出溶液且將樹脂用DMF(5×)及DCM(5×)洗滌且在真空中乾燥。將肽如實例218中所述地自樹脂分裂及純化，獲得1.7 mg呈白色固體狀的E-235。ESI-MS實驗值1156.0，$C_{213}H_{322}SN_{48}O_{65}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1156.1。

[1191]

實例236：化合物240

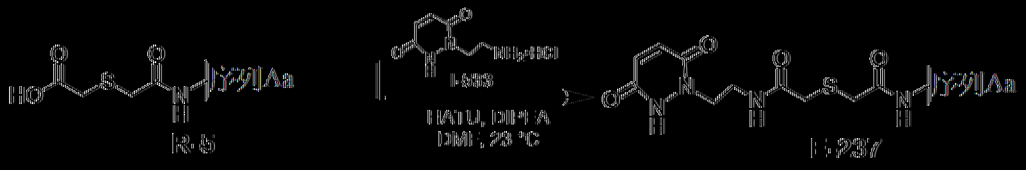


使用L-490及GP4，由42.2 mg樹脂R-1(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-236，獲得2.7 mg呈白色固體狀的E-236。ESI-MS實驗值1155.3，$C_{215}H_{325}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1155.3。

[1192]

實例237：化合物241

實例E-237的合成描繪於流程185中：

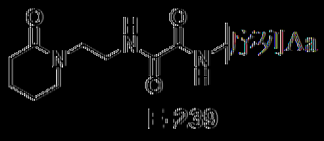


流程185

[1193] 向樹脂R-5(41.3 mg，估計負載0.125 mmol/g，5.2 μmol)中添加胺鹽酸鹽L-533(7.9 mg，8.0當量)及DIPEA(18 μL，20.0當量)於DMF(1.2 mL)中的溶液，接著添加HATU(15.7 mg，8.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌3.5小時，接著排出溶液且將樹脂用DMF(5×)及DCM(5×)洗滌且在真空中乾燥。將肽如實例218中所述地自樹脂分裂及純化，獲得2.3 mg呈白色固體狀的肽E-237。ESI-MS實驗值1156.0，$C_{213}H_{322}SN_{48}O_{65}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1156.1。

[1194]

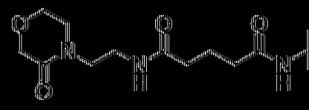
實例239：化合物215



使用L-505及GP4，由49.5 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-239，獲得5.3 mg呈白色固體狀的E-239。ESI-MS實驗值1137.7，$C_{212}H_{323}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1137.8。

[1195]

實例240：化合物243

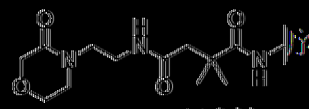


E-240

使用L-507及GP4，由47.1 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-240，獲得5.0 mg呈白色固體狀的E-240。ESI-MS實驗值1148.7，$C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1148.8。

[(1196)]

實例241：化合物244

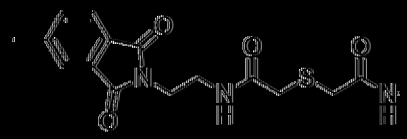


E-241

使用L-508及GP4，由53.3 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-241，獲得3.7 mg呈白色固體狀的E-241。ESI-MS實驗值1152.3，$C_{215}H_{329}N_{47}O_{65}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1152.3。

[(1197)]

實例244：化合物247

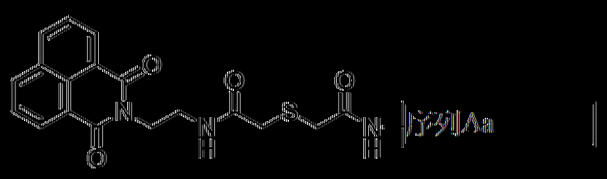


E-244

使用L-122及GP5，由47.8 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-244，獲得7.0 mg呈白色固體狀的E-244。ESI-MS實驗值1168.2，$C_{218}H_{325}SN_{47}O_{65}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1168.3。

[(1198)]

實例245：化合物248

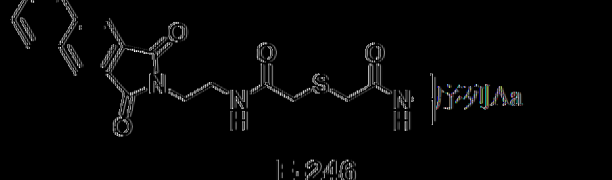


E-245

使用L-126及GP5，由44.3 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-245，獲得3.3 mg呈白色固體狀的E-245。ESI-MS實驗值1177.3，$C_{221}H_{325}SN_{47}O_{65}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1177.3。

[1199]

實例246：化合物249



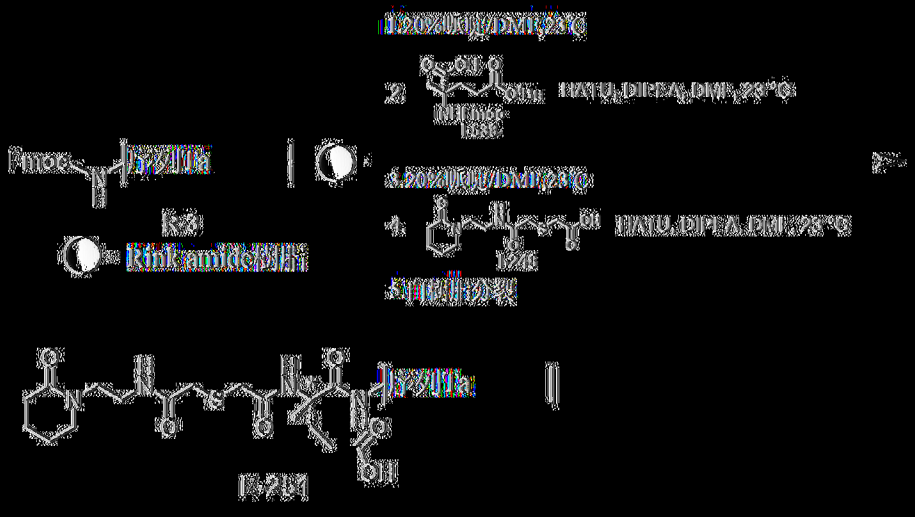
E-246

使用L-137及GP5，由21.2 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-246，獲得1.5 mg呈白色固體狀的E-246。ESI-MS實驗值1177.3，$C_{221}H_{325}SN_{47}O_{65}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1177.3。

[1200]

實例251：化合物220

實例E-251的合成描繪於流程190中：



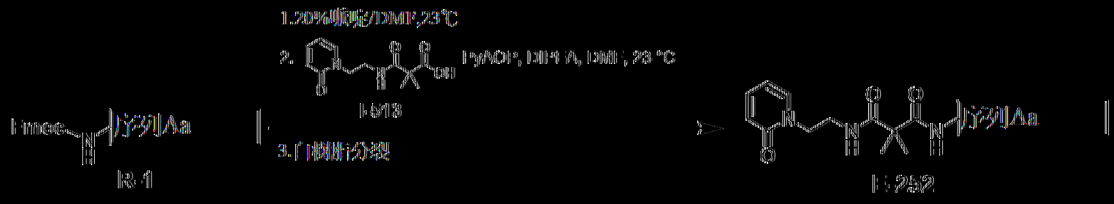
流程190

[1201] 如實例218中所述地進行自Rink amide樹脂R-3(0.18 mmol/g，51.5 mg，0.009 mmol)的Fmoc分裂。添加羧酸I-538(24.4 mg，6.0當量，*絕對組態不確定)於20%三級丁基吡啶/DMF(1.5 mL)中的溶液，接著添加HATU(19.4 mg，5.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時，接著排出且用DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗滌樹脂。在進一步Fmoc分裂之後，添加羧酸I-248(15.3 mg，6.0當量)於20%三級丁基吡啶/DMF(1.5 mL)中的溶液，接著添加HATU(19.4 mg，5.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時，接著排出且用DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗滌樹脂。將肽如實例218中所述地自樹脂分裂及純化，獲得3.6 mg呈白色固體狀的E-251。ESI-MS實驗值1156.8，$C_{215}H_{329}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1156.3。

[1202]

實例252：化合物254

實例E-252的合成描繪於流程191中：



流程191

[1203] 如實例218中所述地進行自樹脂R-1(估計負載0.125 mmol/g，42 mg，5.3 μmol)的Fmoc分裂。接著將羧酸I-513(8 mg，6.0當量)於DMF(1,3 mL)中的溶液添加至樹脂，接著添加DIPEA(14 μL，15.0當量)及PyAOP(19.2 mg，7.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌20小時，且接著將樹脂排出且用DMF(5×)、DCM(5×)洗滌且在真空中乾燥。如關於實例218所描述地進行肽自樹脂的分裂及純化，獲得4.0 mg呈

白色固體狀的E-252。ESI-MS實驗值1147.8, $C_{215}H_{325}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1147.3。

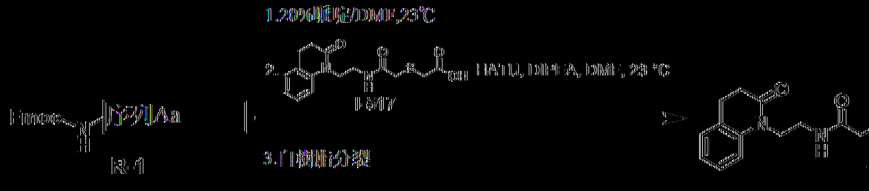
[0204]

實例255：化合物257

如關於實例252所描述地使用I-510，由49.7 mg樹脂(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-255(偶聯時間：5小時)，獲得5.7 mg呈白色固體狀的E-255。ESI-MS實驗值1149.4, $C_{214}H_{327}N_{47}O_{65}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1148.8。

[0205]

實例258：化合物260

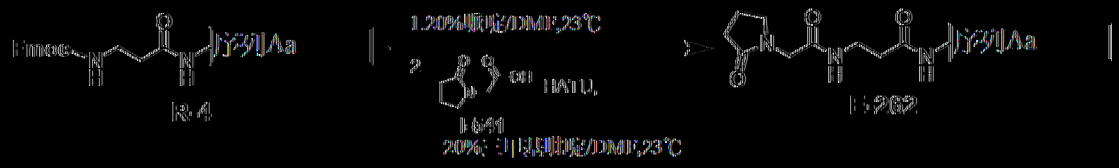


流程195

如實例218中所述地進行白樹脂R-1(估計負載0.125 mmol/g，46.2 mg，5.8 μmol)的Fmoc分裂。接著將羧酸I-517(11.2 mg，6.0當量)於DMF(1,3 mL)中的溶液添加至樹脂，接著添加DIPEA(15 μL，15.0當量)及HATU(12.1 mg，5.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時，且接著將樹脂排出且用DMF(5×)、DCM(5×)洗滌且在真空中乾燥。如關於實例218所描述地進行肽白樹脂的分裂及純化，獲得3.9 mg呈白色固體狀的E-258。ESI-MS實驗值1165.4, $C_{218}H_{327}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1164.8。

[0206]

實例262：化合物264

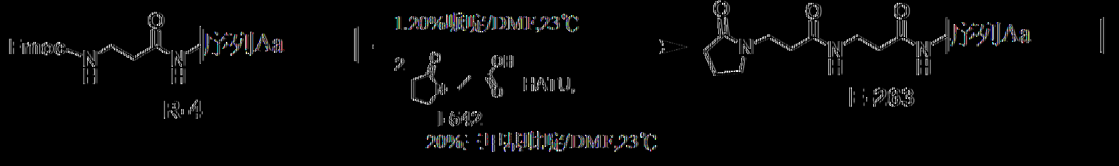


流程199

如實例218中所述地對樹脂R-4(39.3 mg，估計負載0.125 mmol/g，4.9 μmol)進行Fmoc分裂，且添加羧酸I-541(4.2 mg，6.0當量)於20%三甲基吡啶/DMF(1.3 mL)中的溶液，接著添加HATU(10.3 mg，5.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌5小時，接著排出且將樹脂用DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗滌且在真空中乾燥。將肽如實例218中所述地自樹脂分裂及純化，獲得6.5 mg呈白色固體狀的E-262。ESI-MS實驗值1138.4, $C_{212}H_{323}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1137.8。

|(1207)|

實例263：化合物265

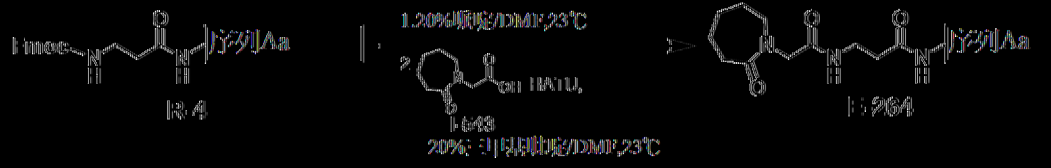


流程200

如實例218中所述地對樹脂R-4(40.7 mg，估計負載0.125 mmol/g，5.1 μmol)進行Fmoc分裂，且添加羧酸I-542(9.2 mg，11.5當量)於20%三甲基吡啶/DMF(1.3 mL)中的溶液，接著添加HATU(10.3 mg，5.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌19小時，接著排出且將樹脂用DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗滌且在真空中乾燥。將肽如實例218中所述地自樹脂分裂及純化，獲得5.0 mg呈白色固體狀的E-263。ESI-MS實驗值1141.8, $C_{213}H_{325}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1141.3。

|(1208)|

實例264：化合物266

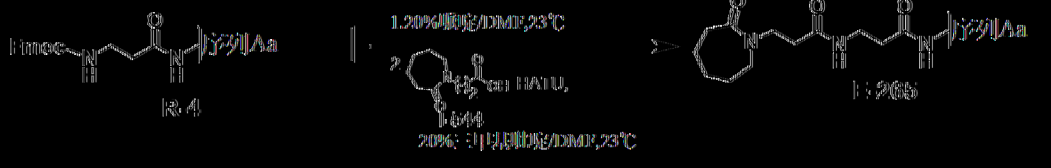


流程201

如實例218中所述地對樹脂R-4(43 mg，估計負載0.125 mmol/g，5.4 μmol)進行Fmoc分裂，且添加羧酸I-543(8.2 mg，8.9當量)於20%三甲基吡啶/DMF(1.3 mL)中的溶液，接著添加HATU(11.2 mg，5.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌19小時，接著排出且將樹脂用DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗滌且在真空中乾燥。將肽如實例218中所述地自樹脂分裂及純化，獲得4.3 mg呈白色固體狀的E-264。ESI-MS實驗值1145.3，$C_{214}H_{327}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1144.8。

|(1209)|

實例265：化合物267



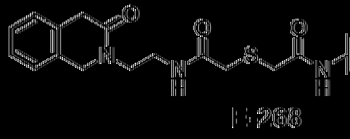
流程202

如實例218中所述地對樹脂R-4(36.6 mg，估計負載0.125 mmol/g，4.6 μmol)進行Fmoc分裂，且添加羧酸I-544(7.3 mg，8.6當量)於20%三甲基吡啶/DMF(1.3 mL)中的溶液，接著添加HATU(9.6 mg，5.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌19小時，接著排出且將樹脂用DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗滌且在真空中乾燥。將肽如實例218中所述地自樹脂分裂及純化，獲得4.4 mg呈白色固體狀的E-265。ESI-MS實驗值

1148.9, $C_{215}H_{329}N_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1148.3。

[1210]

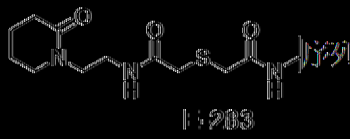
實例268：化合物270



如實例252中所述地使用L-518，由55.1 mg樹脂R-1(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-268，獲得5.7 mg呈白色固體狀的E-268。ESI-MS實驗值1165.4, $C_{218}H_{327}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1164.8。

[1211]

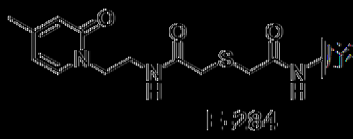
實例283：化合物225



使用L-248及GP4，由102 mg固定於Rink amide樹脂(估計負載0.19 mmol/g)上的對應序列製備肽E-283，獲得6.6 mg呈白色固體狀的E-283。ESI-MS實驗值1156.8, $C_{215}H_{329}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1156.3。

[1212]

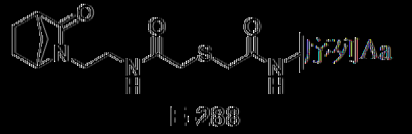
實例284：化合物285



使用L-494及GP4，由50.2 mg樹脂R-1(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-284，獲得5.1 mg呈白色固體狀的E-284。ESI-MS實驗值1155.8, $C_{215}H_{325}SN_{47}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1155.3。

[1213]

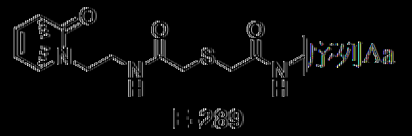
實例288：化合物289



如實例254中所述地使用L-552，由72.4 mg樹脂R-1(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-288，獲得7.5 mg呈白色固體狀的E-288。ESI-MS實驗值1156.4, $C_{215}H_{327}N_{47}O_{64}S$ (M+4H)$^{4+}$要求值1155.8。

[1213]

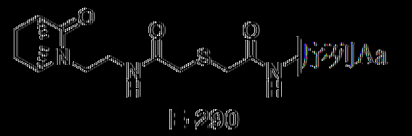
實例289：化合物290



如實例254中所述地使用L-557，由65.4 mg樹脂R-1(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-289，獲得9.3 mg呈白色固體狀的E-289。ESI-MS實驗值1155.8, $C_{215}H_{325}N_{47}O_{64}S$ (M+4H)$^{4+}$要求值1155.3。

[1214]

實例290：化合物291

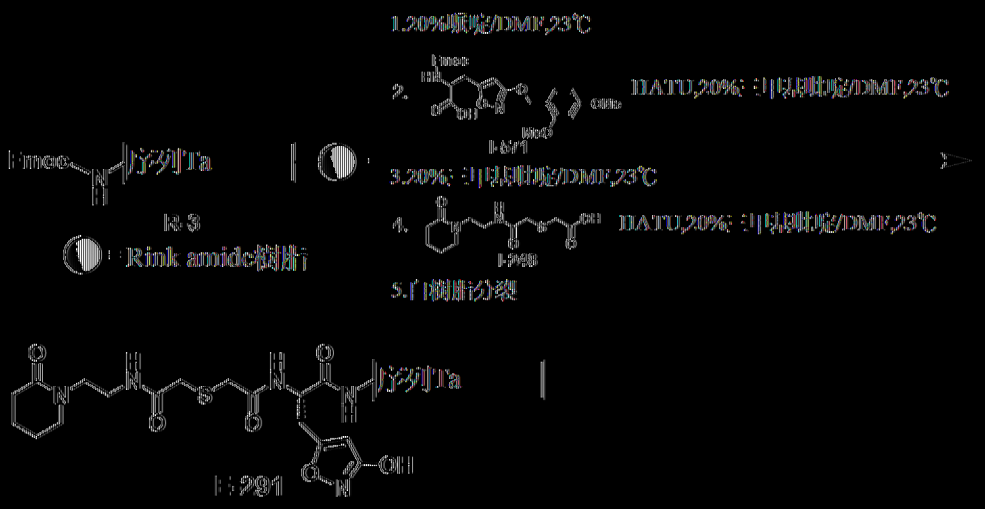


如實例254中所述地使用L-559，由70.7 mg樹脂R-1(估計負載0.125 mmol/g)製備肽E-290，獲得4.8 mg呈白色固體狀的E-290。ESI-MS實驗值1156.4, $C_{215}H_{327}N_{47}O_{64}S$ (M+4H)$^{4+}$要求值1155.8。

[1215]

實例291：化合物292

實例E-291的合成描繪於流程208中：



流程208

[1217] 如實例218中所述地進行TRink amide樹脂R-3(0.19 mmol/g，79.1 mg，0.015 mmol)的Fmoc分裂。添加羧酸I-571(49 mg，6.0當量)於20%三甲基吡啶/DMF(1.5 mL)中的溶液，接著添加HATU(31.4 mg，5.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌14.5小時，接著排出且用DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗滌樹脂。在進一步Fmoc分裂之後，添加羧酸I-248(24.7 mg，6.0當量)於20%三甲基吡啶/DMF(1.5 mL)中的溶液，接著添加HATU(31.4 mg，5.5當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌6.5小時，接著排出且用DMF(5×3 mL)及DCM(5×3 mL)洗滌樹脂。將肽如實例218中所述地TFA樹脂分裂及純化，獲得5.3 mg呈TFA鹽狀的E-291。ESI-MS實驗值1159.4, $C_{215}H_{326}SN_{48}O_{64}$ $(M+4H)^{4+}$要求值1159.1。

[1218]

E. 生物分析

a) HitHunter cAMP分析

[1219] 收穫懸浮液細胞且根據以下程序再懸浮於1× HBSS(+10 mM HEPES，625 μM IBMX，0.2% BSA)中：將5 μL的2×細胞懸浮液+1×抗體添加至各孔，其中最佳細胞密度為低容量384孔盤中的每個孔

10,000個細胞。如下進行獨立的384孔稀釋盤中，促效劑於DMSO中的22點系列2×稀釋液中的促效劑連續稀釋。將80 μL最高濃度的促效劑/DMSO添加至1號孔。將40 μL自1號孔移出且將其添加至2號孔，接著平緩混合。將40 μL自2號孔移出且將其添加至3號孔，接著平緩混合。重複此過程直至22號孔。以類似方式建立用於額外促效劑的額外連續稀釋。使用Labcyte ECHO將50 nL的各2×促效劑連續稀釋液一式兩份地添加至分析盤的指定促效劑列。將分析盤在室溫下培育30分鐘。在促效劑培育之後，將5 μL cAMP抗體試劑添加至所有孔。藉由混合19份cAMP溶解緩衝液、5份受質試劑1、1份受質試劑2以及25份cAMP溶液D來製備cAMP工作偵測溶液(Working Detection Solution)於獨立的15 ml聚丙烯管中的儲備液。將5 μL cAMP工作偵測溶液添加至分析盤的所有孔[注意：不要在小瓶中上下移液以使盤混合或渦旋]。將盤短暫地離心。將分析盤在室溫下在黑暗中培育1小時以發生免疫競爭反應。將5 μL cAMP溶液A添加至分析盤的所有孔[注意：不要在小瓶中上下移液以使盤混合或渦旋]。將盤短暫地離心。將分析盤在室溫下在黑暗中培育隔夜。在Tecan i-control盤讀取器上使用發光模式以300 ms積分時間讀取樣品。使用GraphPad Prism進行資料分析。HitHunter cAMP分析的結果呈現於**表3**及**表3A**中。

【1220】

附註：

● 在表3中，「+++++」表示EC_{50}<0.1 nM；「++++」表示0.1 nM≤EC_{50} <1 nM；「+++」表示1 nM ≤EC_{50}<10 nM；「++」表示10 nM≤EC_{50}<100 nM；「+」表示100nM≤EC_{50}≤1000 nM；且「-」表示EC_{50} >1000 nM。

● 在表3A中，對於GLP-1R資料：「+++++」表示EC_{50}＜0.1 nM；「++++」表示0.1 nM≤EC_{50} <1 nM；「+++」表示1 nM ≤EC_{50}<10 nM；「++」表示10 nM≤EC_{50}<100 nM；「+」表示100nM≤EC_{50}≤1000 nM；且「-」表示EC_{50} >1000 nM。

● 在表3A中，對於GIP-R資料：「+++++」表示EC_{50}＜0.1 nM；「++++」表示0.1 nM≤EC_{50} <1 nM；「+++」表示1 nM ≤EC_{50}<10 nM；「++」表示10 nM≤EC_{50}<100 nM或Emax＜30%；「+」表示100nM≤EC_{50}≤1000 nM或Emax＜20%；且「-」表示EC_{50} >1000 nM或Emax＜10%。

表3

化合物編號	$EC_{50}(E_{max})$ GLP-1R/nM	$EC_{50}(E_{max})$ GIP-R/nM	化合物編號	$EC_{50}(E_{max})$ GLP-1R/nM	$EC_{50}(E_{max})$ GIP-R/nM
1	++++ (97)	+++ (23)	**99**	+++ (102)	- (1 μM處的11)
2	+++++ (99)	+++ (46)	**100**	++ (95)	+++ (100)
3	++++ (96)	-	**101**	++ (92)	-
4	+++++ (100)	+++ (23)	**102**	+++ (104)	++ (34)
5	+++++ (95)	+++ (74)	**103**	++ (95)	+++ (68)
6	++++ (95)	+++ (75)	**104**	+++ (104-106)	+++ (43-47)
7	+++++ (94)	+++ (29)	**105**	++ (90)	++ (1 μM處的<10)
8	+++++ (90)	+++ (57)	**106**	++ (95)	++ (37)
9	+++++ (100)	+++ (48)	**107**	++ (57)	++++ (124)
10	++++ (95)	+++ (32)	**108**	- (1 μM處的18)	++ (69)
11	++++ (96)	+++ (39)	**109**	+++ (101)	++ (36)
12	+++ (91)	++++ (85)	**110**	++ (88)	++ (33)
13	+++ (69)	+++ (25)	**111**	++ (94)	++ (1 μM處的12)
14	++++ (81)	++ (<10)	**112**	++ (94)	++ (1 μM處的26)
15	++++ (93)	+++ (20)	**113**	++ (89)	++ (52)
16	+++++ (97)	+++ (22)	**114**	++++/+++ (94-103)	+++ (42-63)
17	++++ (92)	+++ (55)	**115**	+++ (91)	+++ (67)
18	+++++ (101)	++++ (80)	**116**	+++++ (98)	++ (50)

19	+++++ (93)	++++ (50)	**117**	+++ (92)	++ (70)
20	++++ (91)	+++ (22)	**118**	+++++ (95)	+++ (35)
21	+++++ (95)	+++ (20)	**119**	+++++ (97)	++ (41)
22	++++ (90)	++++ (46)	**120**	+++ (91)	- (1 μM處的6)
23	+++ (83)	+++ (37)	**121**	++++ (90)	++ (27)
24	++++ (92)	+++ (15)	**122**	+++ (91)	- (1 μM處的<1)
25	+++ (86)	+++ (43)	**123**	+++ (104)	++++ (111)
26	++++ (95)	+++ (64)	**124**	++ (73)	- (1 μM處的10)
27	++++ (95)	+++ (45)	**125**	++ (94-100)	+++ (54-60)
28	++++ (101)	+++ (57)	**126**	++ (84)	++ (42-51)
29	+++ (98)	+++ (11)	**127**	+++ (95-107)	+++ (98-102)
30	++++ (97)	+++ (59)	**128**	+++ (99)	+++/++ (68)
31	+++ (102)	++ (37)	**129**	+++/++ (91-95)	++++/+++ (102-109)
32	+++++ (103)	+++ (65)	**130**	++++ (114)	+++ (64)
33	++++ (100)	++ (43)	**131**	+++ (95)	- (3.2)
34	++++ (107)	+++ (20-38)	**132**	+++++ (103-114)	+++ (61-64)
35	++++ (110)	+++ (20-37)	**133**	+++ (98)	++++ (104)
36	+++++/ ++++ (108)	++++/+++ (51-75)	**134**	+++++ (103-108)	++ (30)
37	+++++/ ++++ (110)	+++ (10-21)	**135**	+++++/++++ (106-111)	++ (15-22)
38	++++ (97-104)	+++ (18-43)	**136**	++ (91-94)	++++ (105)
39	+++++/++++ (102-104)	++++/+++ (40-60)	**137**	+++ (103)	++ (8)
40	++++ (101-105)	+++ (14-34)	**138**	+++ (87)	+++ (81)
41	++++ (100-104)	+++ (75)	**139**	++++ (102)	+++ (79)
42	+++++/++++ (102-109)	++++/+++ (28-46)	**140**	+++++ (107)	+++ (63)
43	++++ (93-97)	+++ (60-73)	**141**	+++ (98-100)	++ (46-50)
44	++++ (97-99)	+++ (54-67)	**142**	+++++ (101-105)	++ (14.2-17)
45	++++ (100)	+++ (42)	**143**	++++ (99-108)	+++ (99-107)
46	+++ (100)	+++ (46)	**144**	+++ (93-119)	+++++ (127-140)
47	+++++ (100)	+++ (24)	**145**	+++ (100-104)	+++++/++++

					(125)
48	++++ (104)	++++ (65)	**146**	+++ (86-92)	+++ (83-97)
49	++++ (101)	++++ (48)	**147**	+++ (87-97)	+++++ (114-128)
50	++++ (103)	+++ (26)	**148**	++++ (99)	+++ (64-67)
51	++++ (98)	+++ (65)	**149**	+++ (86-92)	+++++ (113)
52	+++++ (101)	+++ (56-61)	**150**	+++ (95-113)	+++++/++++ (118-130)
53	+++ (99)	+++ (62)	**151**	+++ (103-107)	++++ (117-119)
54	+++++ (107)	(1 μM處的6)	**152**	++ (85)	+++ (103)
55	++++ (104)	+++ (47)	**153**	+++++ (107)	++ (75-85)
56	++++ (110)	+++ (60)	**154**	+++ (80)	+++ (78)
57	++++ (109)	(1 μM處的7)	**155**	++++ (102)	+++ (80)
58	++++ (108)	+++ (26)	**156**	+++ (95-100)	+++++ (116-118)
59	+++++ (108)	+++ (31)	**157**	+++/++ (93-95)	++++/+++ (103-105)
60	++++ (98)	+++ (37)	**158**	++ (31-38)	++++ (104-107)
61	+++ (96)	+++ (56)	**159**	++ (87-91)	+++ (89-92)
62	+++ (101)	+++ (48)	**160**	+++ (85-95)	++++ (109-113)
63	+++ (91)	+++ (24)	**161**	++ (89-101)	+++/++ (58-107)
64	+++++ (97)	+++ (35)	**162**	++ (42-46)	++++/+++ (103-107)
65	++++ (96)	+++ (42)	**163**	++ (73)	+++++ (106)
66	+++++ (113)	+++ (11)	**164**	++ (68)	++ (99-105)
67	++++ (100)	+++ (65)	**165**	++++ (101-106)	+++ (91-98)
68	++++ (109)	++++ (87)	**166**	+++++ (109)	+++/++ (77-84)
69	++++ (104)	+++ (75)	**167**	++++/+++ (94-99)	- (1 μM處的<1)
70	++++ (102)	+++ (86)	**168**	+++ (92)	- (1 μM處的6-14)
71	++++/+++ (102)	+++ (77-87)	**169**	+++ (96)	- (1 μM處的6-8)
72	++++ (105)	++++ (87)	**170**	+++ (99)	- (1 μM處的5-8)
73	++++ (93)	++ (78)	**171**	+++ (93-98)	- (1 μM處的6.5)
74	++++ (92)	+++ (47)	**172**	+++ (98-101)	++ (63-71)
75	++++ (99)	+++ (39)	**173**	+++ (90-105)	++++ (92-111)
76	+++ (95)	++++ (89)	**174**	++/+ (17-73)	+ (30-66)
77	++++ (90)	++++ (82)	**175**	++ (87-94)	++ (38)

78	++++ (94)	+++ (58)	**176**	++ (92)	- (1 μM處的1.8)
79	++++ (102)	++++ (77)	**177**	+++ (96)	- (1 μM處的9)
80	++++ (92)	+++ (73)	**178**	+++ (97)	+ (38)
81	++++ (96)	++++ (89)	**179**	++++ (103)	- (1 μM處的2)
82	+++ (95)	+++ (82)	**180**	++ (94)	++ (84)
83	++++ (106)	+++ (73)	**181**	++ (103)	+++ (102)
84	++++(107)	+++ (53)	**182**	++++ (96)	+ (1 μM處的12)
85	+++ (103)	++++ (83)	**183**	++ (95)	- (1 μM處的1.4)
86	++++ (110)	+++ (61)	**184**	+++ (99)	++ (43)
87	+++ (89)	+++ (62)	**185**	++++ (97)	- (1 μM處的8.6)
88	+++ (108)	+++ (102)	**186**	+++ (94)	- (1 μM處的4)
89	+++ (108)	++++ (81)	**187**	++ (89)	++ (58)
90	+++ (108)	+++ (74)	**188**	++ (101)	+++ (107)
91	+++ (98)	+++ (85)	**189**	+++ (94)	- (1 μM處的4.5)
92	+++ (94-104)	++++ (85-88)	**190**	+++ (97-119)	++++/+++ (88-119)
93	++++ (99)	+++ (73)	**191**	+++ (97)	++ (68)
94	+++ (89)	+++ (46)	**192**	++++ (111)	++ (63)
95	++ (84)	+++ (20)	**193**	+++ (117)	++ (44)
96	+++ (94)	++++ (90)	**194**	+++ (98)	- (1 μM處的12)
97	+++ (99)	++++ (93)	**195**	++++/+++ (93-113)	++++/+++ (46-87)
98	++++ (96)	- (1 μM處的 <5)	**196**	++++/+++ (93-104)	+++/++ (41-86)

表3A

化合物編號	**$EC_{50}(E_{max})$ GLP-1R/nM**	**$EC_{50}(E_{max})$ GIP-R/nM**	化合物編號	**$EC_{50}(E_{max})$ GLP-1R/nM**	**$EC_{50}(E_{max})$ GIP-R/nM**
1	++++ (97)	++ (23)	**99**	+++ (102)	-
2	+++++ (99)	+++ (46)	**100**	++ (95)	+++ (100)
3	++++ (96)	-	**101**	++ (92)	-
4	+++++ (100)	++ (23)	**102**	+++ (104)	++ (34)
5	+++++ (95)	+++ (74)	**103**	++ (95)	+++ (68)
6	++++ (95)	+++ (75)	**104**	+++ (104-106)	+++ (43-47)
7	+++++ (94)	++ (29)	**105**	++ (90)	-
8	+++++ (90)	+++ (57)	**106**	++ (95)	++ (37)
9	+++++ (100)	+++ (48)	**107**	++ (57)	++++ (124)
10	++++ (95)	+++ (32)	**108**	- (1 μM處的18)	++ (69)

11	++++ (96)	+++ (39)	**109**	+++ (101)	++ (36)
12	+++ (91)	++++ (85)	**110**	++ (88)	++ (33)
13	+++ (69)	++ (25)	**111**	++ (94)	+ (1 μM處的12)
14	++++ (81)	-	**112**	++ (94)	++ (1 μM處的26)
15	++++ (93)	++ (20)	**113**	++ (89)	++ (52)
16	+++++ (97)	++ (22)	**114**	++++/+++ (94-103)	+++ (42-63)
17	++++ (92)	+++ (55)	**115**	+++ (91)	+++ (67)
18	+++++ (101)	++++ (80)	**116**	+++++ (98)	++ (50)
19	+++++ (93)	++++ (50)	**117**	+++ (92)	++ (70)
20	++++ (91)	++ (22)	**118**	+++++ (95)	+++ (35)
21	+++++ (95)	++ (20)	**119**	+++++ (97)	++ (41)
22	++++ (90)	++++ (46)	**120**	+++ (91)	-
23	+++ (83)	+++ (37)	**121**	++++ (90)	++ (27)
24	++++ (92)	+ (15)	**122**	+++ (91)	-
25	+++ (86)	+++ (43)	**123**	+++ (104)	++++ (111)
26	++++ (95)	+++ (64)	**124**	++ (73)	-
27	++++ (95)	+++ (45)	**125**	++ (94-100)	+++ (54-60)
28	++++ (101)	+++ (57)	**126**	++ (84)	++ (42-51)
29	+++ (98)	+ (11)	**127**	+++ (95-107)	+++ (98-102)
30	++++ (97)	+++ (59)	**128**	+++ (99)	+++/++ (68)
31	+++ (102)	++ (37)	**129**	+++/++ (91-95)	++++/+++ (102-109)
32	+++++ (103)	+++ (65)	**130**	++++ (114)	+++ (64)
33	++++ (100)	++ (43)	**131**	+++ (95)	-
34	++++ (107)	++/+++ (20-38)	**132**	+++++ (103-114)	+++ (61-64)
35	++++ (110)	++/+++ (20-37)	**133**	+++ (98)	++++ (104)
36	+++++/ ++++ (108)	++++/+++ (51-75)	**134**	+++++ (103-108)	++ (30)
37	+++++/ ++++ (110)	+/++ (10-21)	**135**	+++++/++++ (106-111)	+/++ (15-22)
38	++++ (97-104)	+/+++ (18-43)	**136**	++ (91-94)	++++ (105)
39	+++++/++++ (102-104)	++++/+++ (40-60)	**137**	+++ (103)	-
40	++++ (101-105)	+/+++ (14-34)	**138**	+++ (87)	+++ (81)
41	++++ (100-104)	+++ (75)	**139**	++++ (102)	+++ (79)
42	+++++/++++ (102-109)	++++/++(28-46)	**140**	+++++ (107)	+++ (63)

43	++++ (93-97)	+++ (60-73)	**141**	+++ (98-100)	++ (46-50)
44	++++ (97-99)	+++ (54-67)	**142**	+++++ (101-105)	+ (14.2-17)
45	++++ (100)	+++ (42)	**143**	++++ (99-108)	+++ (99-107)
46	+++ (100)	+++ (46)	**144**	+++ (93-119)	+++++ (127-140)
47	+++++ (100)	++ (24)	**145**	+++ (100-104)	+++++/++++ (125)
48	++++ (104)	++++ (65)	**146**	+++ (86-92)	+++ (83-97)
49	++++ (101)	++++ (48)	**147**	+++ (87-97)	+++++ (114-128)
50	++++ (103)	++ (26)	**148**	++++ (99)	+++ (64-67)
51	++++ (98)	+++ (65)	**149**	+++ (86-92)	+++++ (113)
52	+++++ (101)	+++ (56-61)	**150**	+++ (95-113)	+++++/++++ (118-130)
53	+++ (99)	+++ (62)	**151**	+++ (103-107)	++++ (117-119)
54	+++++ (107)	-	**152**	++ (85)	+++ (103)
55	++++ (104)	+++ (47)	**153**	+++++ (107)	++ (75-85)
56	++++ (110)	+++ (60)	**154**	+++ (80)	+++ (78)
57	++++ (109)	-	**155**	++++ (102)	+++ (80)
58	++++ (108)	++ (26)	**156**	+++ (95-100)	+++++ (116-118)
59	+++++ (108)	+++ (31)	**157**	+++/++ (93-95)	++++/+++ (103-105)
60	++++ (98)	+++ (37)	**158**	++ (31-38)	++++ (104-107)
61	+++ (96)	+++ (56)	**159**	++ (87-91)	+++ (89-92)
62	+++ (101)	+++ (48)	**160**	+++ (85-95)	++++ (109-113)
63	+++ (91)	++ (24)	**161**	++ (89-101)	+++/++ (58-107)
64	+++++ (97)	+++ (35)	**162**	++ (42-46)	++++/+++ (103-107)
65	++++ (96)	+++ (42)	**163**	++ (73)	+++++ (106)
66	+++++ (113)	+ (11)	**164**	++ (68)	++ (99-105)
67	++++ (100)	+++ (65)	**165**	++++ (101-106)	+++ (91-98)
68	++++ (109)	++++ (87)	**166**	+++++ (109)	+++/++ (77-84)
69	++++ (104)	+++ (75)	**167**	++++/+++ (94-99)	-
70	++++ (102)	+++ (86)	**168**	+++ (92)	-

71	++++/+++ (102)	+++ (77-87)	**169**	+++ (96)	-
72	++++ (105)	++++ (87)	**170**	+++ (99)	-
73	++++ (93)	++ (78)	**171**	+++ (93-98)	-
74	++++ (92)	+++ (47)	**172**	+++ (98-101)	++ (63-71)
75	++++ (99)	+++ (39)	**173**	+++ (90-105)	++++ (92-111)
76	+++ (95)	++++ (89)	**174**	++/+ (17-73)	+ (30-66)
77	++++ (90)	++++ (82)	**175**	++ (87-94)	++ (38)
78	++++ (94)	+++ (58)	**176**	++ (92)	-
79	++++ (102)	++++ (77)	**177**	+++ (96)	-
80	++++ (92)	+++ (73)	**178**	+++ (97)	+ (38)
81	++++ (96)	++++ (89)	**179**	++++ (103)	-
82	+++ (95)	+++ (82)	**180**	++ (94)	++ (84)
83	++++ (106)	+++ (73)	**181**	++ (103)	+++ (102)
84	++++(107)	+++ (53)	**182**	++++ (96)	+ (1 μM處的12)
85	+++ (103)	++++ (83)	**183**	++ (95)	-
86	++++ (110)	+++ (61)	**184**	+++ (99)	++ (43)
87	+++ (89)	+++ (62)	**185**	++++ (97)	-
88	+++ (108)	+++ (102)	**186**	+++ (94)	-
89	+++ (108)	++++ (81)	**187**	++ (89)	++ (58)
90	+++ (108)	+++ (74)	**188**	++ (101)	+++ (107)
91	+++ (98)	+++ (85)	**189**	+++ (94)	-
92	+++ (94-104)	++++ (85-88)	**190**	+++ (97-119)	++++/+++ (88-119)
93	++++ (99)	+++ (73)	**191**	+++ (97)	++ (68)
94	+++ (89)	+++ (46)	**192**	++++ (111)	++ (63)
95	++ (84)	++ (20)	**193**	+++ (117)	++ (44)
96	+++ (94)	++++ (90)	**194**	+++ (98)	-
97	+++ (99)	++++ (93)	**195**	++++/+++ (93-113)	++++/+++ (46-87)
98	++++ (96)	-	**196**	++++/+++ (93-104)	+++/++ (41-86)
197	++ (95)	+ (20)	**247**	++++(102)	+++++ (110)
198	++ (95)	++(81)	**248**	++(80)	+++ (105)
199	++++ (92)	+++(78)	**249**	++(101)	+++ (105)
200	++ (89)	+(66)	**220**	+++	-
201	+++ (99)	+++(105)	**254**	+++++	+++ (80)

202	+++++	++++(67)	**257**	+++++	++ (40)
203	++++	+++(44)	**260**	+++	+
204	+++++	++(98)	**264**	+++++(100)	+++ (90)
208	+++++	+++(59)	**265**	+++++(100)	++++ (80)
207	++++	+++(68)	**266**	+++++(100)	+++ (70)
205	+++++	+++(61)	**267**	+++++(100)	+++ (40)
206	+++++	+(18)	**270**	+++(90)	+++ (90)
209	+++++ (94)	++(27)	**225**	++++	+++ (70-80)
210	+++++ (90)	++ (40)	**285**	+++++(99)	++++ (97)
211	+++++(91)	++++(50)	**291**	++++ (100)	+++(60)
212	+++++(90)	+++(50)	**289**	+++++(100)	++ (20)
213	+++++(90)	++++(59)	**290**	+++++ (100)	++(10)
214	+++++(95)	+++(45)	**292**	+++ (90)	++ (50)
217	+++++(97)	+++(58)			
226	+++(89)	+(17)			
219	++(89)	+++(75)			
223	+++++(101)	++++(91)			
218	++++ (96)	+/++ (19-23)			
221	+++ (95)	+++(68)			
222	+++ (99)	> 1 mM			
224	++++ (98)	++(76)			
232	++++ (95)	+++(78)			
233	+++++ (96)	+++(77)			
234	++++ (97)	+++(76)			
238	++++ (95)	+++(82)			
239	++++ (100)	++(46)			
240	++++ (97)	+++ (60)			
241	+++ (100)	++ (46)			
215	+++ (103)	-			
243	+++++(103)	++ (20)			
244	+++++(100)	+++ (50)			

【1221】

b) 葡萄糖耐量測試(GTT)

材料：

【1222】 Freestyle Lite血糖儀及條帶；待測試的化合物；滅菌葡萄

糖溶液200 mg/ml。

【1223】

程序：

在即將注射之前將化合物自1 mM DMSO儲備液稀釋於PBS中。量測各小鼠的體重及基線血糖水準。使用無菌剪刀剪斷尾巴；來自尾巴的血液用於量測葡萄糖。對於0.25 h GTT，小鼠禁食5 h-6 h且在葡萄糖注射之前15 min皮下注射化合物。對於來說4 h GTT，小鼠禁食隔夜16 h且在葡萄糖注射之前4 h皮下注射化合物。對於16 h GTT，小鼠在葡萄糖注射之前16小時皮下注射化合物；同時移除食物。對於24 h GTT，小鼠在葡萄糖注射之前24 h皮下注射化合物；在葡萄糖注射之前5 h-6 h移除食物。製備含20%葡萄糖的水；溶液藉由0.2 μm過濾滅菌。給予小鼠腹膜內葡萄糖注射液(2 g/kg)。繼續自尾部採取血液樣品。在葡萄糖注射之後的10分鐘、20分鐘、30分鐘、40分鐘、60分鐘、90分鐘以及120分鐘處量測血糖。在此等時間點中的每一者之間，使小鼠返回籠子中且進行監測(至少6個複本小鼠用於各時間點)。作為時間的函數標繪平均葡萄糖量測值且測定曲線下面積(AUC)。GTT測試的AUC結果呈現於下**表4**中。

表4：24 h葡萄糖耐量測試(GTT)

化合物編號	劑量範圍(nmol/kg)	AUC評分
1	2-5	3
2	2-5	2
5	2-5	2
16	2-5	2
18	2-5	2
32	2-5	2
41	2-5	4
59	2-5	3
64	2-5	3
65	2-5	2

66	2-5	2
68	2-5	2
69	2-5	2
77	5.1-15	2
79	5.1-15	2
81	2-5	3
83	2-5	2
91	2-5	3
96	5.1-15	4
98	5.1-15	2
114	2-5	3
195	2-5	2
233	2-5	2
234	2-5	3
264	2-5	3
266	2-5	2
利拉魯肽	50	4
利拉魯肽	200	2
司美魯肽	2.5	3

【1224】附註：AUC評分係基於相比於設定為100%的媒劑的%；AUC評 分1=0%-25%，AUC評 分2=26%-50%，AUC評 分3=51%-75%，AUC評分4=76%-100%。

【1225】

c)PathHunter β-抑制蛋白分析

在低容量384孔組織培養盤的每個孔中將5,000個細胞接種於適當細胞培養基中。將分析盤與細胞一起在37℃及5% CO2下培育隔夜。移除培養基，且添加5 μL含有0.2% BSA的適當細胞培養基。如下進行獨立的384孔稀釋盤中，促效劑於DMSO中的22點系列2×稀釋液中的促效劑連續稀釋。將80 μL最高濃度的促效劑/DMSO添加至1號孔。將40 μL自1號孔移出，且添加至2號孔，接著平緩混合。將40 μL自2號孔移出且添加至3號孔，接著平緩混合。重複此過程直至22號孔。以類似方式建立用於額外

促效劑的額外連續稀釋。使用Labcyte ECHO將100 nL的各2×促效劑連續稀釋液一式兩份地添加至分析盤的指定促效劑列。將分析盤在37℃及5% CO_2下培育90分鐘。藉由混合19份細胞分析緩衝液、5份受質試劑1、1份受質試劑2來製備工作偵測溶液於獨立的15 ml聚丙烯管中的儲備液。在促效劑培育之後，將3 μL工作偵測溶液添加至分析盤的所有孔[注意：不要在小瓶中上下移液以使盤混合或渦旋]。將盤短暫地離心。將分析盤在室溫下在黑暗中培育3小時以發生免疫競爭反應。在Tecan i-control盤讀取器上使用發光模式以100 ms積分時間讀取樣品。使用GraphPad Prism進行資料分析。EC_{50}值僅分配給具有陽性對照的大於10%的Emax的化合物(GLP-1及利拉魯肽用作此分析的陽性對照)。PathHunter β-抑制蛋白分析的結果概述於下**表5**中。

表5：β-抑制蛋白活性

化合物編號	EC_{50}	化合物編號	EC_{50}
1	> 1μM	**114**	> 1μM
2	> 1μM	**116**	> 1μM
3	> 1μM	**118**	> 1μM
4	0.01-1μM	**119**	< 0.01μM
5	0.01-1μM	**121**	> 1μM
6	> 1μM	**123**	> 1μM
7	> 1μM	**128**	> 1μM
8	> 1μM	**129**	> 1μM
9	> 1μM	**130**	> 1μM
10	> 1μM	**132**	0.01-1μM
11	> 1μM	**133**	> 1μM
12	> 1μM	**134**	0.01-1μM
13	> 1μM	**135**	> 1μM
14	> 1μM	**136**	> 1μM
15	> 1μM	**137**	> 1μM
16	< 0.01μM	**138**	> 1μM
17	> 1μM	**139**	> 1μM
18	< 0.01μM	**140**	> 1μM

19	< 0.01μM	**141**	> 1μM
20	> 1μM	**142**	0.01-1μM
21	> 1μM	**143**	> 1μM
22	> 1μM	**144**	> 1μM
23	> 1μM	**145**	> 1μM
24	> 1μM	**146**	> 1μM
25	> 1μM	**147**	> 1μM
26	> 1μM	**148**	> 1μM
27	> 1μM	**149**	> 1μM
28	> 1μM	**150**	> 1μM
29	> 1μM	**151**	> 1μM
30	> 1μM	**152**	> 1μM
31	> 1μM	**153**	0.01-1μM
32	> 1μM	**154**	> 1μM
33	> 1μM	**155**	> 1μM
34	> 1μM	**156**	> 1μM
35	> 1μM	**157**	> 1μM
36	> 1μM	**158**	> 1μM
37	> 1μM	**159**	> 1μM
38	> 1μM	**160**	> 1μM
39	> 1μM	**161**	> 1μM
40	> 1μM	**162**	> 1μM
41	> 1μM	**163**	> 1μM
42	> 1μM	**164**	> 1μM
43	> 1μM	**165**	> 1μM
44	> 1μM	**166**	> 1μM
60	> 1μM	**167**	> 1μM
64	> 1μM	**170**	> 1μM
65	> 1μM	**171**	> 1μM
66	> 1μM	**172**	> 1μM
68	> 1μM	**173**	> 1μM
69	> 1μM	**176**	> 1μM
71	> 1μM	**177**	> 1μM
72	> 1μM	**178**	> 1μM
73	> 1μM	**179**	0.01-1μM
74	> 1μM	**180**	> 1μM
75	> 1μM	**181**	> 1μM
77	> 1μM	**182**	> 1μM
79	> 1μM	**183**	> 1μM

81	> 1μM	**184**	> 1μM
83	> 1μM	**185**	> 1μM
85	> 1μM	**186**	> 1μM
86	> 1μM	**187**	> 1μM
91	> 1μM	**188**	> 1μM
92	> 1μM	**189**	> 1μM
93	> 1μM	**190**	> 1μM
94	> 1μM	**191**	> 1μM
96	> 1μM	**192**	> 1μM
97	> 1μM	**193**	> 1μM
98	> 1μM	**194**	> 1μM
104	> 1μM	**195**	> 1μM
111	> 1μM	**196**	> 1μM
GLP-1	< 0.01μM	**利拉魯肽**	0.01-1μM
202	> 1 μM	**234**	> 1 μM
203	> 1 μM	**238**	> 1 μM
204	0.02-1μM	**239**	> 1 μM
208	> 1 μM	**240**	> 1 μM
207	> 1 μM	**241**	> 1 μM
205	> 1 μM	**243**	> 1 μM
206	> 1 μM	**244**	0.01-1μM
209	0.01-1μM	**264**	< 0.01μM
210	0.01-1μM	**265**	< 0.01μM
211	0.01-1μM	**266**	< 0.01μM
212	0.01-1μM	**225**	> 1 μM
213	0.01-1μM	**285**	> 1 μM
214	0.01-1μM		
217	> 1 μM		
226	> 1 μM		
223	0.01-1μM		
218	> 1 μM		
232	> 1 μM		
233	0.01-1μM		

【1226】

d)　小鼠中的條件性味覺嫌惡(CTA)

在實驗開始之前一週(第-7天)，將動物轉移至單室雙索環籠子中。置

放50 ml水瓶，且在再填充於相同索環中時不斷替換以使動物適應於「水」側。在7天基線用水量之後，動物開始味覺偏好程序。在第1天，動物經稱重且在6 pm斷水。在採集日(第2天)，小鼠在「水」適應側的相對側上接近含有0.15%糖精溶液的單一瓶且使其食用3 h，自6 pm至9 pm。接著移除糖精瓶且稱重以記錄3 h食用量。基於糖精食用量分配小鼠以形成平衡組且將不食用糖精的動物自研究移除。在組形成之後，基於第1天的體重向動物皮下注射測試藥物、媒劑(溶劑)或陽性嫌惡藥物(200 nmol/kg利拉魯肽)且返回至具有稱重的水瓶的籠子中。在第3天，移除水且在6 pm處稱重。在第4天，對糖精瓶及水瓶兩者稱重且在6 pm處同時返回至對應索環。在第5天，在6 pm處移除瓶且稱重。糖精食用量量測為食用的流體總量的百分比。將糖精食用量在取回期間的減少用作CTA強度的量度。利拉魯肽及司美魯肽用作陽性對照。結果概述於**表6**中。

表6：條件性味覺嫌惡(CTA)

化合物編號	劑量(nmol/kg)	CTA評分
2	30	2
5	30	1
16	30	1
32	30	2
65	30	3
66	50	2
68	30	3
69	30	3/4
83	30	2
91	30	4
96	30	4
98	30	4
114	50	2
195	30	3
202	30	4
233	30	1

234	30	1
264	30	1
266	30	1
利拉魯肽	50	2
利拉魯肽	200	1
司美魯肽	10	2
司美魯肽	20	1

【1227】附註：糖精偏好評分係相比於設定為100%的媒劑(較佳糖精溶液)；評分1=0%-25%，評分2=26%-50%，評分3=51%-75%，評分4=76%-100%。

【1228】已描述多個本發明的實施例。儘管如此，應理解可在不背離本發明的精神及範疇的情況下進行各種修改。因此，其他實施例在以下申請專利範圍的範疇內。

【序列表】

<110> 美商卡默療法股份有限公司(CARMOT THERAPEUTICS, INC.)

<120> G蛋白偶聯受體調節劑

<130> 41517-0002WO1

<140> TW 108110353
<141> 2019-03-25

<150> 62/647,604
<151> 2018-03-23

<160> 58

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(33)
<223> 任何胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(33)
<223> 此區域可包含20-30個殘基

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 1
Gly Thr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35 40

<210> 2
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Thr 或 Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Tyr, Val 或 Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Ile 或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Tyr, Gln 或 Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Leu, Met 或 2-amino-2-胺基-2-甲基戊酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Asp 或 Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Lys, Gly 或 Glu

<220>
<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)
<223> Ala 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸或Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Glu 或 Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Val 或 Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Asn, Ala 或 Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Leu 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> Ala 或 Lys

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 2
Gly Thr Phe Xaa Ser Asp Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Ala Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Xaa Xaa Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser
35

<210> 3

<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Thr 或 Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Tyr, Val 或 Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Ile 或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Tyr, Gln 或 Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Leu, Met 或 2-amino-2-胺基-2-甲基戊酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Asp 或 Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Lys, Gly 或 Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Ala 或 Val

<220>
<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Glu 或 Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Val 或 Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Asn, Ala 或 Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Leu 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> Ala 或 Lys

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 3
Gly Thr Phe Xaa Ser Asp Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Ala Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Xaa Xaa Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser
35

<210> 4
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<400> 4
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser
35

<210> 5
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<400> 5
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 6
<211> 37

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 6
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 7
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 7
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 8
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 8
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 9
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書
<400> 9
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 10
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 10
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala
1 5 10 15

Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 11
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 11
Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Arg Gln
1 5 10 15

Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 12
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<400> 12
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 13
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<400> 13
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu Gln Ala Ala
1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 14
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<400> 14
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Val
1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 15
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<400> 15
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15

Xaa Leu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 16
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<400> 16
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15

Xaa Glu Phe Ile Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 17

<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<400> 17
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 18
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<400> 18
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Val
1 5 10 15

Xaa Glu Phe Ile Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 19
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 19
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Gln Met Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 20
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 20

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 21
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> 2-胺基-2-甲基戊酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 21
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Xaa Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 22
<211> 36
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<400> 22
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Arg Gln Ala Ala
1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser
35

<210> 23
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 23
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15

Val Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35

<210> 24
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 24
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15

Ala Xaa Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 25
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書
<400> 25

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15

Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Arg Gly Lys Gly Pro
20 25 30

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35 40

<210> 26
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 26
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15

Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 27
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 27
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15

Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 28
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 28
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 29
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 2-胺基-3-(4-羥基苯基)-2-甲基丙酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 29
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 30
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 30
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Val

1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 31
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 31
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 32
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 32
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Arg Gly Lys Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 33
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 33
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15

Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 34
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 34
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 35
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Thr 或 Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Tyr, Val, Leu 或 Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Ile 或 Ser

<220>

<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Tyr、2-胺基-3-(4-羥基苯基)-2-甲基丙酸、Gln、Ala或2-胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Leu, Met 或 2-胺基-2-甲基戊酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Asp 或 Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Lys, Gly, Arg 或 Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Gln 或 Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Ala, His 或 Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Ala, Gln 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Ala, 2-胺基異丁酸, Lys 或 Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Ala, Asp, Glu, 2-胺基異丁酸或 Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Phe 或 Ala

<220>

<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Val 或 Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Asn, Ala, Gln, Lys 或 Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Ile, Leu 或 Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> Ala, Lys 或 Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(29)
<223> 此區域可包含『Gly-Arg-Gly-Lys』或
『Gln-Arg』或『Gln』或『Gly』

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser 或不存在

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 35
Gly Thr Phe Xaa Ser Asp Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Xaa
35

<210> 36
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-胺基異丁酸

<400> 36
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15

Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 37
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 37
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15

Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35

<210> 38
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D-Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 38
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15

Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 39
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 39

Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala
1 5 10 15

Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 40
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 40
Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Arg
1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg Gly Pro Ser Ser
20 25 30

Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 41
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-胺基異丁酸

<400> 41
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15

Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 42
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-胺基異丁酸

<400> 42
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu Gln Ala
1 5 10 15

Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 43
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-胺基異丁酸

<400> 43
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15

Val Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 44
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-胺基異丁酸

<400> 44
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15

Ala Xaa Leu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 45
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-胺基異丁酸

<400> 45
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15

Ala Xaa Glu Phe Ile Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 46
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-胺基異丁酸

<400> 46
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15

Ala Xaa Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 47
<211> 38
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-胺基異丁酸

<400> 47
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15

Val Xaa Glu Phe Ile Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 48
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 48
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Gln Met Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15

Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 49
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 49
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15

Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 50
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 2-胺基-2-甲基戊酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 50
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Xaa Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15

Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 51
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-胺基異丁酸

<400> 51
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Arg Gln Ala
1 5 10 15

Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 52
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 52
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15

Val Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 53
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 53
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15

Ala Xaa Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 54
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 54
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15

Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Arg Gly Lys Gly Pro
20 25 30

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35 40

<210> 55
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 55
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15

Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 56
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 56
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15

Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 57
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 57
Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys Gln Ala Ala
1 5 10 15

Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala
20 25 30

Pro Pro Pro Ser Lys
35

<210> 58
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> 2-胺基-3-(4-羥基苯基)-2-甲基丙酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 2-胺基異丁酸

<220>
<223> 關於取代及較佳實施例之詳細描述，參見申請之說明書

<400> 58
Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys Gln Ala
1 5 10 15

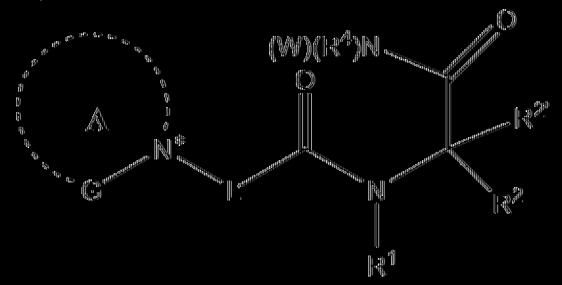
Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種具有式(IAA)的化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，



(IAA)，

其中：

環A為：

(i)包括3個至8個環原子(包括G及標記N*的氮原子)的飽和或不飽和單環；或

(ii)包括6個至14個環原子(包括G及標記N*的氮原子)的飽和或不飽和雙環或三環，其中：

G為C(O)、S(O)或SO_2；且

連接G及N*的點圓線為包括1個至6個環原子的二價基團；其中：

(a)該二價基團的環原子中的0個至2個為環雜原子，其各自獨立地選自由以下組成之群：N、N(R^a)、O及SO_2；且

(b)該二價基團的環原子中的1個至6個為環碳原子，其各自獨立地選自由以下組成之群：C、CH、CH_2、CR^b、$C(R^b)_2$及CHR^b；

其中：

(1)當環A為單環時，則該二價基團的1個至6個環碳原子各獨立地選自由以下組成之群：CH、CH_2、CR^b、$C(R^b)_2$及CHR^b；且

(2)當環A為雙環或三環時，則(A)或(B)適用：

(A)該二價基團的兩個或三個相鄰環碳原子各自獨立地選自由以下組

成之群：C、CH及CR^b且稠合至選自由以下組成之群的第二環：

(**a**)視情況經1個至5個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代的C_{6-10}芳基；

(**b**)包括5個至10個環原子的雜芳基，其中1個至4個環原子各自獨立地選自由以下組成之群：N、$N(\mathbf{R^a})$、O及S，其中該雜芳基視情況經1個至3個獨立選擇的$\mathbf{R^c}$取代；

(**c**)視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代的C_{3-10}環烷基；

(**d**)包括3個至10個環原子的雜環基，其中1個至3個環原子各自獨立地選自由$N(\mathbf{R^a})$、O及S組成之群，其中該雜環基視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代；或

(**B**)該二價基團的環碳原子中的一個為C且螺稠合至選自由以下組成之群的第二環：

(**a**)視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代的C_{3-10}環烷基；

(**b**)包括3個至10個環原子的雜環基，其中1個至3個環原子各自獨立地選自由$N(\mathbf{R^a})$、O及S組成之群，其中該雜環基視情況經1個至4個獨立選擇的$\mathbf{R^d}$取代；

L為：

(**i**) $-(CH_2)_{\mathbf{m}}-\mathbf{X^1}-(CH_2)_{\mathbf{n}}-\mathbf{X^2}-(CH_2)_{\mathbf{p}}-$，其中**m**為1-6；**n**為0-2；且**p**為0-8；

(**ii**) $-C(O)-(CH_2)_{\mathbf{n}}-\mathbf{X^3}-(CH_2)_{\mathbf{p}}-$，其中**n**為0-2；且**p**為0-8；

(**iii**) $-(CH_2)_{\mathbf{q}}-$，其中**q**為1-10；

(**iv**) -C(O)-；或

(**v**) $-(CH_2)_{\mathbf{m}}-\mathbf{X^1}-(CH_2)_{\mathbf{p}}-$，其中**m**為1-6；且**p**為0-8；

$\mathbf{X^1}$為-C(O)-；-N(R')C(O)-；-C(O)N(R')-； 或-N(R')C(O)NR')-； 其

中**R'**在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H及C_{1-4}烷基；

X^2為：

(**i**) -O-；

(**ii**) -S-；

(**iii**) $-S(O)_t-$，其中**t**為1或2；

(**iv**) $-C(Q^1)(Q^2)-$，其中**Q^1**及**Q^2**各獨立地選自由H及C_{1-4}烷基組成之群；或**Q^1**及**Q^2**連同各自所連接的碳原子形成C_{3-10}環烷基，其視情況經1個至4個獨立選擇的**R^d**取代且視情況稠合至苯基；

(**v**)視情況經1個至5個獨立選擇的**R^c**取代的C_{6-10}伸芳基；

(**vi**)包括5個至10個環原子的伸雜芳基，其中1個至4個環原子各自獨立地選自由N、N(**R^a**)、O及S組成之群；且其視情況經1個至5個獨立選擇的**R^c**取代；

(**vii**)視情況經1個至4個獨立選擇的**R^d**取代的C_{3-10}伸環烷基；

(**viii**)包括3個至10個環原子的伸雜環烷基，其中1個至3個環原子各自獨立地選自由N(**R^a**)、O及S組成之群；且其視情況經1個至5個獨立選擇的**R^d**取代；

(**ix**)視情況經1個至2個**R^e**取代的C_2-C_4伸烯基；或

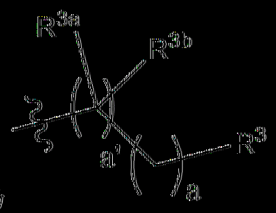
(**x**)視情況經1個至2個**R^e**取代的C_2-C_4伸炔基；

X^3為：-O-；-S-；或$-S(O)_t-$，其中**t**為1或2；

R^1、**R^2**及**R^4**各獨立地選自由H及未經取代的C_{1-3}烷基組成之群；

$R^{2'}$如以下(**AA**)或(**BB**)所定義：

(AA)

$R^{2'}$為  ，其中：

R^3為-C(O)OH、-C(O)OR^{31}、-CH(C(O)OH)$_2$或羧酸同等電子排列體(isostere)；

a為0-5；

a'為0或1；且

R^{3a}及R^{3b}各自獨立地為H或C_{1-3}烷基；

(BB)

$R^{2'}$及R^4與連接其的原子一起形成包括5個至8個環原子的環，其中3個至7個為各自經1個至2個獨立地選自H、鹵基、羥基、側氧基(oxo)及C_{1-3}烷基的取代基取代的環碳原子；且0個至1個為選自以下的雜原子(除連接至R^1的N以外)：O、-NH、-N(C_{1-3}烷基)及S；

R^{31}為：

(i)視情況經1個至2個獨立選擇的R^a取代的C_{1-6}烷基；

(ii)-(C_{0-3}伸烷基)-C_{3-10}環烷基，其中該環烷基視情況經1個至4個獨立選擇的R^d取代；

(iii)包括3個至10個環原子的-(C_{0-3}伸烷基)-雜環基，其中1個至3個環原子各自獨立地選自由N(R^a)、O及S組成之群，其中雜環基視情況經1個至4個獨立選擇的R^d取代；

(iv)-(C_{0-3}伸烷基)-C_{6-10}芳基，其中該芳基視情況經1個至5個獨立選擇的R^e取代；或

(v)包括5個至10個環原子的-(C_{0-3}伸烷基)-雜芳基，其中1-4個環原子各自獨立地選自由N、N(R^a)、O及S組成之群，其中該雜芳基視情況經1

個至3個獨立選擇的$\mathbf{R}^{c}$取代；

$\mathbf{R}^{a}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；C_{1-4}烷基；C_{3-6}環烷基；-C(=O)(C_{1-6}烷基)；-C(=O)O(C_{1-6}烷基)；及-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；

$\mathbf{R}^{b}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：$\mathbf{R}^{31}$；C_{1-4}鹵烷基；-OH；側氧基；-F；-N(R^{a})(R'')；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-C(=O)(C_{1-4}烷 基)；-C(=O)O(C_{1-6}烷 基)；-C(=O)OH、-C(=O)N(R''')(R'''')、-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；及氰基；

$\mathbf{R}^{c}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：視情況經1個至2個獨立選擇的$\mathbf{R}^{e}$取代的C_{1-6}烷基；C_{3-6}環烷基；C_{1-4}鹵烷基；-OH；-鹵基；-NO_2；N_3；-N(R^{a})(R'')；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}硫代烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-OC(=O)(C_{1-6}烷 基)；-C(=O)(C_{1-6}烷 基)；-C(=O)O(C_{1-6}烷 基)；-C(=O)OH、-C(=O)N(R''')(R'''')、-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；及氰基；

$\mathbf{R}^{d}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：視情況經1個至2個獨立選擇的$\mathbf{R}^{e}$取代的C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；-OH；-F；Cl；-N(R^{a})(R'')；側氧基；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-OC(=O)(C_{1-6}烷基)；-C(=O)(C_{1-6}烷基)；-C(=O)O(C_{1-6}烷基)；-C(=O)OH、-C(=O)N(R''')(R'''')、-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；及氰基；

$\mathbf{R}^{e}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：-OH；-N(R^{a})(R'')；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；-OC(=O)(C_{1-6}烷基)；-C(=O)O(C_{1-6}烷基)；-C(=O)OH、-C(=O)N(R''')(R'''')、-S(O)$_{1-2}$(C_{1-6}烷基)；及氰基；

$\mathbf{R}''$、$\mathbf{R}'''$及$\mathbf{R}''''$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H及C_{1-6}烷基；且

$\mathbf{-N(R^{4})W}$為具有式(XIV)的肽：

GTF(**Xaa4**)SD(**Xaa7**)S(**Xaa9**)(**Xaa10**)(**Xaa11**)(**Xaa12**)(**Xaa13**)QA(**Xaa16**)(**Xaa17**)(**Xaa18**)F-(**Xaa20**)(**Xaa21**)WL(**Xaa24**)(**Xaa25**)GGPSSGAPPPS-R^5 (**SEQ ID NO: 2**)；

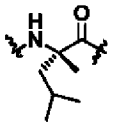
其中：

Xaa4為T或I；

Xaa7為Y、V或L；

Xaa9為I或S；

Xaa10為Y、Q或A；

Xaa11為L、M或L*，其中L*為  ；

Xaa12為D或E；

Xaa13為K、G或E；

Xaa16為A或V；

Xaa17為(Aib)或K；

Xaa18為E或L；

Xaa20為V或I；

Xaa21為N、A或E；

Xaa24為L或V；且

Xaa25為A或K，

其中$\mathbf{R^5}$為視情況經1個至2個修飾基團取代的C端胺基酸、胺基酸酯或胺基酸醯胺。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中**Xaa17**為Aib。

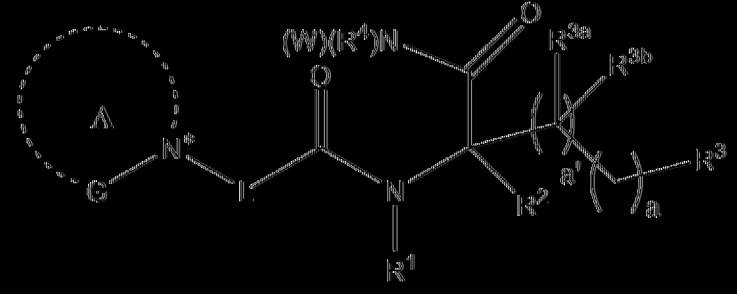
【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中N(R⁴)W具有式(XIV-B)：

GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPS-R⁵(SEQ ID NO: 4)。

【請求項4】

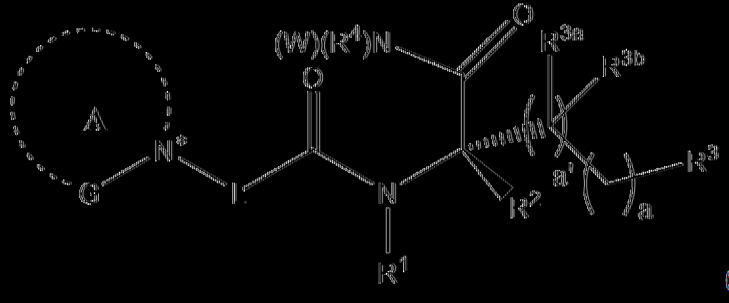
如請求項1或3之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中該化合物具有式(IA)，或其醫藥學上可接受的鹽：



(IA)。

【請求項5】

如請求項1或3之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中該化合物具有式(IIA)：



(IIA)，其中

R^1、R^2、R^{3a}及R^{3b}為H，

a'及a各為1，且

R^3為-C(O)OH。

【請求項6】

如請求項1或3之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中G為

C(O)。

[請求項7]

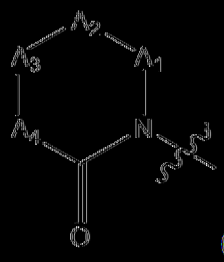
如請求項1或3之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中G為S(O)或SO_2。

[請求項8]

如請求項1或3之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中環A為包括3個至8個環原子的飽和或不飽和單環。

[請求項9]

如請求項1或3之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中環A具有下式(III)：



(III)，

其中：

A_1為一鍵、A^{1A}-A^{1B}、C(O)、CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$；

A^{1A}及A^{1B}各獨立地為C(O)、CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$；

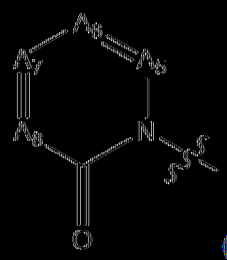
A_2為C(O)、CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$；

A_3為C(O)、CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$；O；SO_2或$N(R^a)$；

A_4為C(O)、CH_2、CHR^b或$C(R^b)_2$；O；或$N(R^a)$；條件為A_3及A_4不可均為O；或$N(R^a)$或其組合。

[請求項10]

如請求項1或3之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中環A具有式(IV)：



(IV)，

其中：

A_6及A_7各獨立地選自CH及CR^b；且

A_5及A_8各獨立地為N、CH或CR^b。

[請求項11]

如請求項1或3之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中環A為包括6個至14個環原子的飽和或不飽和雙環或三環。

[請求項12]

如請求項1或3之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中L具有式：$-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-X^2-(CH_2)_p-$。

[請求項13]

如請求項1或3之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中：

m為2-6；

n + p ≥ 2；以及

X^2為：-O-；-S-；$-S(O)_r-$或CH_2。

[請求項14]

如請求項1或3之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中：

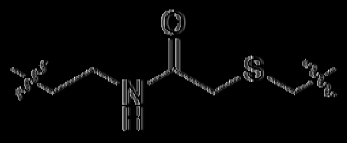
m為1；

n + p < 2；以及

X^2為：-O-；-S-；$-S(O)_r-$或$C(Q^1)(Q^2)$。

[請求項15]

如請求項1或3之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中L具有以下結構：



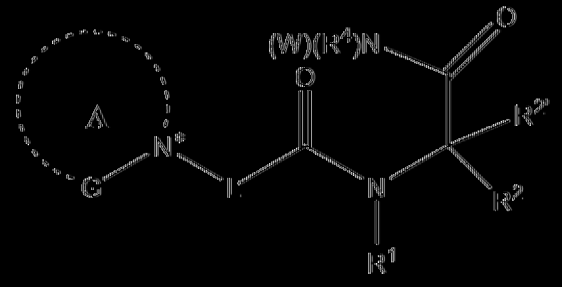
。

〔請求項16〕

如請求項1或3之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中L具有式：-C(O)-$(CH_2)_m$-X^3-$(CH_2)_p$-。

〔請求項17〕

一種具有式(IAA)的化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，



(IAA)，

其中：

環A為：

包括3個至8個環原子(包括G及標記N*的氮原子)的飽和或不飽和單環，其中：

G為C(O)；且

連接G及N*的點圓線為包括1個至6個環原子的二價基團；其中：

(a)該二價基團的環原子中的0個至2個為環雜原子，其各自獨立地選自由以下組成之群：N及O；且

(b)該二價基團的環原子中的1個至6個為環碳原子，其各自獨立地選自由以下組成之群：C、CH、CH_2、CR^b、$C(R^b)_2$及CHR^b；

其中：

該二價基團的1個至6個環碳原子各獨立地選自由以下組成之群：CH、CH_2、CR^b、$C(R^b)_2$及CHR^b；且

L為：

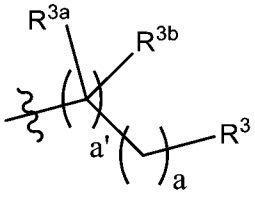
(**i**) $-(CH_2)_m-\mathbf{X^1}-(CH_2)_n-\mathbf{X^2}-(CH_2)_p-$，其中**m**為1-6；**n**為0-2；且**p**為0-8；或

(**ii**) $-(CH_2)_m-\mathbf{X^1}-(CH_2)_p-$，其中**m**為1-6；且**p**為0-8；

$\mathbf{X^1}$為-N(R')C(O)-或-C(O)N(R')-；其中**R'**在每次出現時為H；

$\mathbf{X^2}$為-S-；

$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^2}$及$\mathbf{R^4}$各為H；

$\mathbf{R^{2'}}$為 

，其中：

$\mathbf{R^3}$為-C(O)OH；

a為0-5；

a'為0或1；且

$\mathbf{R^{3a}}$及$\mathbf{R^{3b}}$各為H；

$\mathbf{R^b}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：C_{1-6}烷基；C_{1-4}鹵烷基；-OH；側氧基；-F；$-N(R^a)(R'')$；C_{1-4}烷氧基；C_{1-4}鹵烷氧基；$-C(=O)(C_{1-4}$烷基)；$-C(=O)O(C_{1-6}$烷基)；-C(=O)OH、$-C(=O)N(R''')(R'''')$、$-S(O)_{1-2}(C_{1-6}$烷基)；及氰基；

$\mathbf{R^a}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H；C_{1-4}烷基；C_{3-6}環烷基；$-C(=O)(C_{1-6}$烷基)；$-C(=O)O(C_{1-6}$烷基)；及$-S(O)_{1-2}(C_{1-6}$烷基)；

$\mathbf{R''}$、$\mathbf{R'''}$及$\mathbf{R''''}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H及C_{1-6}烷

基；且

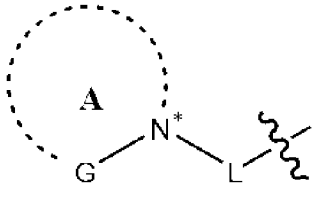
-N(R^4)W為具有下式的肽：

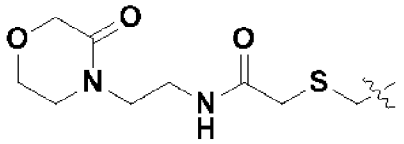
GTFTSDYSIYLDKQAA(Aib)EFVNWLLAGGPSSGAPPPS-R^5；

其中**R^5**為視情況經1個至2個修飾基團取代的C端胺基酸或胺基酸醯胺，該修飾基團選自醯基及PEG基團。

【請求項18】

如請求項17之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中

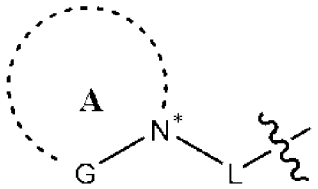


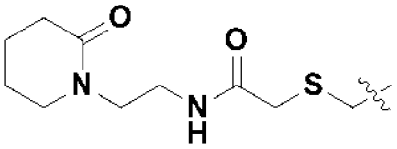
係藉由結構


表示。

【請求項19】

如請求項17之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中

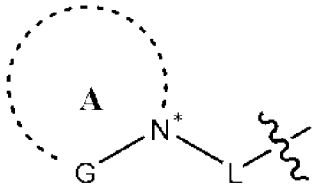


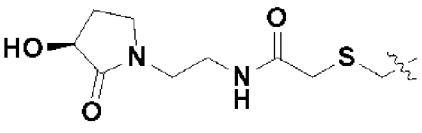
係藉由結構


表示。

【請求項20】

如請求項17之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中

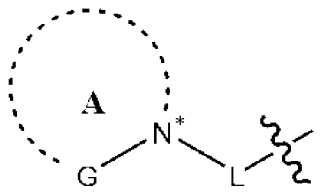


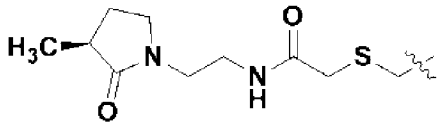
係藉由結構


表示。

【請求項21】

如請求項17之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中

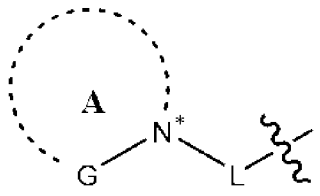


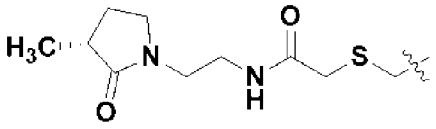
係藉由結構


表示。

【請求項22】

如請求項17之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中

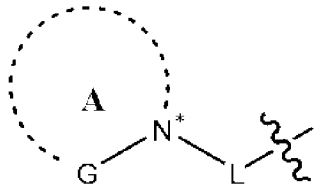


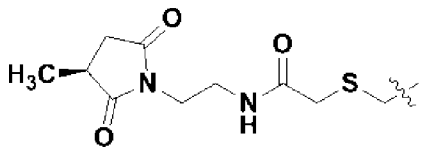
係藉由結構


表示。

【請求項23】

如請求項17之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中

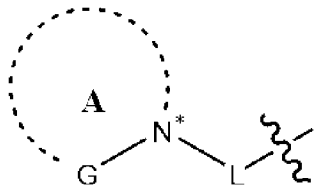


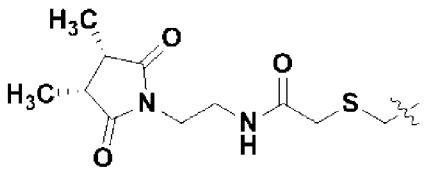
係藉由結構


表示。

【請求項24】

如請求項17之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中

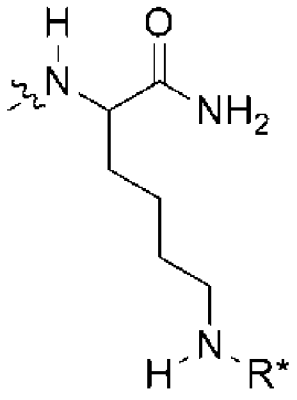


係藉由結構


表示。

【請求項25】

如請求項1、3及17至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中$\mathbf{R}^5$具有下式：

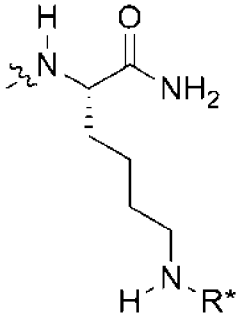


(XI)，

其中R*為H或修飾基團。

【請求項26】

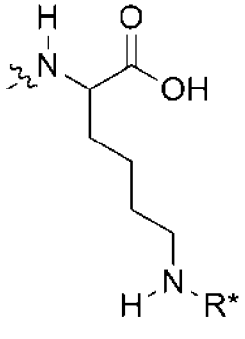
如請求項1、3及17至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中$\mathbf{R}^5$具有下式：



，其中 R*為 H 或修飾基團。

【請求項27】

如請求項1、3及17至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中$\mathbf{R}^5$具有式(XI-OH)：

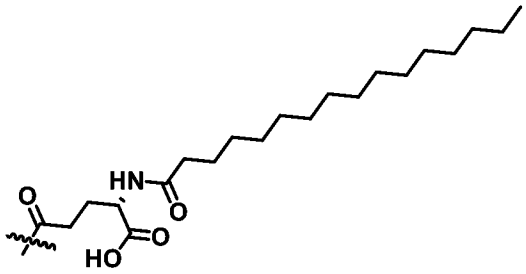


(XI-OH)，

其中R*為H或修飾基團。

【請求項28】

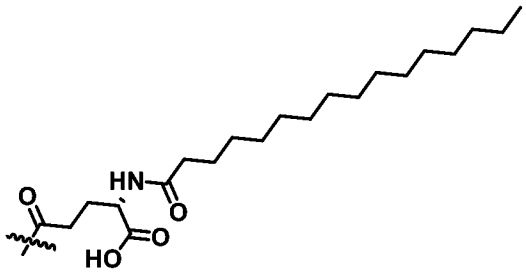
如請求項25之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中R*為



。

【請求項29】

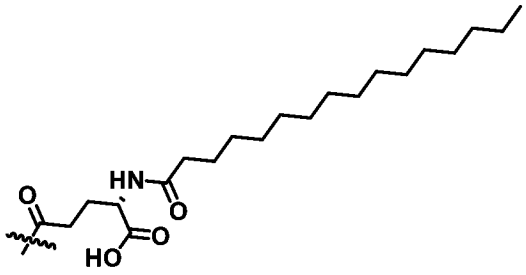
如請求項26之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中R*為



。

【請求項30】

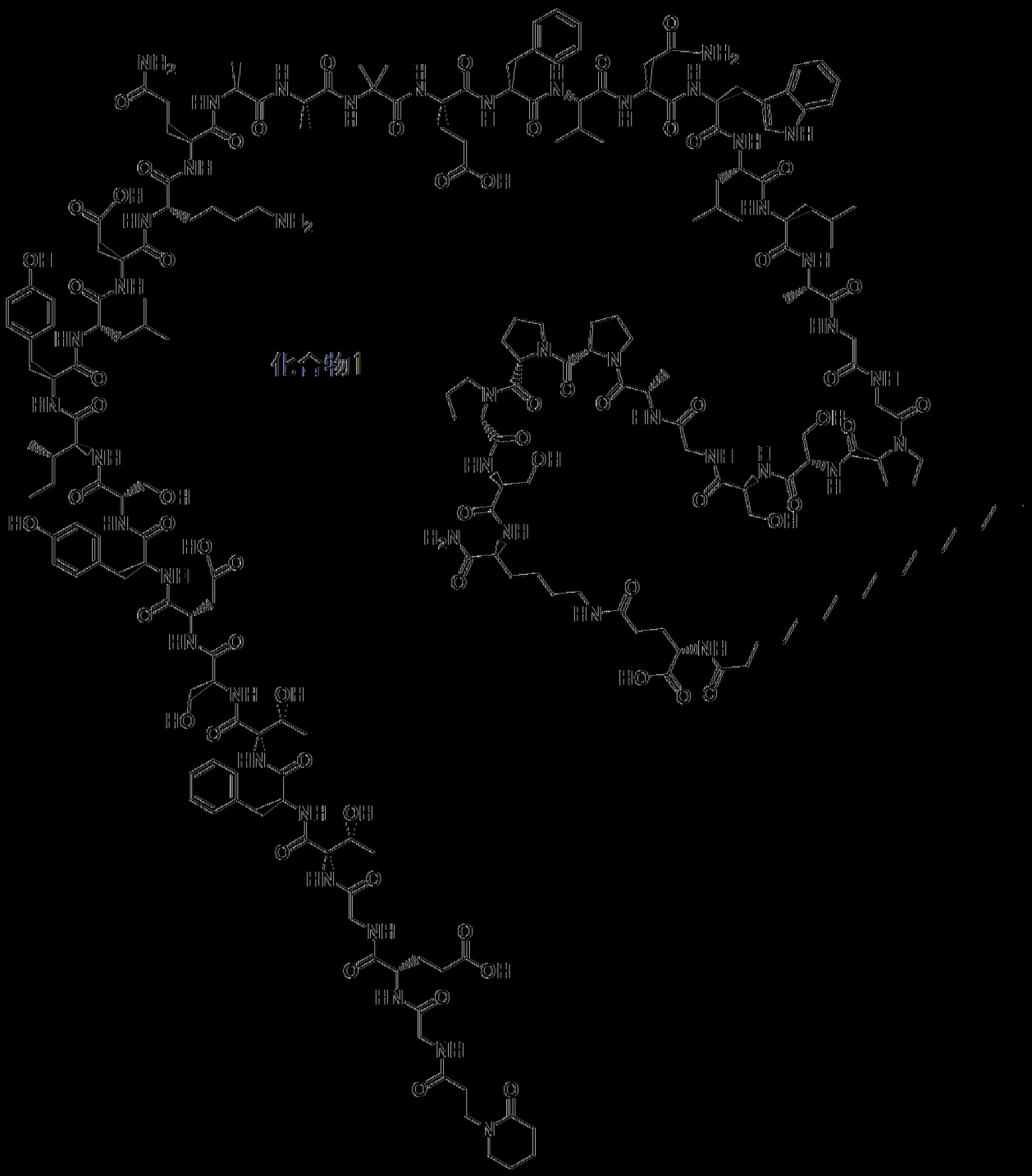
如請求項27之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中R*為



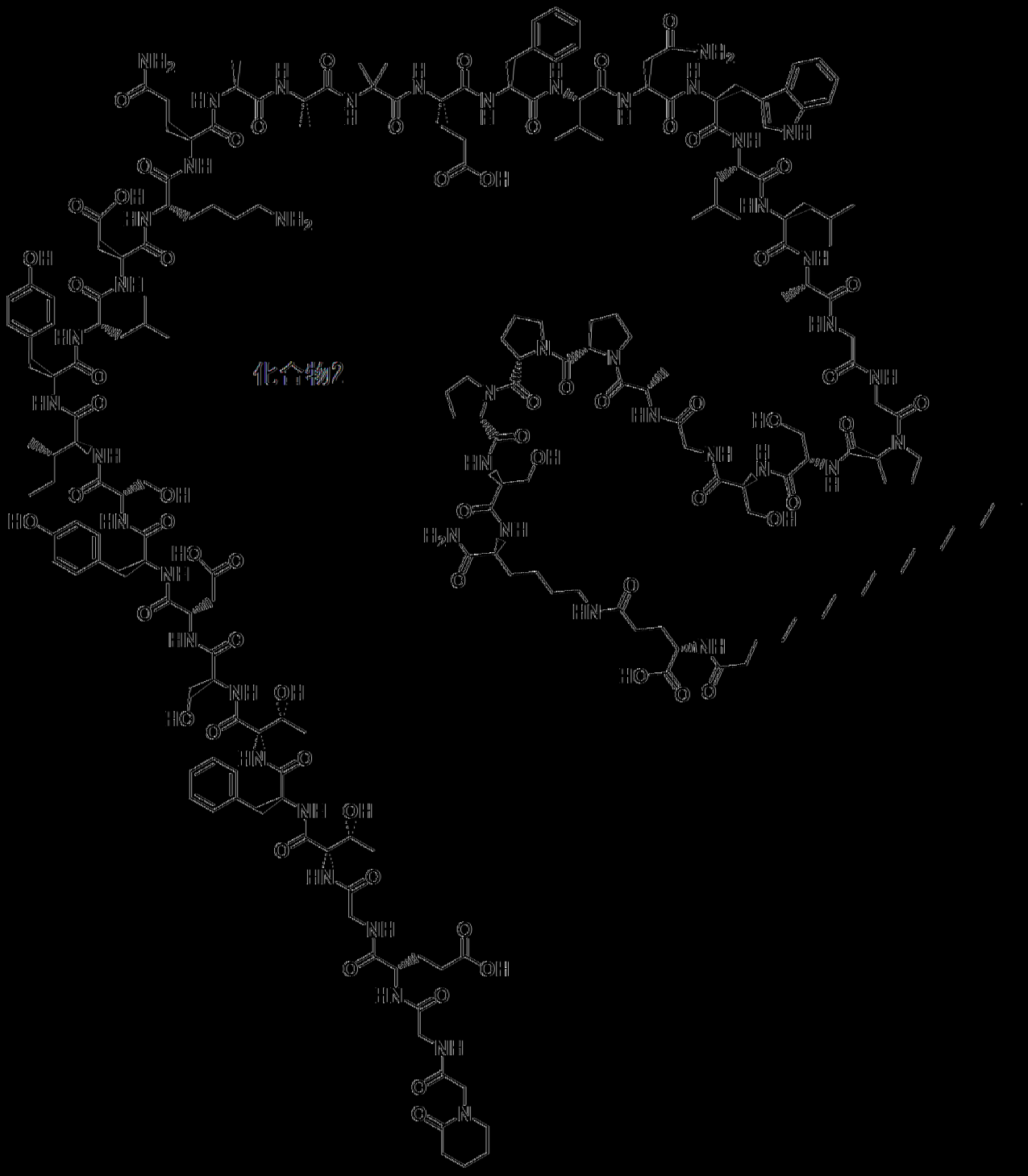
。

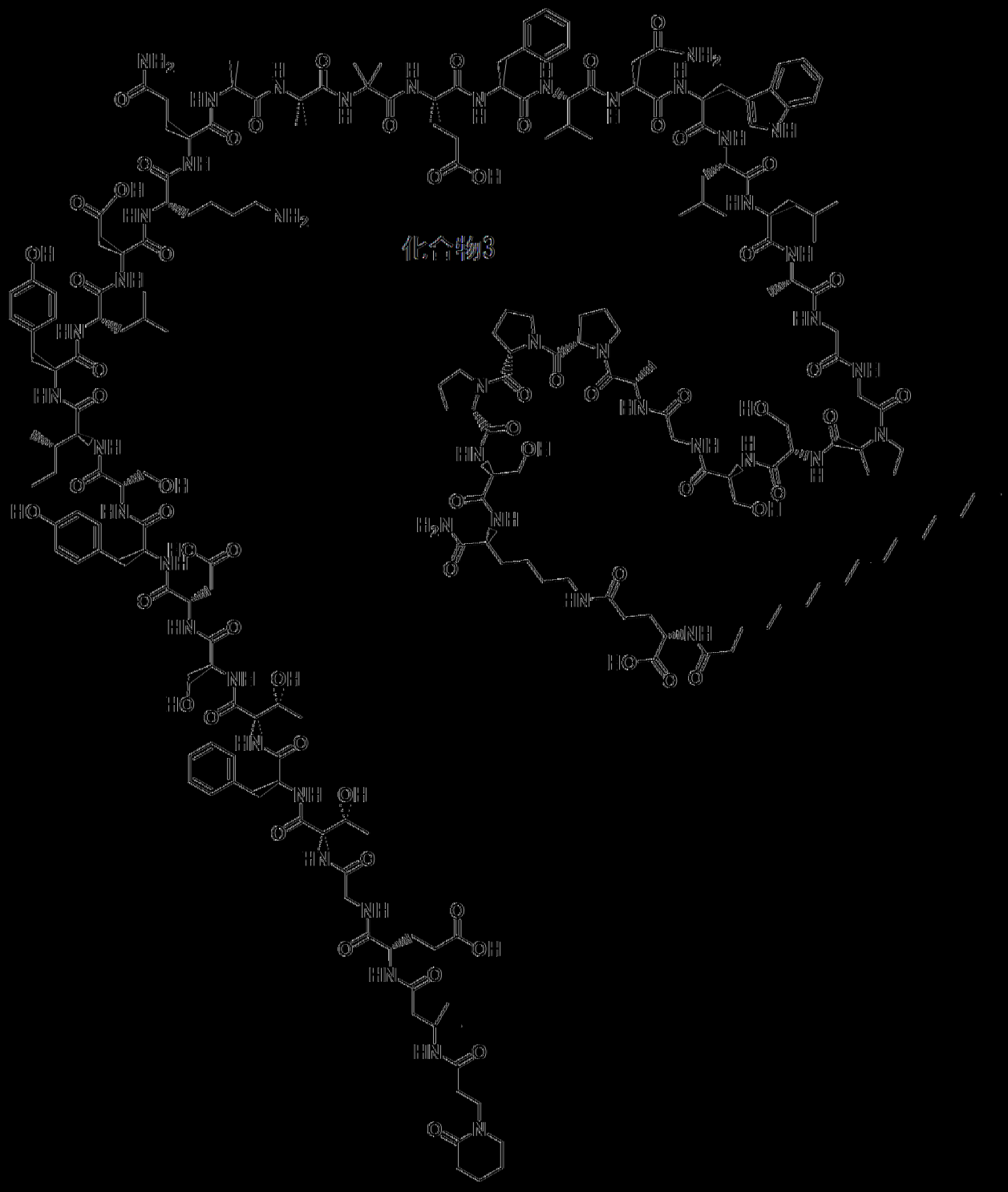
【請求項31】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：

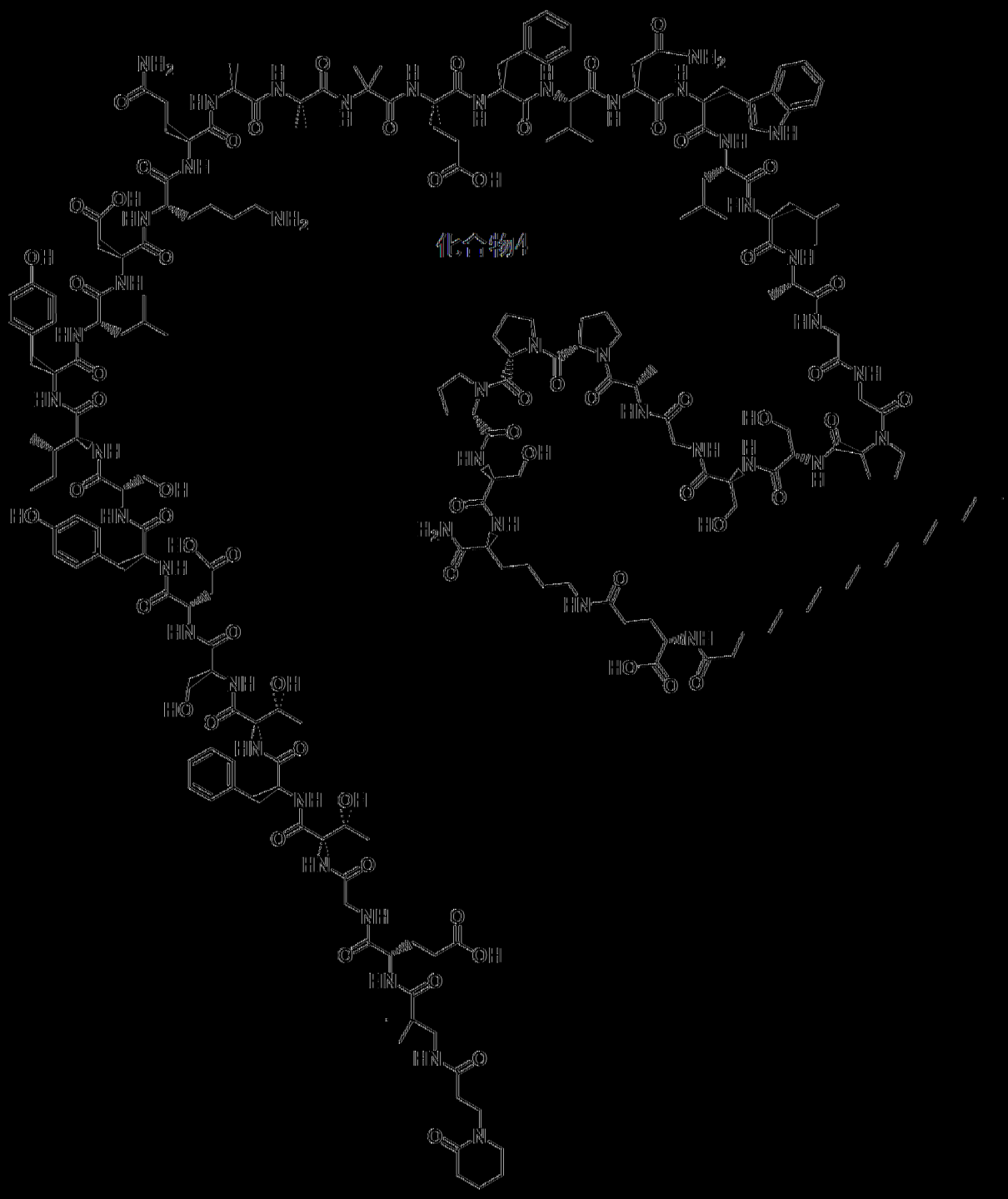


化合物1


化合物2

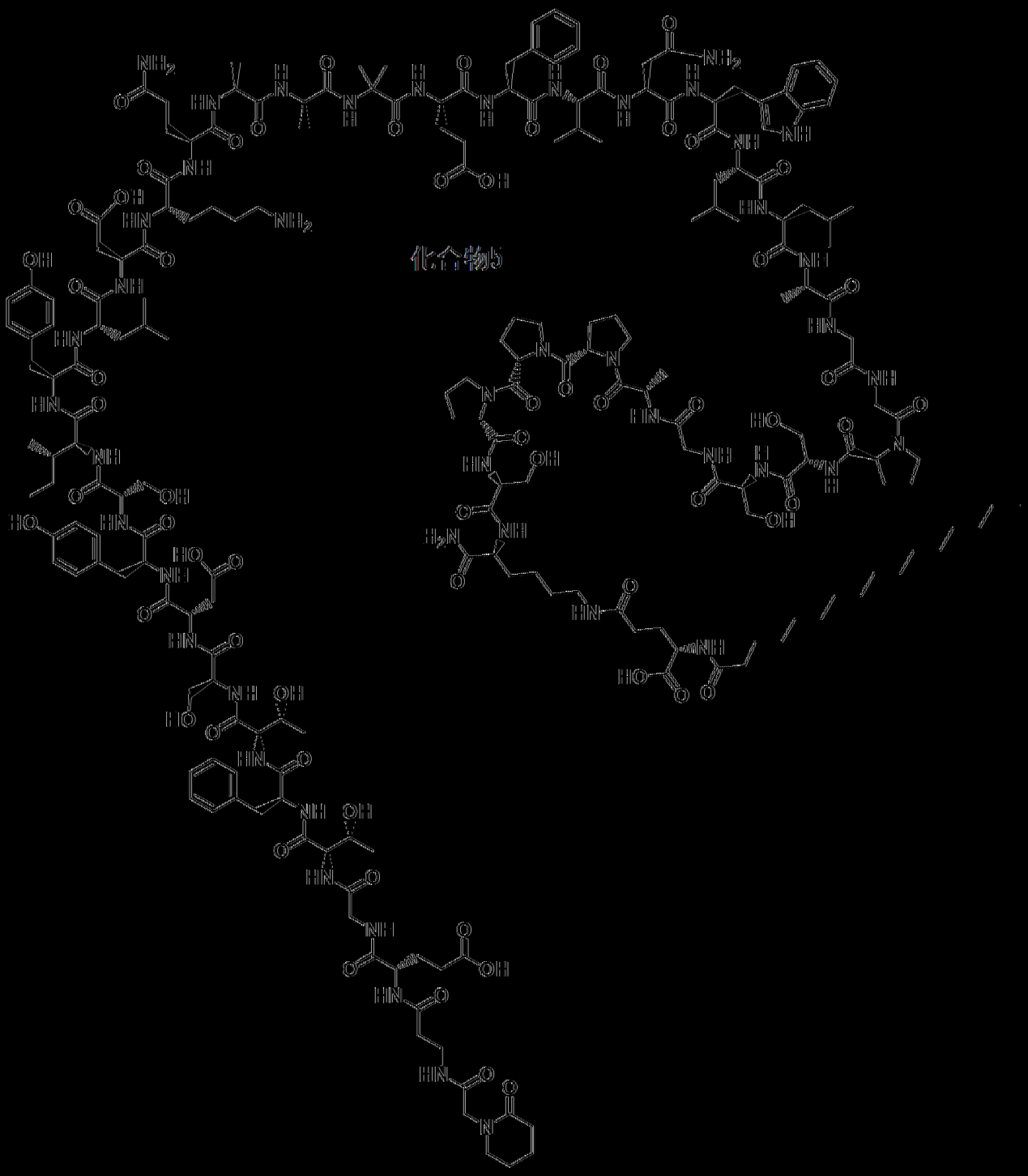


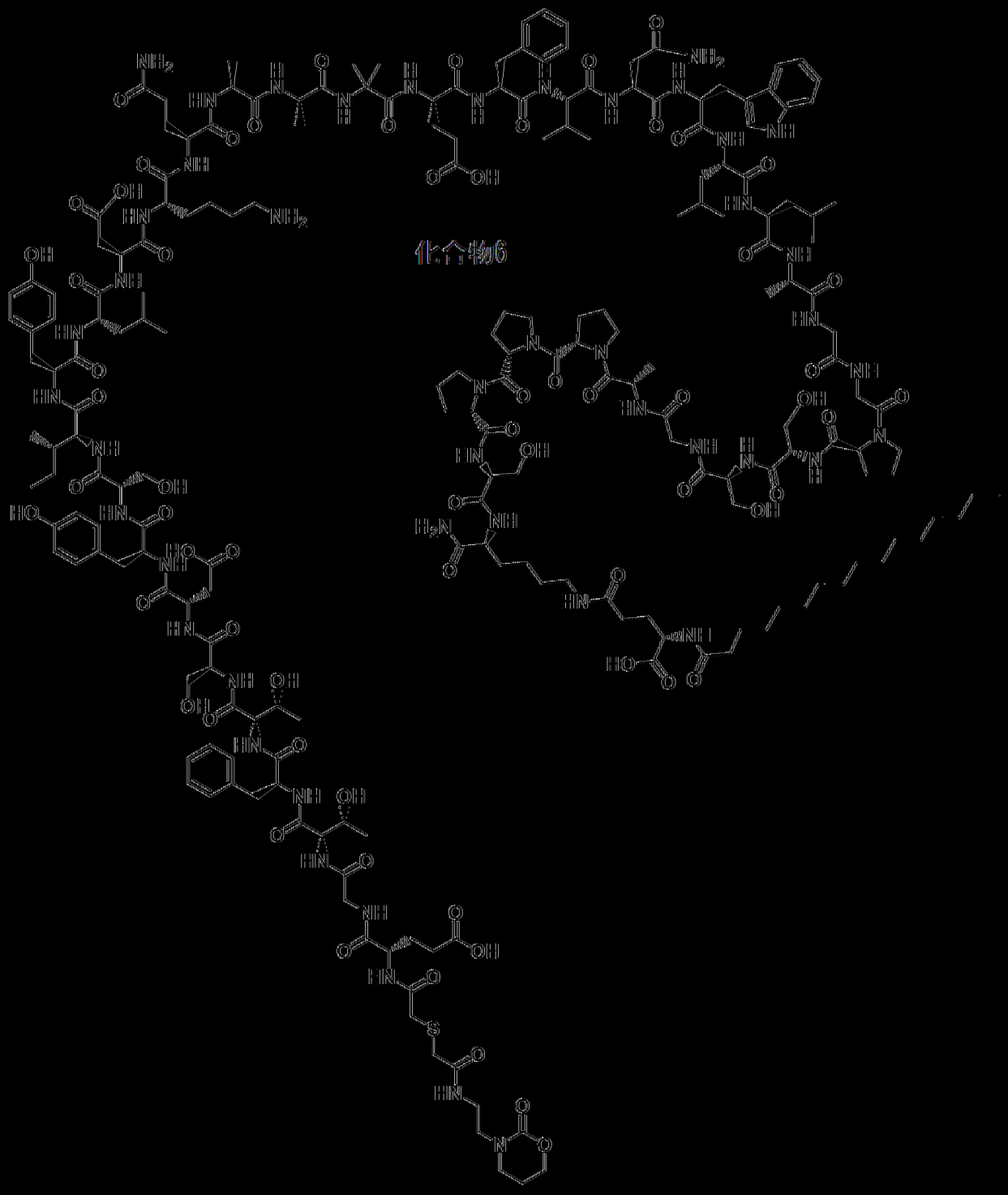
化合物3



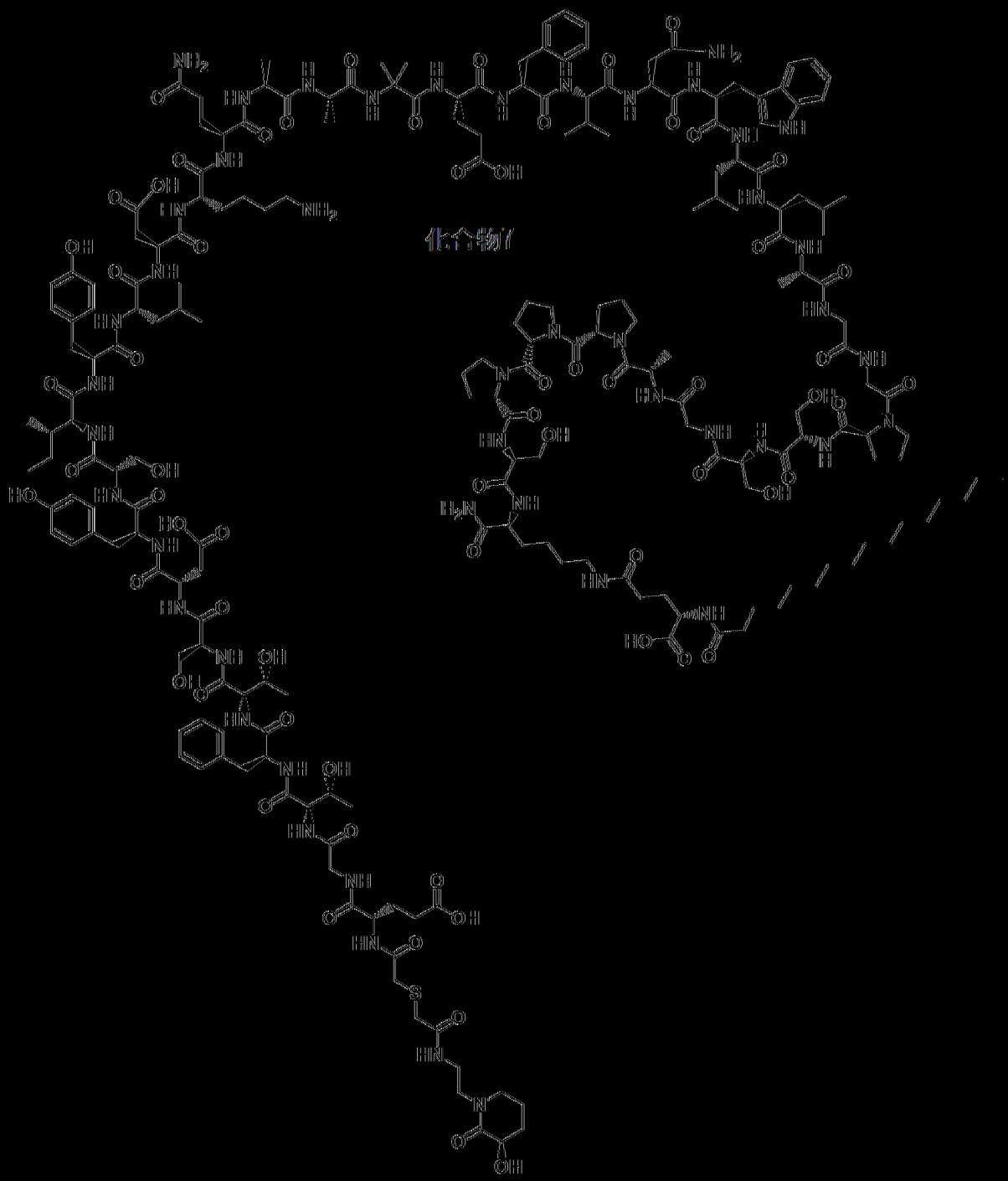
化合物4

化合物5

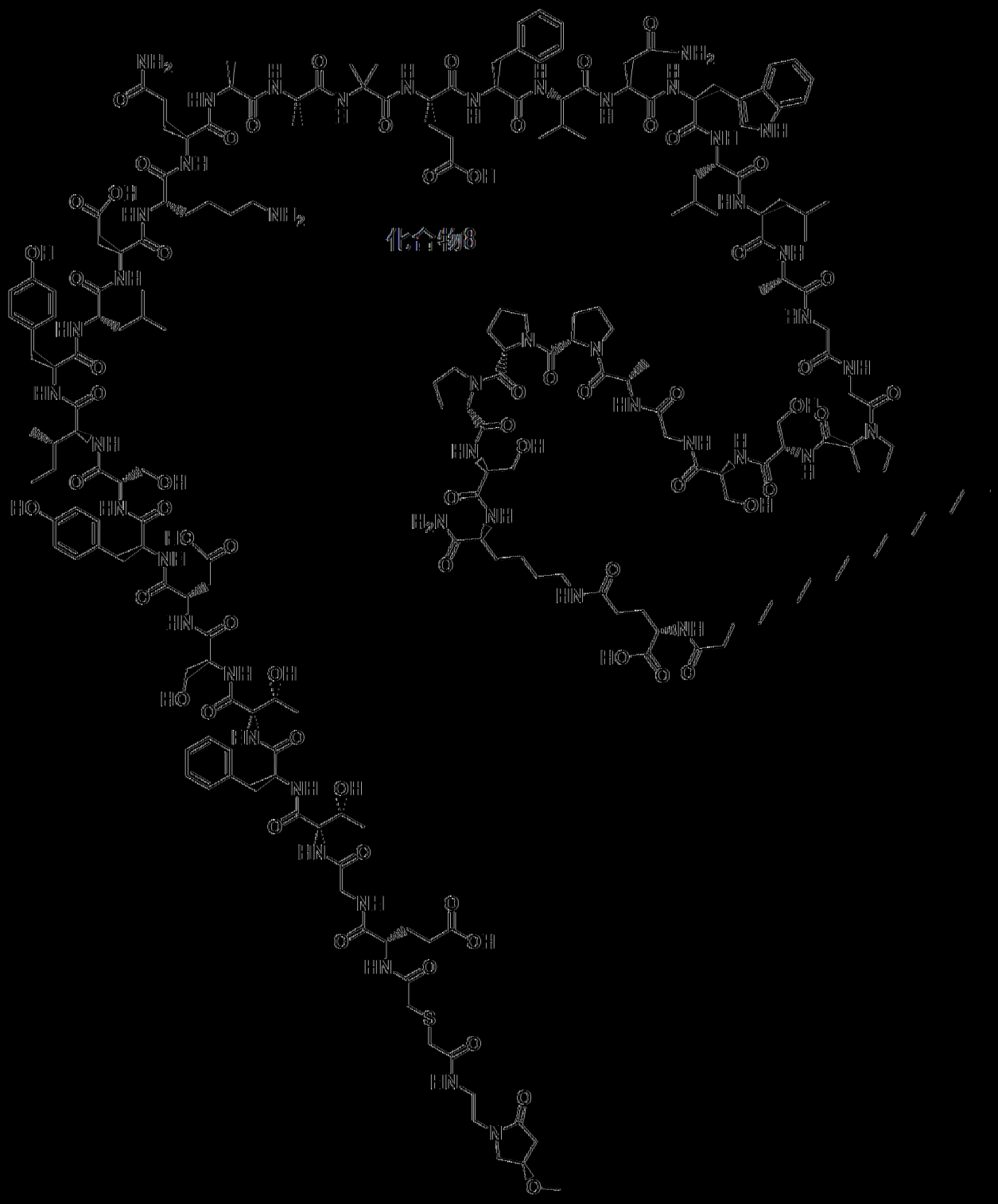




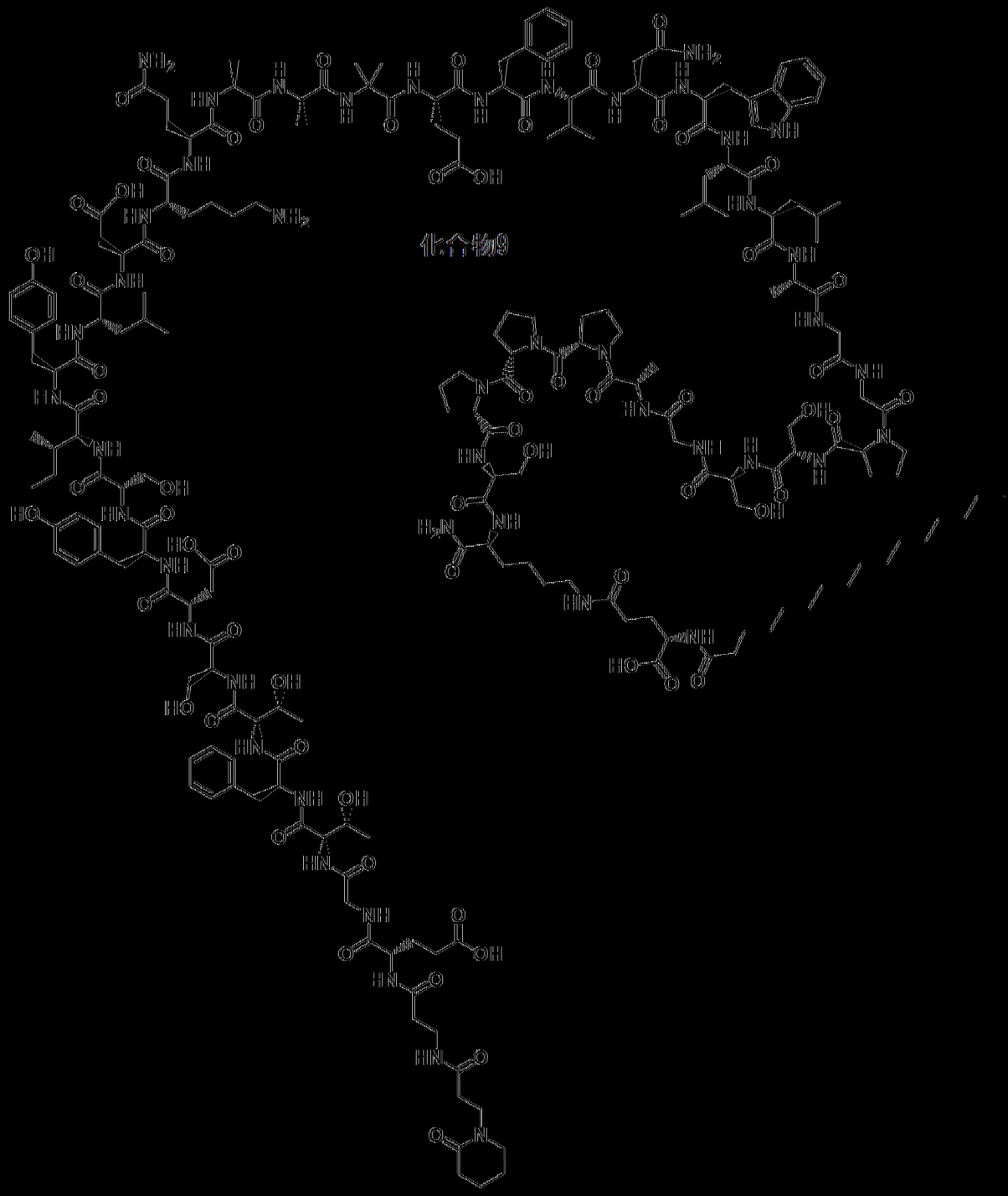
化合物6



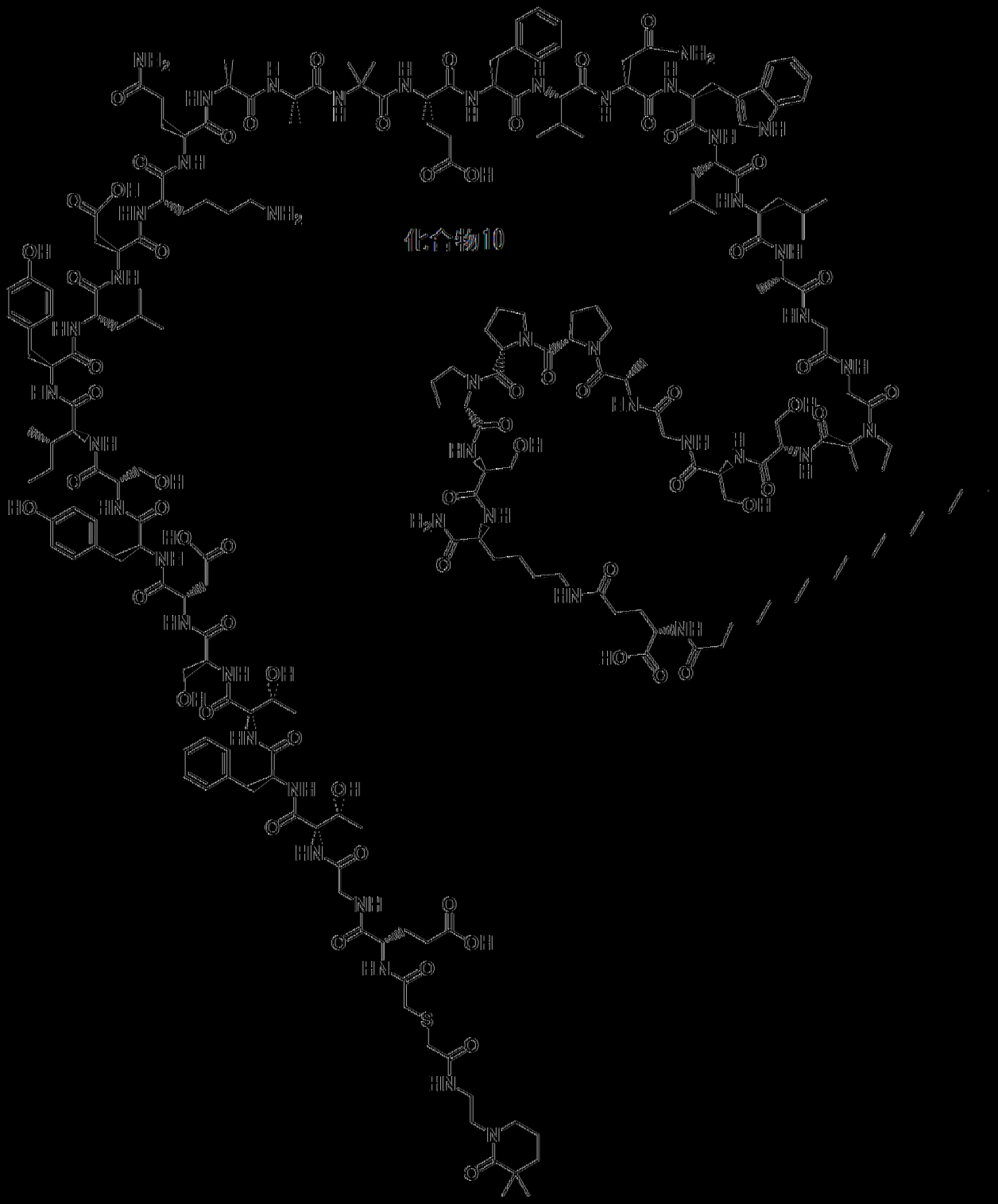
化合物I



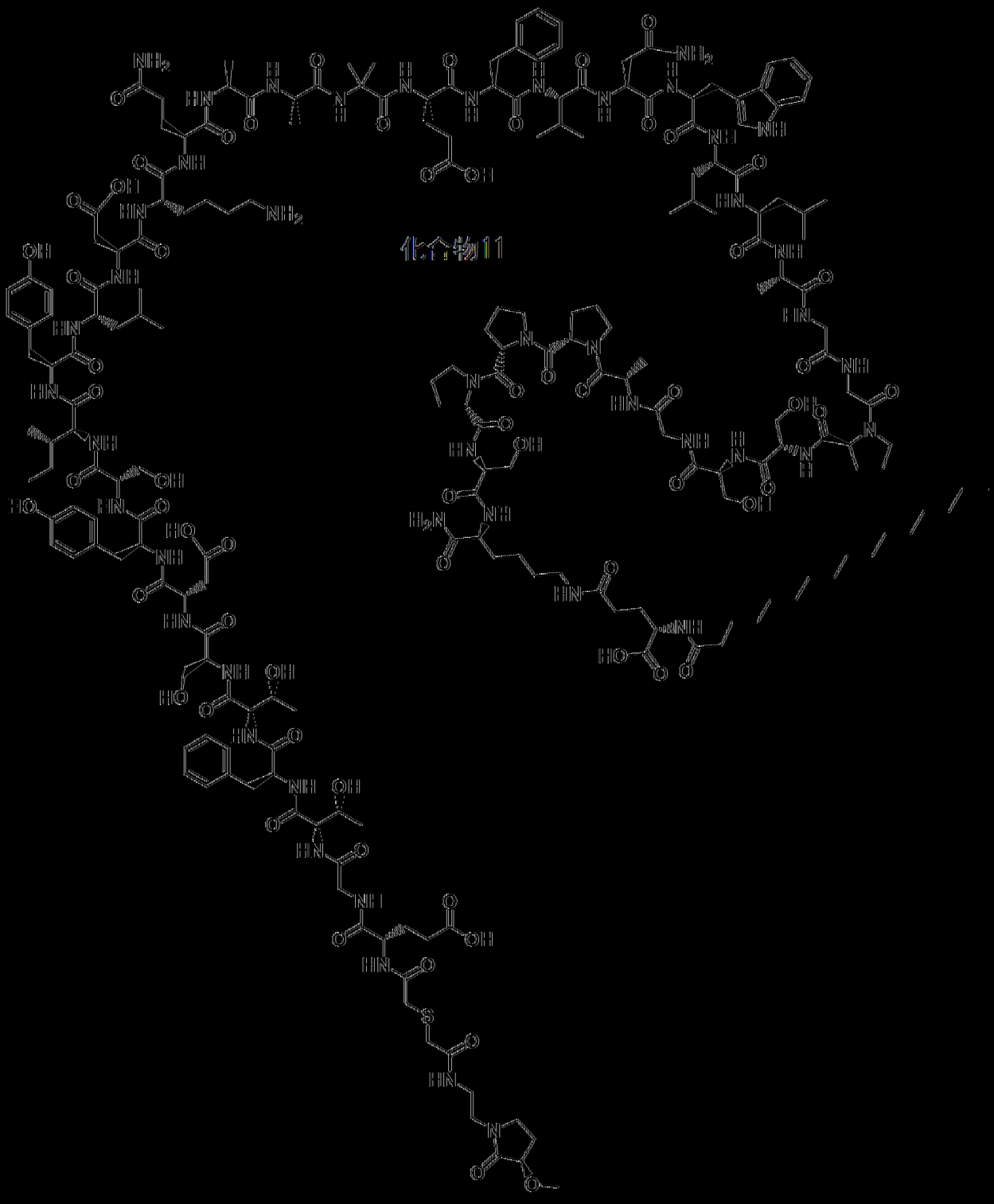
化合物8



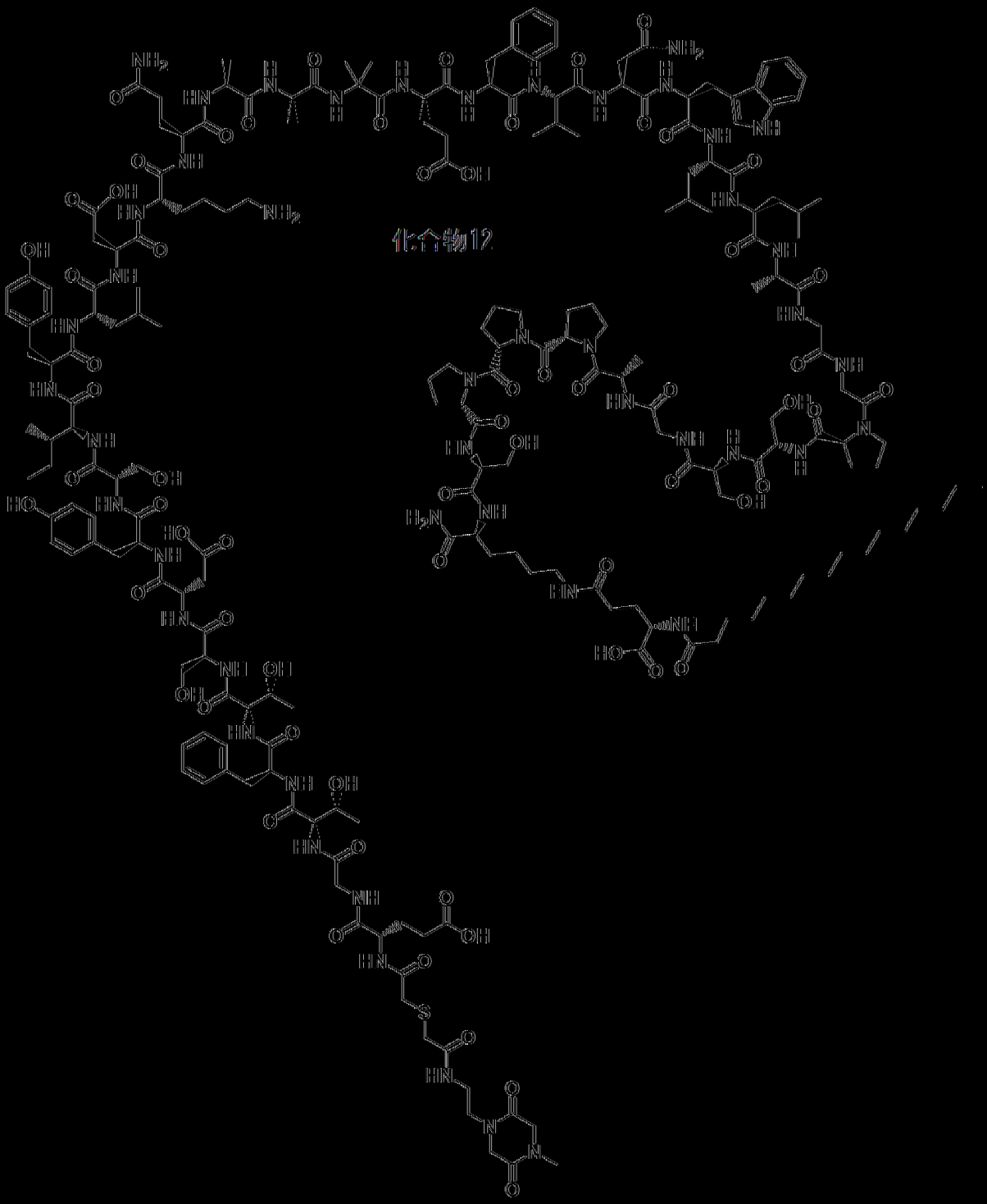
化合物9



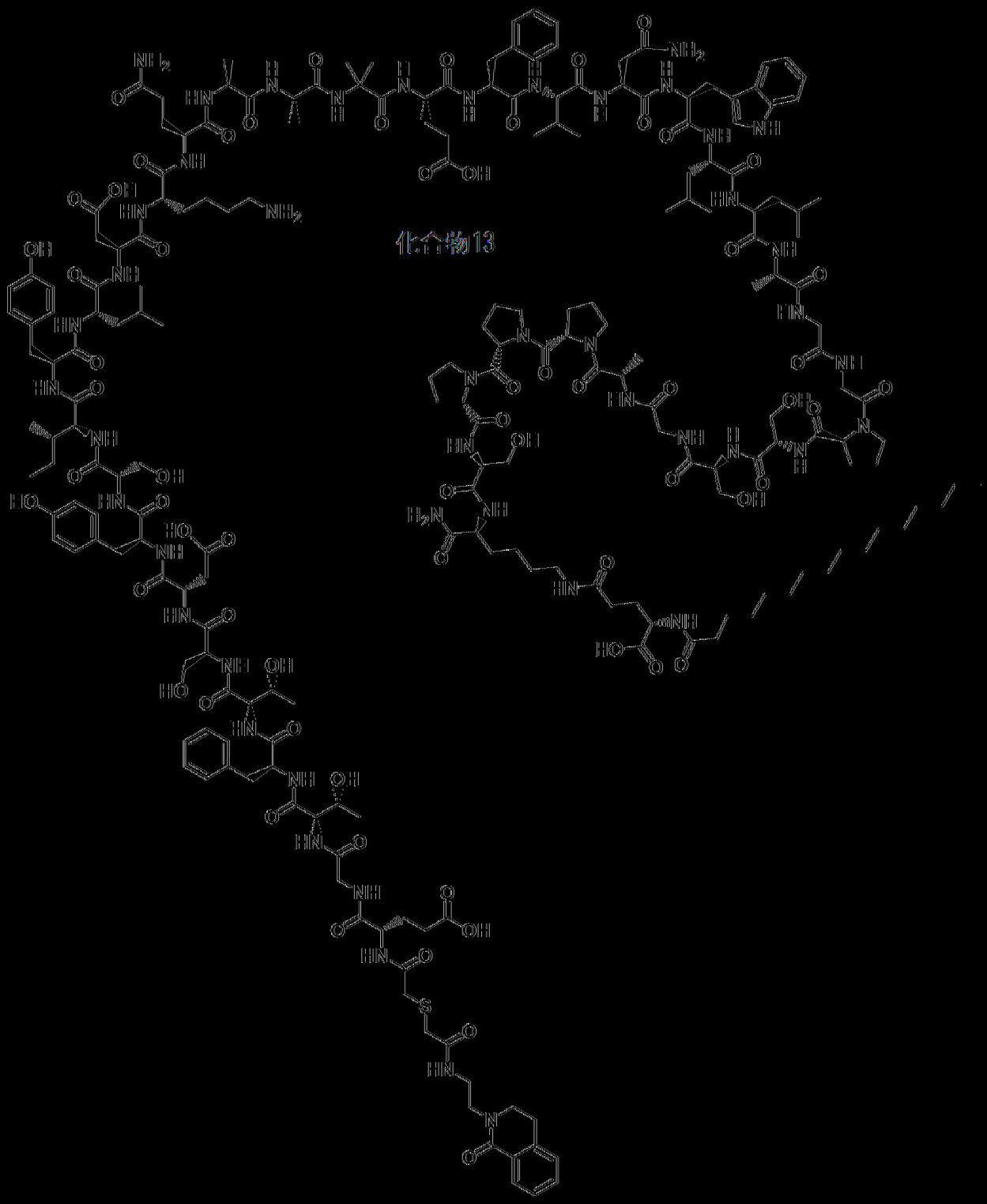
化合物10



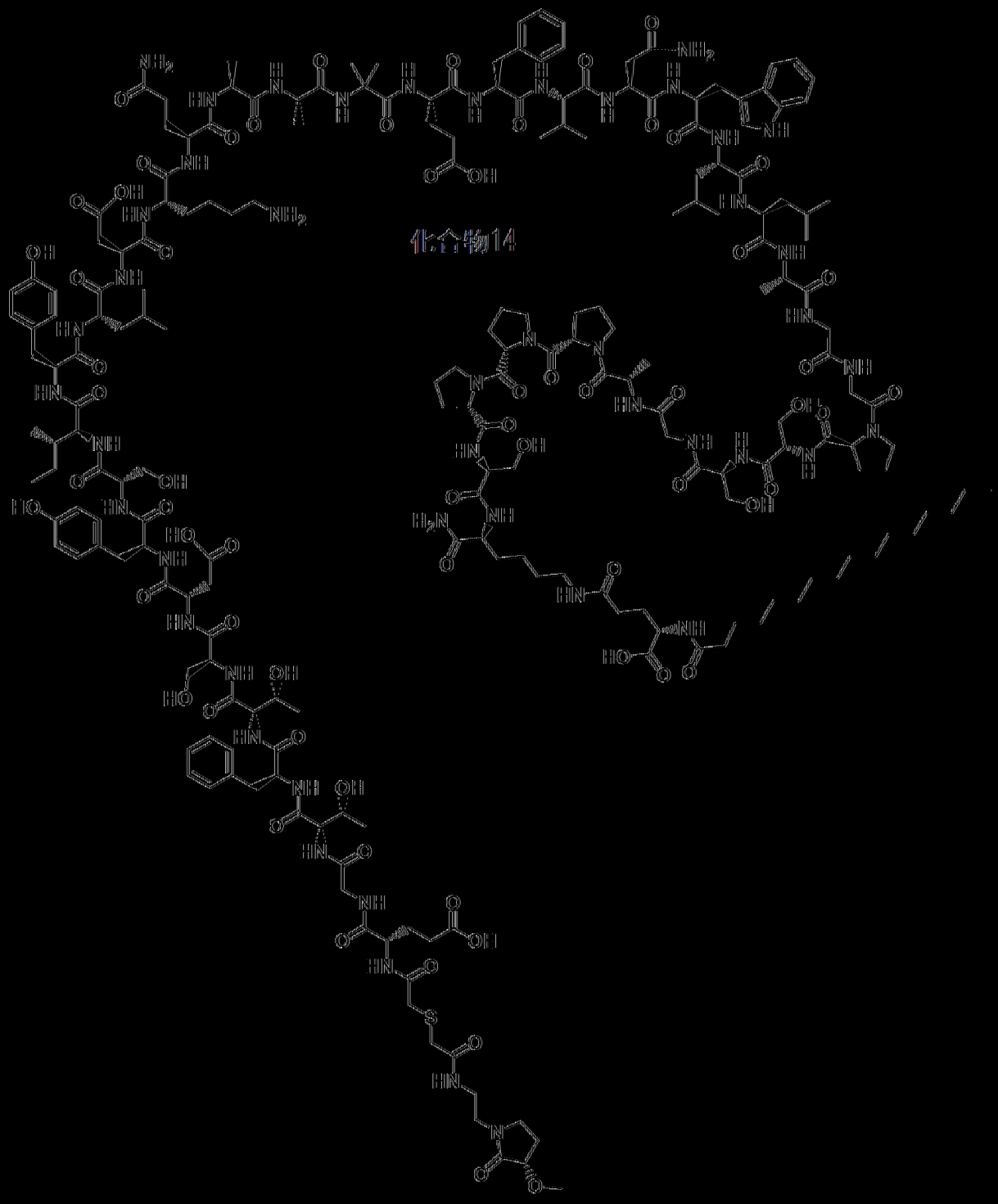
化合物11



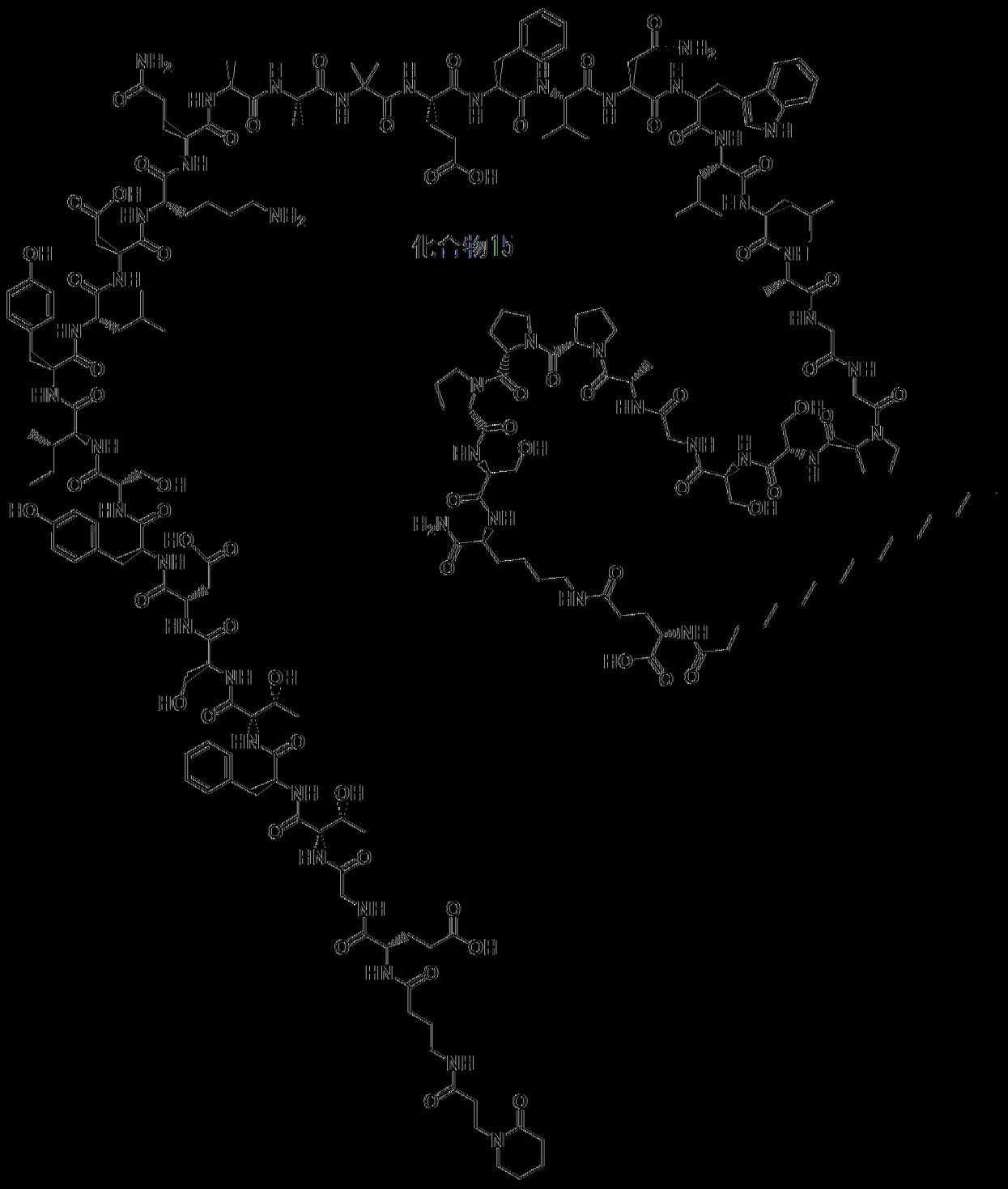
化合物12



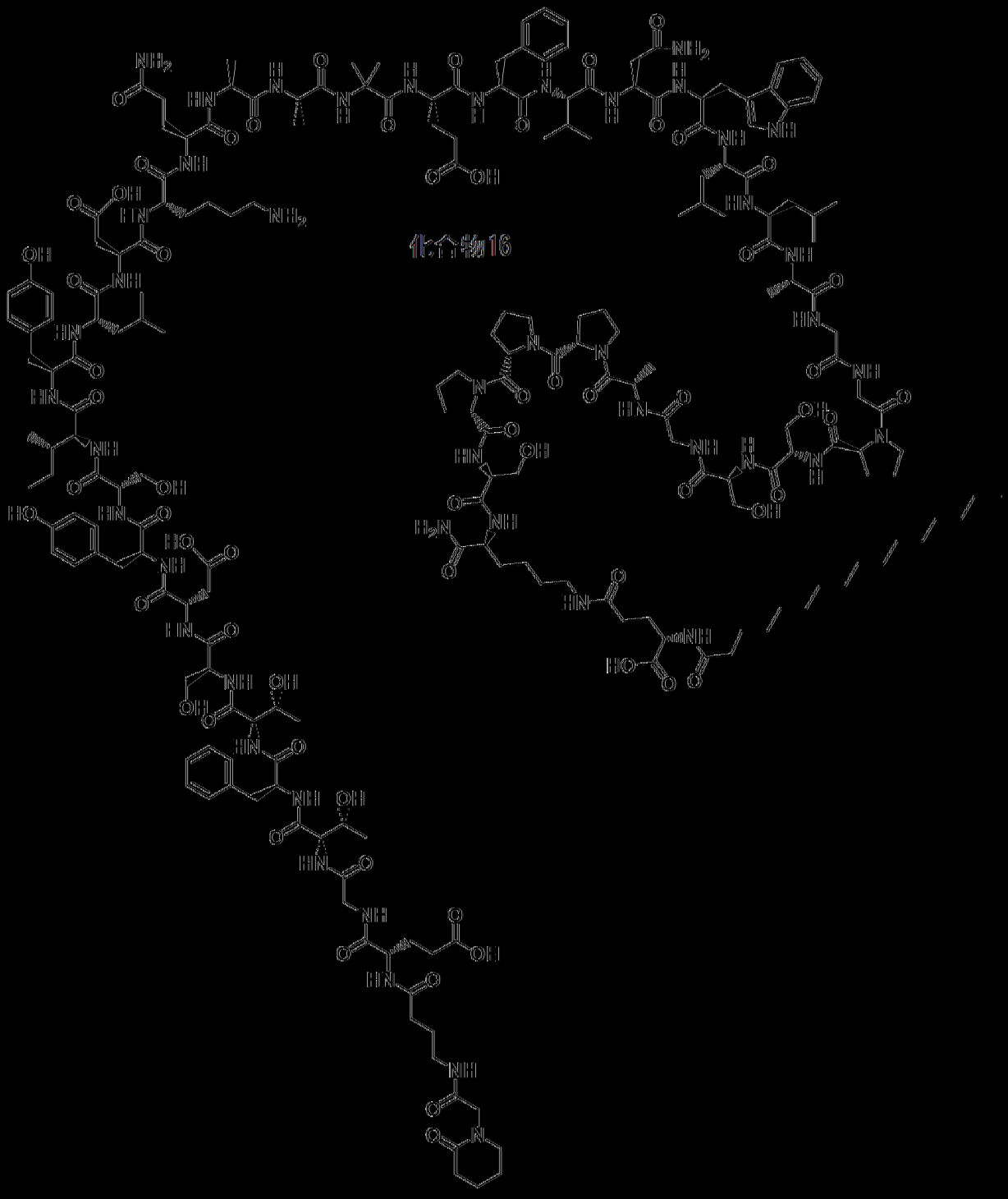
化合物13



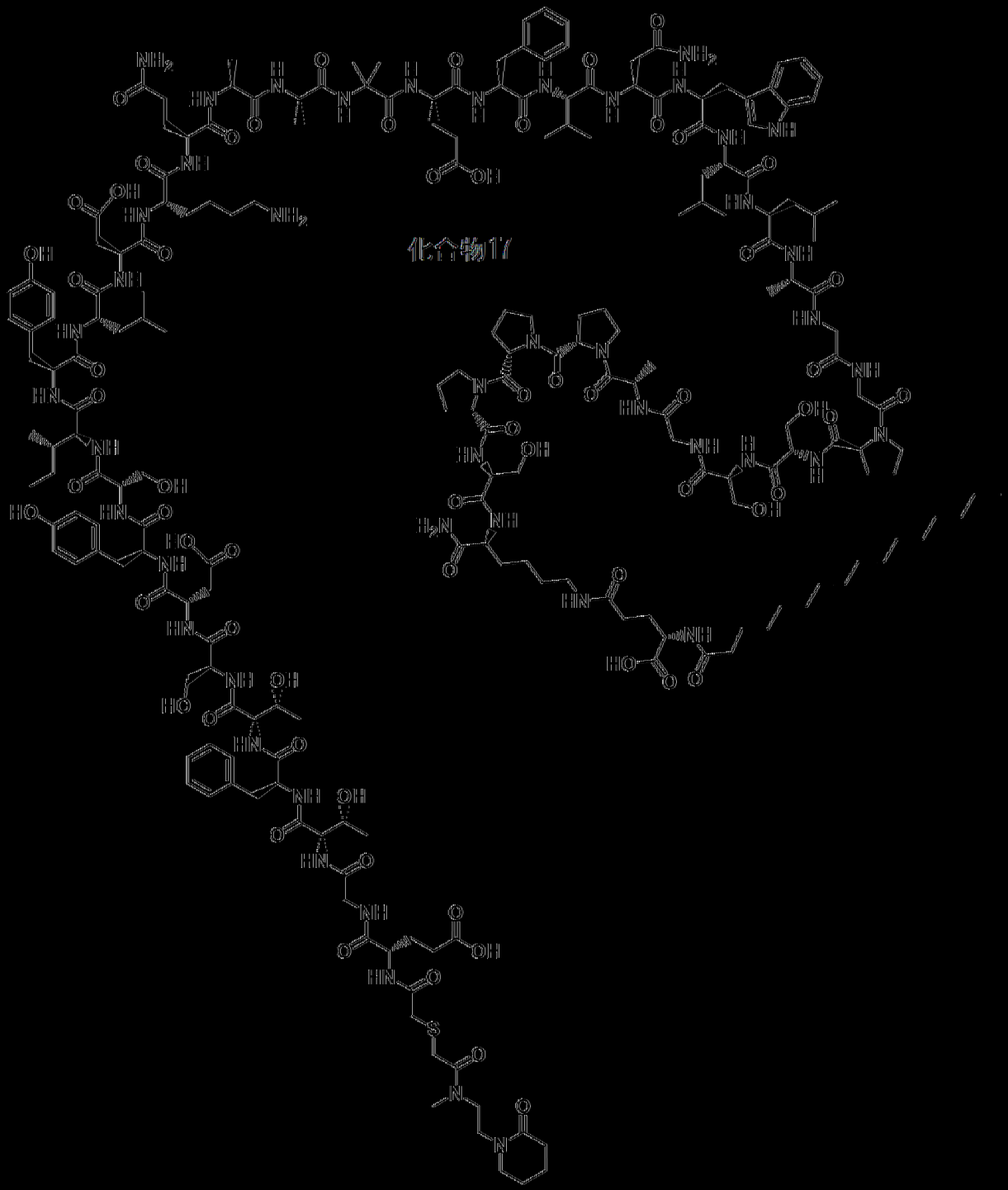
化合物14



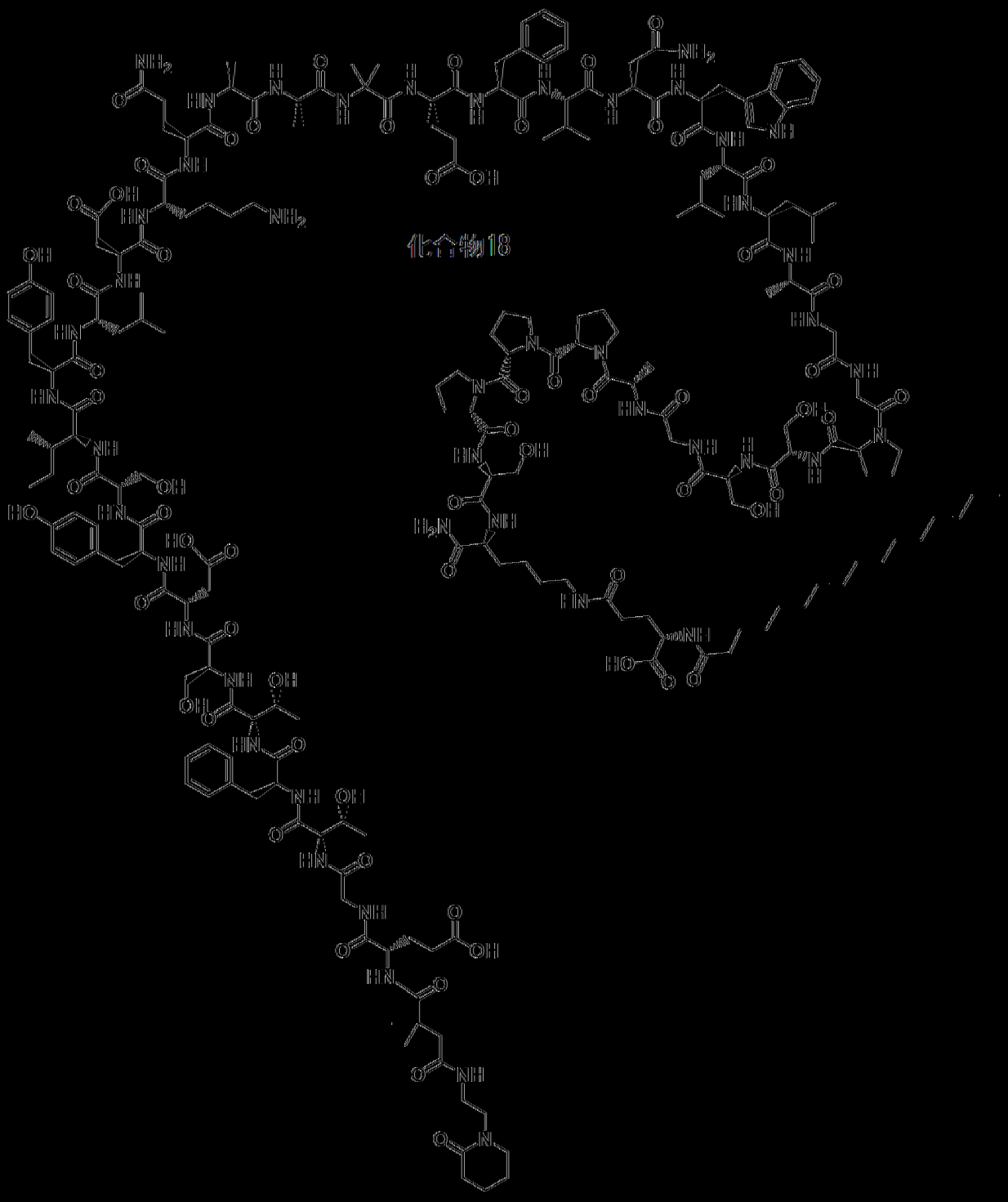
化合物15



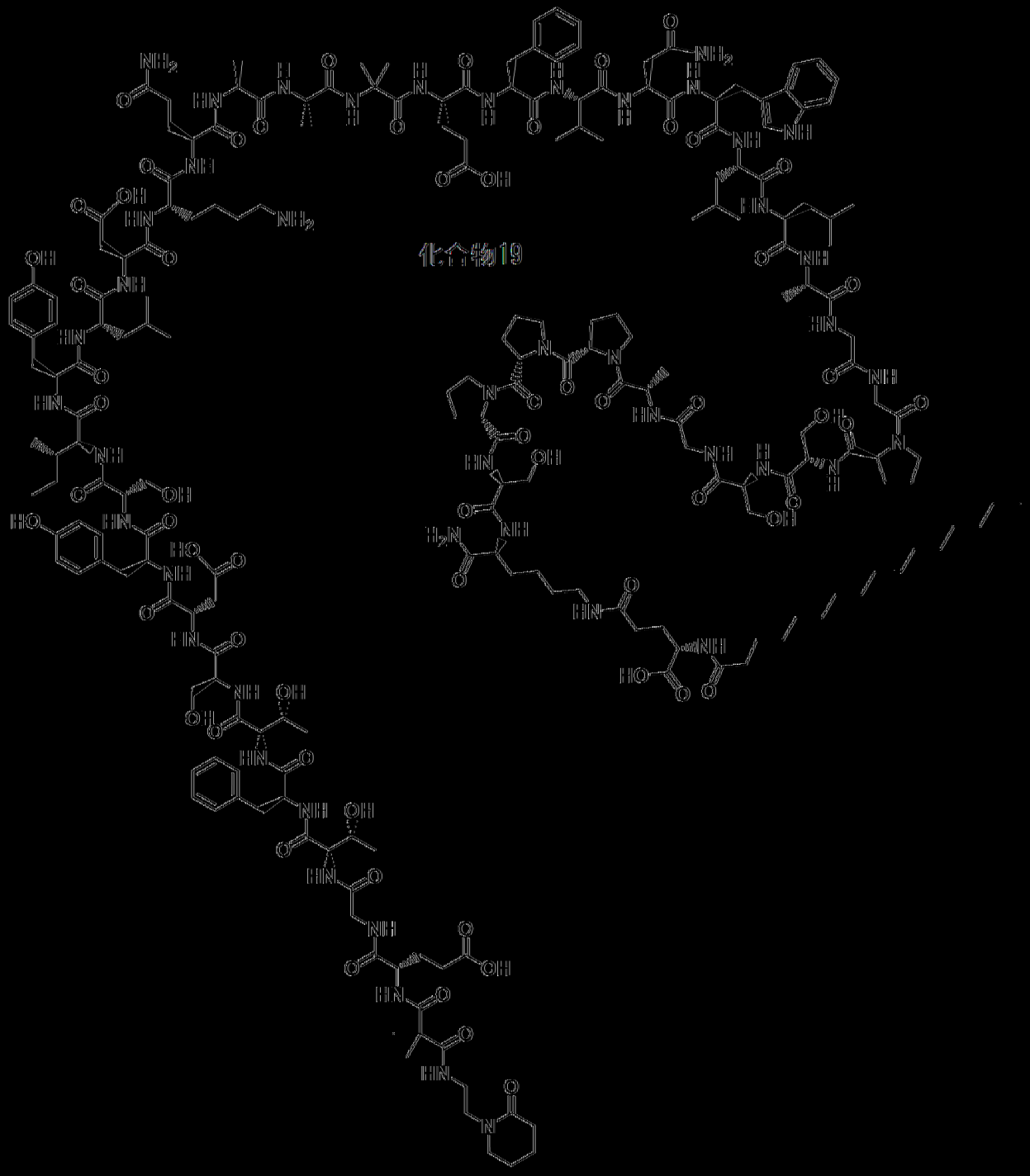
化合物16



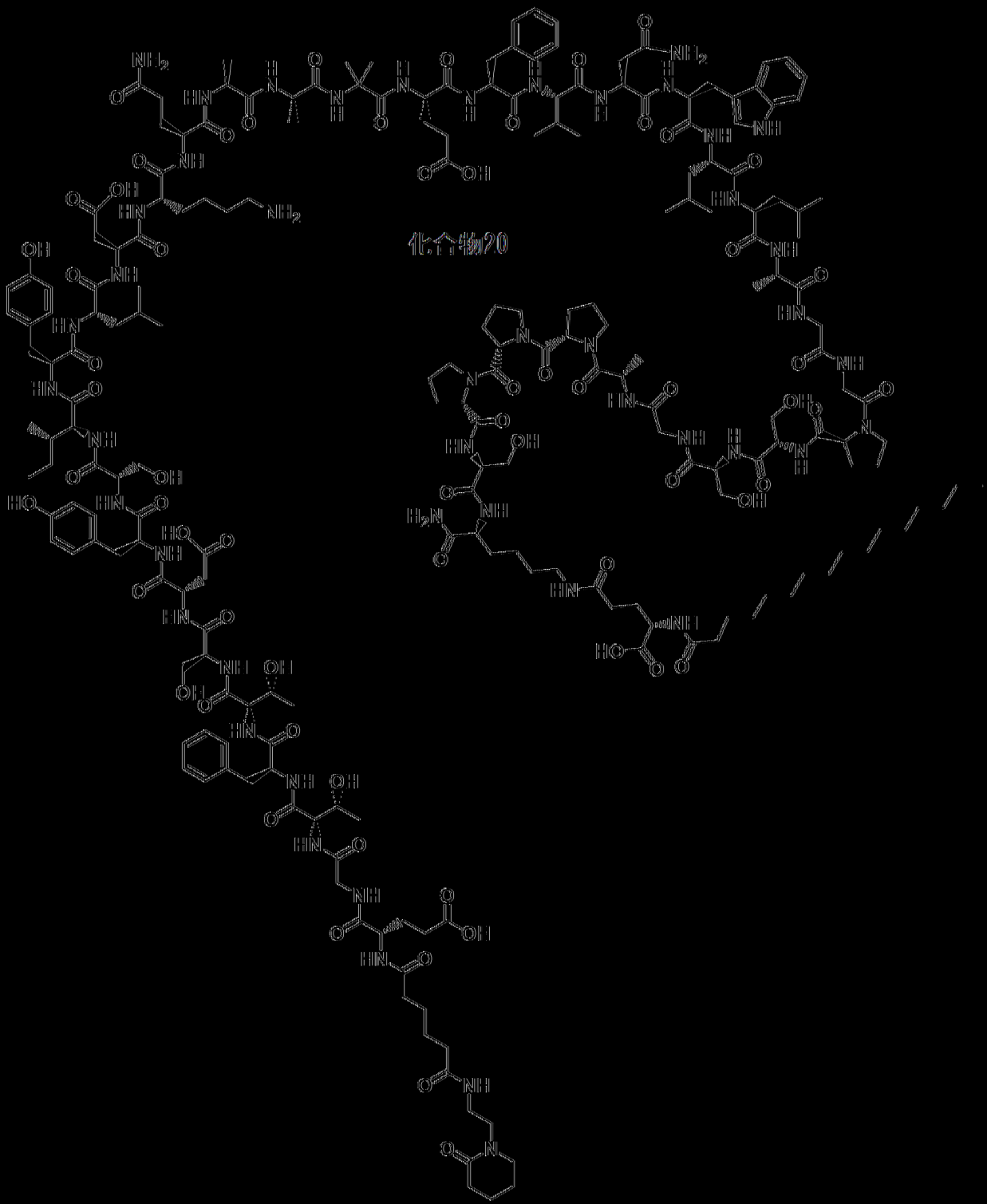
化合物17



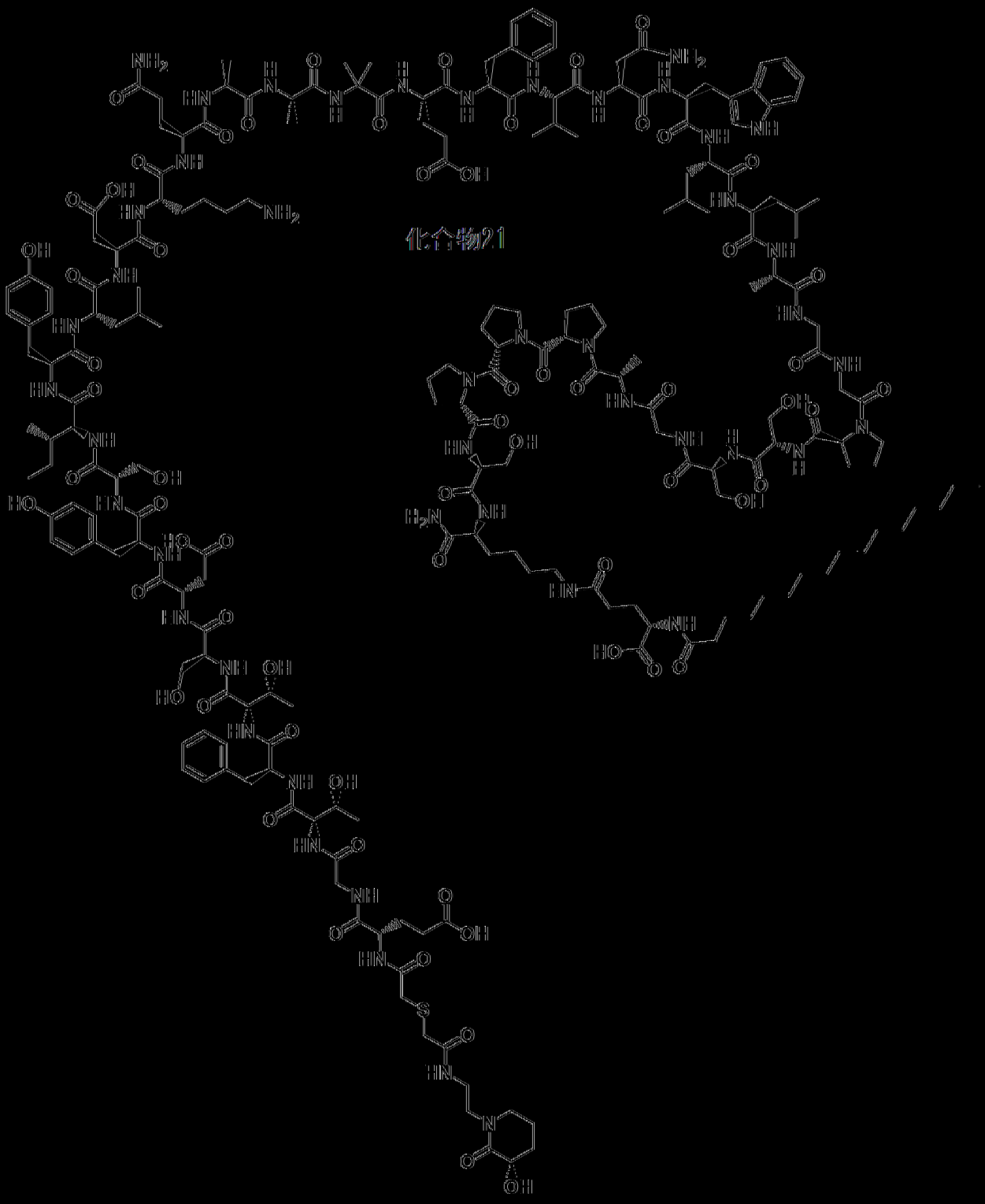
化合物18



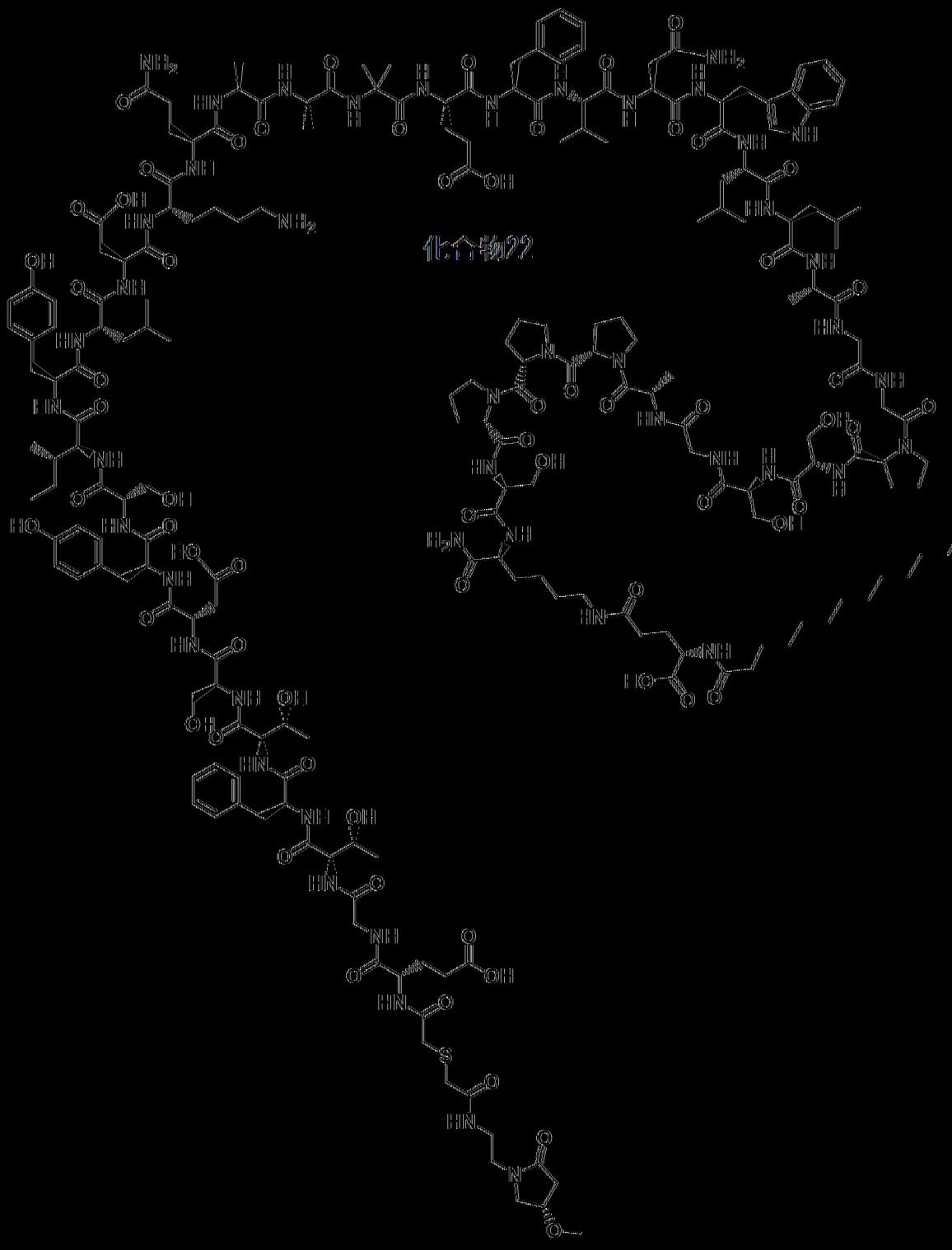
化合物19



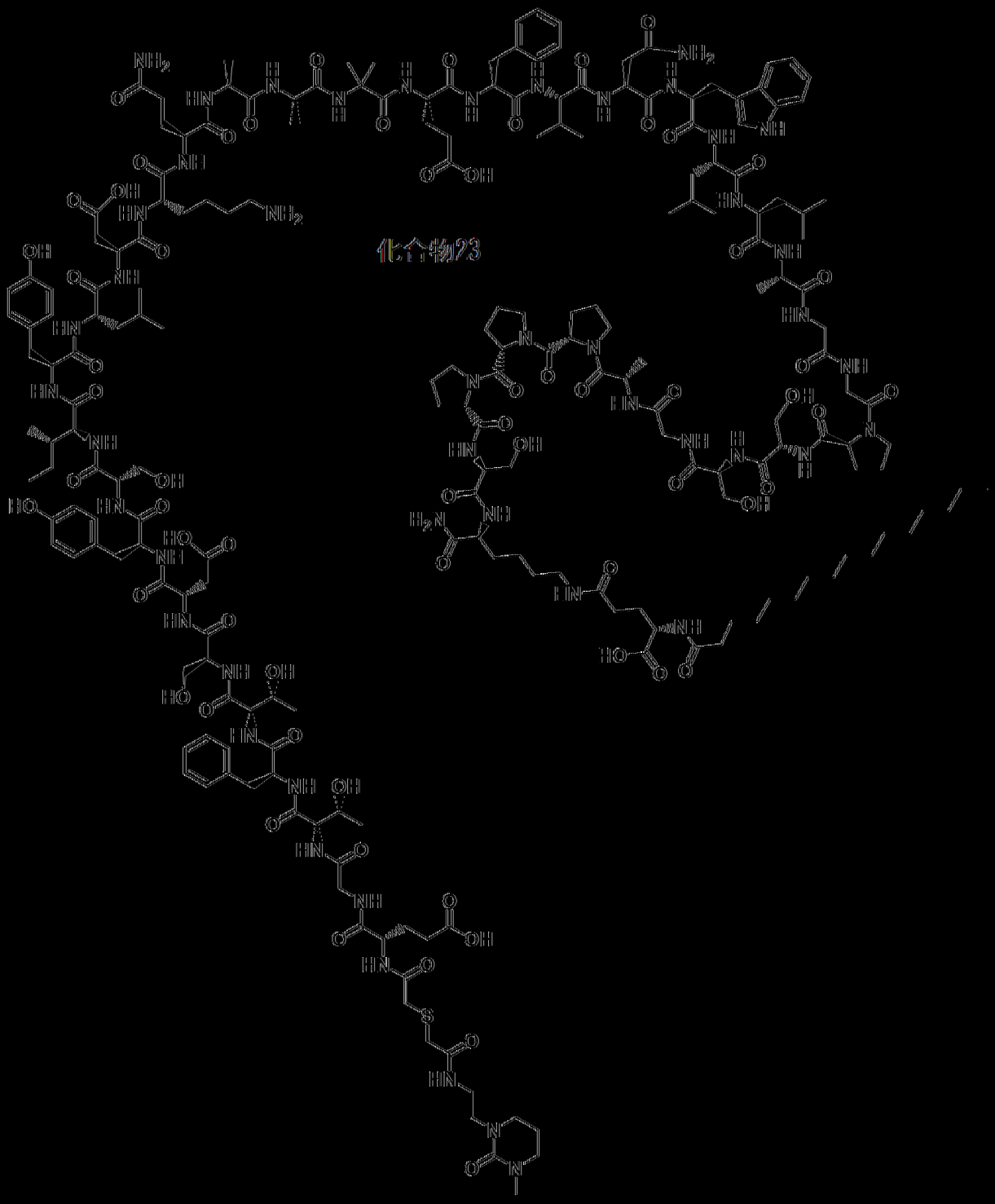
化合物20



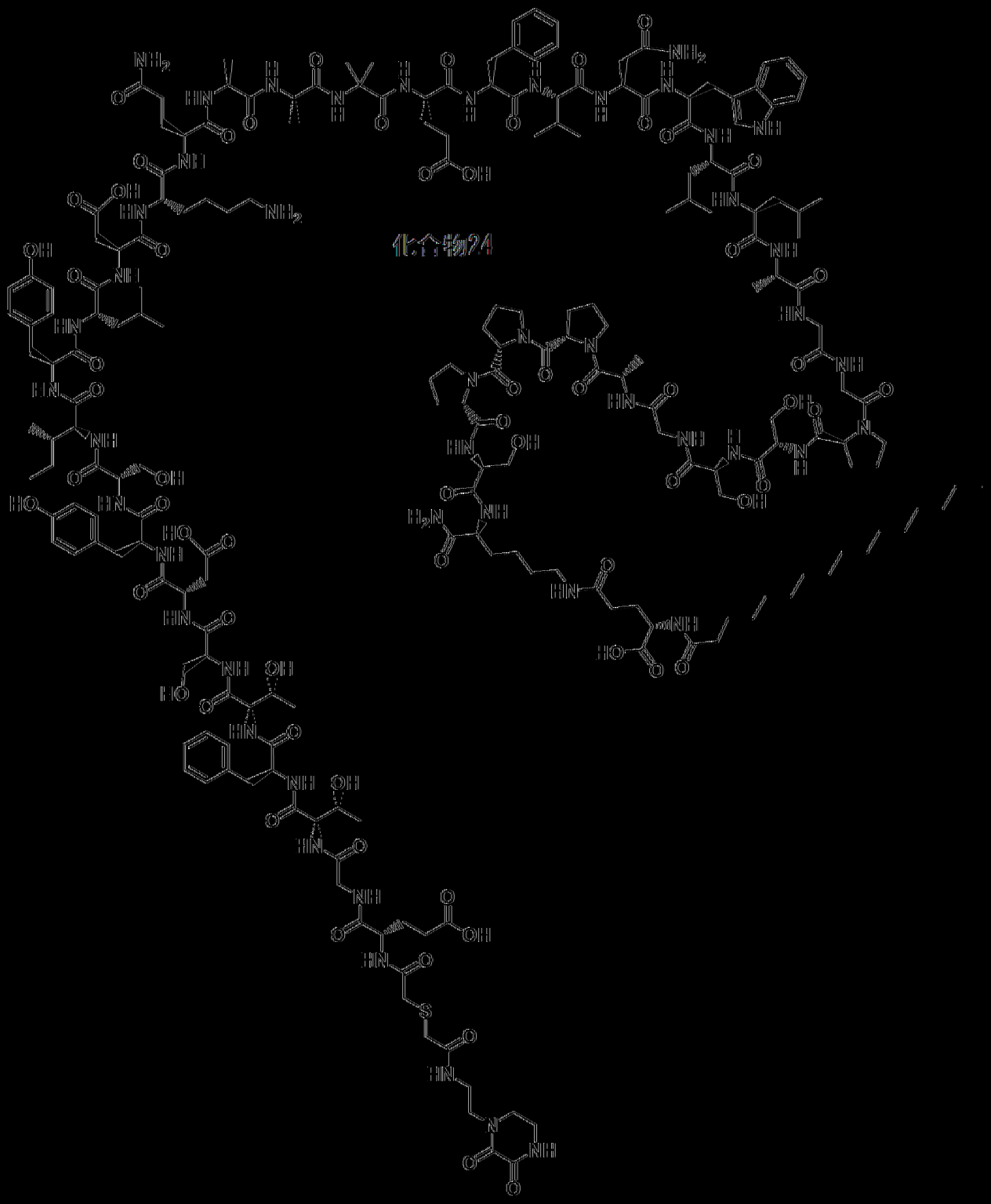
化合物21



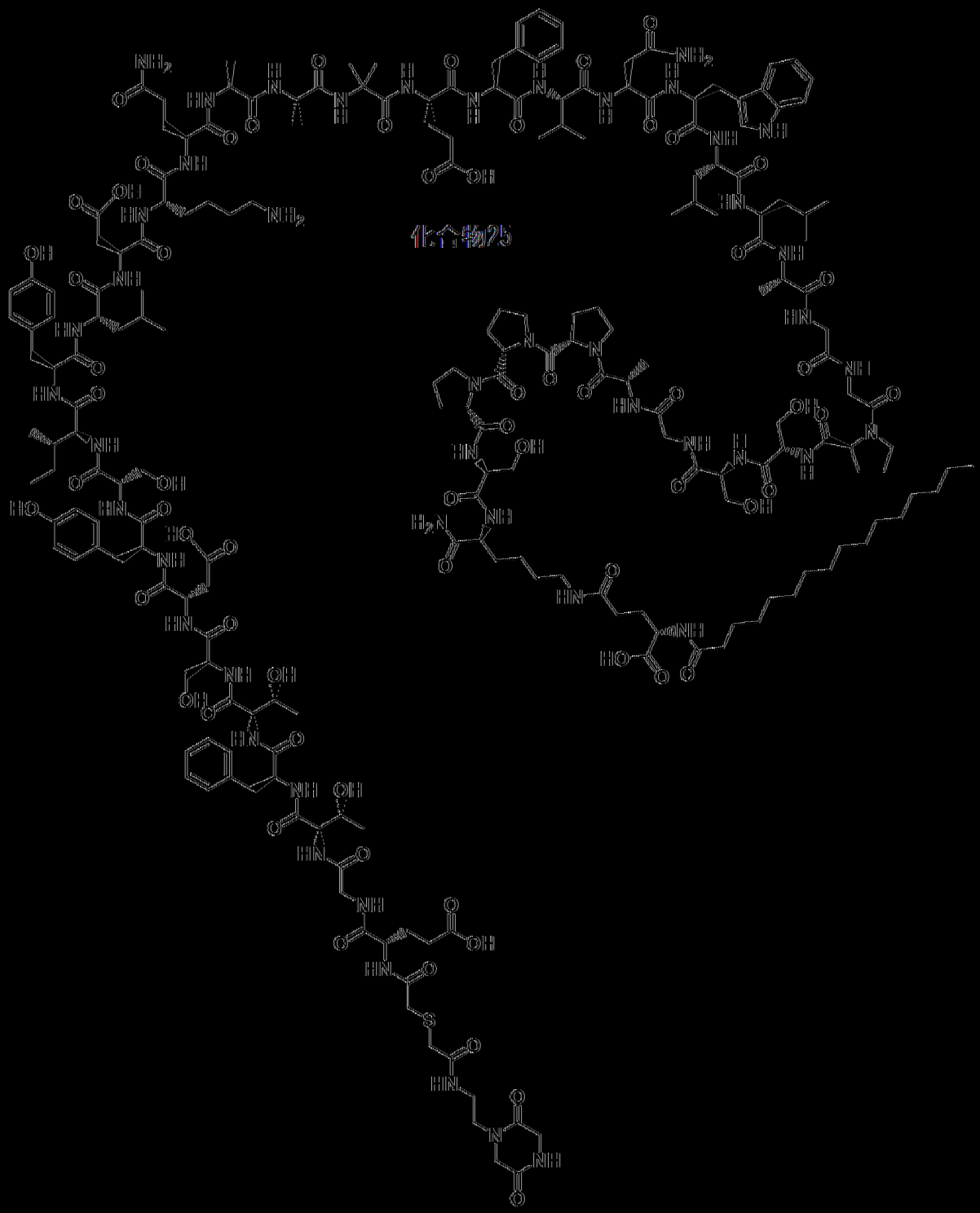
化合物22



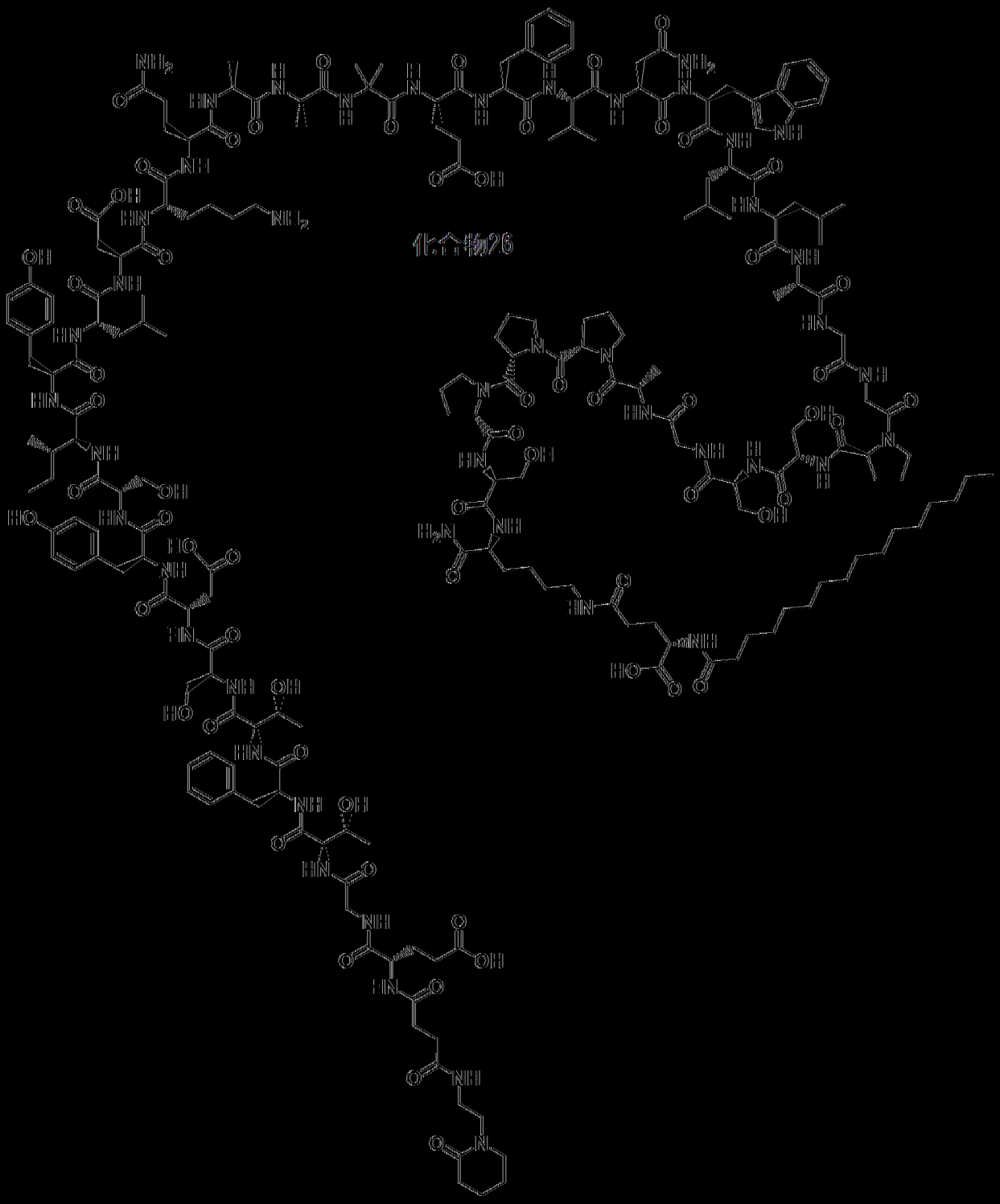
化合物23



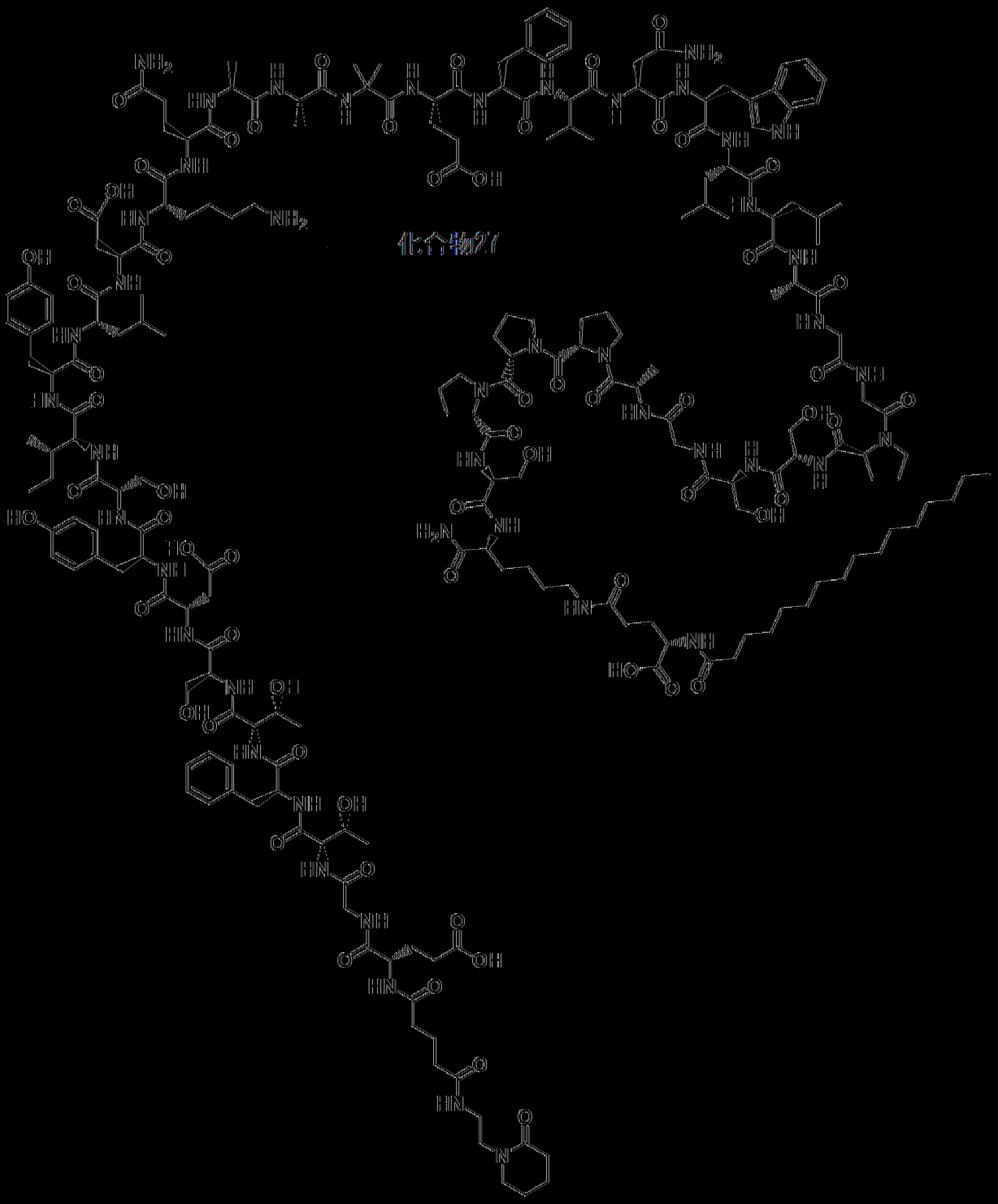
化合物24



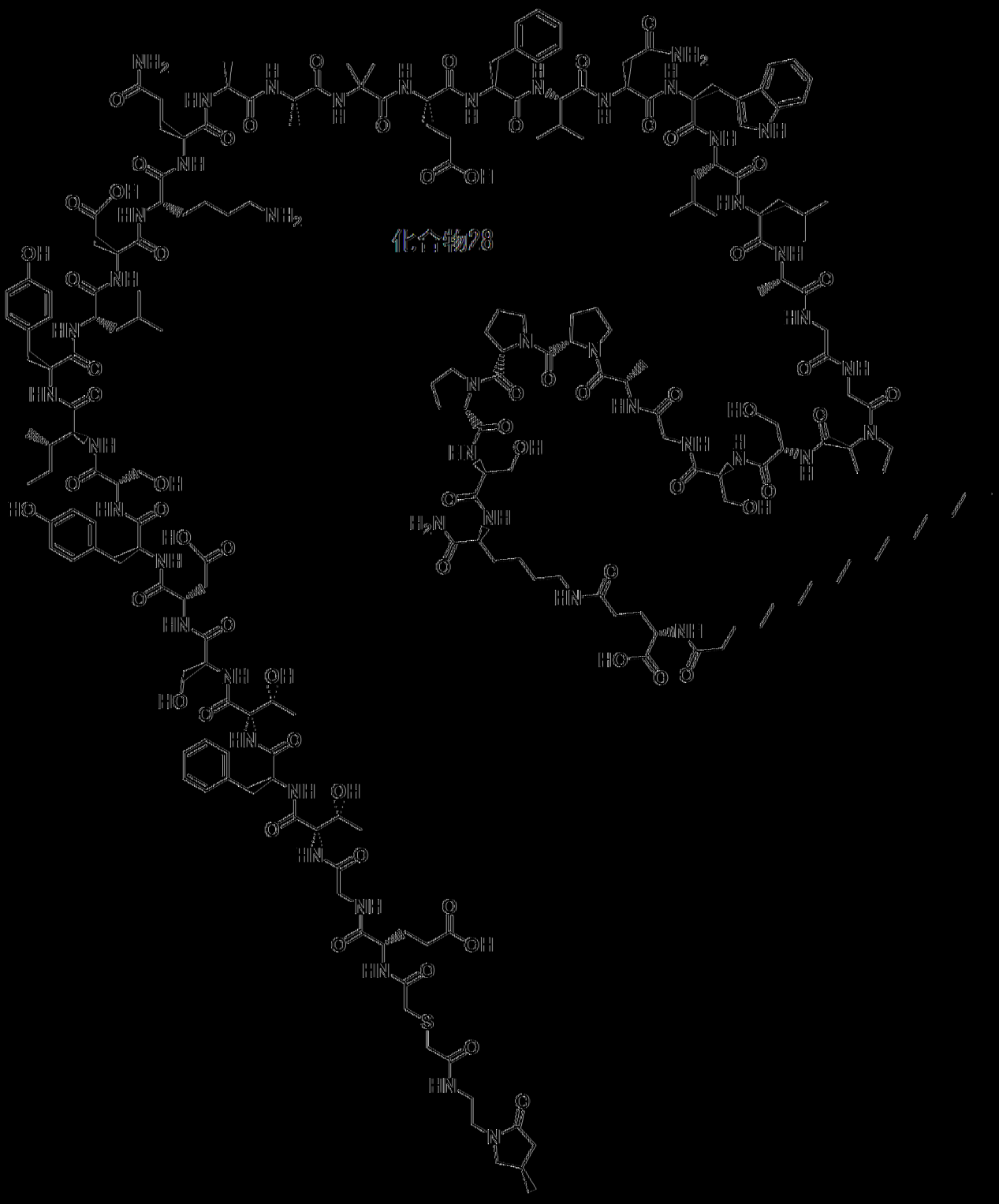
化合物25



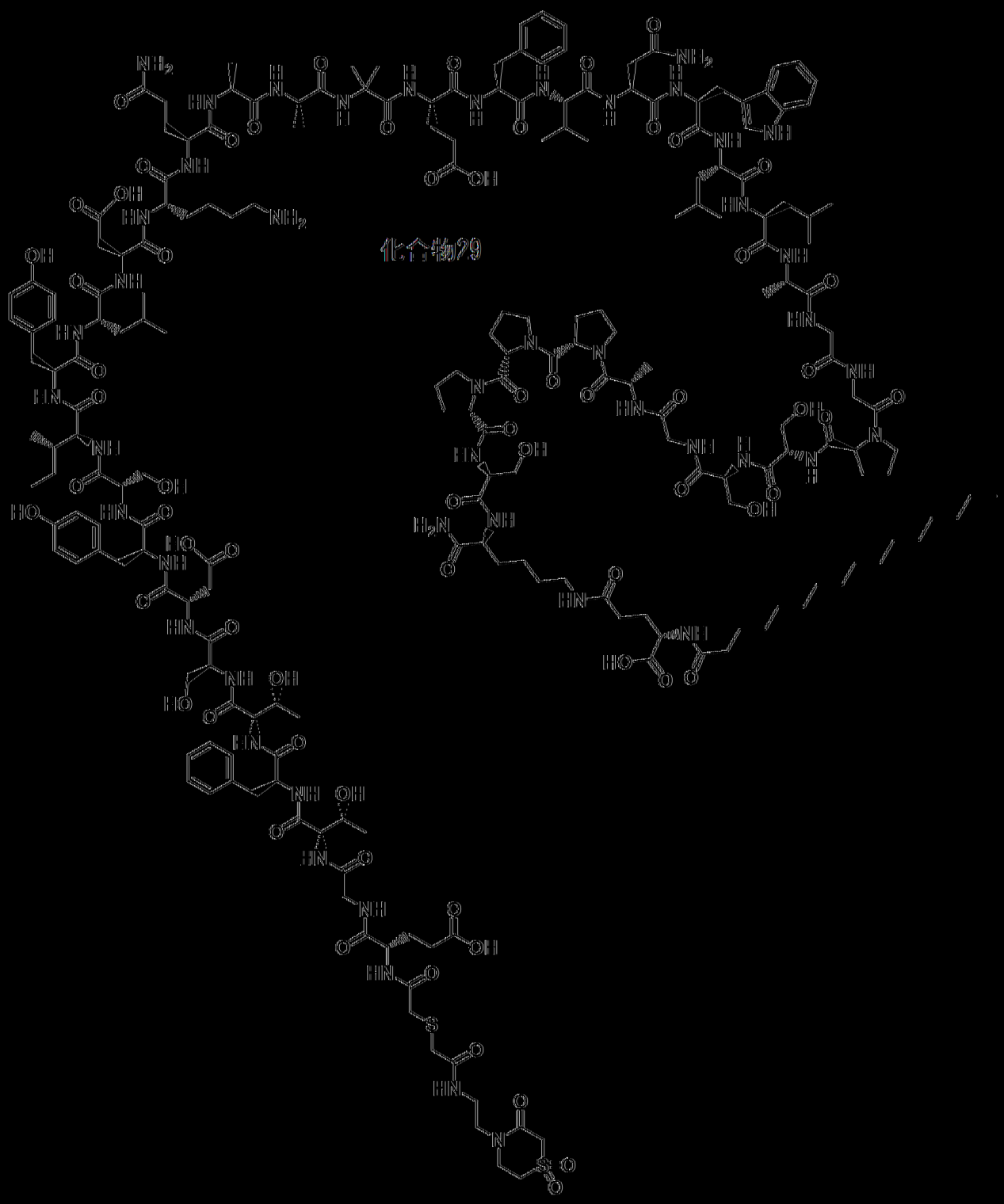
化合物26



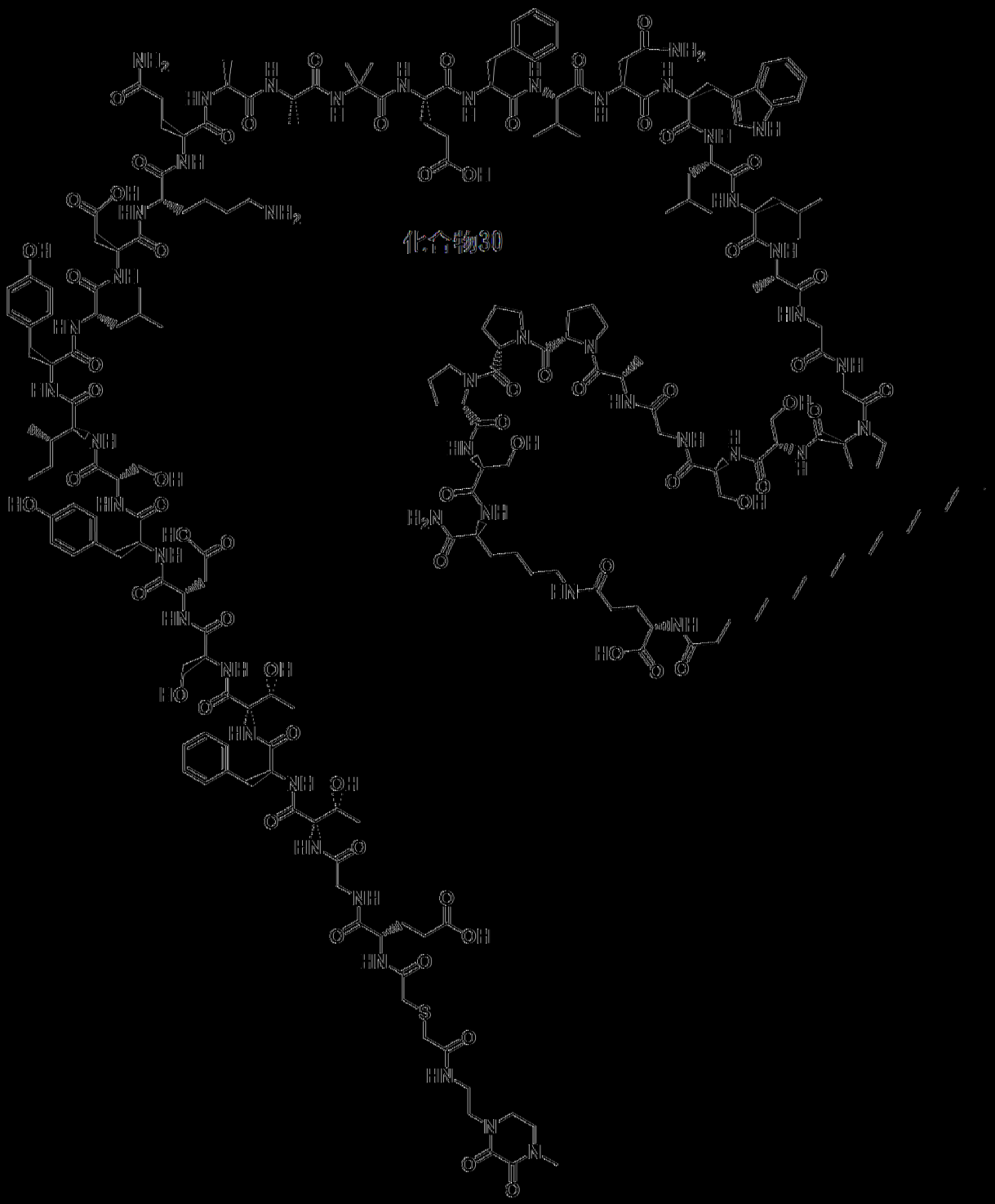
化合物27



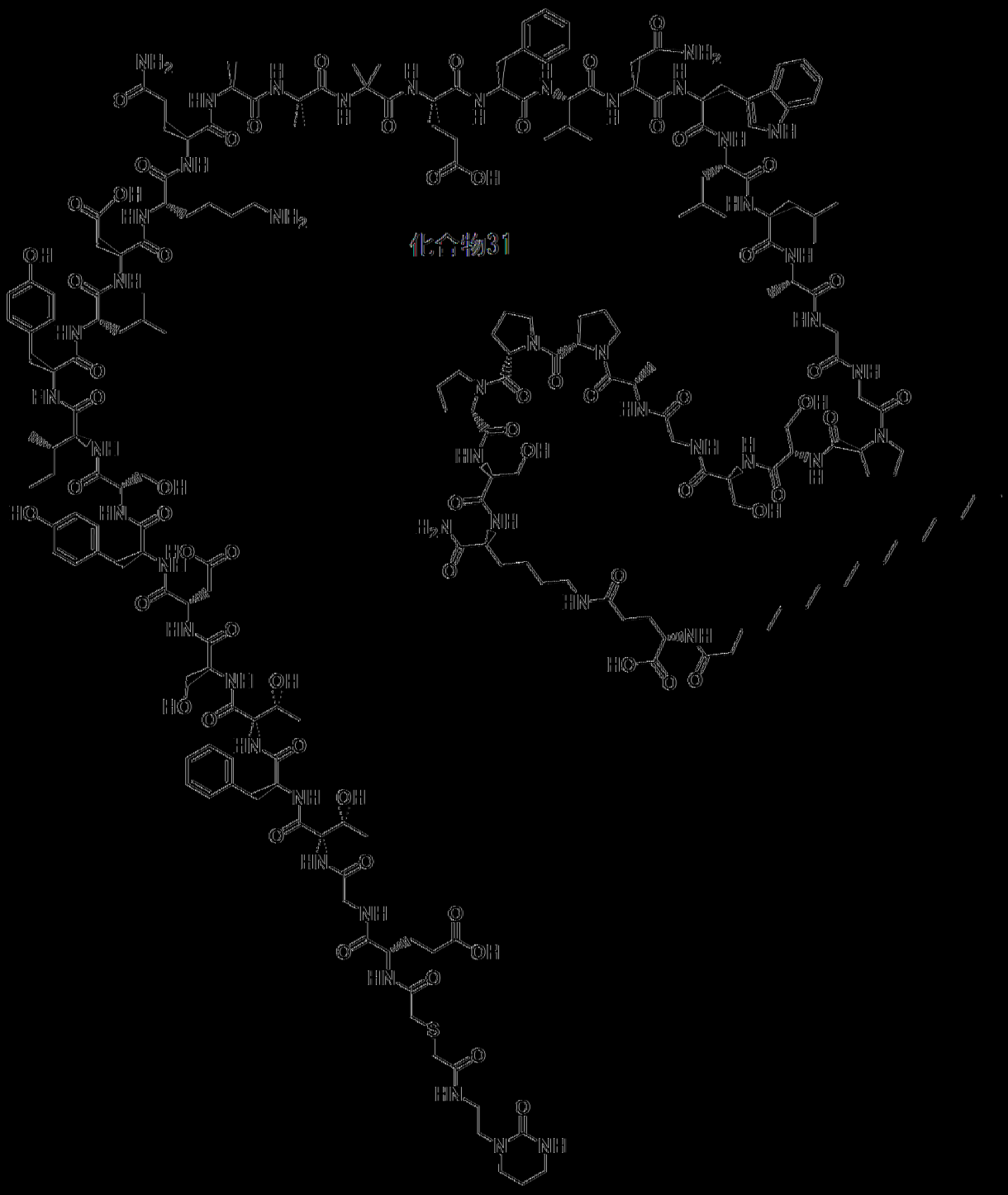
化合物28



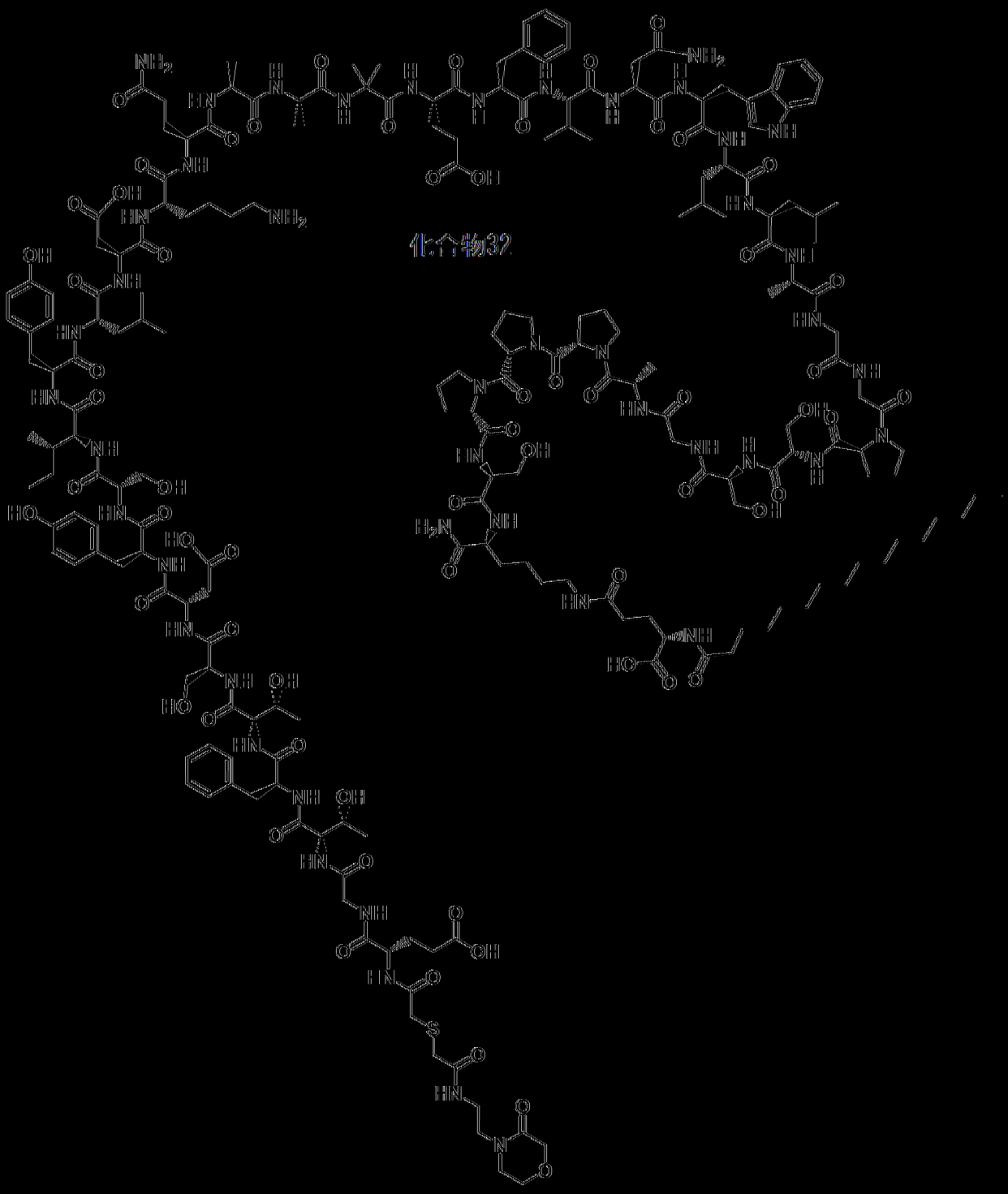
化合物29



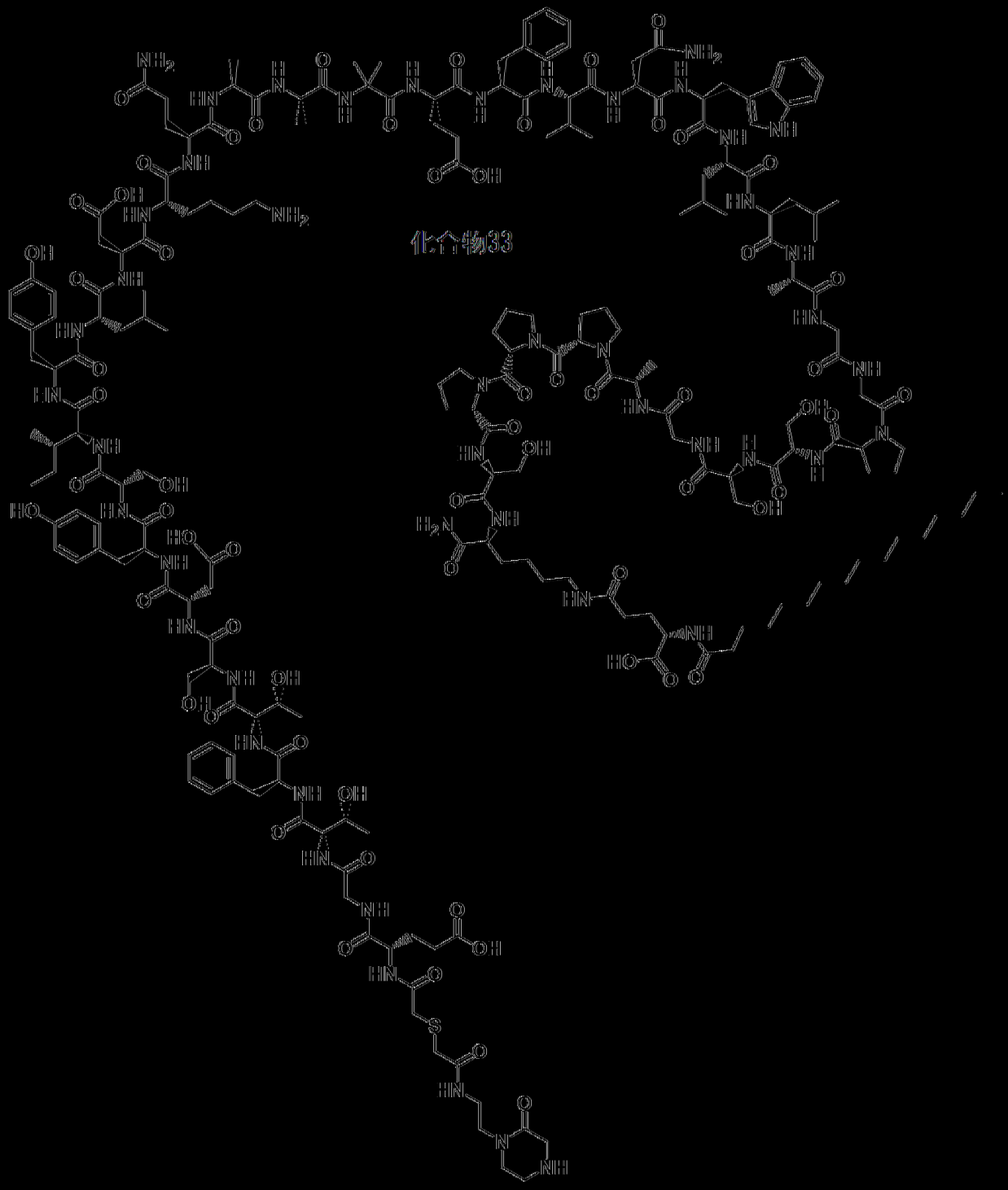
化合物30



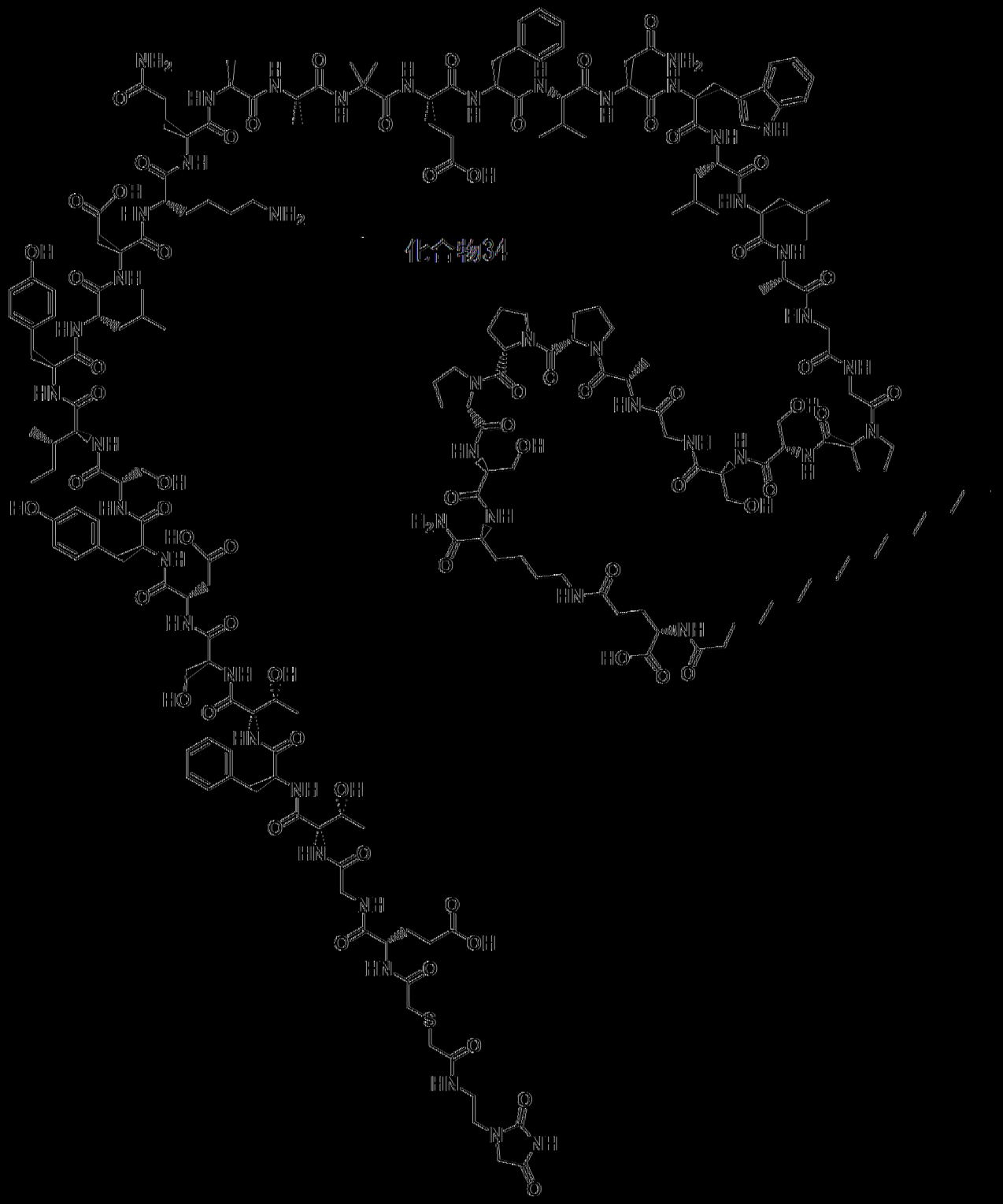
化合物31



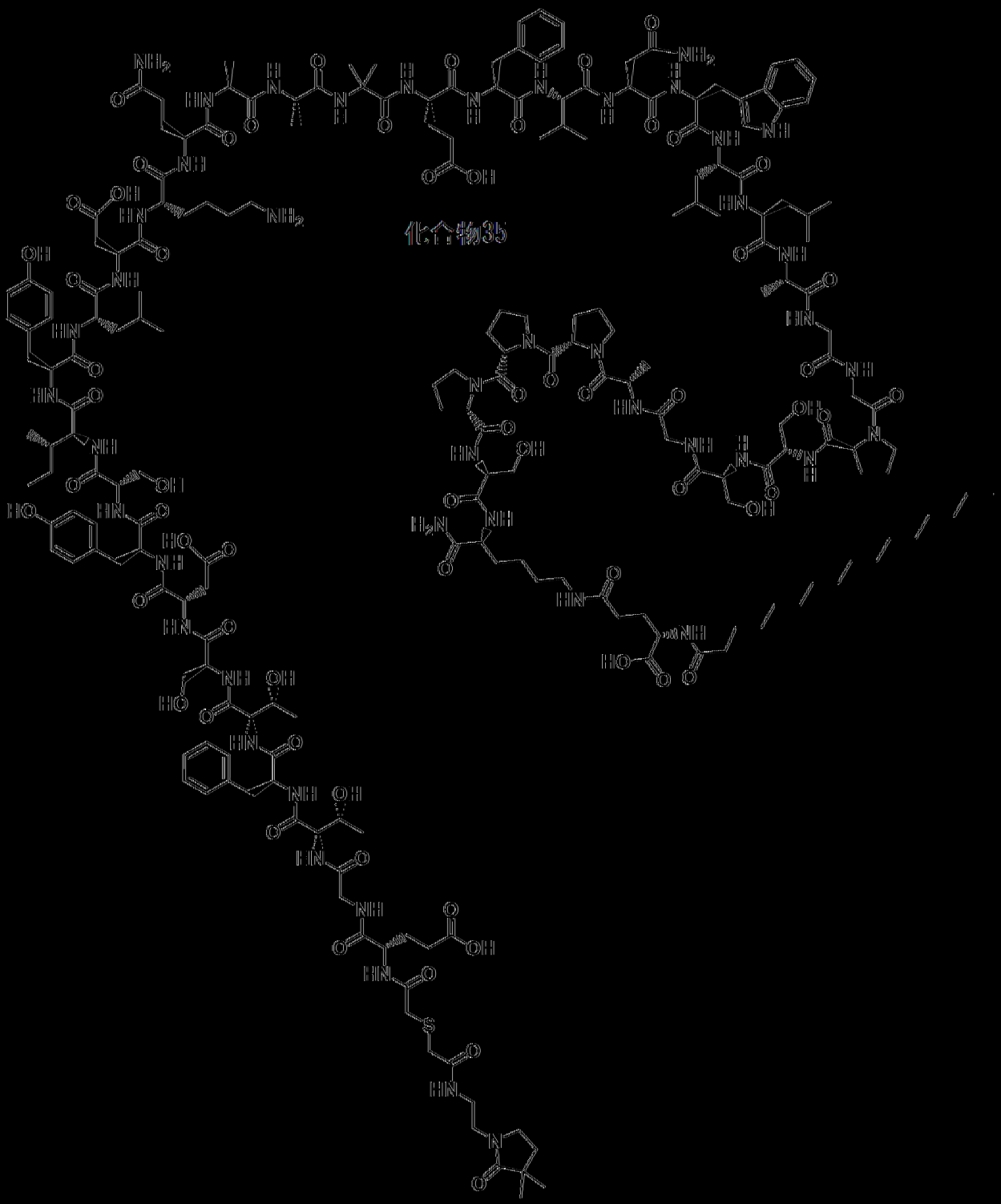
化合物32



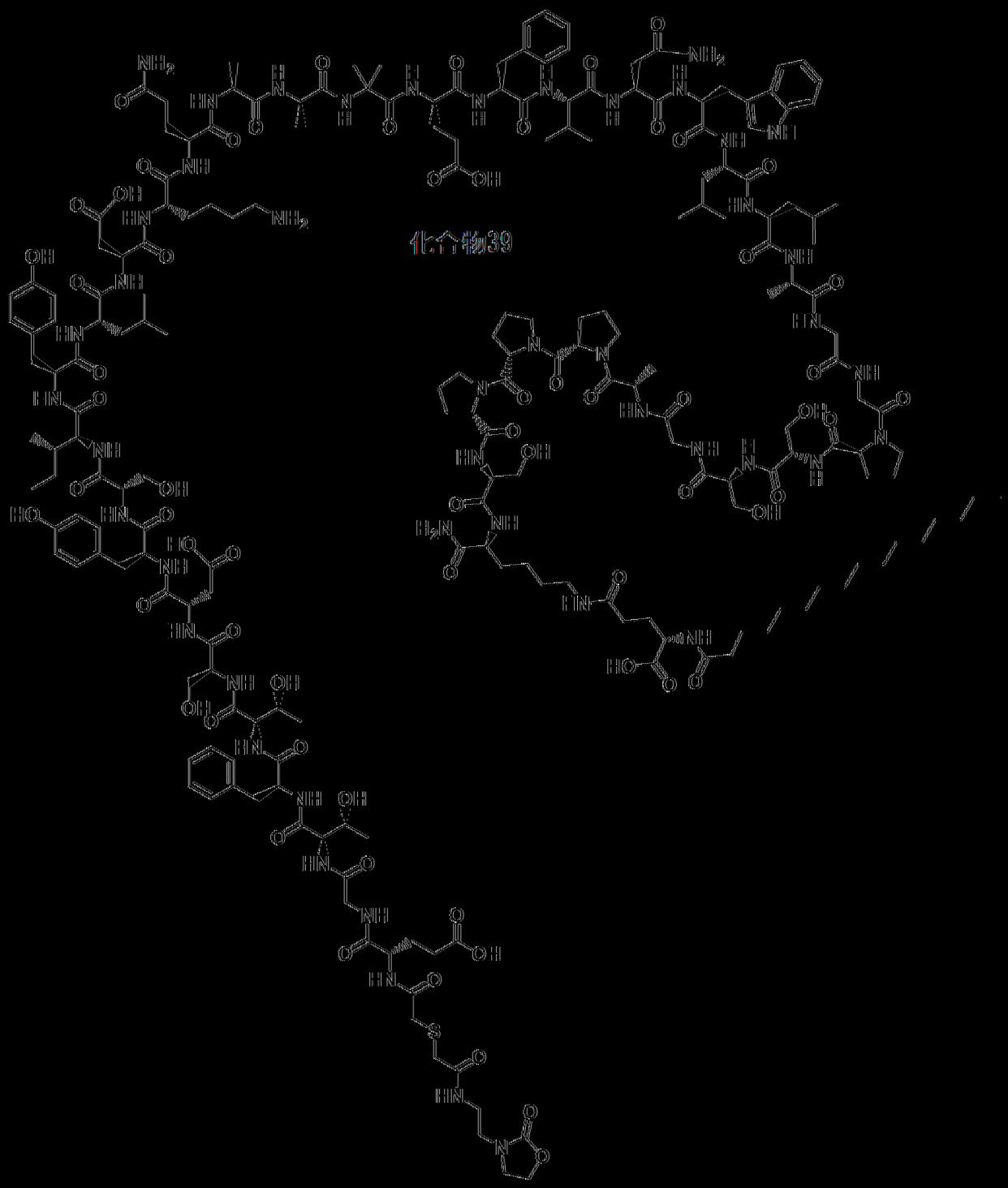
化合物33



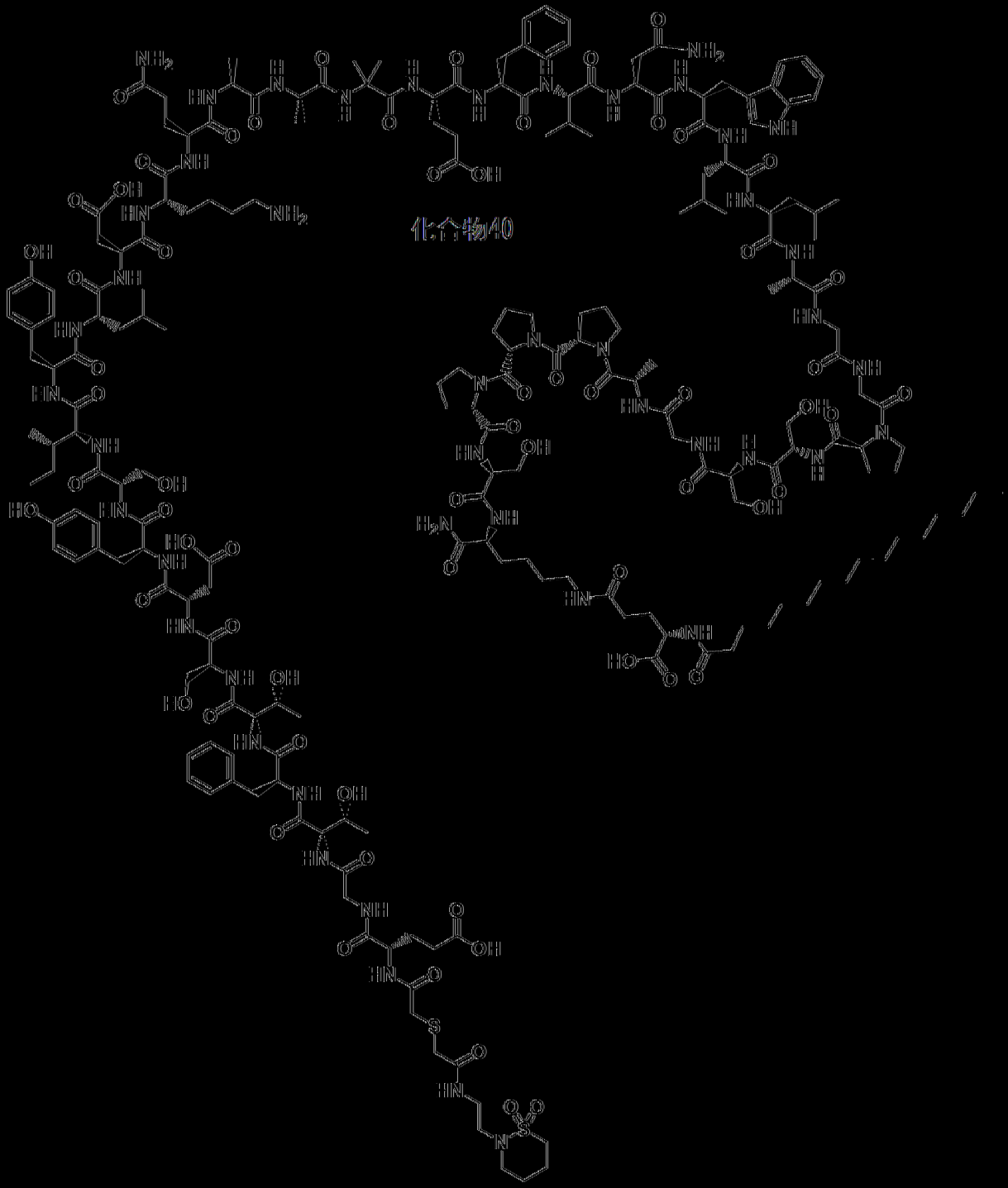
化合物34



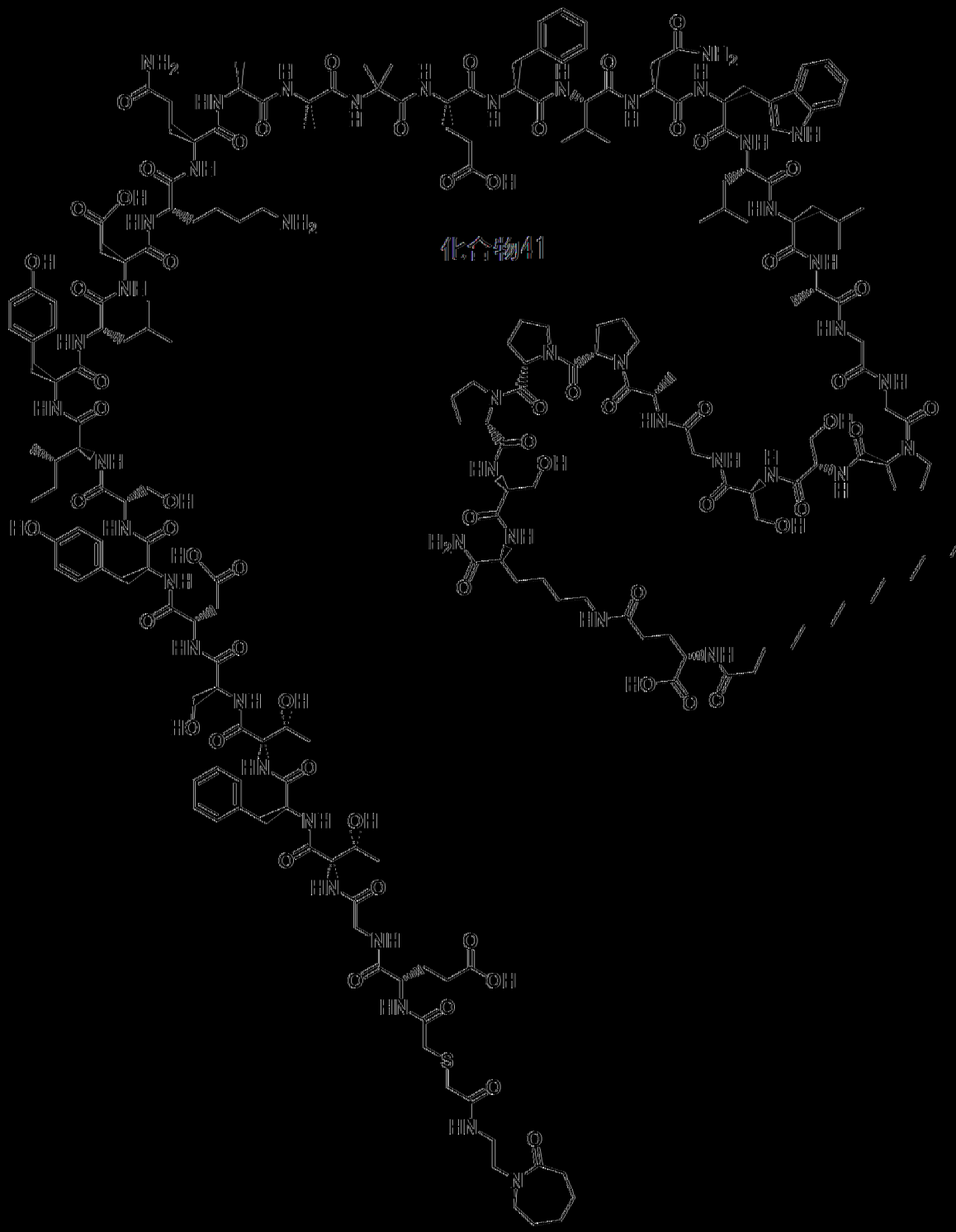
化合物35



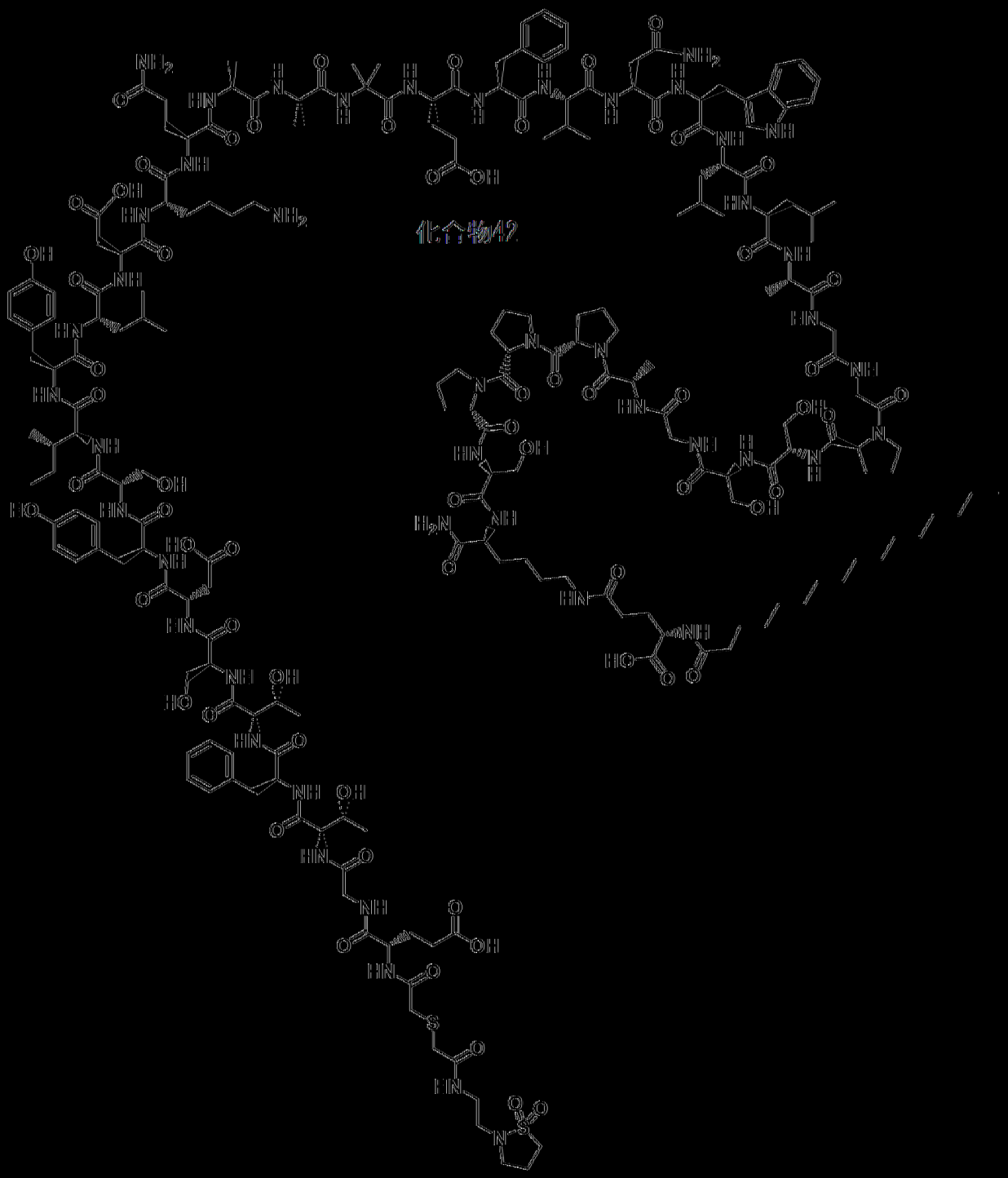
化合物39



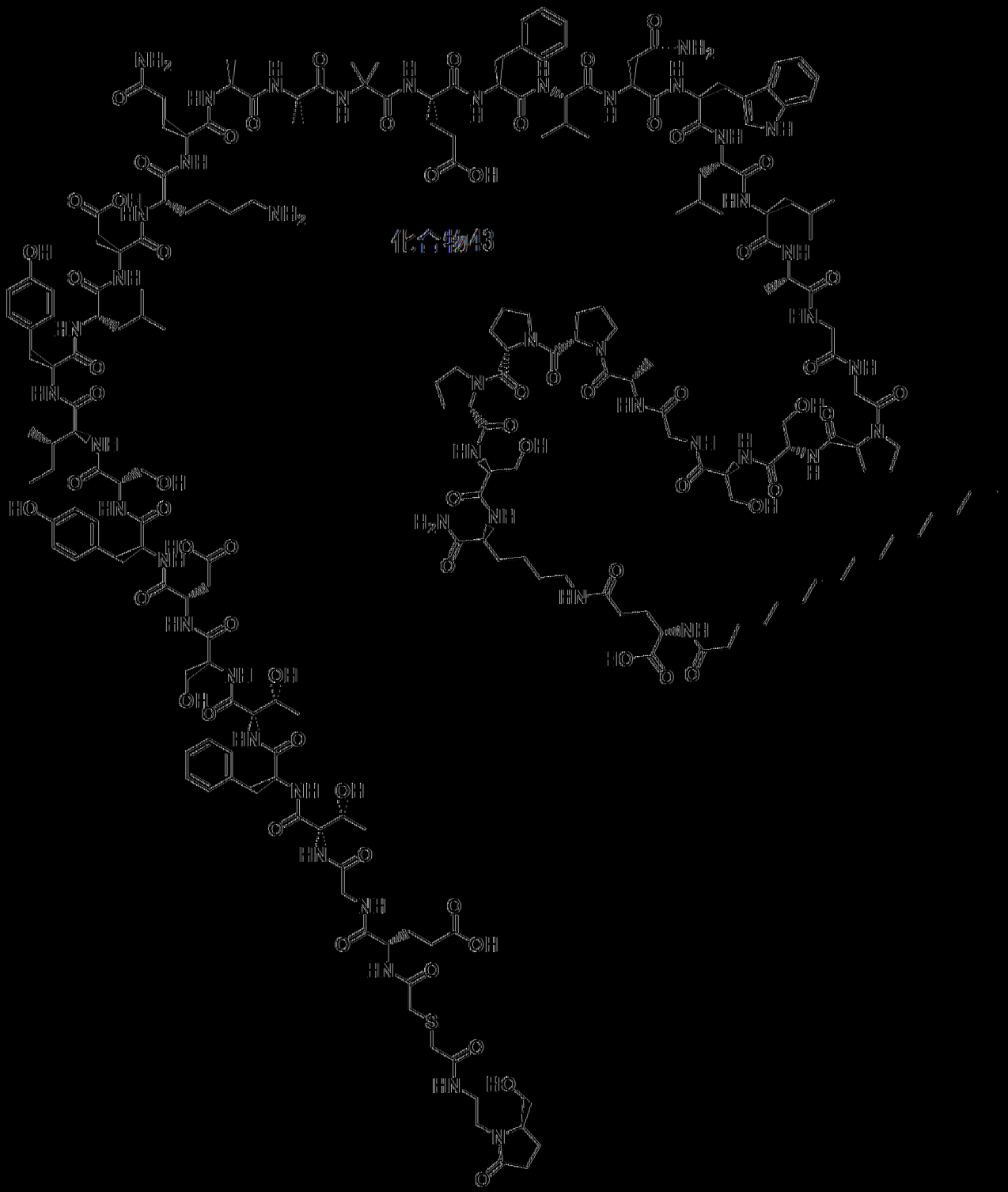
化合物40



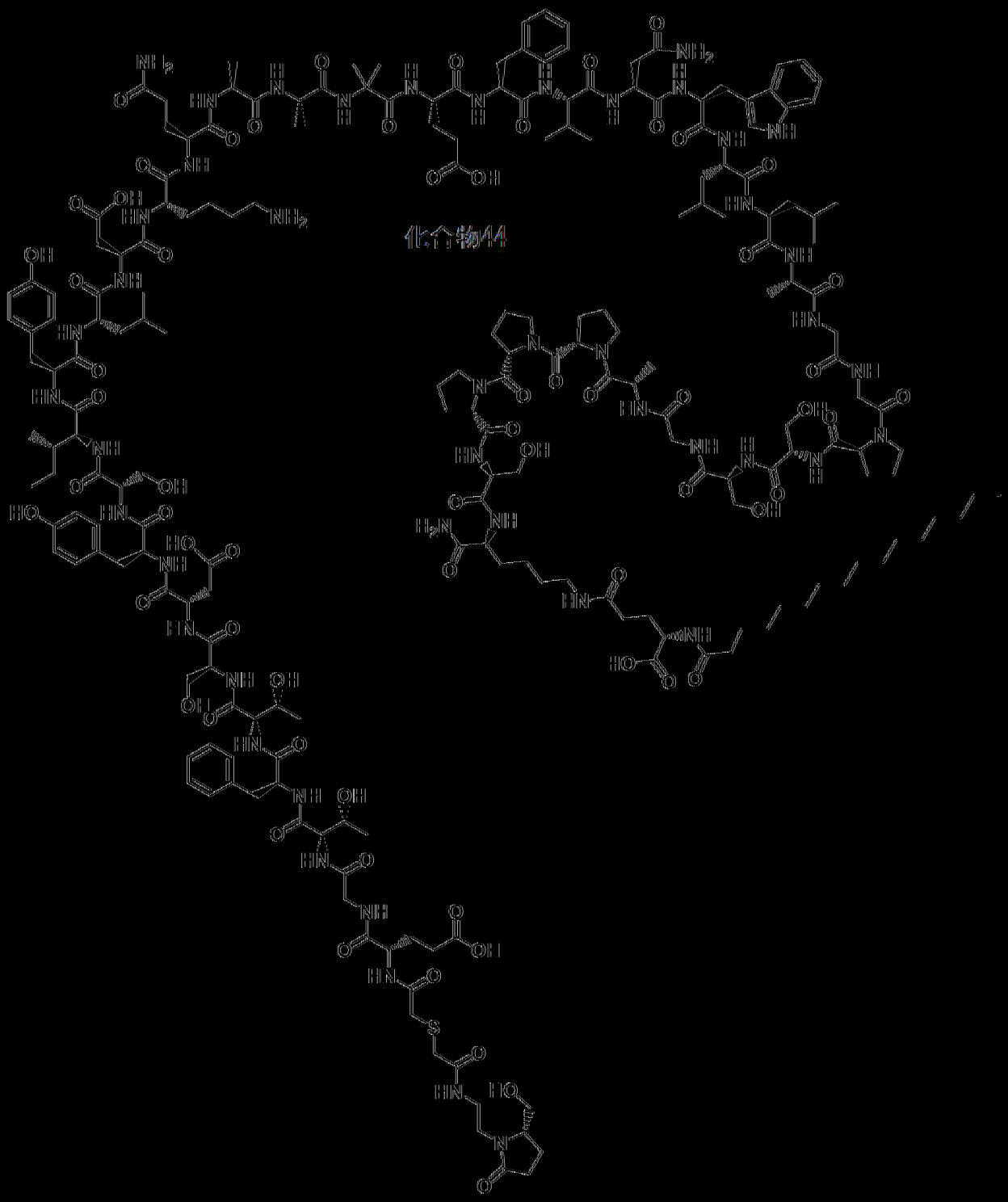
化合物41



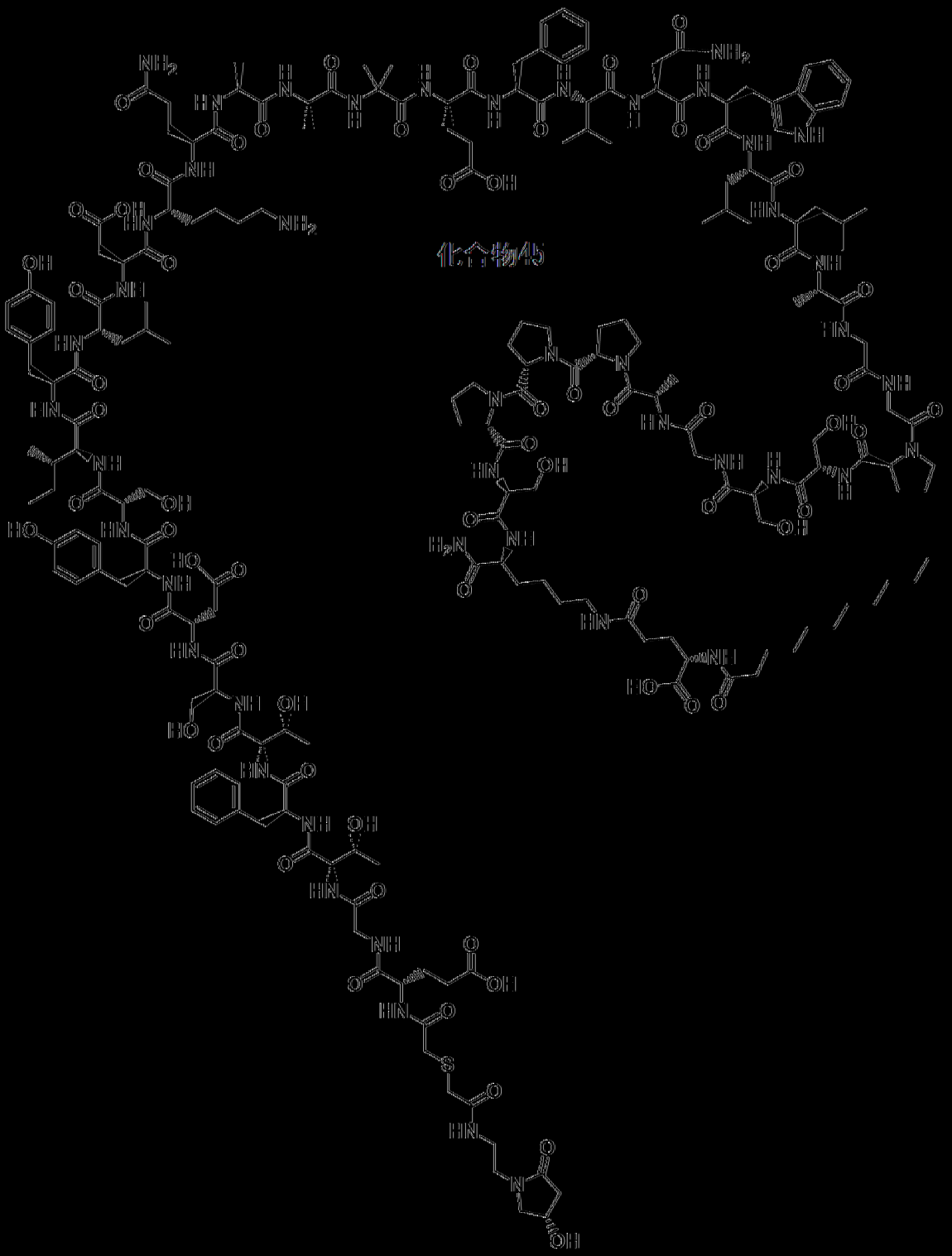
化合物42



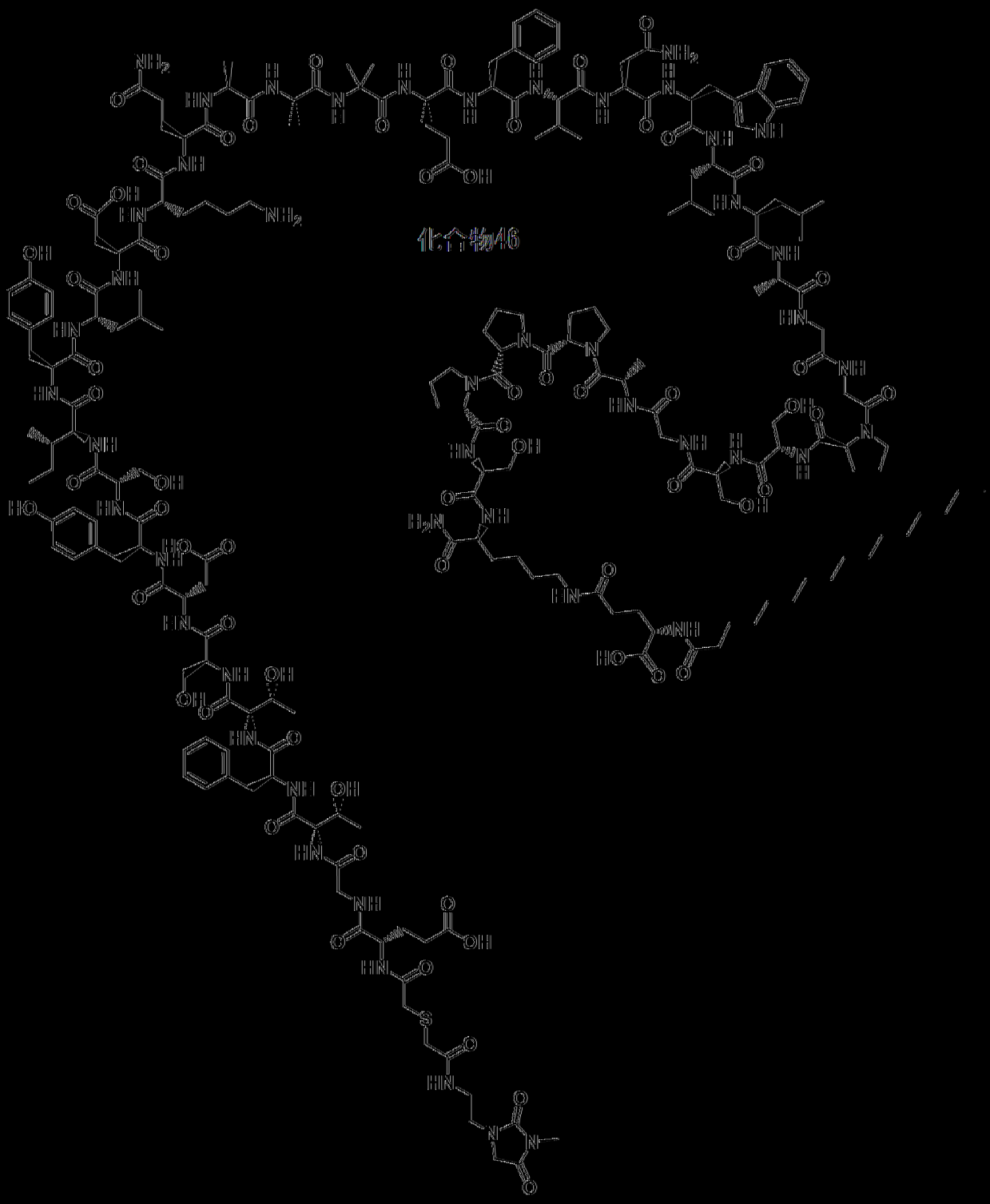
化合物43



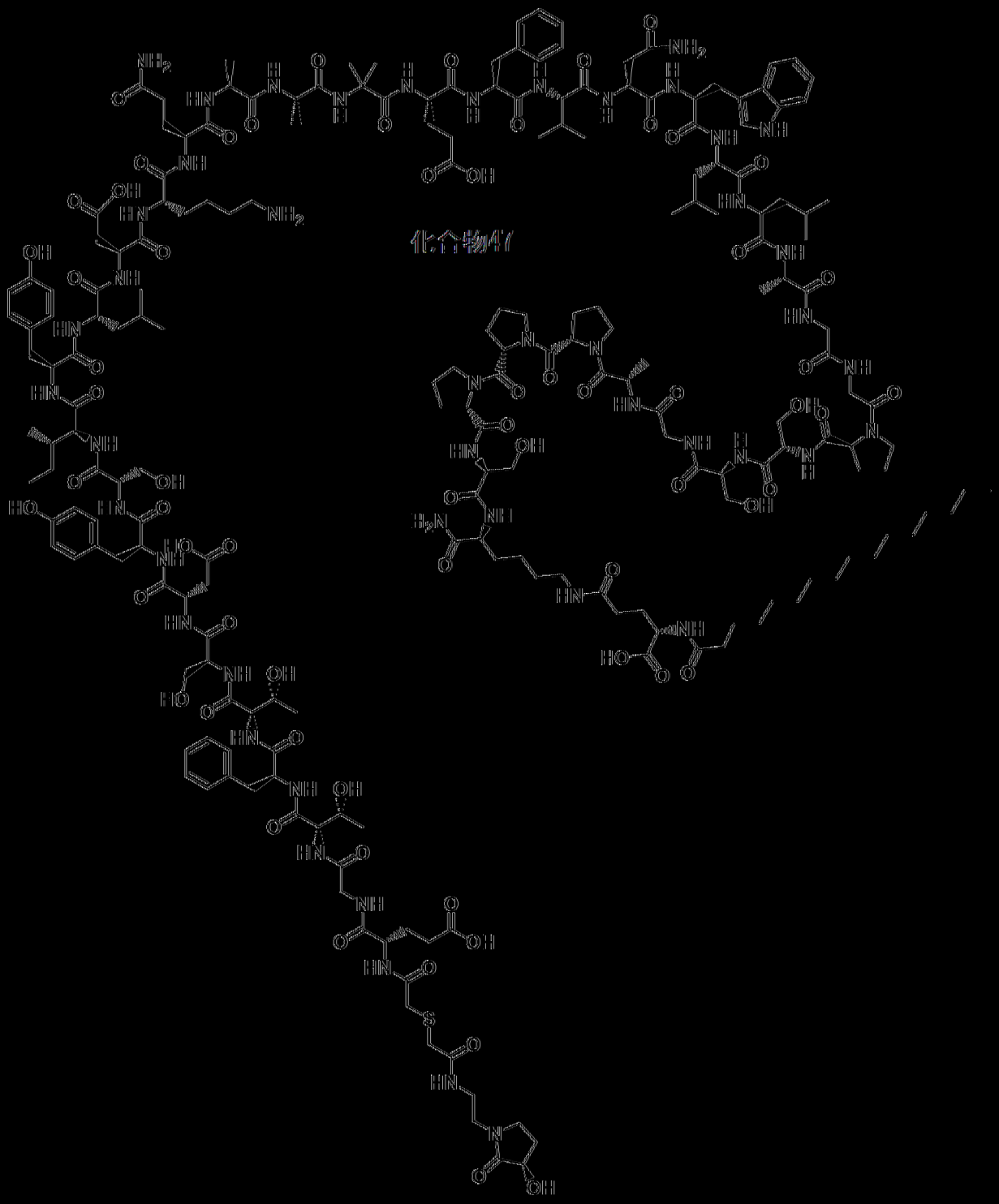
化合物44



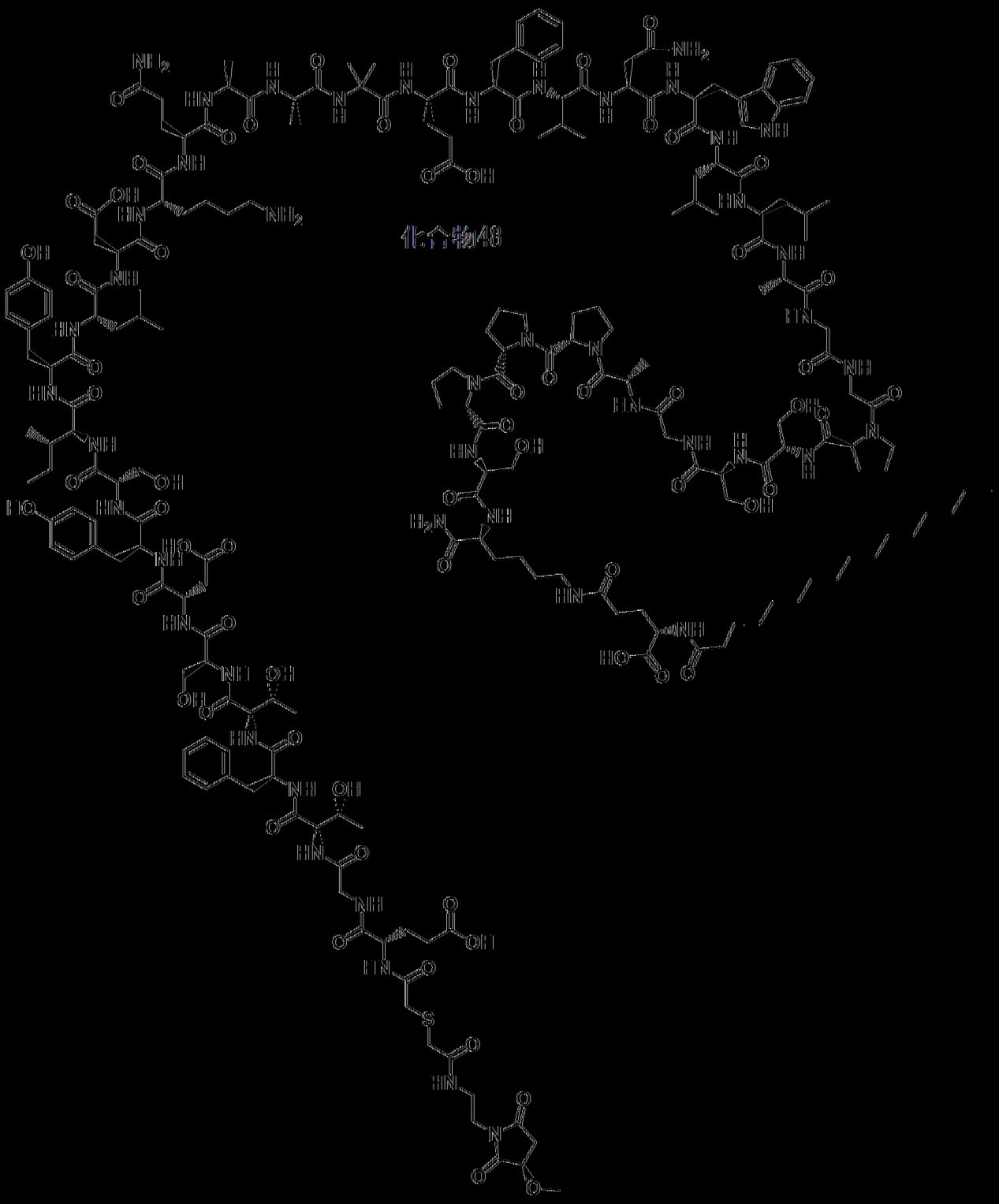
化合物45



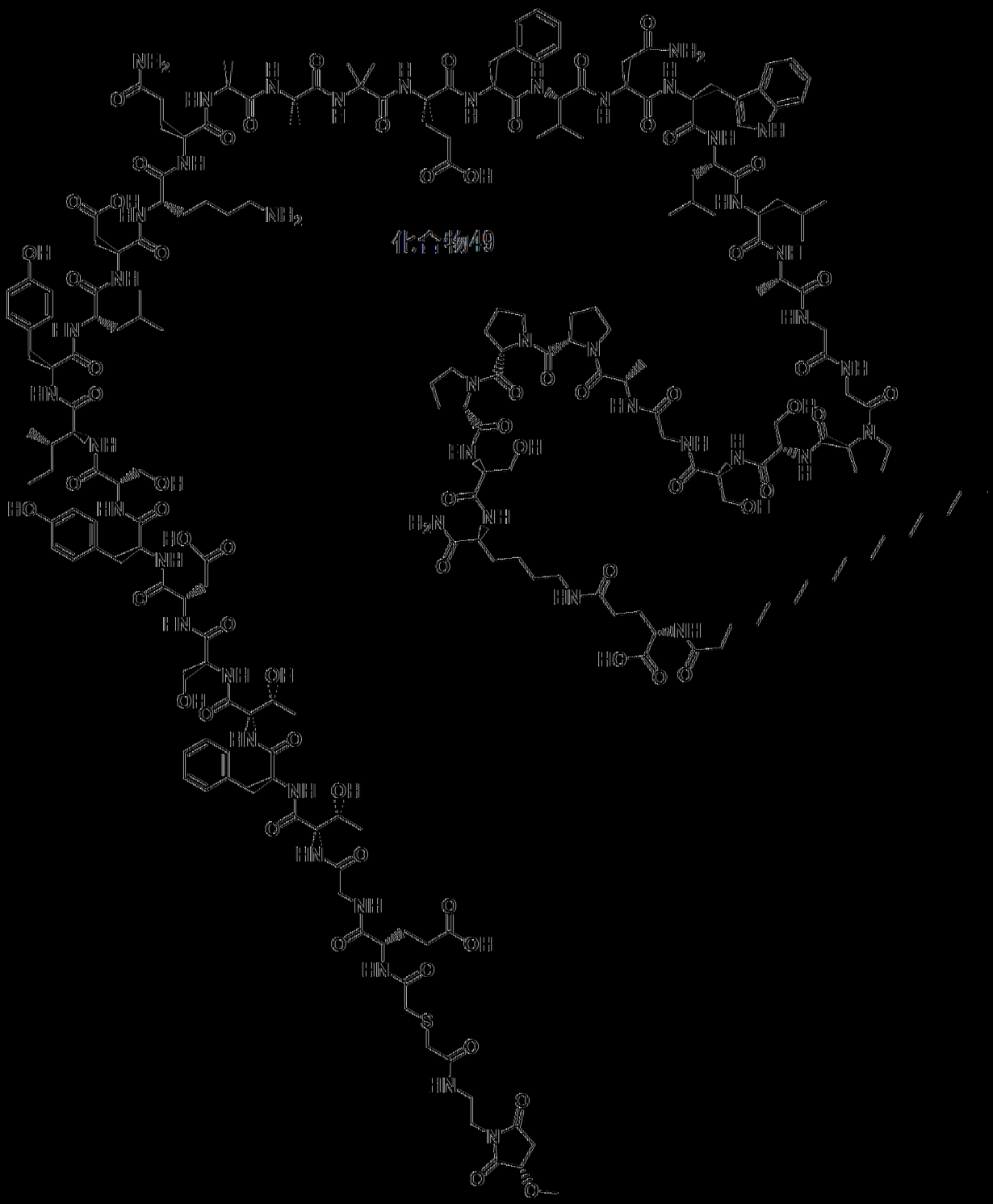
化合物46



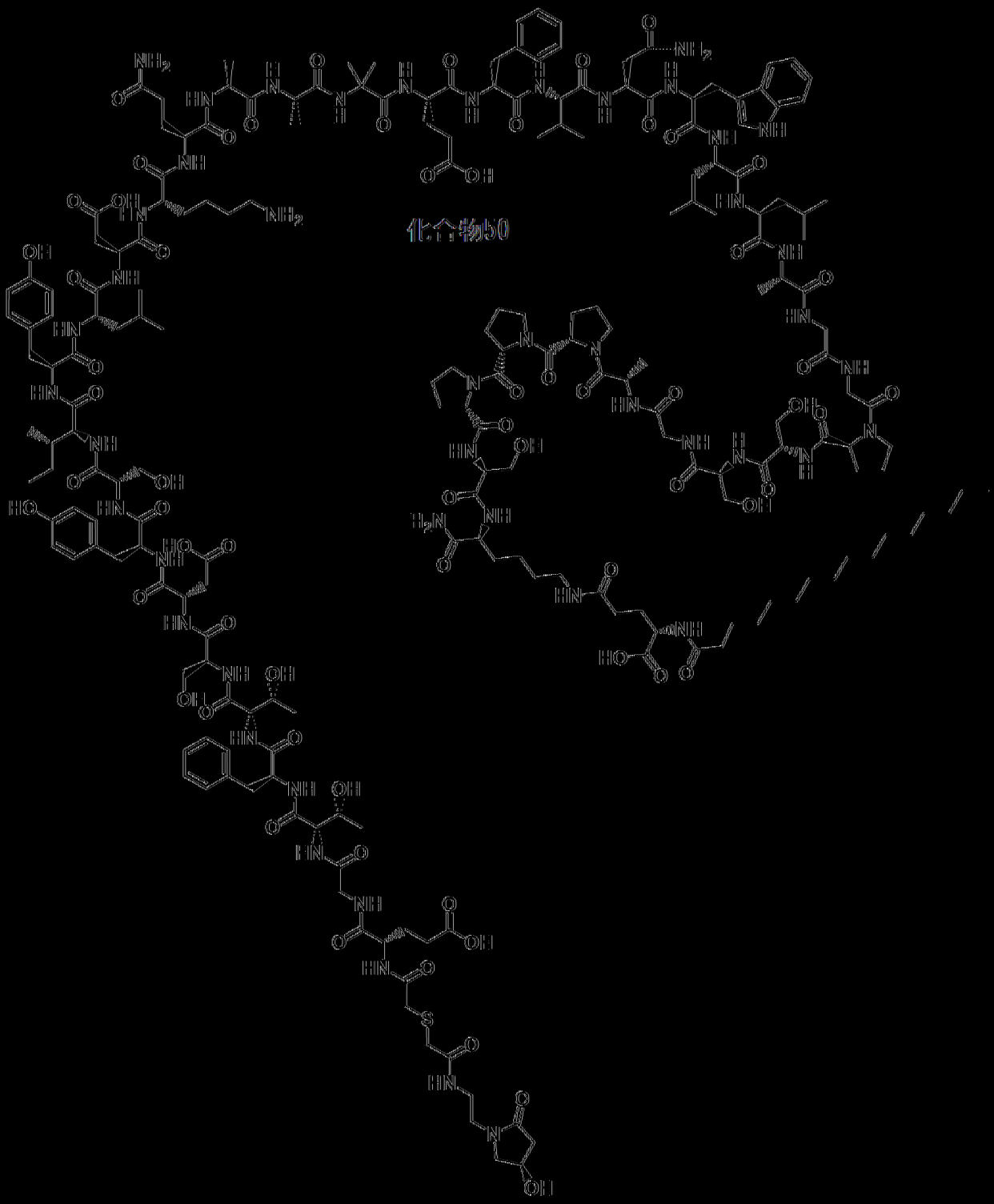
化合物47

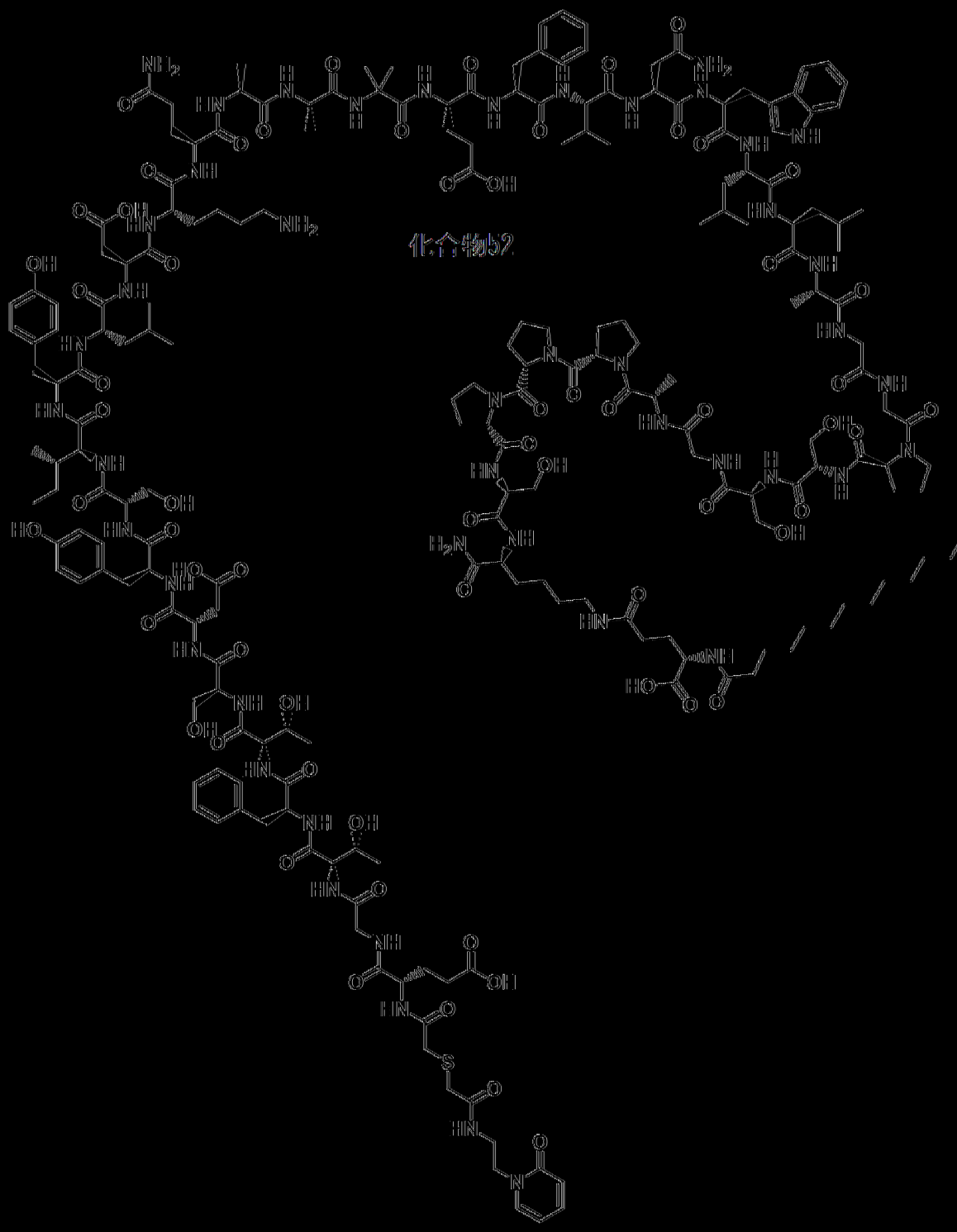


化合物48

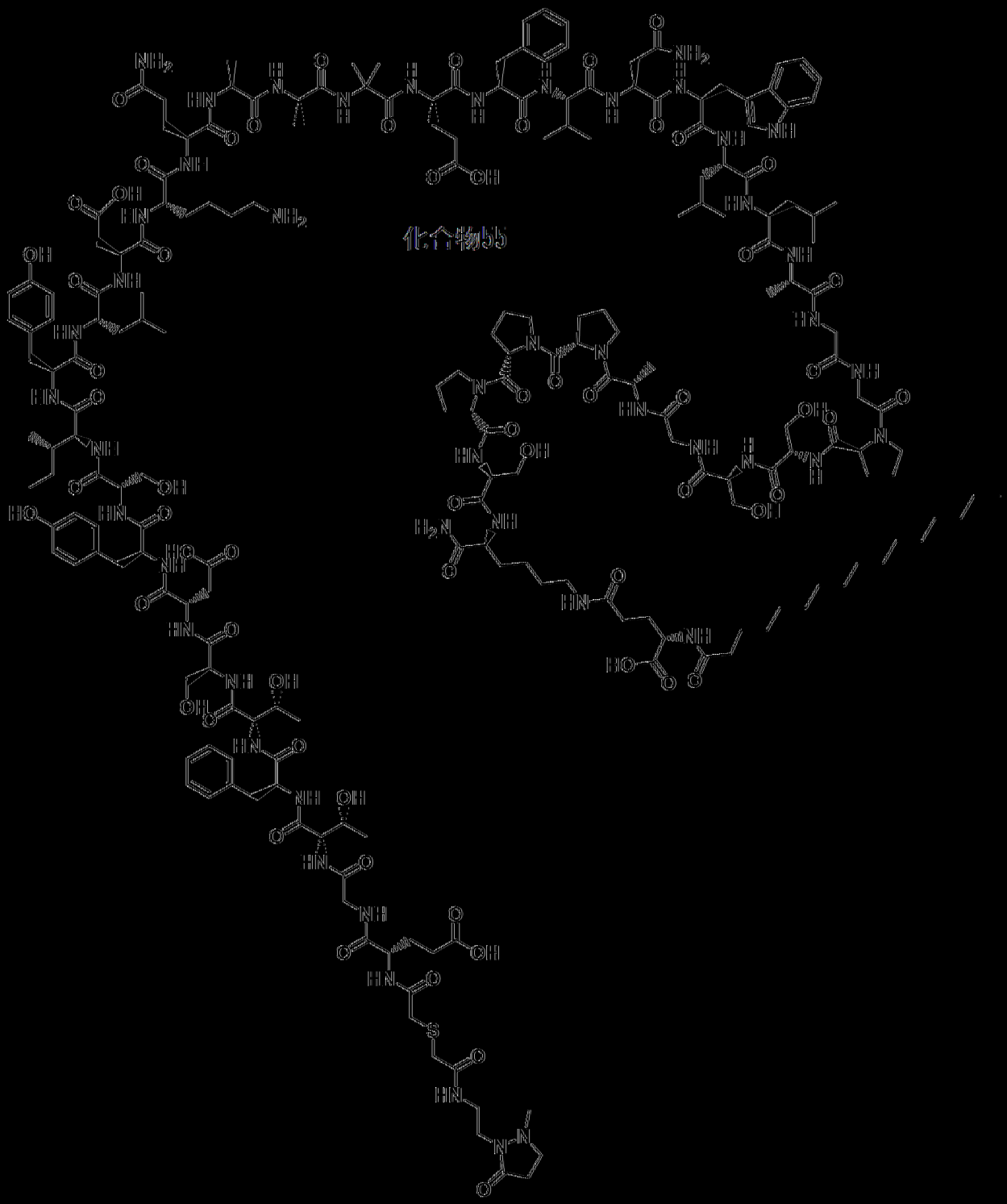


化合物49

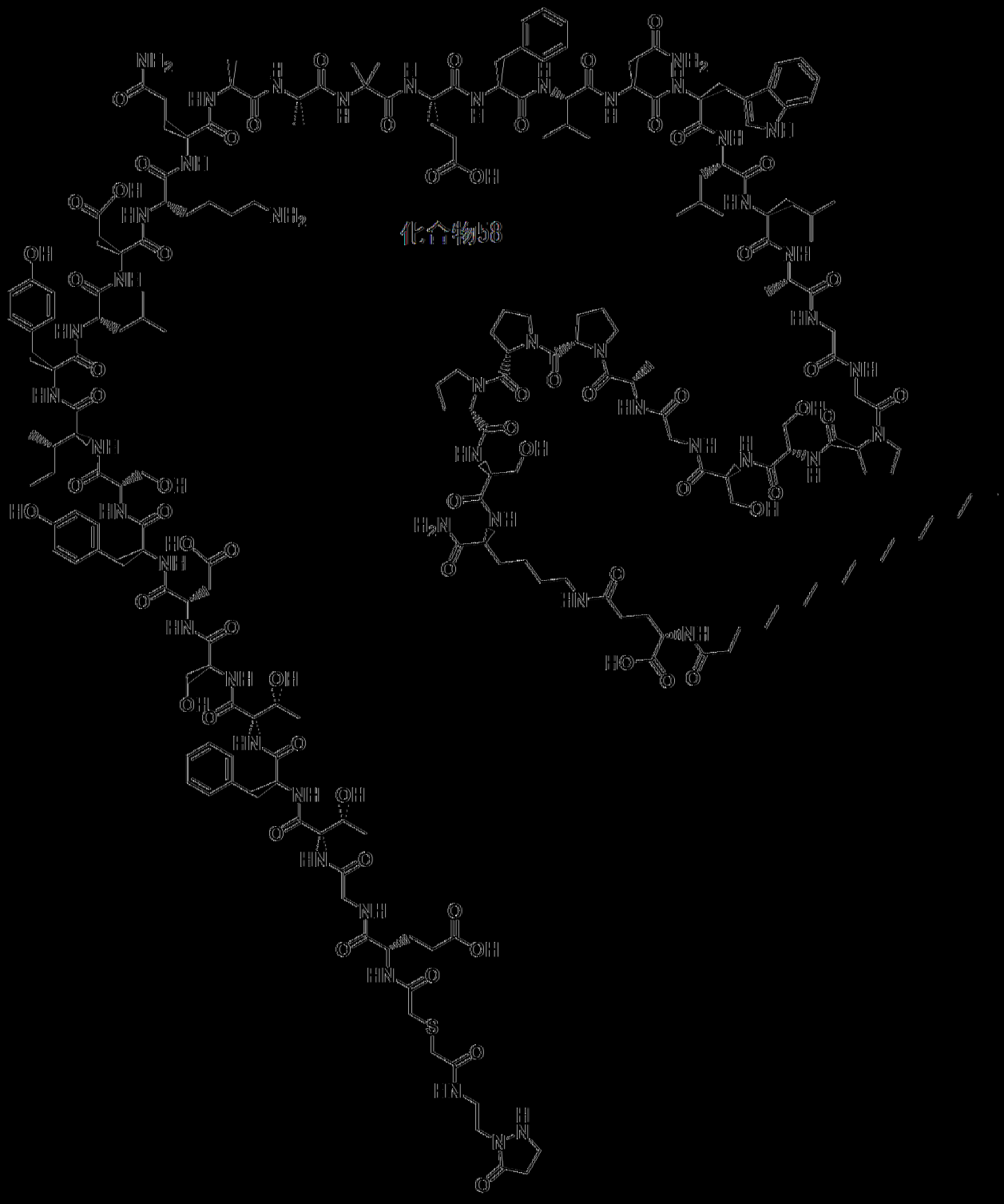

化合物50



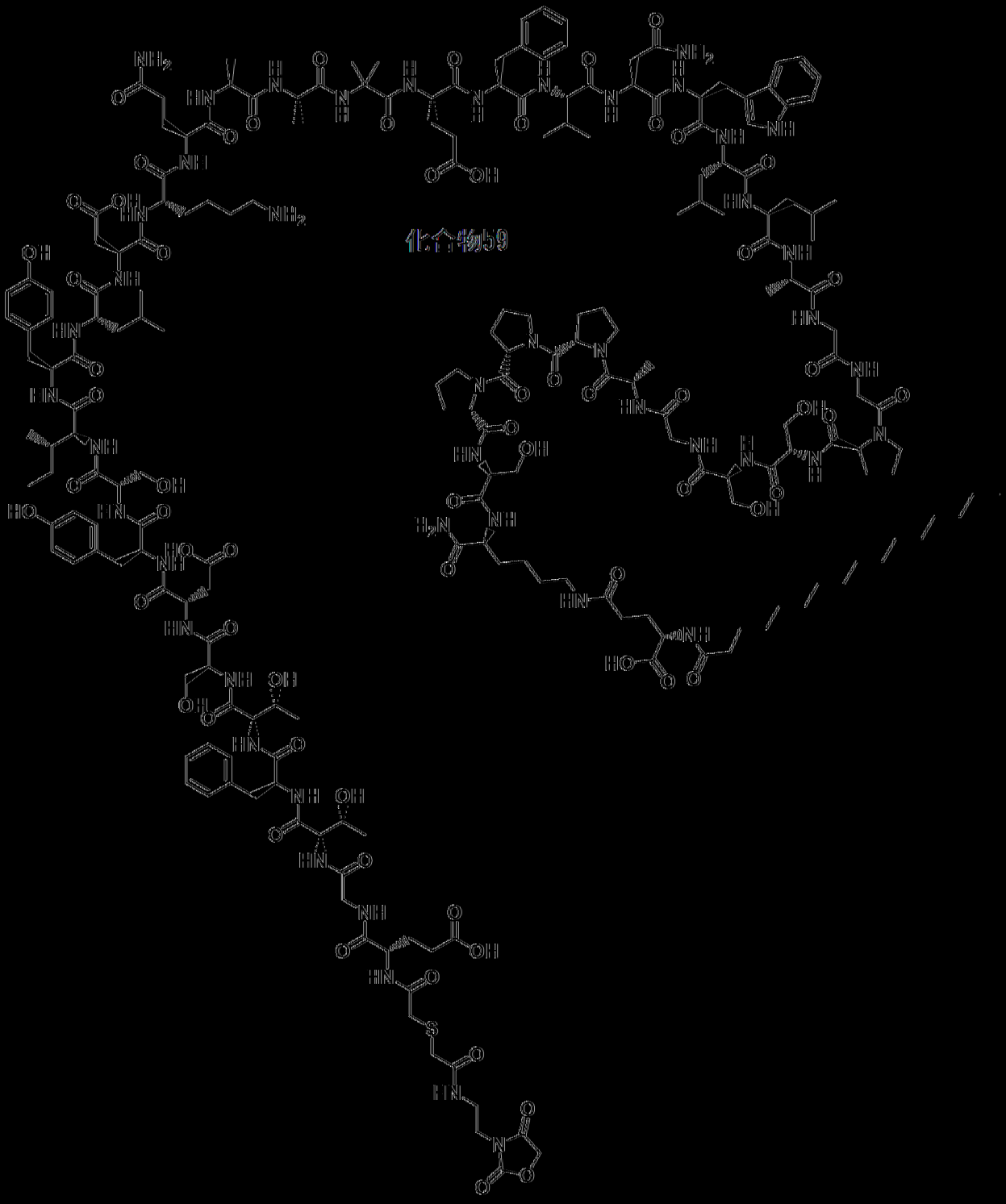
化合物52



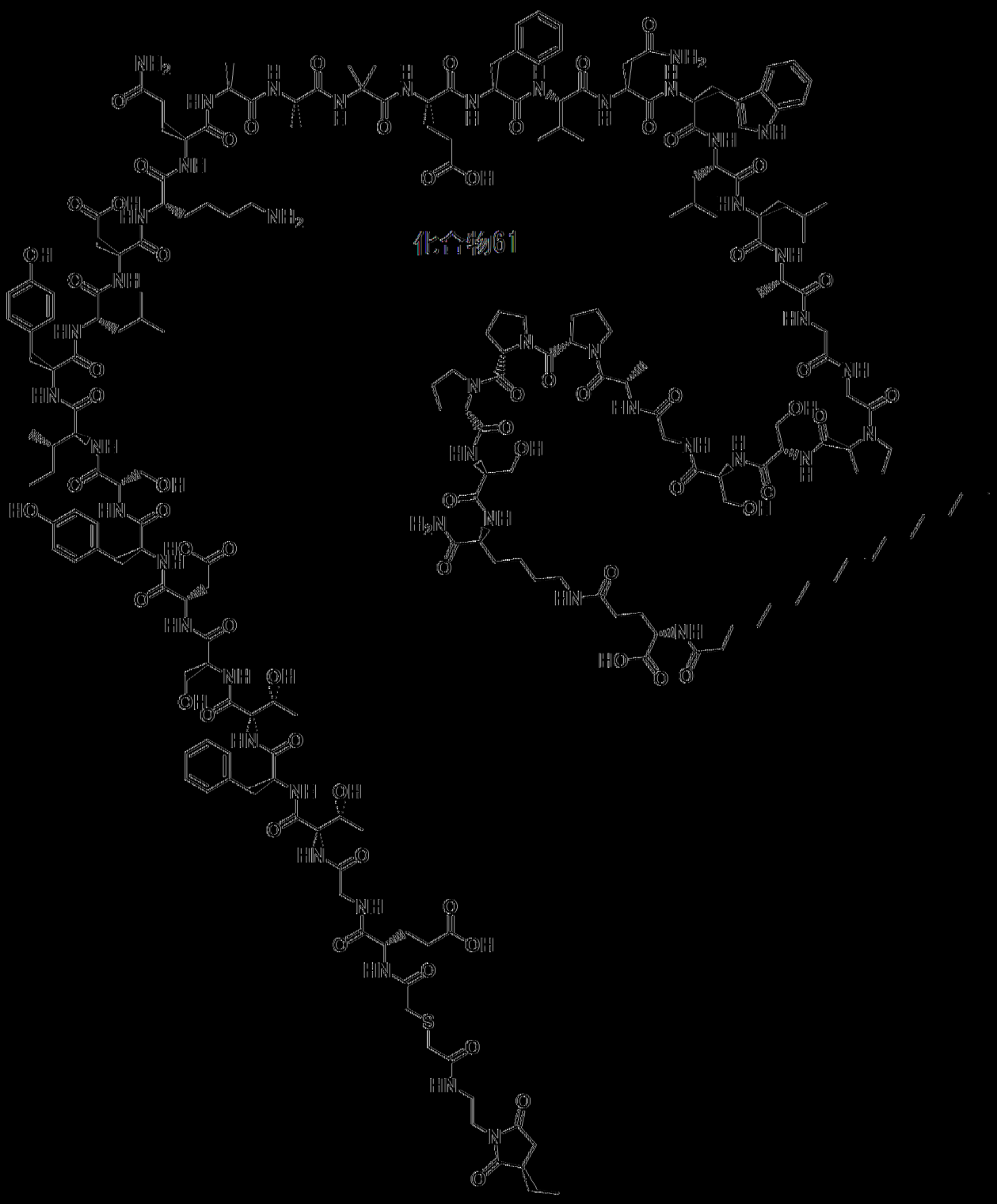
化合物55



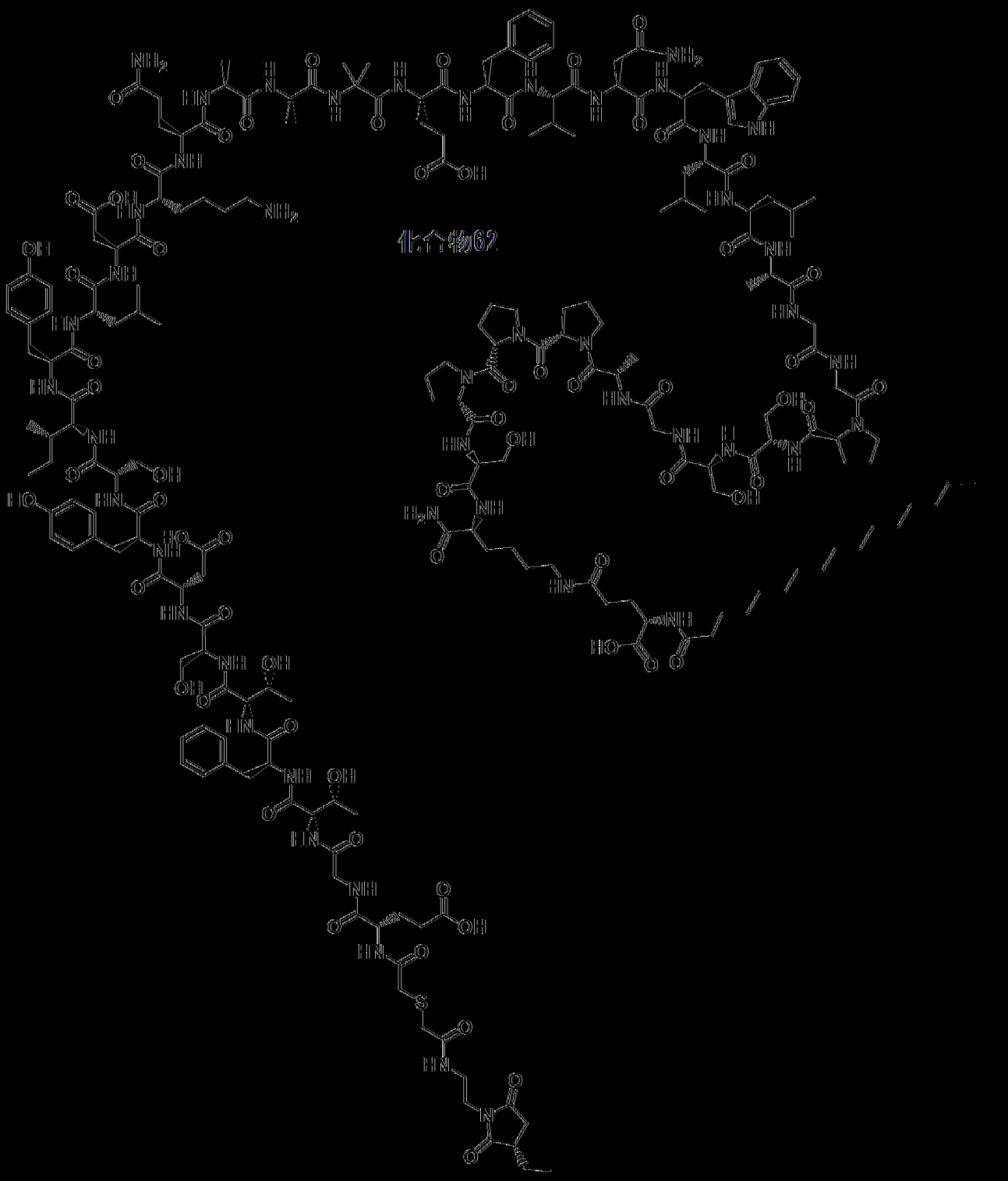
化合物58



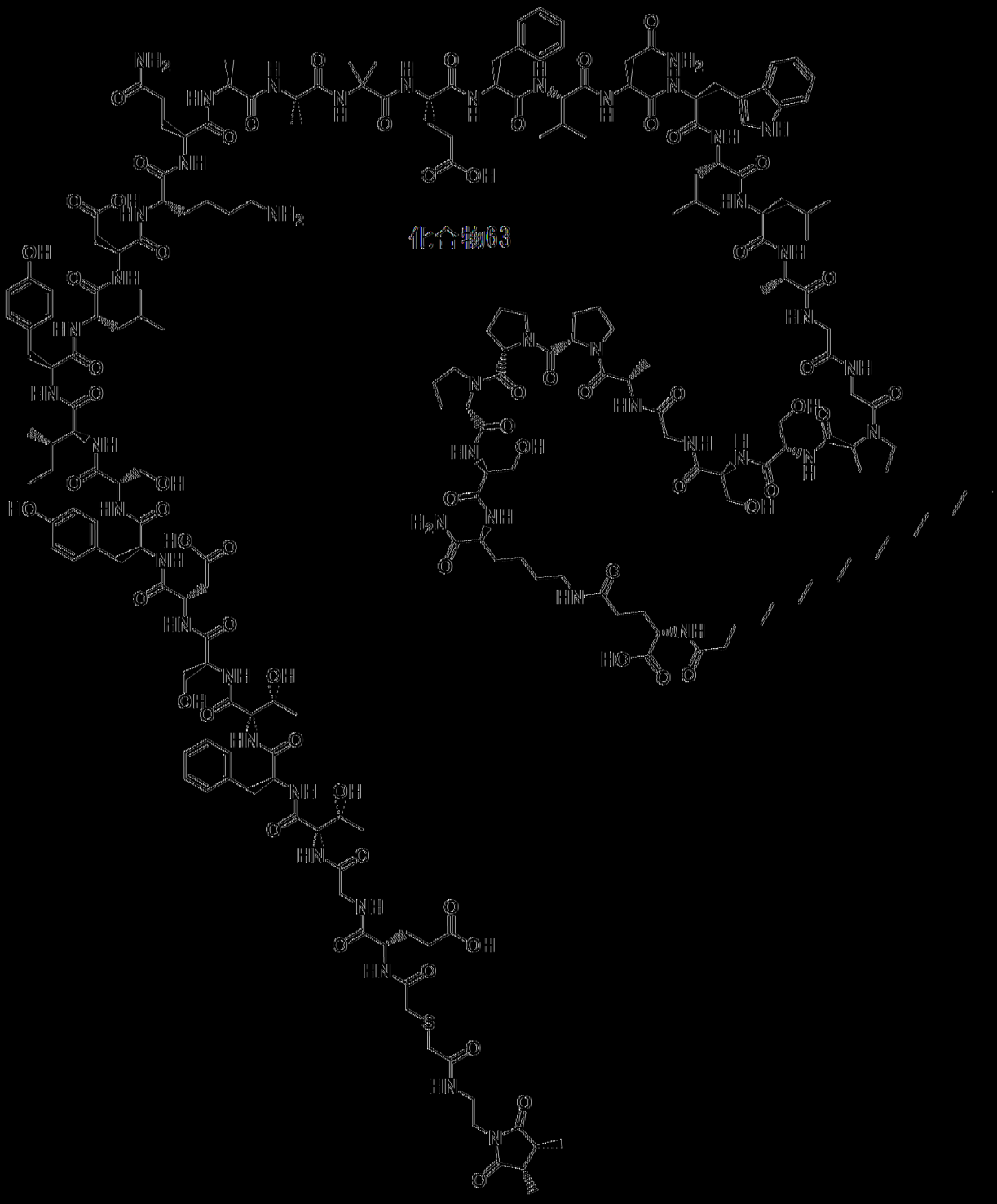
化合物59



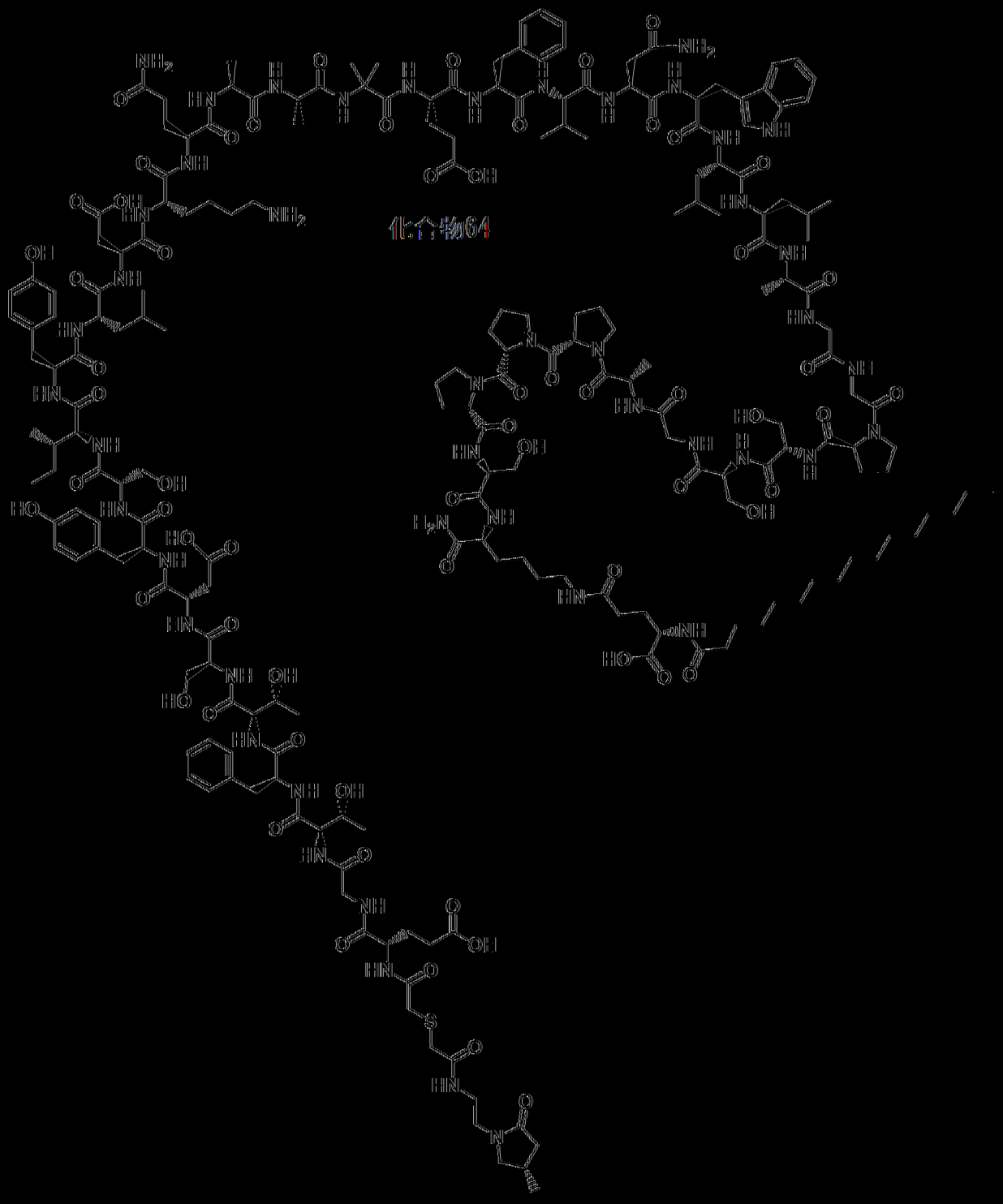
化合物61



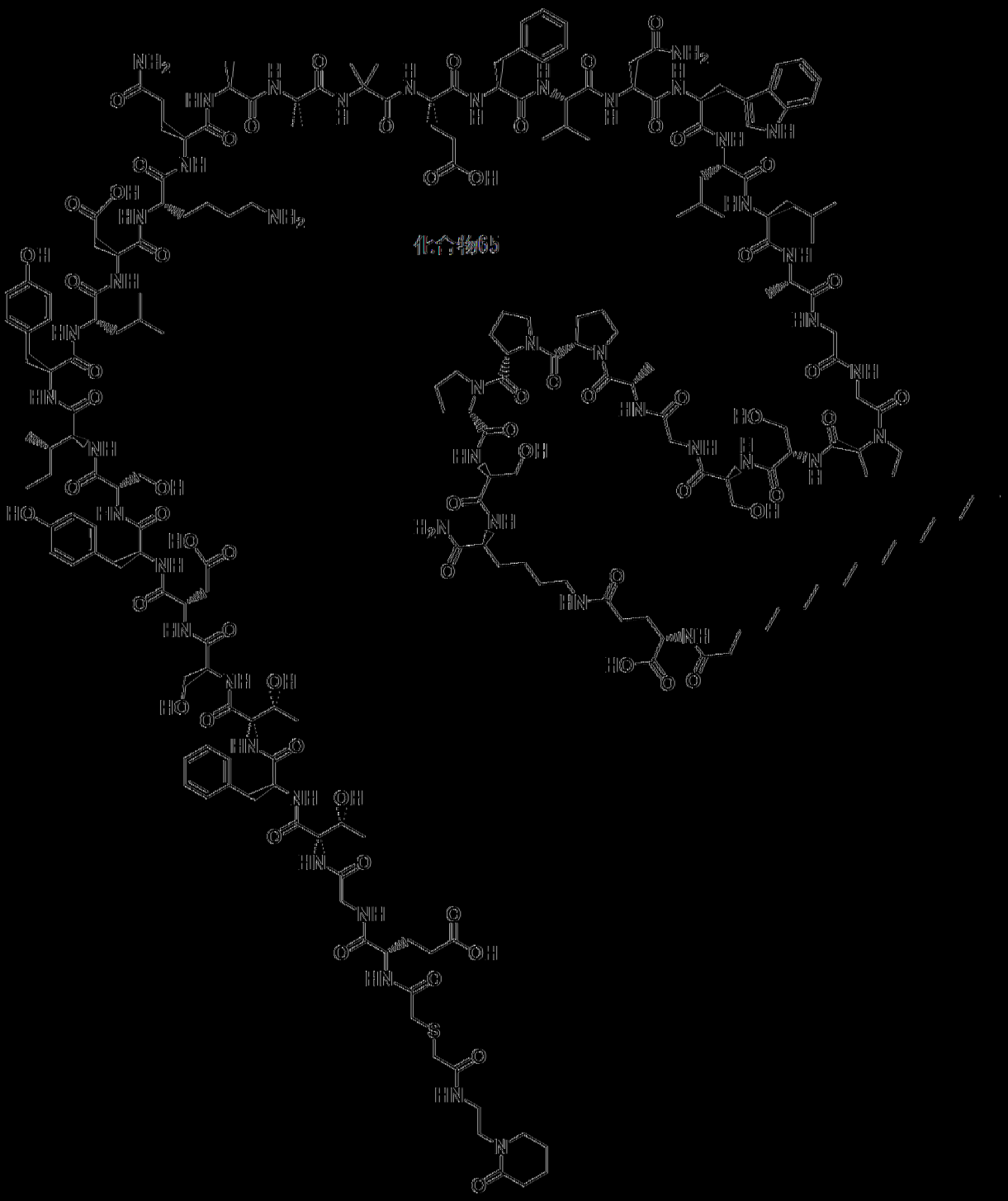
化合物62



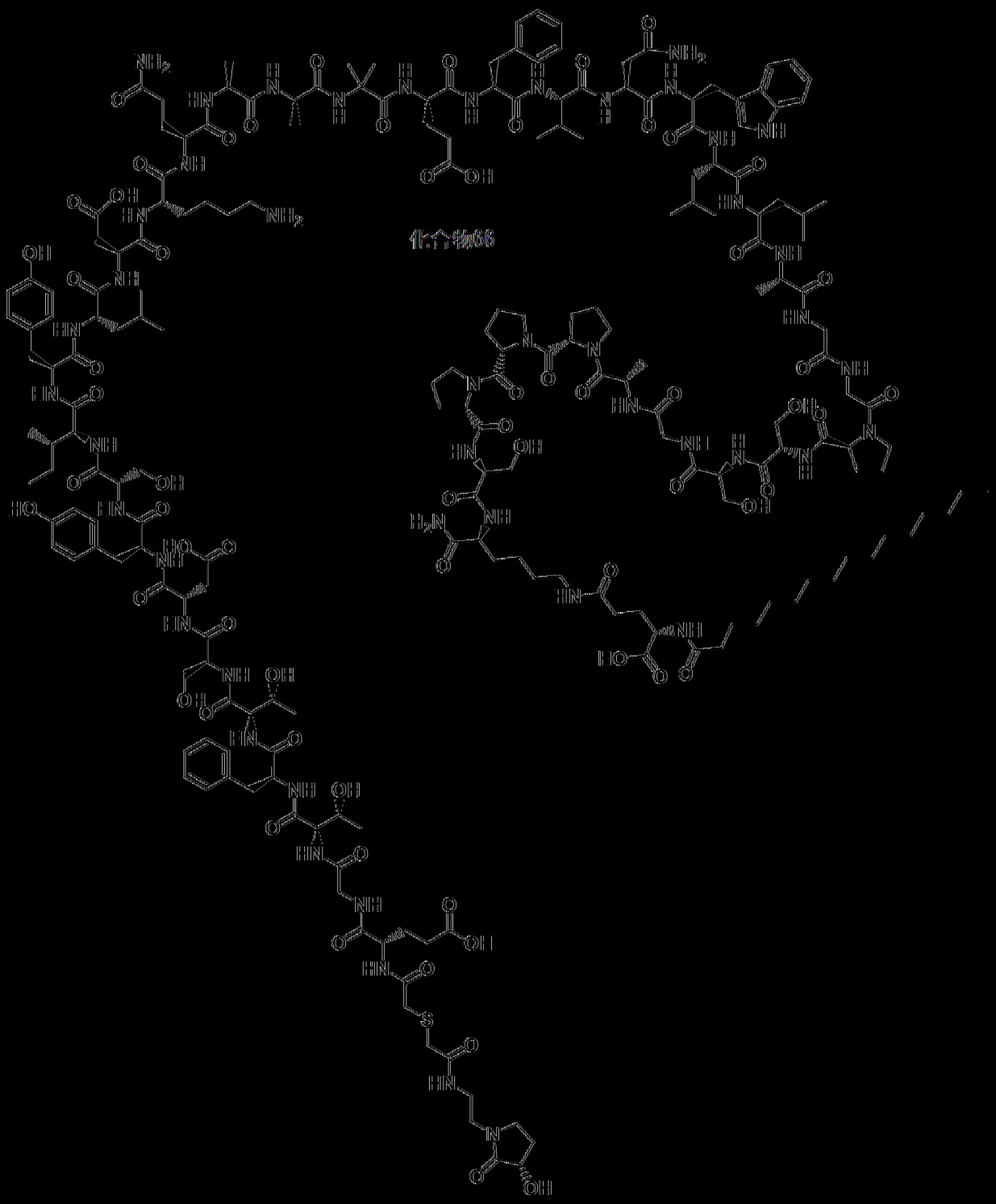
化合物63

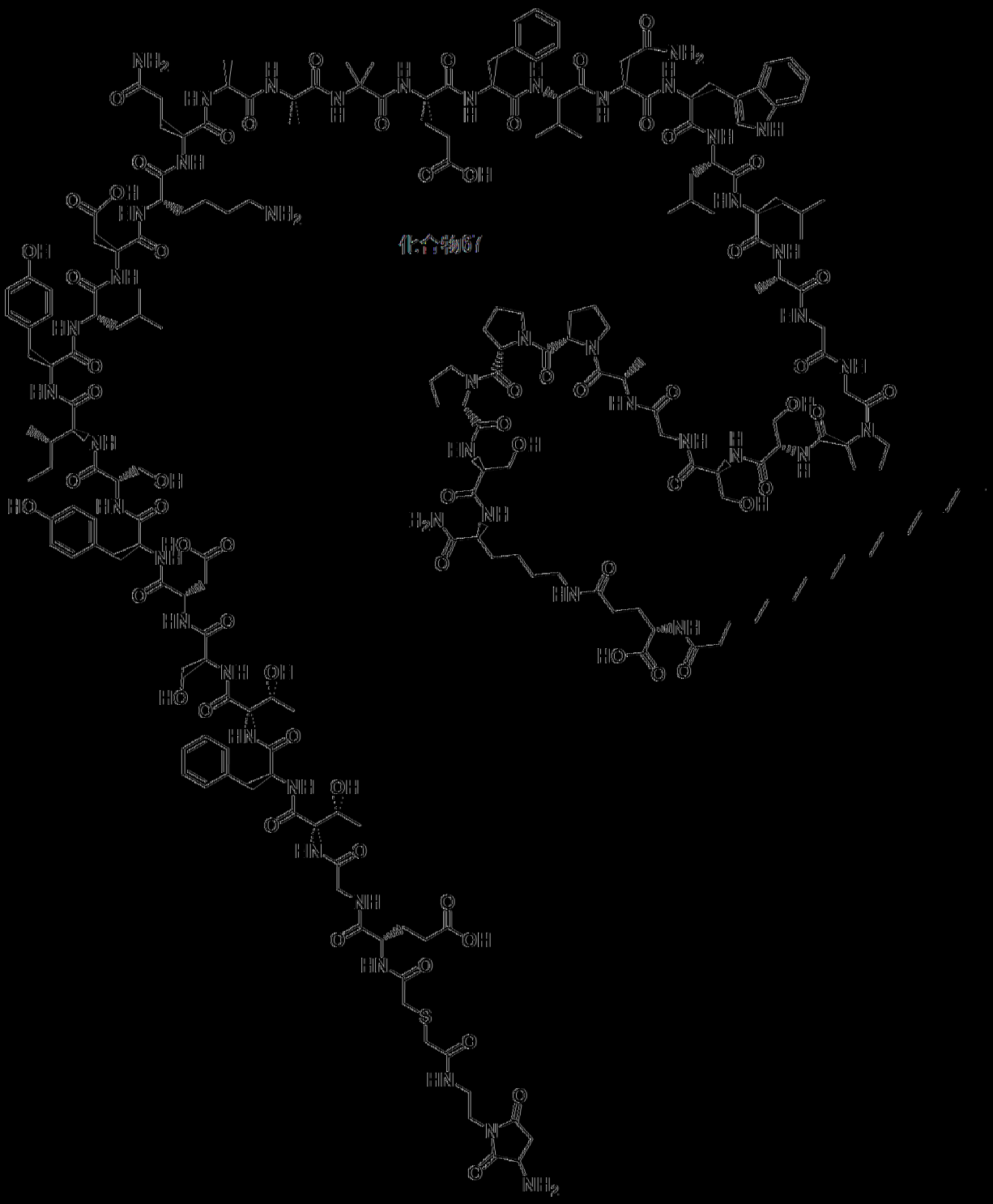


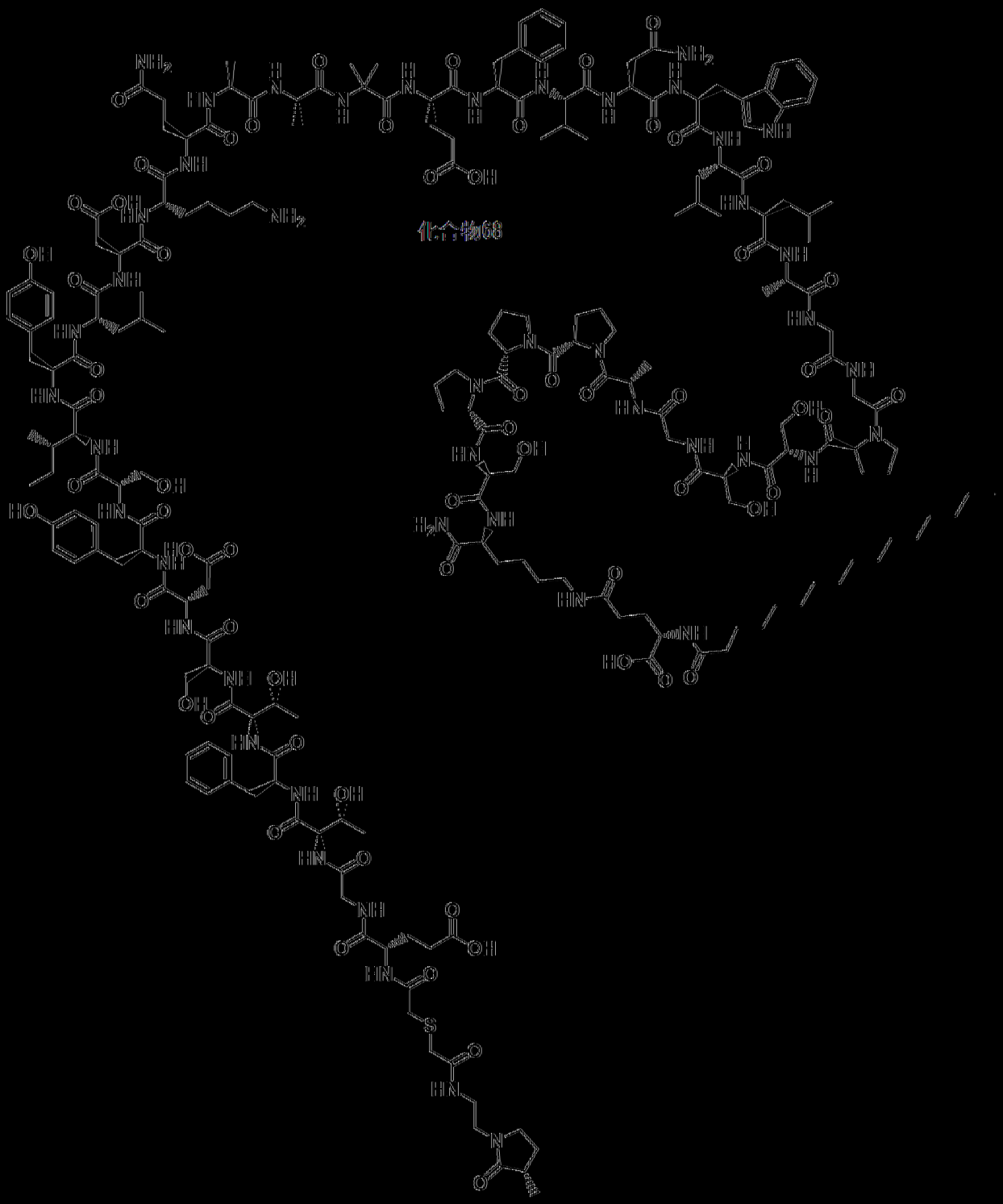
化合物64



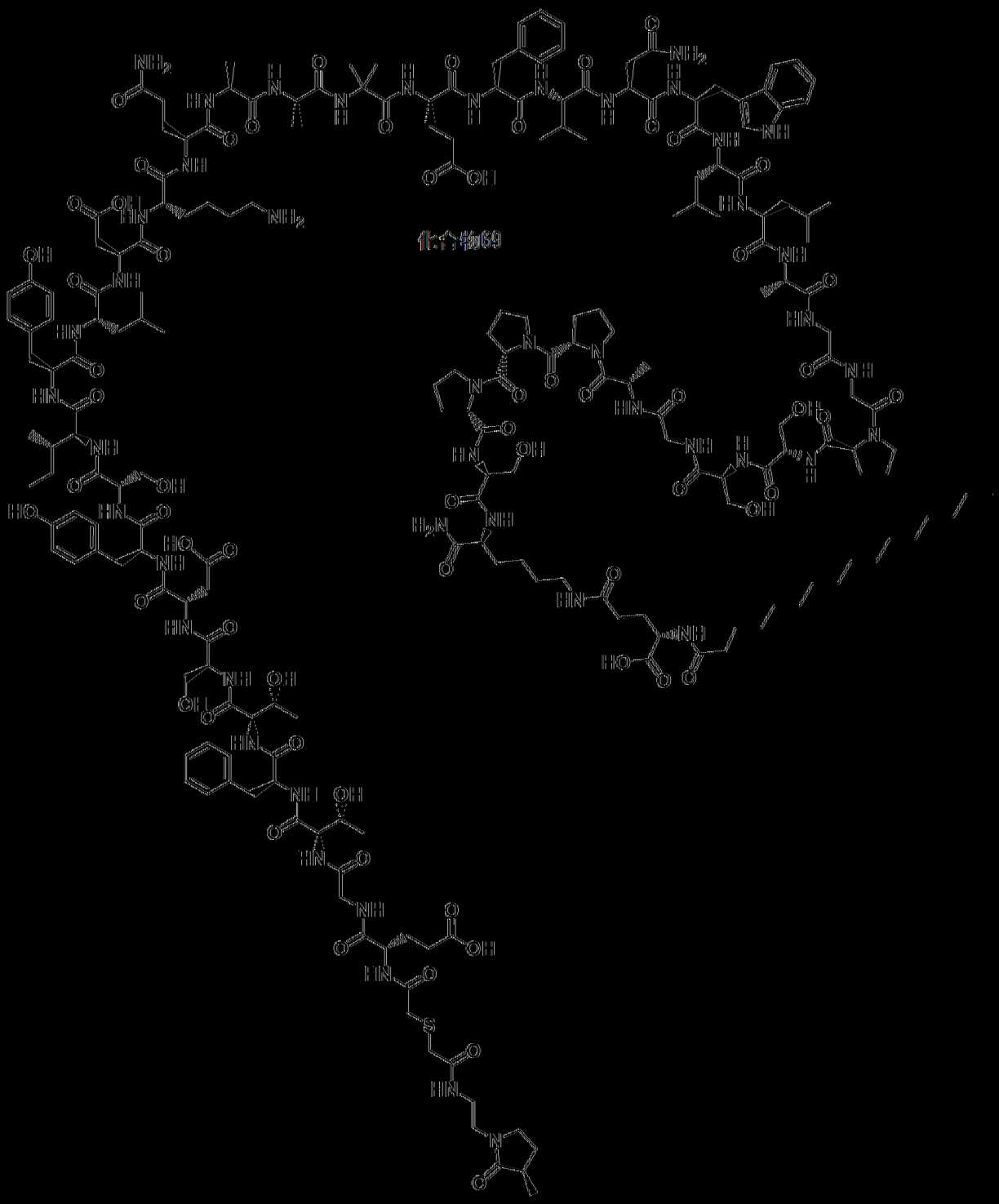
化合物65

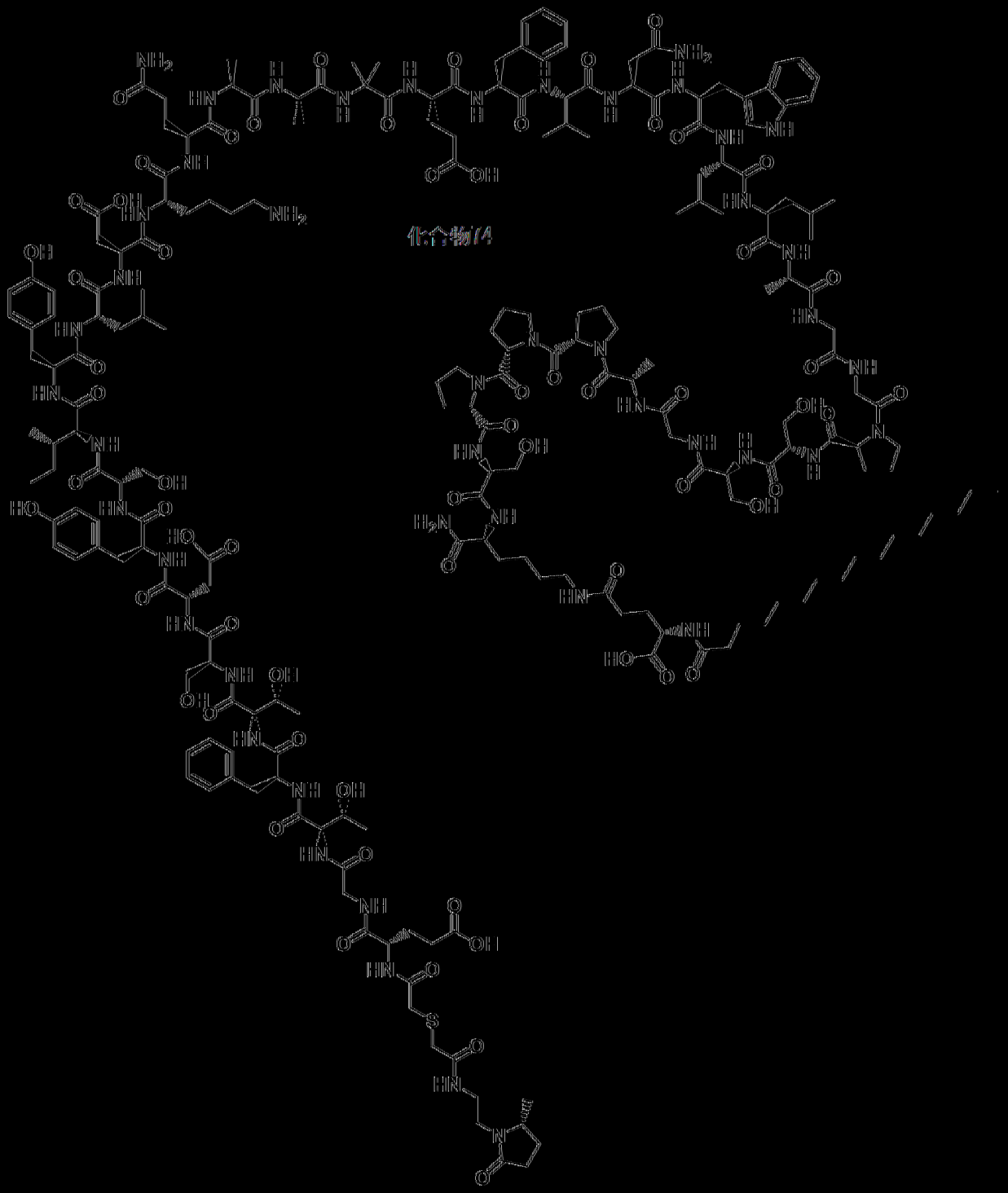

化合物66

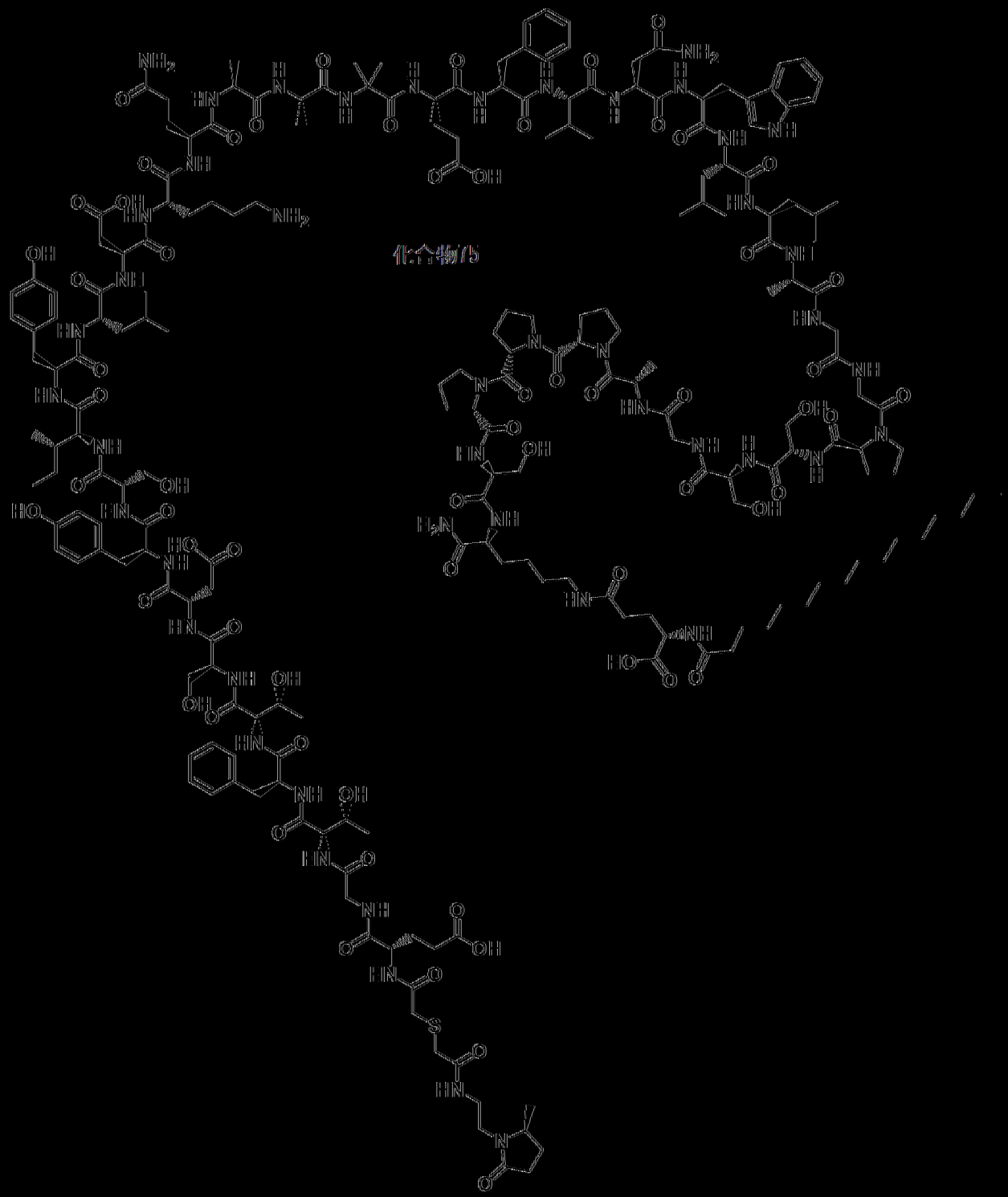

化合物67



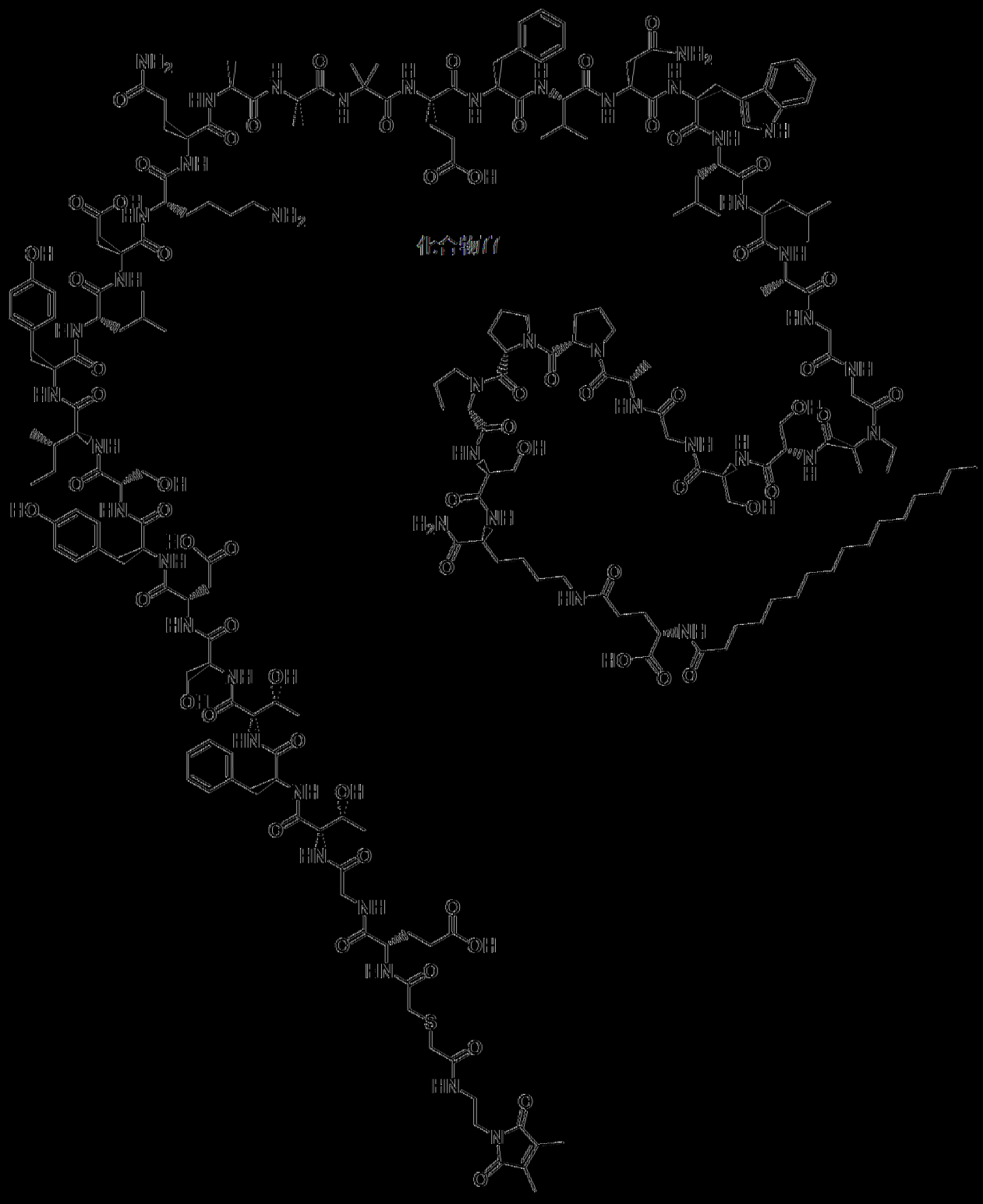
化合物68

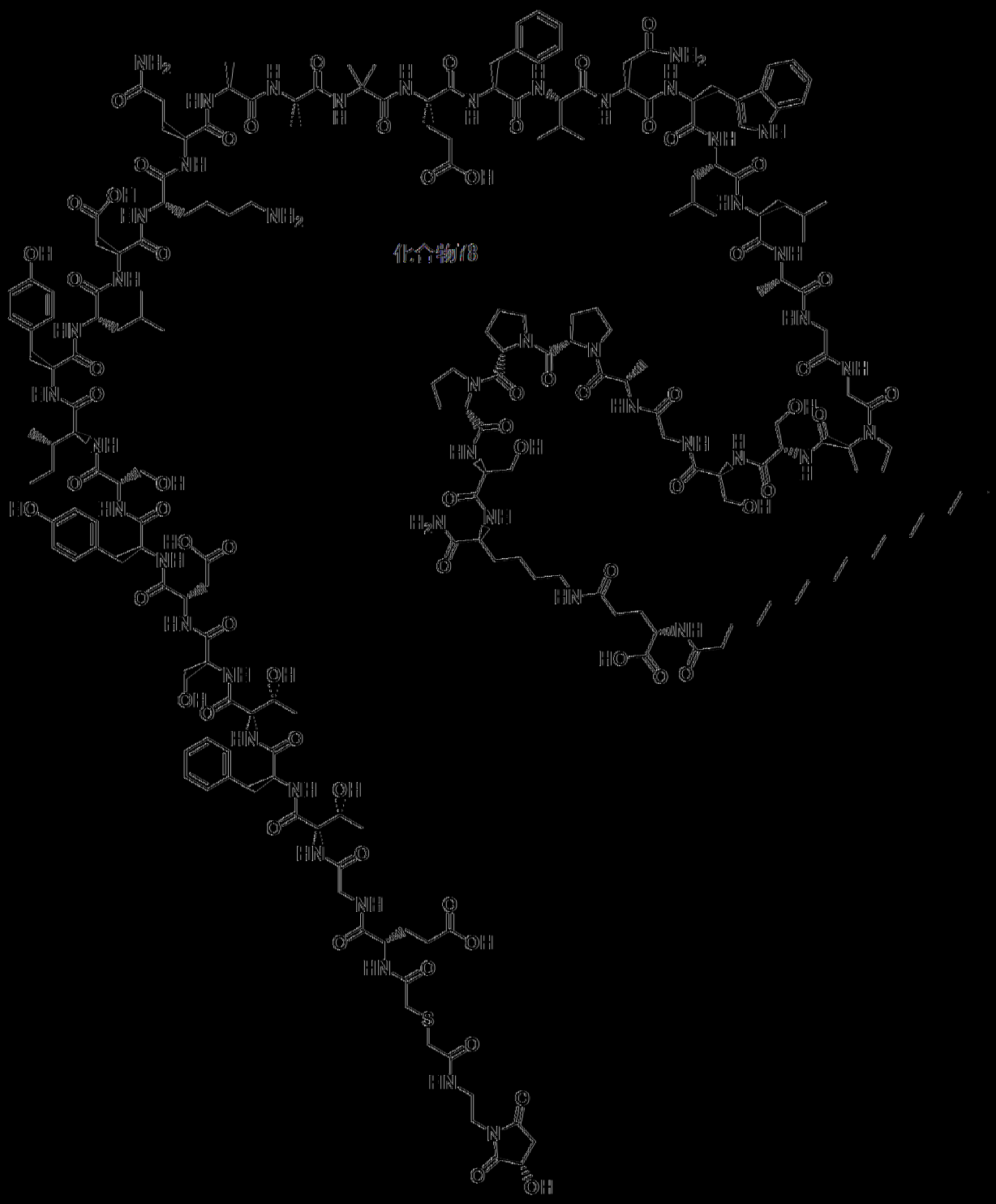

化合物69



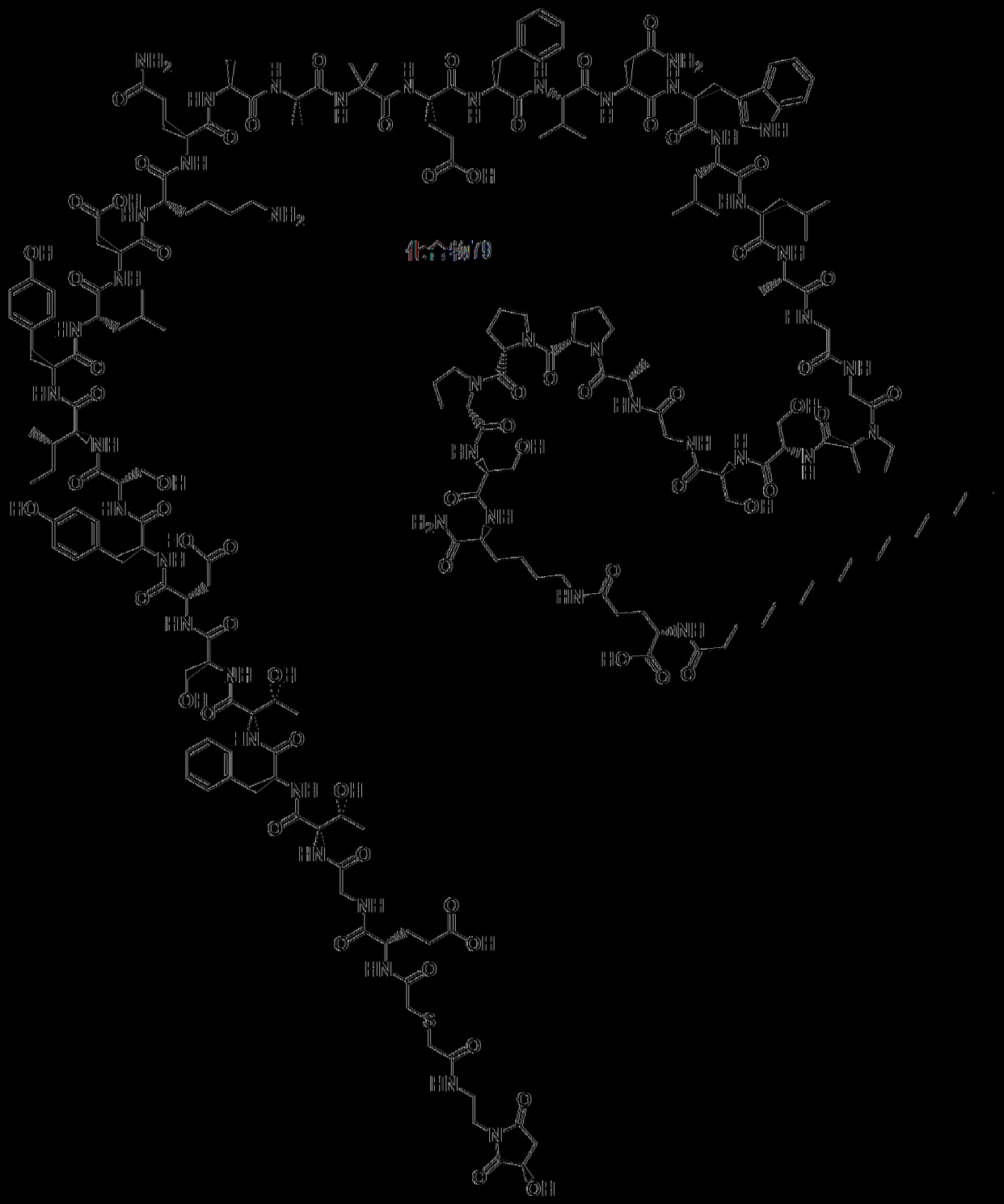


化合物15

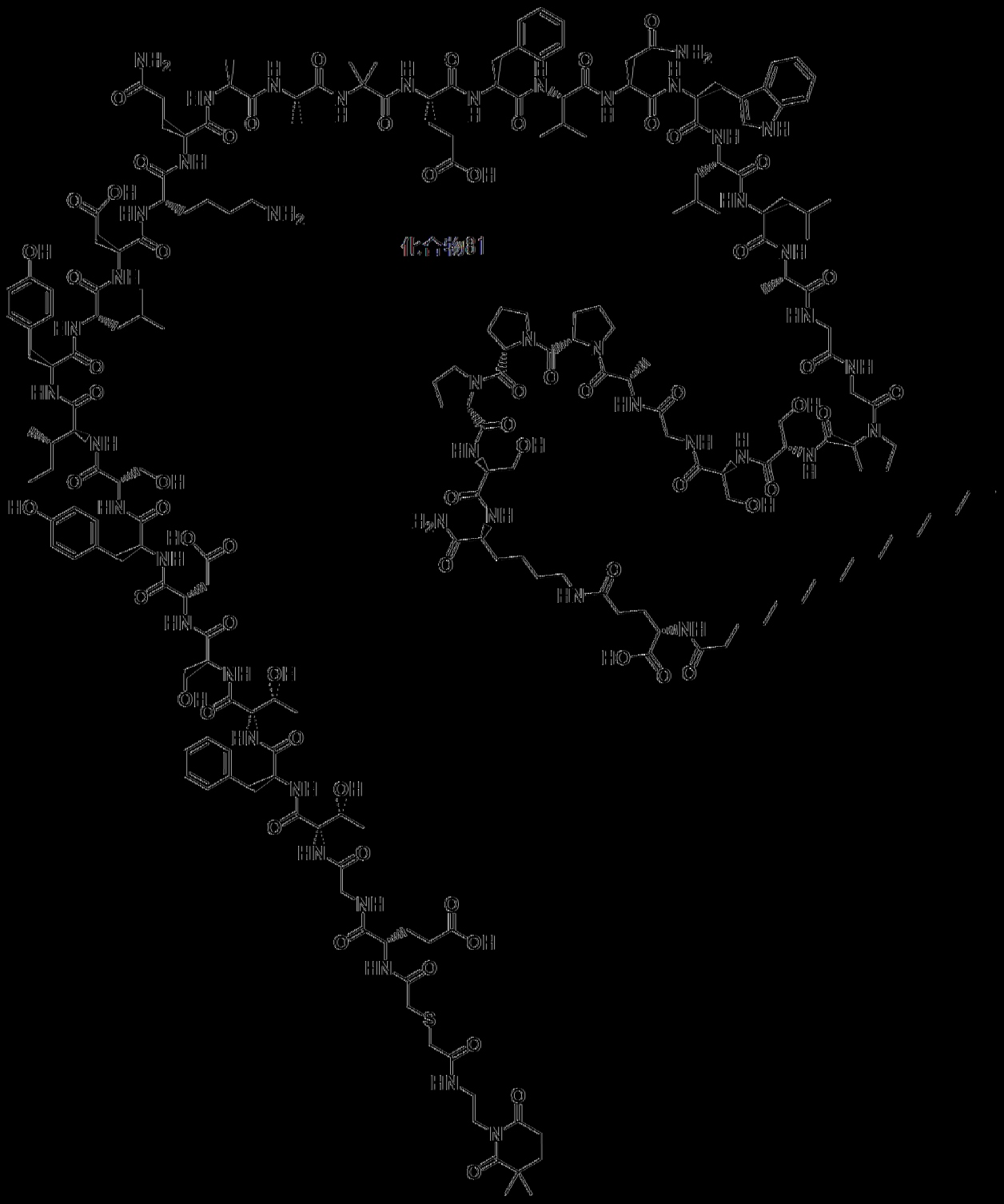




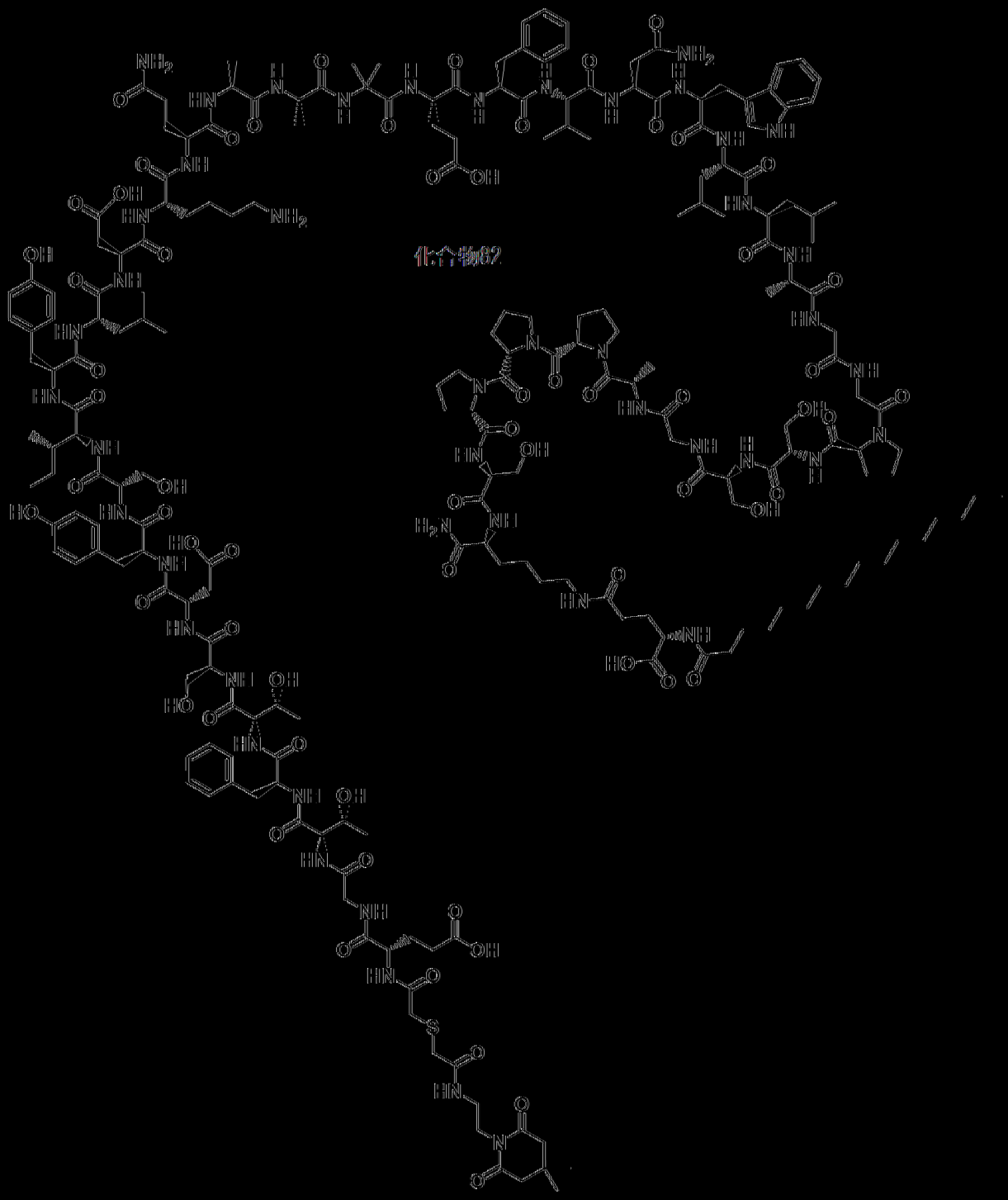
化合物78

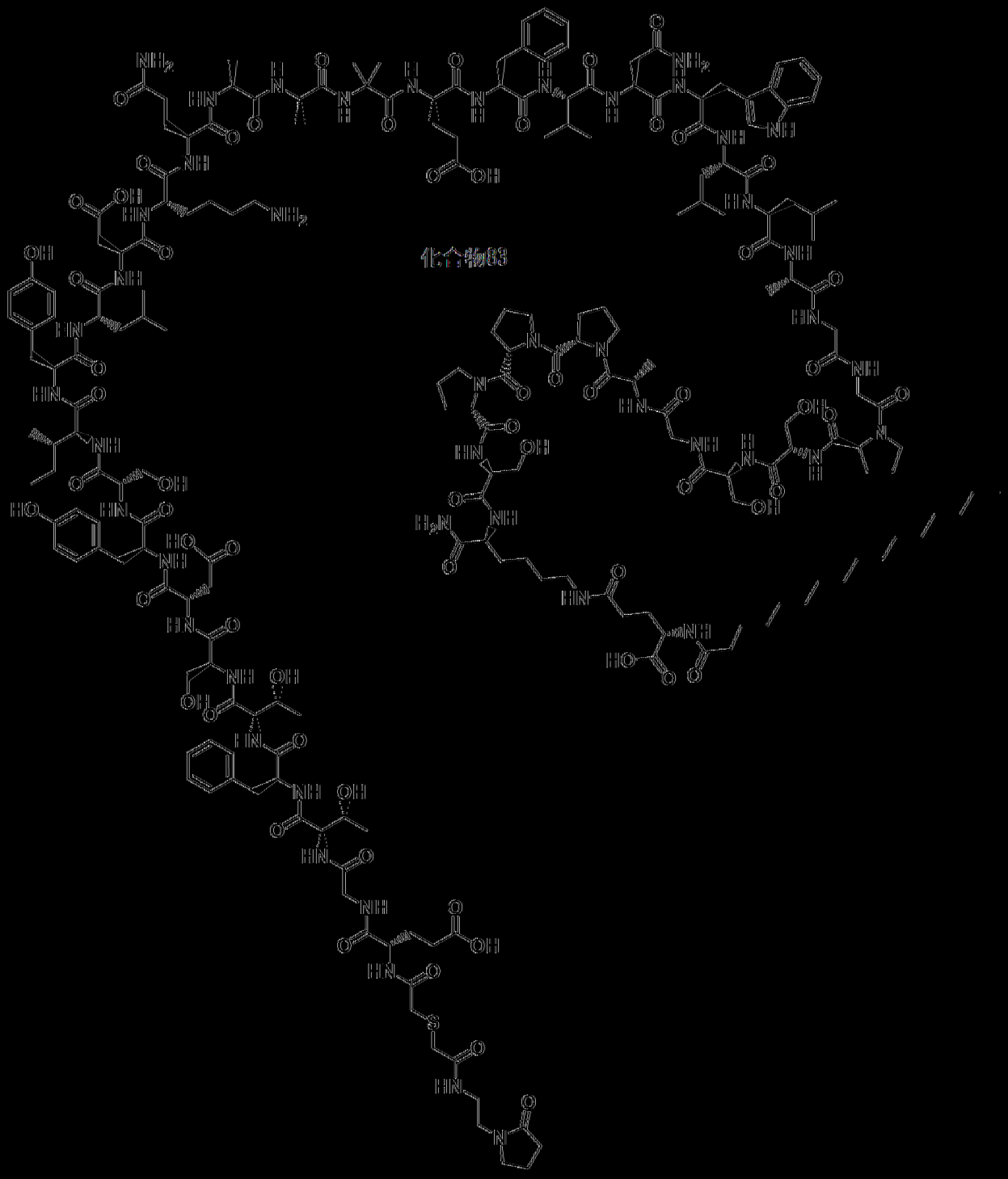


化合物79

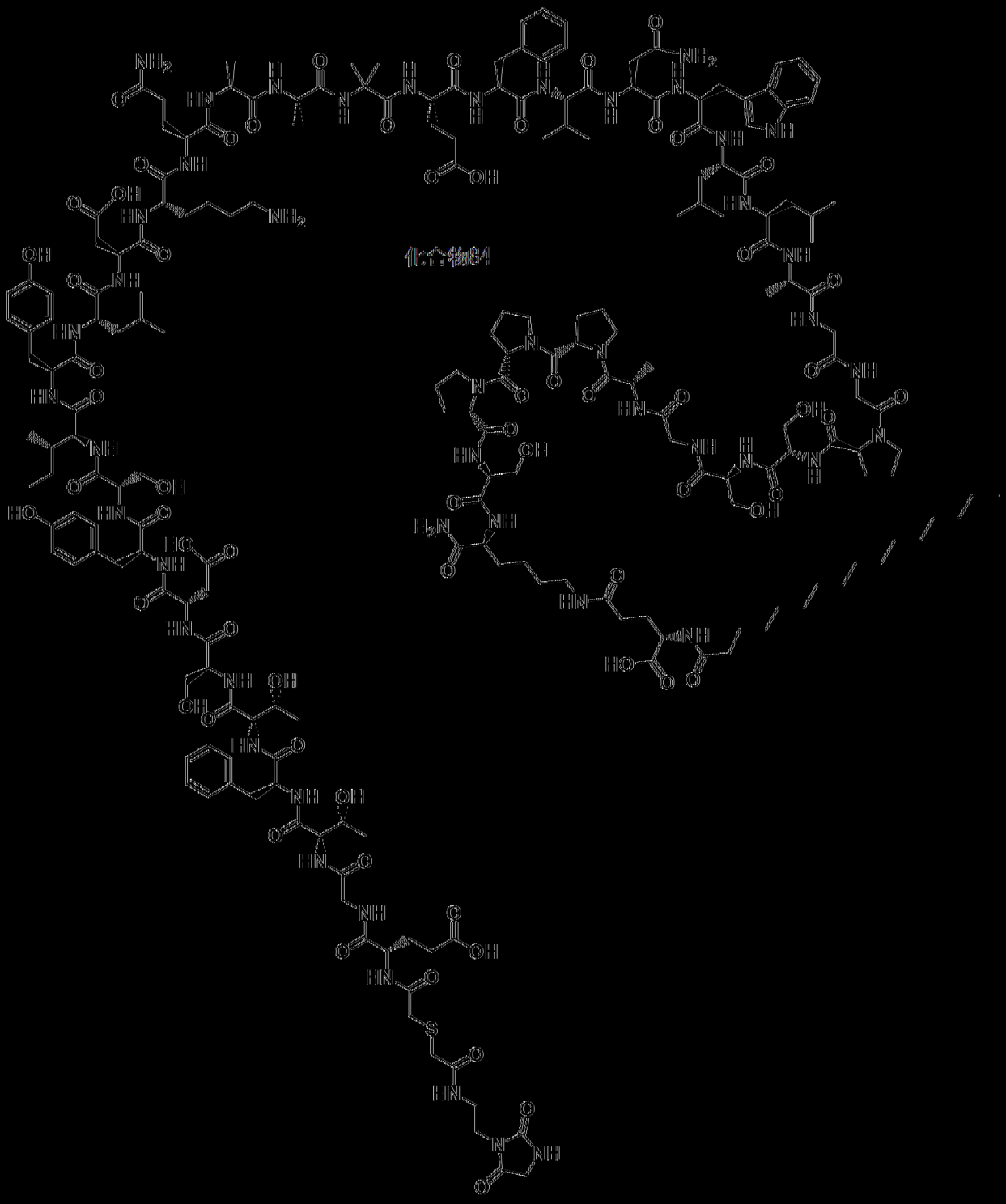


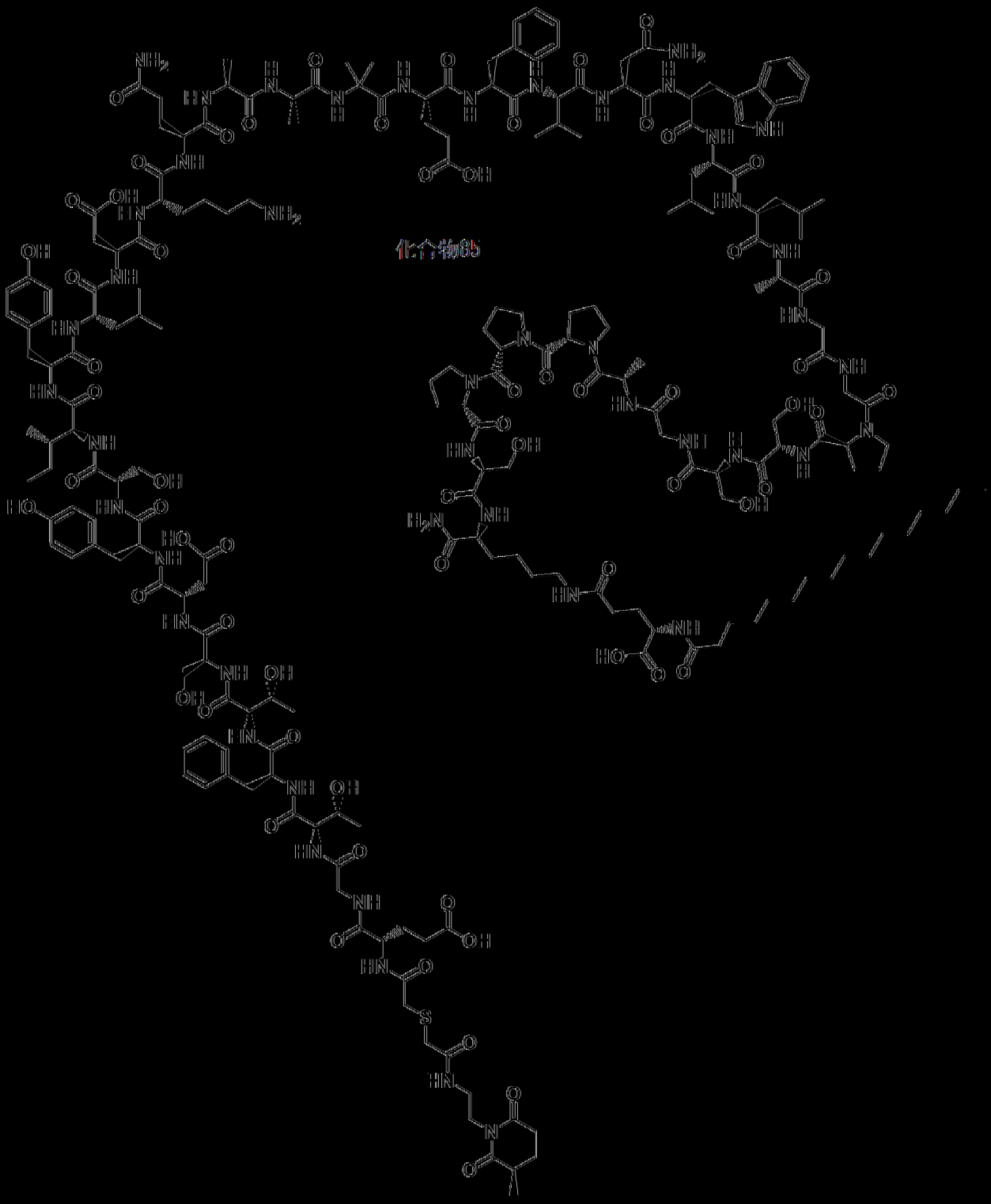
化合物81


化合物82

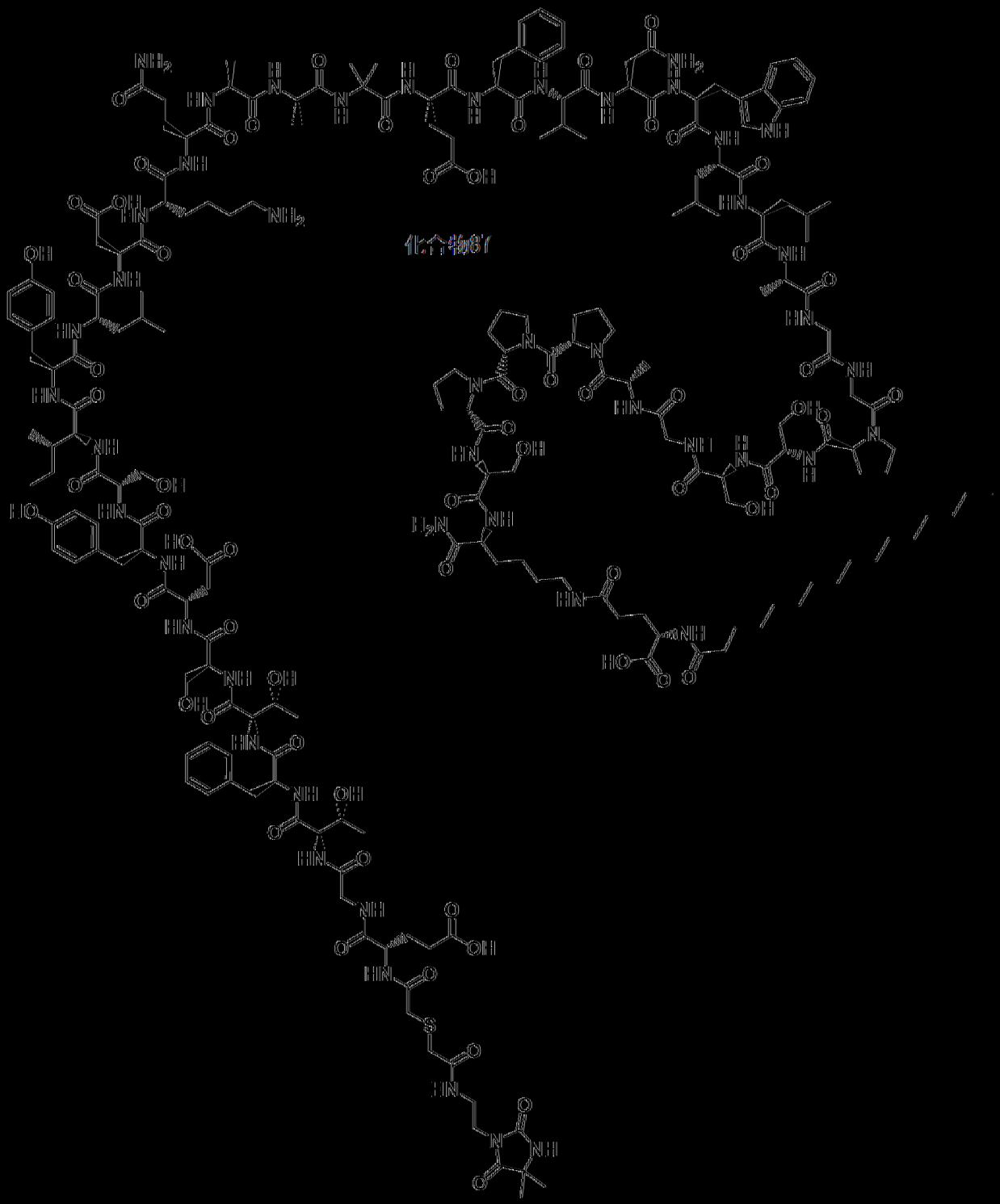


化合物83

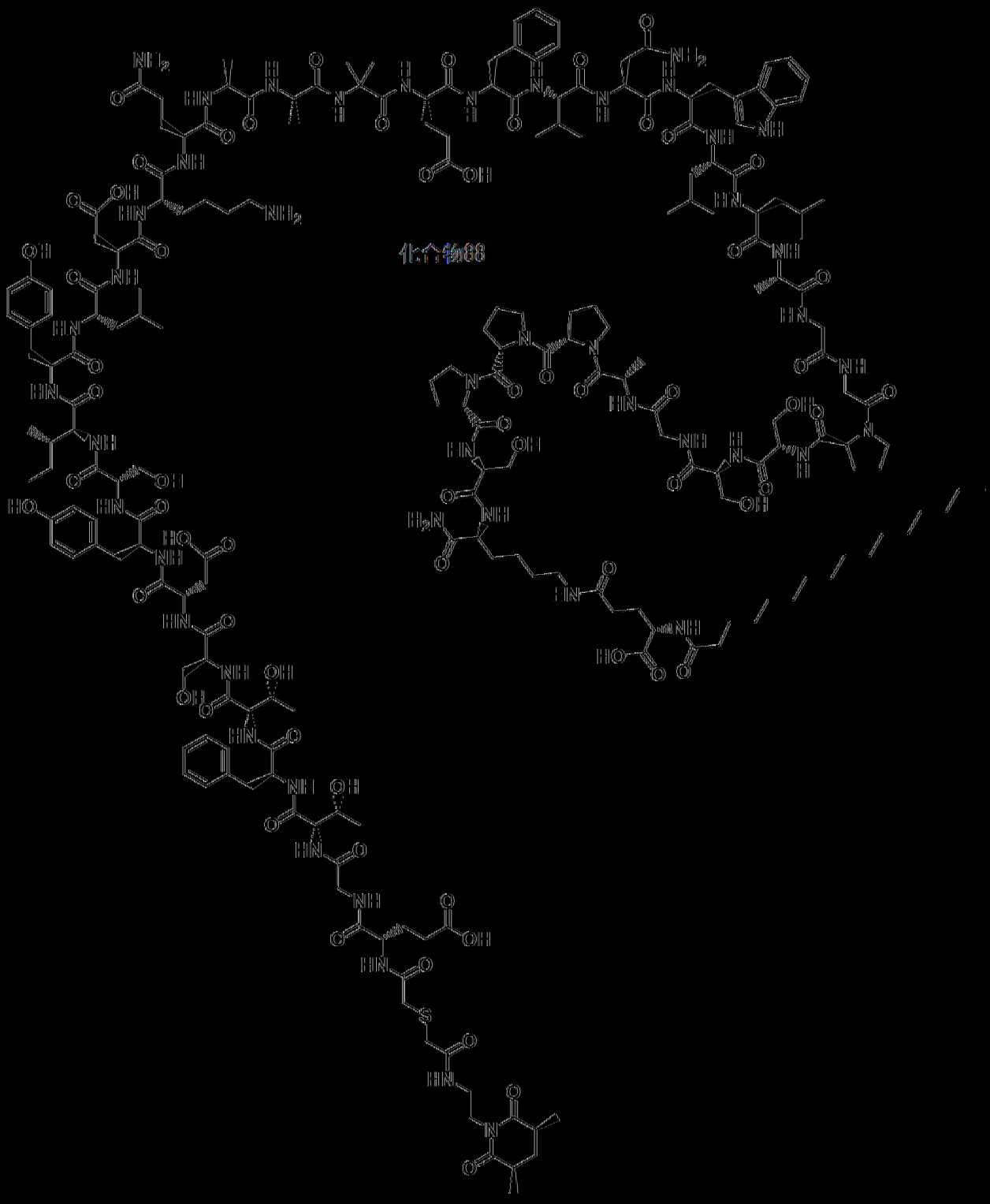


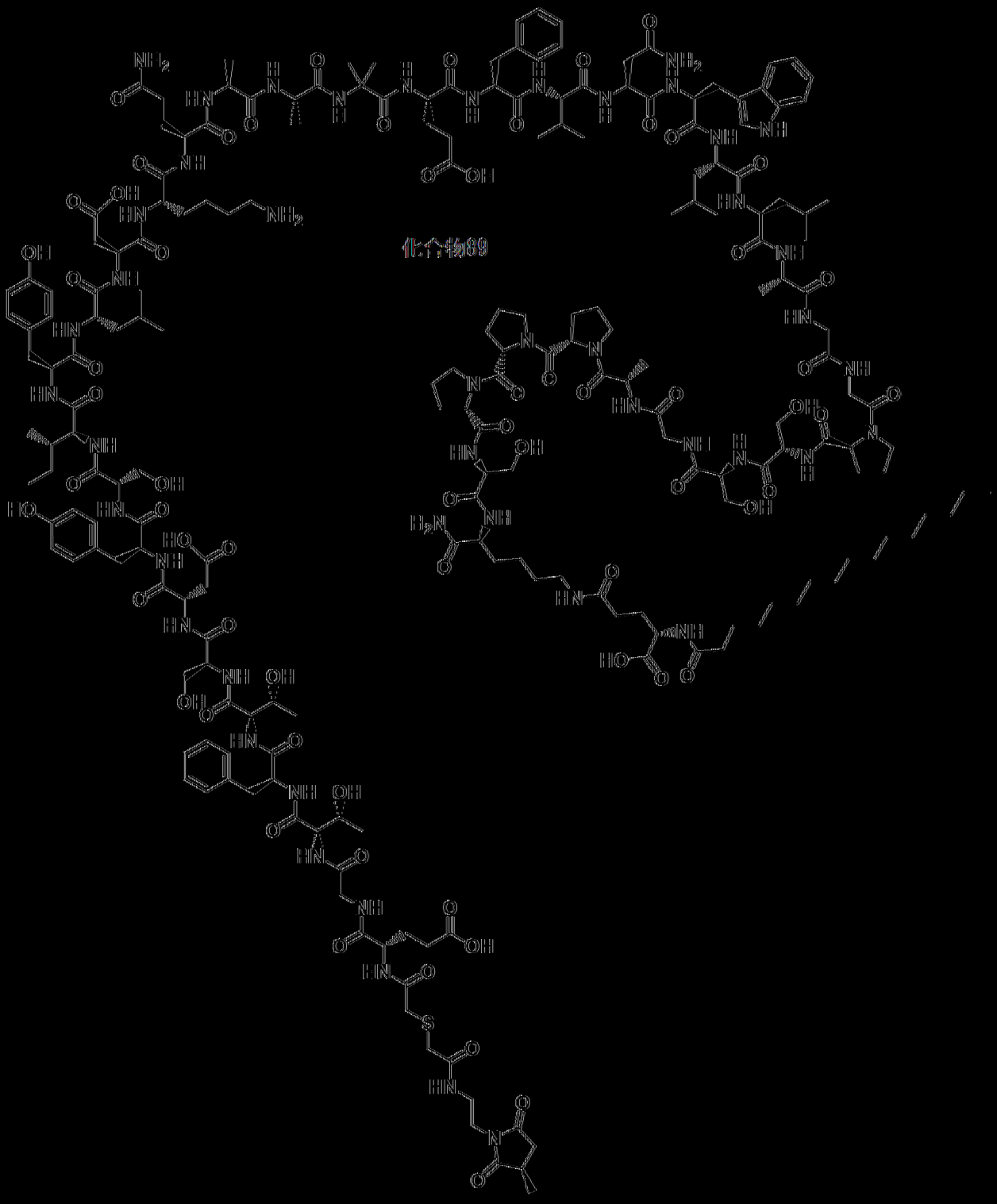


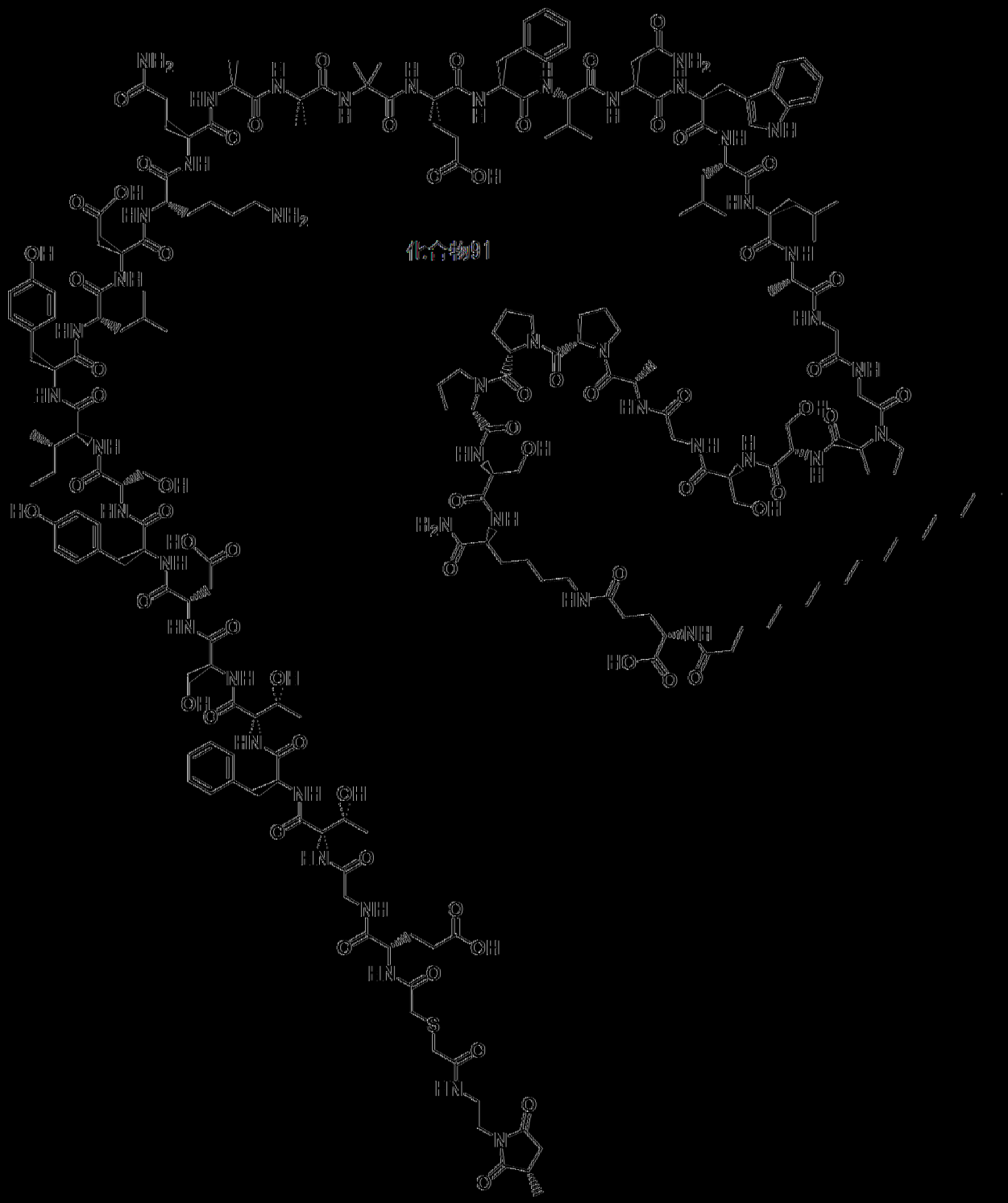
化合物85

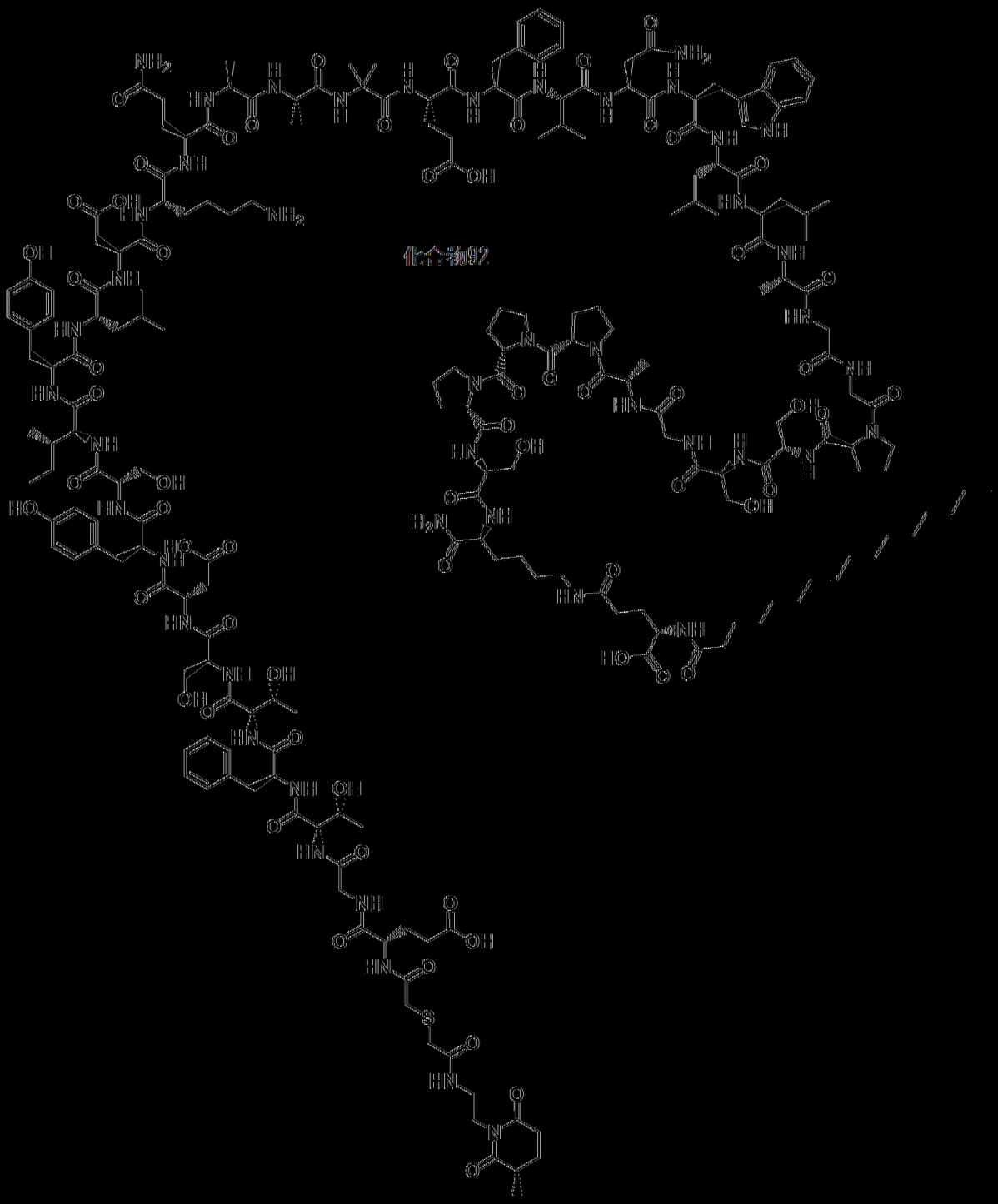


化合物67

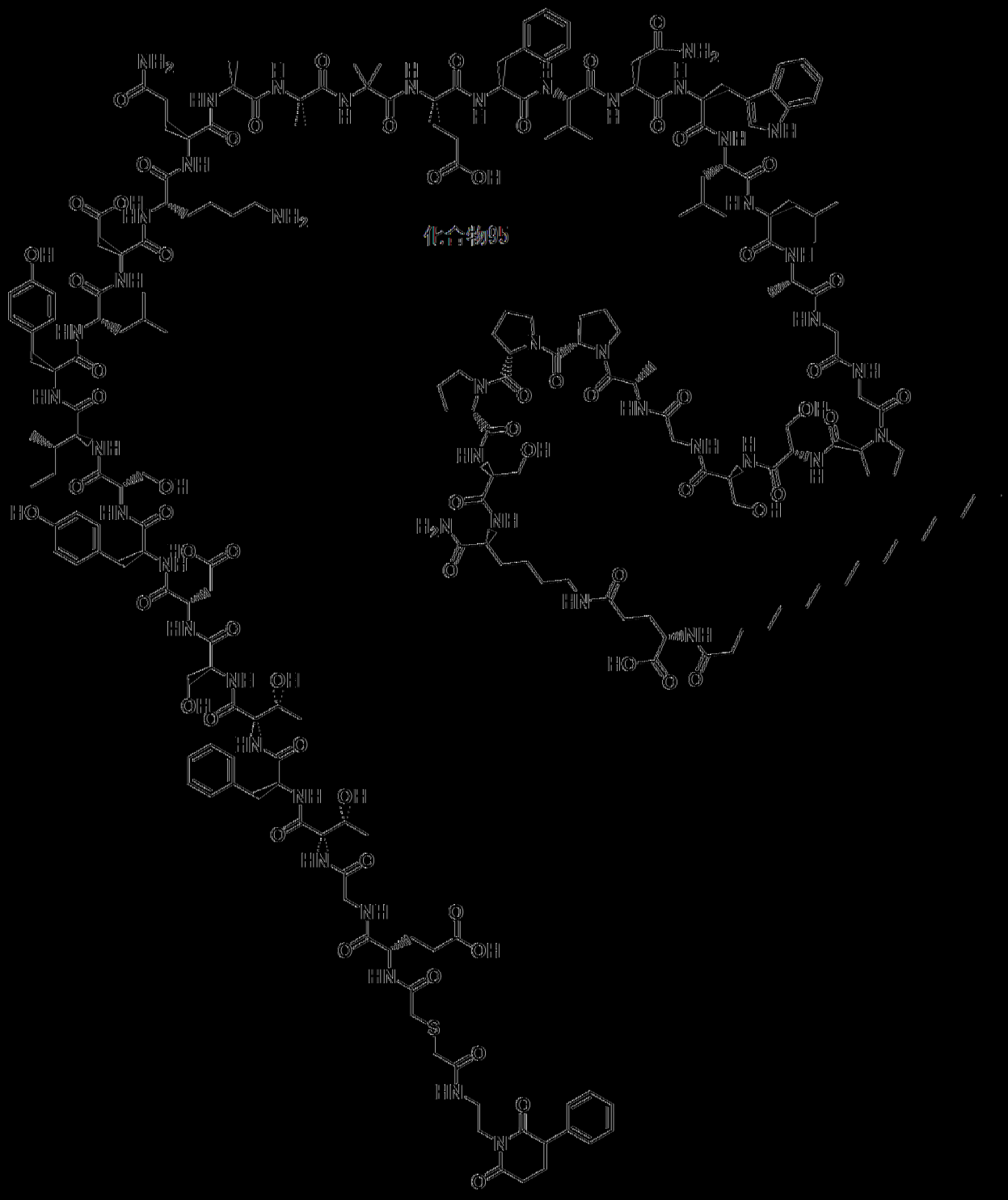

化合物68



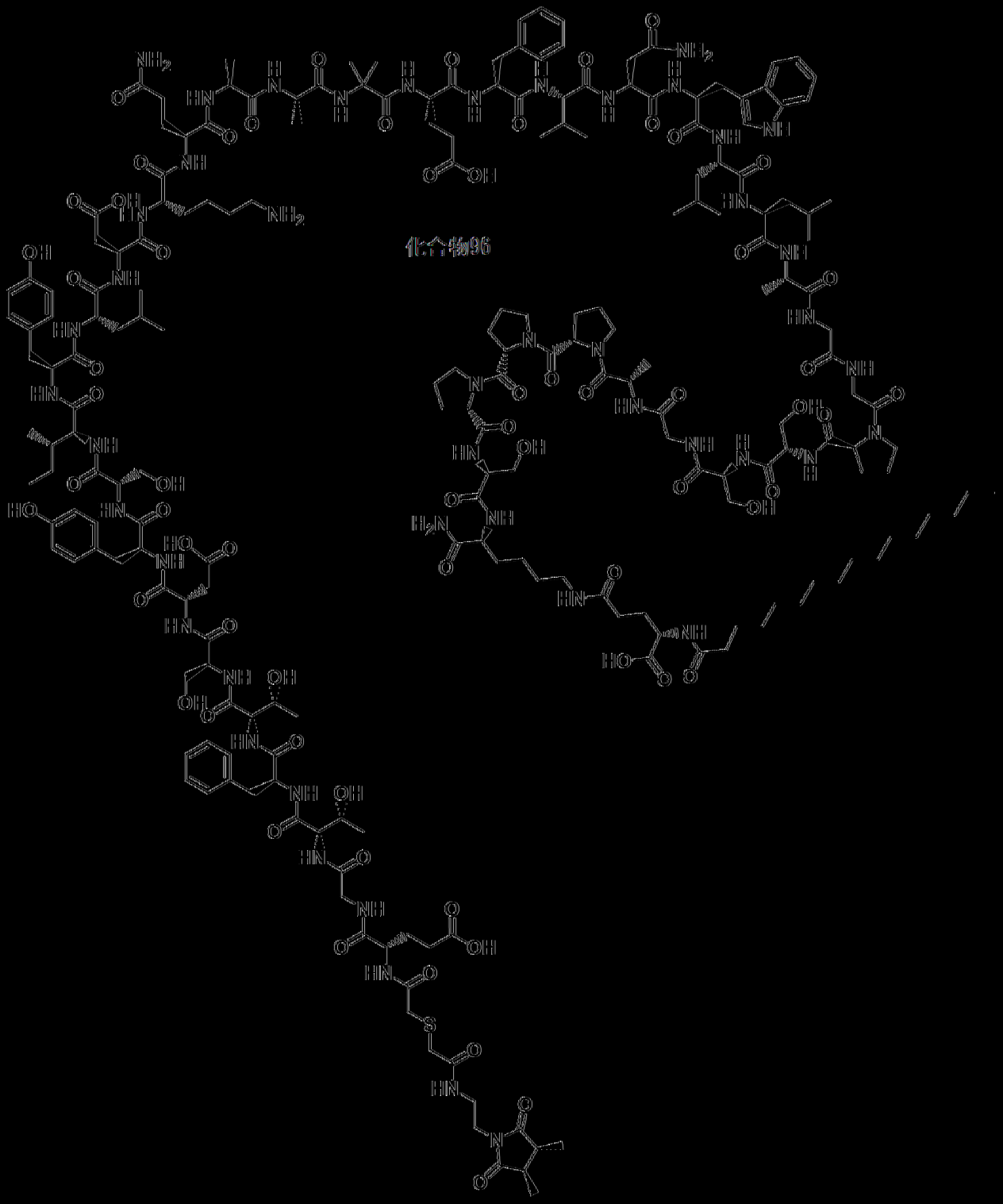


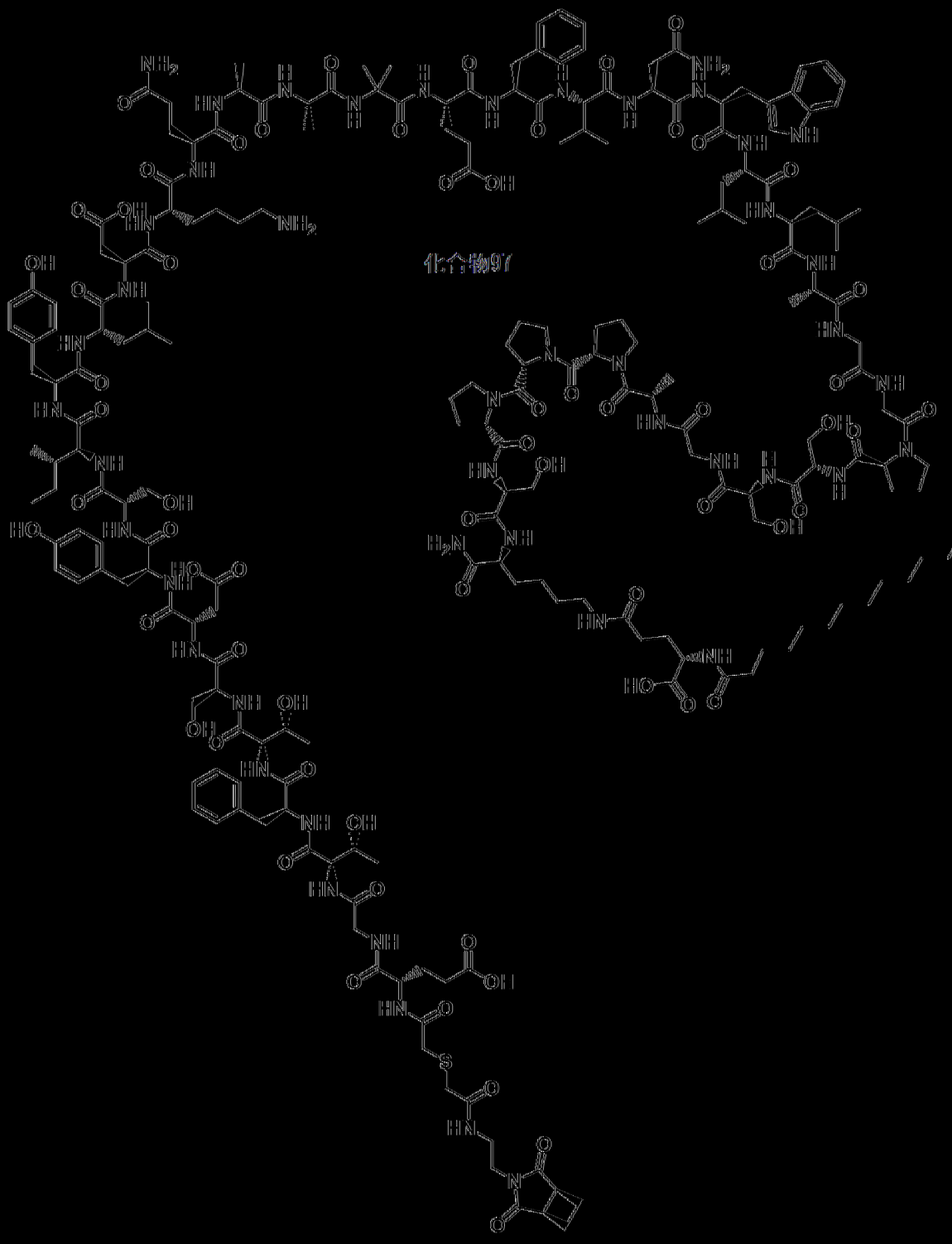


化合物92

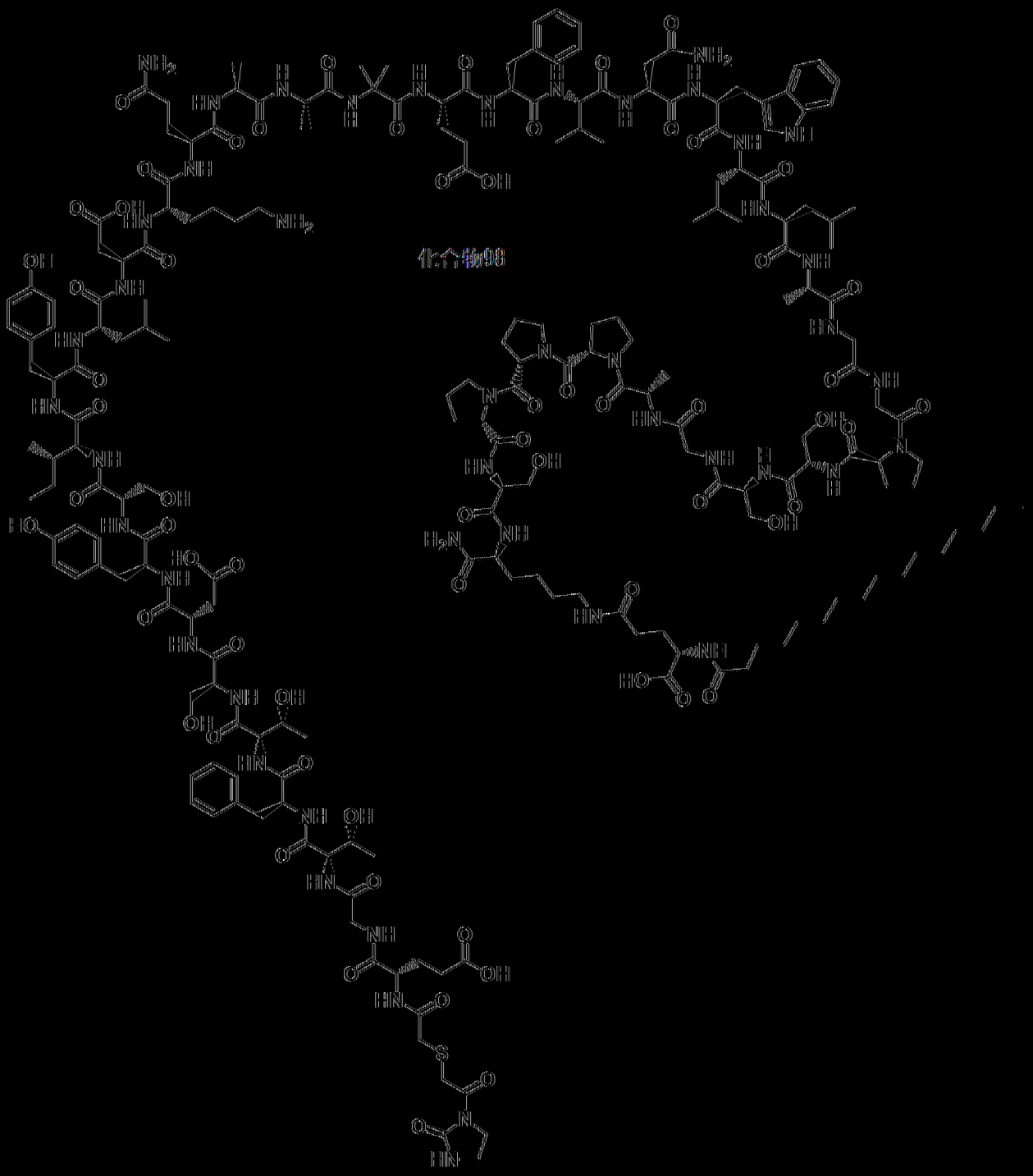


化合物95

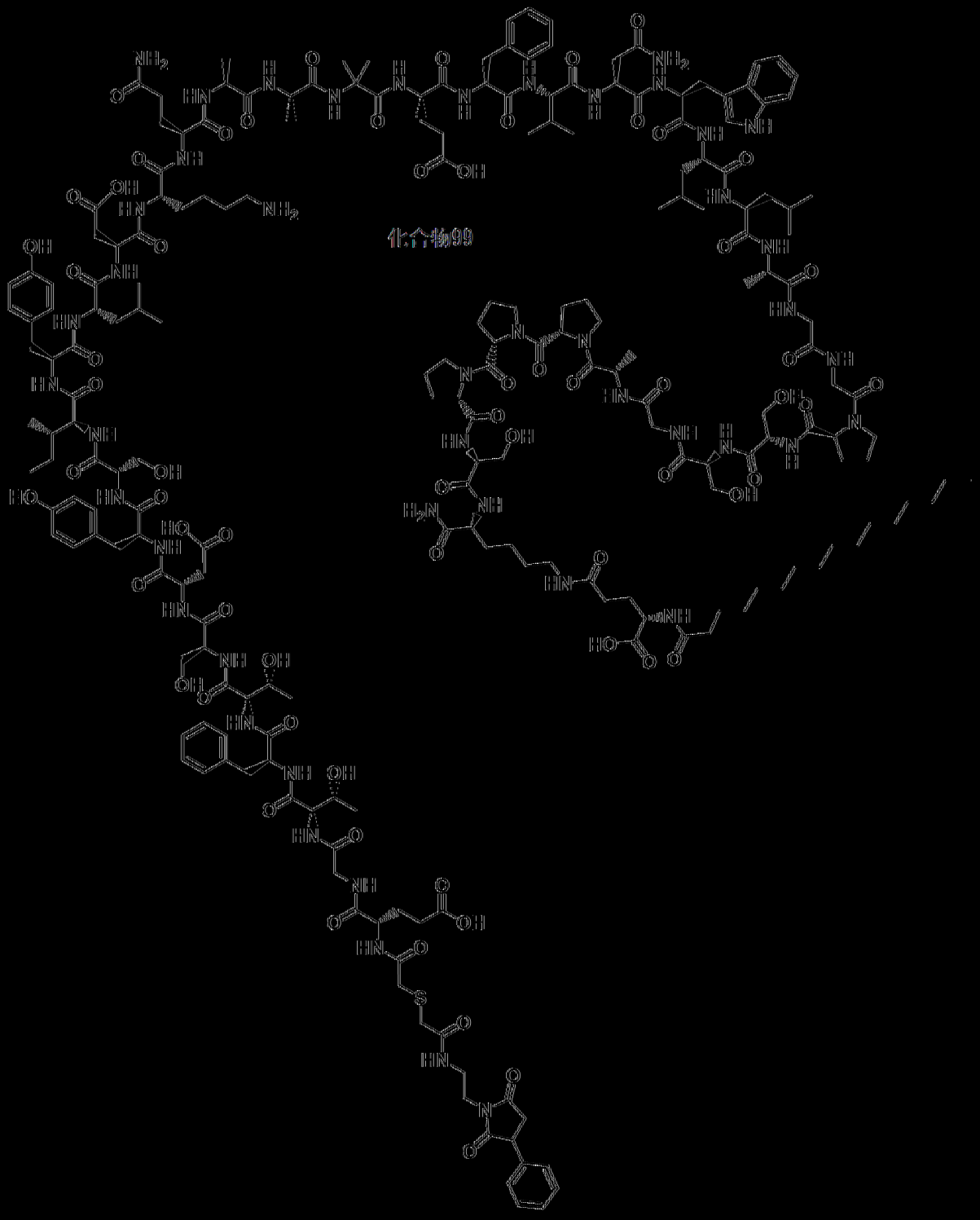

化合物96

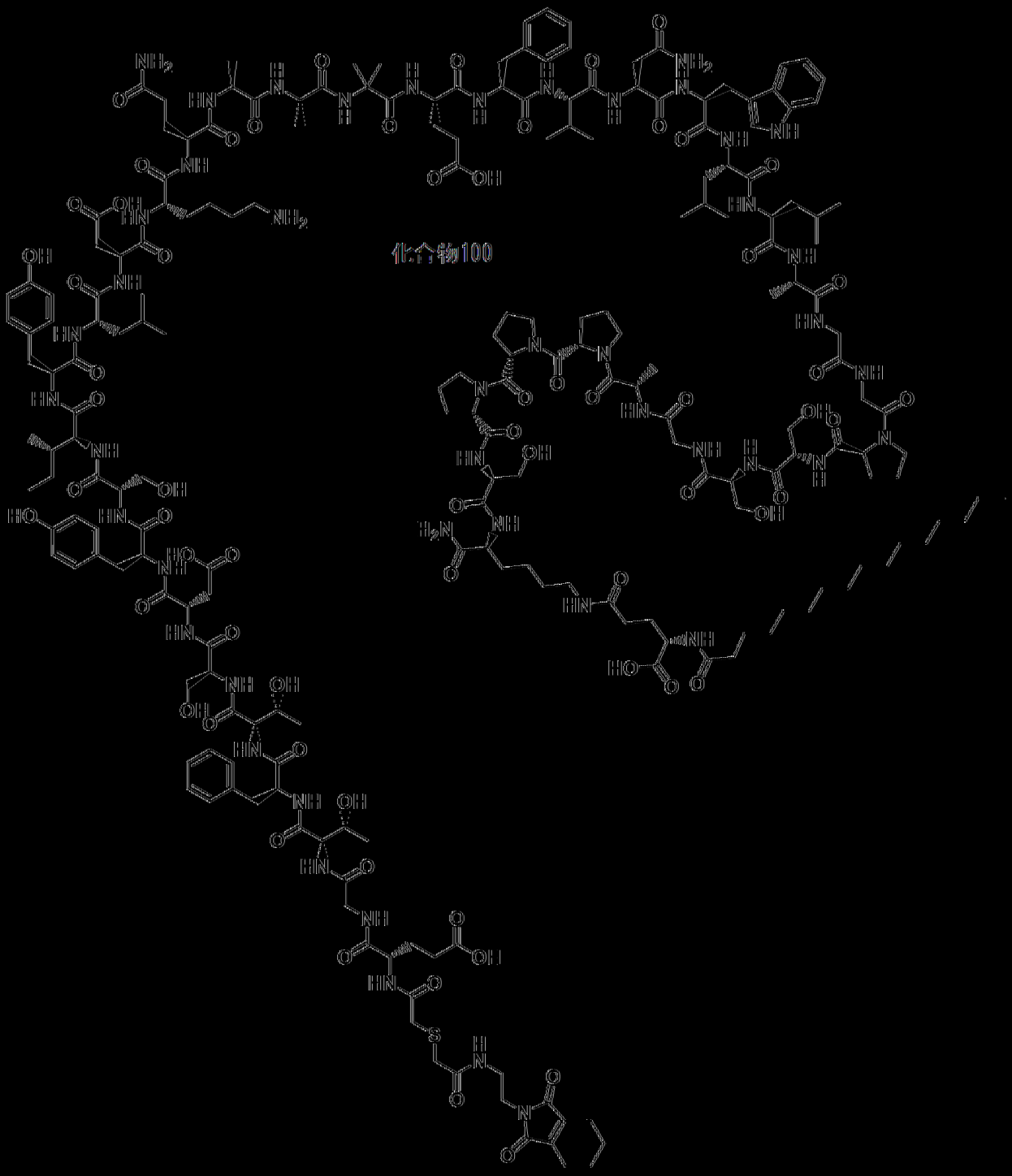


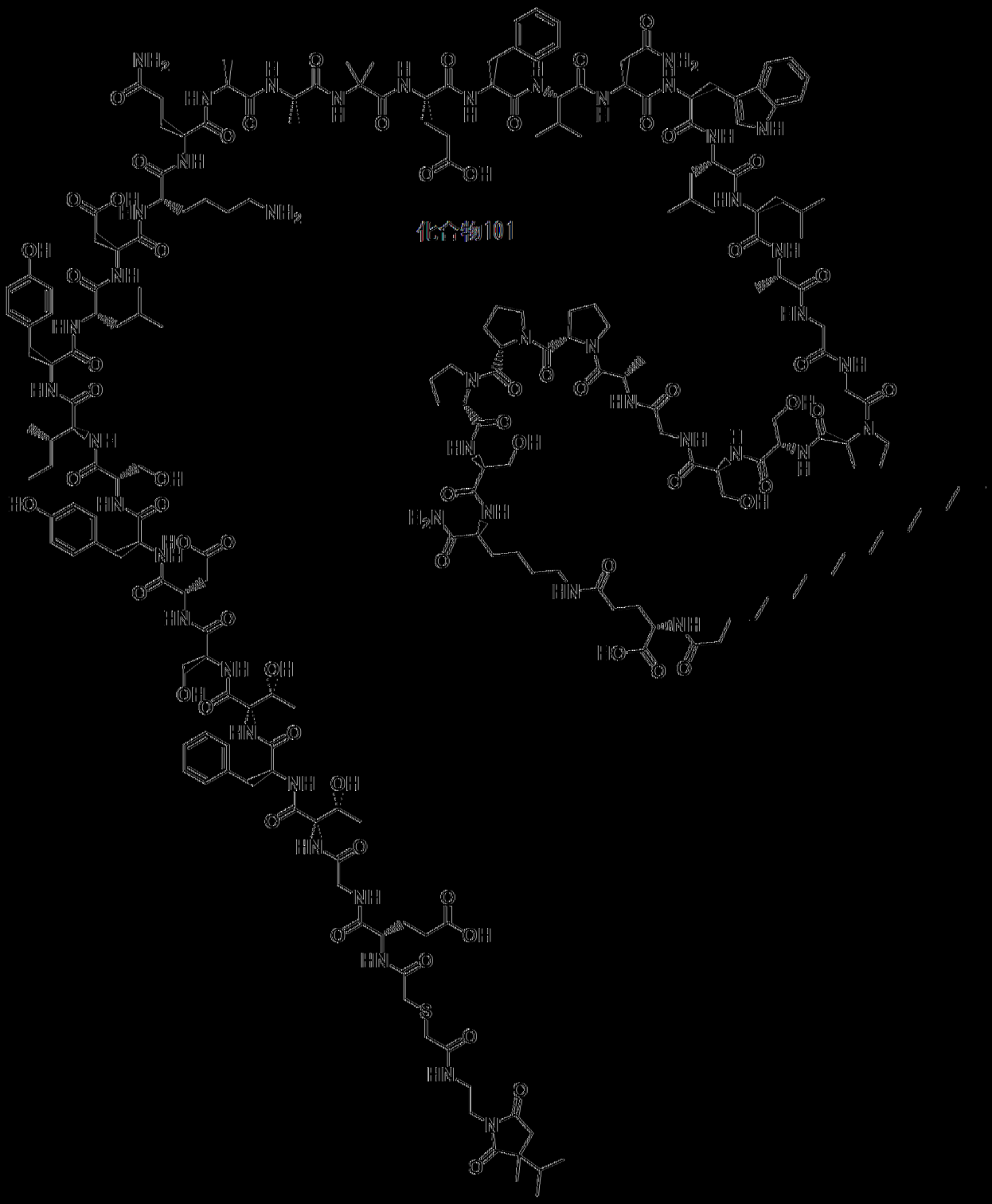
化合物97

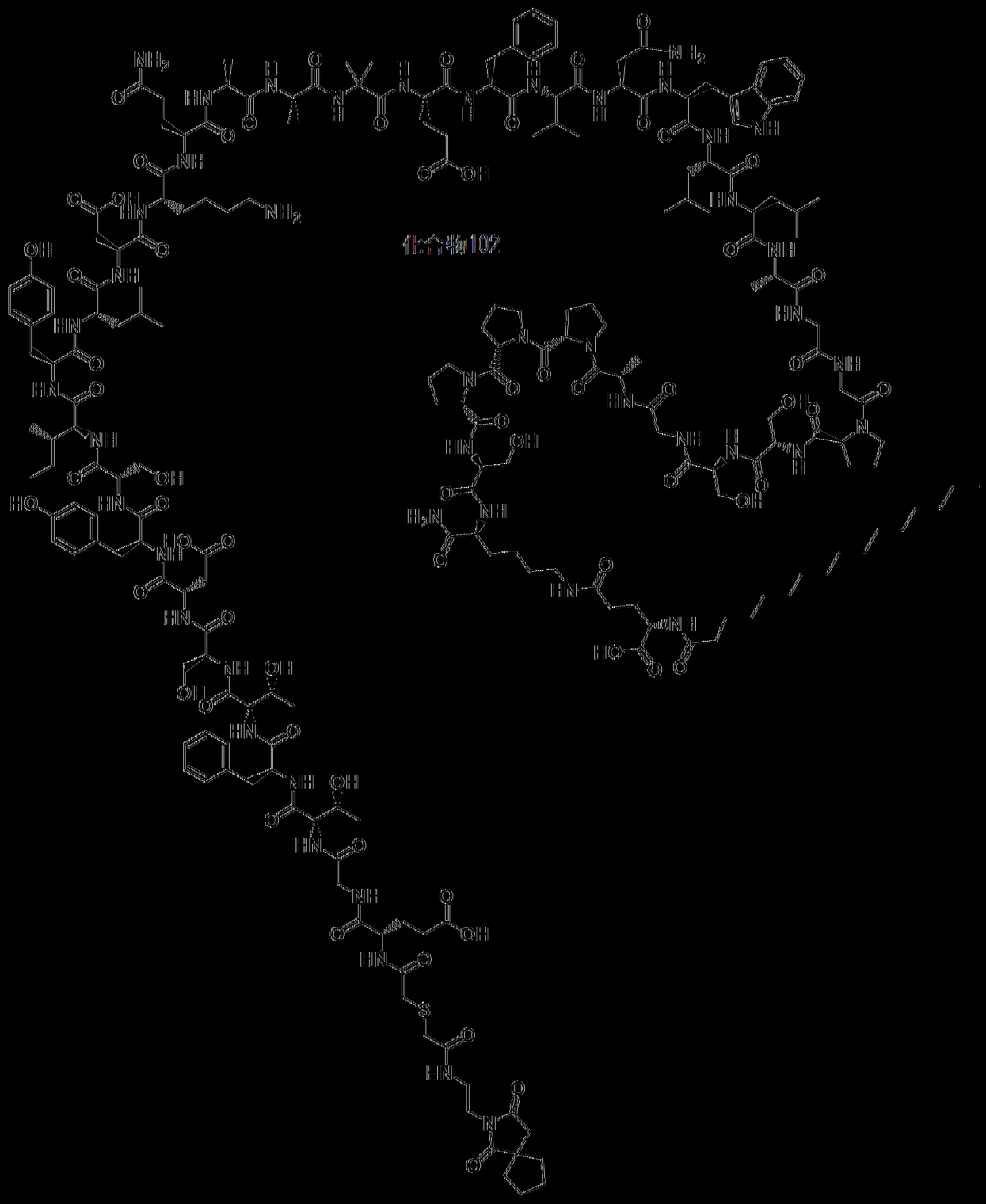


化合物98

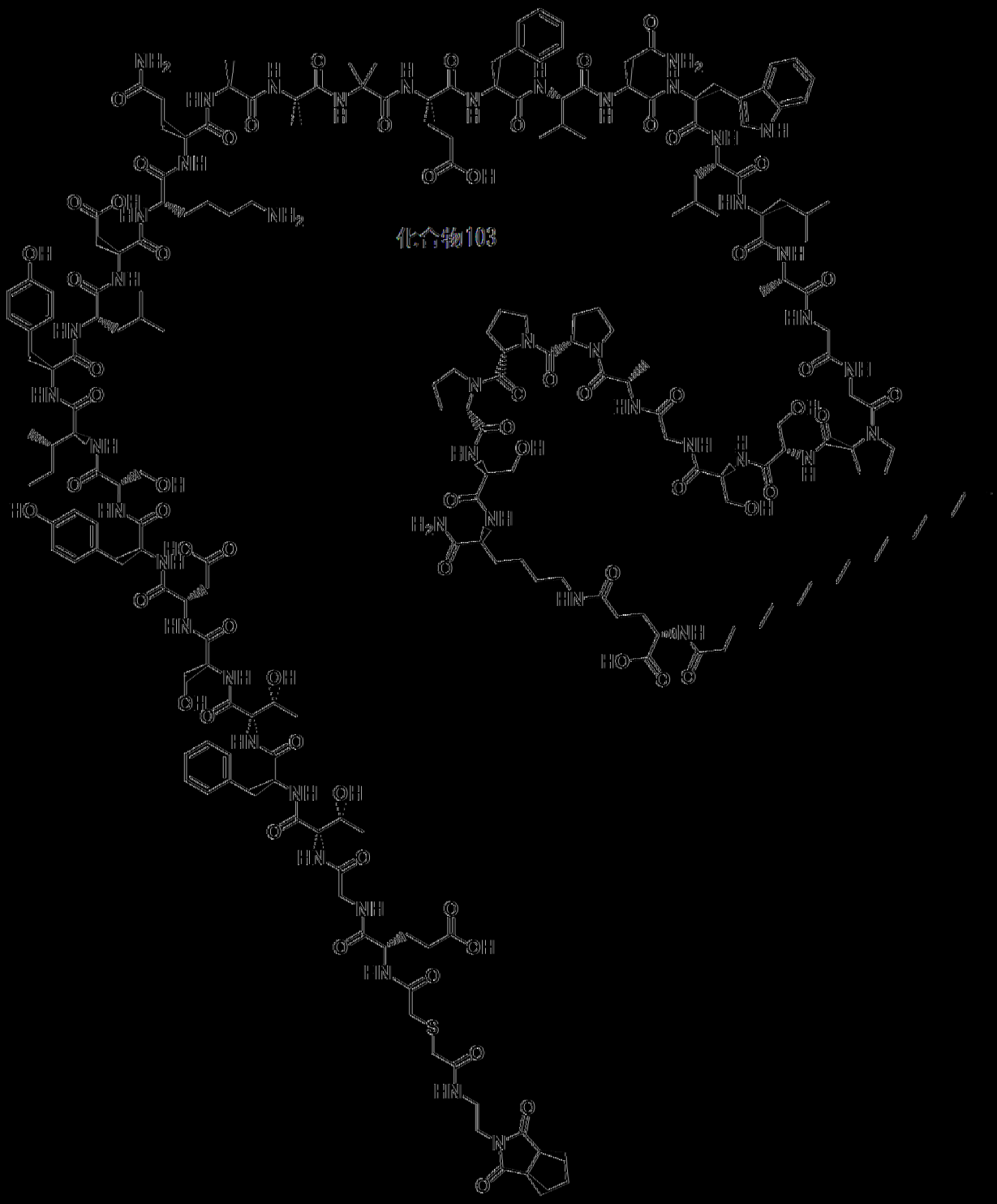



化合物100

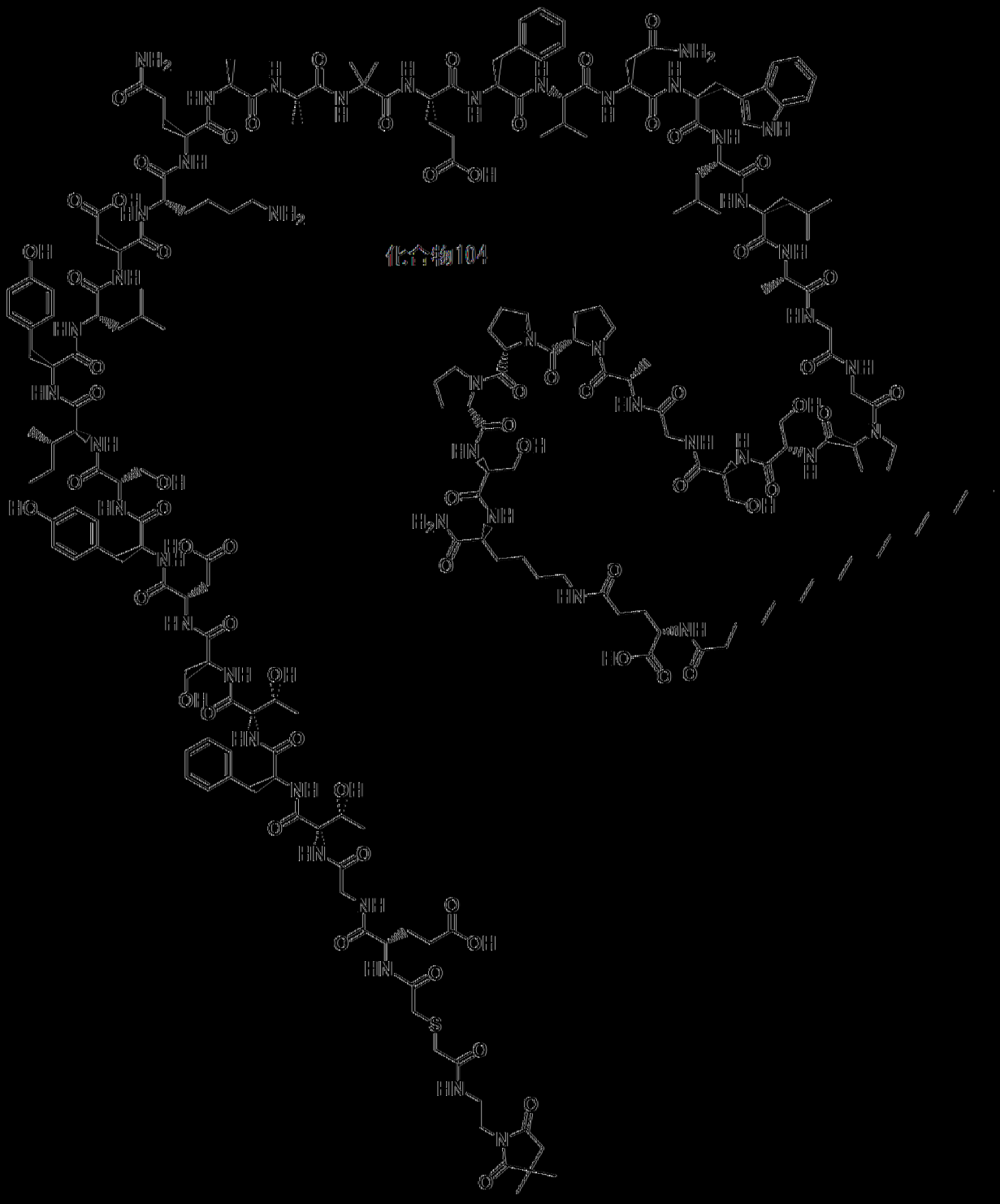

化合物101



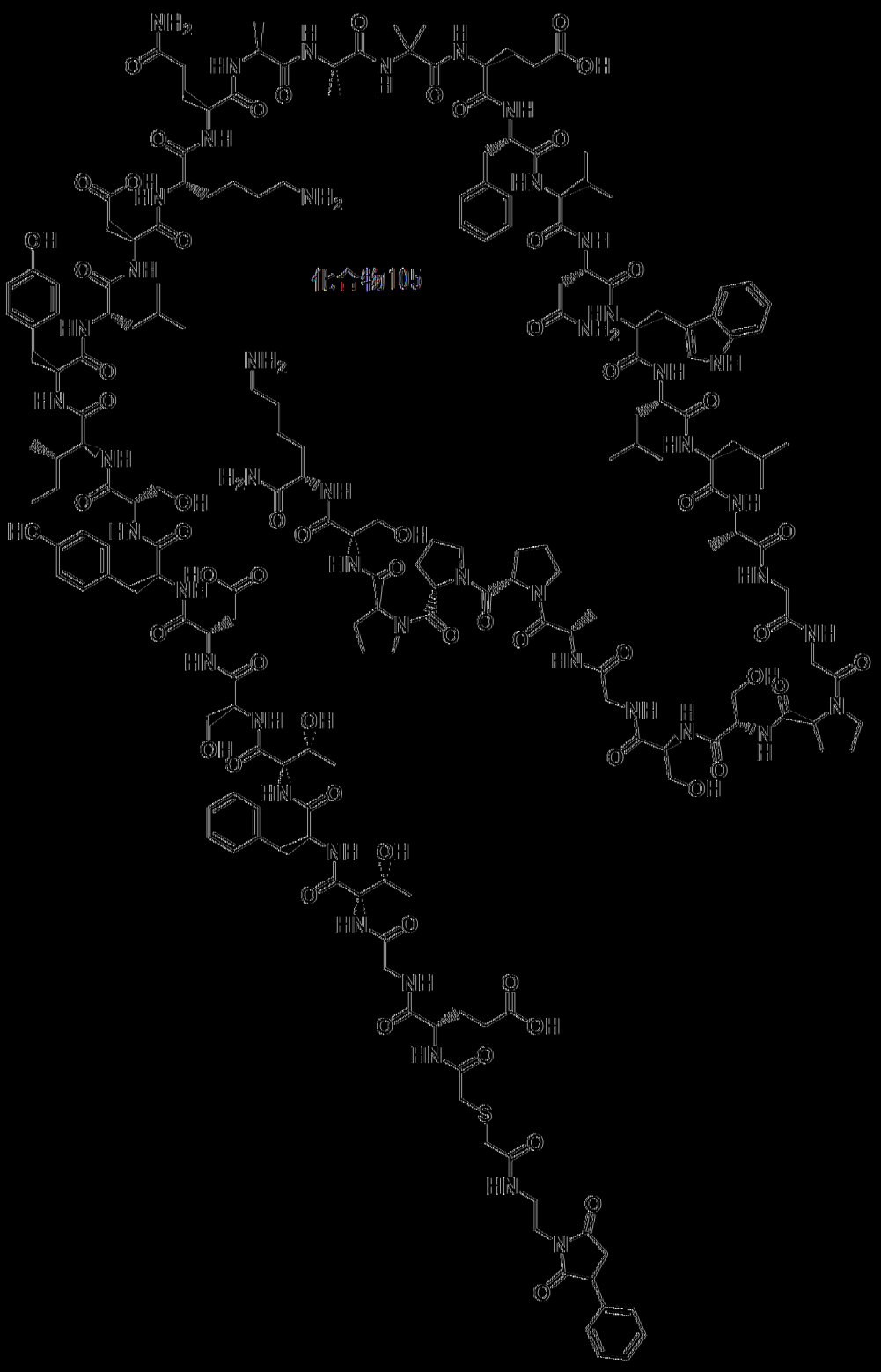
化合物102

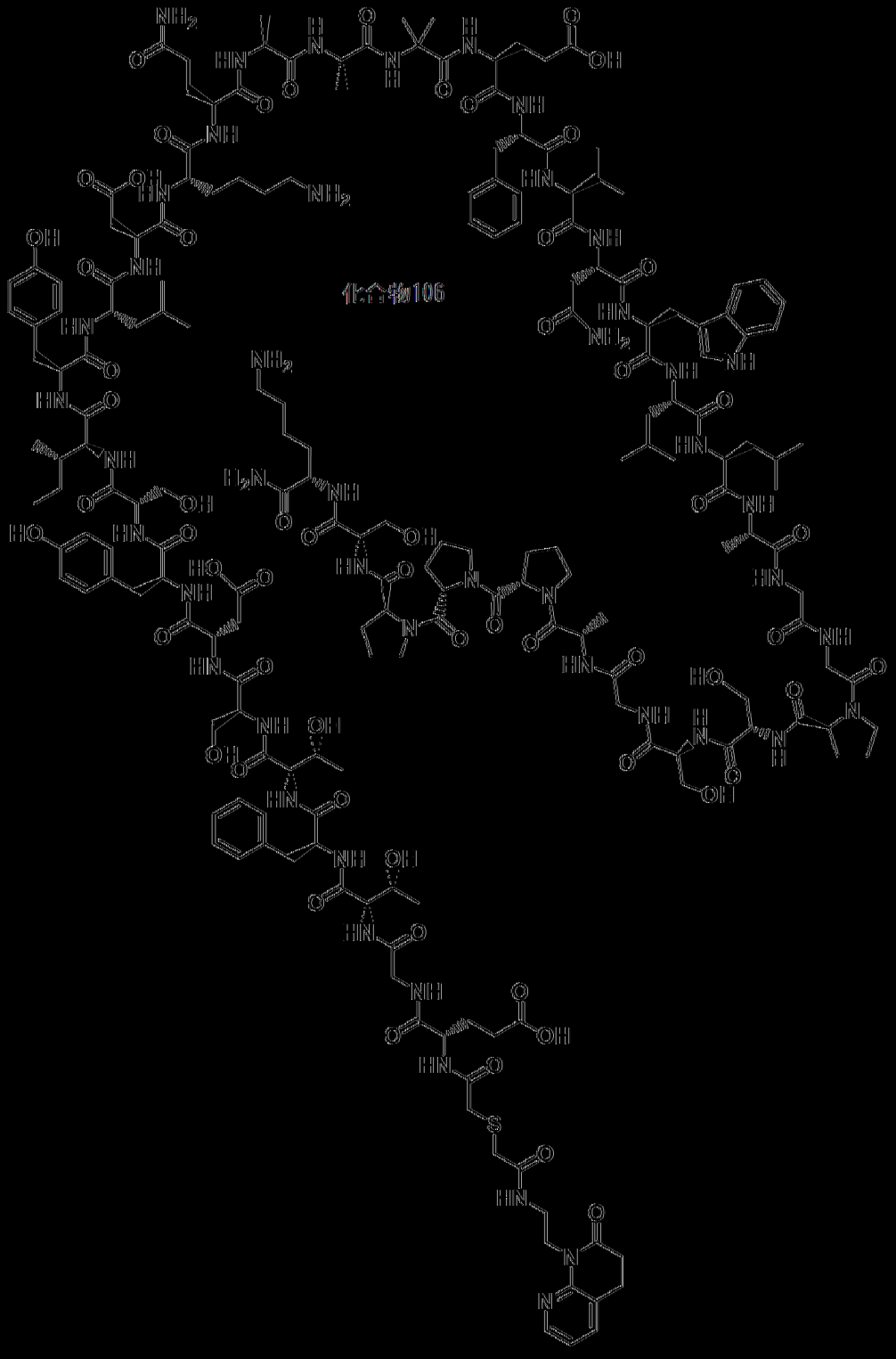


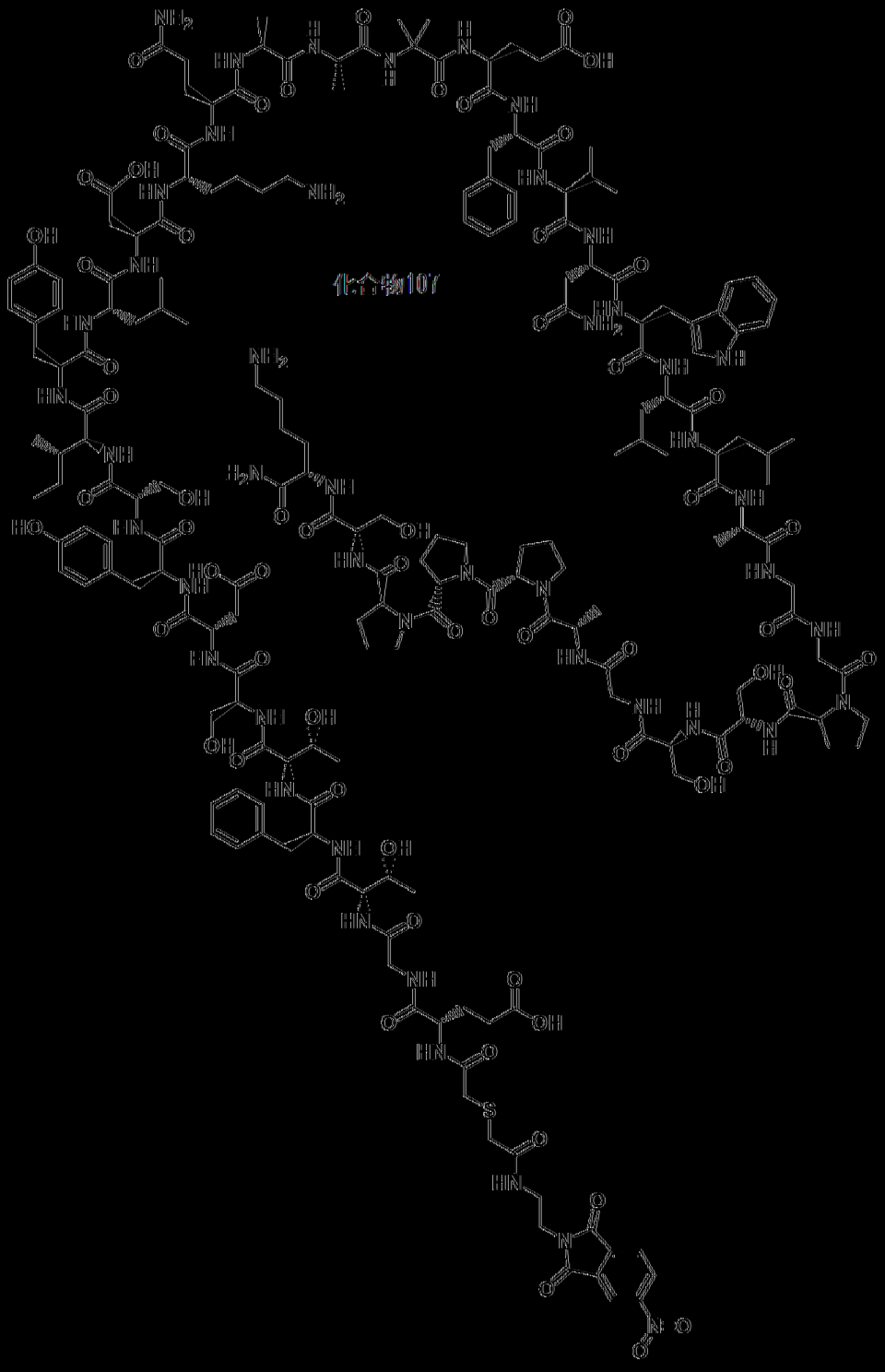
化合物103



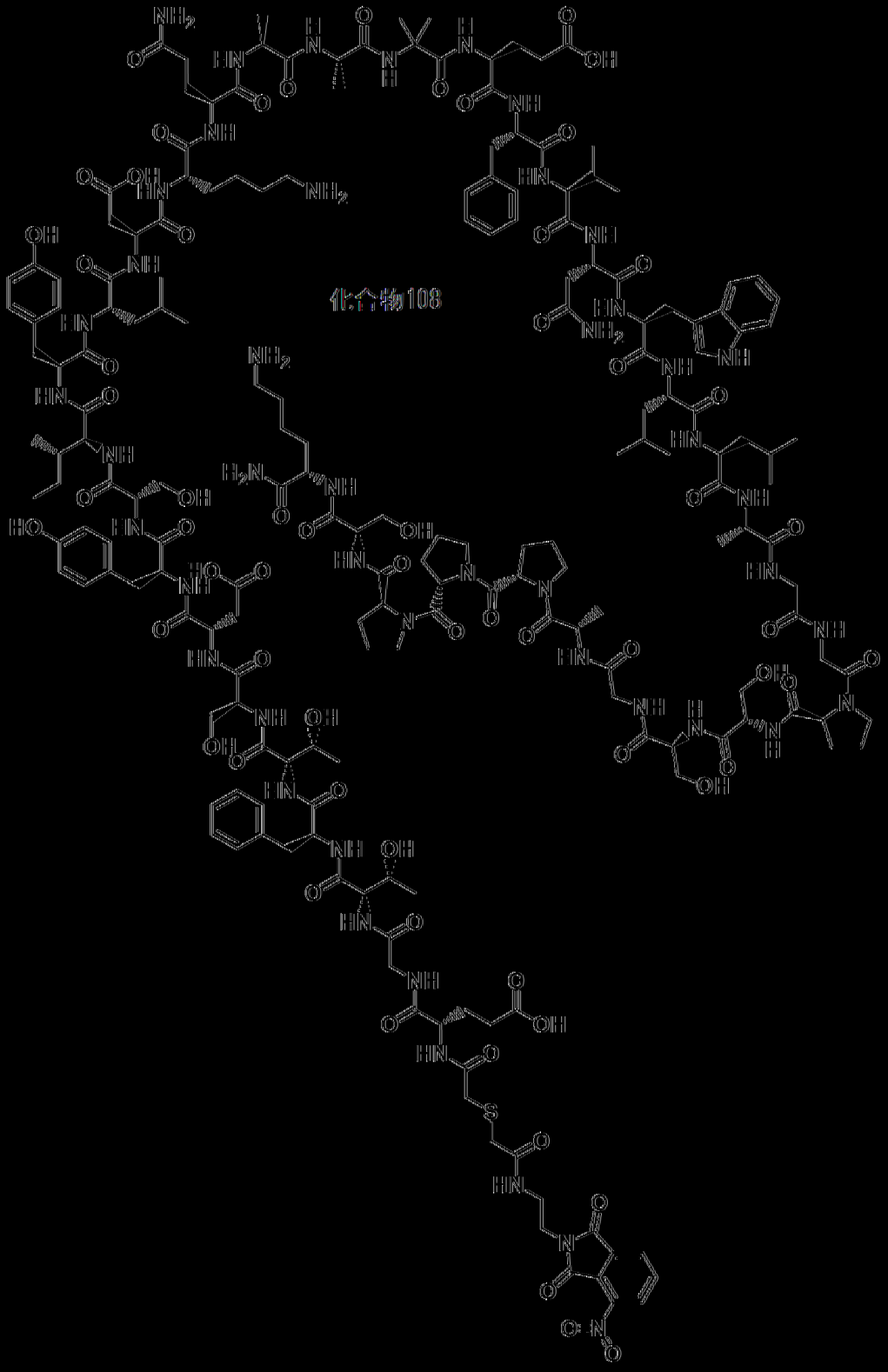
化合物104


化合物105

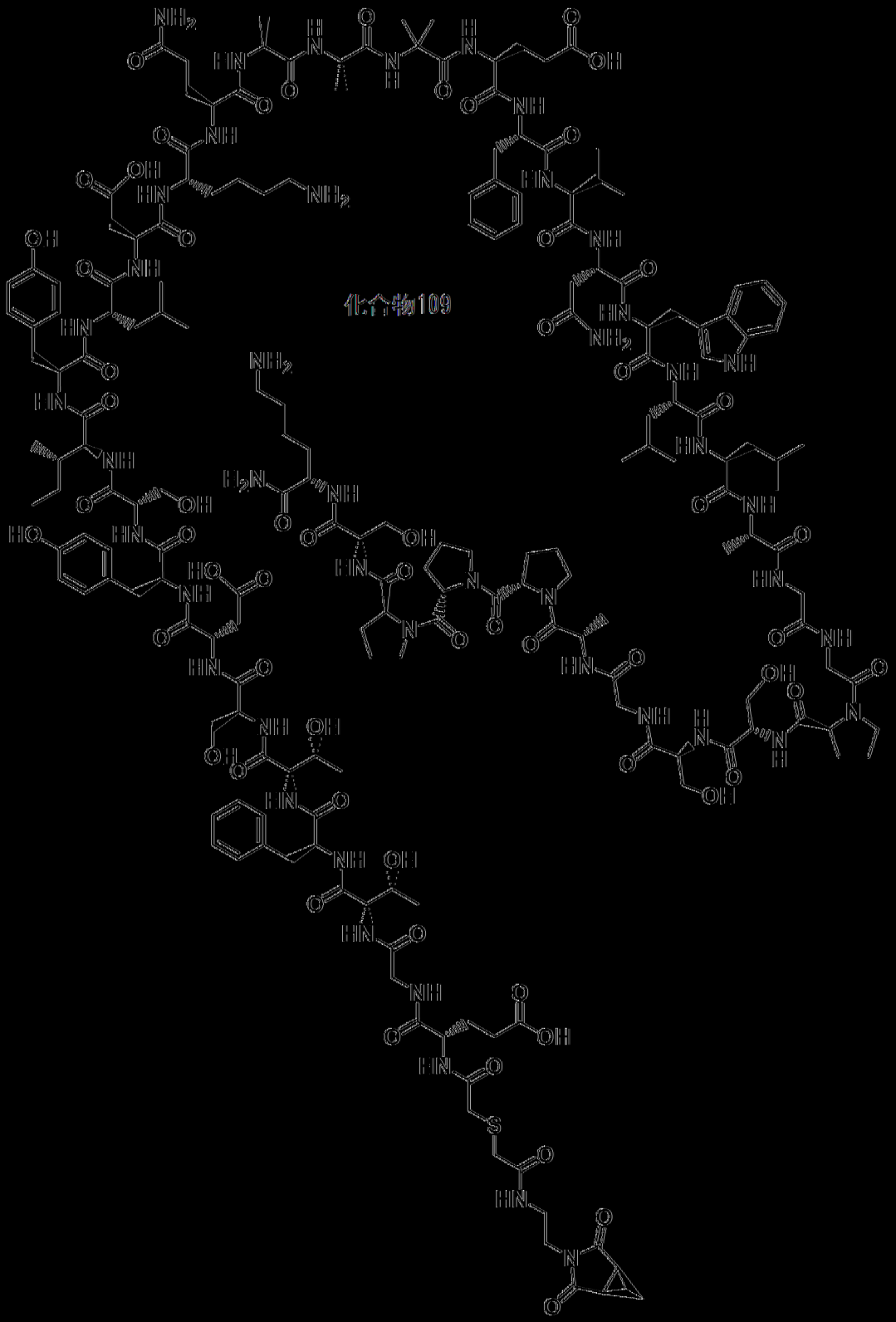

化合物106



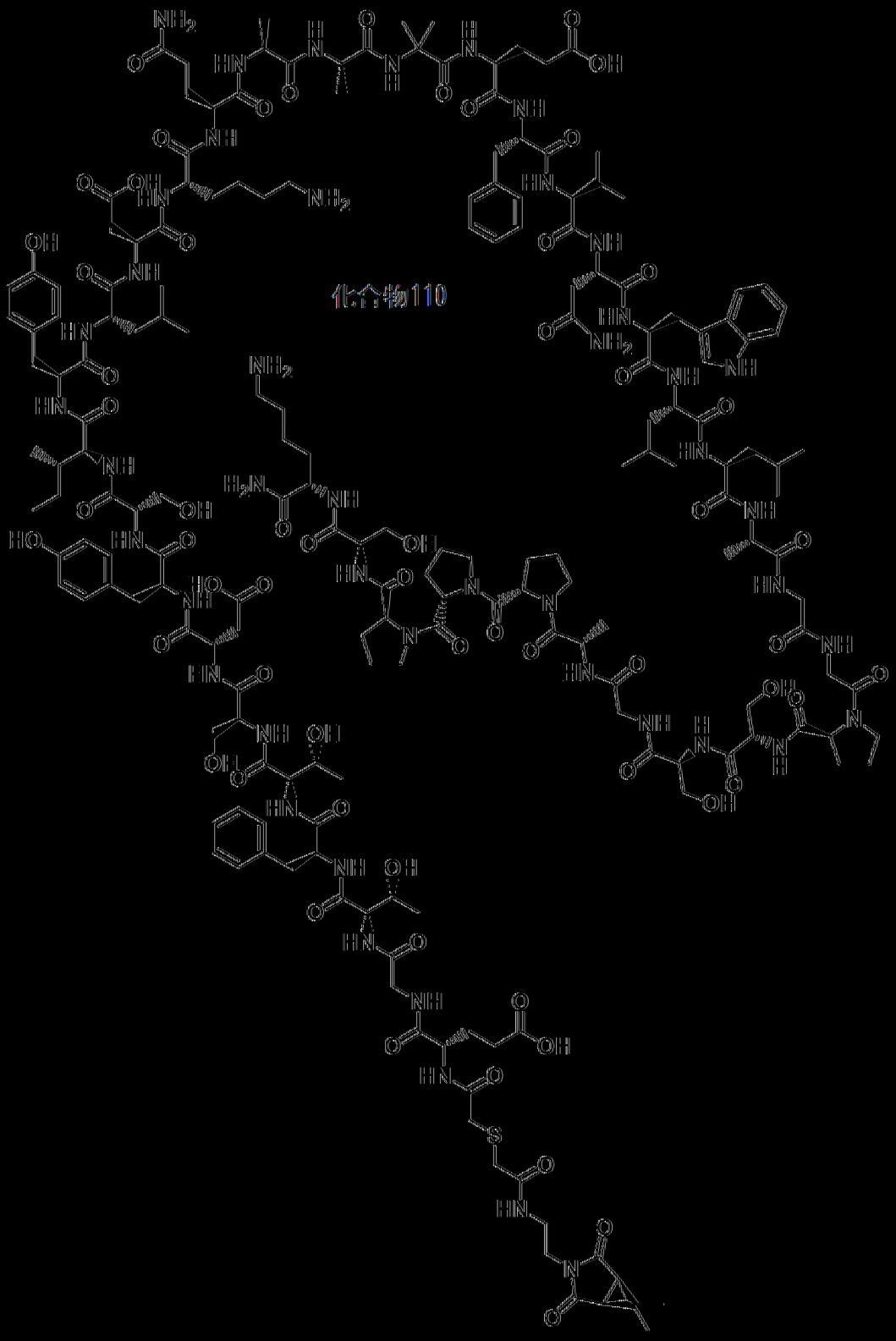
化合物107

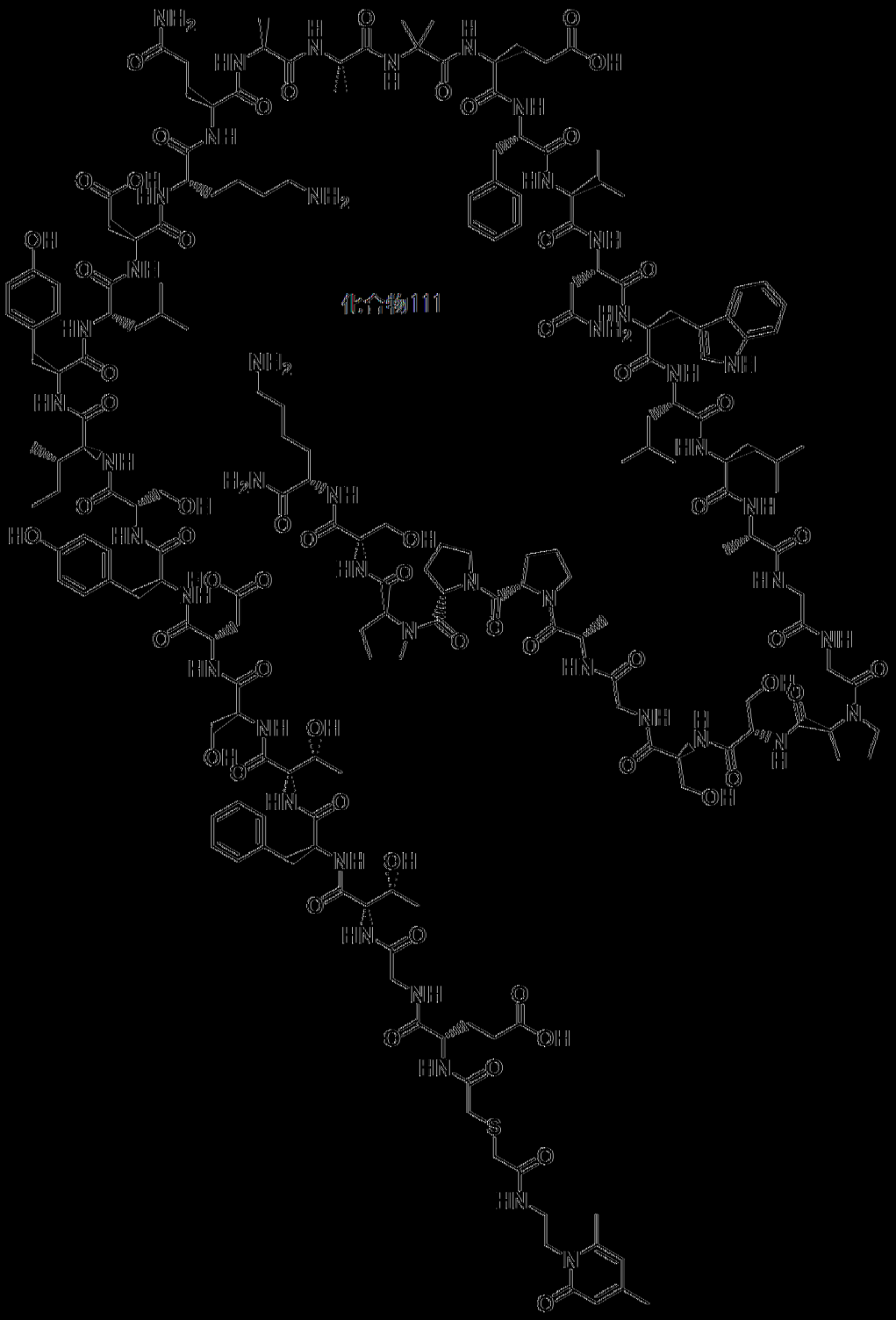


化合物108

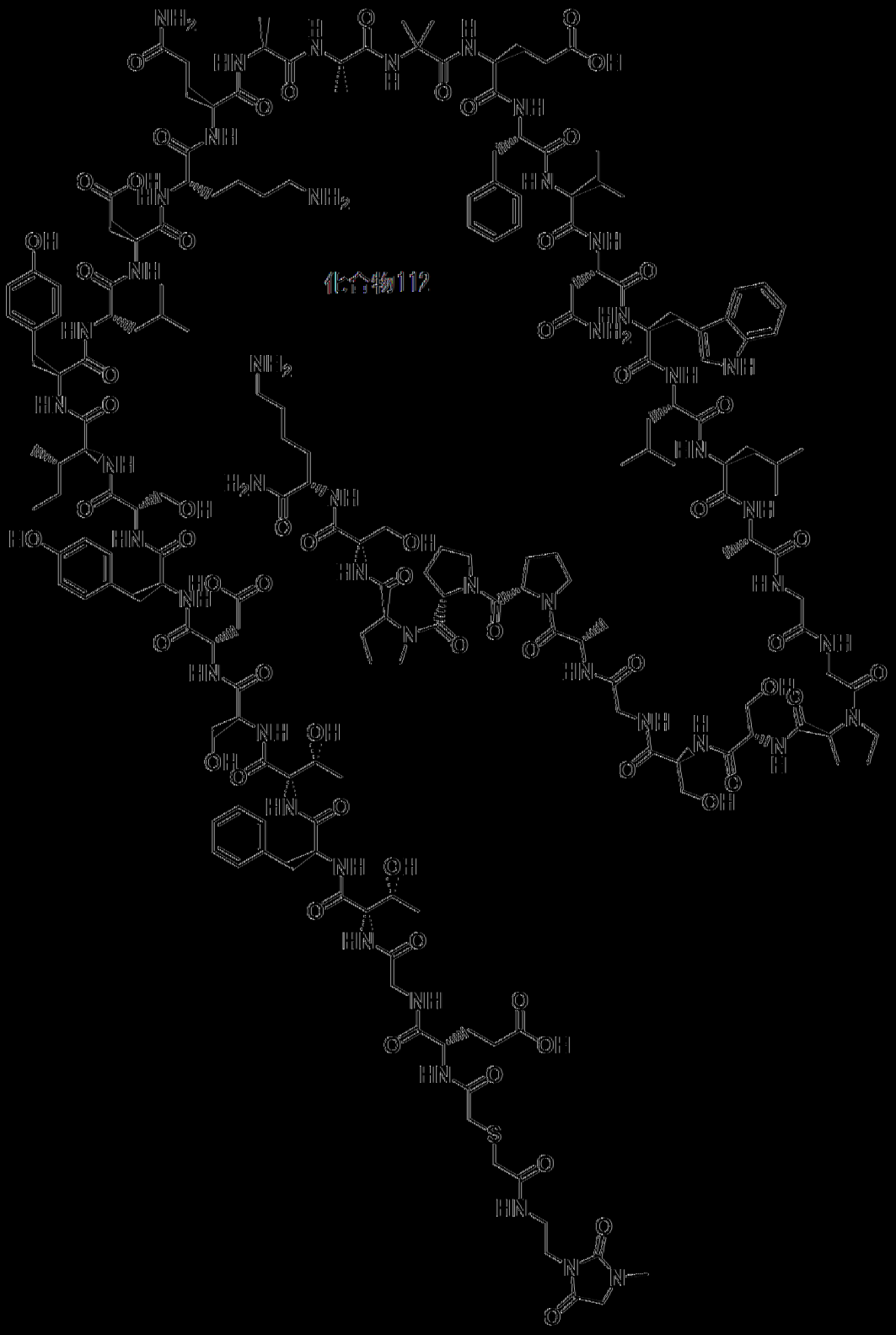


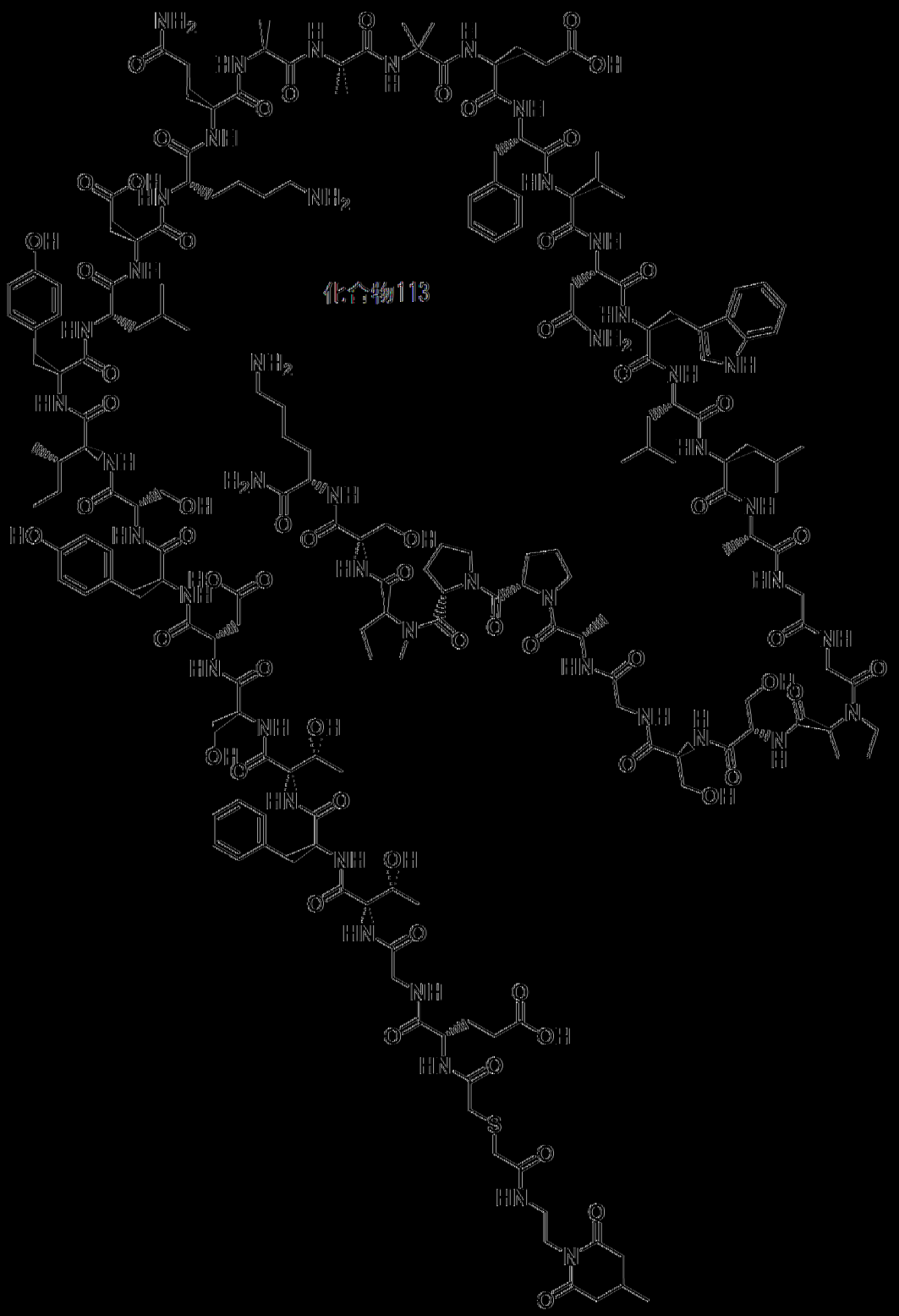
化合物109

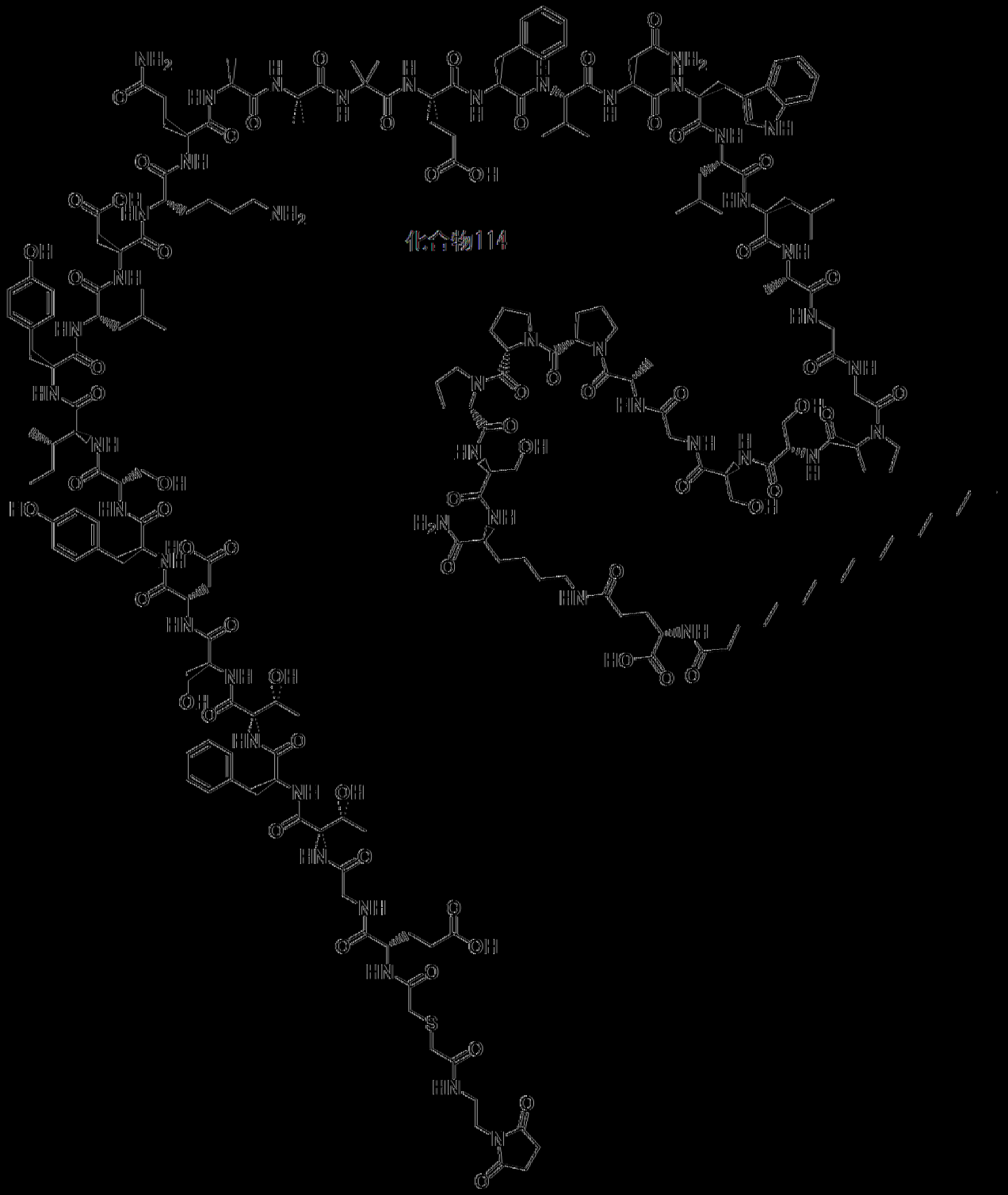

化合物110



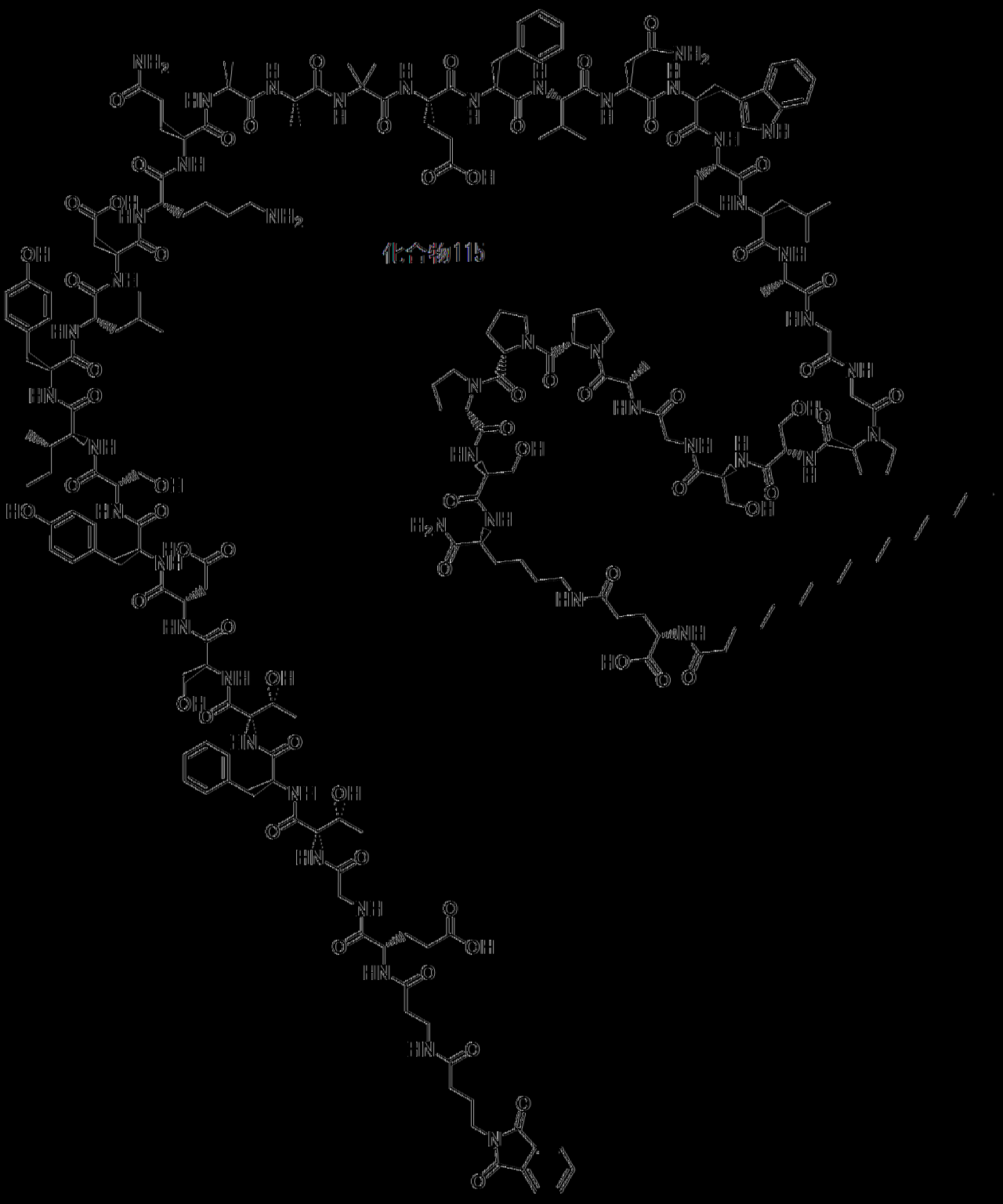
化合物111


化合物112

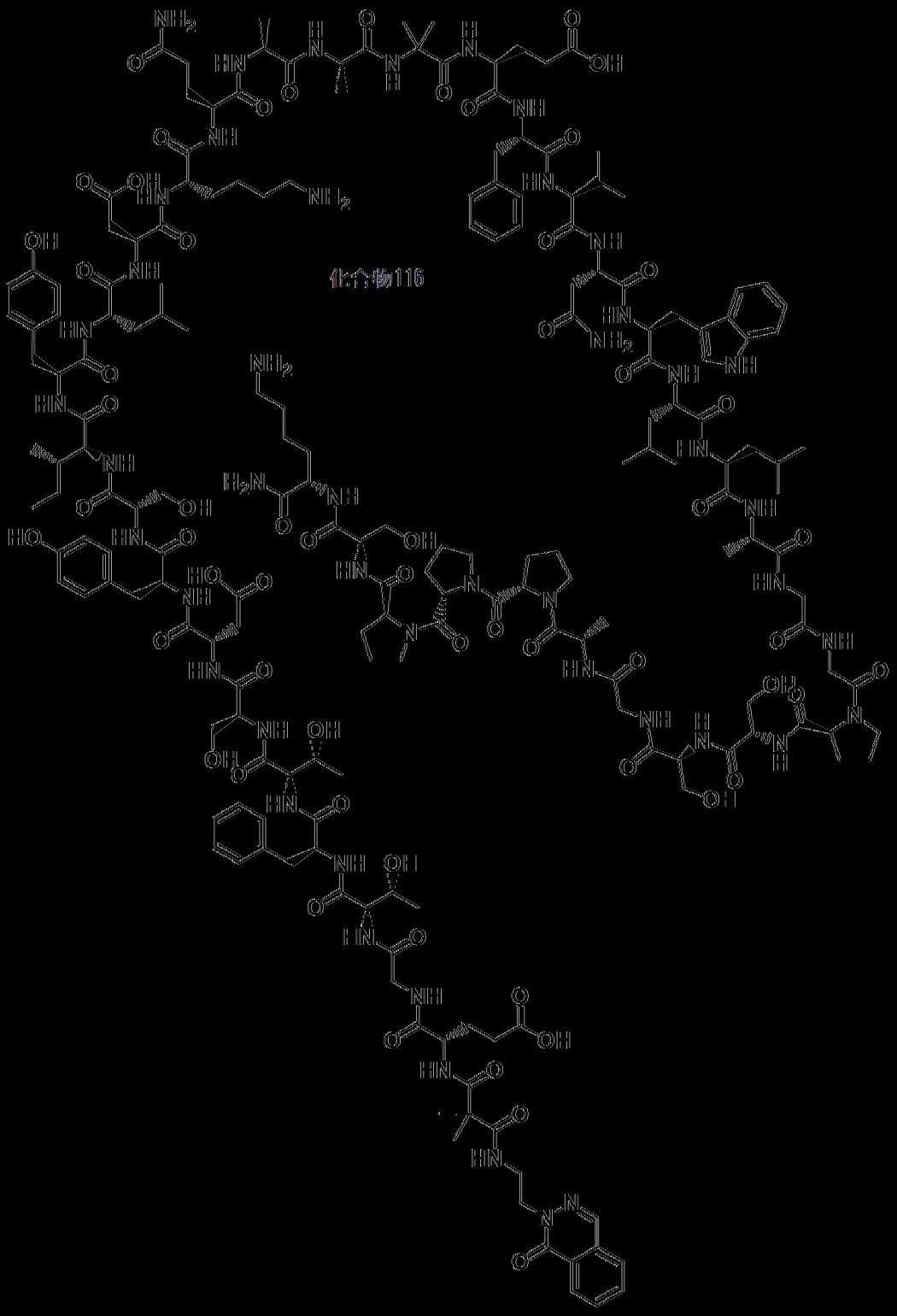

化合物113

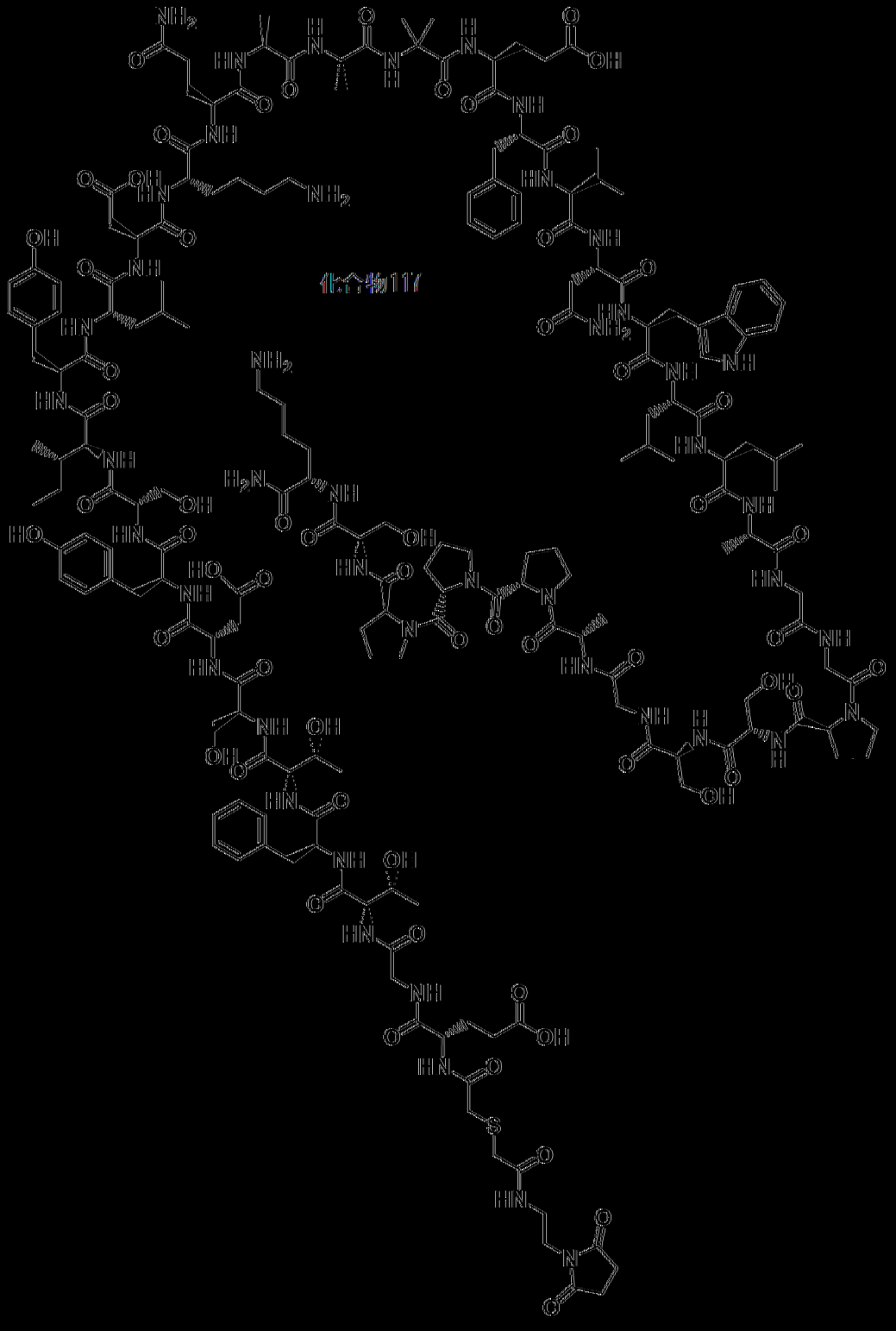


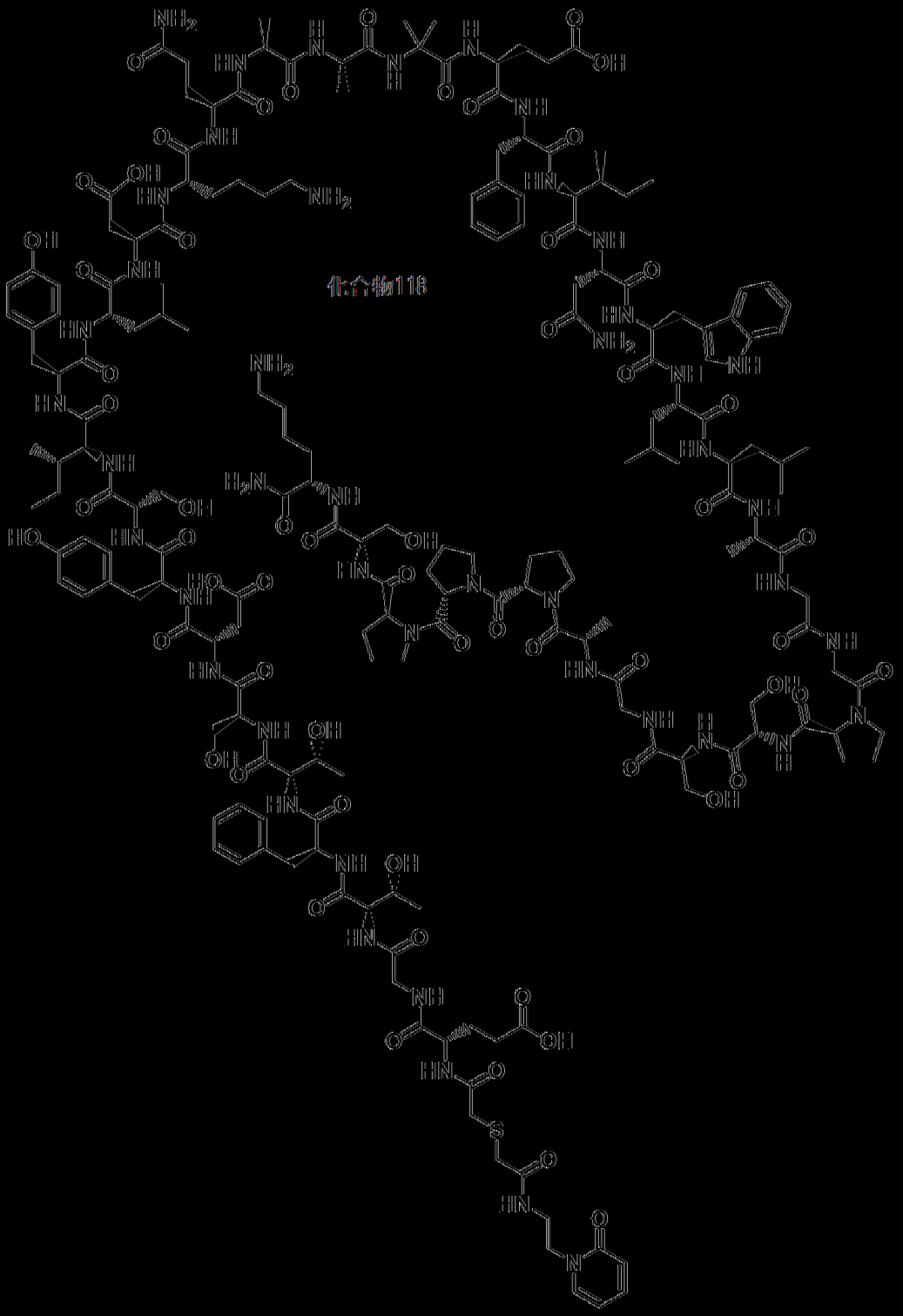
化合物114

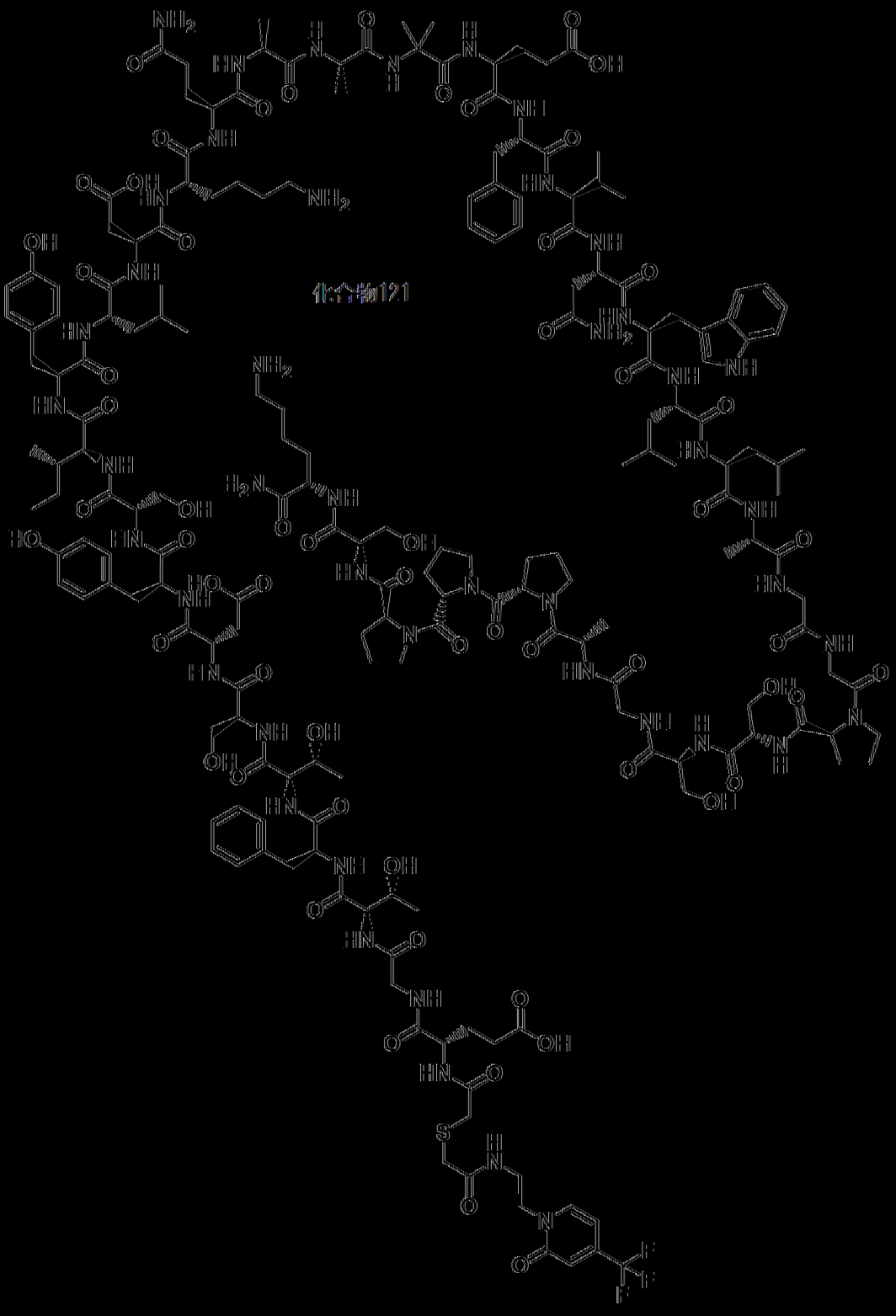


化合物115

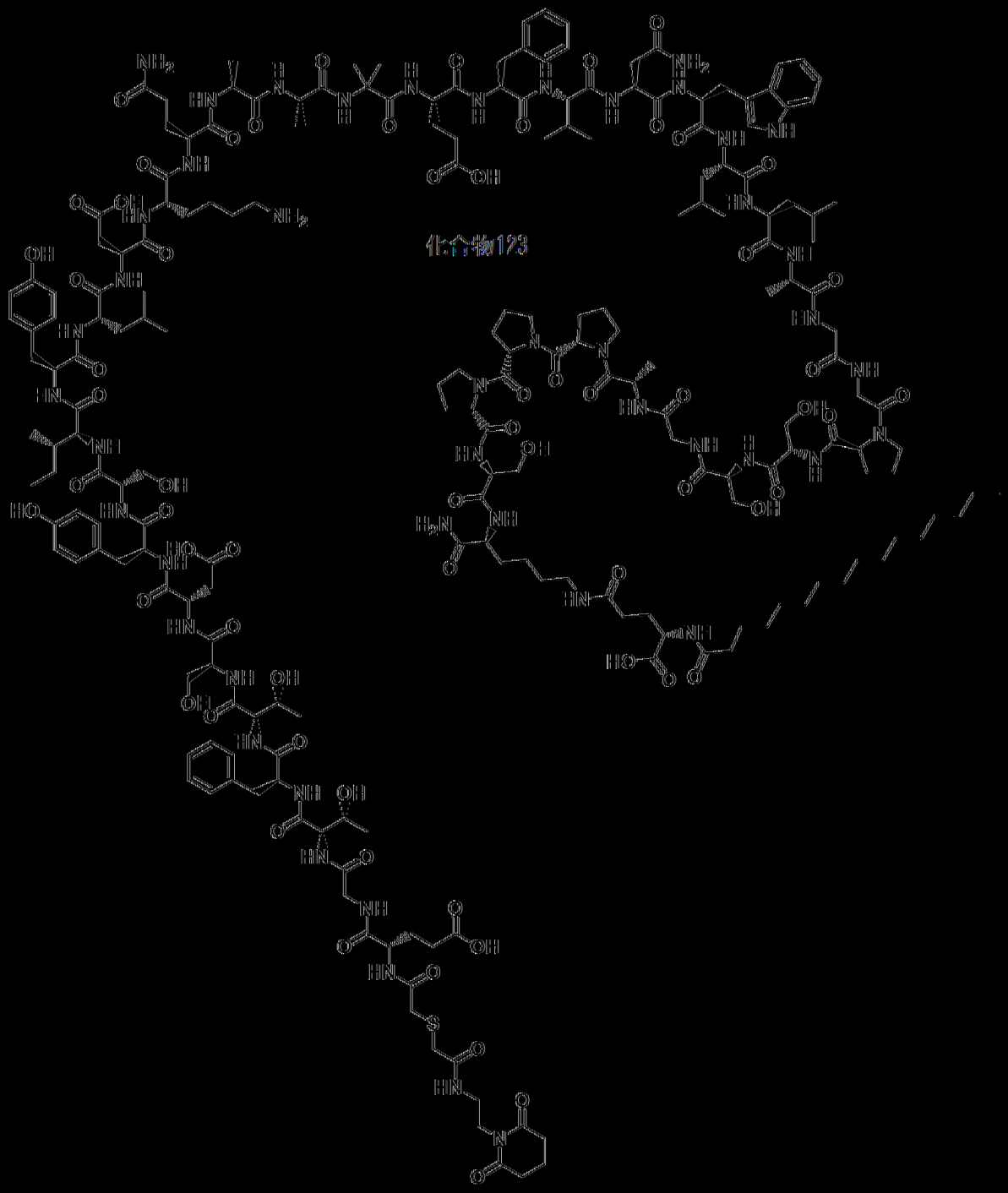

化合物116


化合物117

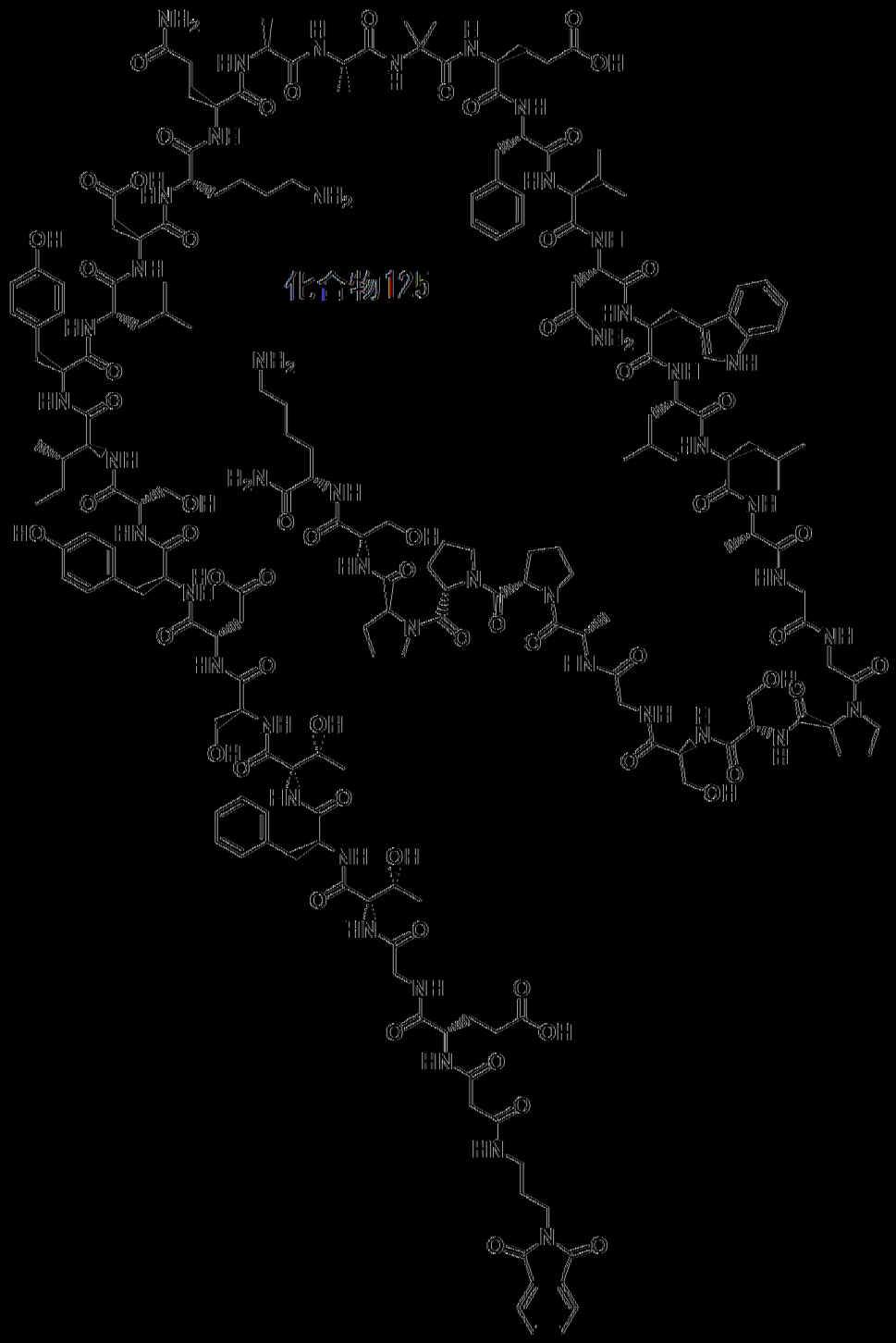

化合物118

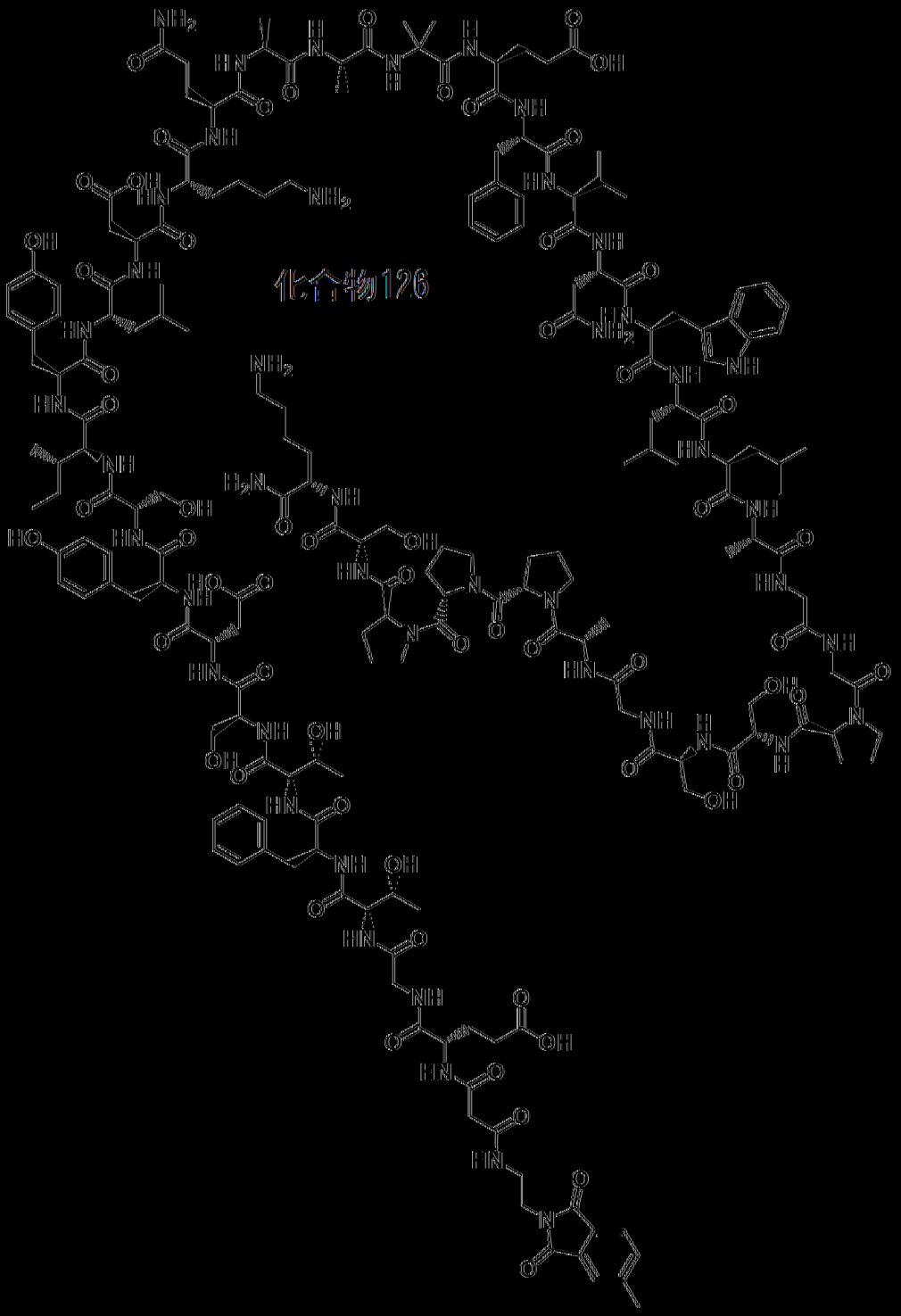


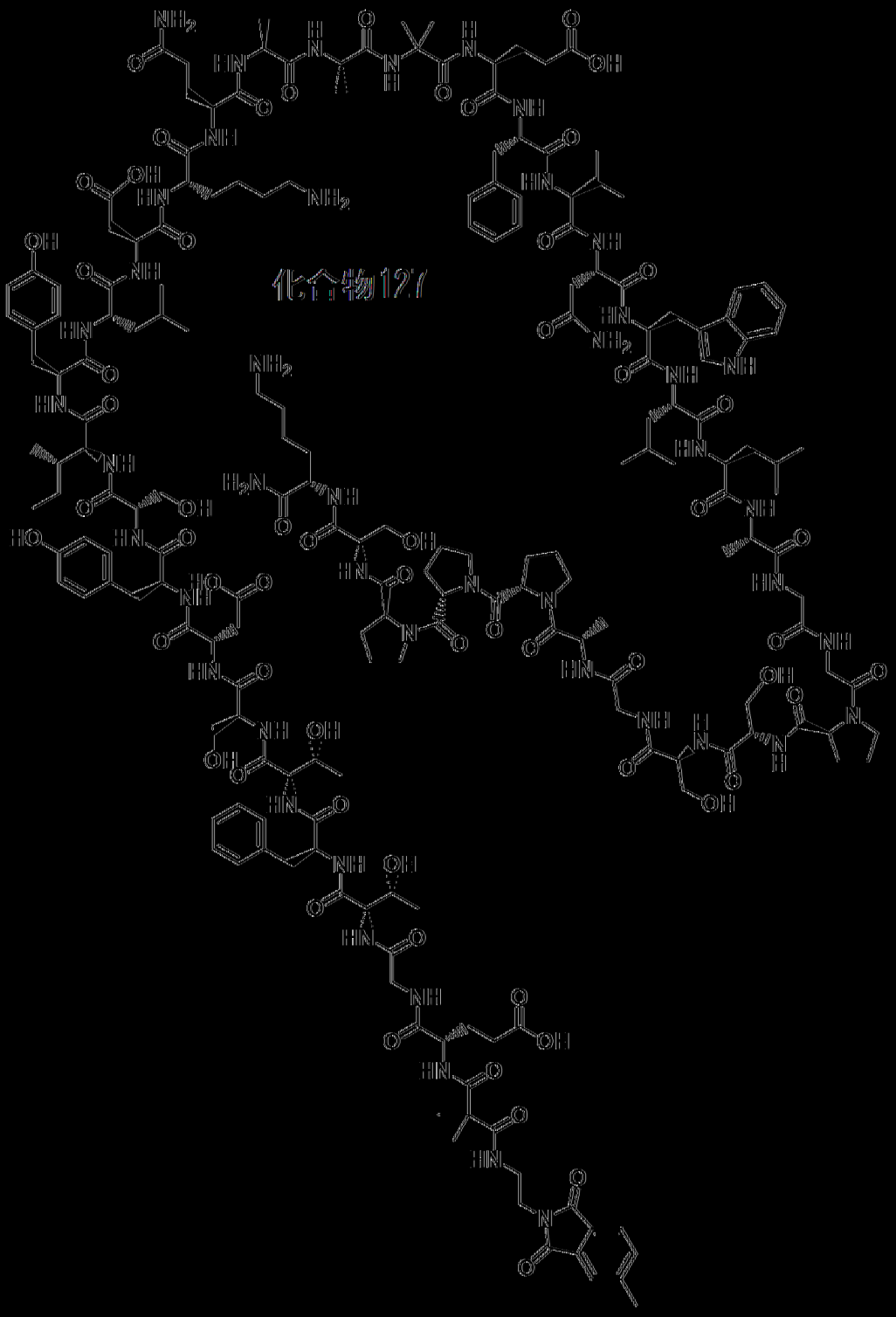
化合物121



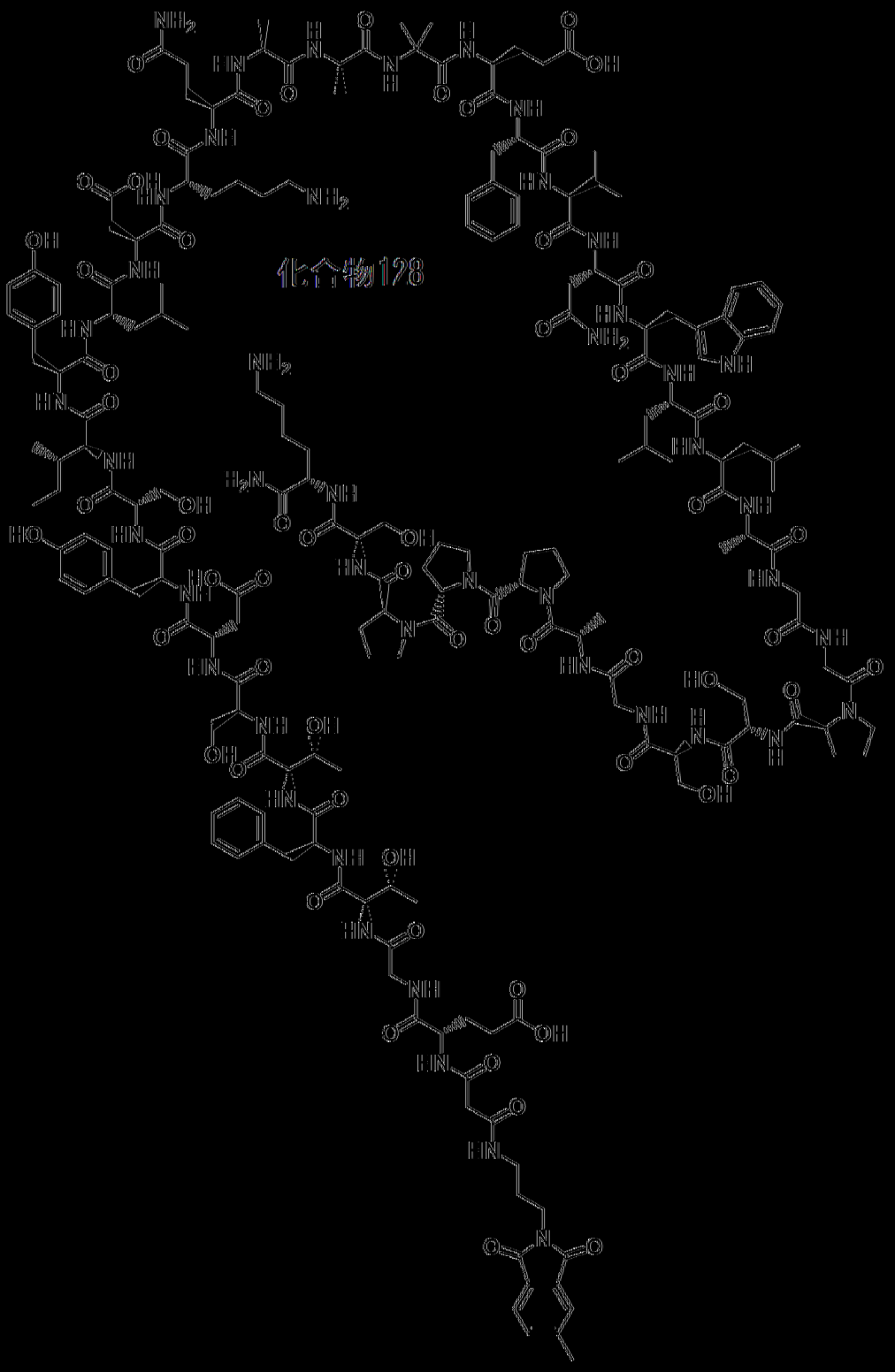
化合物173


化合物125

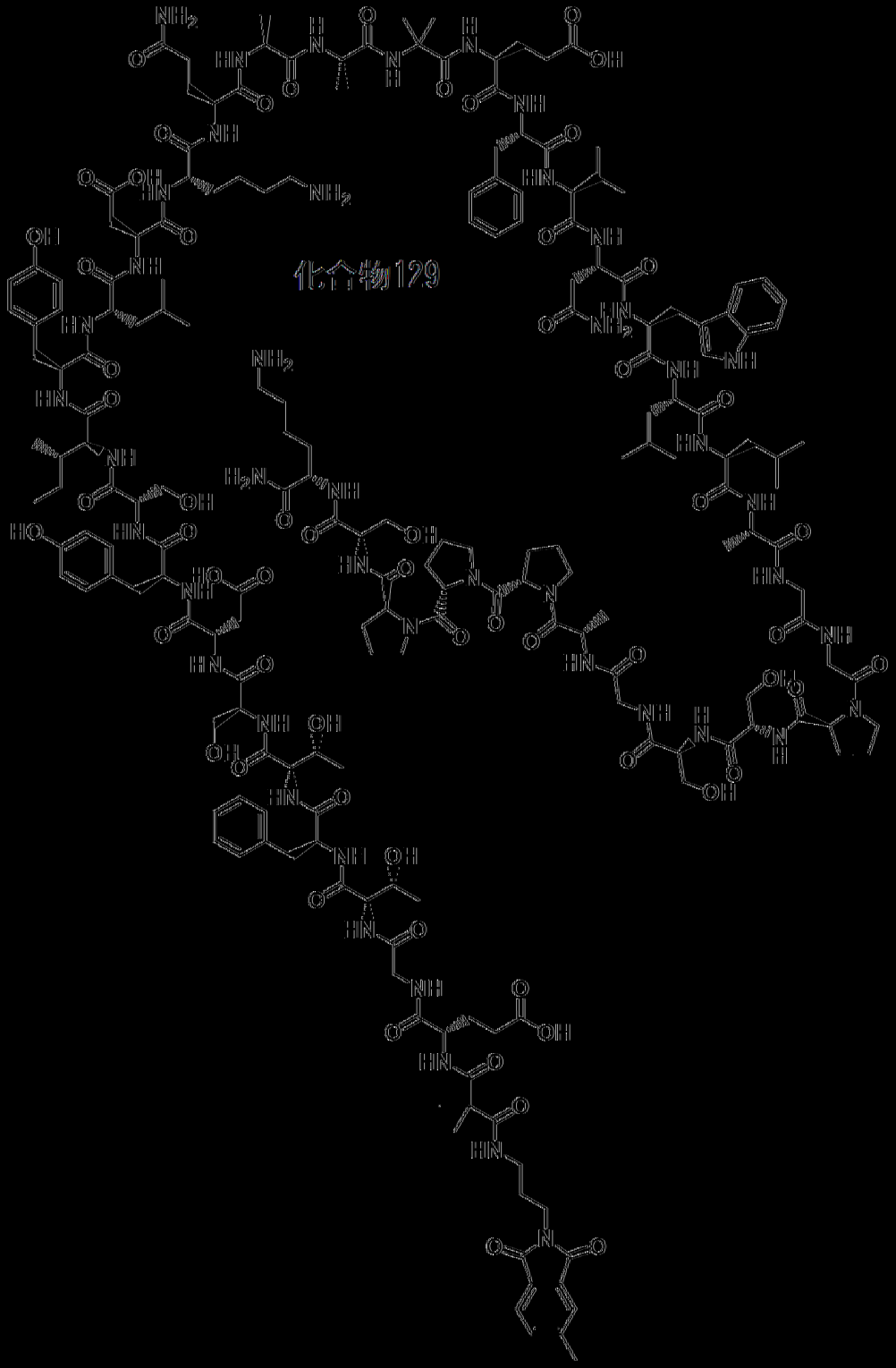

化合物126



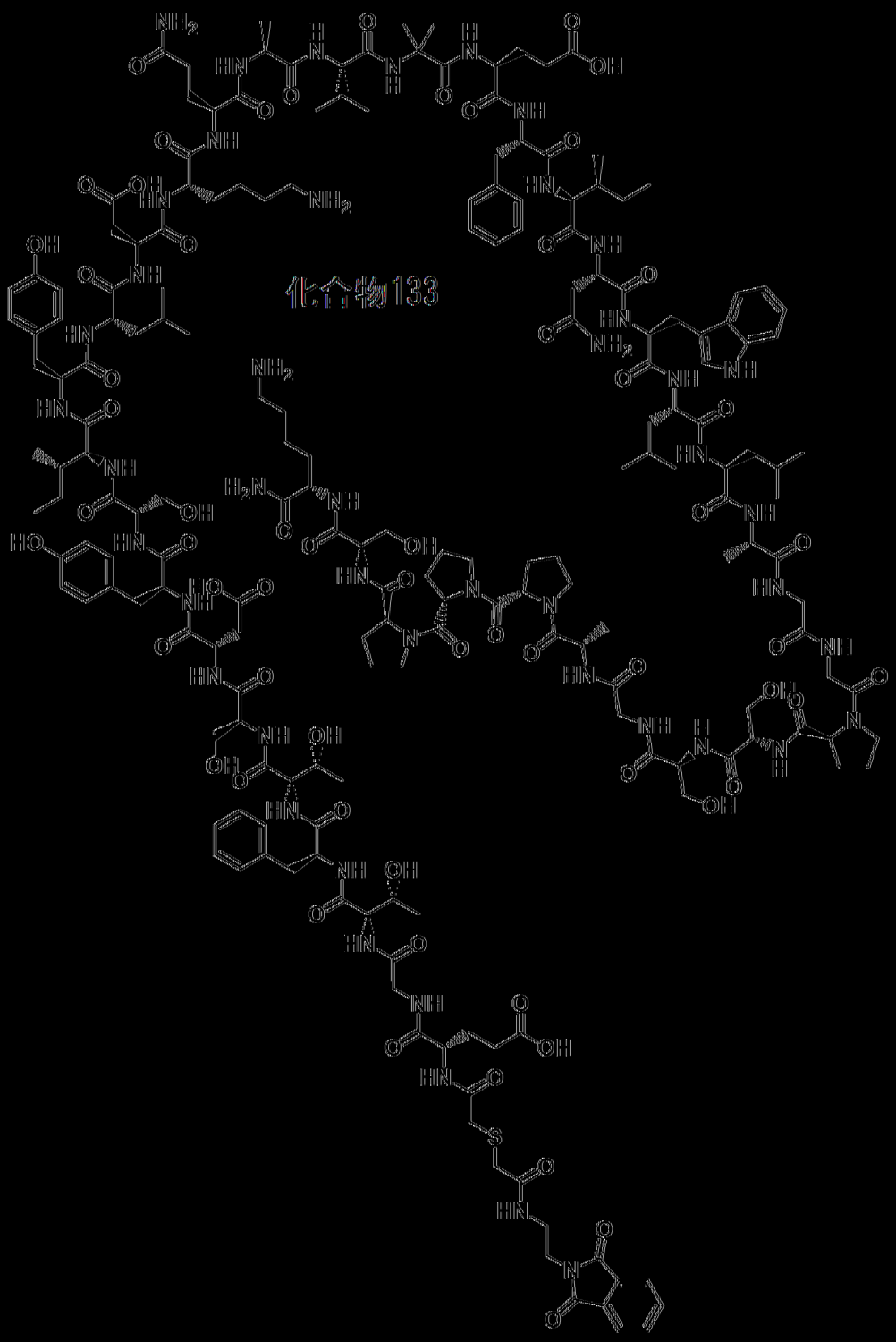
化合物127

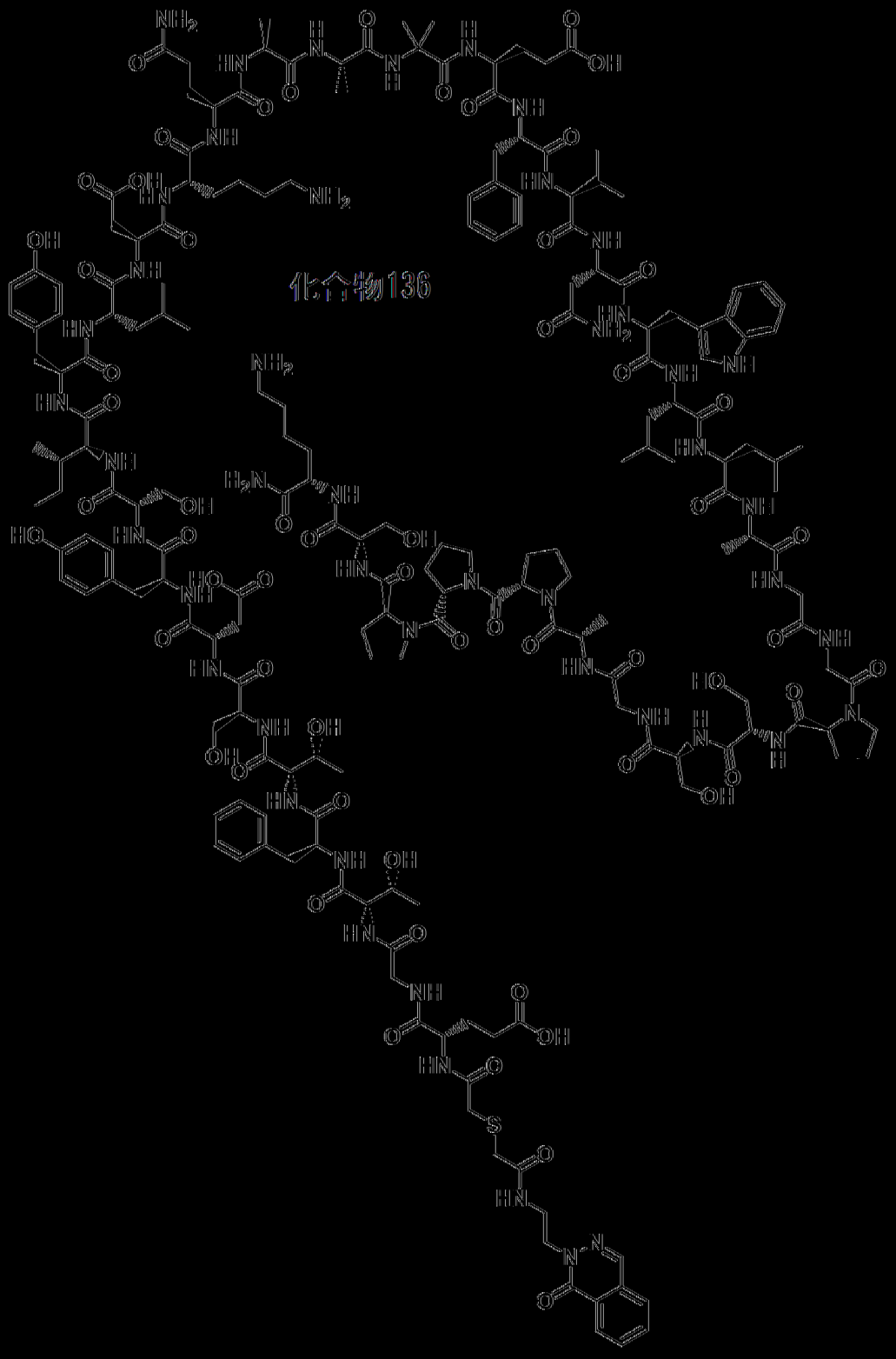


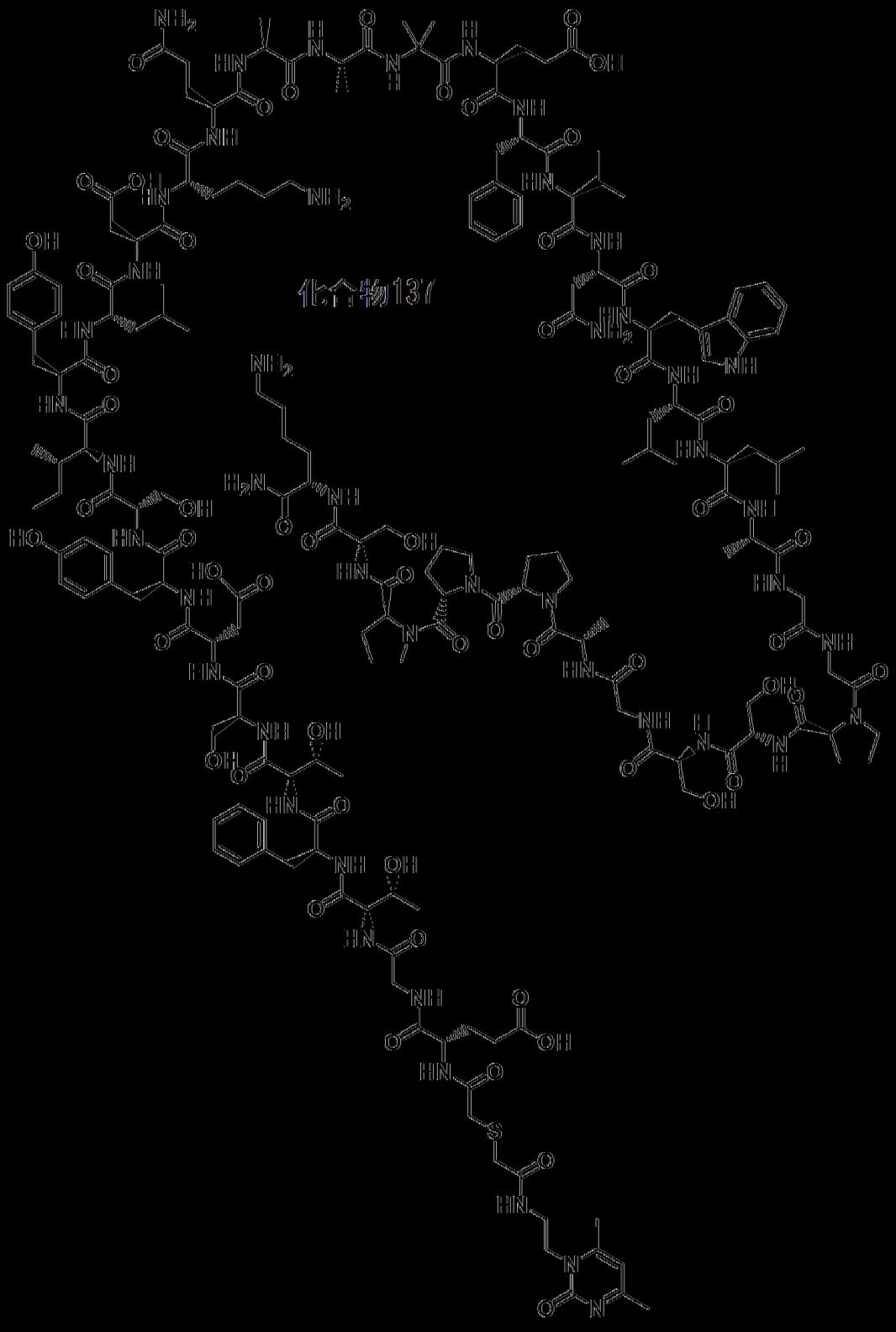
化合物128



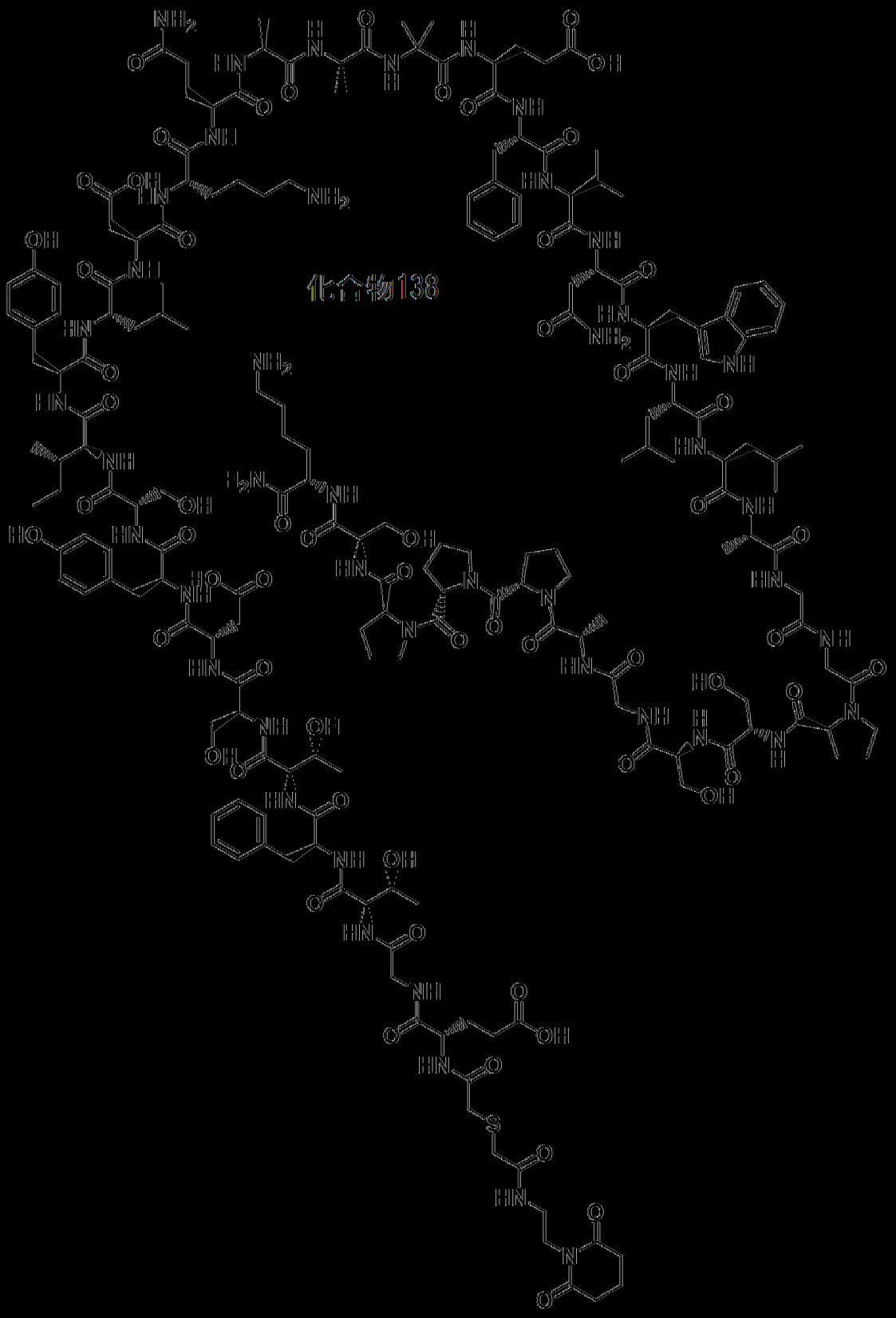
化合物129

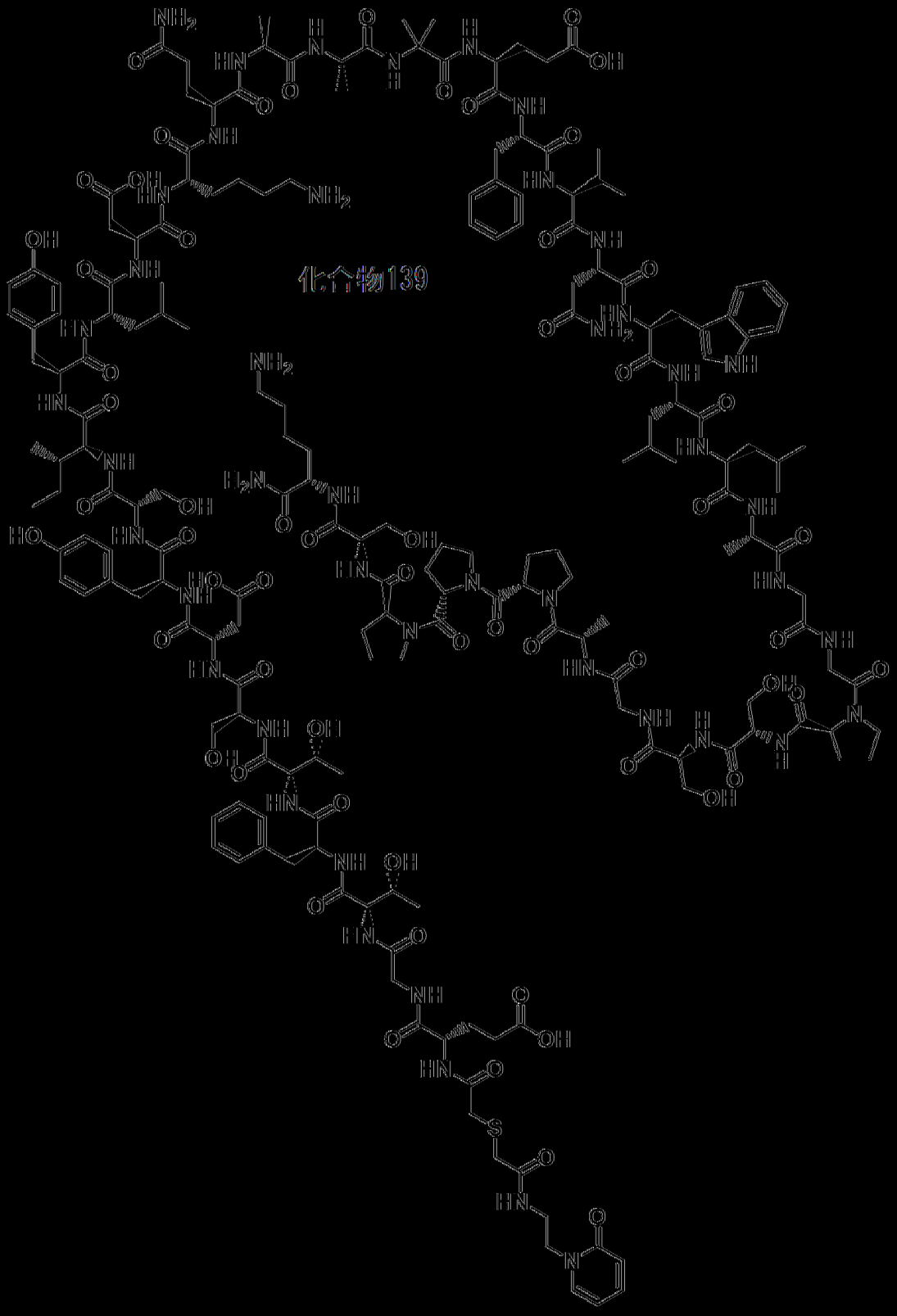

化合物133


化合物136

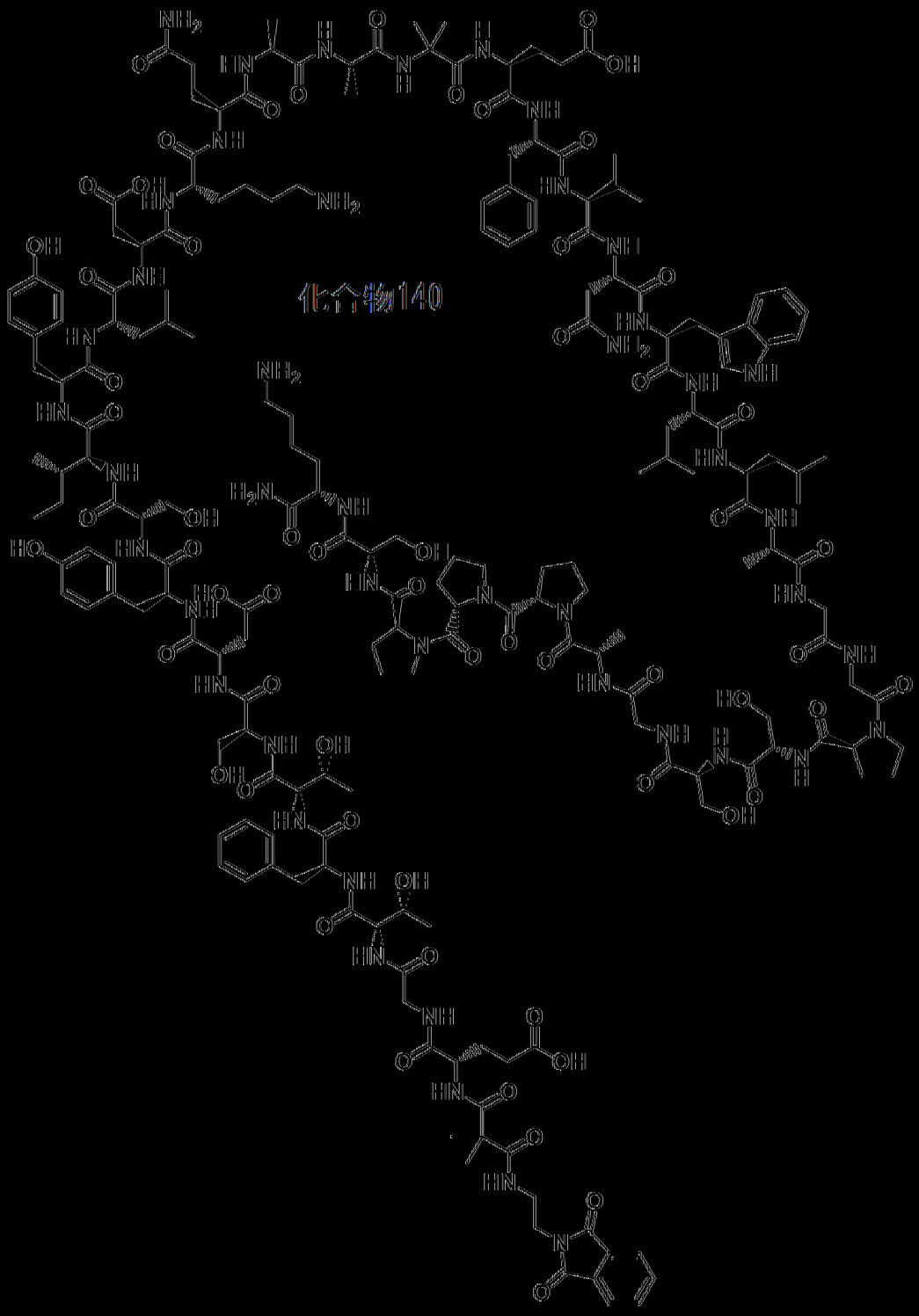


化合物137

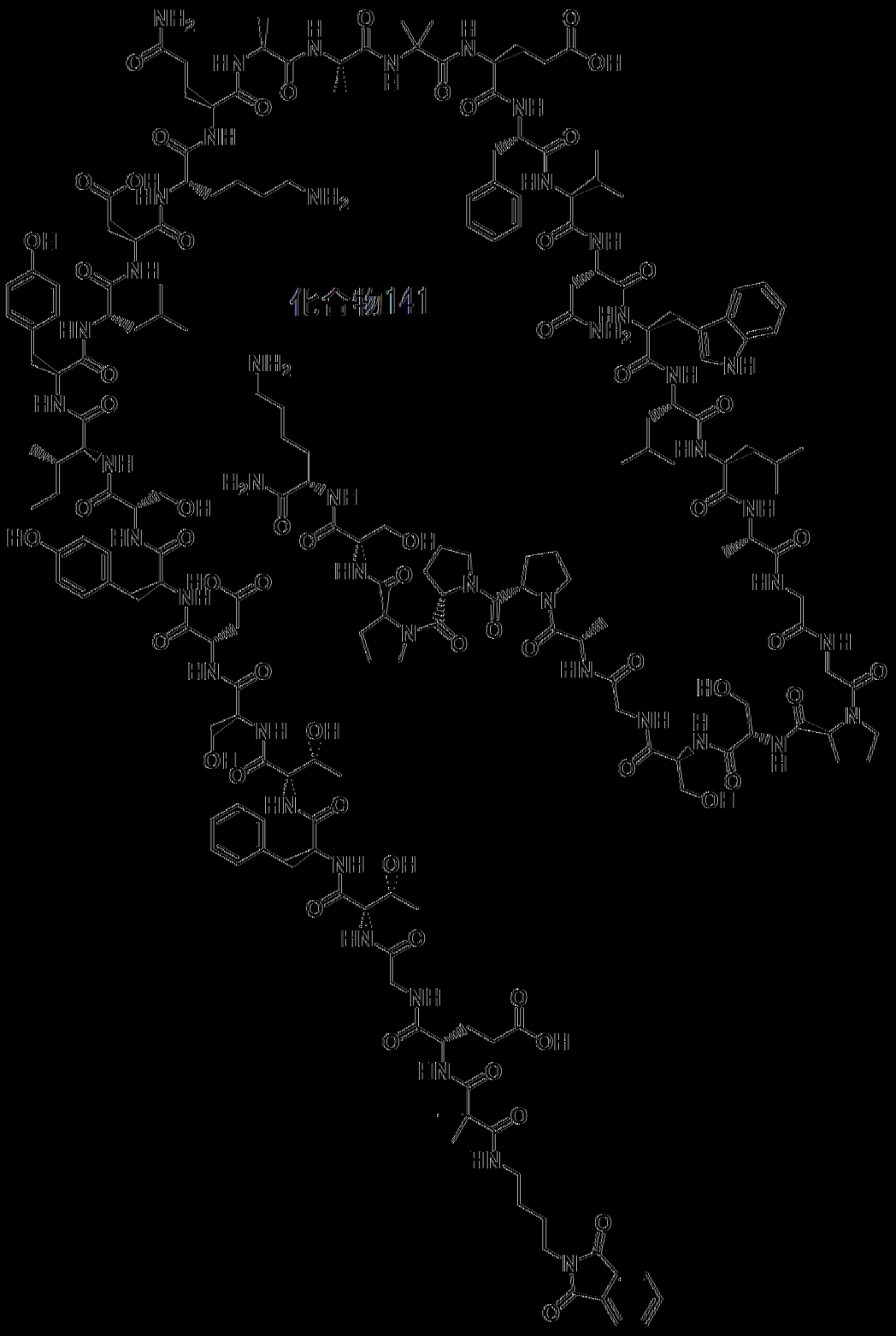

化合物138



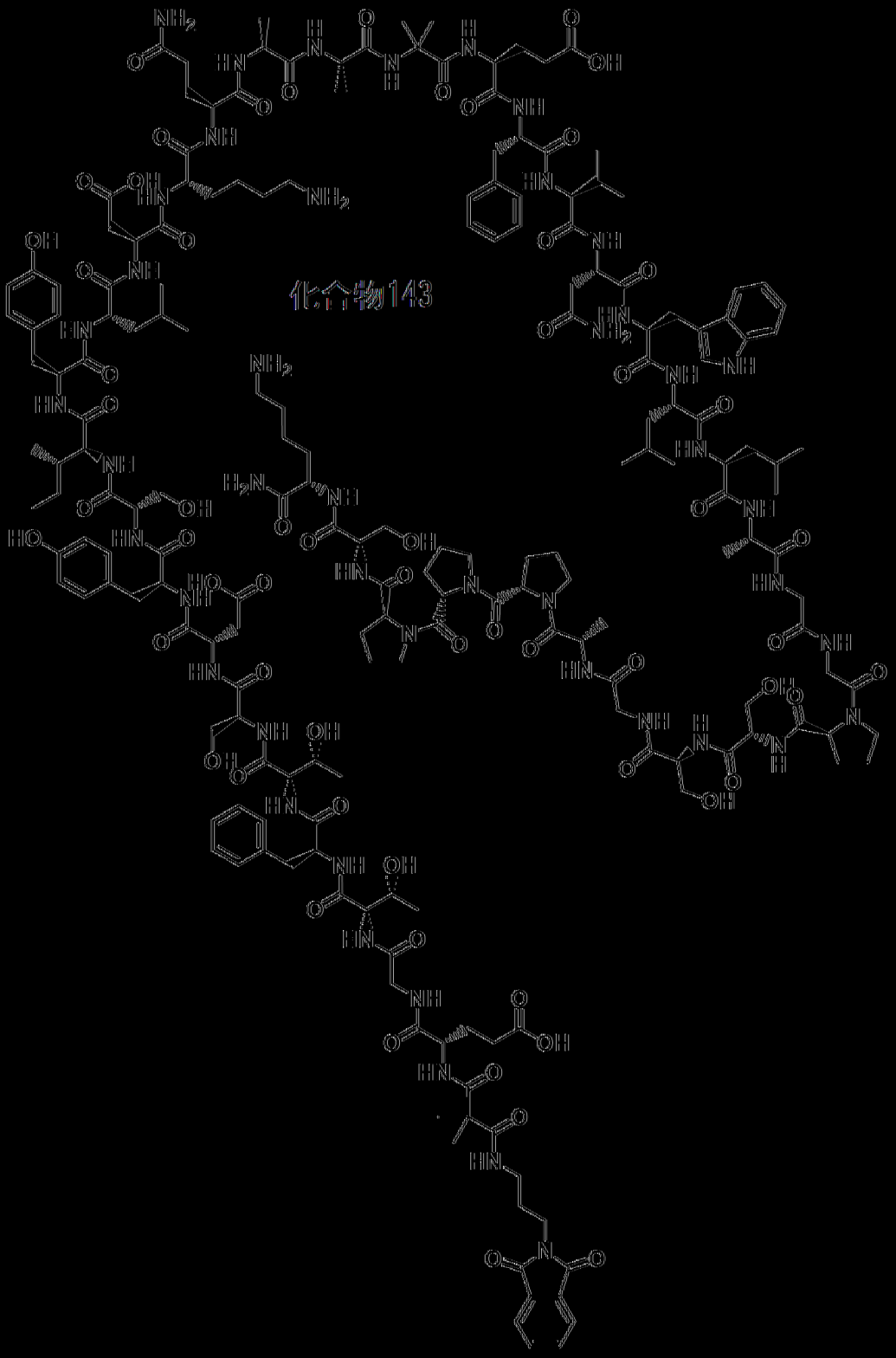
化合物139



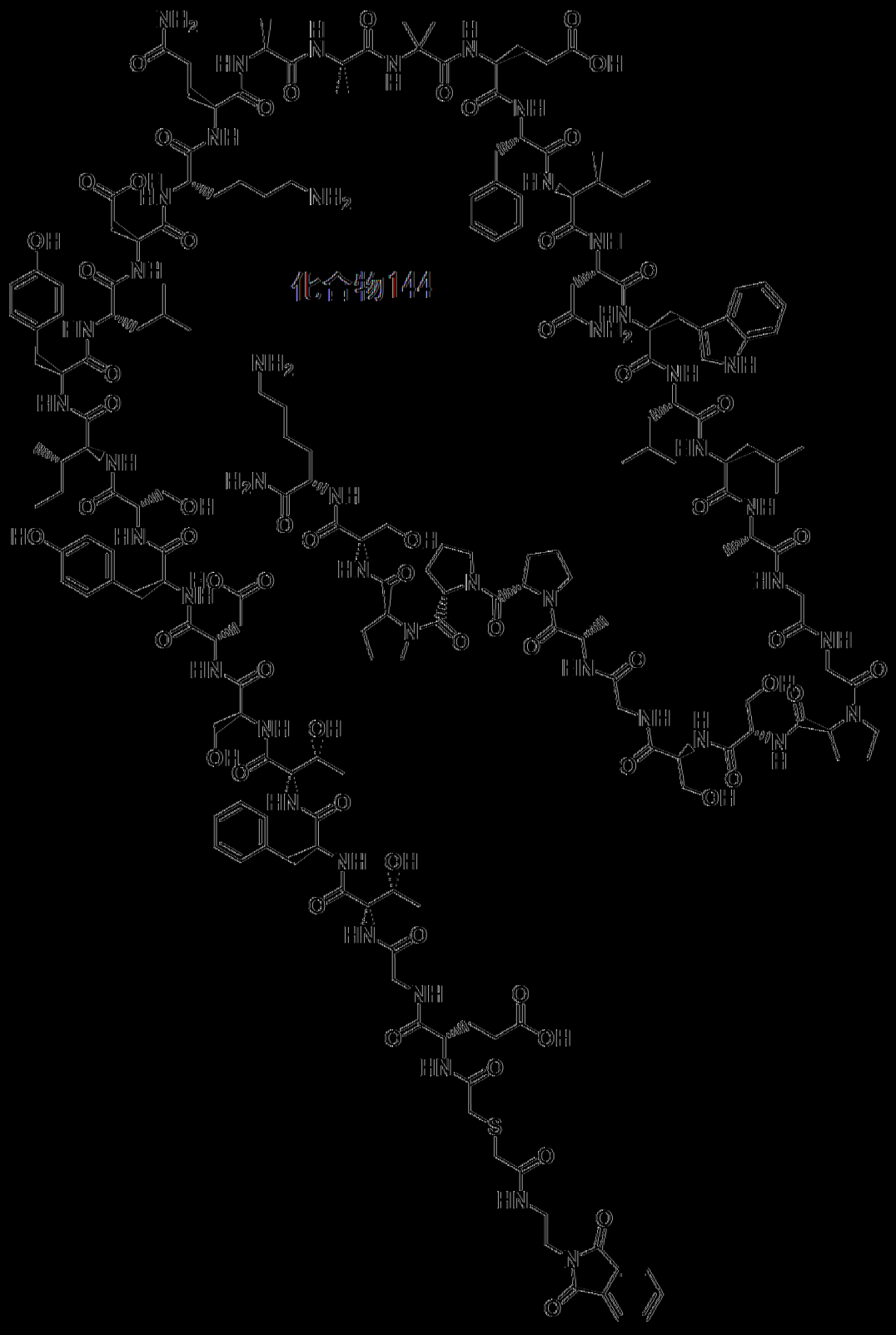
化合物140

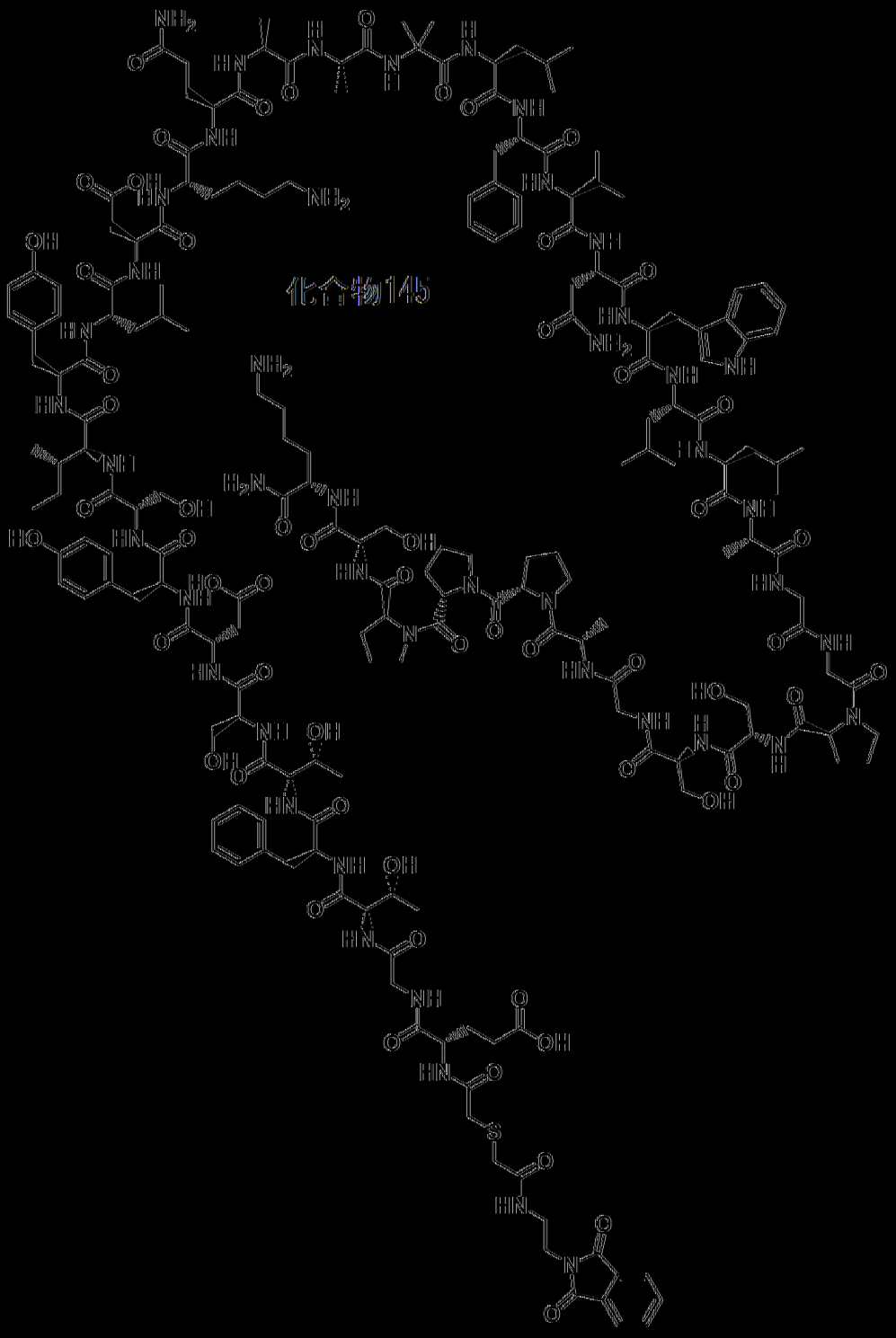


化合物141

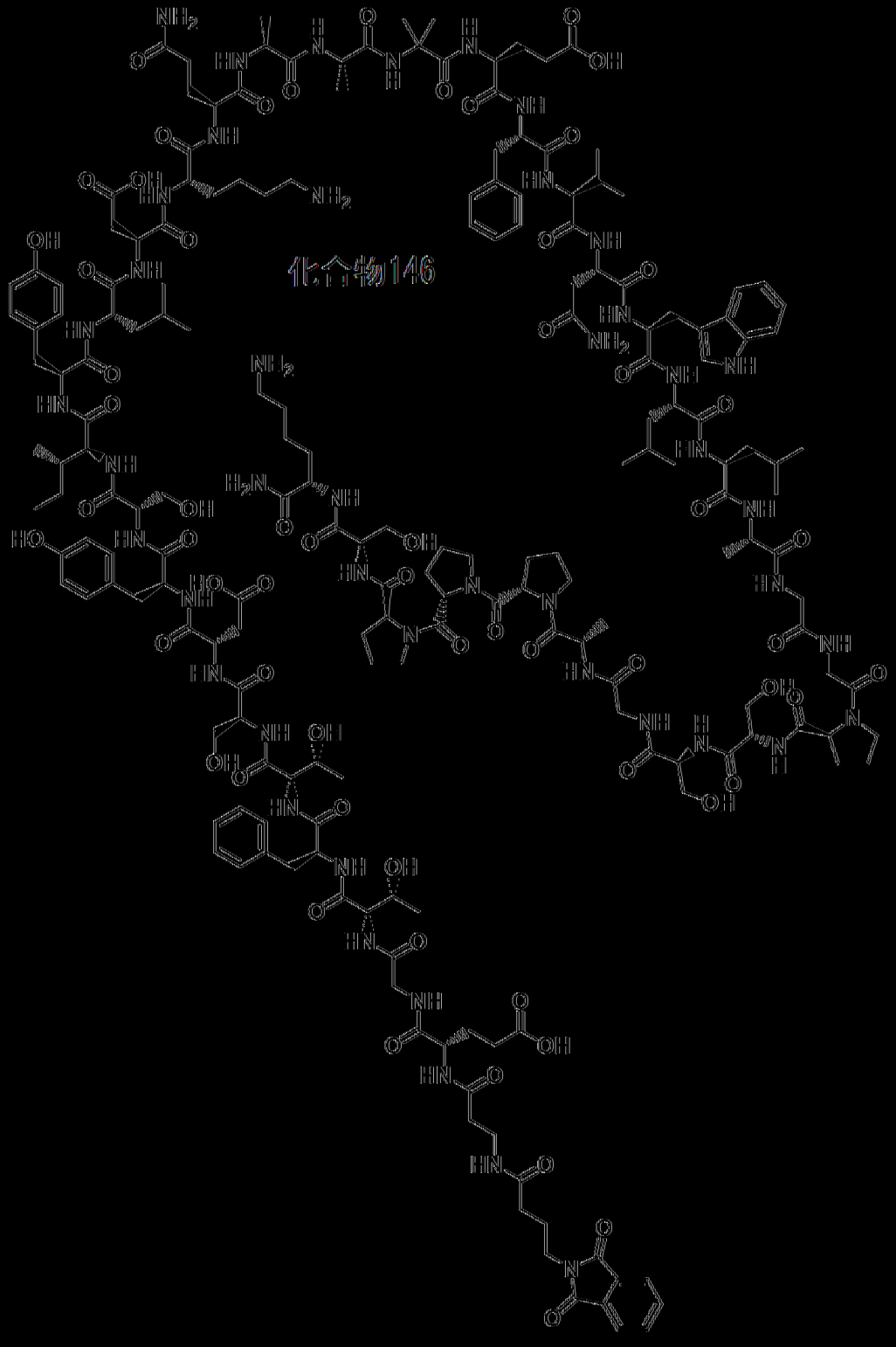


化合物143

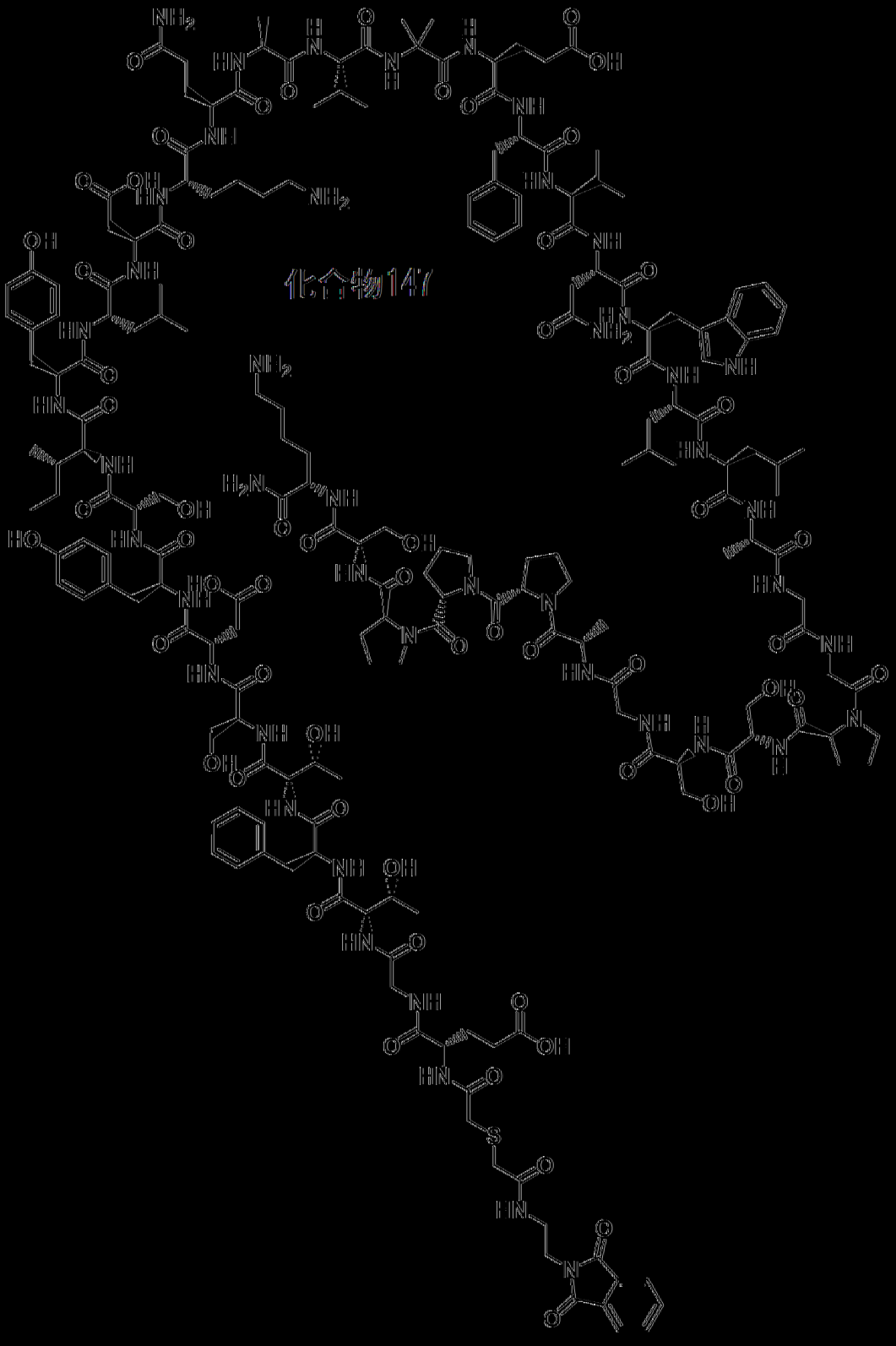

化合物144



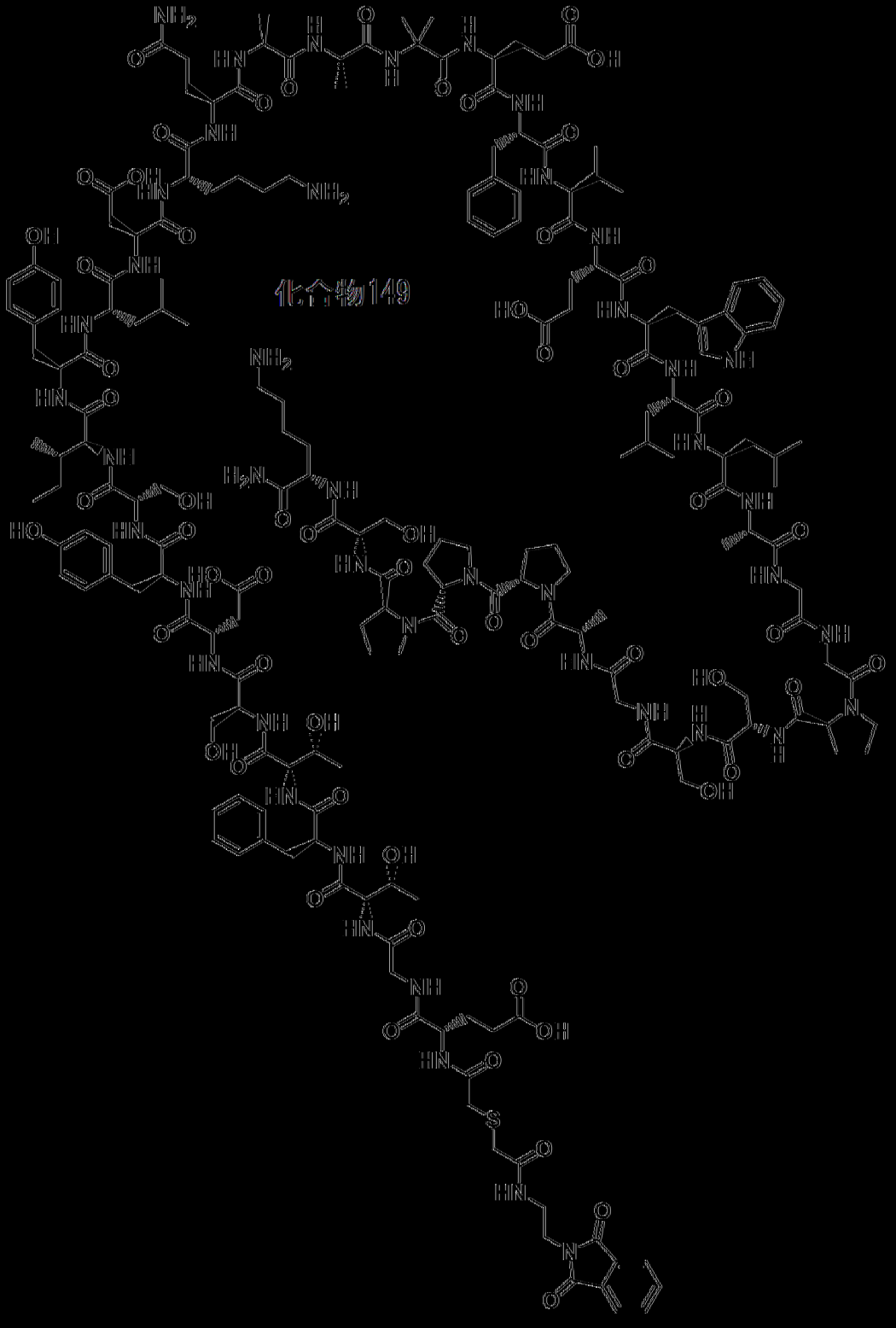
化合物145



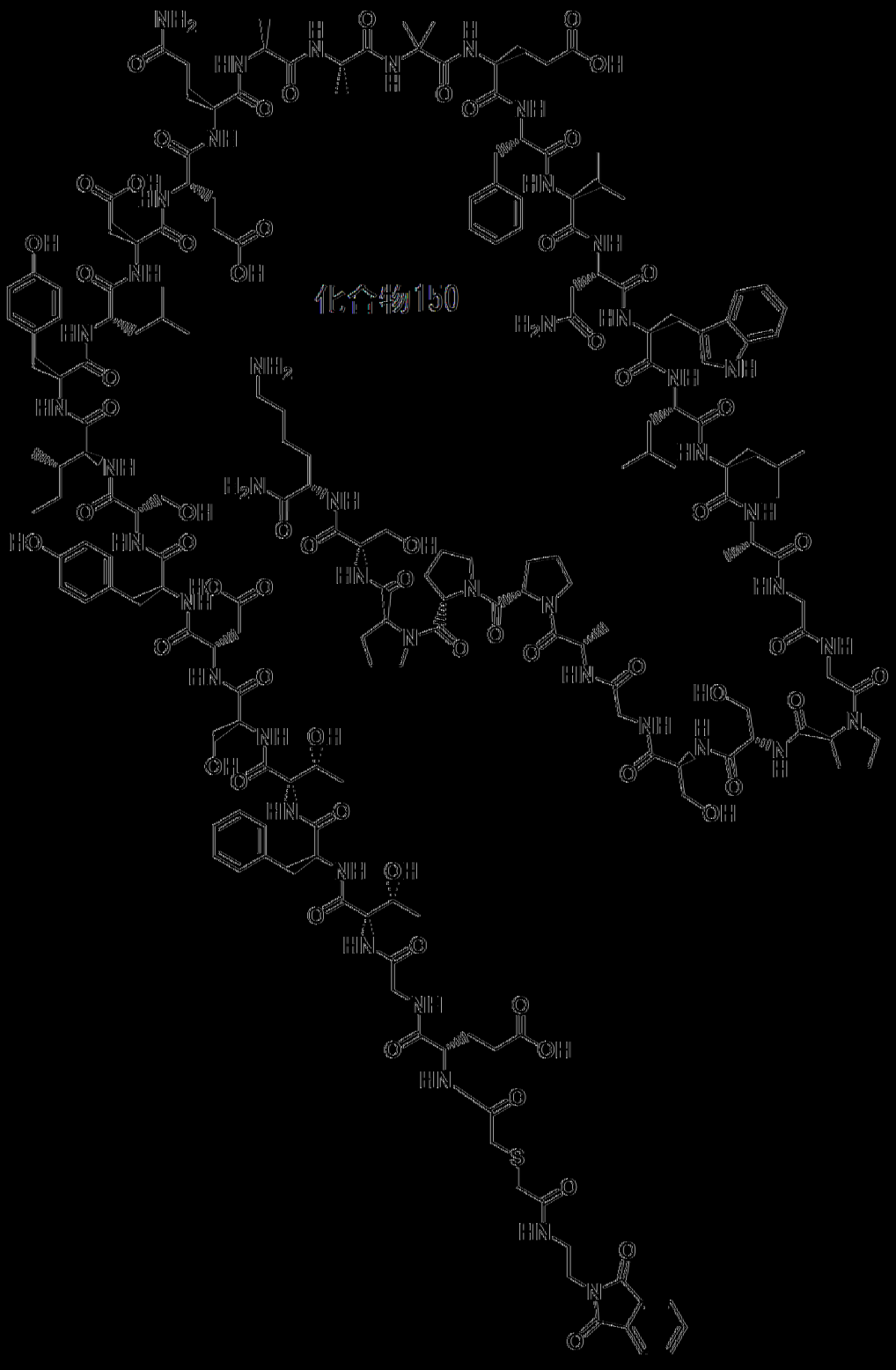
化合物146



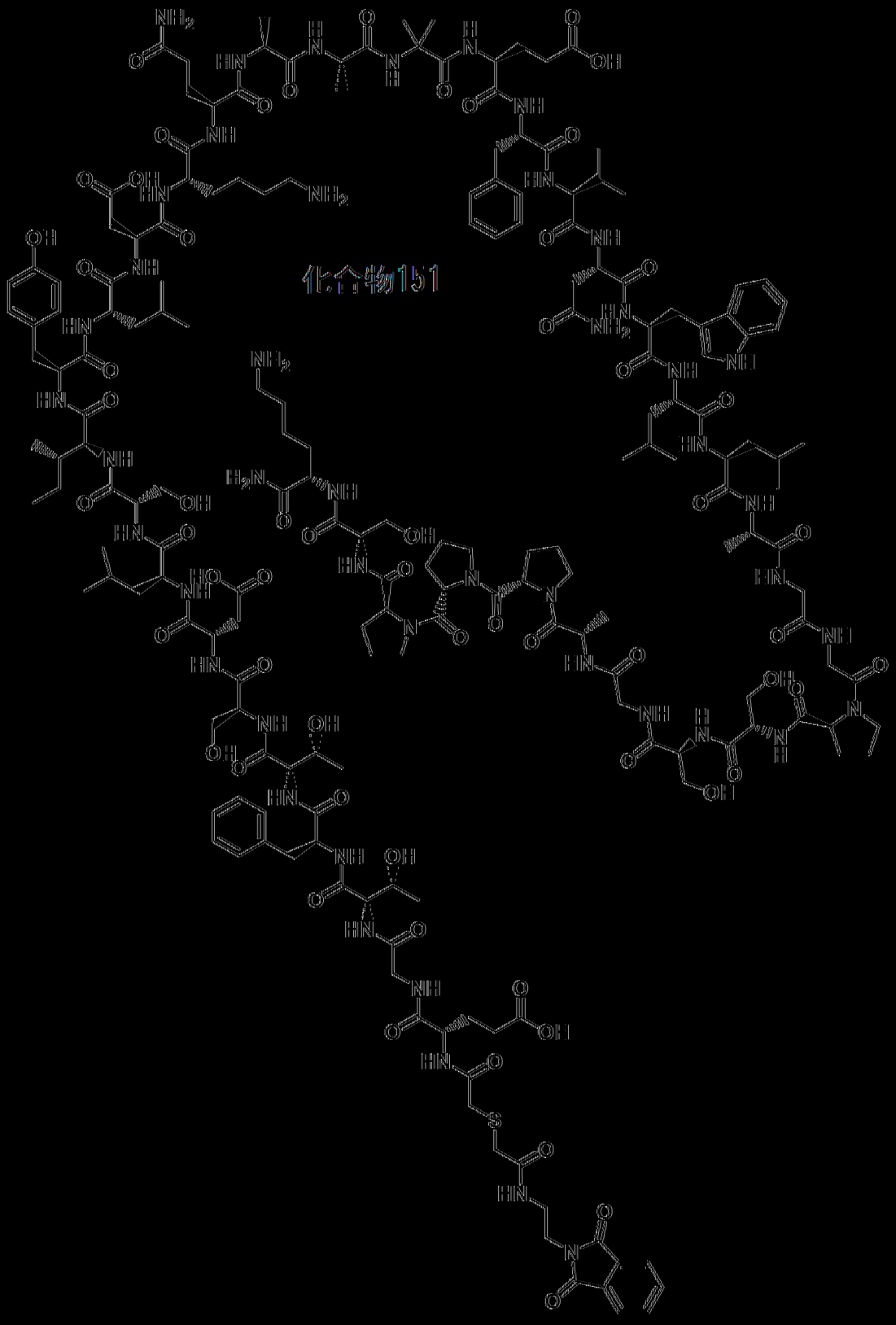
化合物147



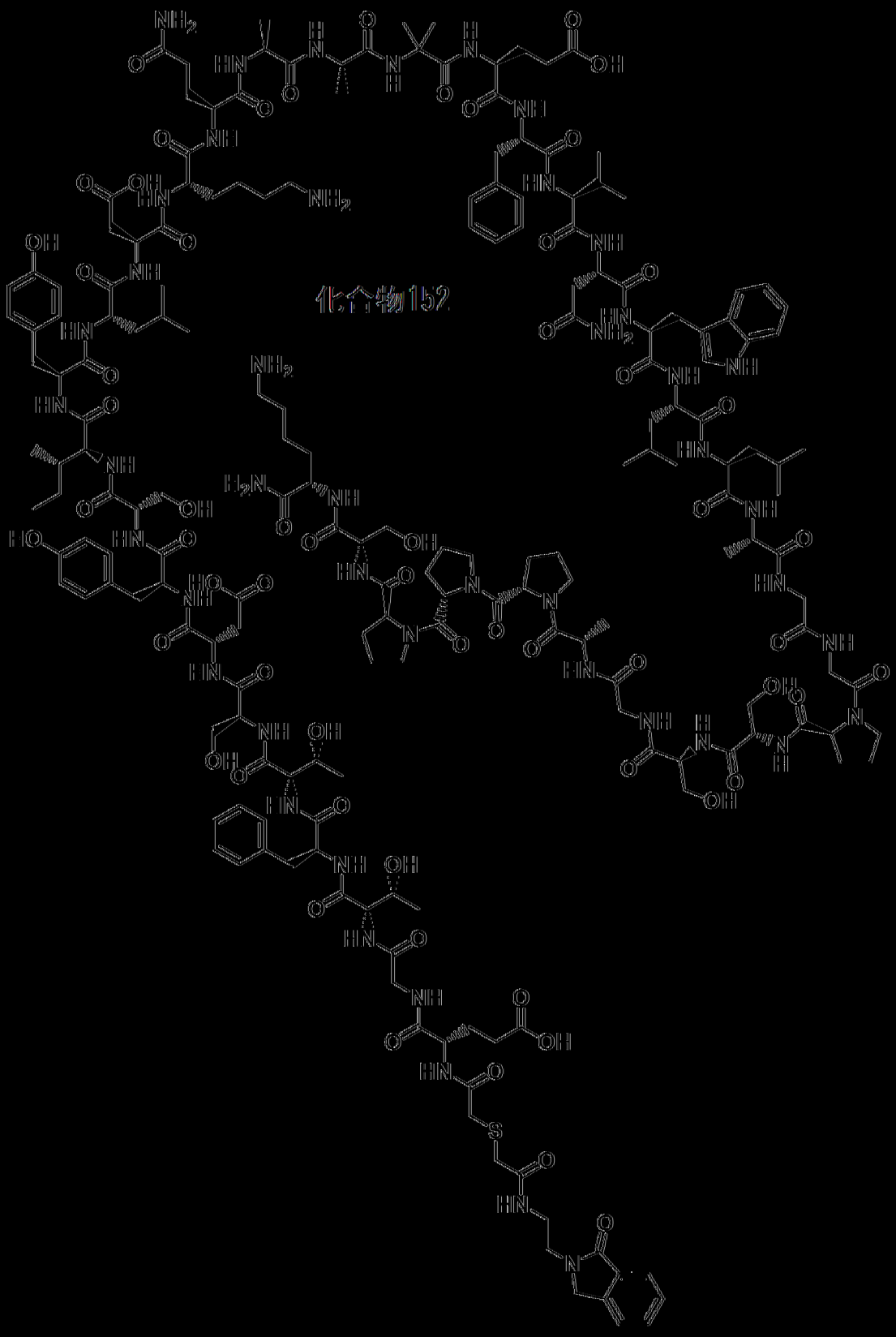
化合物149



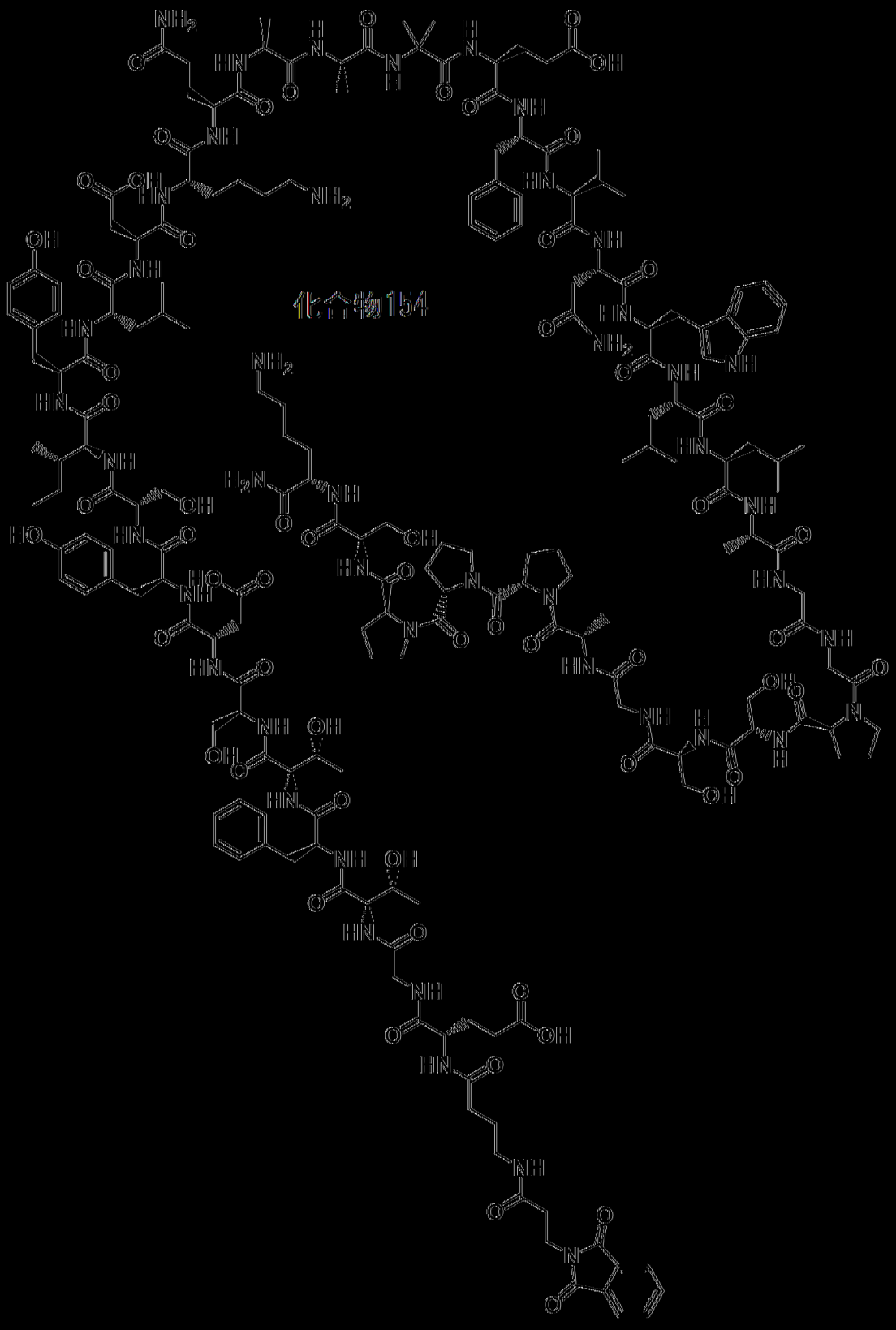
化合物150

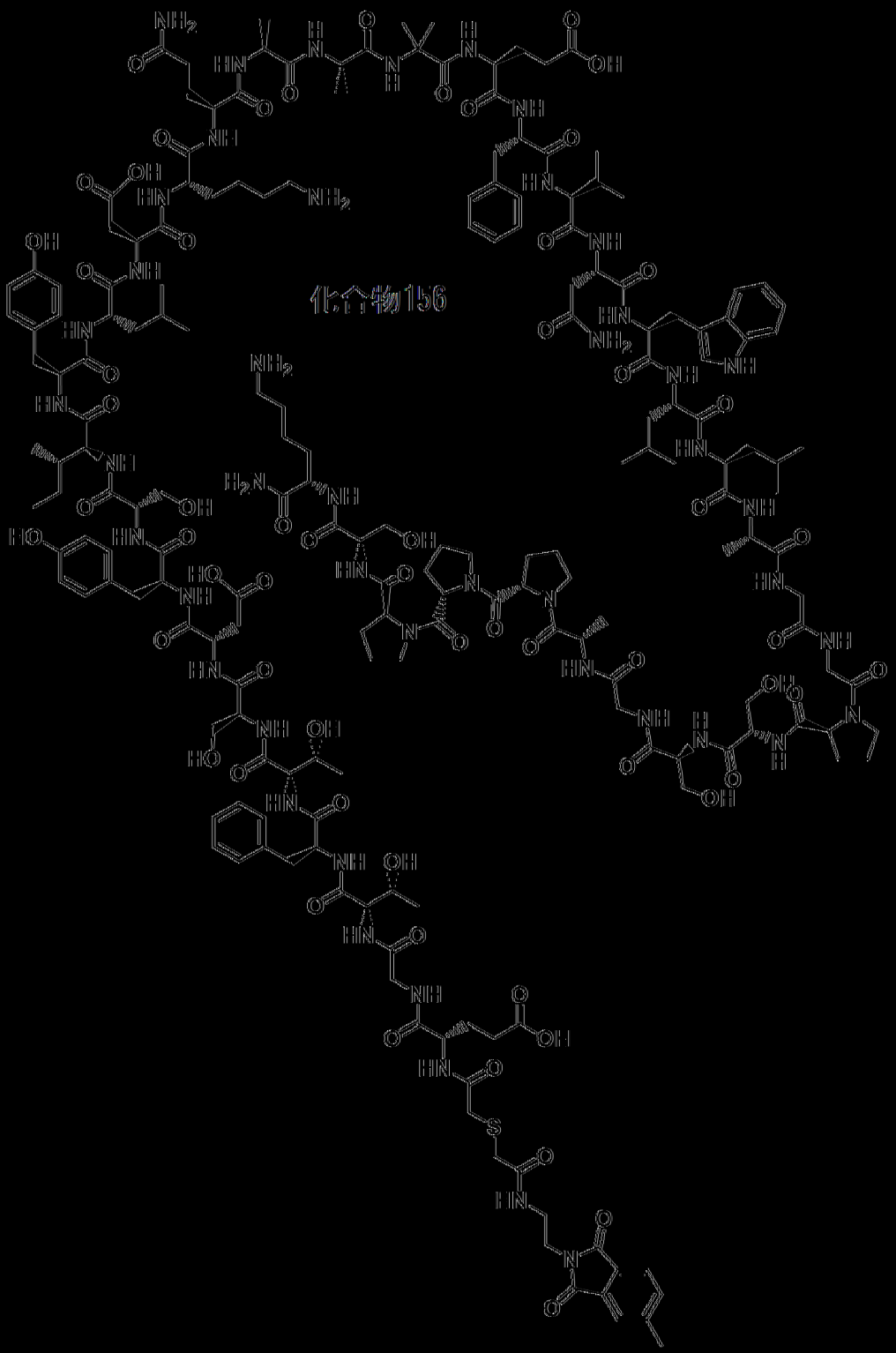


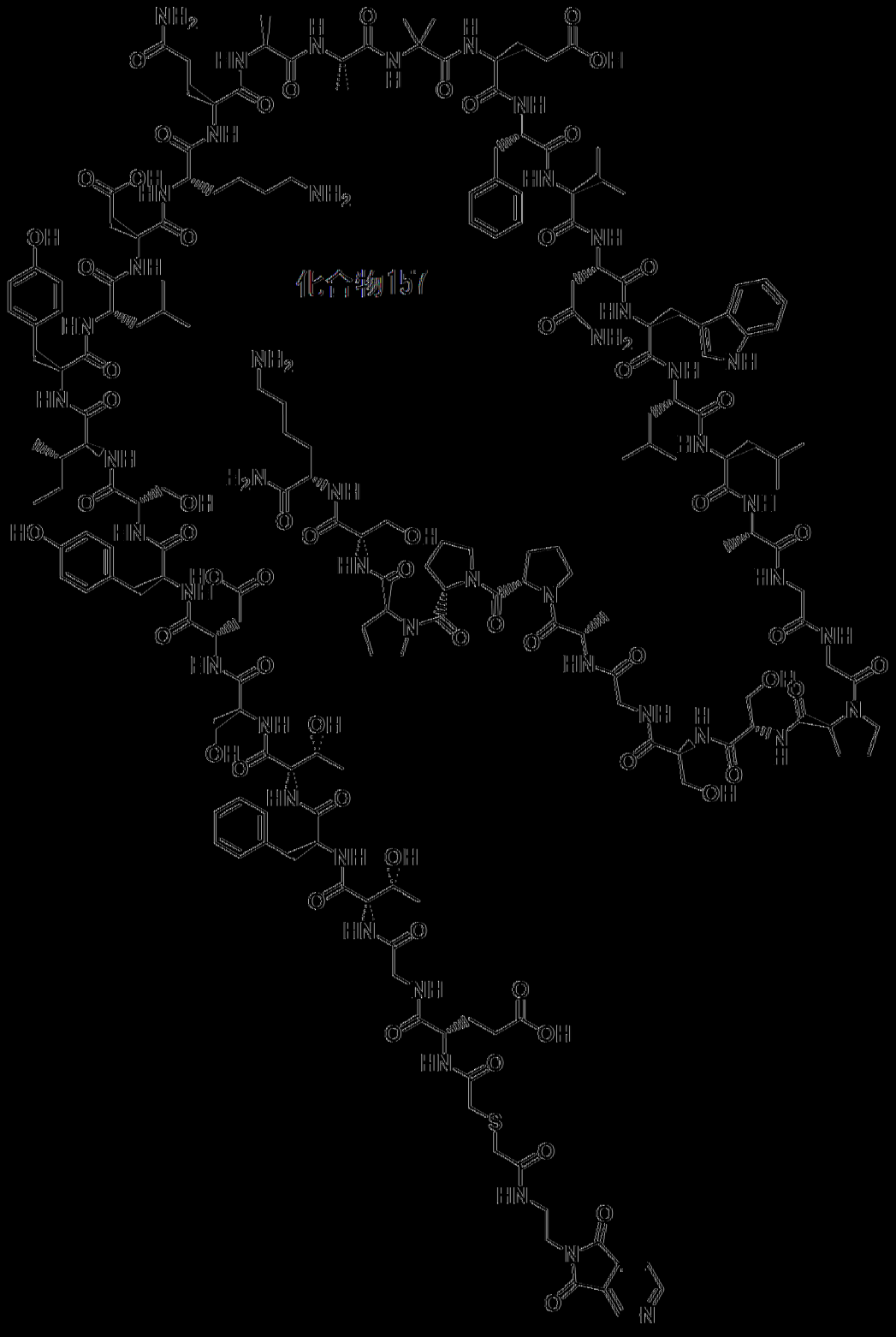
化合物151



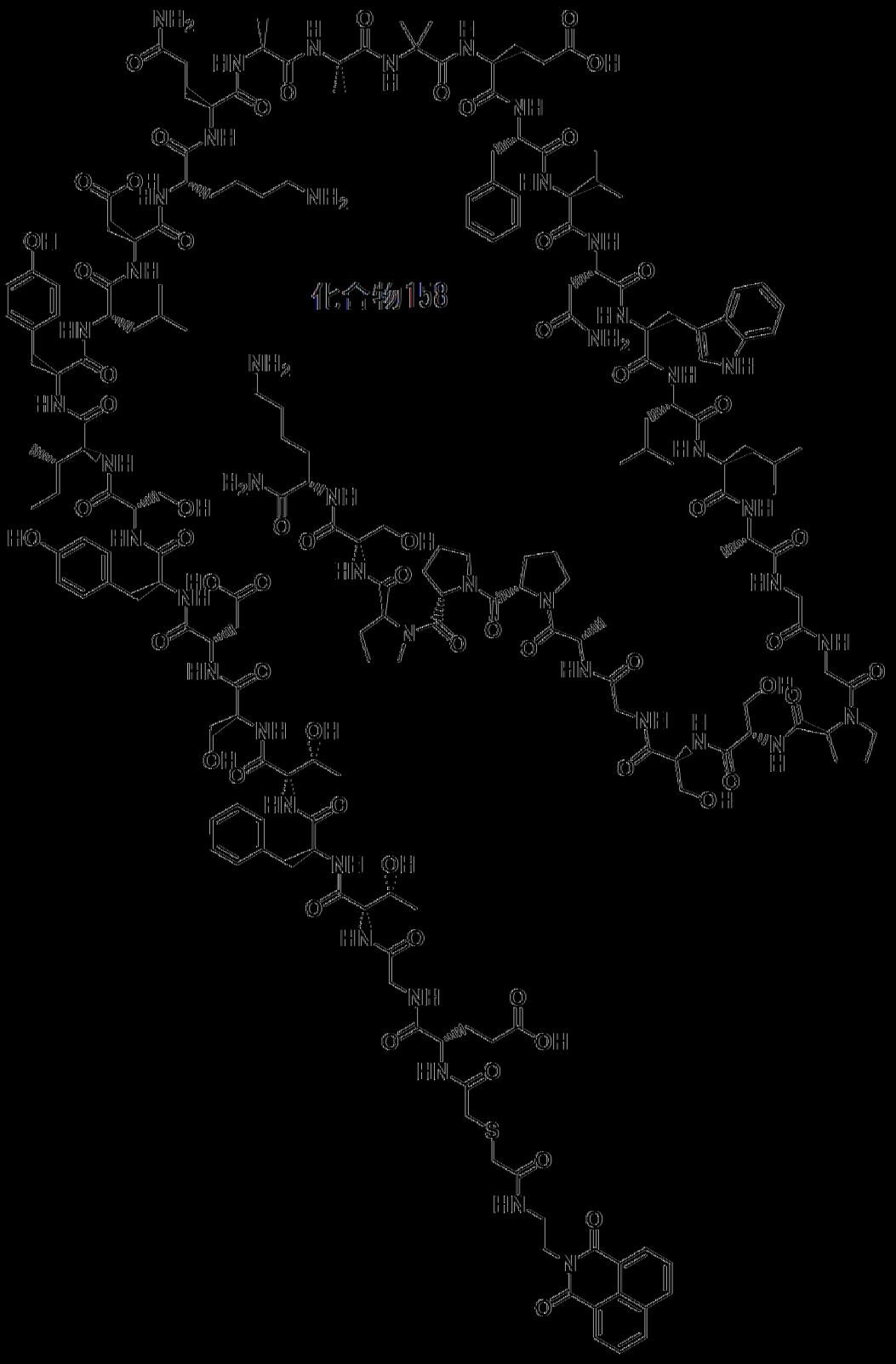
化合物152


化合物154

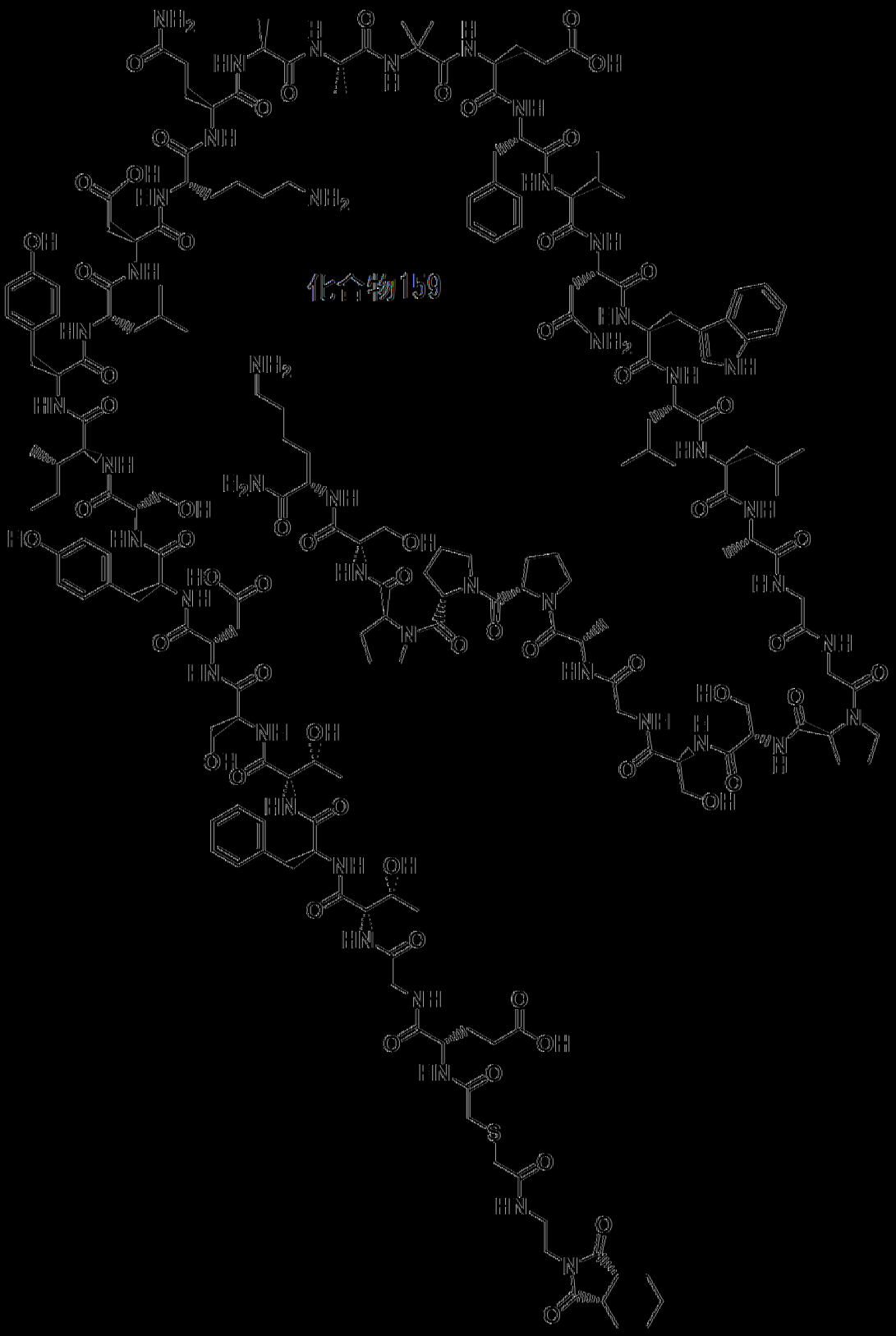

化合物156

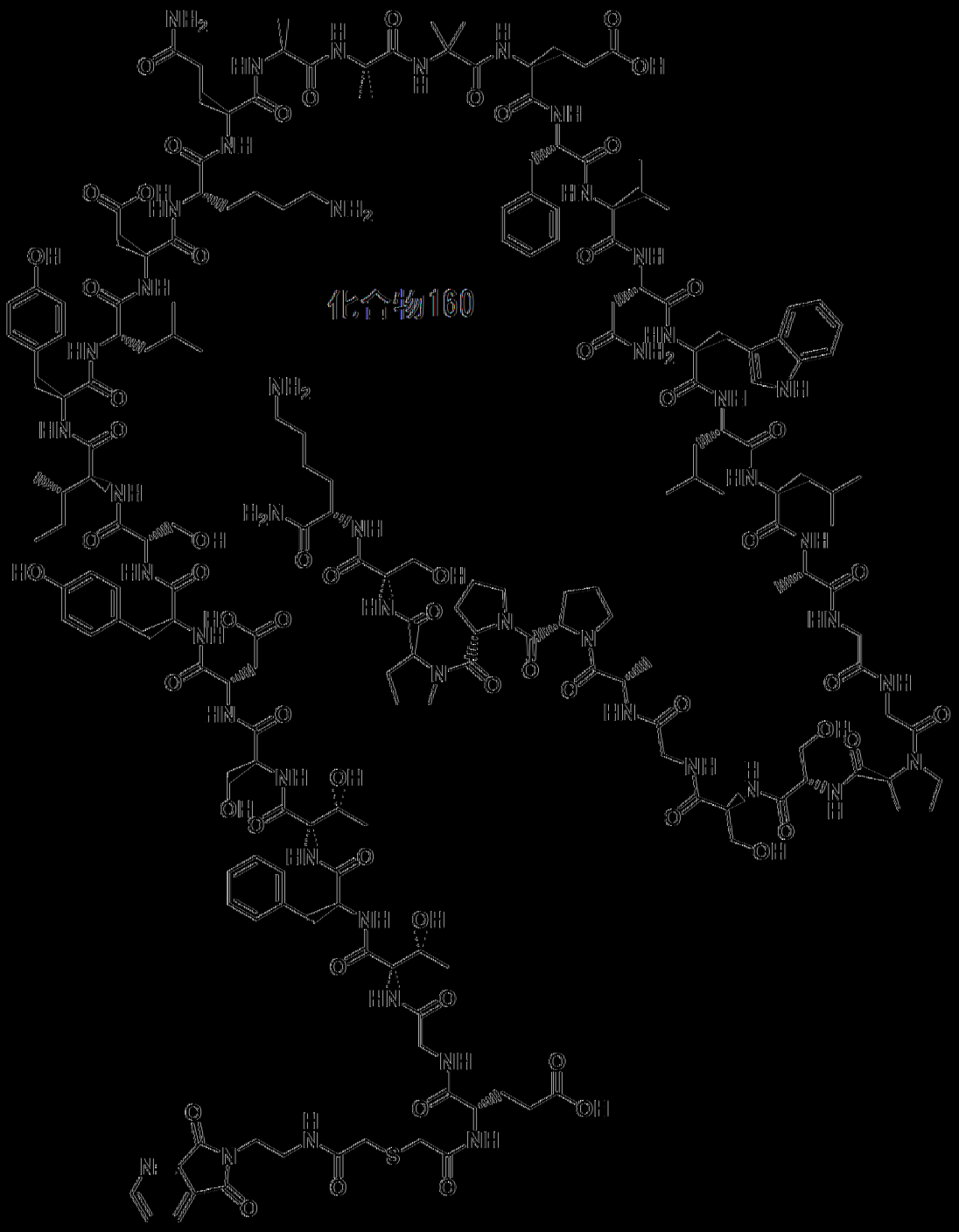


化合物157

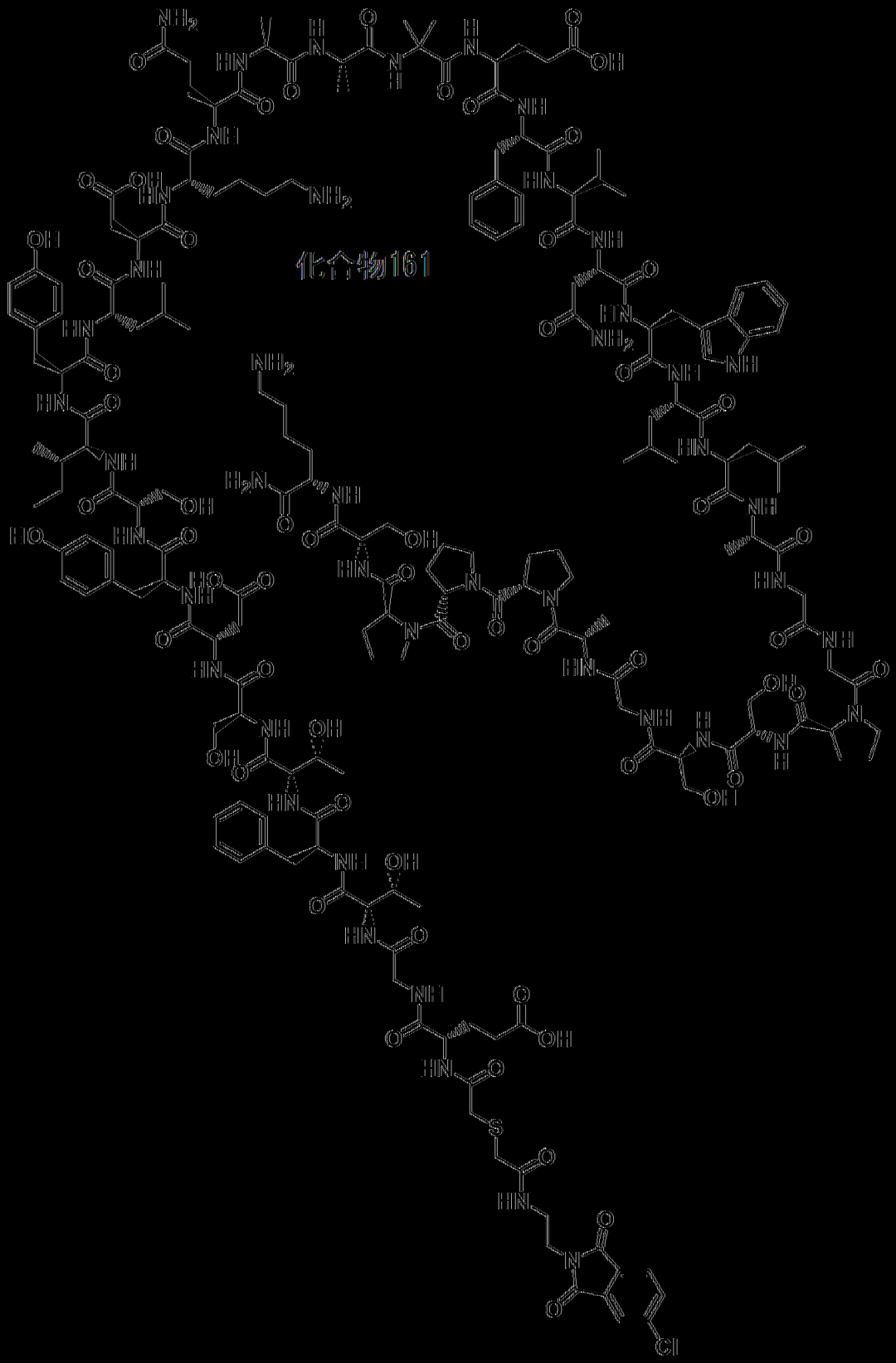


化合物158

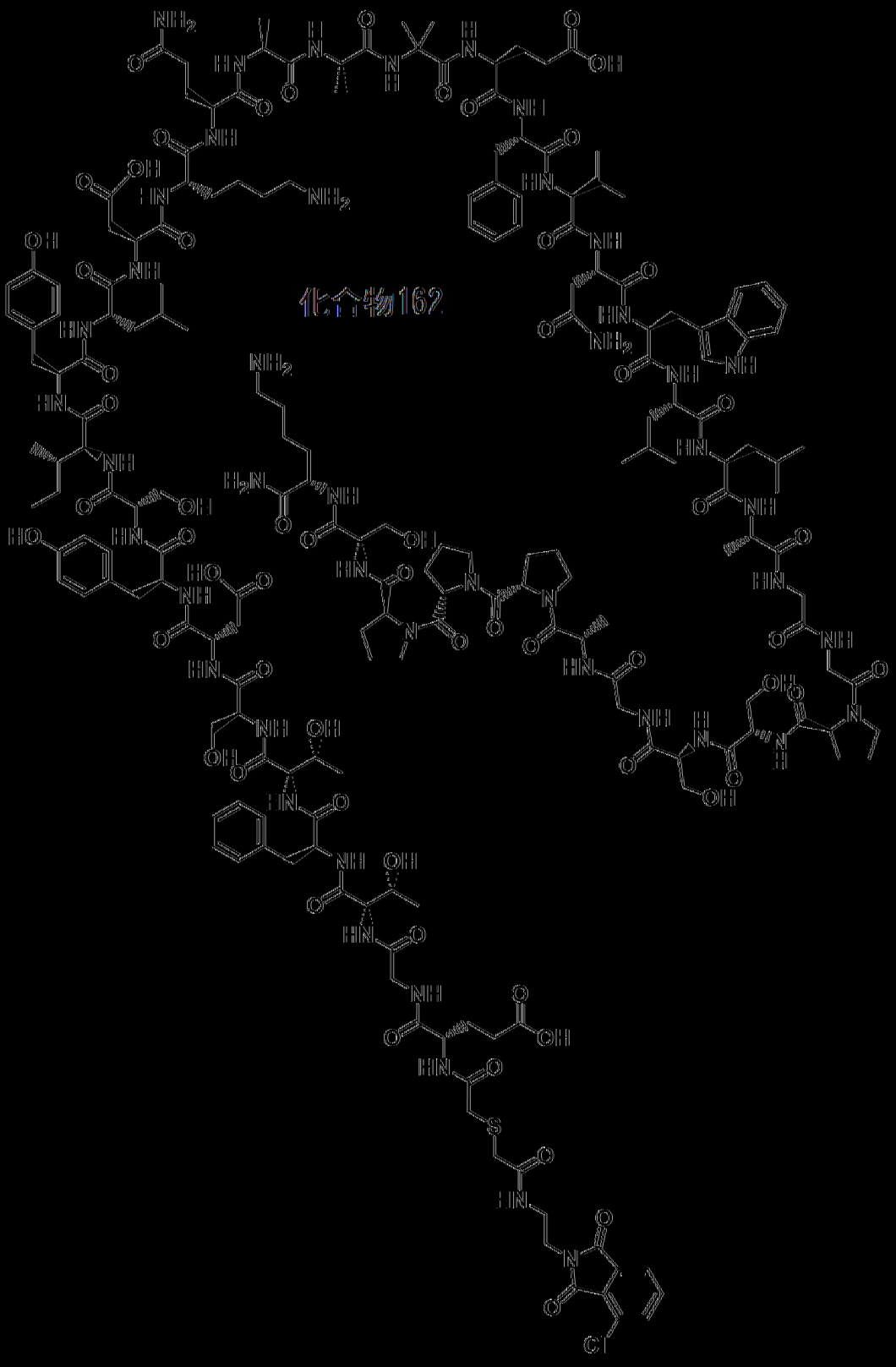

化合物159

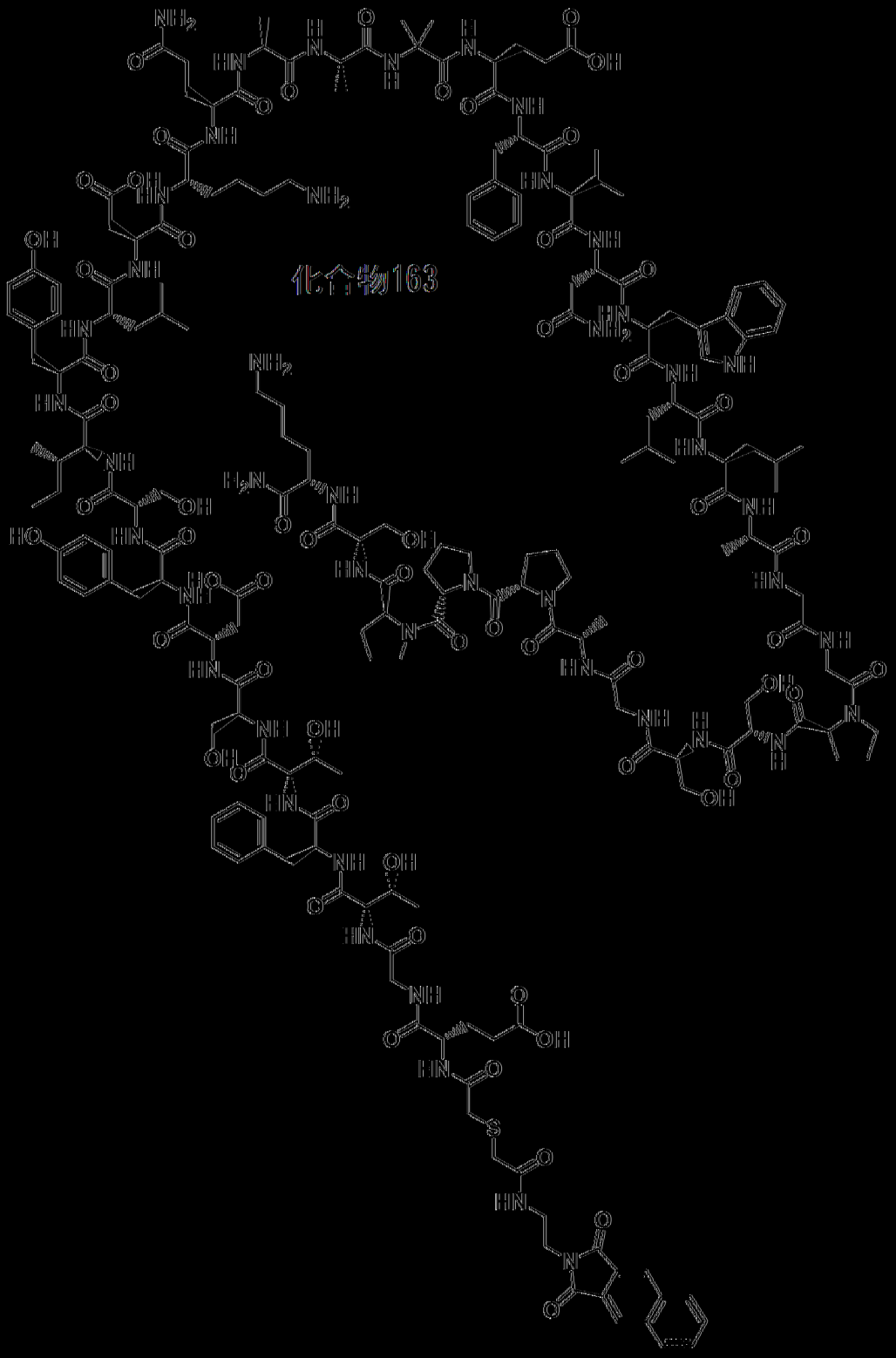


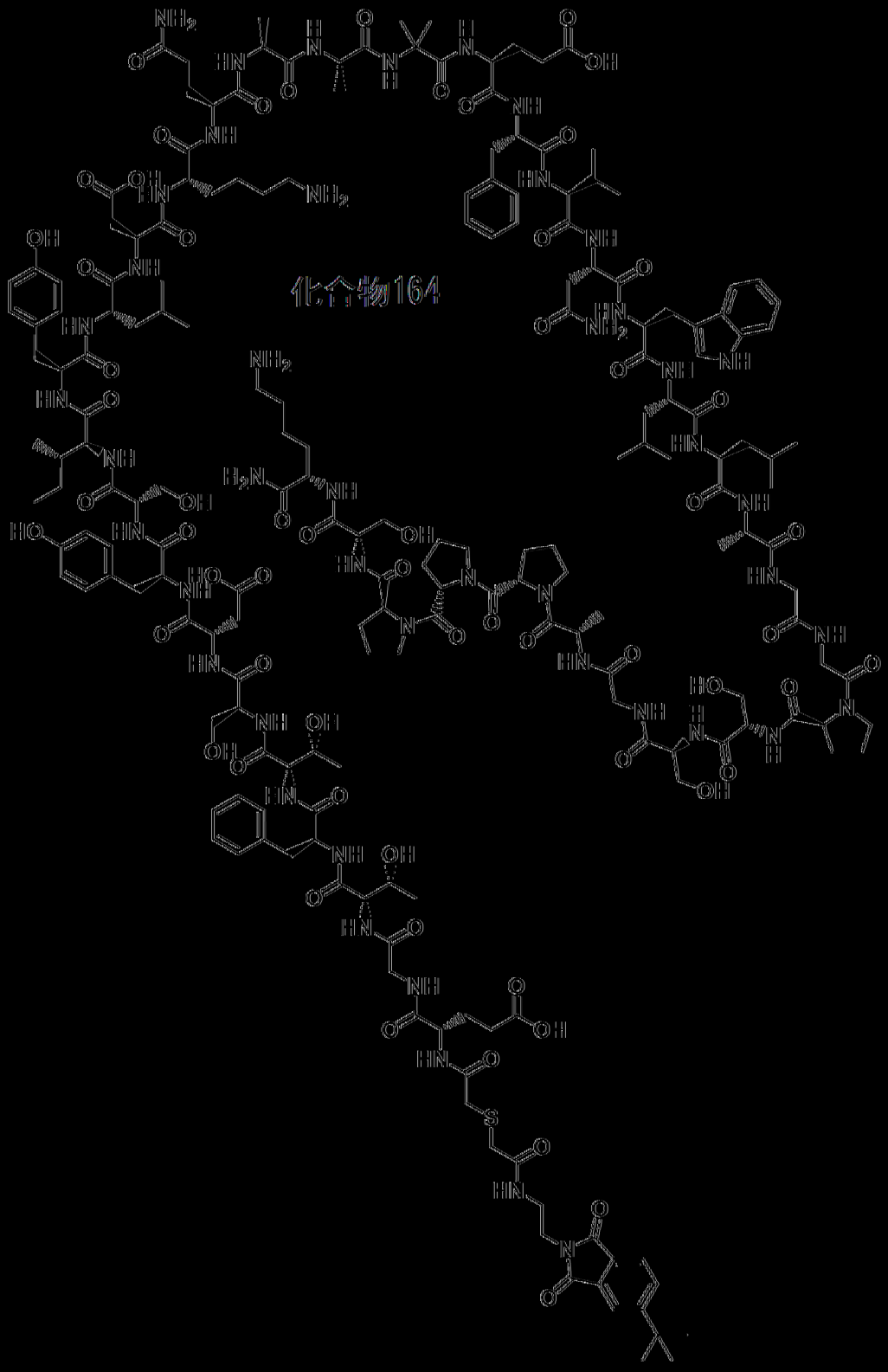
化合物160



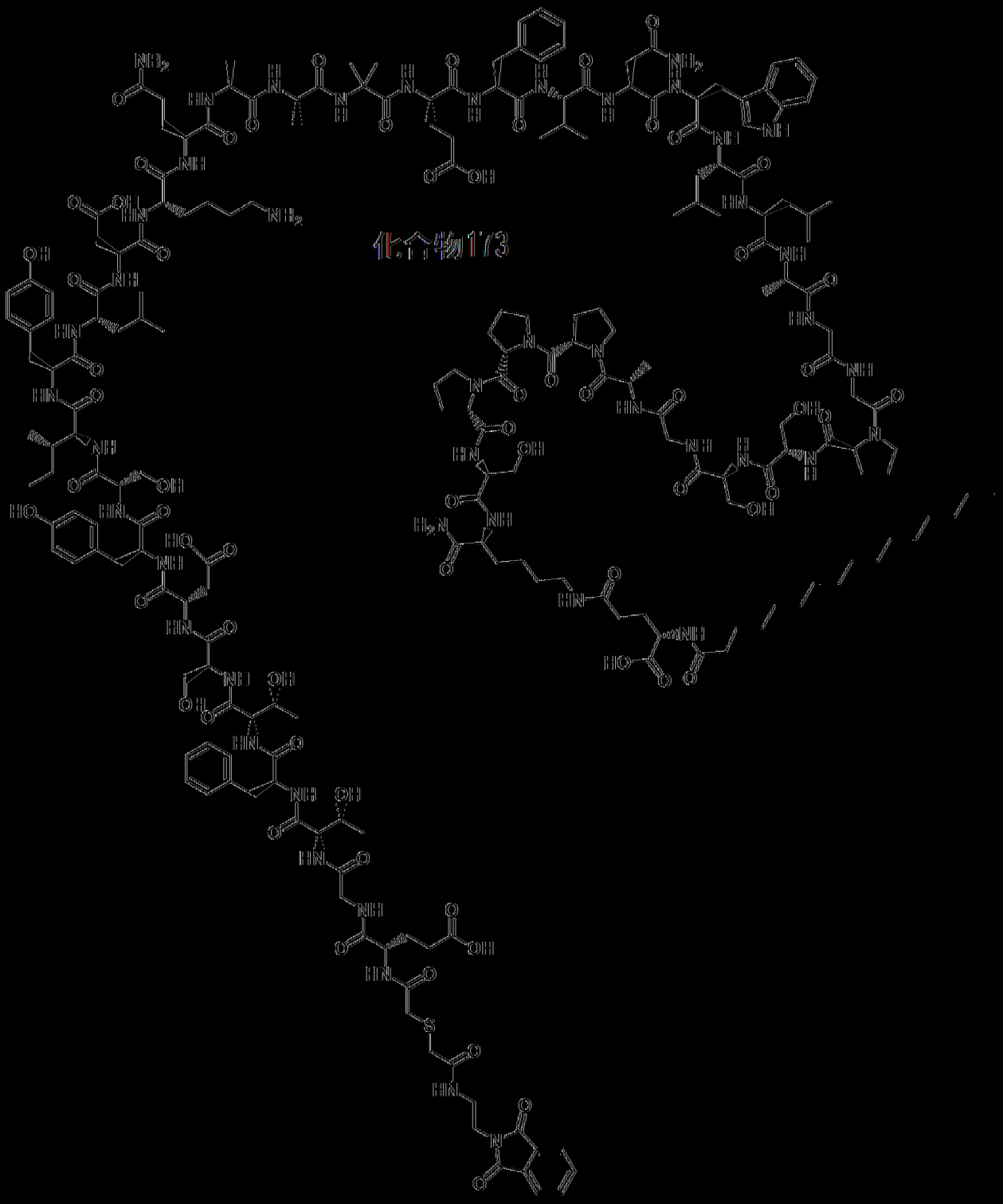
化合物161


化合物162

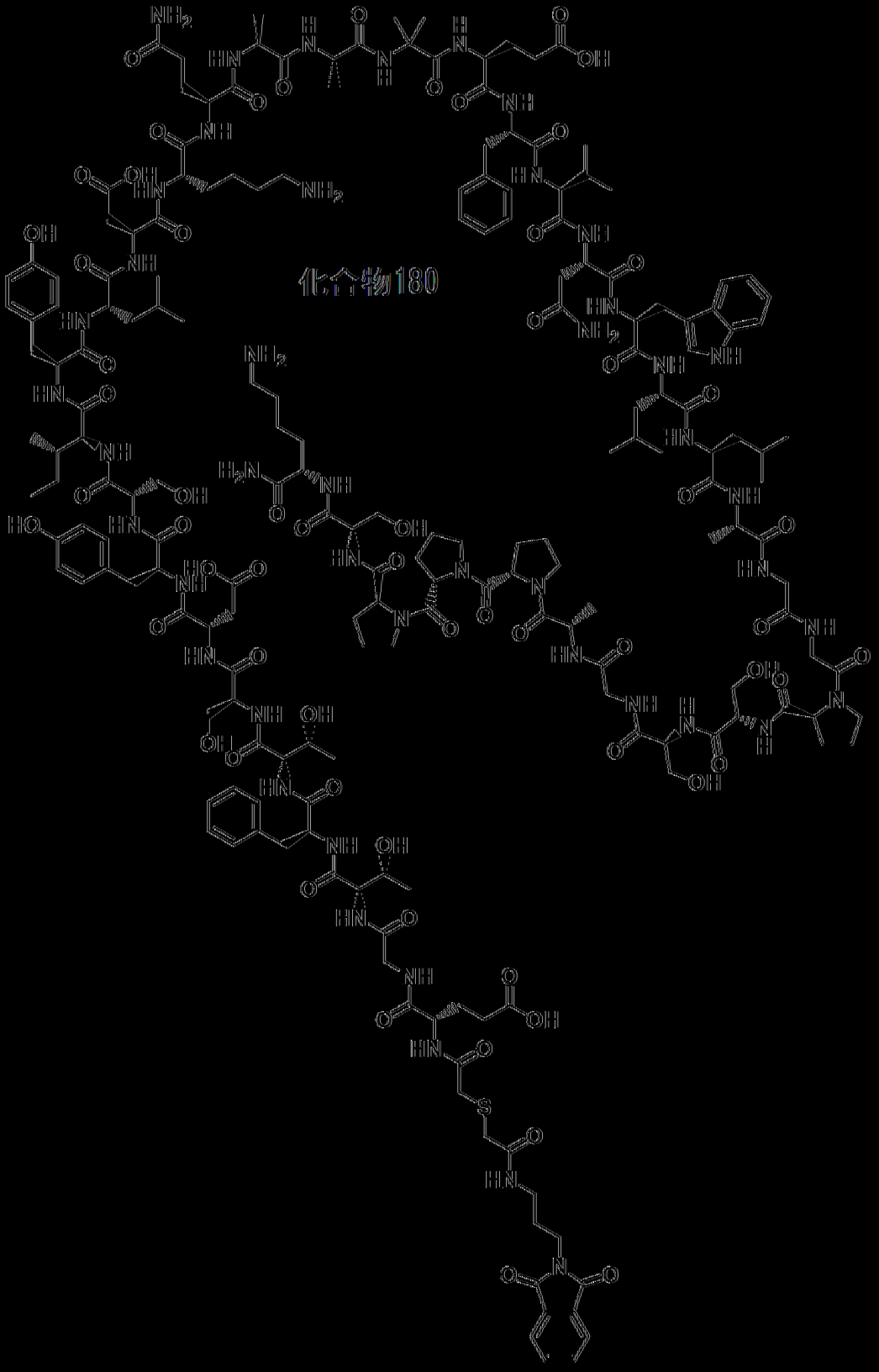

化合物163

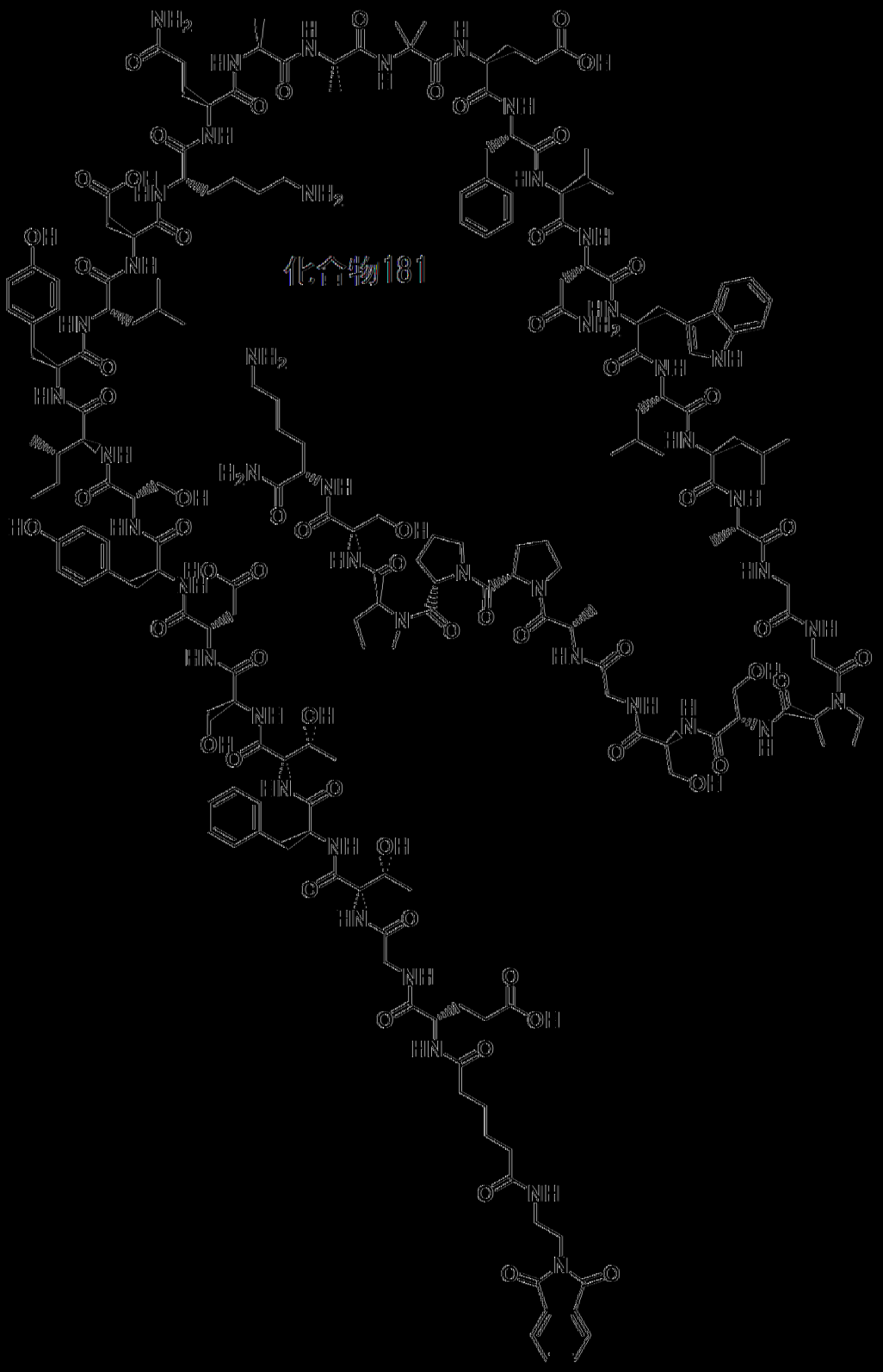


化合物164

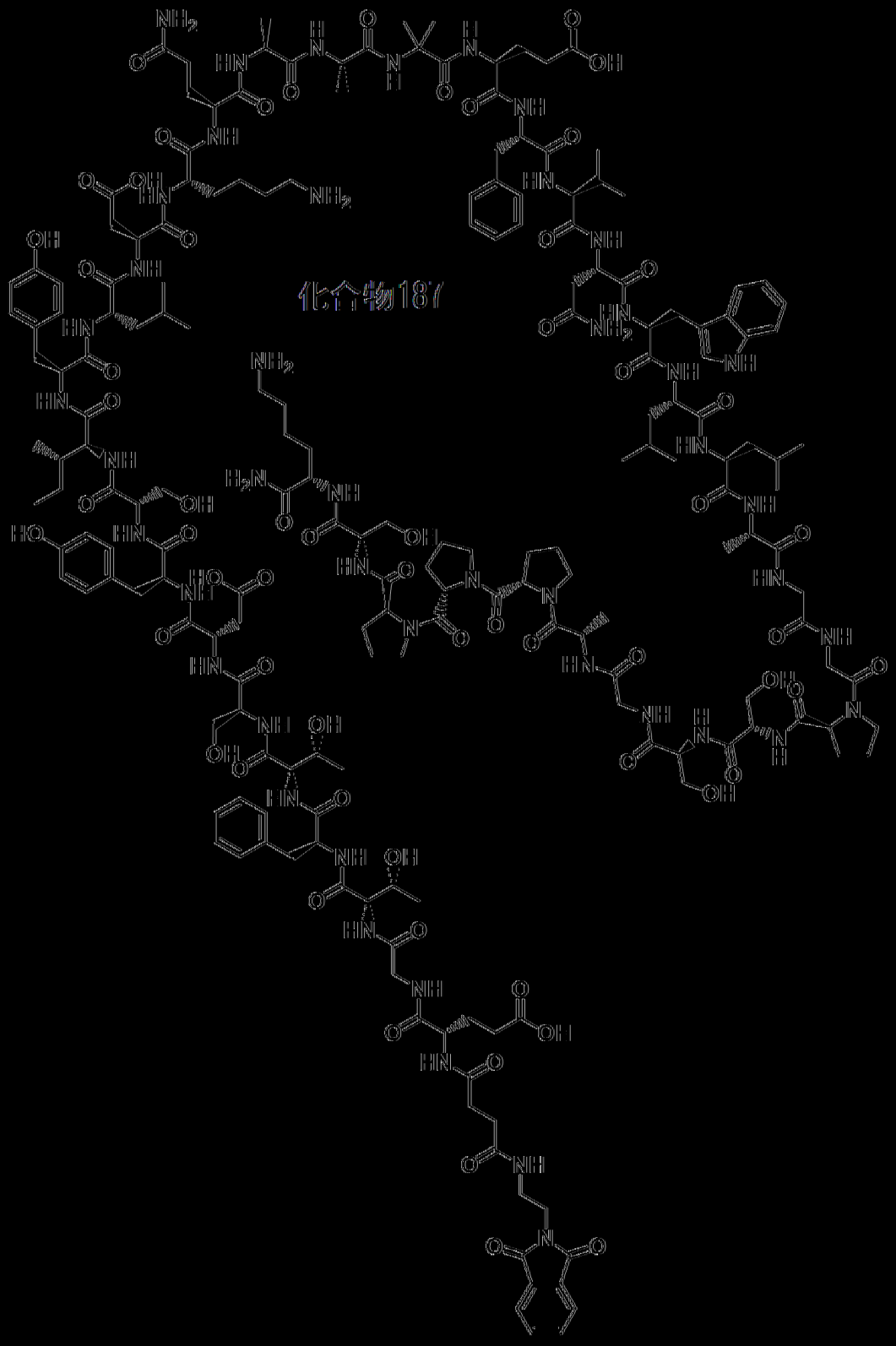


化合物173

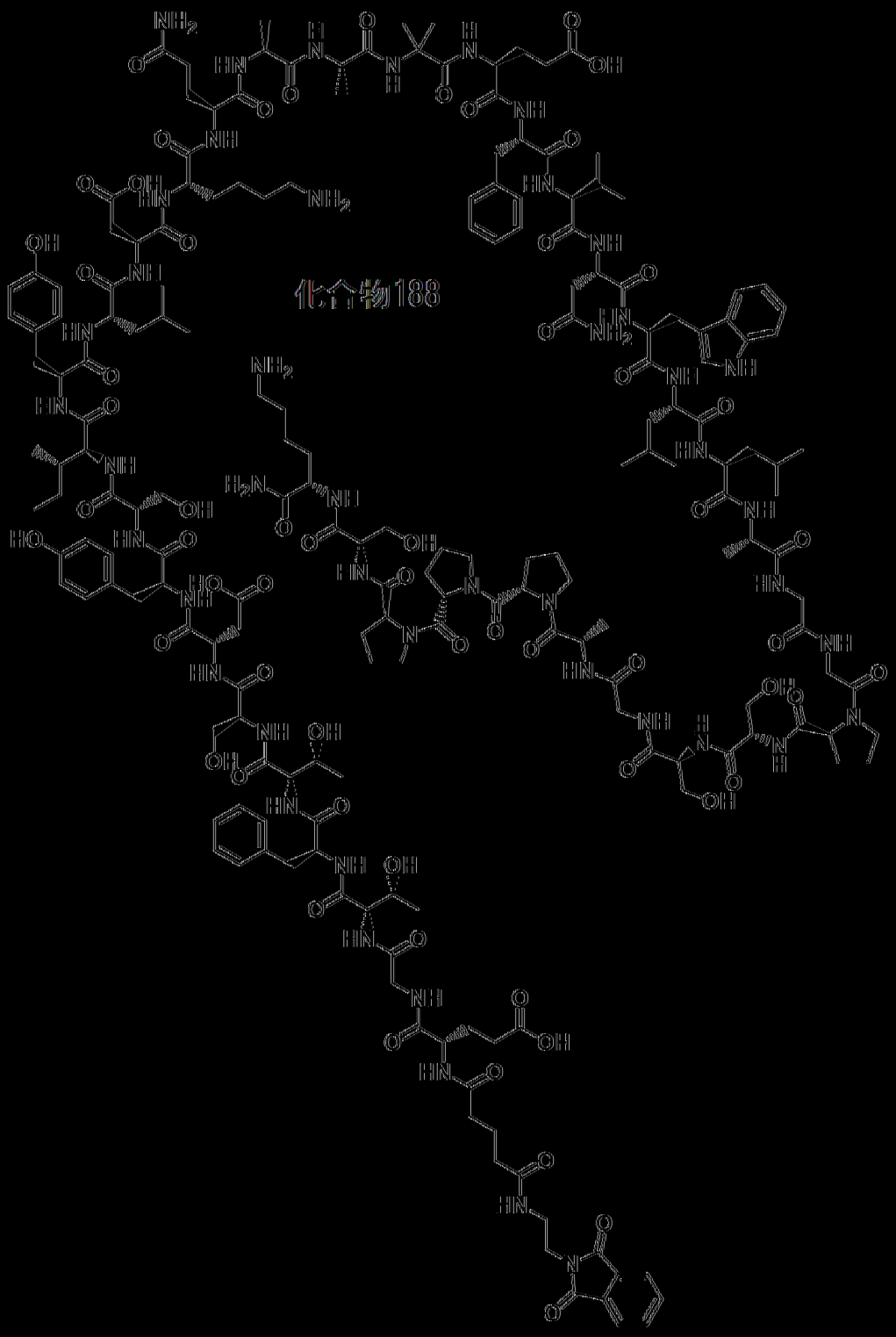

化合物180

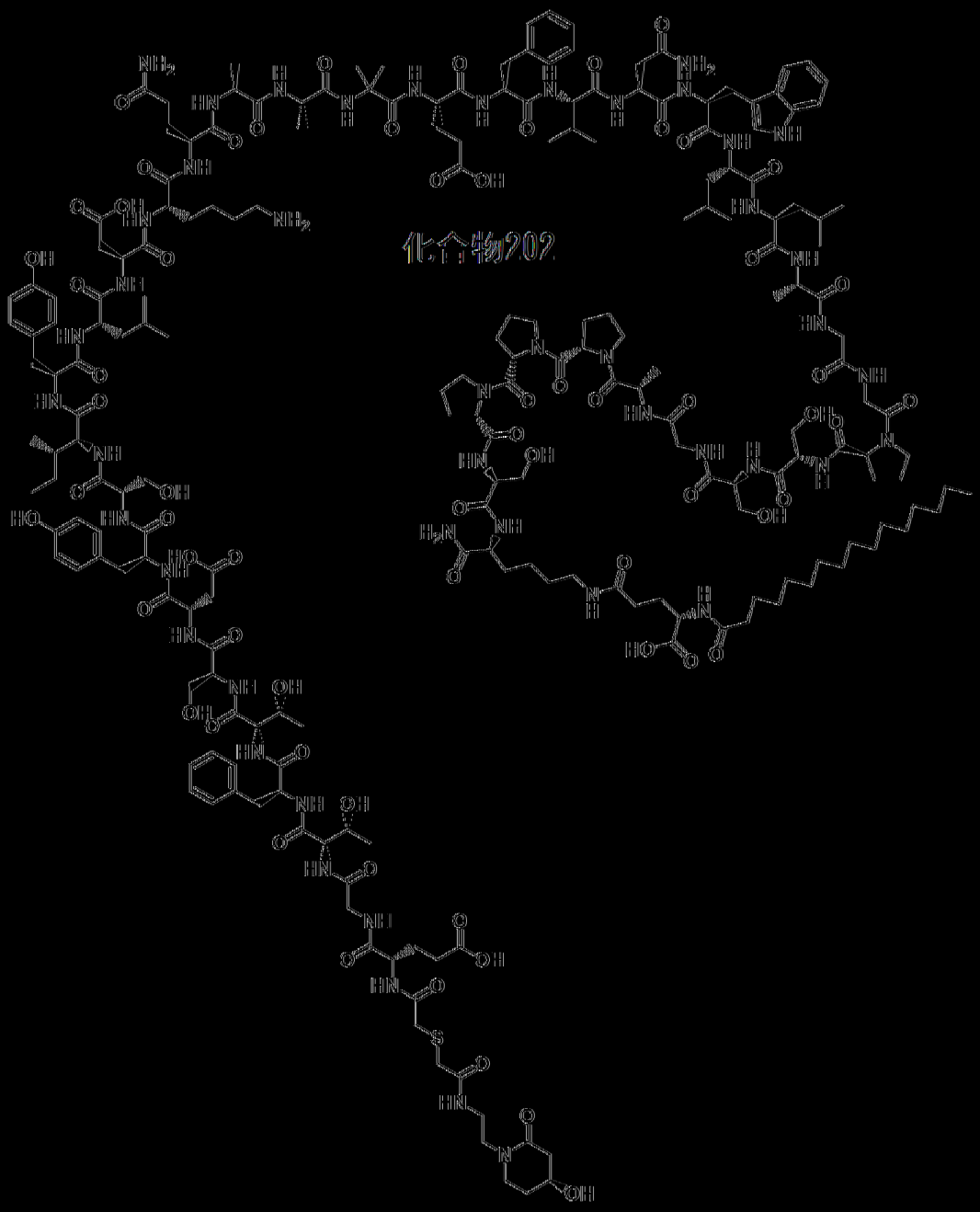


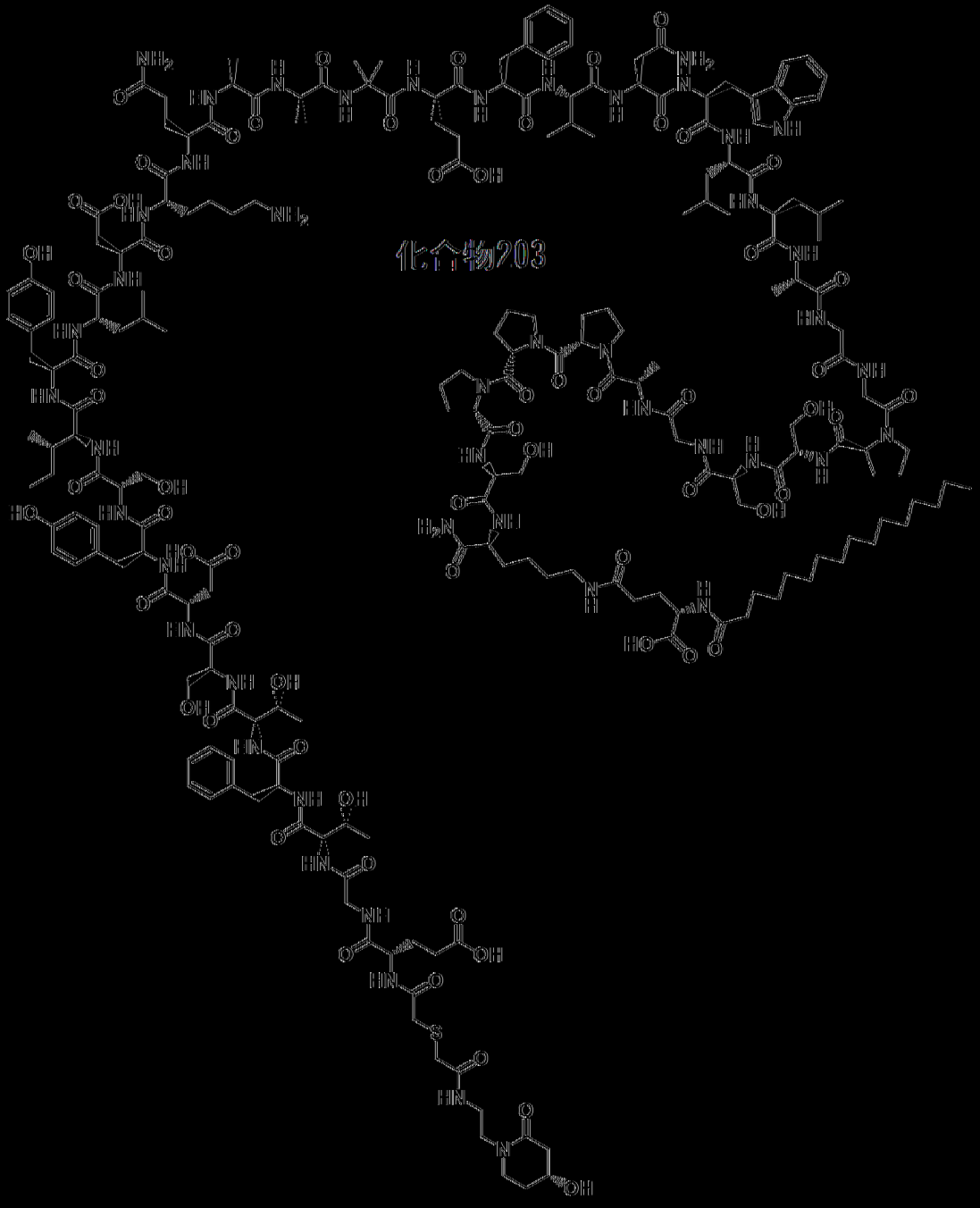
化合物181



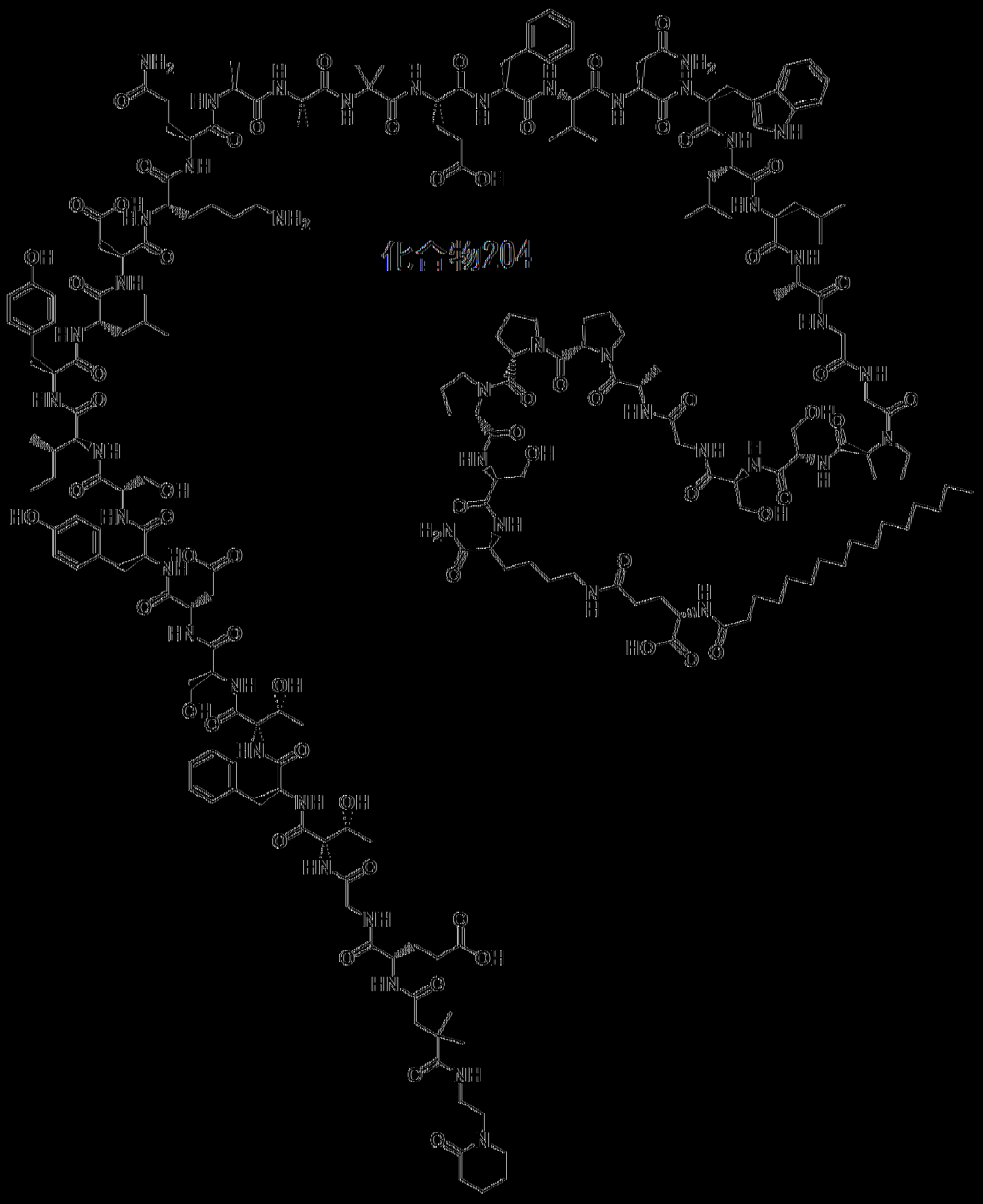
化合物187


化合物188

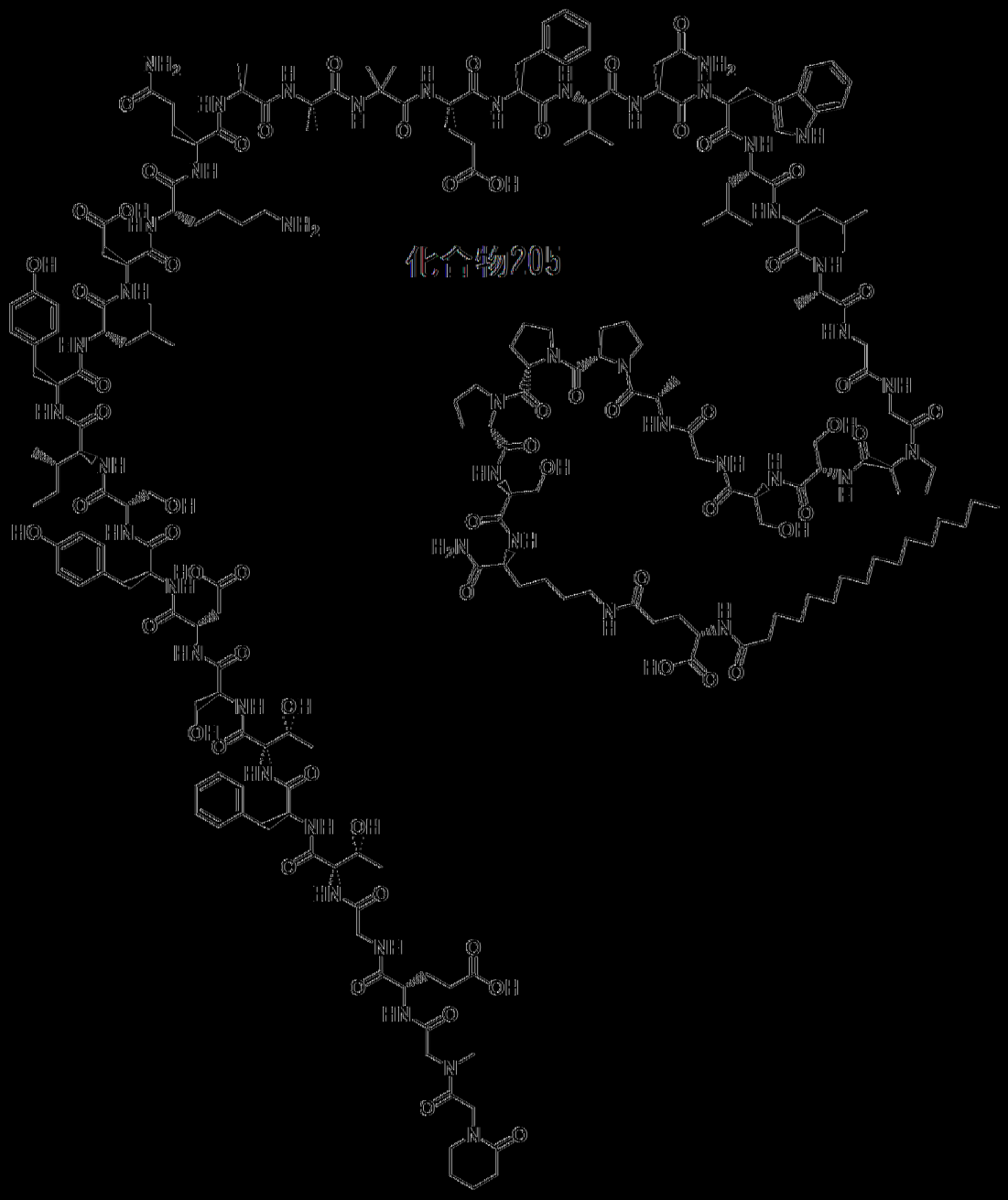

化合物202



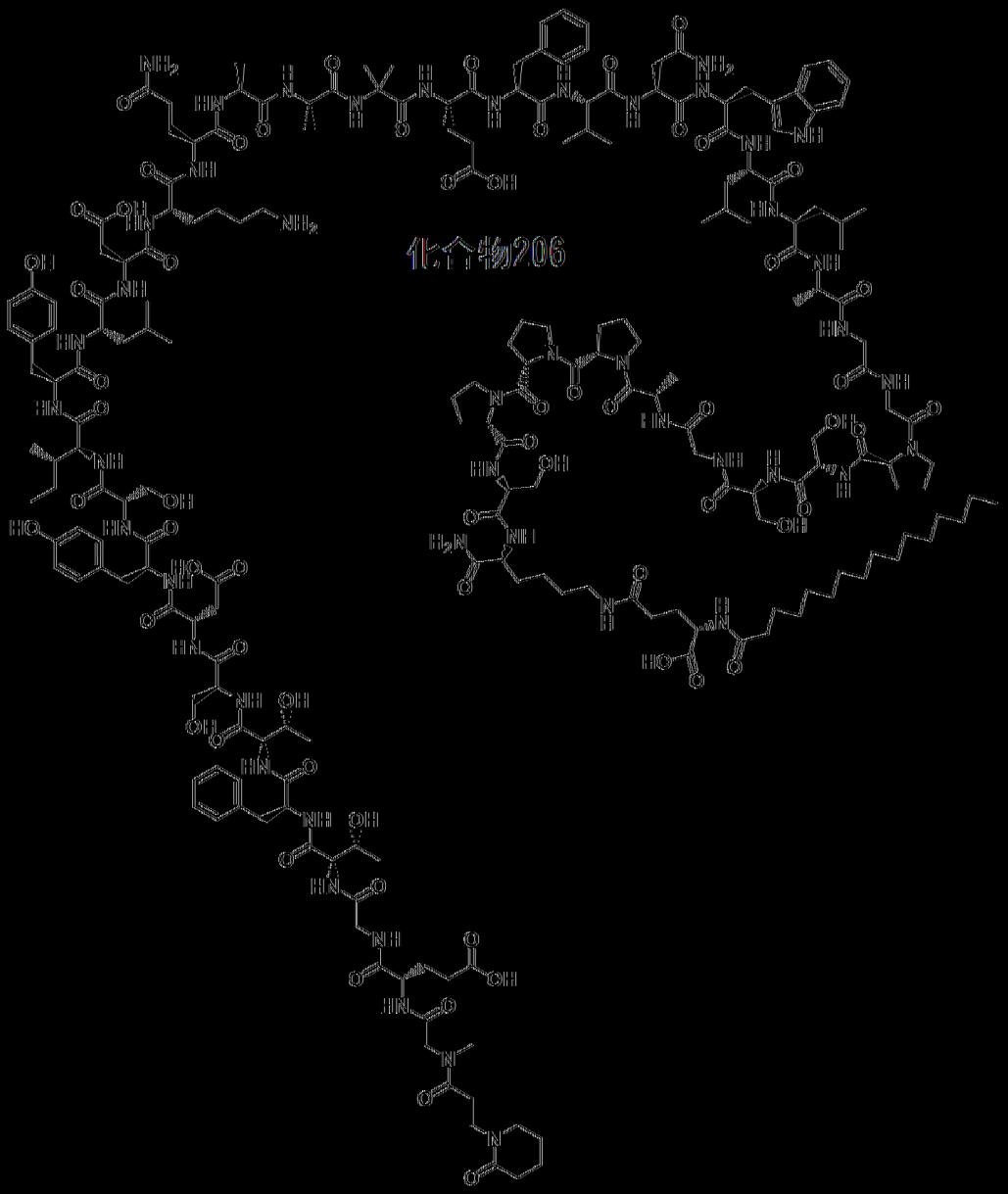
化合物203



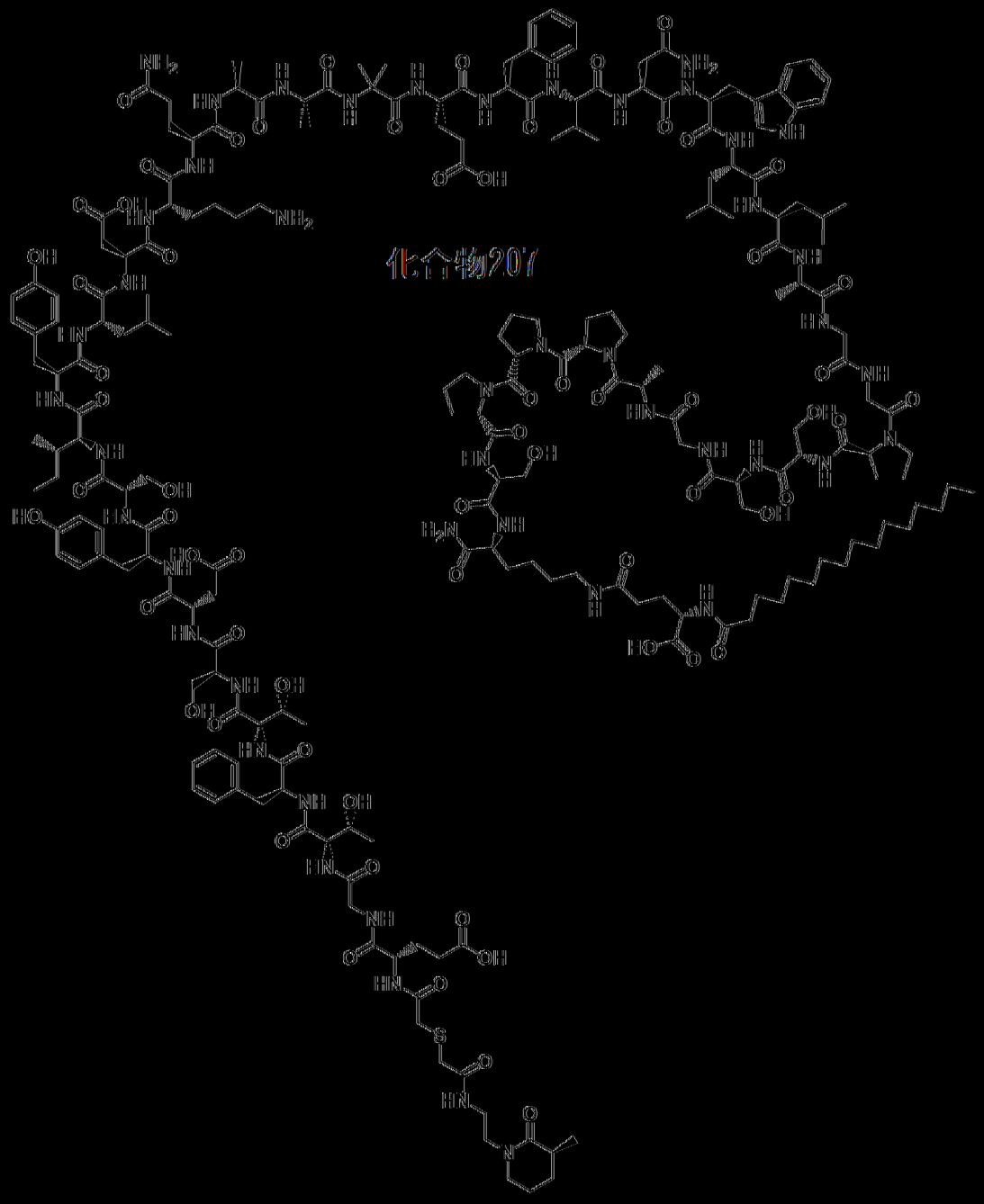
化合物204



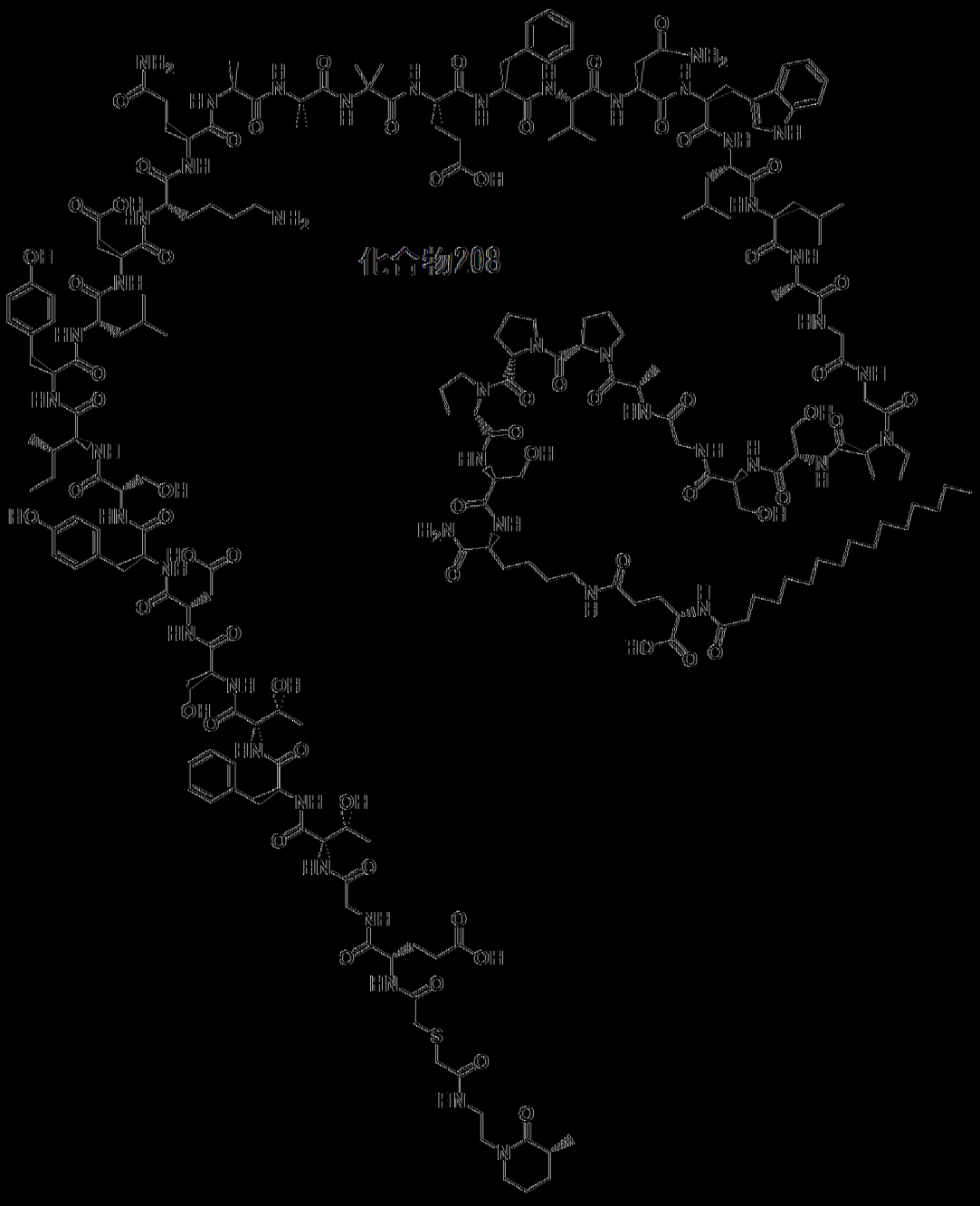
化合物205



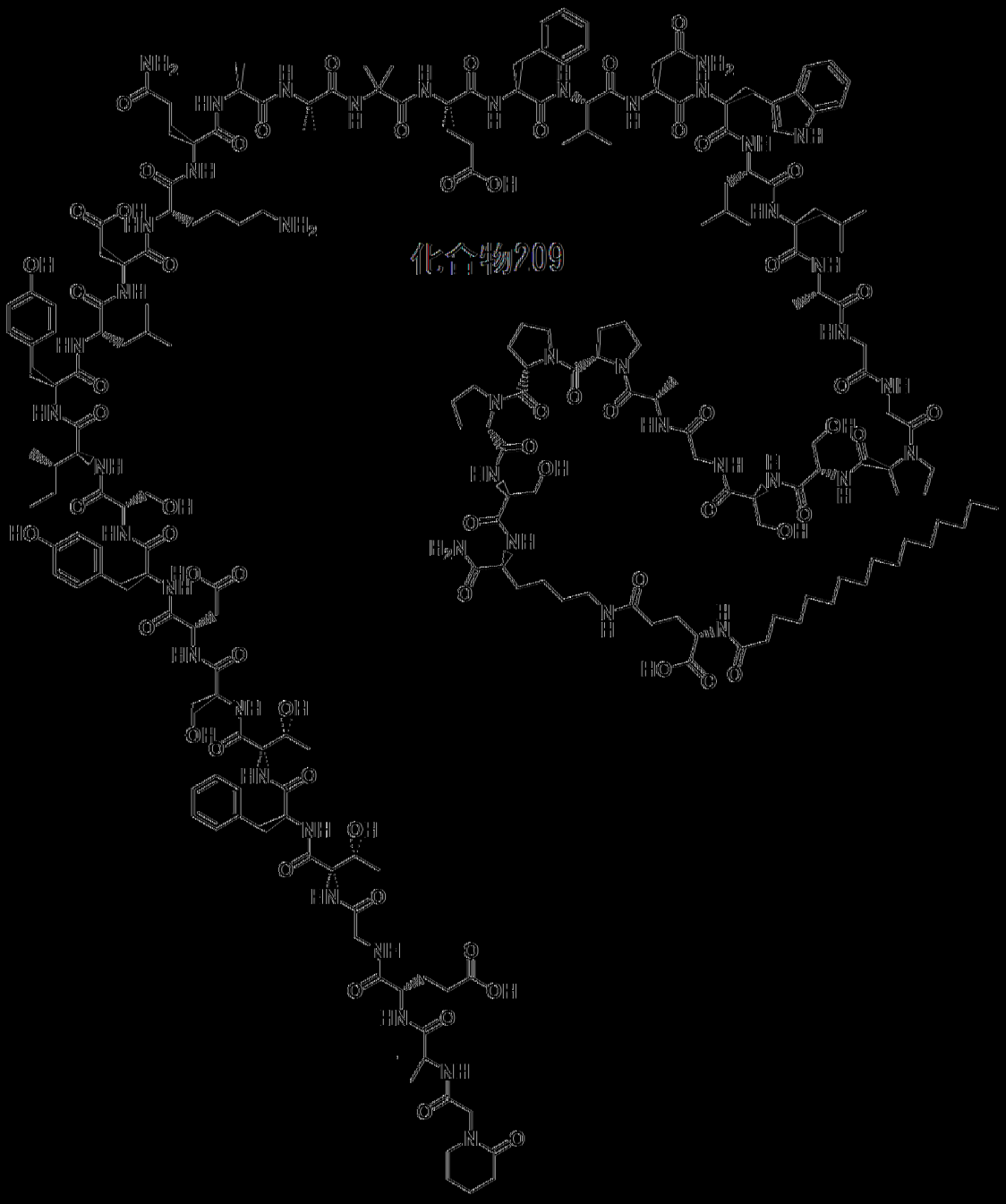
化合物206



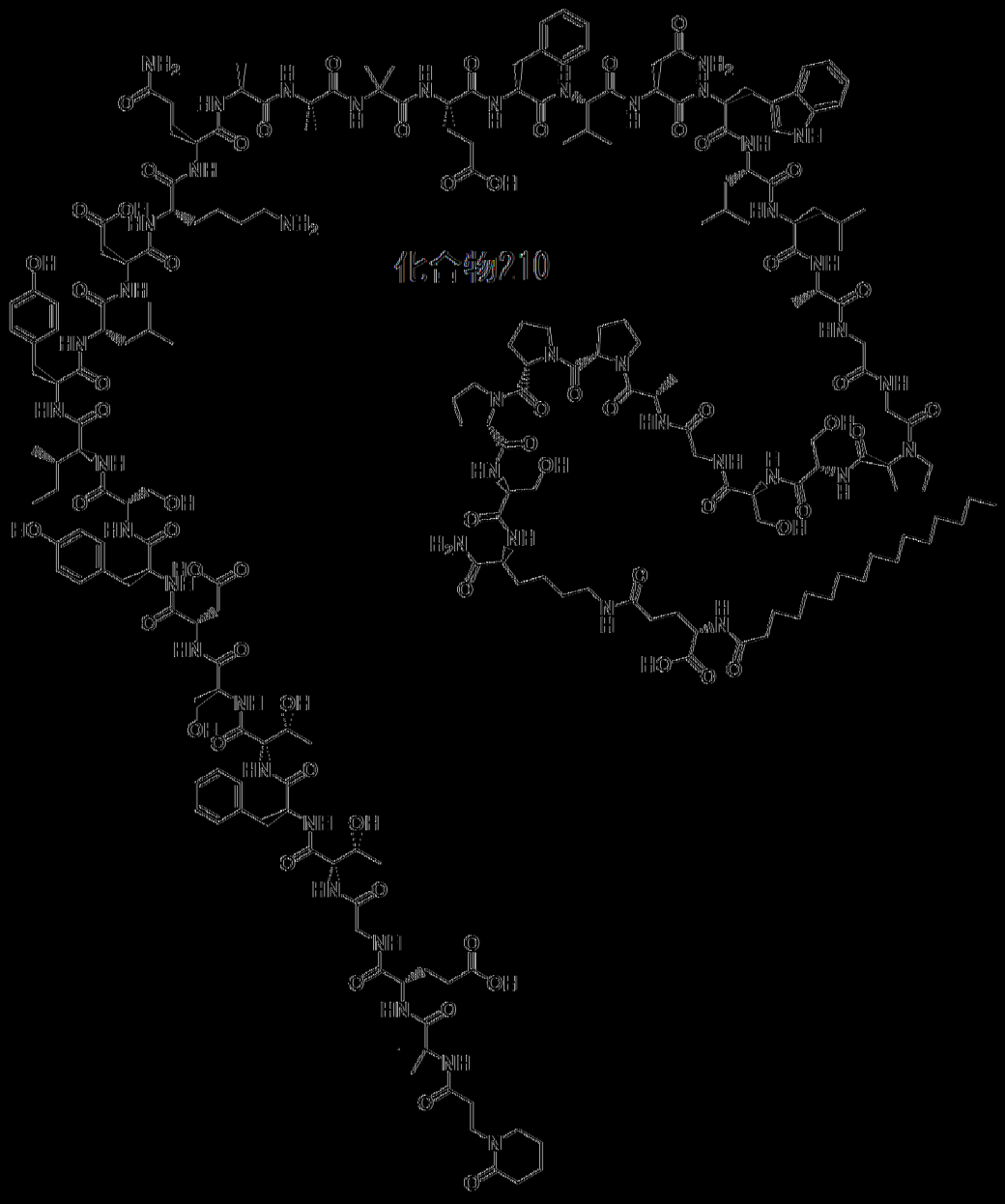
化合物207



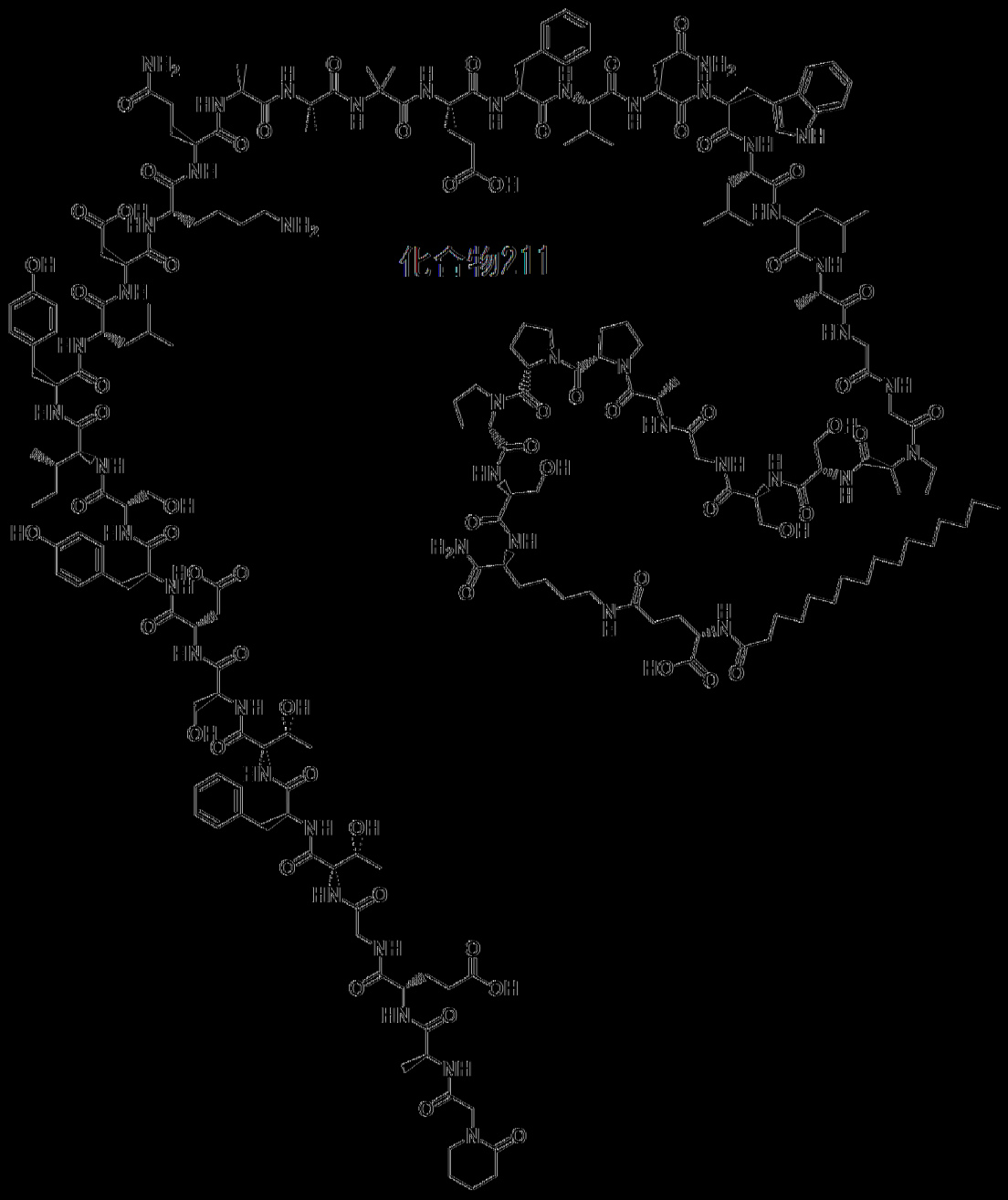
化合物208



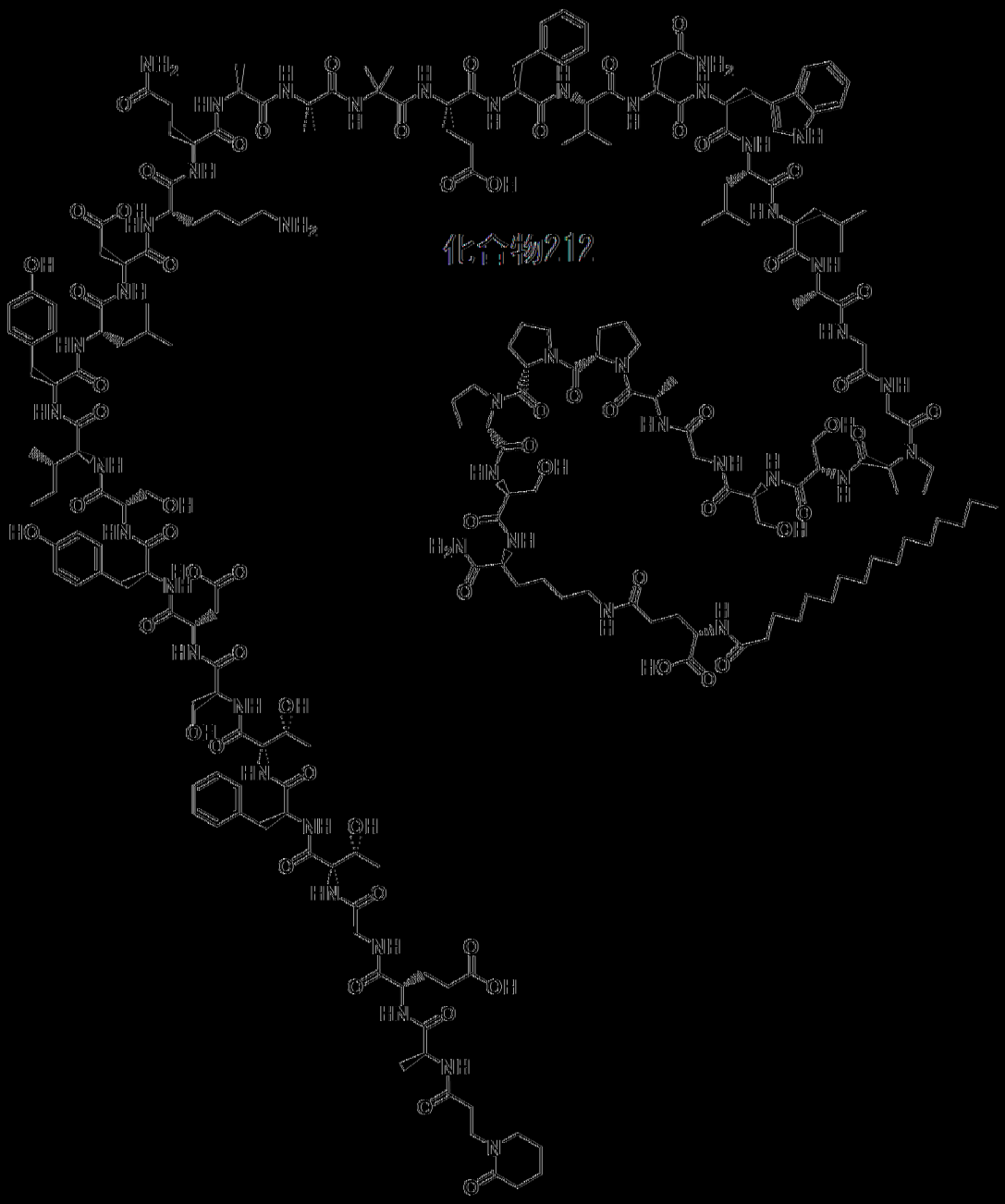
化合物209



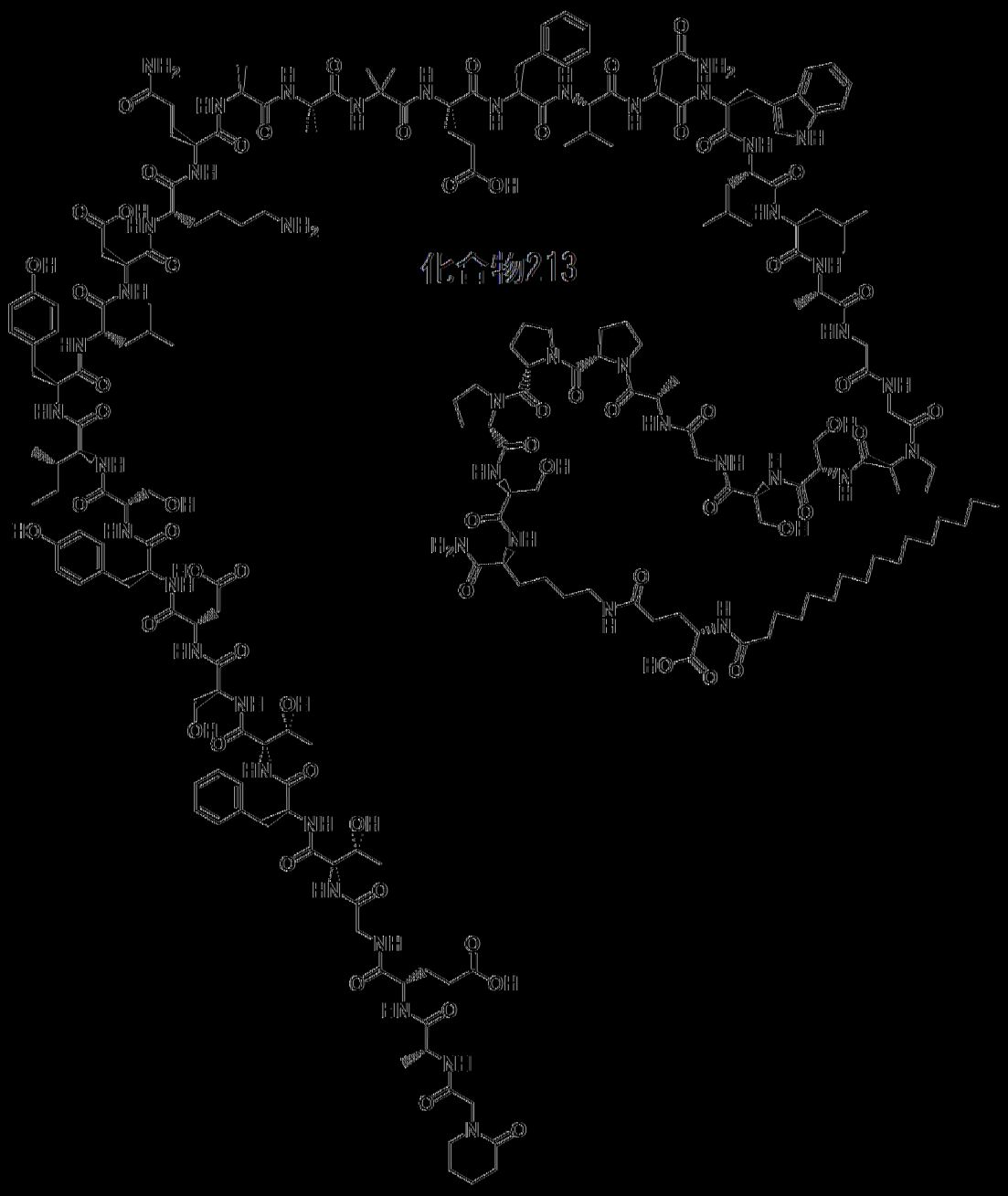
化合物210



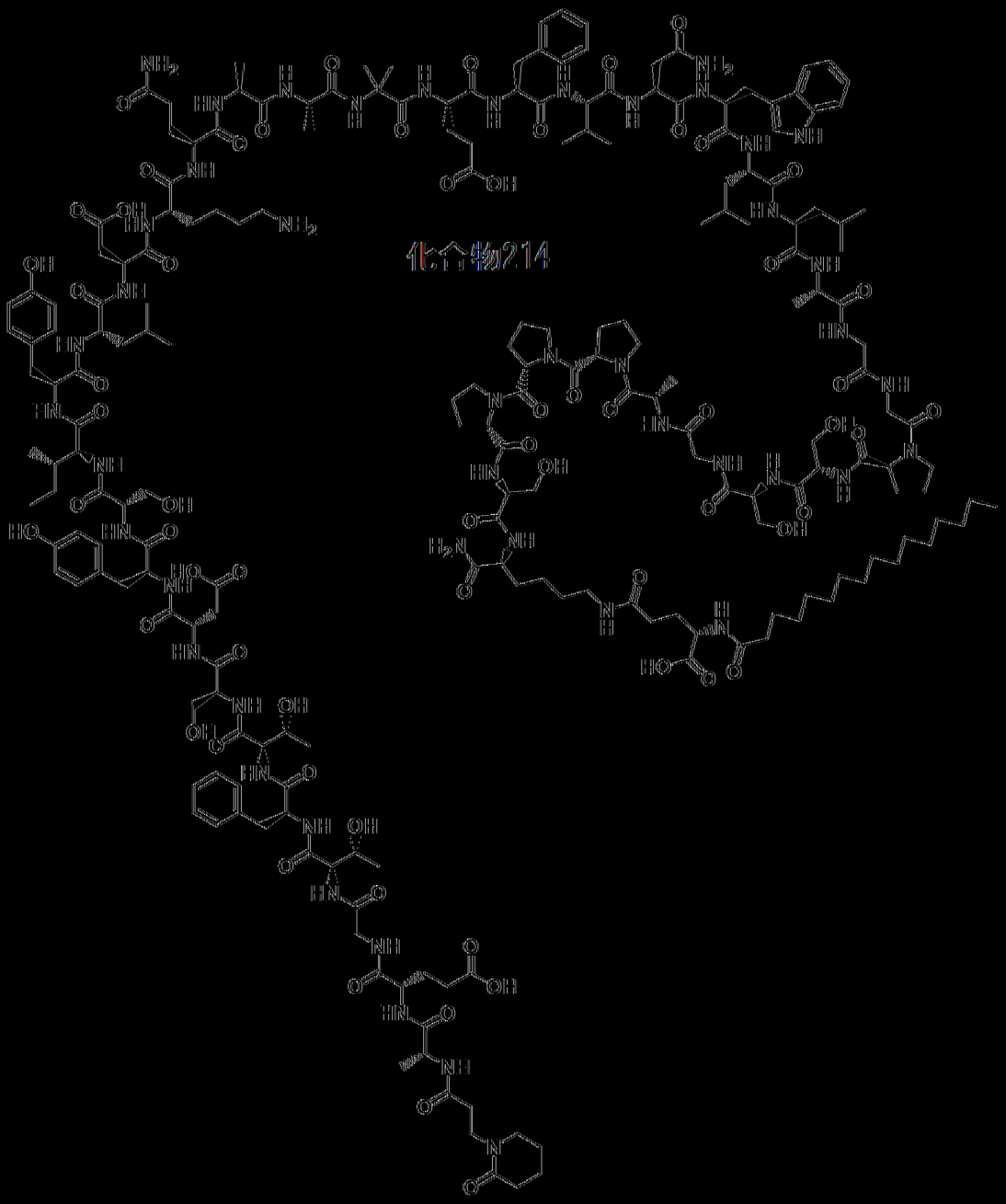
化合物211



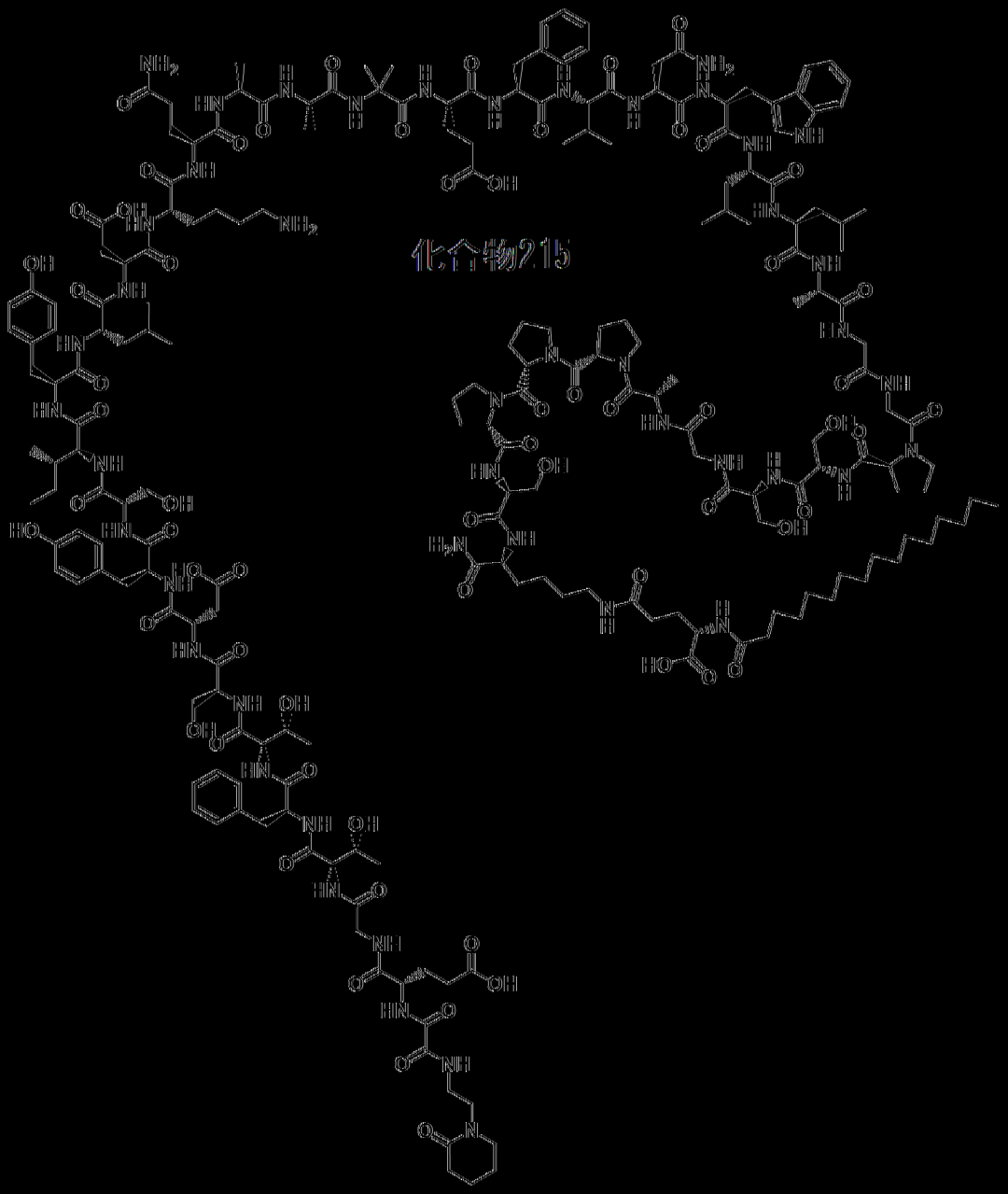
化合物212



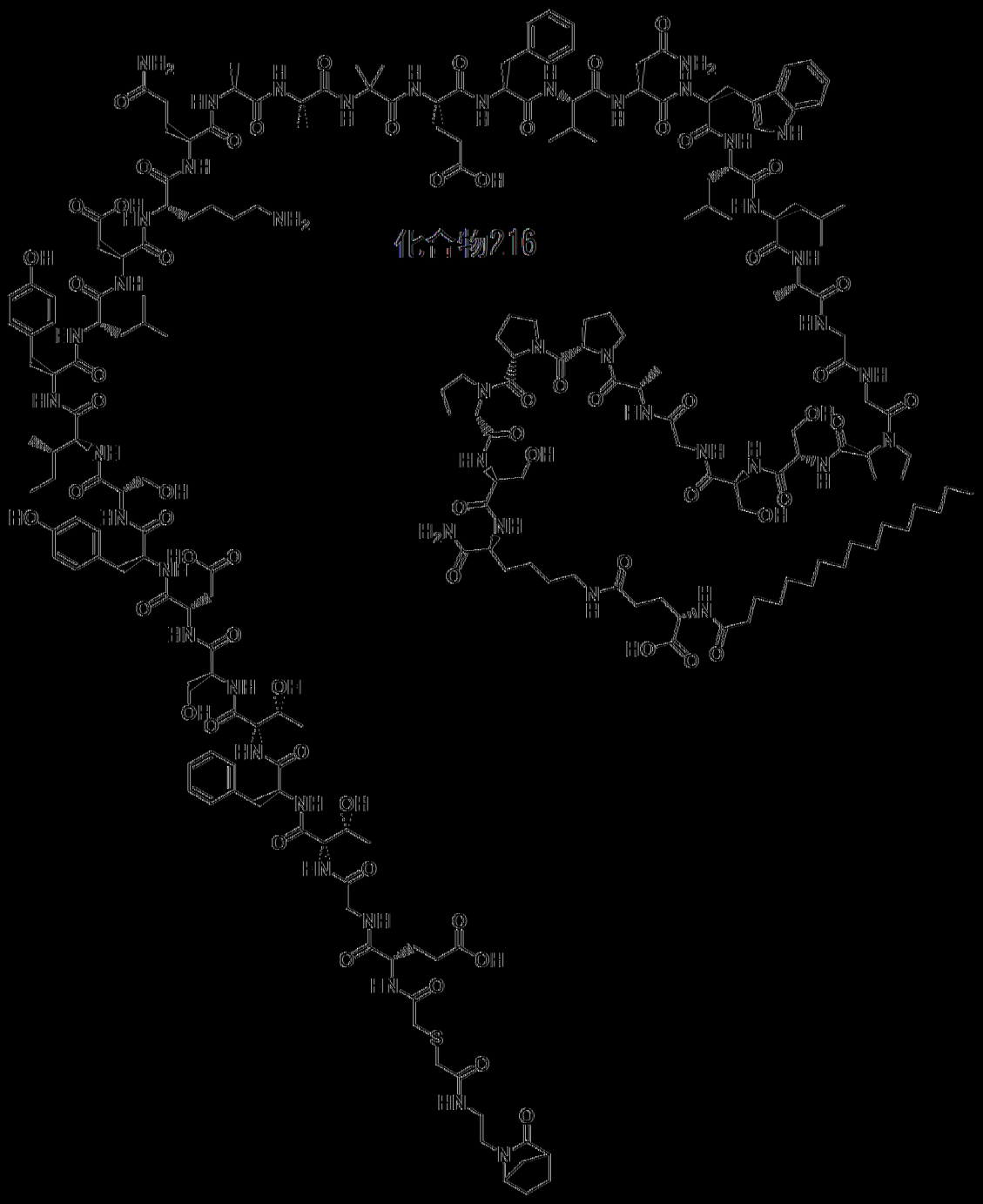
化合物213

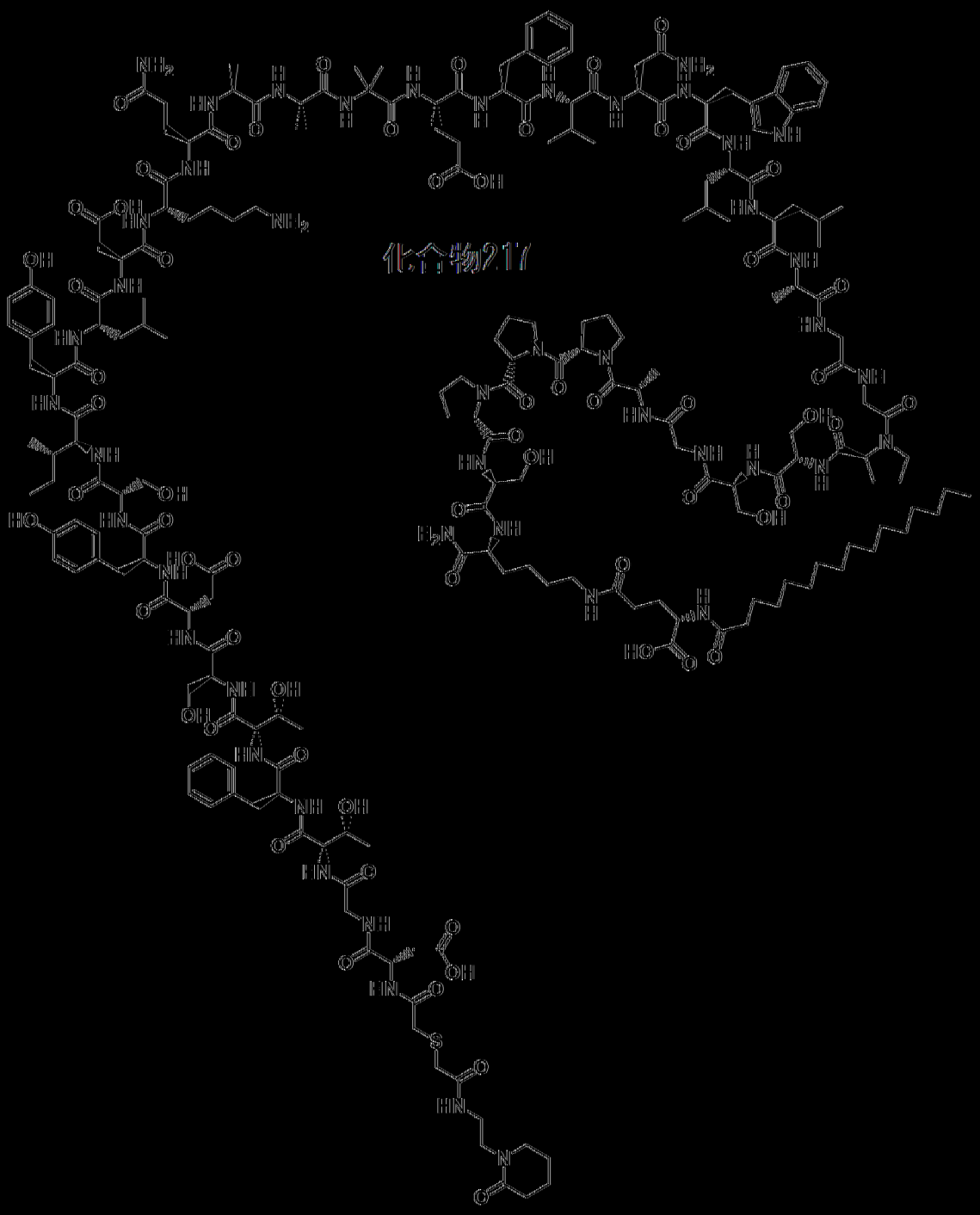


化合物214

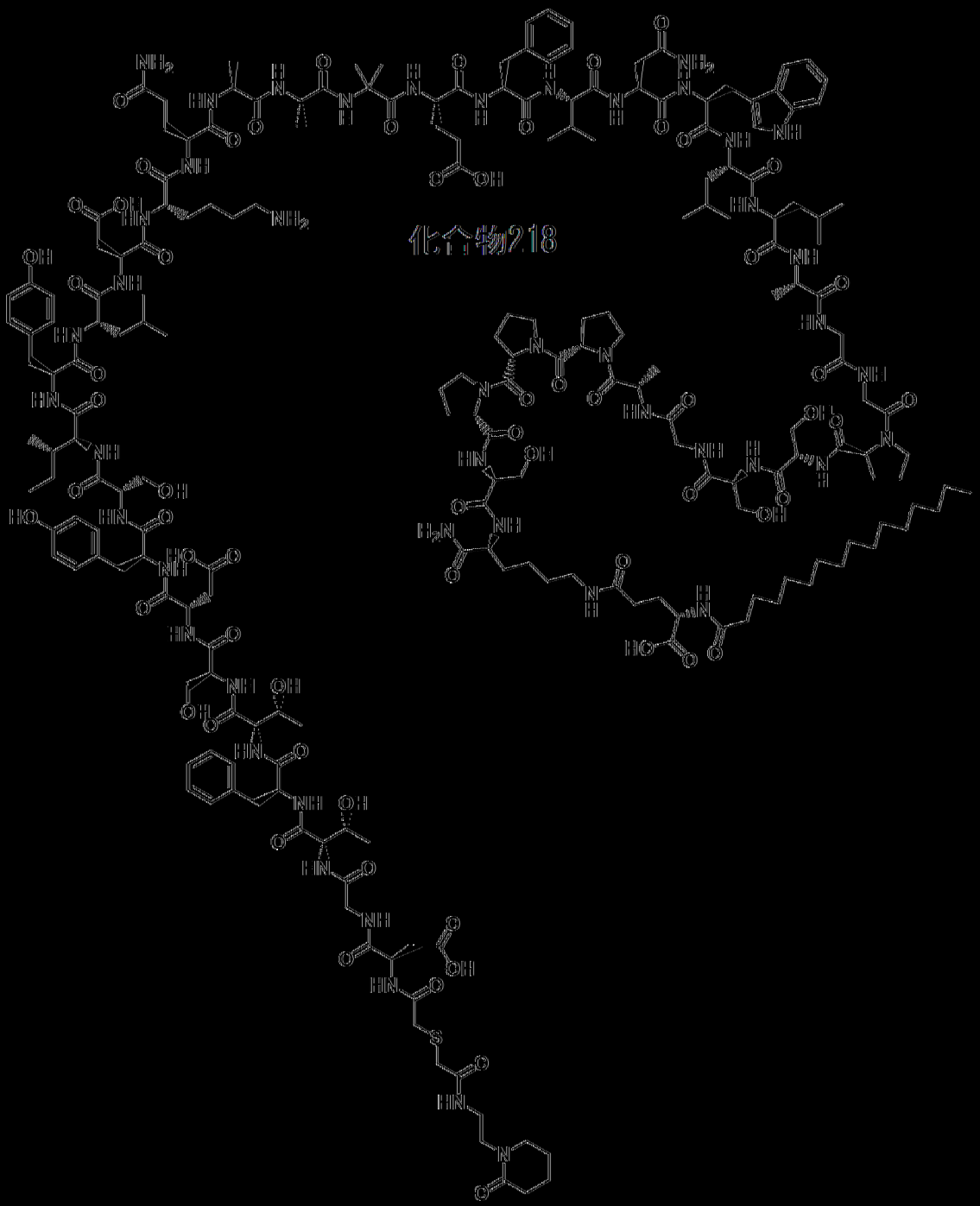


化合物215

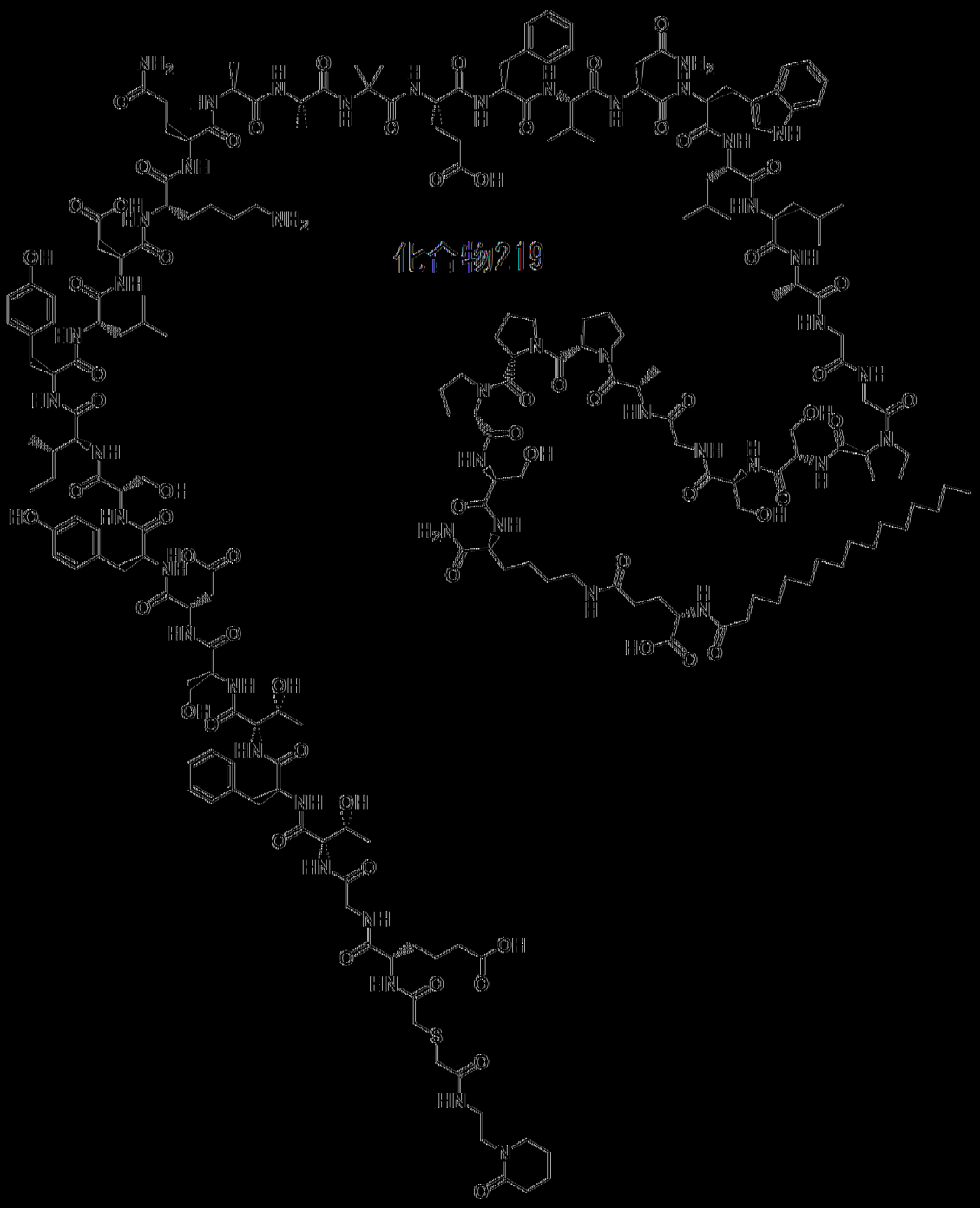

化合物216



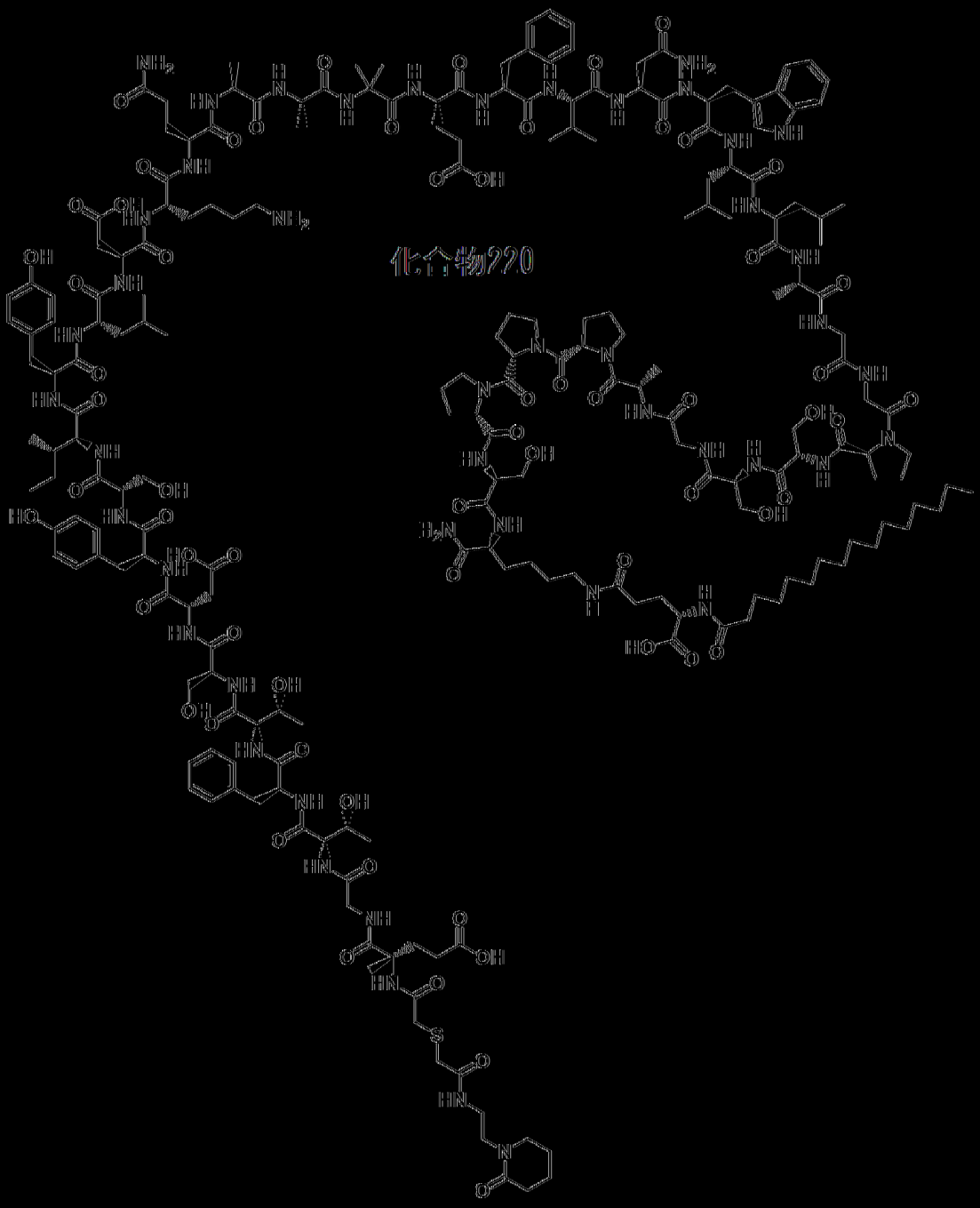
化合物217



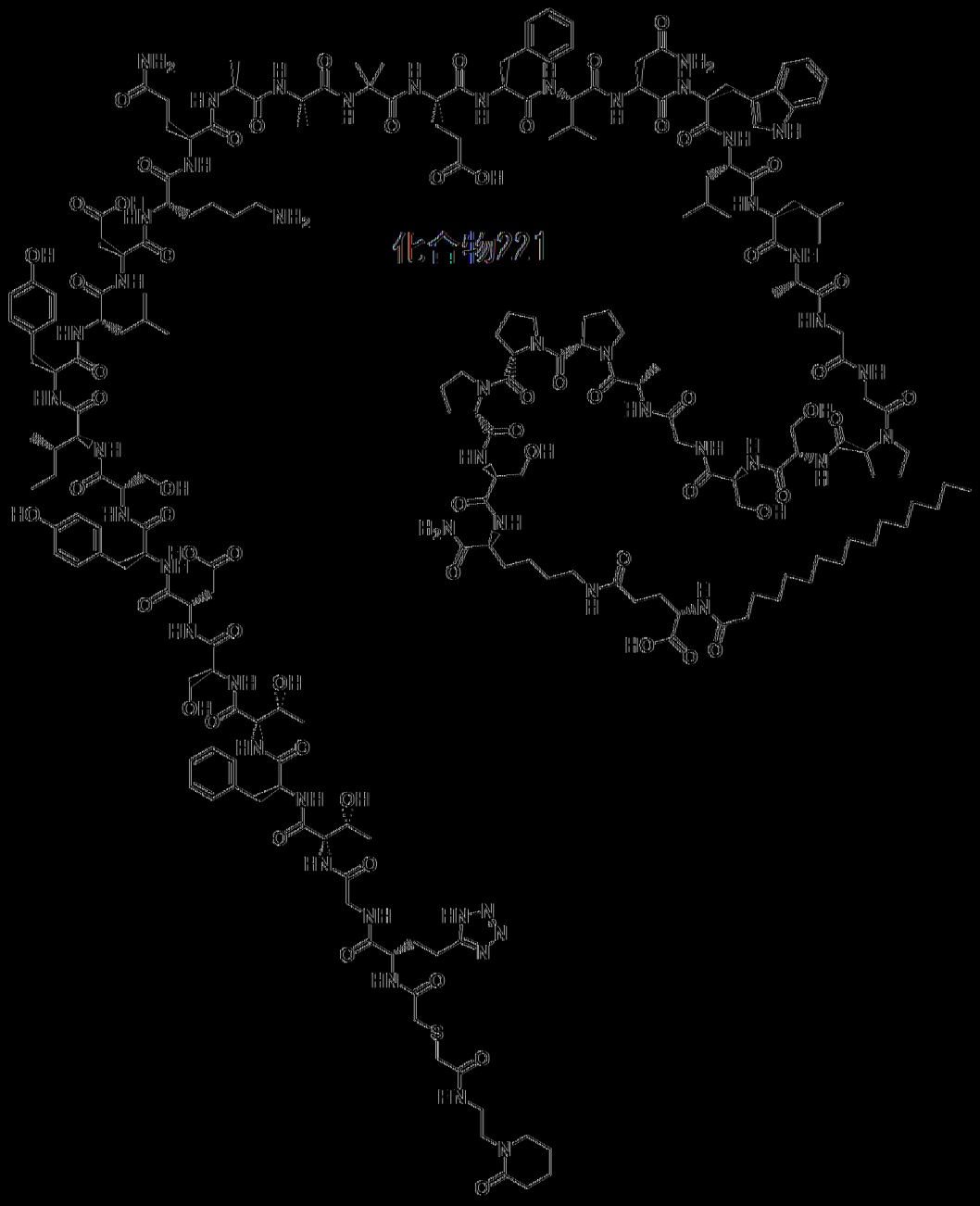
化合物718



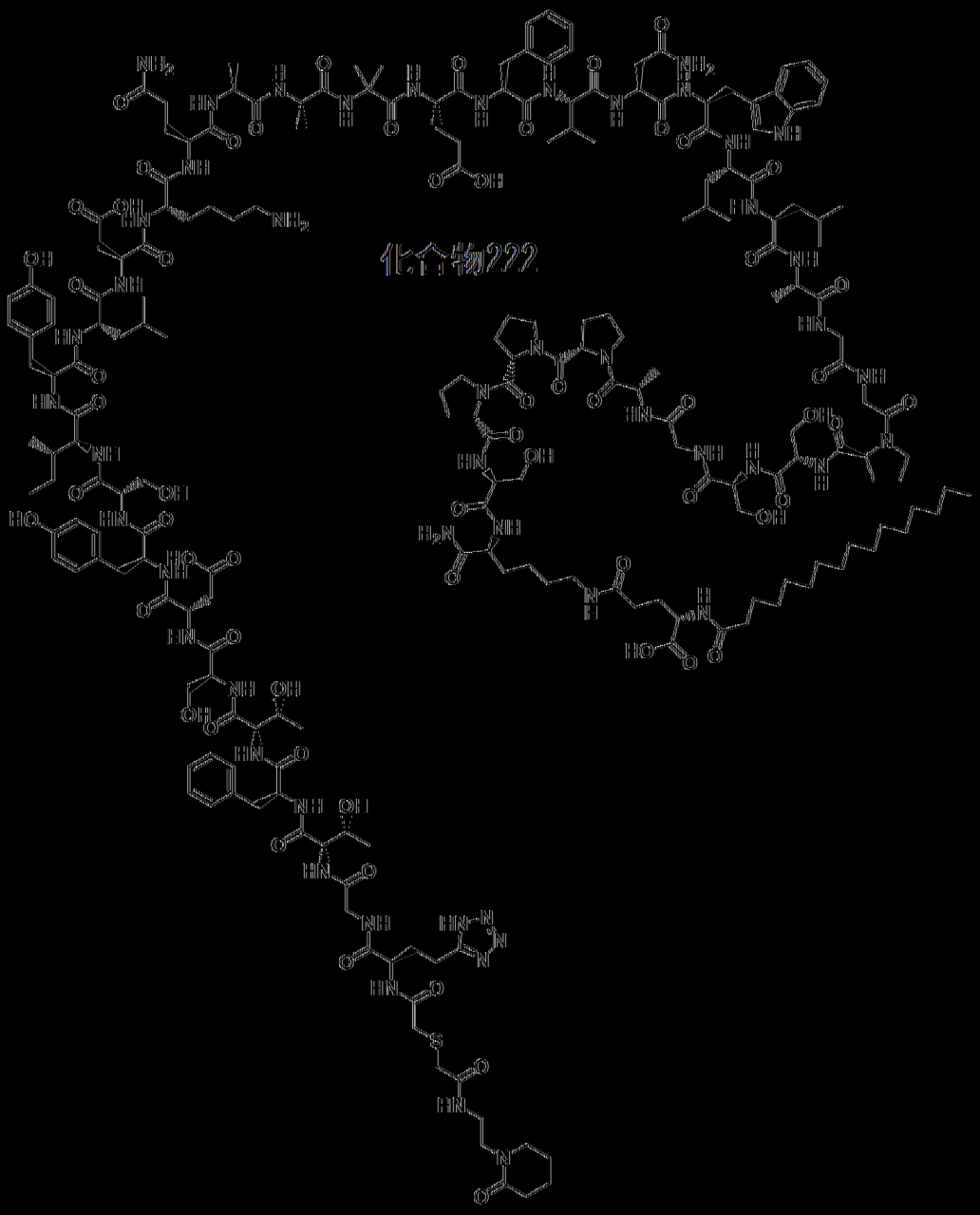
化合物219



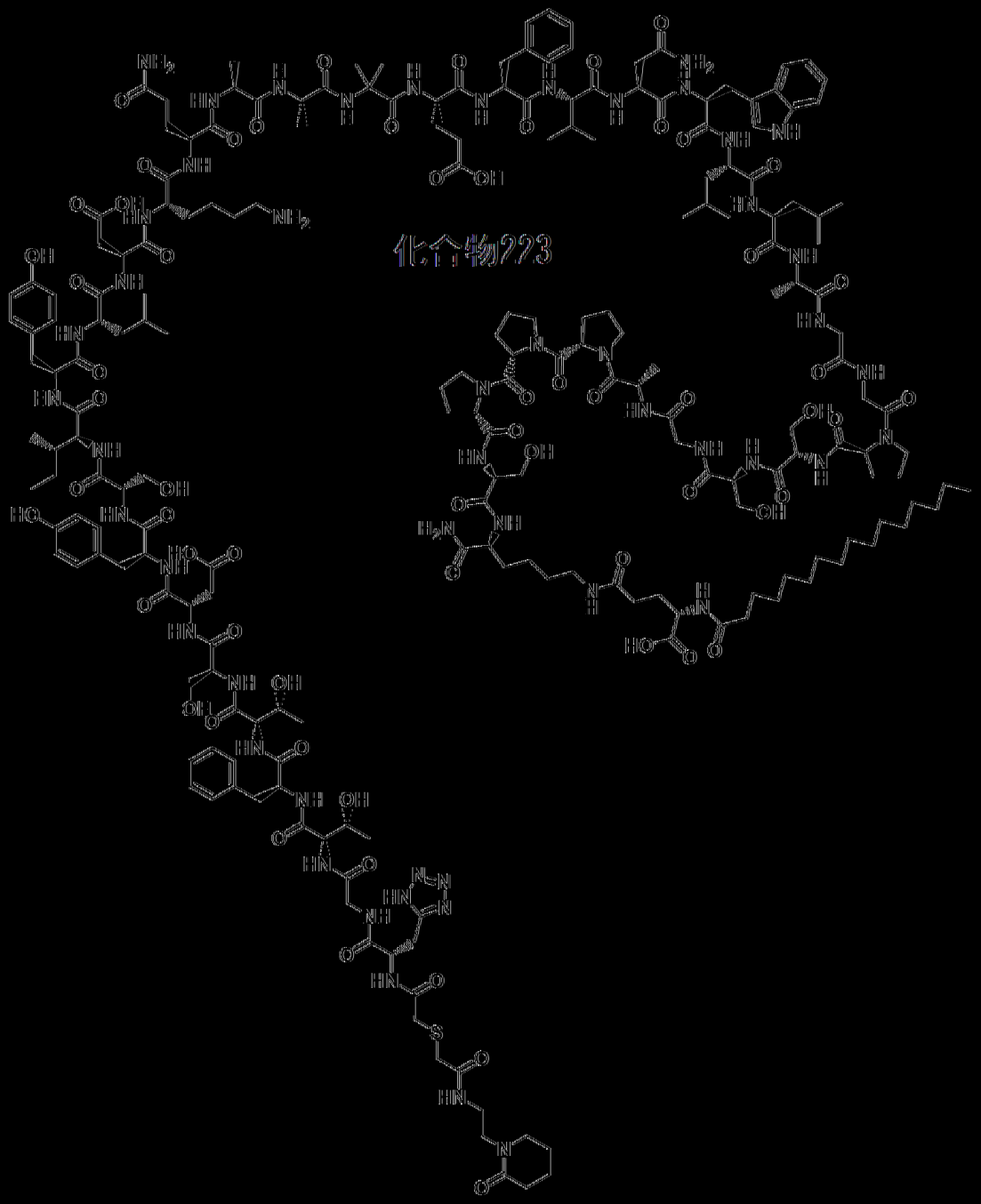
化合物20



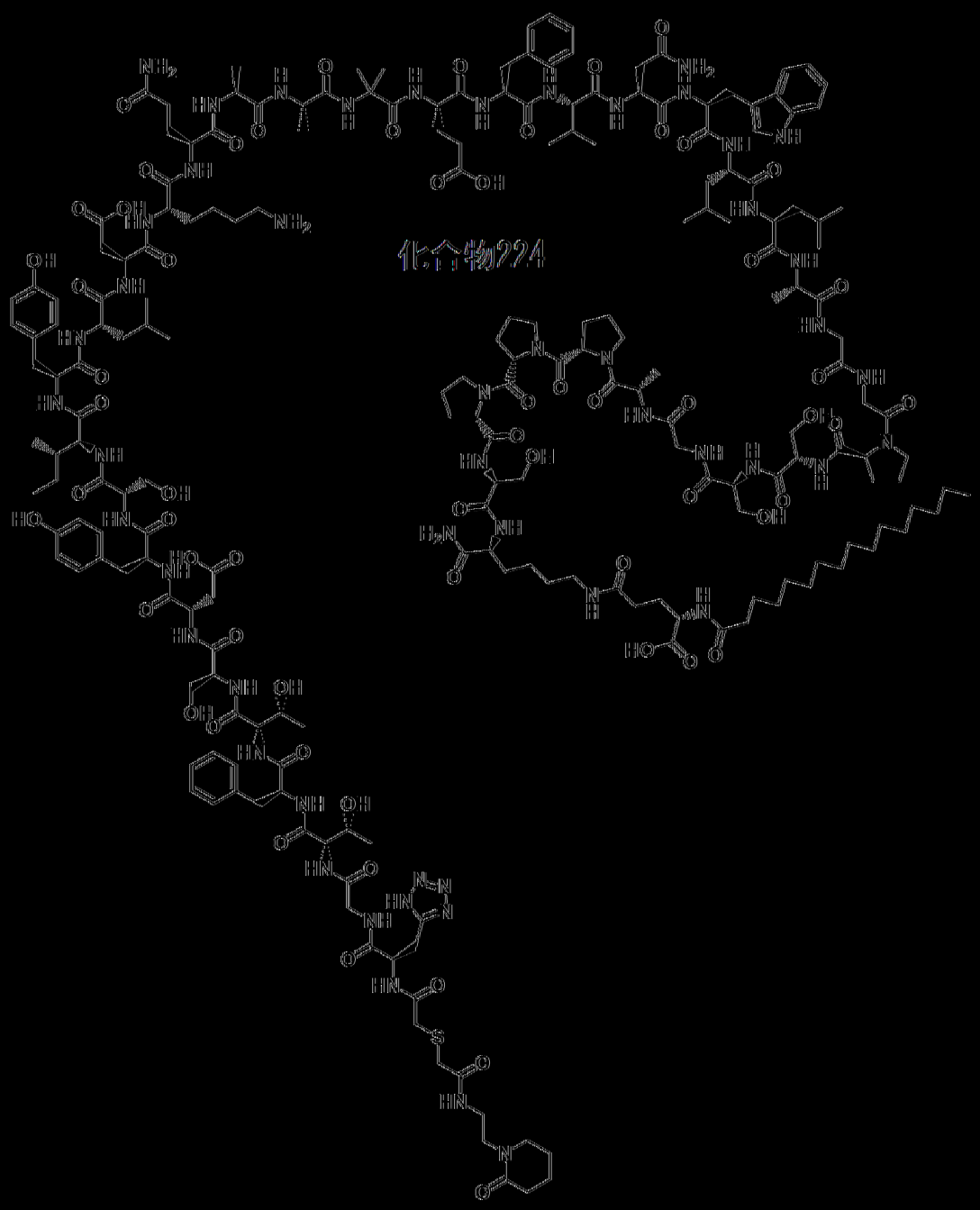
化合物21



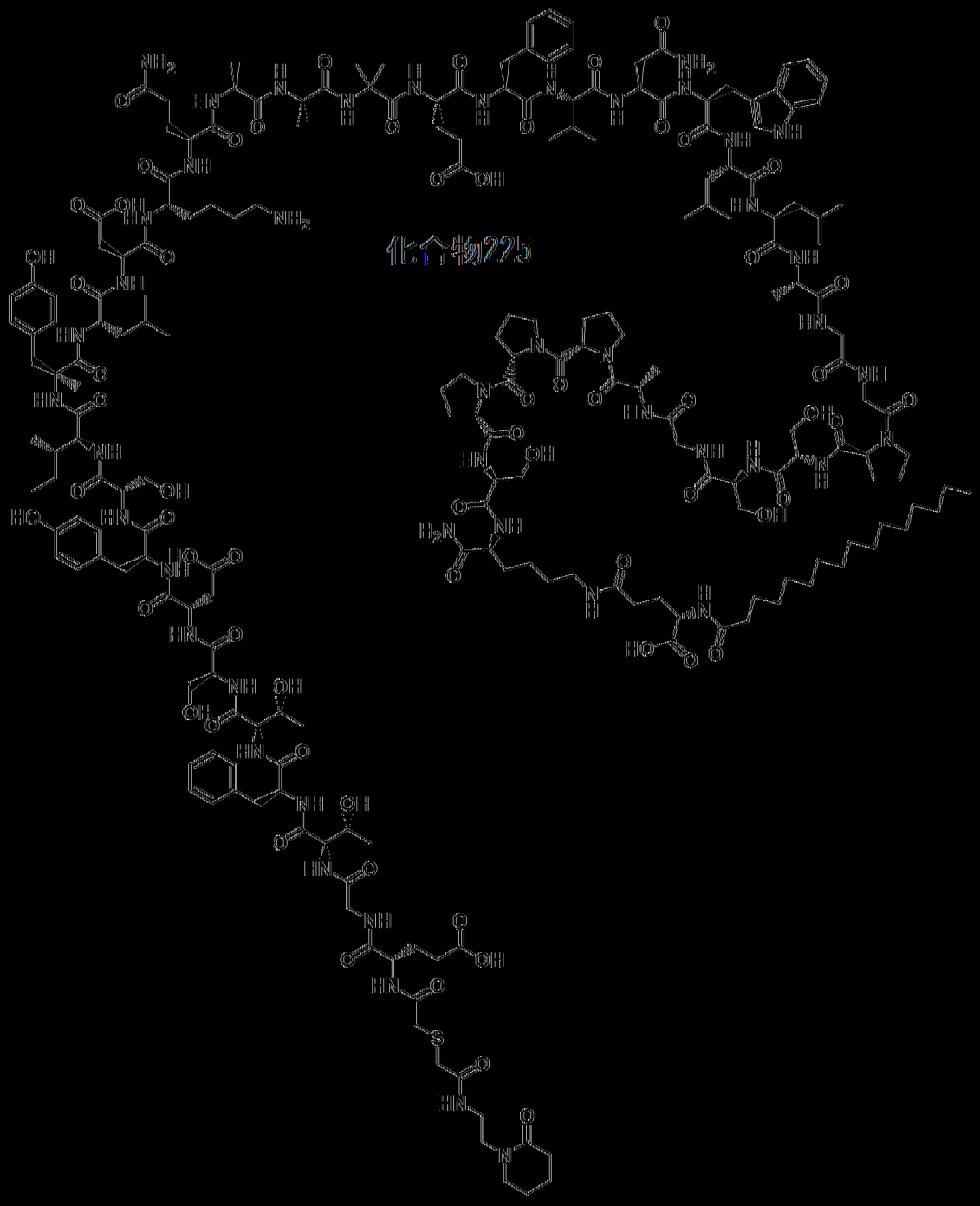
化合物22



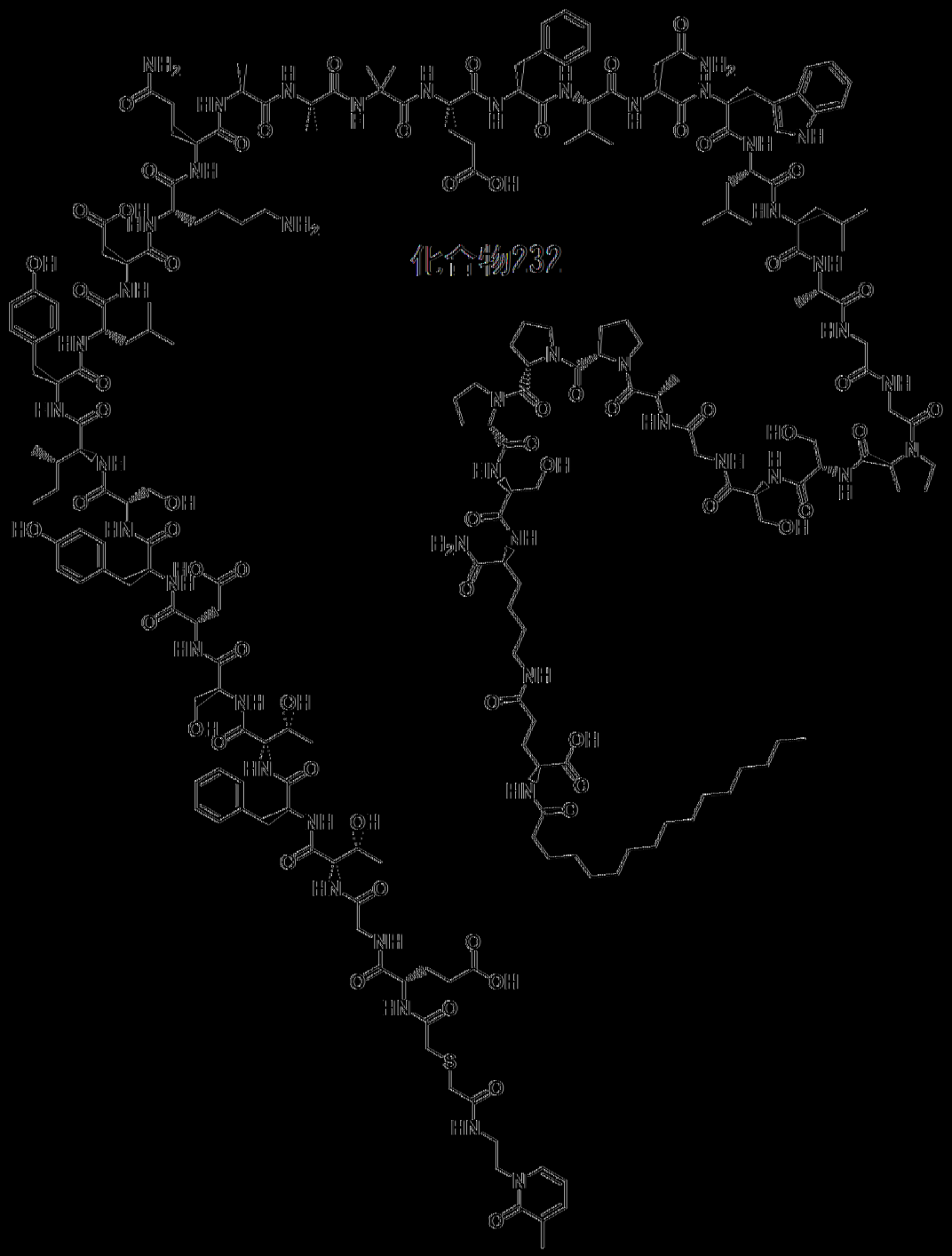
化合物223



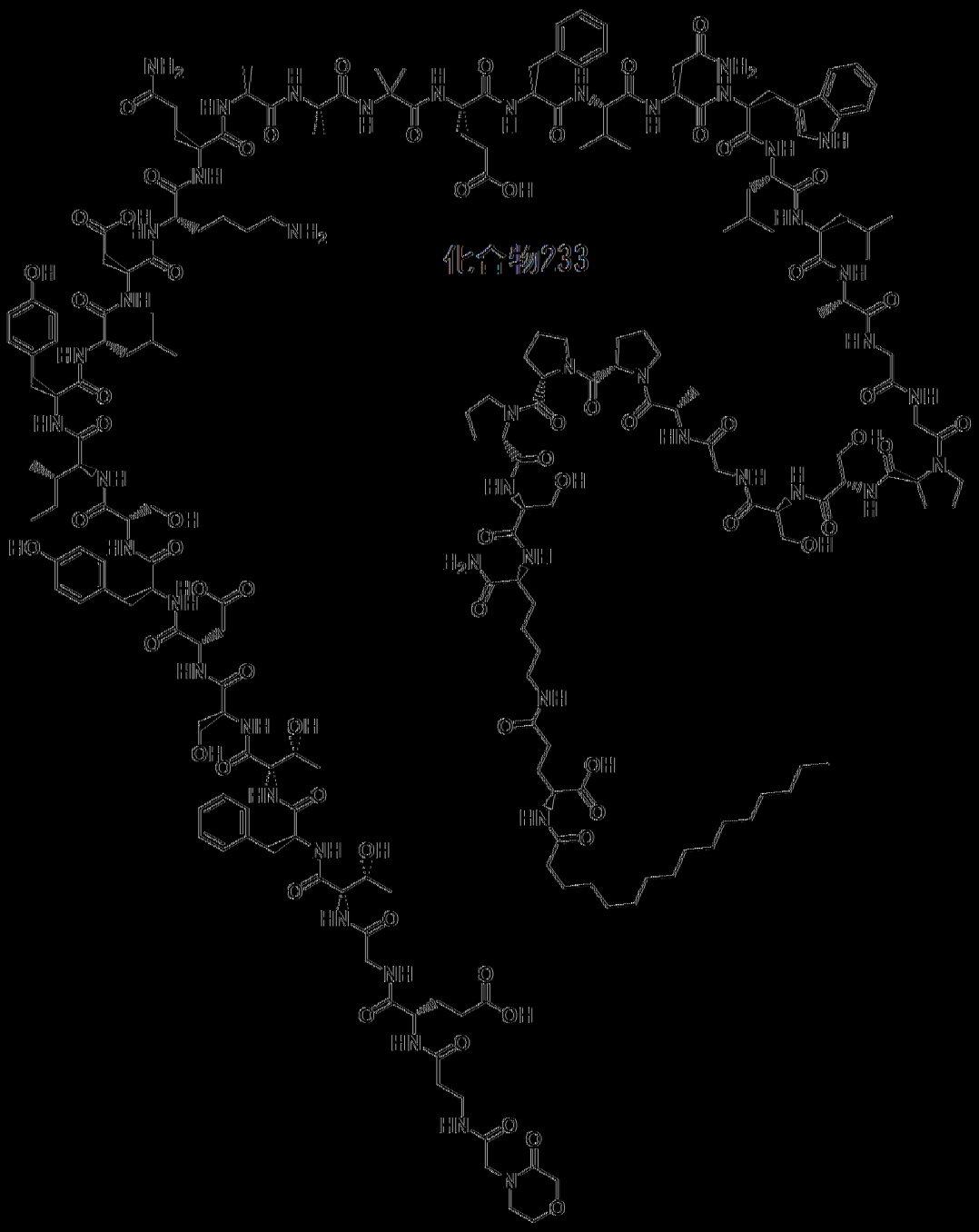
化合物224



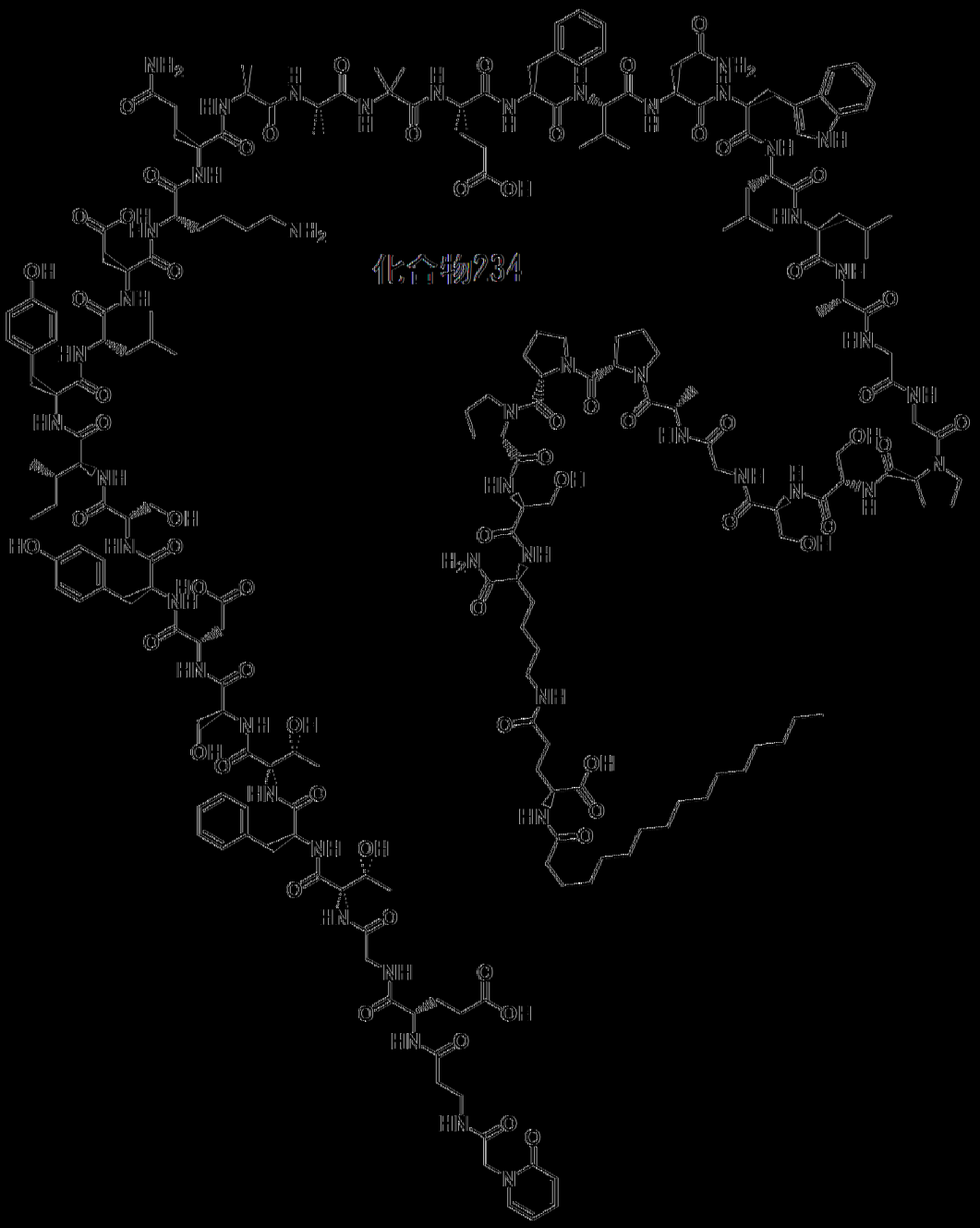
化合物225



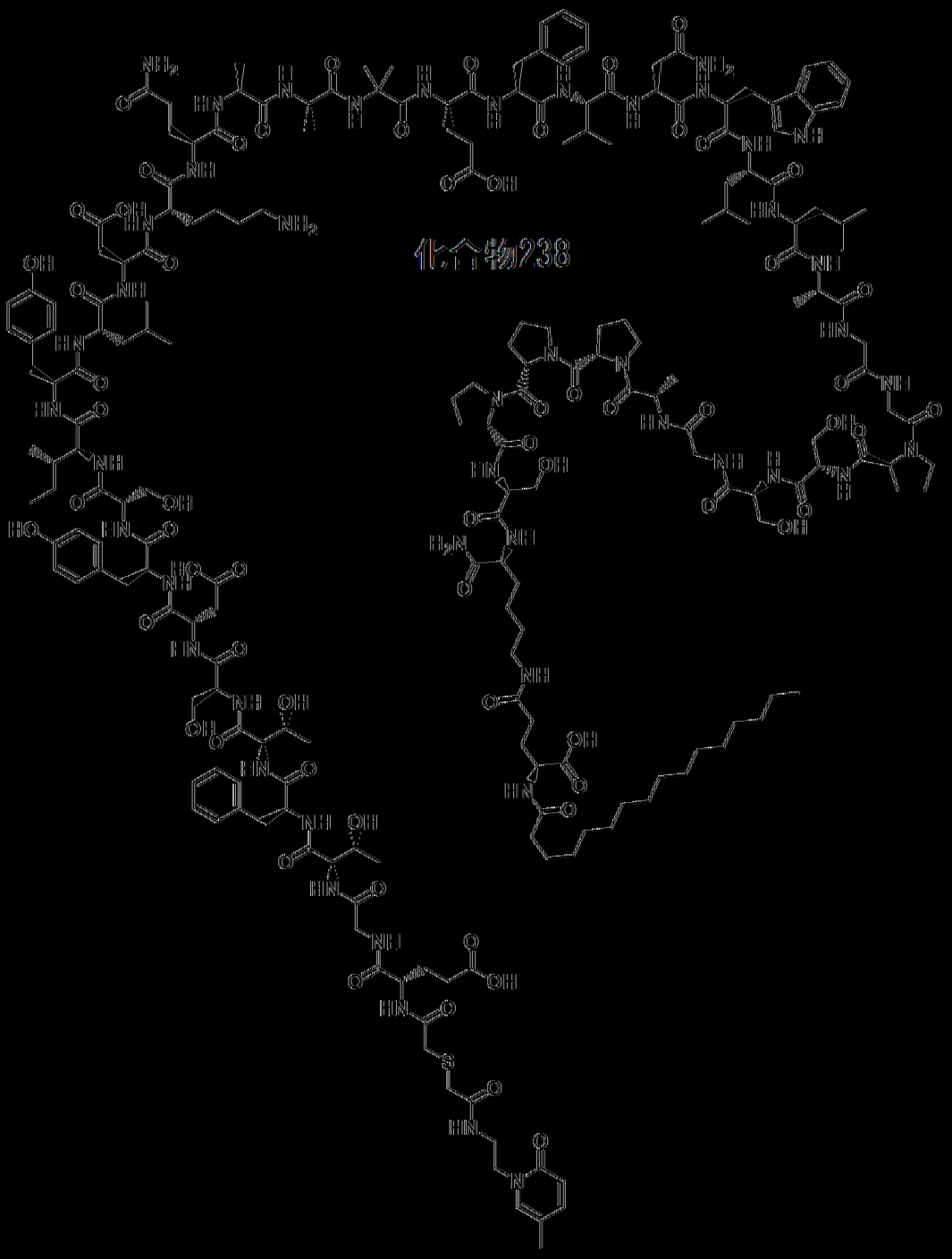
化合物232



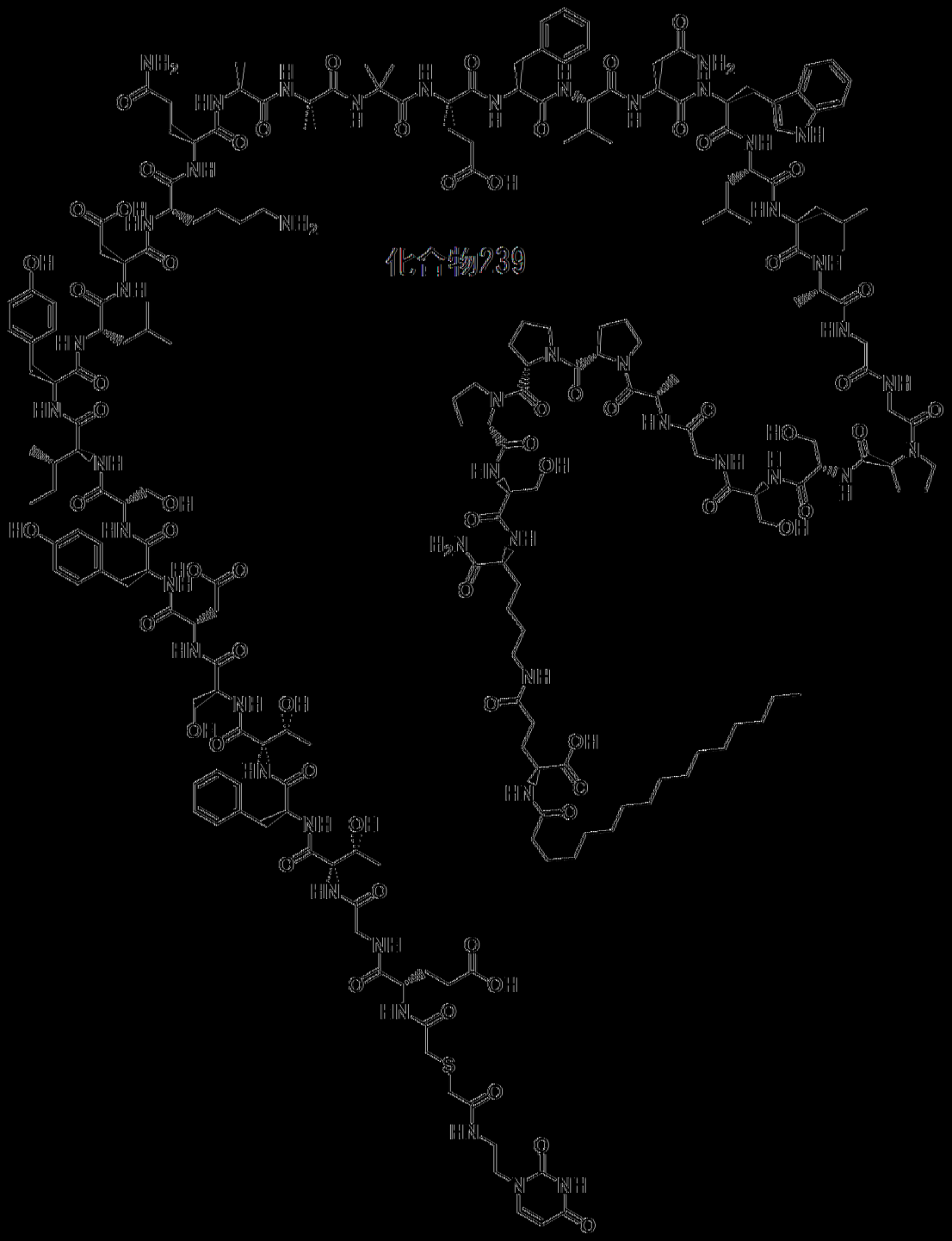
化合物233



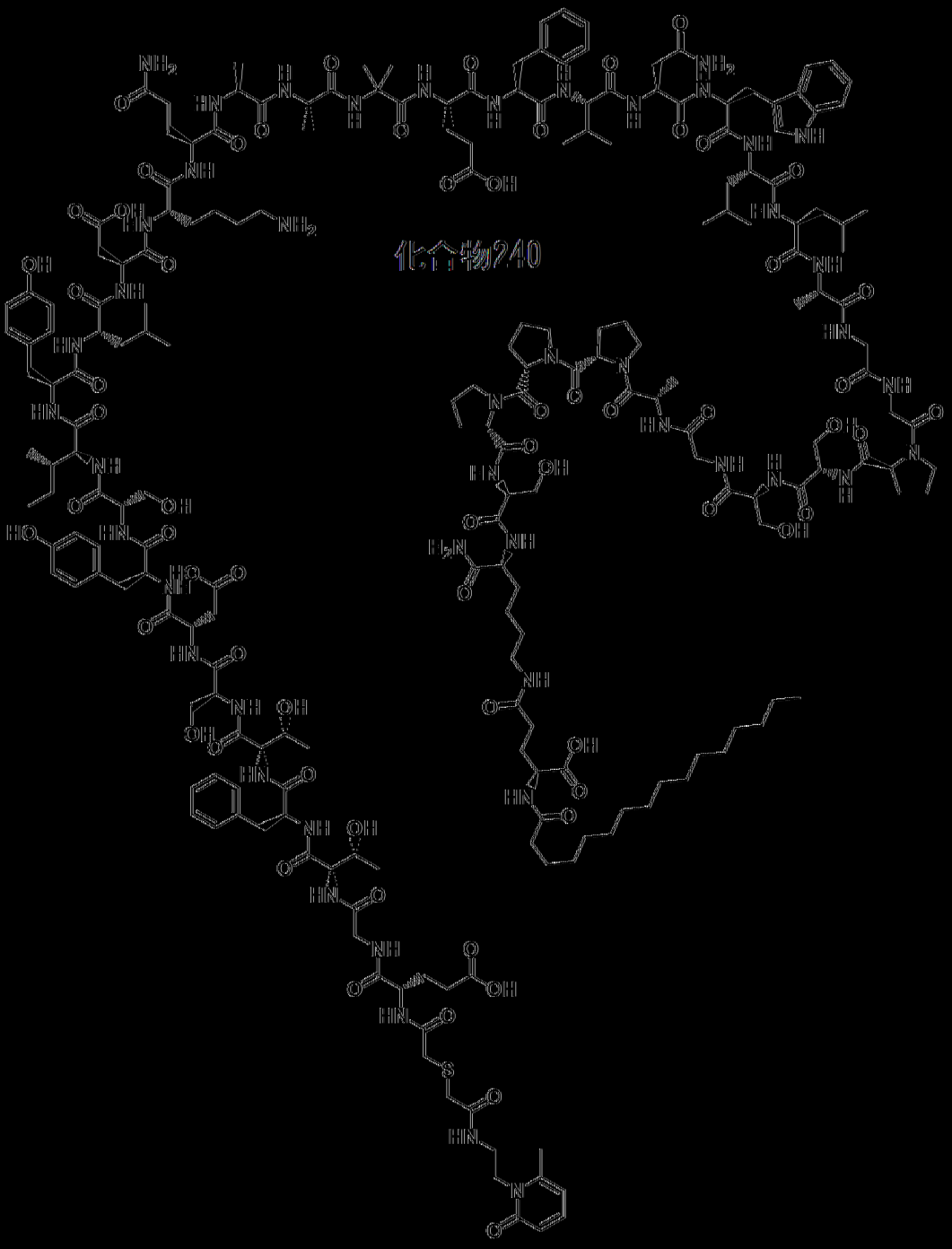
化合物234



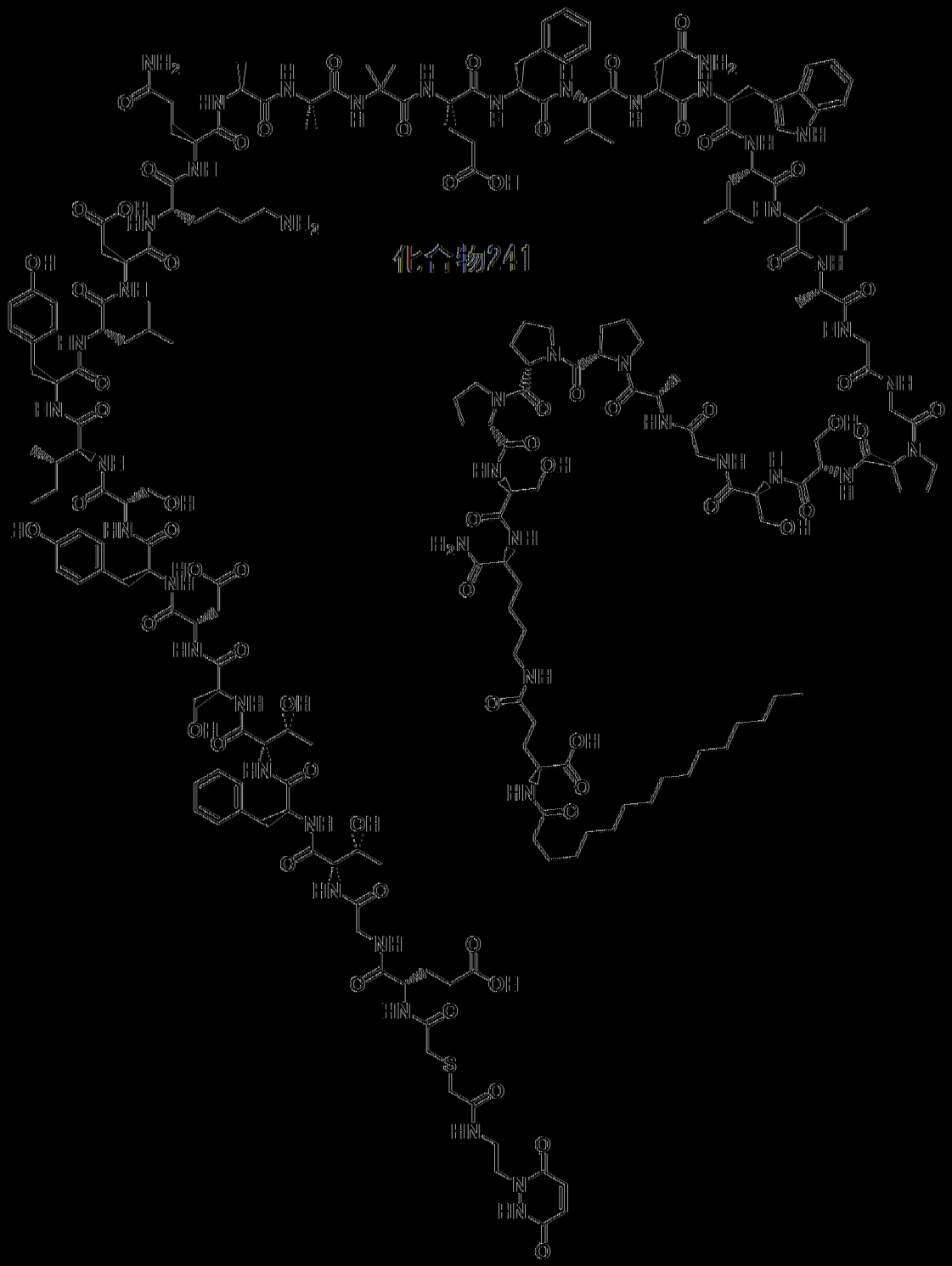
化合物238



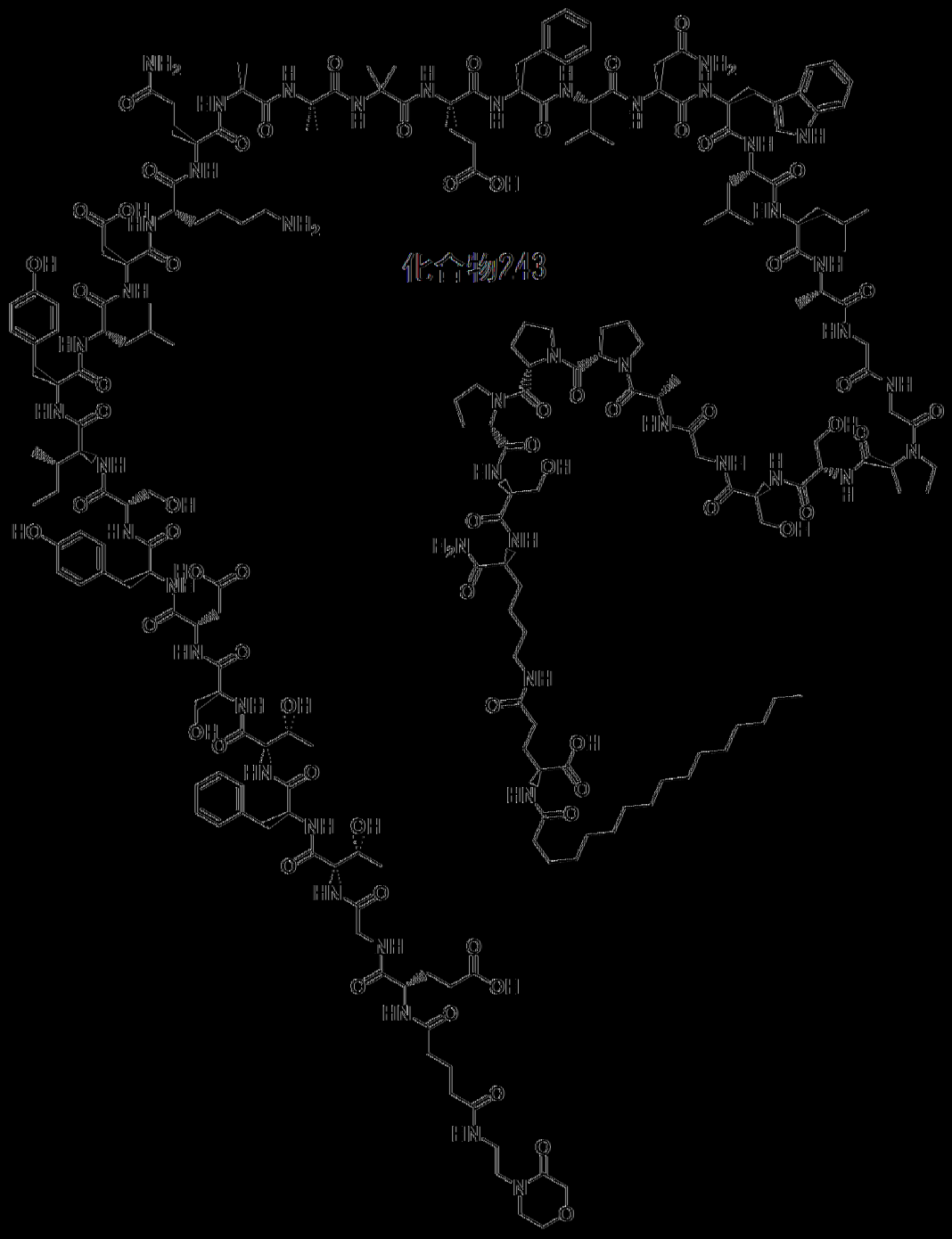
化合物239



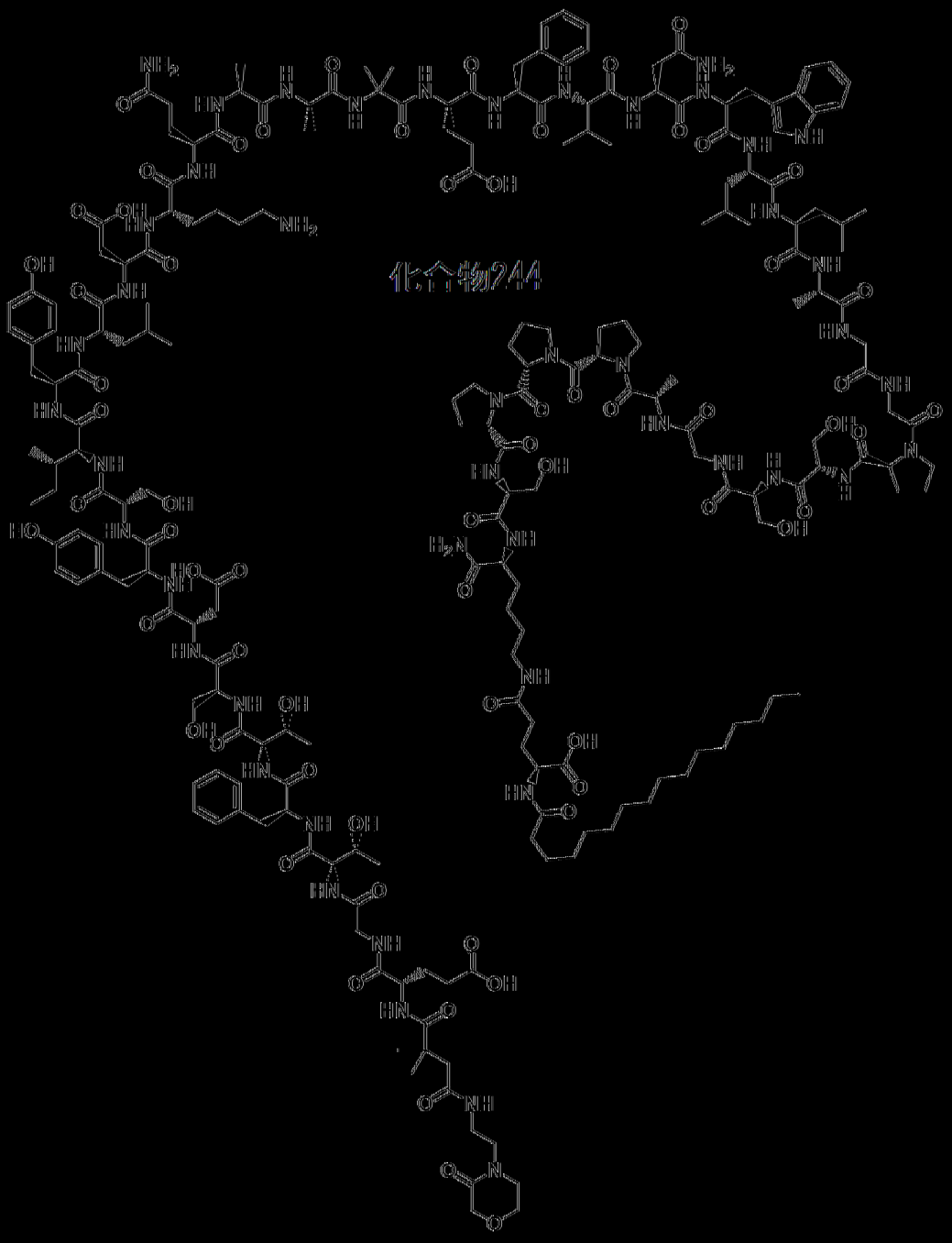
化合物240



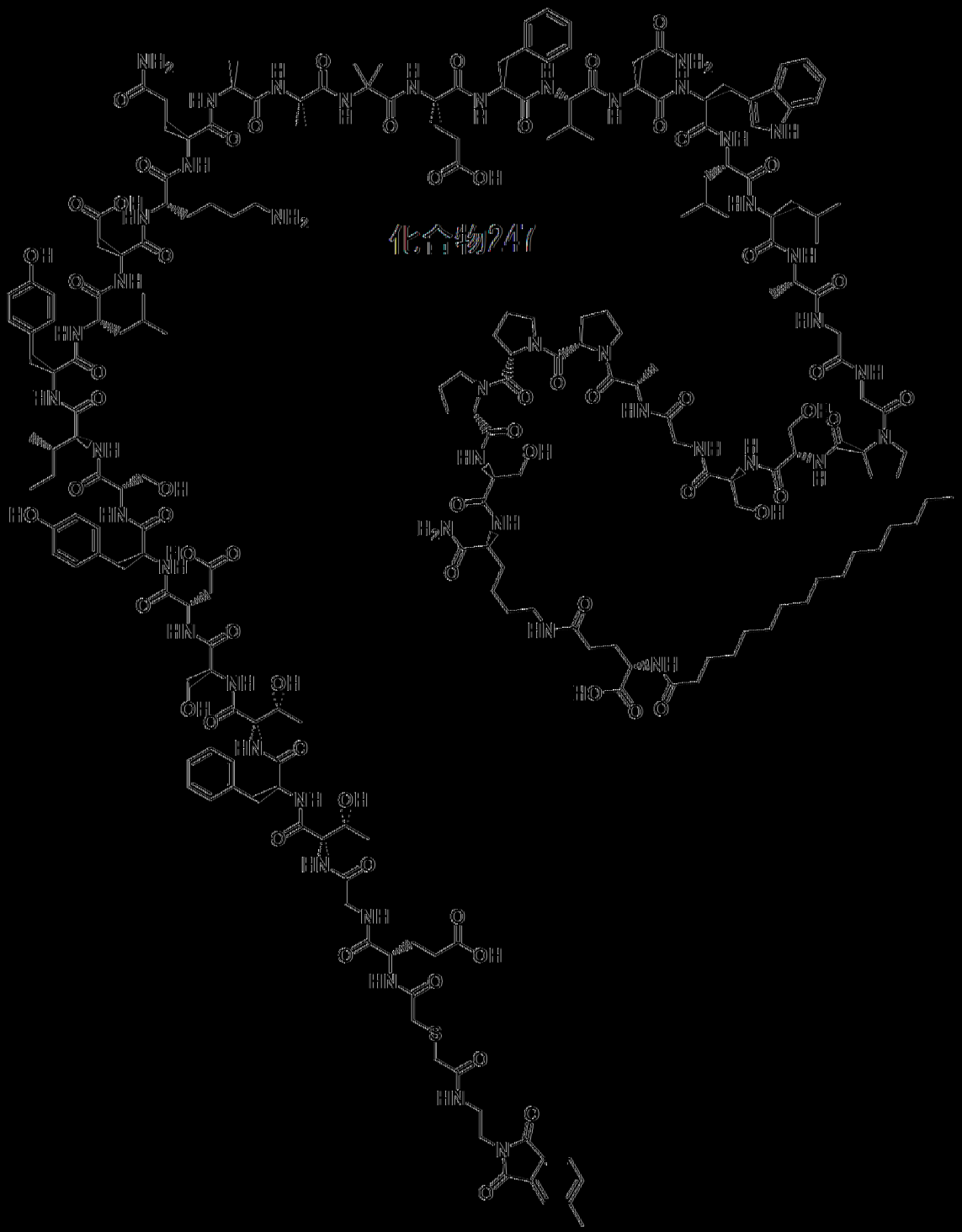
化合物241



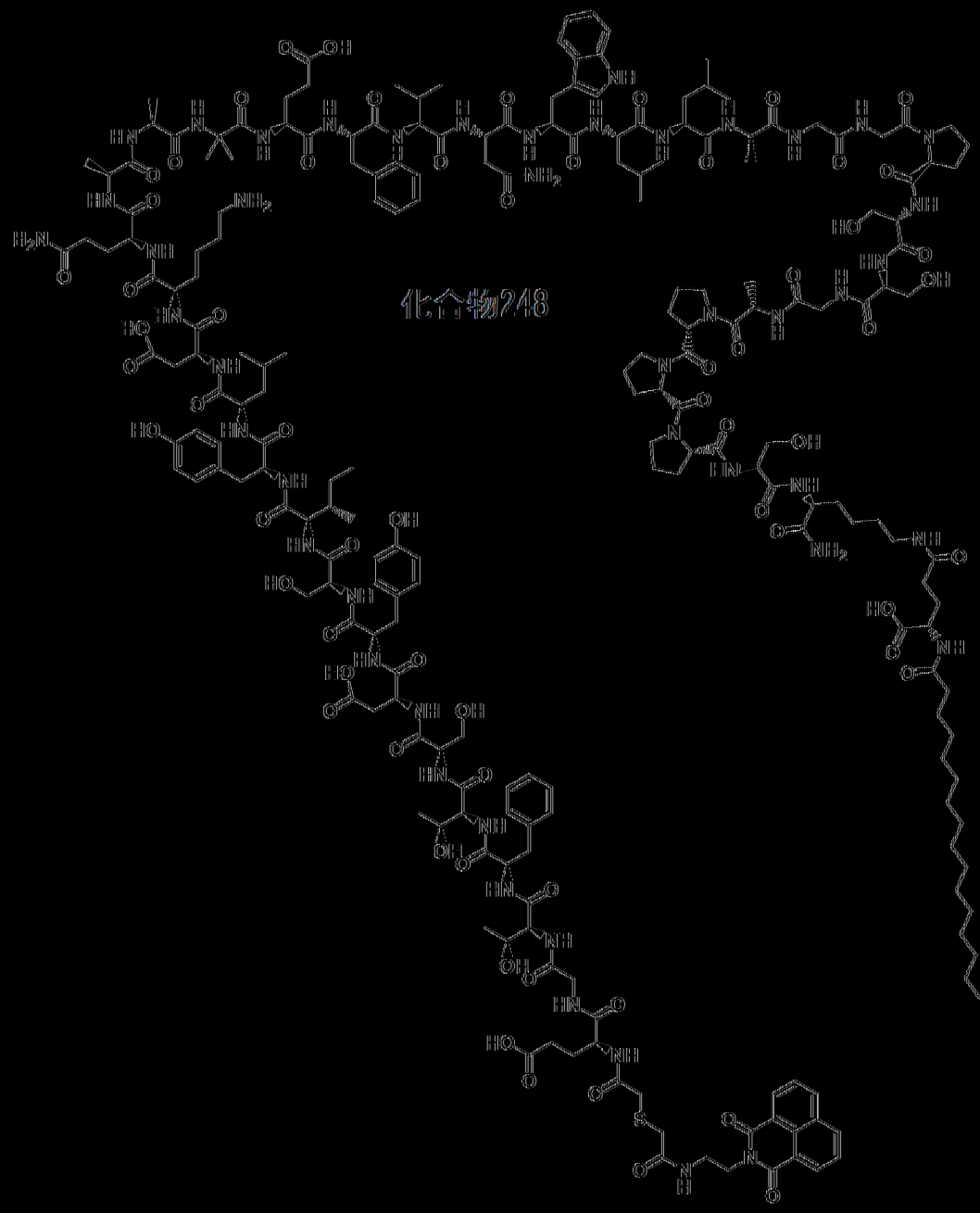
化合物243



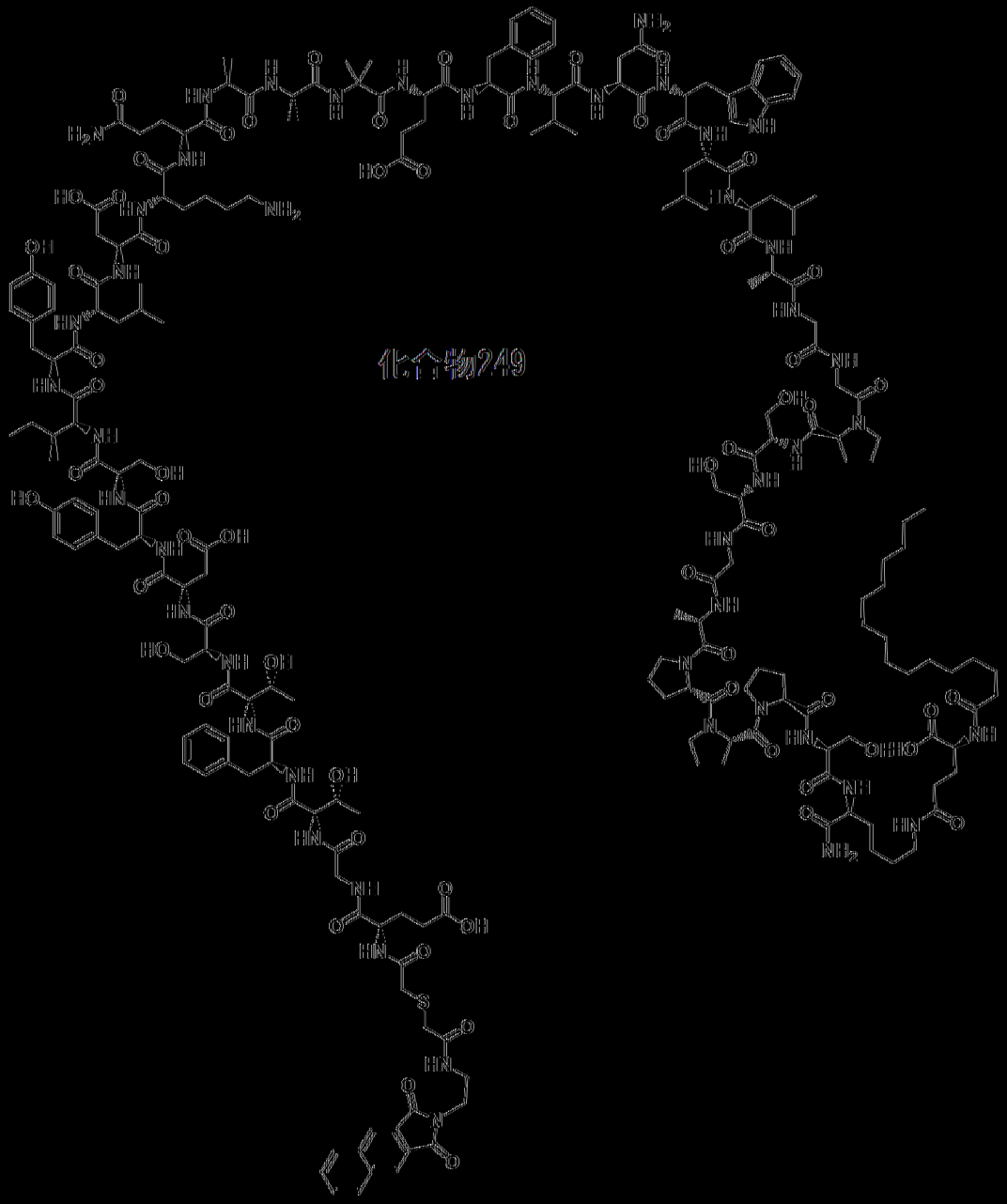
化合物244



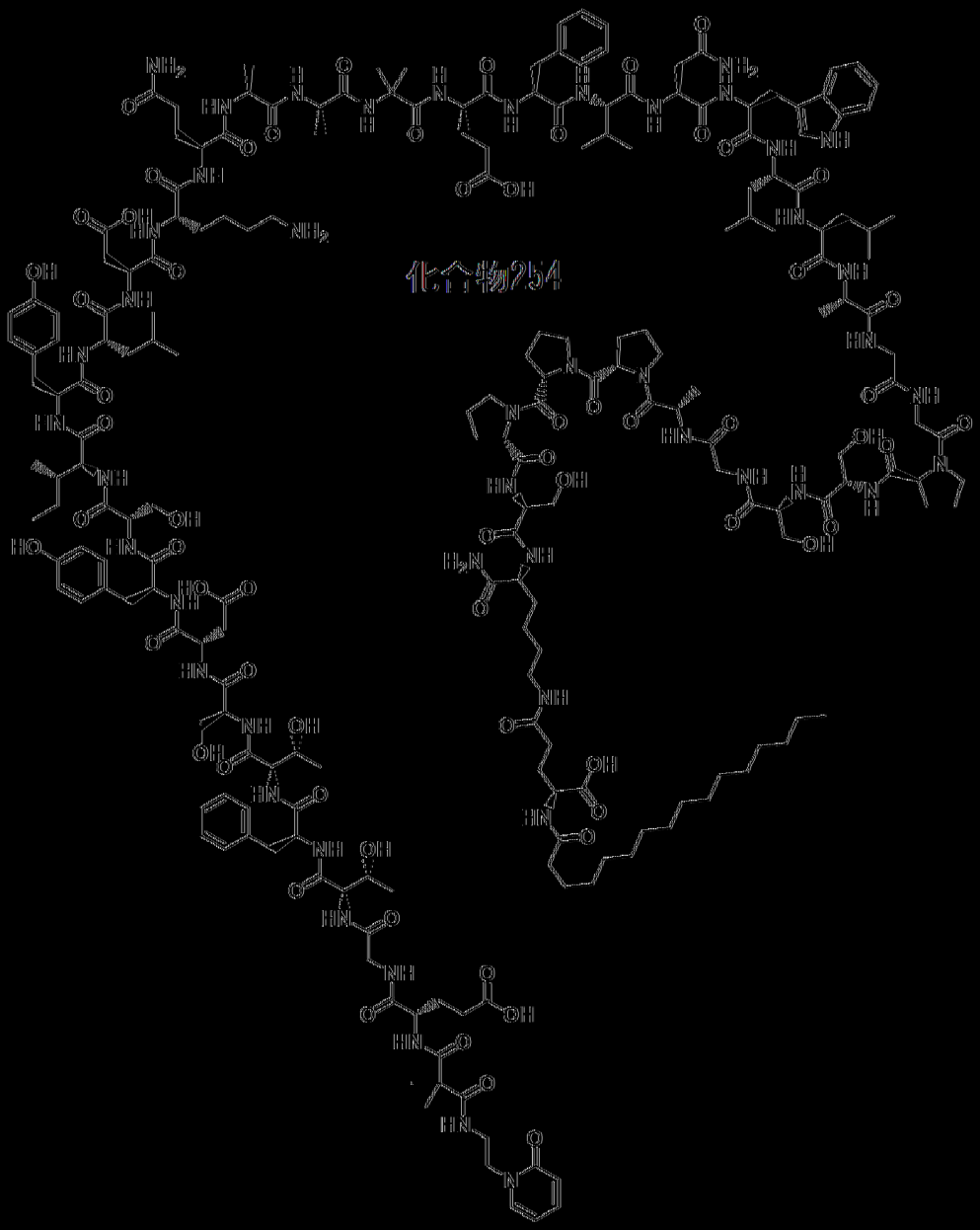
化合物247



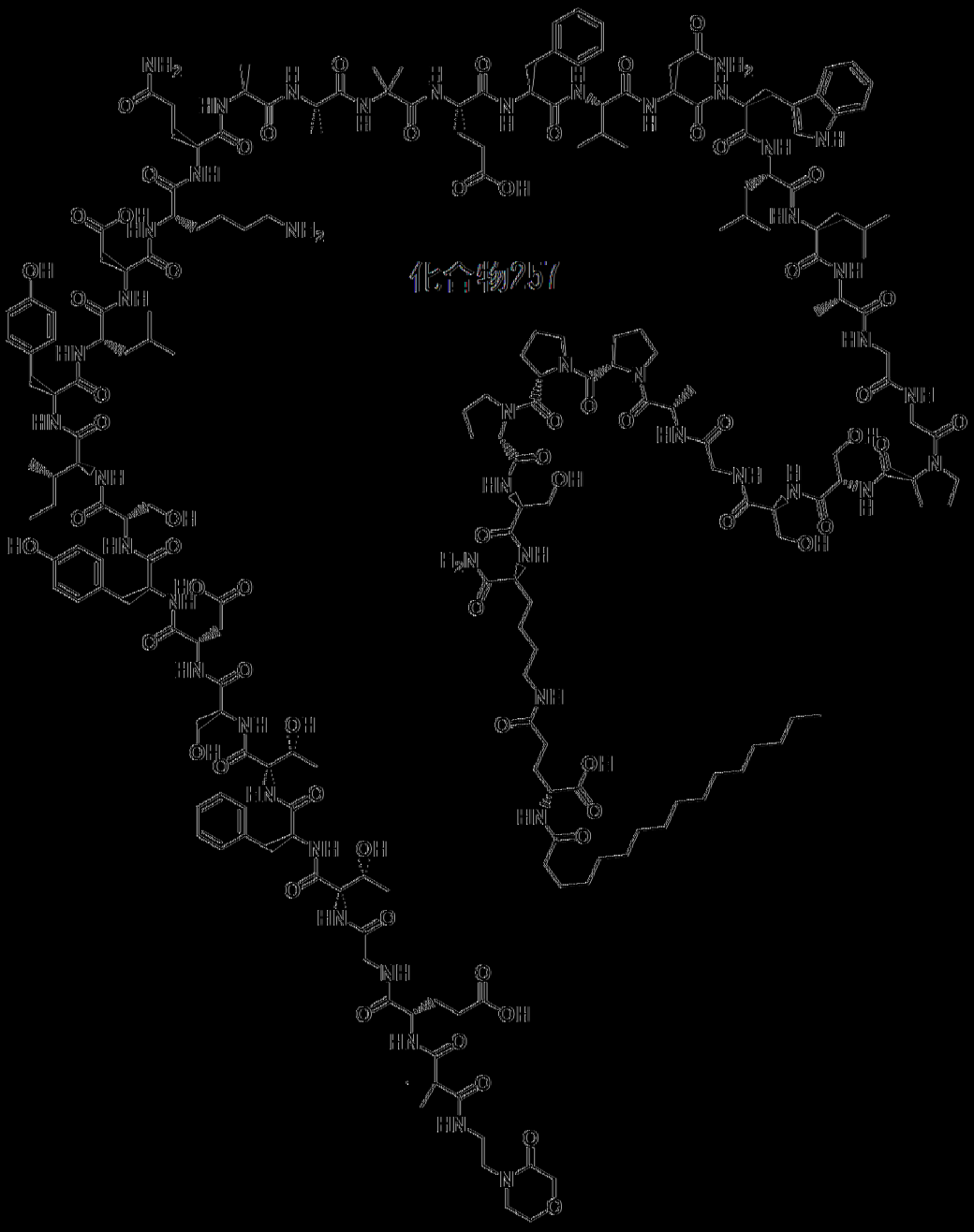
化合物248



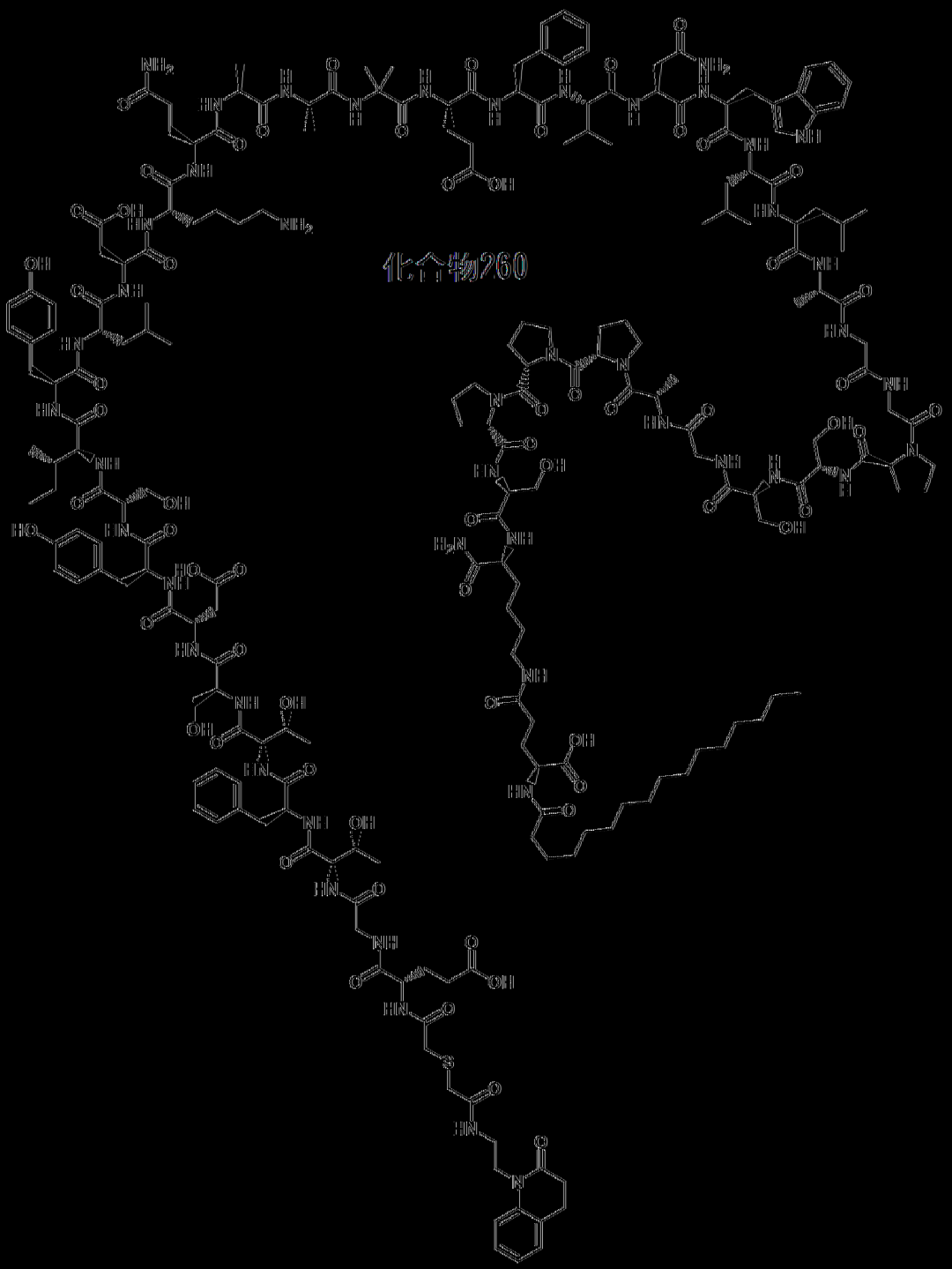
化合物249



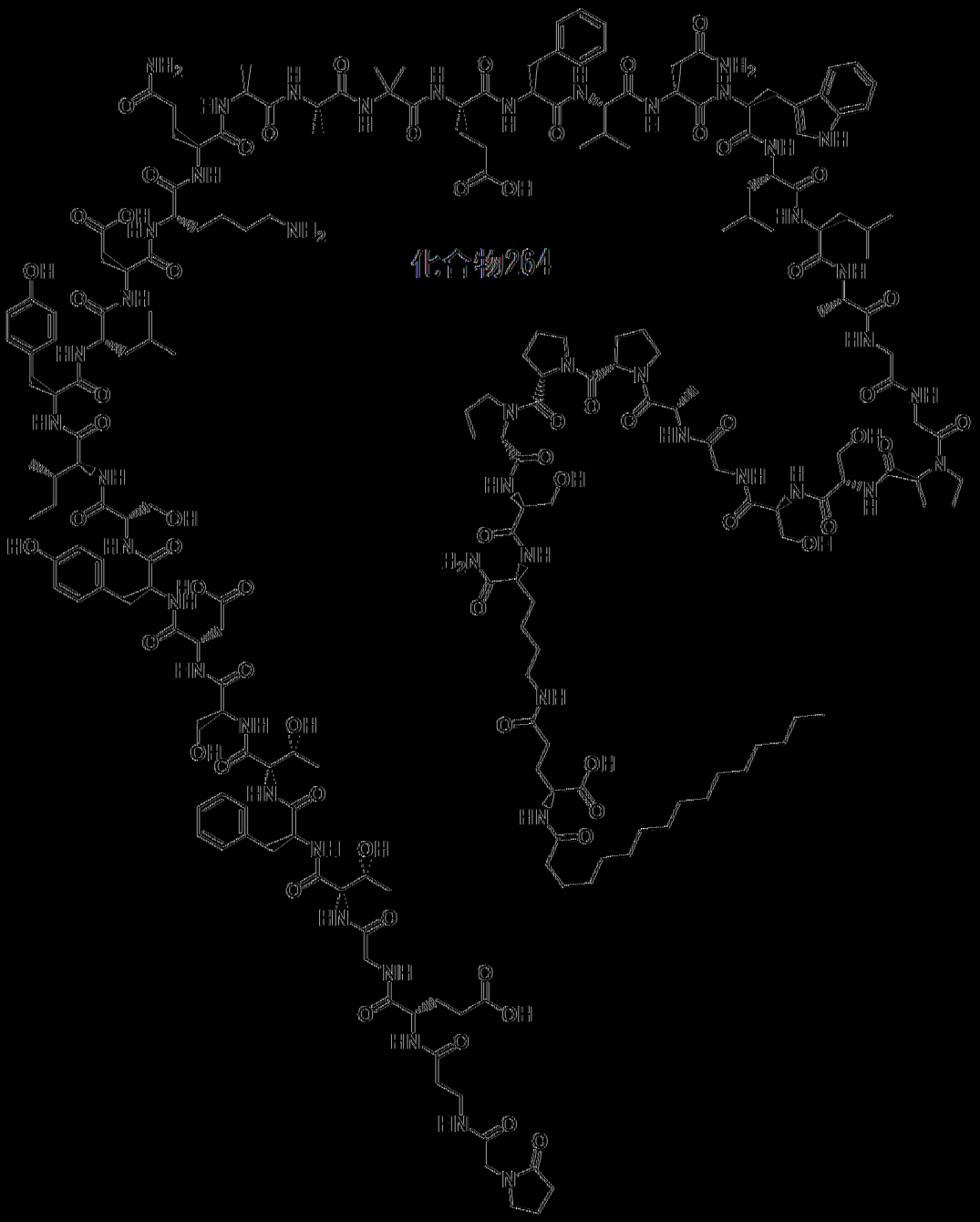
化合物254



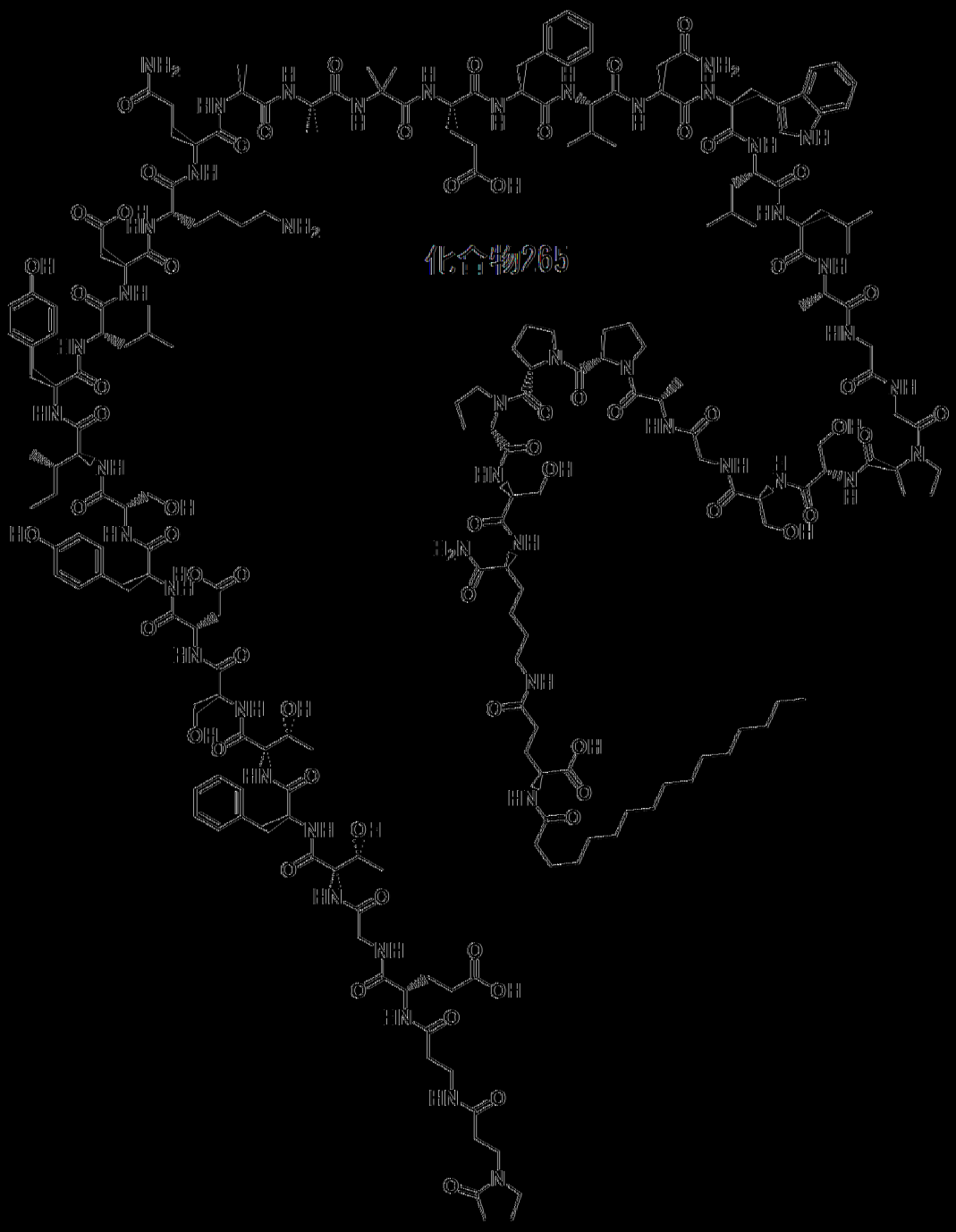
化合物257



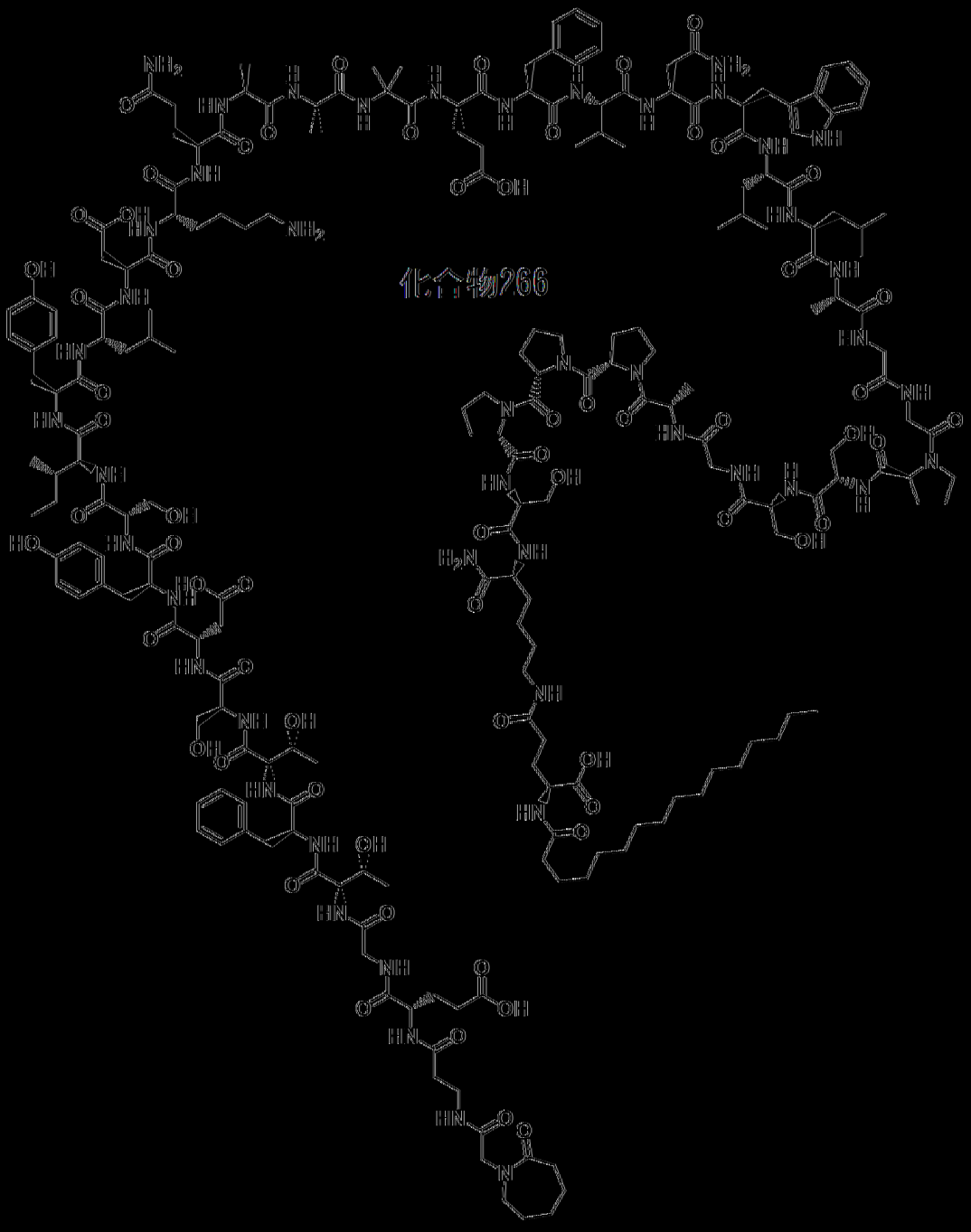
化合物260



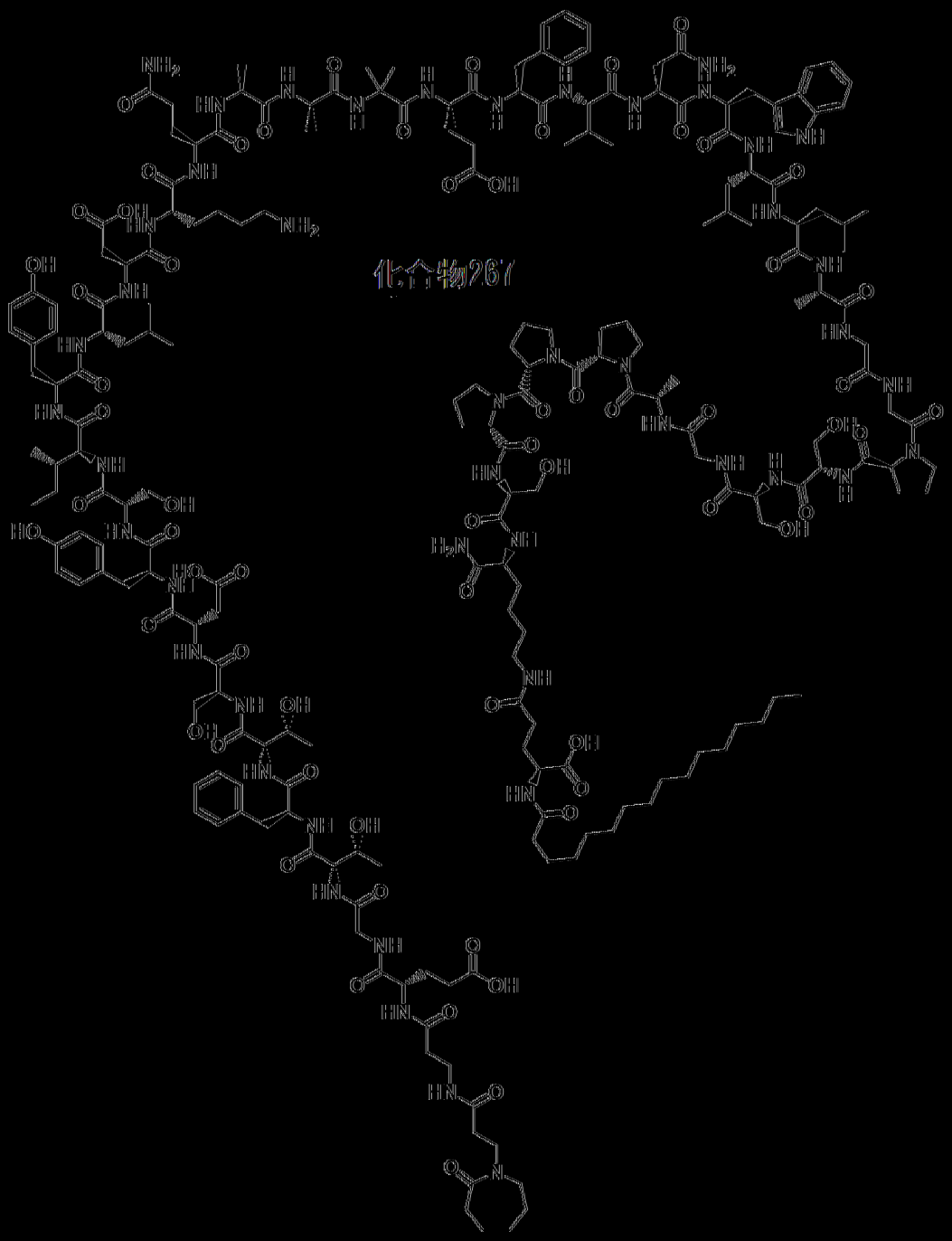
化合物264



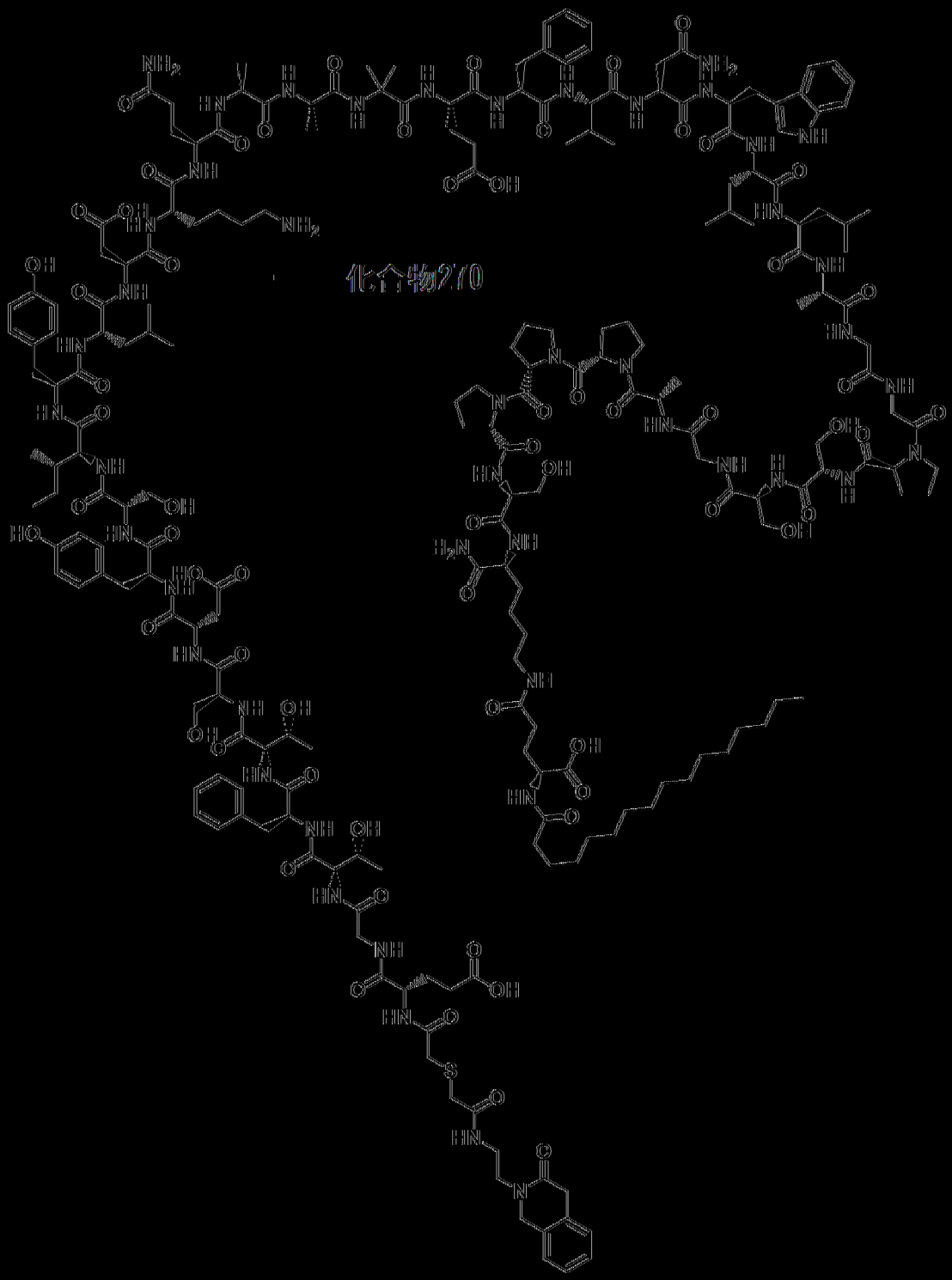
化合物265



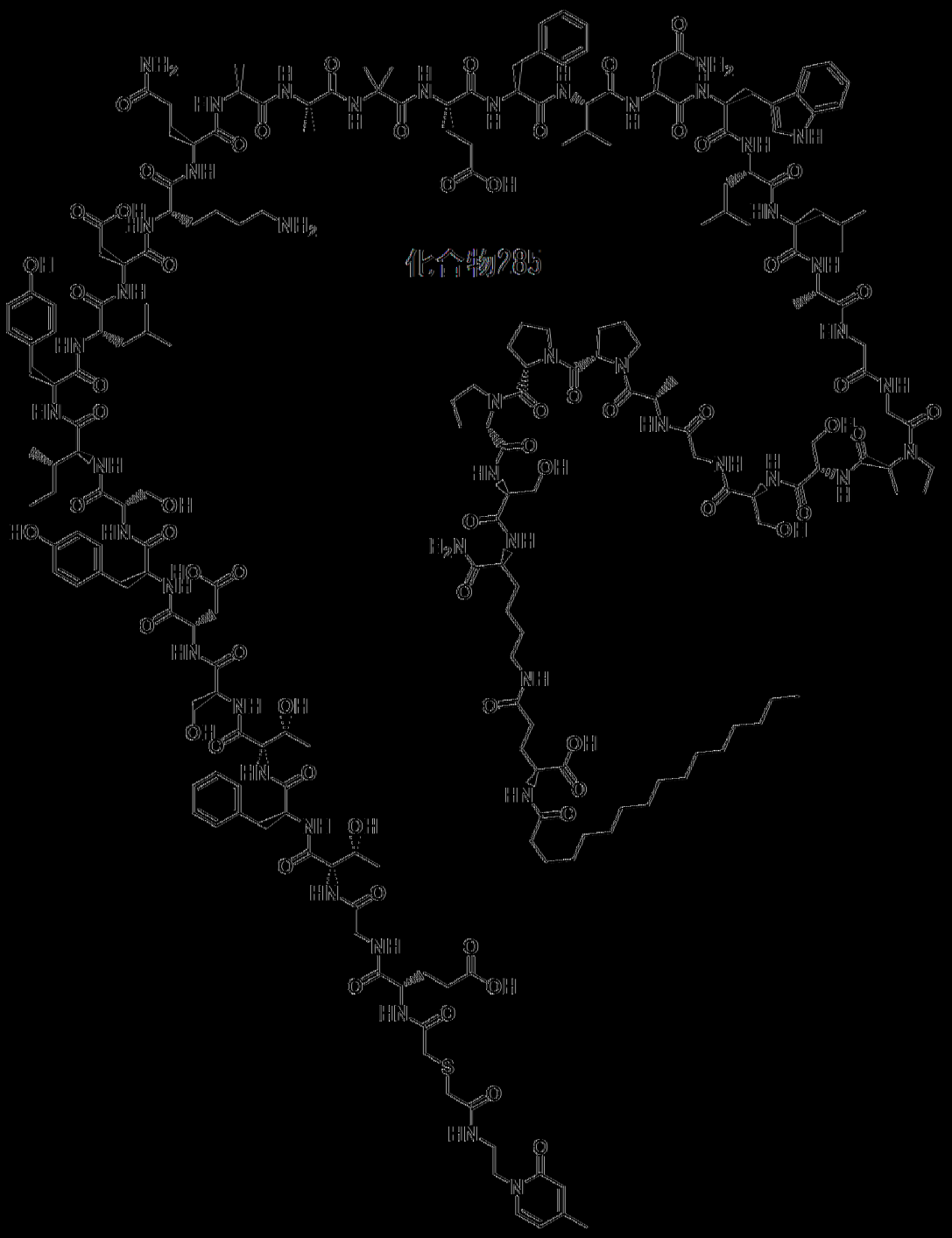
化合物266



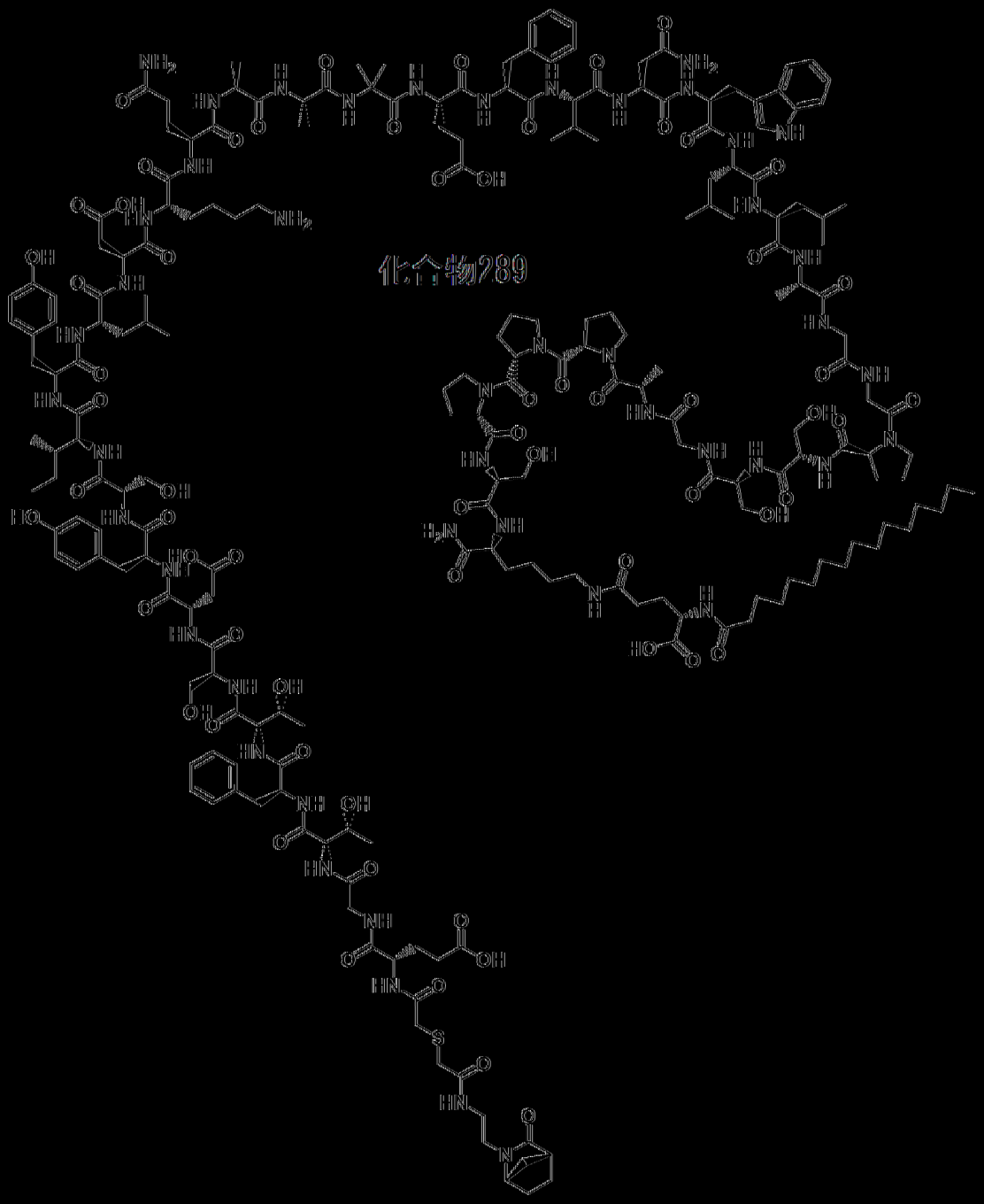
化合物267



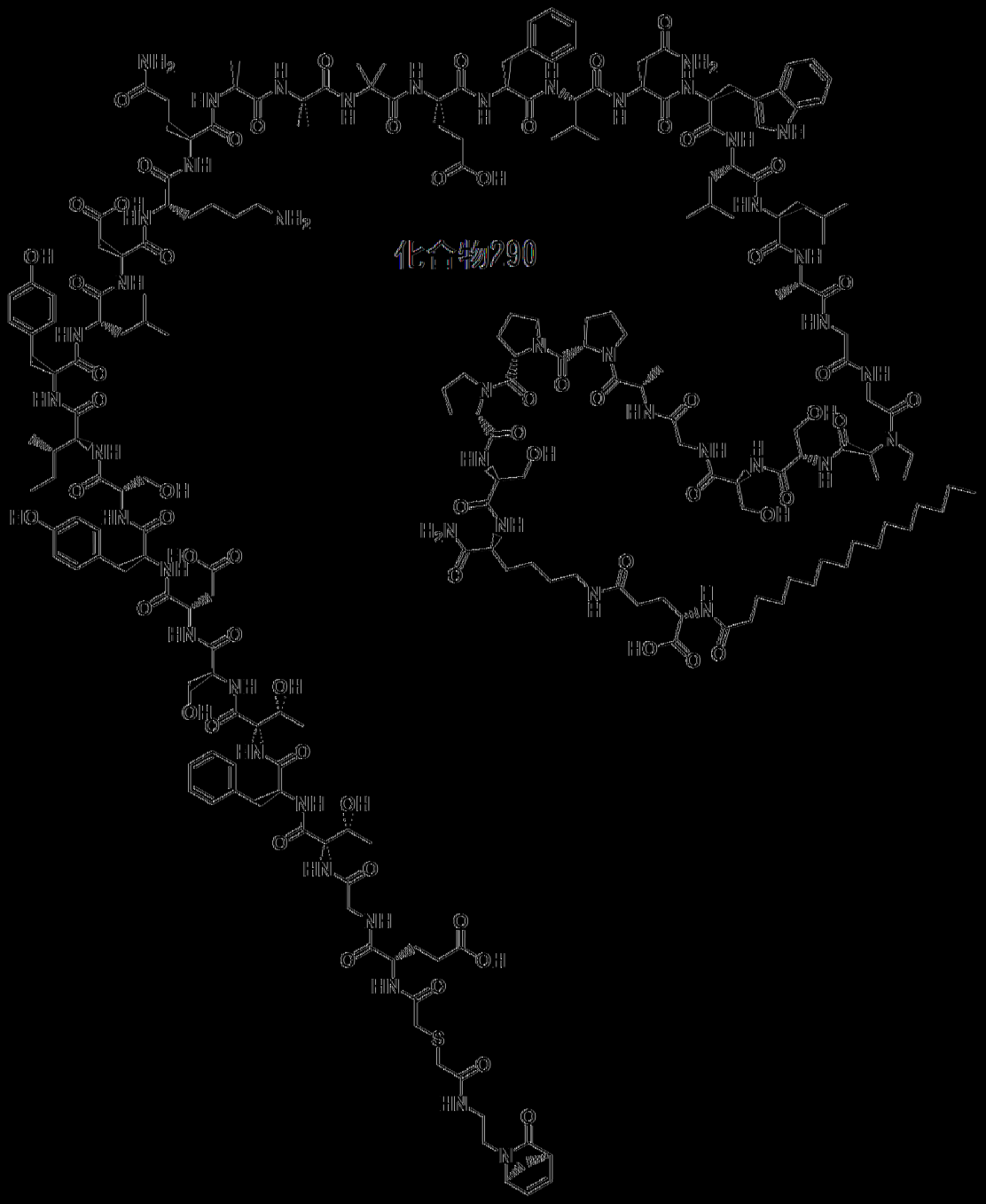
化合物210



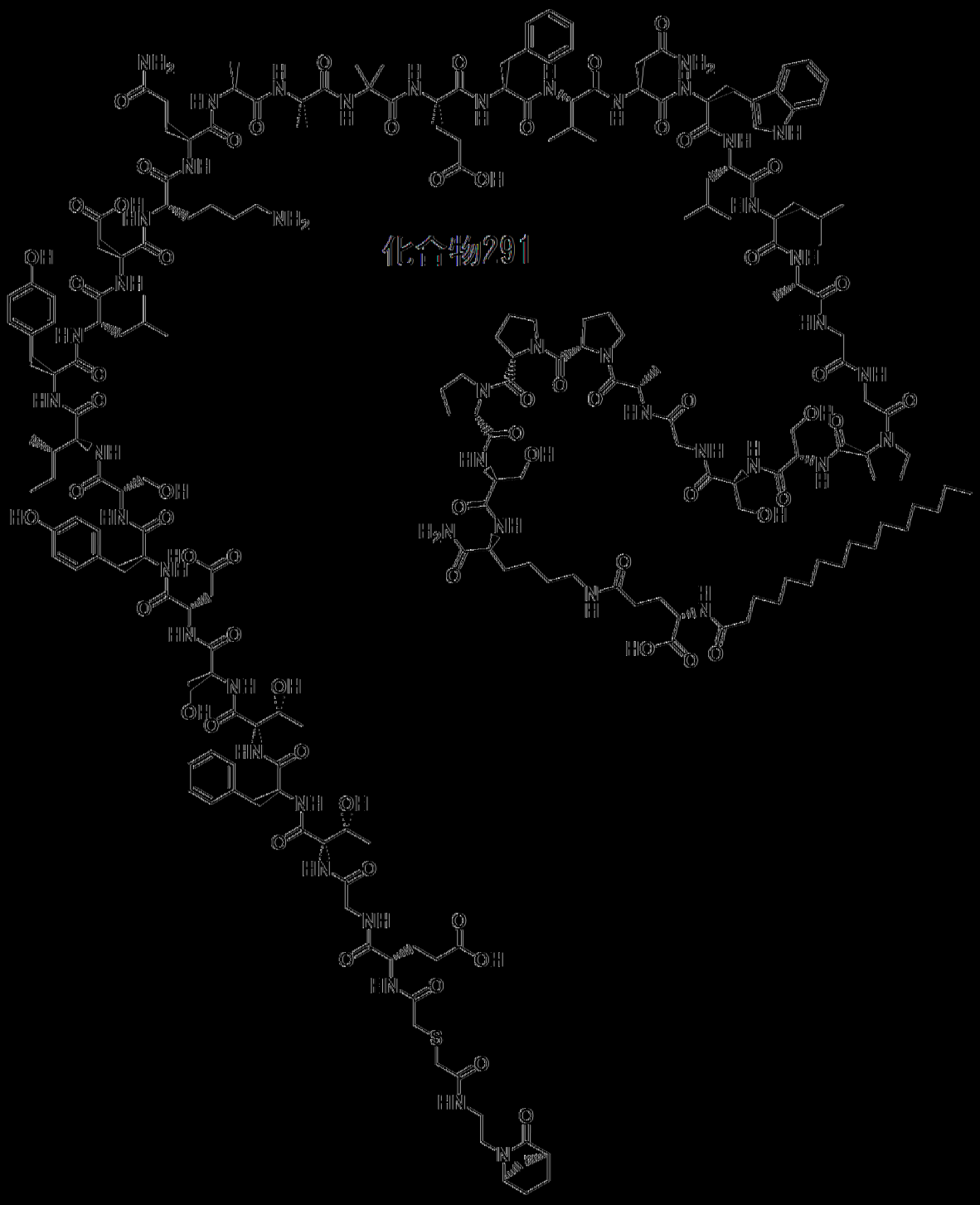
化合物285



化合物289

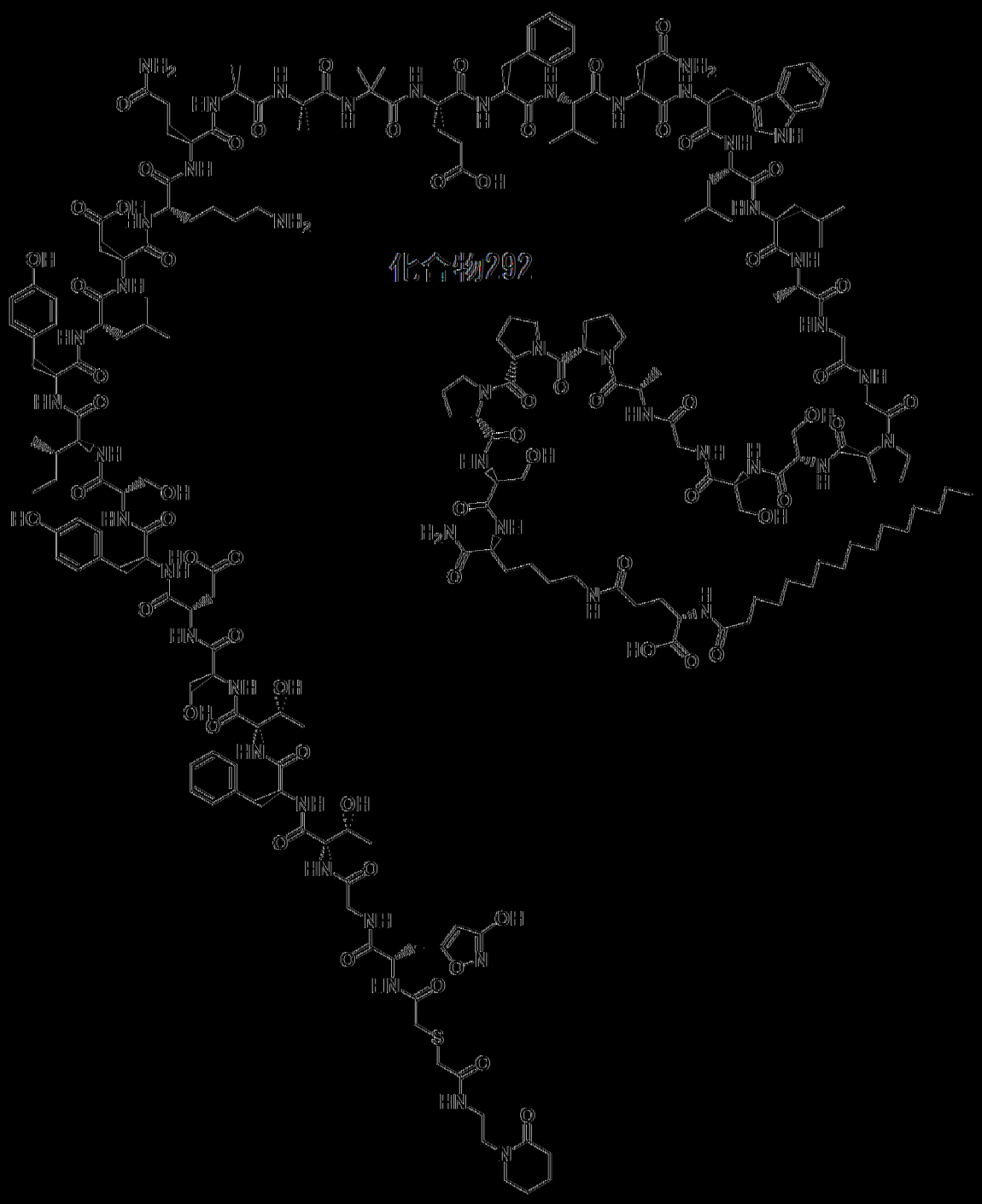


化合物290



化合物291

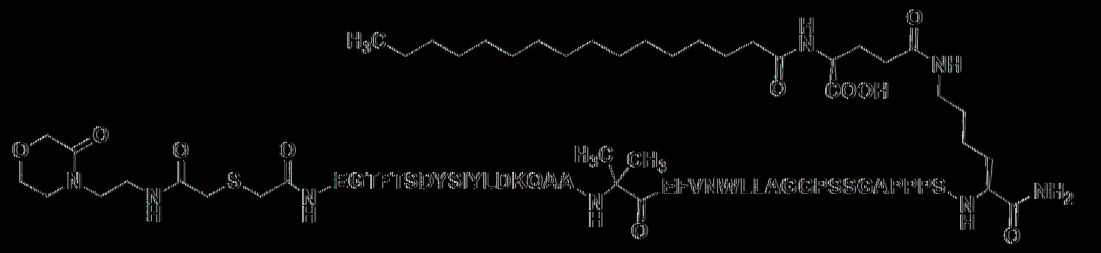
及



。

[請求項32]

一種化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：


H3C
COOH
NH
EGTFTSDYSIYLDKQAA
EFVNWLLAGGPSSGAPPPS
NH2

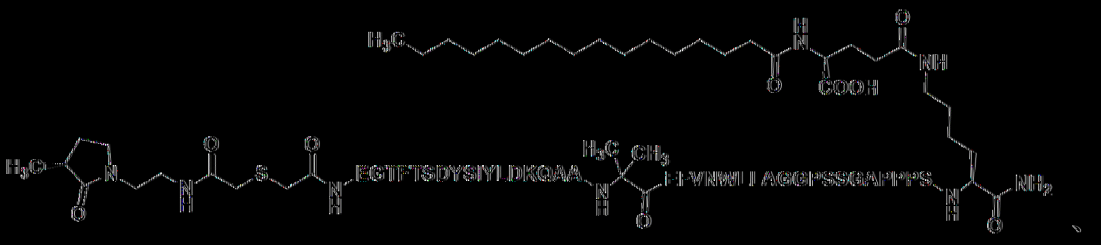
、

H3C
COOH
NH
EGTFTSDYSIYLDKQAA
EFVNWLLAGGPSSGAPPPS
NH2

、

HO
H3C
COOH
NH
EGTFTSDYSIYLDKQAA
EFVNWLLAGGPSSGAPPPS
NH2

、


H3C
COOH
NH
EGTFTSDYSIYLDKQAA
EFVNWLLAGGPSSGAPPPS
NH2

、

H3C
COOH
NH
EGTFTSDYSIYLDKQAA
EFVNWLLAGGPSSGAPPPS
NH2

、

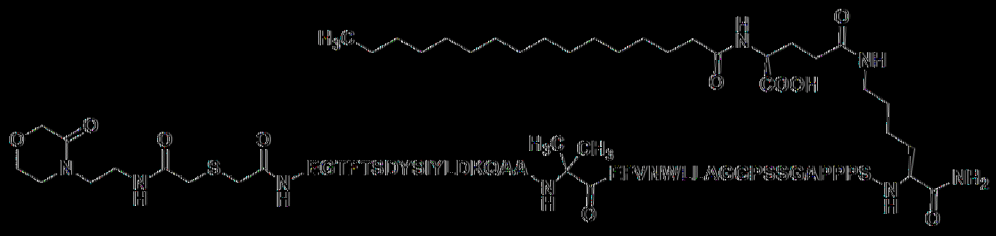
H3C
COOH
NH
EGTFTSDYSIYLDKQAA
EFVNWLLAGGPSSGAPPPS
NH2

及

。

[請求項33]

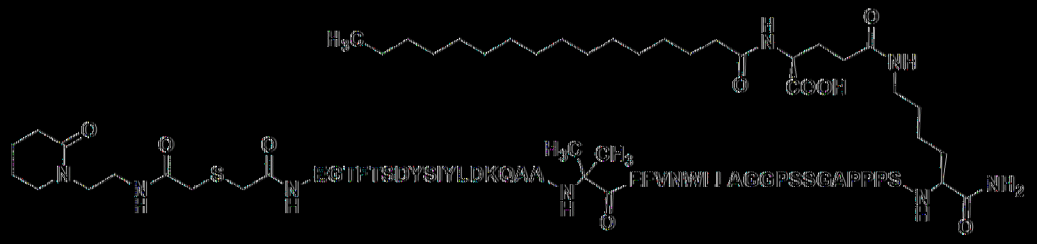
如請求項32之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中該化合物為



。

[請求項34]

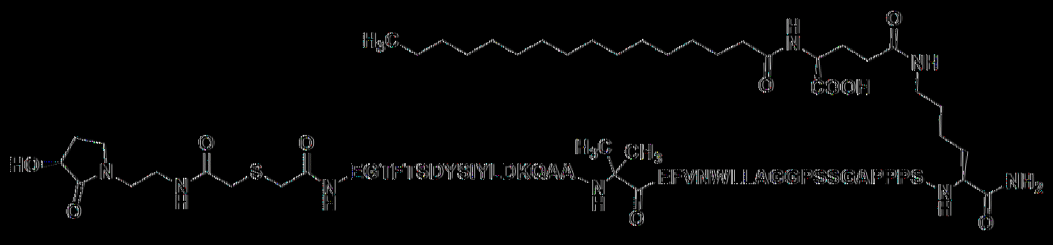
如請求項32之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中該化合物為



。

[請求項35]

如請求項32之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中該化合物為



。

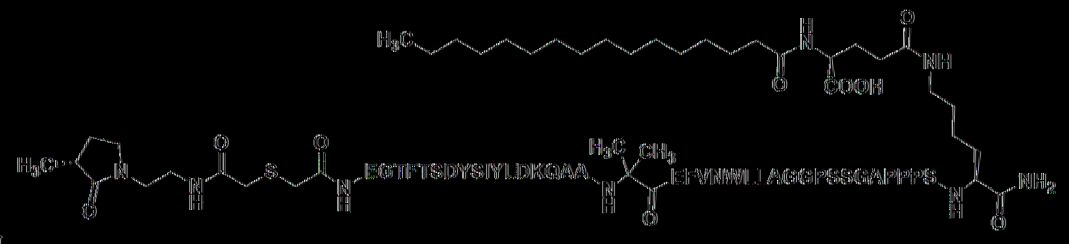
[請求項36]

如請求項32之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中該化

化合物為 。

【請求項37】

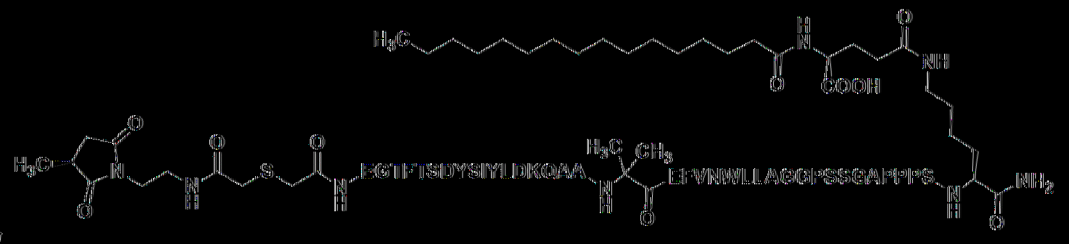
如請求項32之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中該化



化合物為 。

【請求項38】

如請求項32之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中該化



化合物為 。

【請求項39】

如請求項32之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，其中該化

化合物為 。

【請求項40】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物，及一或多種醫藥學上可接受的賦形劑。

【請求項41】

一種如請求項1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水

合物或如請求項40之醫藥組合物之用途，其係用於製備用於增加需要此增加的人類個體中之胰島素量的藥劑。

【請求項42】

一種如請求項1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物或如請求項40之醫藥組合物之用途，其係用於製備用於減少需要此減少的人類個體中之葡萄糖量的藥劑。

【請求項43】

一種如請求項1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物或如請求項40之醫藥組合物之用途，其係用於製備用於治療有需要之人類個體中之糖尿病、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、肥胖、脂肪肝病或脂肪變性肝炎(steatohepatitis)之藥劑。

【請求項44】

一種如請求項1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物或如請求項40之醫藥組合物之用途，其係用於製備用於治療人類個體中之2型糖尿病之藥劑。

【請求項45】

一種如請求項1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物或如請求項40之醫藥組合物之用途，其係用於製備用於治療人類個體中之肥胖之藥劑。

【請求項46】

如請求項45之用途，其中該藥劑係與飲食療法或運動療法組合投與至該個體。

【請求項47】

一種如請求項1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受的鹽或水合物或如請求項40之醫藥組合物之用途，其係用於製備用於治療代謝症候群、糖尿病、肥胖、肥胖相關病症、葡萄糖耐量受損、胰島素抗性、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、脂肪肝病、脂肪變性肝炎、腦胰島素抗性、輕度認知障礙(MCI)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease，AD)、帕金森氏病(Parkinson's disease，PD)、焦慮、癡呆、老年癡呆症、創傷性腦損傷、亨廷頓氏舞蹈病(Huntington's chores)、遲發性運動不能、運動機能亢進、躁症、帕金森病(Morbus Parkinson)、斯蒂爾-理查德症候群(steel-Richard syndrome)、唐氏症候群(Down's syndrome)、重症肌無力、神經外傷、腦外傷、血管澱粉樣變性、腦出血I伴澱粉樣變性、腦炎、神經病、弗里德利希共濟失調(Friedrich's ataxia)、急性混亂病症、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)、青光眼、克-雅氏病(Creutzfeld-Jakob Disease)、牛海綿狀腦病、認識功能障礙、慢性消瘦症候群、骨質疏鬆、絕經後骨質疏鬆、骨強度不佳、骨質減少、佩吉特氏病(Paget's disease)、癌症患者中的溶骨轉移、肝病中的骨營養不良、冠狀動脈疾病、外周動脈疾病、腦血管疾病、高血壓、視網膜病變、腎病、骨折，或由腎衰竭、血液透析、骨折、骨手術、衰老或懷孕所引起的骨骼代謝改變之藥劑。

化學式(發明圖式)

第 1 頁

第2頁，共88頁(發明說明式)

化合物7

化合物8

化合物9

圖1-2

化合物 0

化合物 1

化合物 2

圖 7-2

化合物 3

化合物 4

化合物 5

圖 7-2

化合物 6

化合物 7

化合物 8

（化 7）

圖（一）

化合物22

化合物23

化合物24

（式（Ⅰ））

化合物25

化合物26

化合物27

（續）

化合物28

化合物29

化合物30

（續）

化合物31

化合物32

化合物33

（化1）

化合物34

化合物35

化合物36

（圖）

化合物37

化合物38

化合物39

（續）

化合物42

化合物43

化合物44

化合物43

化合物44

化合物45

圖 2-2（續）

化合物46

化合物47

化合物48

（續）

化合物49

化合物50

化合物51

圖 7（續）

化合物52

化合物53

化合物54

（式（7））

化合物55

化合物56

化合物57

（圖7）

化合物58

化合物59

化合物60

（續）

圖式

化合物64

化合物65

化合物66

（續）

化合物67

化合物68

化合物69

（續）

化合物70

化合物71

化合物72

圖 7-7（續）

圖 2-7

化合物76

化合物77

化合物78

（續）

化合物79

化合物80

化合物81

（式1）

化合物82

化合物83

化合物84

（式2）

化合物85

化合物86

化合物87

圖 2-7

化合物88

化合物89

化合物90

（續）

化合物91

化合物92

化合物93

圖 1-1

化合物94

化合物95

化合物96

（續）

化合物97

化合物98

化合物99

（式1）

化合物 100

化合物 101

化合物 102

圖 7

化合物-03

化合物-04

化合物-05

（化2）

化合物 06

化合物 07

化合物 08

圖 7-1

化合物 09

化合物 10

化合物 11

圖 7（續）

化合物 2

化合物 3

化合物 4

圖 2

圖 7

化合物 8

化合物 9

化合物 20

圖 7

化合物 21

化合物 22

化合物 23

圖 7

化合物 24

化合物 25

化合物 26

圖 2（續）

化合物 27

化合物 28

化合物 29

（式 I）

化合物 30

化合物 31

化合物 32

圖 2-1

化合物 33

化合物 34

化合物 35

（續）

化合物 36

化合物 37

化合物 38

圖 7

化合物 39

化合物 40

化合物 41

圖 2

化合物 42

化合物 43

化合物 44

（式 I）

化合物 45

化合物 46

化合物 47

圖 2

化合物 48

化合物 49

化合物 50

圖 7（續）

化合物 51

化合物 52

化合物 53

圖 7(5)

化合物 54

化合物 55

化合物 56

圖 2-2

化合物 57

化合物 58

化合物 59

（續）

化合物 60

化合物 61

化合物 62

圖 (7)

化合物 63

化合物 64

化合物 65

（續）

化合物 66

化合物 67

化合物 68

（式 I）

化合物 69

化合物 70

化合物 71

（式 I）

化合物 72

化合物 73

化合物 74

圖 7-7

化合物 75

化合物 76

化合物 77

圖 7-7

化合物 78

化合物 79

化合物 80

（式 7）

化合物 81

化合物 82

化合物 83

圖 7-1（續）

化合物 84

化合物 85

化合物 86

圖 7-1

化合物 87

化合物 88

化合物 89

圖 7-1

化合物 92

化合物 93

化合物 90

圖 7（續）

化合物93

化合物94

化合物95

圖2-15（續）

化合物 96

化合物 97

化合物 98

（化学式）

化合物199

化合物200

化合物201

圖 7-2

化合物202

化合物203

化合物204

（式I-7）

化合物205

化合物206

化合物207

（式（Ⅰ））

化合物208

化合物209

化合物210

（式（I））

圖 2-5（續）

化合物2-4

化合物2-5

化合物2-6

（2-7）

化合物2-7

化合物2-8

化合物2-9

（續）

化合物220

化合物221

化合物222

（無）

化合物223

化合物224

化合物225

（化學式）

化合物226

（化學式）

化合物232

化合物233

化合物234

圖式

化合物238

化合物239

化合物240

（式）

化合物241

化合物243

化合物274

化合物247

化合物248

化合物249

化合物254

（式中、

化合物257

化合物260

（式中，

化合物264

化合物265

（圖）

化合物266

化合物267

圖1-1（續）

化合物270

（式1）

圖 1-2

化合物292

化合物293

（化学式）