



(21)申請案號：105125677

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 11 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D413/08 (2006.01)

C07D491/048(2006.01)

C07D491/107(2006.01)

A61K31/397 (2006.01)

A61K31/4025(2006.01)

A61K31/4523(2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2015/08/11 美國

62/203,742

(71)申請人：柴夫郡股份有限公司(美國) ZAFGEN, INC. (US)

美國

(72)發明人：札樂爾 羅伯特 ZAHLER, ROBERT (US)；費斯 詹姆士 E VATH, JAMES E. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：42 項 圖式數：0 共 204 頁

(54)名稱

煙麴黴醇 (FUMAGILLOL) 雜環化合物及其製造及使用方法

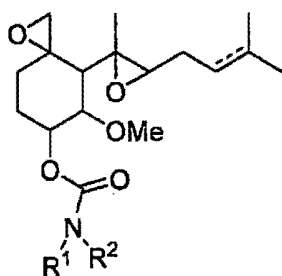
FUMAGILLOL HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND METHODS OF MAKING AND USING SAME

(57)摘要

本文部分揭示煙麴黴醇化合物及用於治療醫學病症(諸如肥胖)之方法。提供醫藥組合物及製備煙麴黴醇化合物之方法。預期該等化合物具有針對甲硫胺醯基胺基肽酶 2 之活性。

Disclosed herein, in part, are fumagillol compounds and methods of use in treating medical disorders, such as obesity. Pharmaceutical compositions and methods of making fumagillol compounds are provided. The compounds are contemplated to have activity against methionyl aminopeptidase 2.

特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

煙麩黴醇(FUMAGILLOL)雜環化合物及其製造及使用方法

FUMAGILLOL HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND METHODS
OF MAKING AND USING SAME

【相關申請案之交叉引用】

本申請案主張2015年8月11日申請之美國臨時專利申請案第62/203,742號之優先權，該案特此以全文引用之方式併入。

【先前技術】

據報導全世界超過11億之人超重。估計僅在美國肥胖就影響超過9000萬的人。在美國超過20歲的人群之百分之二十五視為臨床上肥胖的。雖然超重或肥胖呈現問題(例如行動性受限、在諸如電影院或飛機座位之緊密空間中不適、社會困難等)，但此等病狀，特定言之臨床肥胖影響健康之其他態樣，亦即，與超重或肥胖相關、因其加劇或因其沈澱之疾病及其他不利健康病狀。在美國肥胖相關病狀之估計死亡率為每年超過300,000(O'Brien等人 Amer J Surgery (2002) 184:4S-8S；及Hill等人(1998) Science, 280:1371)。

不存在針對超重或肥胖之治癒性治療。用於治療超重或肥胖個體之傳統藥物療法，諸如血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制劑、去甲腎上腺素再吸收抑制劑、選擇性血清素再吸收抑制劑、腸道脂肪酶抑制劑；或手術，諸如胃分割術或胃囊袋術，已經展示提供最小短期之益處或顯著的復發率，且已展示對患者之有害副作用。

MetAP2編碼藉由以酶方式自某些新轉譯之蛋白質(諸如甘油醛-3-磷酸酯去氫酶)移除胺基末端甲硫胺酸殘基來至少部分地起作用之蛋

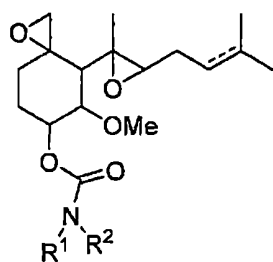
白質(Warder等人(2008) J. Proteome Res. 7:4807)。MetAP2基因之增加表現歷史上地與各種形式之癌症相關。抑制MetAP2之酶活性之分子已經鑑別,且已經探索其於治療各種腫瘤類型(Wang等人(2003)Cancer Res. 63:7861)及感染性疾病(諸如微孢子蟲病、利什曼體病及瘧疾)(Zhang等人(2002)J. Biomed. Sci. 9:34)中之效用。值得注意地,肥胖及肥胖-糖尿病動物中之MetAP2活性之抑制部分地藉由增加脂肪之氧化且部分地藉由降低食物之攝取而使得體重降低(Rupnick等人(2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:10730)。

此類MetAP2抑制劑可同樣對具有過量脂肪且患有與脂肪相關之病狀(包括2型糖尿病、肝脂肪變性及心血管疾病)之患者有用(例如經由改善胰島素抗性、減少肝脂質含量及降低心臟工作負荷)。因此,需要能夠調節MetAP2之化合物,以解決對肥胖及相關疾病以及宜對MetAP2調節劑治療起反應之其他病痛的治療。

【發明內容】

本發明提供例如可為MetAP2之調節劑之化合物及其作為藥劑之用途;用於其製備之方法;及含有其作為單獨或與其他藥劑組合之活性成分之醫藥組合物;以及提供其作為藥劑及/或於製造用於抑制恆溫動物(諸如人類)中之MetAP2活性的藥劑中之用途。特定言之,本發明係關於適用於治療肥胖、2型糖尿病及其他肥胖相關病狀之化合物。亦提供包含至少一種所揭示化合物及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。

舉例而言,本發明部分地係針對由下式表示之化合物:



(I)；其中 $\diagup$ 為單鍵或雙鍵；

R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成4至6員雜環A，其可具有選自由O、S(O)_w (其中w為0、1或2)及NR^a組成之群之額外雜原子；其中雜環A在可用碳上經由L-B表示之取代基取代；且其中雜環A另外且視情況經一個或兩個各自獨立地選自由鹵素、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基組成之群之取代基取代；其中C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基可視情況經一或多個氟原子或選自由氰基、羥基及N(R^aR^b)組成之群之取代基取代；其中L、B、R^a及R^b在本文中描述，及其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、酯及前藥。

本文亦提供一種醫藥學上可接受之組合物，其包含經揭示化合物(例如，式I化合物)及醫藥學上可接受之賦形劑。

本文中涵蓋治療及/或控制肥胖之方法，其包含向有需要患者投與有效量之經揭示化合物(例如，式I化合物)。在一實施例中，提供一種誘導有需要患者之體重減輕之方法，其包含向該患者投與有效量之經揭示化合物(例如，式I化合物)。在另一實施例中，提供一種實質上預防有需要患者之體重增加之方法，其包含向該患者投與有效量之經揭示化合物(例如，式I化合物)。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

現將更明確地描述本發明之特徵及其他細節。進一步描述本發明之前，在此處收集本說明書、實例及所附申請專利範圍中所採用之

某些術語。此等定義應根據本發明之其餘部分來閱讀且如熟習此項技術者所理解。除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語具有如一般技術者通常理解之相同的含義。

定義

「治療」包括引起病狀、疾病病症及其類似者之改良之任何作用，例如減輕、降低、調節或排除。

如本文中所使用之術語「烯基」係指具有至少一個碳-碳雙鍵之不飽和直鏈或分支鏈烴。例示性烯基包括(但不限於)2-6或3-4個碳原子之直鏈或分支鏈基團，在本文中分別稱作C₂₋₆烯基及C₃₋₄烯基。例示性烯基包括(但不限於)乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基等。

如本文中所使用之術語「烷氧基」係指連接至氧之直鏈或分支鏈烷基(烷基-O-)。例示性烷氧基包括(但不限於)1-6或2-6個碳原子之烷氧基，在本文中分別稱作C₁₋₆烷氧基及C₂₋₆烷氧基。例示性烷氧基包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、異丙氧基等。

如本文中所使用之術語「烷氧基烷基」係指連接至氧、連接至第二直鏈或分支鏈烷基之直鏈或分支鏈烷基(烷基-O-烷基-)。例示性烷氧基烷基包括(但不限於)烷基中之每一者獨立地含有1-6個碳原子之烷氧基烷基，在本文中稱作C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基。例示性烷氧基烷基包括(但不限於)甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基丙基、乙氧基甲基、2-異丙氧基乙基等。

如本文中所使用之術語「烷氧基羰基」係指連接至氧、連接至羰基之直鏈或分支鏈烷基(烷基-O-C(O)-)。例示性烷氧基羰基包括(但不限於)1-6個碳原子之烷氧基羰基，在本文中稱作C₁₋₆烷氧基羰基。例示性烷氧基羰基包括(但不限於)甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧羰基等。

本文中所使用之術語「烯基氧基」係指連接至氧之直鏈或分支

鏈烯基(烯基-O-)。例示性烯基氧基包括(但不限於)具有3-6個碳原子之烯基之基團，在本文中稱作C₃₋₆烯基氧基。例示性「烯基氧基」包括(但不限於)烯丙氧基、丁烯氧基等。

本文中所使用之術語「炔基氧基」係指連接至氧之直鏈或分支鏈炔基(炔基-O)。例示性炔基氧基包括(但不限於)具有3-6個碳原子之炔基，在本文中稱作C₃₋₆炔基氧基。例示性炔基氧基包括(但不限於)丙炔基氧基、丁炔基氧基等。

如本文中所使用之術語「烷基」係指飽和直鏈或分支鏈烴。例示性烷基包括(但不限於)1-6、1-4或1-3個碳原子之直鏈或分支鏈烴，在本文中分別稱作C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷基及C₁₋₃烷基。例示性烷基包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-2-丁基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基等。

如本文中所使用之術語「烷基羰基」係指連接至羰基之直鏈或分支鏈烷基(烷基-C(O)-)。例示性烷基羰基包括(但不限於)1-6原子之烷基羰基，在本文中稱作C₁₋₆烷基羰基。例示性烷基羰基包括(但不限於)乙醯基、丙醯基、異丙醯基、丁醯基等。

如本文中所使用之術語「炔基」係指具有至少一個碳-碳參鍵之不飽和直鏈或分支鏈烴。例示性炔基包括(但不限於)2-6或3-6個碳原子之直鏈或分支鏈基團，在本文中分別稱作C₂₋₆炔基及C₃₋₆炔基。例示性炔基包括(但不限於)乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、甲基丙炔基等。

如本文中所使用之術語「羰基」係指基團-C(O)-。

如本文中所使用之術語「氰基」係指基團-CN。

如本文中所使用之術語「環烷氧基」係指連接至氧之環烷基(環烷基-O-)。例示性環烷氧基包括(但不限於)3-6個碳原子之環烷氧基，在本文中稱作C₃₋₆環烷氧基。例示性環烷氧基包括(但不限於)環丙氧基、環丁氧基、環己氧基等。

如本文中所使用之術語「環烷基」或「碳環基」係指例如3-6或4-6個碳之飽和或部分不飽和烴基，在本文中分別稱作C₃₋₆環烷基或C₄₋₆環烷基。例示性環烷基包括(但不限於)環己基、環戊基、環戊烯基、環丁基或環丙基。

如本文中所使用之術語「鹵基」或「鹵素」係指F、Cl、Br或I。

如本文中所使用之術語「雜芳基」或「雜芳族基」係指含有一或多個雜原子(例如1至3個雜原子，諸如氮、氧及硫)之單環芳族5-6員環系統。可能時，該雜芳基環可經由碳或氮連接至相鄰基團。雜芳基環之實例包括(但不限於)呋喃、噻吩、吡咯、噻唑、噁唑、異噻唑、異噁唑、咪唑、吡唑、三唑、吡啶或嘧啶等。

術語「雜環基(heterocyclyl/heterocyclic group)」為此項技術中公認的且係指例如飽和或部分不飽和4-10員單環或雙環結構，或例如4-9或4至6員飽和環結構，包括橋接、稠合或螺環之環，且其環結構包括1至3個雜原子，諸如氮、氧及硫。可能時，雜環基環可經由碳或氮連接至相鄰基團。雜環基之實例包括(但不限於)吡咯啉、哌啉、嗎啉、硫代嗎啉、哌嗪、氧雜環丁烷、氮雜環丁烷、四氫呋喃或二氫呋喃等。

如本文中所使用之術語「雜環基氧基」係指連接至氧之雜環基(雜環基-O-)。

如本文中所使用之術語「雜芳氧基」係指連接至氧之雜芳基(雜芳基-O-)。

如本文中所使用之術語「羥基(hydroxy)」及「羥基(hydroxyl)」

係指基團-OH。

如本文中所使用之術語「側氧基」係指基團=O。

「醫藥學上或藥理學上可接受」包括當按需要向動物或人類投與時不產生不利、過敏或其他不良反應之分子實體及組合物。對於人類投藥而言，製劑應符合FDA生物製劑標準辦公室(FDA Office of Biologics standards)所要求之無菌、發熱性及通用安全及純度標準。

如本文中所使用之術語「醫藥學上可接受之載劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」係指與醫藥投與相容之任何及所有溶劑、分散介質、包衣、等張劑及吸收延緩劑及其類似物。此類介質及藥劑用於醫藥學上活性之物質中之用途為此項技術中所熟知。組合物亦可含有提供補充、額外或增強治療功能之其他活性化合物。

如本文中所使用之術語「醫藥組合物」係指包含至少一種與一或多種醫藥學上可接受之載劑一起調配之如本文中所揭示之化合物的組合物。

「個體(Individual)」、「患者」或「個體(subject)」可互換使用且包括任何動物，包括哺乳動物，較佳小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳人類。本發明化合物可投與至哺乳動物，諸如人類，但亦可投與至其他哺乳動物，諸如需要獸醫治療之動物，例如家畜(例如，狗、貓及其類似動物)、農畜(例如，牛、綿羊、豬、馬及其類似動物)及實驗動物(例如，大鼠、小鼠、天竺鼠及其類似動物)。以本發明方法治療之哺乳動物宜為為治療肥胖或體重減輕所需之哺乳動物。「調節」包括拮抗作用(例如，抑制)、促效作用、部分拮抗作用及/或部分促效作用。

在本說明書中，術語「治療有效量」意謂研究人員、獸醫、醫學醫生或其他臨床師正尋求之將引起組織、系統或動物(例如，哺乳動物或人類)發生生物學或醫學反應的主題化合物的量。本發明化合

物以治療有效量投與以治療疾病。或者，化合物之治療有效量為需要實現所需治療及/或預防性作用之數量，諸如導致體重減輕之量。

如本文中所使用之術語「醫藥學上可接受之鹽」係指可存在於用於組合物之化合物中之酸性或鹼性基團的鹽。在自然界中為鹼性之包括於本發明組合物中之化合物能夠與各種無機及有機酸形成廣泛多種鹽。可用以製備此類鹼性化合物之醫藥學上可接受之酸加成鹽的酸為形成無毒酸加成鹽之彼等酸，該等無毒性酸加成鹽亦即含有藥理學上可接受之陰離子之鹽，包括(但不限於)蘋果酸鹽、草酸鹽、氯化物鹽、溴化物鹽、碘鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、丹寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、葡糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽(亦即1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。在自然界中為酸性之包括於本發明組合物中之化合物能夠與各種藥理學上可接受之陽離子形成鹼鹽。此類鹽之實例包括鹼金屬或鹼土金屬鹽，尤其鈣鹽、鎂鹽、鈉鹽、鋰鹽、鋅鹽、鉀鹽及鐵鹽。包括鹼性或酸性部分之包括於本發明組合物中之化合物亦可與各種胺基酸形成醫藥學上可接受之鹽。本發明化合物可含有酸性及鹼性基團兩者；例如一個胺基及一個羧酸基團。在此情況下，化合物可以酸加成鹽、兩性離子或鹼鹽之形式存在。

本發明化合物可含有一或多個對掌性中心，且因此以立體異構體形式存在。當在本文中使用時，術語「立體異構體」由所有對映異構體或非對映異構體組成。視立體生成碳原子周圍之取代基之組態而定，此等化合物可由符號「(+）」、「(-）」、「R」或「S」指定，但熟習此項技術者將認識到結構可隱含地表示對掌性中心。本發明涵蓋此等

化合物及其混合物之各種立體異構體。在命名法中，對映異構體或非對映異構體之混合物可經指定「 $(\pm)$ 」，但熟習此項技術者將認識到結構可隱含地表示對掌性中心。

本發明化合物可含有一或多個雙鍵，且因此以由碳-碳雙鍵周圍之取代基之排列產生的幾何異構體形式存在。符號 $\equiv$ 表示可為如本文中所描述之單鍵、雙鍵或參鍵之鍵。碳-碳雙鍵周圍之取代基指定為處於「*Z*」或「*E*」組態中，其中術語「*Z*」及「*E*」根據IUPAC標準使用。除非另外規定，否則描繪雙鍵之結構涵蓋「*E*」及「*Z*」異構體兩者。碳-碳雙鍵周圍之取代基可替代地稱作「順式」或「反式」，其中「順式」表示雙鍵相同側上之取代基，且「反式」表示雙鍵相對側上之取代基。

本發明化合物可含有碳環或雜環，且因此以由環周圍之取代基之排列產生的幾何異構體形式存在。碳環或雜環周圍之取代基之排列指定為處於「*Z*」或「*E*」組態中，其中術語「*Z*」及「*E*」根據IUPAC標準使用。除非另外規定，否則描繪碳環或雜環之結構涵蓋「*Z*」及「*E*」異構體兩者。碳環或雜環周圍之取代基亦可稱作「順式」或「反式」，其中術語「順式」表示環平面之相同側上之取代基，且術語「反式」表示環平面之相對側上之取代基。取代基設置在環平面之相同及相對側上的化合物之混合物指定為「順式/反式」。

本發明化合物之個別對映異構體及非對映異構體可由含有不對稱或立體對稱中心之可商購起始物質以合成方式製備，或藉由製備外消旋混合物、隨後藉由一般技術者熟知之解析方法來製備。此等解析方法藉由以下例示：(1)將對映異構體之混合物連接至對掌性助劑，藉由再結晶或層析分離非對映異構體之所得混合物，及自助劑釋放光學純產物，(2)採用光學活性解析劑進行鹽形成，(3)在對掌性液體層析柱上直接分離光學對映異構體之混合物，或(4)使用立體選擇性化

學或酶試劑進行動力學解析。外消旋混合物亦可藉由熟知方法解析為其組分對映異構體，該等熟知方法諸如對掌性相液相層析或在對掌性溶劑中結晶化合物。立體選擇性合成，在生成新立構中心期間或在轉化預先存在之一者期間單反應物形成立體異構體之不等混合物的化學或酶反應為此項技術中所熟知。立體選擇性合成涵蓋對映及非對映立體選擇性轉化兩者，且可涉及對掌性助劑之使用。舉例而言，參見Carreira及Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009。

本文中所揭示之化合物可與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)以溶劑化以及非溶劑化形式存在，且本發明意欲包涵溶劑化及非溶劑化形式。在一個實施例中，化合物為非晶形的。在一個實施例中，化合物為單多晶型物。在另一實施例中，化合物為多晶型物之混合物。在另一實施例中，化合物呈結晶形式。

本發明亦包涵同位素標記之本發明化合物，其與本文中所敘述之彼等化合物相同，例外為一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中通常所見之原子質量或質量數的原子替換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，諸如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。舉例而言，本發明化合物可具有經氘置換之一或多個H原子。

某些同位素標記之經揭示化合物(例如，經 ^3H 且 ^{14}C 標記之彼等化合物)適用於化合物及/或基質組織分佈分析。氚化(亦即 ^3H)及碳-14(亦即 ^{14}C)同位素因其容易製備及可偵測性而尤其較佳。此外，經諸如氘(亦即 ^2H)之較重同位素之取代可得到由更大程度之代謝穩定性產生之某些治療優勢(例如，增加之活體內半衰期或降低之給藥要求)，且因此可在某些情況下較佳。同位素標記之本發明化合物可一般藉由類似

於本文中實例中所揭示之彼等程序之以下程序，藉由用同位素標記之試劑取代非同位素標記之試劑來製備。

術語「前藥」係指在活體內轉化以得到經揭示化合物或化合物之醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物的化合物。轉化可藉由各種機制(諸如藉由酯酶、醯胺酶、磷酸酯酶、氧化及或還原代謝)在各種位置(諸如在腸腔中或通過腸、血液或肝臟時)發生。前藥為此項技術中所熟知(例如參見Rautio, Kumpulainen等人, *Nature Reviews Drug Discovery* 2008, 7, 255)。舉例而言，若本發明化合物或化合物之醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物含有羧酸官能基，則前藥可包含藉由用諸如以下之基團置換酸基之氫原子所形成之酯：(C₁₋₈)烷基、(C₂₋₁₂)烷基羧基甲基、具有4至9個碳原子之1-(烷基羧基)乙基、具有5至10個碳原子之1-甲基-1-(烷基羧基)-乙基、具有3至6個碳原子之烷氧基羧基甲基、具有4至7個碳原子之1-(烷氧基羧基)乙基、具有5至8個碳原子之1-甲基-1-(烷氧基羧基)乙基、具有3至9個碳原子之N-(烷氧基羧基)胺基甲基、具有4至10個碳原子之1-(N-(烷氧基羧基)胺基)乙基、3-酞基、4-巴豆酸內酯基、 γ -丁內酯-4-基、二-N,N-(C₁₋₂)烷基胺基(C₂₋₃)烷基(諸如 β -二甲基胺基乙基)、胺甲醯基-(C₁₋₂)烷基、N,N-二(C₁₋₂)烷基胺甲醯基-(C₁₋₂)烷基及哌啶基-(C₂₋₃)烷基、吡咯啶基-(C₂₋₃)烷基或N-嗎啶基(C₂₋₃)烷基。

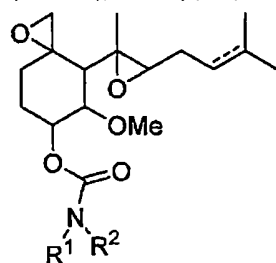
類似地，若經揭示化合物含有乙醇官能基，則前藥可藉由用諸如以下之基團替換乙醇基團之氫原子來形成：(C₁₋₆)烷基羧基甲基、1-((C₁₋₆)烷基羧基)乙基、1-甲基-1-((C₁₋₆)烷基羧基)乙基(C₁₋₆)烷氧基羧基甲基、N-(C₁₋₆)烷氧基羧基胺基甲基、丁二醯基、(C₁₋₆)烷基羧基、 α -胺基(C₁₋₄)烷基羧基、芳基烷基羧基及 α -胺基烷基羧基或 α -胺基烷基羧基- α -胺基烷基羧基，其中各 α -胺基烷基羧基獨立地選自天然存在之L-胺基酸、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁₋₆)烷基)₂或糖基(由移除碳水化

合物之半縮醛形式之羥基而產生的基團)。

若本發明化合物併入胺官能基，則前藥可例如藉由生成醯胺或胺基甲酸酯、N-烷基羰氧基烷基衍生物、(側氧基間二氧雜環戊烯基)甲基衍生物、N-曼尼希鹼(N-Mannich base)、亞胺或烯胺來形成。另外，二級胺可經代謝裂解以產生生物活性一級胺，或三級胺可經代謝裂解以產生生物活性一級或二級胺。舉例而言，參見Simplício等人, *Molecules* 2008, 13, 519及其中文獻。

I. 煙麴黴醇化合物

在一個態樣中，本發明提供式I化合物：



(I) ;

其中：

≡ 為單鍵或雙鍵；

R¹及R²與其所連接之氮一起形成4至6員飽和雜環A，其可具有選自由O、S(O)_w (其中w為0、1或2)及NR^a組成之群的額外雜原子；

雜環A在可用碳上經由L-B表示之取代基取代；且其中雜環A另外且視情況經一個或兩個各自獨立地選自由鹵素、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基組成之群之取代基取代；其中C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基可視情況經一或多個氟原子或選自由氰基、羥基及N(R^aR^b)組成之群之取代基取代；

L選自由C₁₋₆伸烷基及C₁₋₆伸烯基組成之群；其中C₁₋₆伸烷基及C₁₋₆伸烯基可視情況經一個或兩個各自獨立地選自由鹵素及羥基組成之群之取代基取代；且其中L之一個或兩個亞甲基單元可視情況且獨立地

經選自由以下組成之群之部分置換：一鍵、-O-、-C(O)-、-O-C(O)-、-C(O)-O-、-NR^a-、-C(O)-NR^a-、-NR^a-C(O)-、-O-C(O)-NR^a-、-NR^a-C(O)-O-、-S(O)_w- (其中w為0、1或2)、-S(O)_w-NR^a-及-NR^a-S(O)_w-；

B選自由以下組成之群：氫、RⁱR^jN-、雜環基、雜環基氧基、雜芳基及雜環基-(NR^a)-；其中該雜芳基可視情況經一或多個選自R^f之取代基取代；且其中該雜環基經由環碳鍵結至L，且可視情況經一或多個選自R^g之取代基取代；且其中若該雜環基含有-NH部分，則氮可視情況經R^h取代；

Rⁱ及R^j在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₆環烷基、雜環基及雜環基羰基；其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₆環烷基可視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：氟、羥基、氰基、R^aR^bN-、R^aR^bN-羰基-及C₁₋₃烷氧基；且其中雜環基及雜環基羰基可視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₆烷氧基、鹵基-C₁₋₆烷基、羥基-C₁₋₆烷基、R^aR^bN-C₁₋₆烷基及C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基；且其中若該雜環基或雜環基羰基含有-NH部分，則氮可視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：C₁₋₆烷基、C₃₋₆烯基、C₃₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₆烷基-S(O)₂-及C₁₋₆烷基羰基；

或Rⁱ及R^j與其所連接之氮一起形成4-9員單環、橋接雙環、稠合雙環或螺環雜環，其可具有選自由N、O及S(O)_w (其中w為0、1或2)組成之群之額外雜原子；其中該4-9員單環、橋接雙環、稠合雙環或螺環雜環可視情況在碳上經一個、兩個或多於兩個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、羥基、側氧基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、R^aR^bN-、R^aR^bN-SO₂-及R^aR^bN-羰基-；其中該C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基可視情況經由氟、羥基及氰基組成之群取代；且其中若該4-9員單環、橋接雙環、稠合雙環或螺環雜環含有-NH部分，則氮可視情況經

選自由以下組成之群之取代基取代：氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷基-S(O)₂-、 C_{1-6} 烷基羰基-、 C_{1-6} 烷氧基羰基-、 R^iR^jN -羰基-及 $R^iR^jN-SO_2$ -；其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷基-S(O)₂-、 C_{1-6} 烷基羰基-及 C_{1-6} 烷氧基羰基-可視情況經一或多個選自由氟、羥基及氰基組成之群之取代基取代；

R^a 及 R^b 在每次出現時獨立地選自由氫及 C_{1-3} 烷基組成之群；其中 C_{1-3} 烷基可視情況經一或多個選自鹵素、氰基、側氧基及羥基之取代基取代；

R^f 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群： R^p 、氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基-S(O)_w-（其中w為0、1或2）、 C_{1-6} 烷基羰基-N(R^a)-及 C_{1-6} 烷氧基羰基-N(R^a)-；其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基-S(O)_w-、 C_{1-6} 烷基羰基-N(R^a)-、 C_{1-6} 烷氧基羰基-N(R^a)-可視情況經一或多個選自 R^p 之取代基取代；

R^g 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群： R^p 、氫、側氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基-S(O)_w-（其中w為0、1或2）、 C_{1-6} 烷基羰基-N(R^a)-及 C_{1-6} 烷氧基羰基-N(R^a)-；其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基-S(O)_w-、 C_{1-6} 烷基羰基-N(R^a)-及 C_{1-6} 烷氧基羰基-N(R^a)-可視情況經一或多個選自 R^p 之取代基取代；

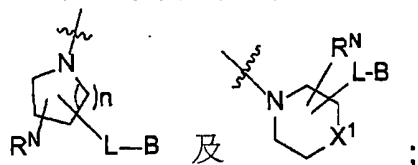
R^h 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷基-S(O)₂-、 C_{1-6} 烷基羰基-、 C_{1-6} 烷氧基羰基-、 R^iR^jN -羰基-及 $R^iR^jN-SO_2$ -；其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷基-S(O)₂-、 C_{1-6} 烷基羰基-及 C_{1-6} 烷氧基羰基-可視情況經一或多個選自 R^p 之取代基取代；且

R^p 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、氰

基、 C_{1-6} 烷氧基、 R^iR^jN- 、 R^iR^jN- 羰基-、 $R^iR^jN-SO_2-$ 及 R^iR^jN- 羰基- $N(R^a)-$ ；

及其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、酯及前藥。

在某些實施例中，雜環A可選自由以下組成之群：



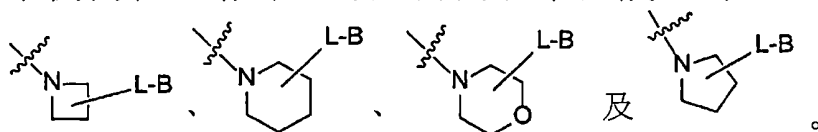
其中：

R^N 選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基；

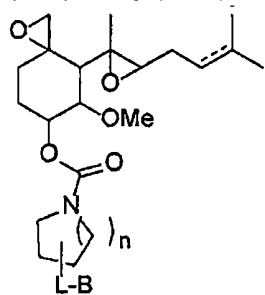
n 為0、1或2；且

X^1 為O、 $S(O)_w$ 、 CH_2 或 NR^a ，其中 w 為0、1或2。

舉例而言，雜環A可選自由以下組成之群：

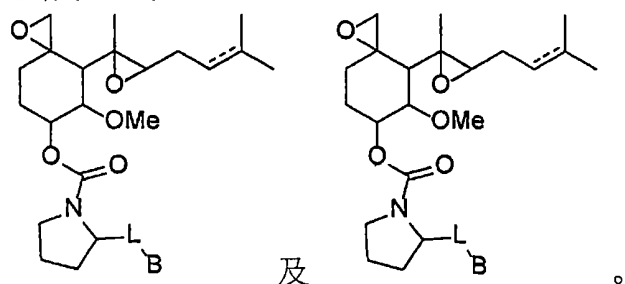


在某些實施例中，經揭示化合物可由以下表示：

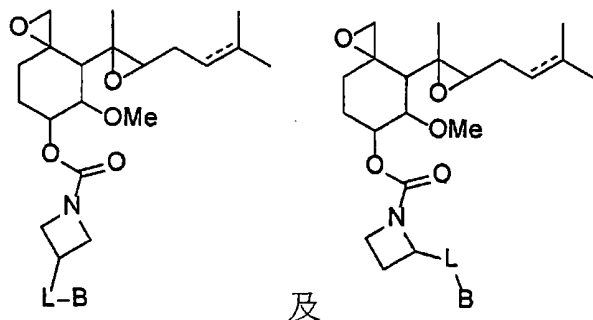


其中 n 為0、1或2。

在某些實施例中， n 可為1。舉例而言，經揭示化合物可選自由以下組成之群：

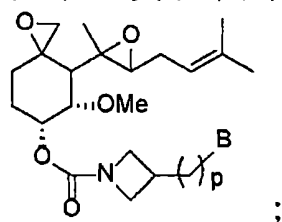


在某些實施例中， n 可為0。舉例而言，經揭示化合物可選自由以下組成之群：



在某些實施例中， L 可選自由以下組成之群： $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-(=\text{CH})-\text{CH}_2-$ 、 $-(=\text{CH})-$ 、 $\text{NH}-$ 、 $-\text{NMe}-$ 、 $-\text{O}-$ 及 $-\text{C}(\text{O})-$ 。舉例而言， L 可為 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

在某些實施例中，經揭示化合物可由以下表示：

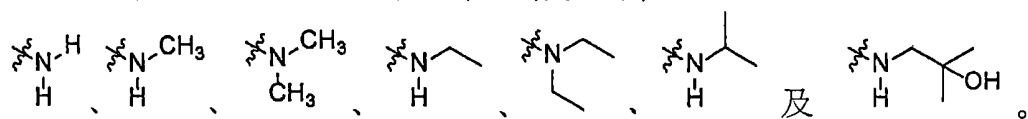


其中 p 為1、2或3。

舉例而言，在某些實施例中， p 可為2。

在某些實施例中， B 可為氫。在其他實施例中， B 可為 $\text{R}^i\text{R}^j\text{N}-$ ；其中 R^i 及 R^j 獨立地選自由氫及 C_{1-6} 烷基組成之群，且其中 C_{1-6} 烷基可視情況經一或多個獨立地選自由氟及羥基組成之群之取代基取代。

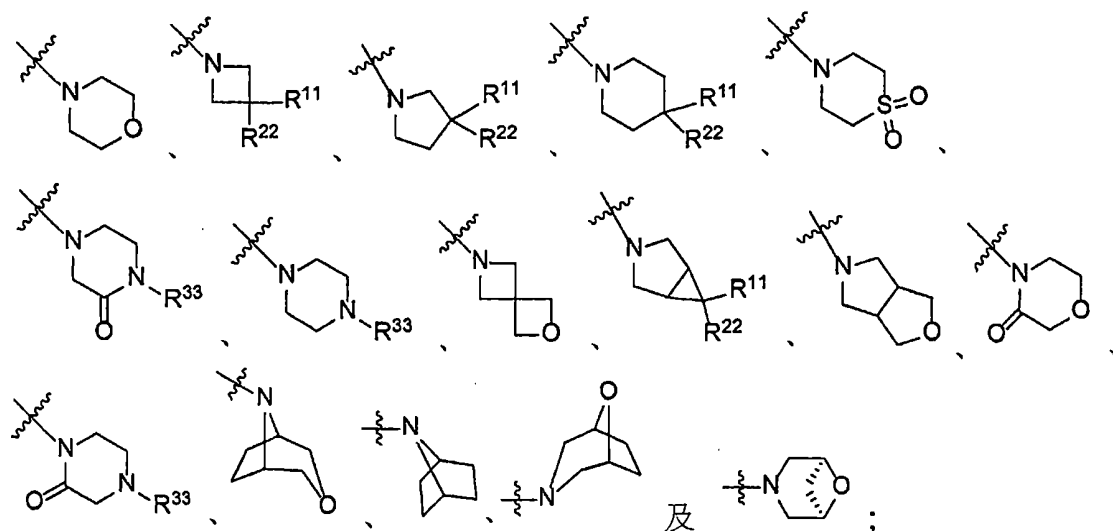
舉例而言， B 可選自由以下組成之群：



在某些實施例中， B 可為 $\text{R}^i\text{R}^j\text{N}-$ ；其中 R^i 及 R^j 與其所連接之氮一起形成4-9員單環、橋接雙環、稠合雙環或螺環雜環，其可具有選自

由N、O及S(O)_w (其中w為0、1或2)組成之群之額外雜原子；其中4-9員單環、橋接雙環、稠合雙環或螺環雜環可視情況在碳上經一個、兩個或多於兩個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、羥基、側氧基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基及R^aR^bN-羰基-；其中該C₁₋₆烷基可視情況經一個、兩個或多於兩個選自由氟及羥基組成之群之取代基取代；且其中若該4-9員單環、橋接雙環、稠合雙環或螺環雜環含有-NH部分，則氮可視情況經選自由C₁₋₆烷基及C₁₋₆烷基-S(O)₂-組成之群之取代基取代；其中C₁₋₆烷基及C₁₋₆烷基-S(O)₂-可視情況經一或多個氟取代。

舉例而言，B可選自由以下組成之群：

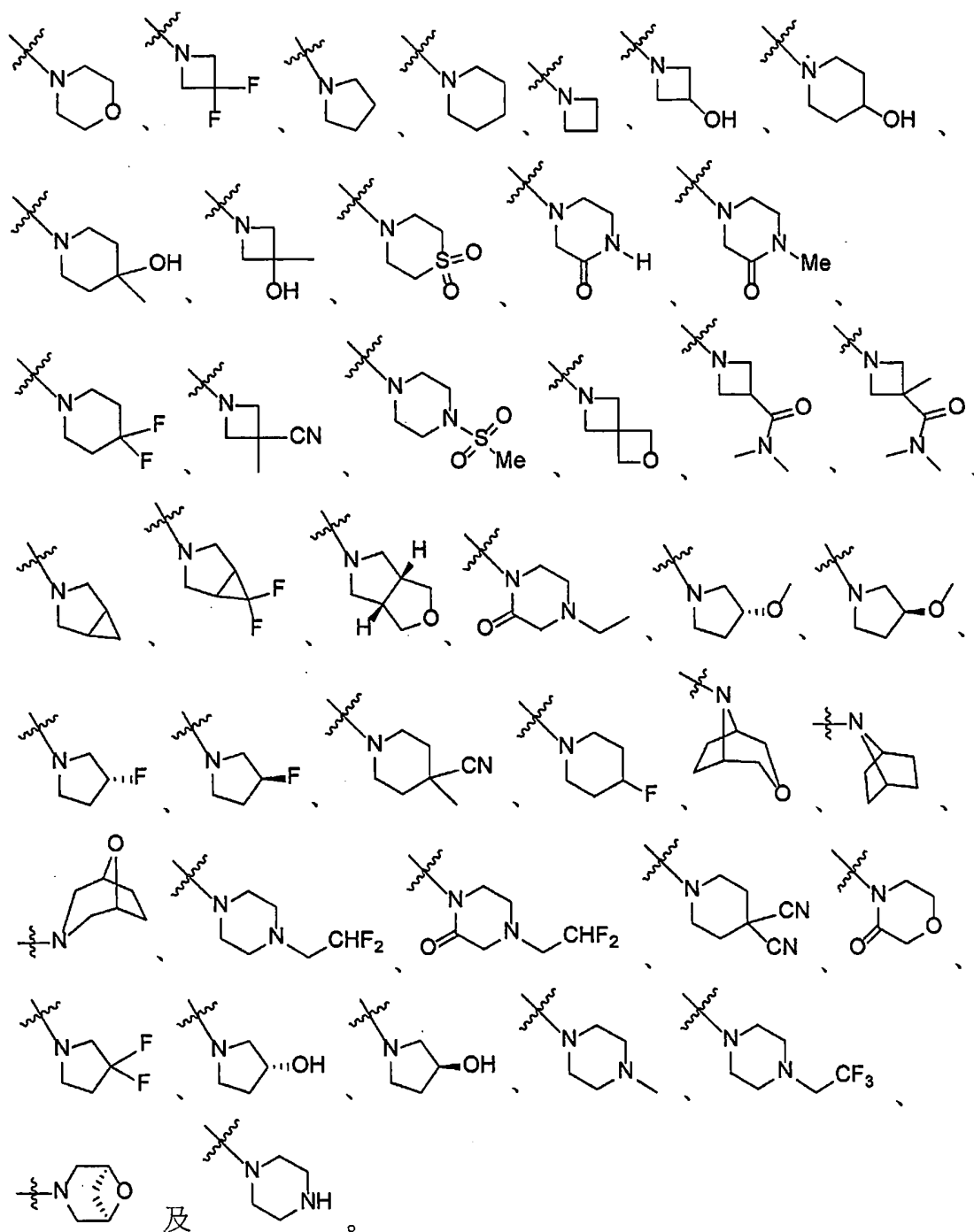


其中R¹¹及R²²獨立地選自由以下組成之群：氫、氟、羥基、氰基、-C(O)-NR^aR^b、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基；其中C₁₋₃烷基可視情況經一個、兩個或三個氟原子取代；

R³³選自由以下組成之群：氫、C₁₋₃烷基及-SO₂-C₁₋₃烷基；其中C₁₋₃烷基及-SO₂-C₁₋₃烷基可視情況經一個、兩個或三個氟原子取代；且

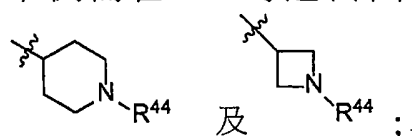
R^a及R^b獨立地選自由氫及C₁₋₃烷基組成之群。

在某些實施例中，舉例而言，B可選自由以下組成之群：



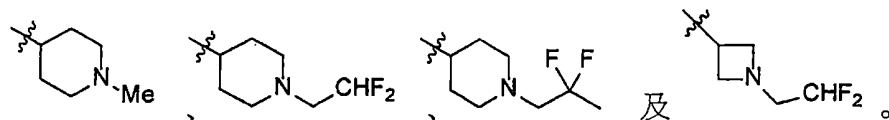
在某些實施例中，B可為雜環基，其中若該雜環基含有-NH部分，則氮可視情況經選自由C₁₋₆烷基及C₁₋₆烷基-S(O)₂-組成之群之取代基取代，且其中C₁₋₆烷基及C₁₋₆烷基-S(O)₂-可視情況經一或多個氟原子取代。

舉例而言，B可選自由以下組成之群：

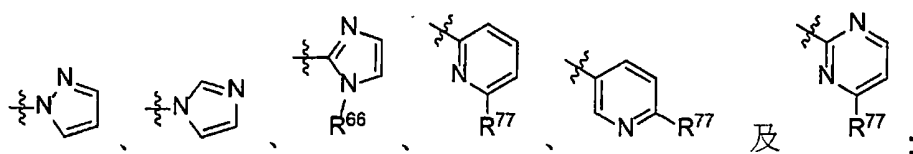


其中 R^{44} 選自由氫、 C_{1-3} 烷基及 $-SO_2-C_{1-3}$ 烷基組成之群；其中 C_{1-3} 烷基及 $-SO_2-C_{1-3}$ 烷基可視情況經一個、兩個或三個氟原子取代。

舉例而言，B可選自由以下組成之群：



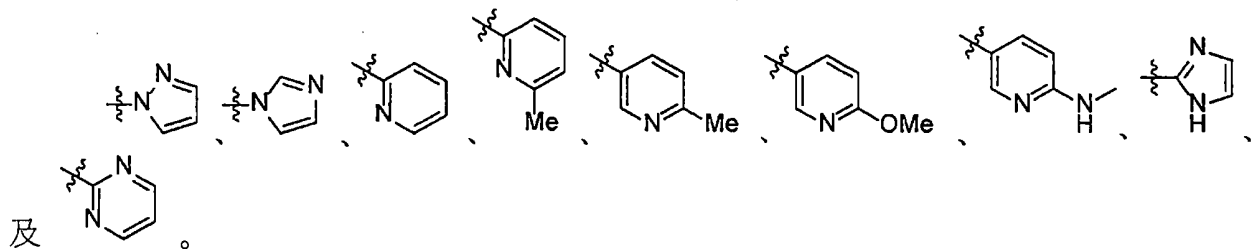
在某些實施例中，B可為雜芳基。舉例而言，B可選自由以下組成之群：



其中 R^{66} 選自由氫、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷基- $S(O)_2$ -組成之群；且其中 R^{77} 選自由氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基及 $-NR^aR^b$ 組成之群；其中 R^a 及 R^b 獨立地選自由氫及 C_{1-3} 烷基組成之群。

在某些實施例中， R^{66} 可為氫。在其他實施例中， R^{77} 選自以下之群：氫、甲基、甲氧基及 $\begin{matrix} \text{N-CH}_3 \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$ 。

舉例而言，B可選自由以下組成之群：



本文亦提供可選自由以下組成之群之化合物：3-(2-(N-嗎啉基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧

雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(哌啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸
 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧
 乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜
 環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁
 -2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(3-羥基氮雜
 環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-
 ((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-
 6-基酯；3-(2-(4-羥基哌啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸
 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環
 氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)
 乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-
 (3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(3-羥
 基-3-甲基氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲
 氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺
 [2.5]辛-6-基酯；3-(2-硫代嗎啉基乙基)氮雜環丁烷-2,2-二氧化物-1-甲
 酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環
 氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-
 基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基
 -3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-
 (3-側氧基哌嗪-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-
 4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]
 辛-6-基酯；3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸
 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧
 乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(3-氰基-3-甲基氮雜環丁-1-
 基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基
 -3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-

(4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(1H-咪唑-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(3-(二甲基胺甲醯基)氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(3-(二甲基胺甲醯基)-3-甲基氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-((3aR,6aS)-四氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(4-乙基-2-側氧基哌嗪-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-((S)-3-甲氧基吡咯啉-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)-1-

基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-((R)-3-甲氧基吡咯啉-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-((S)-3-氟吡咯啉-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-((4-氟基-4-甲基哌啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-((4-氟哌啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-((1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-((1S,4S)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(4-(2,2-二氟乙基)-2-側氧基哌嗪-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(4,4-二氟基哌啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸

(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(S)-3-((N-嗎啉基)甲基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(R)-3-((二乙基胺基)甲基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(3-側氧基(N-嗎啉基))乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(S)-2-((二乙基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(S)-2-(吡咯啉-1-基甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(R)-2-(吡咯啉-1-基甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(R)-2-((二乙基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；2-((二乙基胺基)甲基)嗎啉-4-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-((S)-3-羥基吡咯啉-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜

螺[2.5]辛-6-基酯；(S)-2-((二乙基胺基)甲基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(二乙基胺基)乙基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(R)-2-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(S)-2-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(S)-3-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(S)-3-(2-(N-嗎啉基)乙基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(R)-3-(2-(N-嗎啉基)乙基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(R)-3-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(S)-3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(R)-3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(3-(吡咯啉-1-基)丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲

基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(R)-2-((二乙基胺基)甲基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(3-(二乙基胺基)丙基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-胺基-2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-((2-(二乙基胺基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(3-((2-(N-嗎啉基)乙基)胺基)-3-側氧基丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(((2-(二乙基胺基)乙基)胺甲鹽基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(((甲基胺甲鹽基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(((二甲基胺甲鹽基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-

(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；嗎啉-4-甲酸 1-((((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)羰基)氮雜環丁-3-基酯；3-(胺甲醯基氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(((2-(二乙基胺基)乙基)胺甲醯基)氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((甲基胺甲醯基)氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((乙基胺甲醯基)氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((異丙基胺甲醯基)氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((二甲基胺甲醯基)氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；4-甲基哌嗪-1-甲酸 1-((((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)羰基)氮雜環丁-3-基酯；1-((((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)羰基)氮雜環丁-3-基硫代嗎啉-4-甲酸酯 1,1-二氧化物；4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-甲酸 1-((((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)羰基)氮雜環丁-3-基酯；4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-甲酸 1-((((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)

氧基)羰基)氮雜環丁-3-基酯；3-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺甲醯基)氧基)
 氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲
 基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(甲基
 胺基)-2-側氧基乙氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-
 ((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]
 辛-6-基酯；3-(3-甲基脲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基
 -4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺
 [2.5]辛-6-基酯；3-(3,3-二甲基脲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-
 5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-
 氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-丙醯胺基氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-
 5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-
 氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((甲氧基羰基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸
 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環
 氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(3-((2-(二乙基胺基)乙基)胺
 基)-3-側氧基丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-
 ((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]
 辛-6-基酯；3-(3-((2-(N-嗎啉基)乙基)胺基)-3-側氧基丙基)氮雜環丁烷
 -1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-
 1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(1-甲基哌啶-4-基)
 乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-
 (3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-
 (1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-
 甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧
 雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)氮雜
 環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁
 -2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；4-(2-(1-(2,2-二氟

乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((N-嗎啉基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(N-嗎啉基)亞乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)亞乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(吡啶-2-基胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(吡啶-2-基氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(吡啶-2-基甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(吡啶-2-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(二乙基胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(3-(二乙基胺基)丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環

氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；2-((二乙基胺基)甲基)氮雜環
 丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-
 烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；2-(2-(二乙基胺基)
 乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-
 (3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((6-
 甲基吡啶-3-基)亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-
 ((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]
 辛-6-基酯；3-(2-((1R,5S)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)乙基)氮雜
 環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁
 -2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((二甲基胺甲
 鹽基)氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲
 基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-
 ((乙基胺甲鹽基)氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-
 ((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]
 辛-6-基酯；3-(2-(1-(2,2-二氟丙基)哌啶-4-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸
 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環
 氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(甲基(吡啶-2-基)胺基)氮雜
 環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁
 -2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((6-甲基吡啶-
 2-基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲
 基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-
 ((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基
 -4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺
 [2.5]辛-6-基酯；3-((1H-咪唑-2-基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸
 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環
 氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((6-(甲基胺基)吡啶-3-基)甲

基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(乙基胺甲鹽基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(氮雜環丁烷-1-羰基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(二甲基胺甲鹽基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(嘧啶-2-基胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(乙基胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(S)-2-((乙基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(R)-2-((乙基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(3-(乙基胺基)丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；吡嗪-1-甲酸1-((((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)羰基)氮雜環丁-3-基酯；3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-4-((2R,3R)-3-異戊基-2-甲基環氧乙烷-2-基)-5-甲氧基-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(N-嗎啉基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-4-((2R,3R)-3-異戊基-2-甲基環氧乙烷-2-基)-5-甲氧基-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(1-(2,2-二氟乙基)吡

啖-4-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-4-((2R,3R)-3-異戊基-2-甲基環氧乙烷-2-基)-5-甲氧基-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；及其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體。

用於製備本文中所描述之化合物之程序在下文在實施例中提供，且可經熟習此項技術者已知之程序補充或取代。在下文所描述之反應中，可能需要對反應性官能基(諸如羥基、胺基、硫基或羧基)加以保護以避免其不合需要地參與反應。此類基團之併入及引入及移除其所需之方法為熟習此項技術者所已知(例如參見 *Greene, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis*. 第2版 (1999))。去除保護基步驟可為合成中之最終步驟，使得保護基之移除得到如本文中所揭示之式I化合物。用於實施例之起始物質可購得或藉由化學文獻中所描述之方法或藉由其修改使用熟習此項技術者已知之方法來製備。進行步驟之次序可視所引入基團及所使用試劑而變化，但對熟習此項技術者而言為顯而易見的。

式I化合物或本文中所描述之中間物中之任一者可進一步藉由使用熟習此項技術者已知之一或多種標準合成方法來衍生。此類方法可涉及取代、氧化或還原反應。此等方法亦可用以藉由修飾、引入或移除適當官能基來獲得或修飾式I化合物或任何前述中間物。特定取代方法包括烷基化、芳基化、雜芳基化、醯化、硫醯化、鹵化、磺醯化、硝化、甲醯化、水解及偶合程序。此等程序可用以將官能基引於母分子上(諸如芳環之硝化或磺醯化)或將兩個分子偶合在一起(例如將胺偶合至羧酸，得到醯胺；或在兩個雜環之間形成碳-碳鍵)。舉例而言，可藉由在溶劑(諸如四氫呋喃)中在膦(諸如三苯基膦)及脫水劑(諸如偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二異丙酯或偶氮二羧酸二甲酯)存在下使酚與乙醇偶合，來將乙醇或酚基團轉化成醚基團。或者，醚基團可藉由使用適合鹼(諸如氫化鈉)使乙醇去質子化、隨後添加烷化劑

(諸如烷基鹵化物或磺酸烷酯)來製備。

在另一實例中，可使用還原性烷基化程序將一級或二級胺烷基化。舉例而言，可用醛及硼氫化物(諸如於溶劑(諸如鹵化烴，例如二氯甲烷；或乙醇，例如乙醇)中之三乙鹽氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉)且需要時在酸(諸如乙酸)存在下處理胺。

在另一實例中，羥基(包括酚OH基團)可使用熟習此項技術者已知之條件轉化成離去基，諸如鹵素原子或磺醯基氧基(諸如烷基磺醯基氧基，例如三氟甲磺醯基氧基；或芳基磺醯基氧基，例如對甲苯磺醯基氧基)。舉例而言，可在鹵化烴(諸如二氯甲烷)中使脂族醇與亞硫酸二氯反應，得到相對應烷基氯化物。鹼(諸如三乙胺)亦可用於反應。

在另一實例中，視酯基之性質而定，酯基可藉由經酸或鹼催化之水解轉化成相對應羧酸。酸催化之水解可藉由用有機或無機酸(諸如於水性溶劑中之三氟乙酸，或無機酸，諸如於溶劑(諸如二噁烷)中之鹽酸)處理來達成。鹼催化之水解可藉由用鹼金屬氫氧化物(諸如於水性乙醇(例如甲醇)中之氫氧化鋰)處理來達成。

在另一實例中，化合物中之芳族鹵素取代基可藉由視情況在低溫(諸如 -78°C)下在溶劑(諸如四氫呋喃)中用鹼(諸如鋰鹼，例如正丁基或第三丁基鋰)處理來經歷鹵素-金屬更換，且接著可用親電子劑淬滅混合物以引入所需取代基。因此，舉例而言，甲醯基可藉由使用二甲基甲醯胺作為親電子劑來引入。芳族鹵素取代基亦可經歷鈀催化之反應，以引入諸如羧酸、酯、氰基或胺基取代基之基團。

在另一實例中，經適當離去基(諸如鹵素或磺醯基酯，例如三氟甲磺酸酯)取代之芳基或雜芳基環可在廣泛多種基質下經歷鈀催化之偶合反應以形成碳-碳鍵。舉例而言，赫克反應(Heck reaction)可用以藉由以下方式將此類環系統偶合至烯烴(其可或可不進一步經取代)：

在配位體(諸如膦，例如三苯基膦)存在下，在鹼(諸如碳酸鉀或三級胺，例如三乙胺)存在下，在適當溶劑(諸如四氫呋喃或DMF)中，在適當條件(諸如加熱至例如50-120°C)下，用有機鈀錯合物(諸如肆(三苯基膦)鈀(0)、乙酸鈀(II)或氯化鈀(II))處理。在另一實例中，蘭頭反應(Sonogashira reaction)可用以藉由以下方式將此類環系統偶合至炔烴(其可或可不進一步經取代)：在鹼(諸如碳酸鉀或三級胺，例如三乙胺)存在下，在適當溶劑(諸如四氫呋喃或二甲基甲醯胺)中，在適當條件(諸如加熱至例如50-120°C)下，用鈀錯合物(諸如肆(三苯基膦)鈀(0))及銅(I)之鹵化物鹽(諸如碘化銅(I))處理。在另一實例中，施蒂勒反應(Stille reaction)可用以藉由以下方式將此類環系統偶合至烯烴：在鈀錯合物(諸如肆(三苯基膦)鈀(0))存在下，在存在或不存在鹽(諸如鹵化銅(I))的情況下，在適當溶劑(諸如二噁烷或二甲基甲醯胺)中，在適當條件(諸如加熱至例如50-120°C)下，用有機錫化合物(諸如炔基錫或烯基錫試劑，例如烯基三丁基錫烷)處理。

特定氧化方法包括去氫及芳構化、去羧及將氧添加至某些官能基。舉例而言，醛基可藉由使用熟習此項技術者熟知之條件氧化相對應乙醇來製備。舉例而言，乙醇可在溶劑(諸如鹵化烴，例如二氯甲烷)中用氧化劑(諸如戴斯-馬丁(Dess-Martin)高碘烷)處理。可使用替代之氧化條件，諸如用乙二醯氯及活化量之二甲亞砷處理，且隨後藉由添加胺(諸如三乙胺)淬滅。此類反應可在適當溶劑(諸如鹵化烴，例如二氯甲烷)中且在適當條件(諸如冷卻低於室溫，例如冷卻至-78°C，隨後升溫至室溫)下進行。在另一實例中，硫原子可在惰性溶劑(諸如鹵化烴、例如二氯甲烷)中在大約環境溫度下使用氧化劑(諸如過氧酸，例如3-氯過氧苯甲酸)氧化成相對應亞砷或砷。

特定還原方法包括自特定官能基移除氧原子或不飽和化合物(包括芳環或雜芳環)之飽和(或部分飽和)。舉例而言，一級醇可使用金屬

氫化物(諸如於溶劑(諸如甲醇)中之氫化鋰鋁或硼氫化鈉)藉由還原由相對應酯或醛產生。或者， CH_2OH 基團可使用金屬氫化物(諸如於溶劑(諸如四氫呋喃)中之氫化鋰鋁)藉由還原由相對應羧酸產生。在另一實例中，硝基可在金屬催化劑(諸如固體載體(諸如碳)上之鈀)存在下，在溶劑(諸如醚，例如四氫呋喃；或乙醇，諸如甲醇)中藉由催化氫化，或在酸(諸如乙酸或鹽酸)存在下使用金屬(諸如鋅、錫或鐵)藉由化學還原，來還原成胺。在另一實例中，胺可在金屬催化劑(諸如固體載體(諸如碳)上之鈀)或雷尼鎳(Raney nickel)存在下，在溶劑(諸如四氫呋喃)中且在適合條件(諸如冷卻至低於室溫，例如冷卻至 -78°C ，或加熱至例如回流)下，藉由腓之還原(例如藉由催化氫化)來獲得。

式I化合物之鹽可藉由在適合溶劑或溶劑(諸如醚，例如乙醚；或乙醇，例如乙醇；或水性溶劑)之混合物中，使用習知程序使式I化合物與適當酸或鹼反應來製備。式I化合物之鹽可使用習知離子交換層析程序藉由處理更換為其他鹽。

在需要獲得式I化合物之特定對映異構體時，此可藉由採用針對解析對映異構體之任何適合之習知程序由對映異構體之相對應混合物產生。舉例而言，非對映異構體衍生物(諸如鹽)可藉由使式I化合物之對映異構體之混合物(諸如外消旋體)及適當對掌性化合物(諸如對掌性鹼)反應來製備。隨後可藉由諸如結晶之任何習知手段分離非對映異構體，且將所需對映異構體回收(諸如藉由在非對映異構體為鹽之情況下用酸處理)。或者，酯之外消旋混合物可使用各種生物催化劑藉由動力學水解來解析。(例如參見Patel Steroselective Biocatalysts, Marcel Decker; New York 2000)。

在另一解析方法中，式I化合物之外消旋體可使用對掌性高效液相層析分離。或者，特定對映異構體可藉由使用上文所描述之方法中之一者中的適當對掌性中間物獲得。在需要獲得本發明之特定幾何異

構體之情況下，層析、再結晶及其他習知分離程序亦可用於中間物或最終產物。

II.方法

本發明之另一態樣提供調節MetAP2之活性之方法。此類方法包含使該受體暴露至本文中所描述之化合物。在一些實施例中，藉由前述方法中之一或多者使用之化合物為本文中所描述之通用、亞屬或特定化合物中之一者，諸如式I化合物。本文中所描述之化合物調節或抑制MetAP2之能力可藉由此項技術中已知及/或本文中所描述之程序來評估。本發明之另一態樣提供治療與患者中之MetAP2之表現或活性相關的疾病之方法。

在某些實施例中，本發明提供一種治療及/或控制肥胖之方法，其包含向有需要患者投與有效量之經揭示化合物。

在某些實施例中，本發明提供一種誘導有需要患者之體重減輕之方法，其包含向該患者投與有效量之經揭示化合物。

在某些實施例中，本發明提供一種實質上預防有需要患者之體重增加之方法，其包含向該患者投與有效量之經揭示化合物。

在某些實施例中，患者為人類。

在某些實施例中，患者為貓或狗。

在某些實施例中，投藥之前，患者之身體質量指數大於或等於約30 kg/m²。

在某些實施例中，投與經揭示化合物可包含皮下投與。在某些實施例中，投與經揭示化合物可包含靜脈內投與。

提供之治療方法可包括每天一次、兩次或三次；約每隔一天(例如，每2天)；每週兩次(例如，每3天、每4天、每5天、每6天，或例如劑量之間以約2至約3天之間隔投與)；每週一次；每週三次；每隔一週；每月兩次；一月一次；每隔一個月；或甚至更不頻繁地投與經

揭示化合物。

在某些實施例中，本文中所揭示之方法進一步包含按足以建立胞內MetAP2之抑制的量投與該化合物，該抑制可有效增加患者中之硫氧還蛋白產生且在個體中誘導出抗肥胖過程之多器官刺激。

在某些實施例中，該方法包含以不足以減少患者中之血管生成的量投與該化合物。

其他所涵蓋治療方法包括藉由向個體投與本文中所揭示之化合物來治療或改善肥胖相關病狀或共病之方法。舉例而言，本文涵蓋用於治療有需要患者之2型糖尿病之方法。

例示性共病包括心臟病症、內分泌病症、呼吸病症、肝功能病症、骨骼病症、精神病症、代謝病症及生殖病症。

例示性心臟病症包括高血壓、血脂異常、缺血性心臟病、心肌症、心肌梗塞、中風、靜脈血栓栓塞疾病及肺高血壓。例示性內分泌病症包括2型糖尿病及成人潛在性自身免疫糖尿病。例示性呼吸病症包括肥胖-換氣不足症候群、哮喘及阻塞性睡眠呼吸暫停。例示性肝功能病症為非酒精性脂肪肝病。例示性骨骼病症包括背疼痛及負重關節之骨關節炎。例示性代謝病症包括普拉德-威利症候群(Prader-Willi Syndrome)及多囊性卵巢症候群。例示性生殖病症包括性功能障礙、勃起功能障礙、不孕症、產科併發症及胚胎異常。例示性精神病症包括體重相關抑鬱及焦慮。

特定言之，在某些實施例中，本發明提供一種治療上文醫學適應症中之一或多者之方法，其包含向有需要個體投與治療有效量之本文中所描述之化合物，諸如式I化合物。

肥胖或對「超重」之提及係指與瘦體質成比例之脂肪過量。過量之脂肪堆積與脂肪組織細胞之大小(肥大)以及數量(增生)的增加相關。肥胖依據絕對體重、體重:身高比、皮下脂肪之分佈及社會及美

感標準而經不同地量測。體脂肪之常見量度為身體質量指數(BMI)。BMI係指體重(以公斤表述)與身高(以公尺表述)平方之比。身體質量指數可使用以下式中之任一者精確計算：體重(kg)/身高² (m²)(SI)或 703 ×體重(lb)/身高² (in²) (US)。

根據美國疾病控制與預防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)，超重成人之BMI為25 kg/m²至29.9 kg/m²，且肥胖成人之BMI為30 kg/m²或大於30 kg/m²。40 kg/m²或大於40 kg/m²之BMI指示病態肥胖或極端肥胖。肥胖亦可涉及腰圍針對男性為約102 cm且針對女性為約88 cm之患者。對於兒童，超重及肥胖之定義考慮年齡及性別對體脂肪之影響。在不同於上文之通用準則之水準下，具有不同遺傳背景之患者可視為「肥胖」。

本發明化合物亦適用於降低肥胖之二次結果之風險，諸如降低左心室肥大之風險。亦涵蓋用於治療處於肥胖風險下之患者之方法，該等患者諸如為超重但不肥胖、例如BMI在約25與30 kg/m²之間的彼等患者。在某些實施例中，患者為人類。

BMI不解釋以下事實：過量脂肪可選擇性地出現在身體之不同部位中，且在身體之一些部位而非身體之其他部位中，脂肪組織之發育可對健康更危險。舉例而言，通常與「蘋果形」身體相關之「中心型肥胖」由尤其腹部區中之過量脂肪(包括腹脂肪及內臟脂肪)產生，且攜帶比「周圍型肥胖」更高之共病風險，該周圍型肥胖通常與由尤其髖部上之過量脂肪產生之「梨形」身體相關。可使用腰/髖周長比(WHR)之量測結果作為中心型肥胖之指標。指示中心型肥胖之最小WHR已經不同地設定，且中心型肥胖成人之WHR通常為約0.85或大於0.85(若為女性)及約0.9或大於0.9(若為男性)。

對過量脂肪組織與瘦體質之比做出解釋之判定個體是否超重或肥胖之方法涉及獲得個體之身體組成。身體組成可藉由量測身體上之

多個位置中之皮下脂肪的厚度來獲得，該多個位置諸如腹部區、肩胛下區、臂、臀部及大腿。隨後使用此等量測結果來估算總體脂肪，其中誤差界限為大致四個百分比點。另一方法為生物電阻抗分析(BIA)，其使用電流穿過身體之電阻來估算體脂肪。另一方法為使用大槽之水來量測身體浮力。增加之體脂肪將產生更大的浮力，同時更大之肌肉質量將產生下沉之傾向。

在另一態樣中，本發明提供用於治療超重或肥胖個體之方法，其涉及確定與個體之超重或肥胖相關之至少一種生物標記物之水準，及投與有效量之經揭示化合物以實現個體中之標靶水準。例示性生物標記物包括體重、身體質量指數(BMI)、腰/髖比WHR、血漿細胞脂肪激素及其兩個或多於兩個之組合。

在某些實施例中，藉由前述方法中之一或多者使用之化合物為本文中所描述之通用、亞屬或特定化合物中之一者，諸如式I化合物。

本發明化合物可以將提供理想醫藥功效之劑量投與至需要此類治療之患者(動物及人類)。應瞭解，任何特定施用中需要使用之劑量將隨患者不同而變化，不僅隨所選擇之特定化合物或組合物而變，而且隨投藥途徑、所治療病狀之性質、患者之年齡及病狀、同時服用之藥物或患者隨後所遵循之特殊飲食及熟習此項技術者將意識到之其他因素而變，適當的劑量最終由伴隨醫師酌情處理。針對治療上文提及之臨床病狀及疾病，本發明化合物可以含有習知無毒之醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑之劑量單位調配物形式經口、皮下、局部、非經腸、藉由吸入噴霧或經直腸投與。非經腸投與可包括皮下注射、靜脈內或肌內注射或輸注技術。

治療可按需要持續儘可能長或儘可能短時間段。適合之治療期可為例如至少約一週、至少約兩週、至少約一個月、至少約六個月、

至少約1年或無限長。當實現所需結果(例如體重減輕目標)時，可終止治療期。治療方案可包括矯正期，在其期間投與足以提供體重降低之劑量，且可隨後為維持期，在其期間投與例如足以預防體重增加之較低劑量。適合之維持劑量可能見於本文中所提供之劑量範圍之較下部分中，但基於本文中揭示內容，個別個體之矯正及維持劑量可由熟習此項技術者容易地確立，而無需進行過多之實驗。維持劑量可用以維持體重已藉由其他手段先前得到控制之個體中之體重，該等其他手段包括飲食及鍛煉、肥胖治療程序(諸如繞通手術或束帶手術)或採用其他藥劑之治療。

III.醫藥組合物及套組

本發明之另一態樣提供醫藥組合物，其包含與醫藥學上可接受之載劑一起調配之如本文中所揭示之化合物。特定言之，本發明提供包含與一或多種醫藥學上可接受之載劑一起調配之如本文中所揭示之化合物的醫藥組合物。此等調配物包括適用於經口、經直腸、局部、頰內、非經腸(例如，皮下、肌內、皮內或靜脈內)、經直腸、經陰道或氣溶膠投與之彼等調配物，但在任何所給出情況下，最適合之投與形式將視所治療病狀之程度及嚴重性而定，且視所使用之特定化合物之性質而定。舉例而言，經揭示組合物可以單位劑量形式調配，及/或可經調配用於經口或皮下投與。

本發明之例示性醫藥組合物可以醫藥製劑形式、例如以固體、半固體或液體形式使用，在與適用於外部、經腸或非經腸施用之有機或無機載劑或賦形劑之混雜物中，其含有一或多種經揭示化合物作為活性成分。活性成分可與例如常用無毒、醫藥學上可接受之載劑混配，該等載劑用於錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、溶液、乳液、懸浮液、以及適合於使用之任何其他形式。活性目標化合物以足以對疾病之過程或條件產生所需作用的量包括於醫藥組合物中。

對於製備諸如錠劑之固體組合物而言，主要活性成分可與醫藥載劑及其他醫藥稀釋劑(例如水)混合，以形成含有經揭示化合物或其無毒之醫藥學上可接受之鹽的均質混合物之固體預調配組合物，該醫藥載劑例如習知製錠成分，諸如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣或樹膠。當提及此等預調配組合物為均質時，意謂活性成分均勻分散在整個組合物中，使得組合物可易於再分為同等有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。

在用於經口投與之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒及其類似物)中，主題組合物與一或多種醫藥學上可接受之載劑混合，該等載劑諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或以下中之任一者：(1)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶液延遲劑，諸如石蠟；(6)吸收加速劑，諸如第四銨化合物；(7)濕潤劑，諸如乙醯乙醇及甘油單硬脂酸酯；(8)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；及(10)著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，組合物亦可包含緩衝劑。亦可使用諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑將類似類型之固體組合物用作軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑。

錠劑可藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓縮或模製來製造。可使用黏合劑(例如，明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如，羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性劑或分散劑來製備壓縮錠劑。模製錠劑可藉由使經惰性液體稀釋劑濕潤之主題組合物之混合物在適合機器中模製來製

造。錠劑及其他固體劑型，諸如糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒可視情況刻痕或製備有包衣及外殼，諸如醫藥調配技術中熟知之腸溶衣及其他包衣。

用於吸入或吹入之組合物包括醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液，及散劑。用於經口投與之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除主題組合物以外，液體劑型可含有常用於此項技術之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特定言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻)、甘油、四氫呋喃基乙醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯、環糊精及其混合物。

除主題組合物之外，懸浮液亦可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂及黃蓍，及其混合物。

用於經直腸或經陰道投與之調配物可以栓劑形式呈現，其可藉由將主題組合物與一或多種適合之無刺激性賦形劑或載劑混合來製備，該等賦形劑或載劑包含例如可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸鹽，且其在室溫下為固體，但在體溫下為液體，且因此，將在體腔中熔融且釋放活性劑。

用於經皮投與主題組合物之劑型包括散劑、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性組分可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及可能需要之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

除主題組合物以外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍、纖維素衍生物、

聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物。

除主題組合物以外，散劑及噴霧劑可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末，或此等物質之混合物。噴霧劑可另外含有習用推進劑，諸如氯氟烴及未經取代之揮發性烴，諸如丁烷及丙烷。

本發明之組合物及化合物可替代地藉由氣溶膠投與。此藉由製備含有化合物之水性氣溶膠、脂質體製劑或固體粒子來完成。可使用非水性(例如，碳氟化合物推進劑)懸浮液。可使用音波噴霧器，因為其使暴露於剪切之藥劑達至最少，剪切可導致含於主題組合物中之化合物降解。通常，水性氣溶膠藉由將主題組合物之水性溶液或懸浮液與習知醫藥學上可接受之載劑及穩定劑一起調配來製造。載劑及穩定劑隨特定主題組合物之需求而變化，但通常包括非離子界面活性劑(吐溫類(Tweens)、普郎尼克類(Pluronic)或聚乙二醇)；無害蛋白質，如血清白蛋白；脫水山梨糖醇酯；油酸；卵磷脂；胺基酸，諸如甘氨酸；緩衝劑；鹽；糖或糖醇。氣溶膠一般由等張溶液製備。

適用於非經腸投與之本發明醫藥組合物包含主題組合物以及一或多種醫藥學上可接受之無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液，或可在即將使用之前復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、使調配物與預期接受者之血液等張之溶質或懸浮劑或增稠劑。

可用於本發明醫藥組合物之適合水性及非水性載劑之實例包括水；乙醇；多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其適合之混合物；植物油，諸如橄欖油；及可注射有機酯，諸如油酸乙酯及環糊精。可例如藉由使用包衣物質(諸如卵磷脂)、藉由在分散液之情況下維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。

在另一態樣中，本發明提供經腸醫藥調配物，其包括經揭示化

合物及腸物質；及其醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。腸物質係指實質上在胃之酸性環境中不溶且在特定pH下顯著可溶於腸道流體中之聚合物。小腸為胃與大腸之間的胃腸道(腸管)之一部分，且包括十二指腸、空腸及迴腸。十二指腸之pH為約5.5，空腸之pH為約6.5且末端迴腸之pH為約7.5。因此，腸物質為不可溶的，直至例如pH為約5.0、約5.2、約5.4、約5.6、約5.8、約6.0、約6.2、約6.4、約6.6、約6.8、約7.0、約7.2、約7.4、約7.6、約7.8、約8.0、約8.2、約8.4、約8.6、約8.8、約9.0、約9.2、約9.4、約9.6、約9.8或約10.0。例示性腸物質包括乙酸纖維素鄰苯二甲酸酯(CAP)；羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯(HPMCP)；聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯(PVAP)；乙酸羥丙基甲基纖維素丁二酸酯(HPMCAS)；乙酸纖維素偏苯三甲酸酯；羥丙基甲基纖維素丁二酸酯；乙酸纖維素丁二酸酯；乙酸纖維素六氫鄰苯二甲酸酯；丙酸纖維素鄰苯二甲酸酯；乙酸纖維素順丁烯二酸酯；乙酸纖維素丁酸酯；乙酸纖維素丙酸酯；甲基甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯之共聚物；丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯與甲基丙烯酸之共聚物；甲基乙基醚與順丁烯二酸酐之共聚物(Gantrez ES系列)；甲基丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-氯三甲基銨丙烯酸乙酯共聚物；天然樹脂，諸如玉米蛋白、蟲膠及柯巴脂松香(copal colophorium)；及若干可商購的腸分散液系統(例如，Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、Kollicoat EMM30D、Estacryl 30D、Coateric及Aquateric)。上文物質中之每一者之溶解性已知或可在活體外容易地確定。前述為可能物質之清單，但受益於本發明之熟習此項技術者將認識到其為不全面的且存在符合本發明目標之其他腸物質。

合乎需要地，本發明亦提供由例如需要體重減輕之消費者使用之套組。此類套組包括適合之劑型，諸如上文所描述之彼等劑型；及描述使用此類劑型以介導、降低或預防發炎之方法之說明書。說明書

將引導消費者或醫學人員根據熟習此項技術者已知之投藥模式投與劑型。此類套組可宜以單或多個套組單元封裝且出售。此類套組之實例為所謂泡殼包裝。泡殼包裝在封裝工業中為人所熟知，且廣泛用於封裝醫藥單位劑型(錠劑、膠囊及其類似劑型)。泡殼包裝一般由用較佳透明之塑膠材料箔片覆蓋的相對剛性材料之薄片組成。在封裝過程期間，在塑膠箔片中形成凹槽。凹槽具有待封裝之錠劑或膠囊的大小及形狀。然後，將錠劑或膠囊置放在凹槽中，且相對於塑膠箔片，在箔片之與形成凹槽之方向相反之一面密封相對剛性材料之薄片。因此，錠劑或膠囊密封在塑膠箔片與薄片之間的凹槽中。較佳地，薄片之強度使得可藉由在凹槽上手動施加壓力，藉此在凹槽置放處薄片形成開口來自泡殼包裝移除錠劑或膠囊。錠劑或膠囊可隨後藉助於該開口來移除。

套組上可能需要提供記憶輔助，例如呈錠劑或膠囊旁邊之數字形式，其中數字對應於應攝入所指定之錠劑或膠囊的方案天數。此類記憶輔助之另一實例為列印於卡上之日曆，例如如下「第一週，星期一、星期二……等……第二週，星期一、星期二……等」。記憶輔助之其他變型為顯而易見的。「日劑量」可為待於指定天數服用之單一錠劑或膠囊、或若干丸劑或膠囊。此外，第一化合物之日劑量可由一種錠劑或膠囊組成，而第二化合物之日劑量可由若干錠劑或膠囊組成，且反之亦然。記憶輔助應反映此情況。

本文亦涵蓋包括第二活性劑或投與第二活性劑之方法及組合物。舉例而言，除超重或肥胖以外，個體或患者可進一步患有超重或肥胖相關之共病，亦即與超重或肥胖相關、因其加劇或因其沈澱之疾病及其他不利健康病狀。本文涵蓋經揭示化合物以及先前已經展示治療此等超重或肥胖相關病狀之至少一種其他藥劑。

舉例而言，II型糖尿病已與肥胖相關。II型糖尿病之某些併發

症，例如失能及過早死亡可藉由持續之體重減輕預防、改善或消除 (Astrup, A. Pub Health Nutr (2001) 4:499-515)。經投與以治療II型糖尿病之藥劑包括磺醯脲(例如，氯磺丙脲(Chlorpropamide)、格列吡嗪(Glipizide)、格列本脲(Glyburide)、格列美脲(Glimepiride))；美格替耐(meglitinides) (例如，瑞格列奈(Repaglinide)及那格列奈(Nateglinide))；雙胍(例如，二甲雙胍(Metformin))；噻唑啉二酮(羅格列酮(Rosiglitazone)、曲格列酮(Troglitazone)及吡格列酮(Pioglitazone))；二肽基肽酶-4抑制劑(例如，西他列汀(Sitagliptin)、維格列汀(Vildagliptin)及沙格列汀(Saxagliptin))；升糖素樣肽-1模擬物(例如，艾塞那肽(Exenatide)及利拉魯肽(Liraglutide))；及 α -葡糖苷酶抑制劑(例如，阿卡波糖(Acarbose)及米格列醇(Miglitol))。

心臟病症及病狀，例如高血壓、血脂異常、缺血性心臟病、心肌症、心肌梗塞、中風、靜脈血栓栓塞疾病及肺高血壓，已與超重或肥胖有關。舉例而言，高血壓已與肥胖有關，此係由於過量脂肪組織分泌受到腎臟作用之物質，從而導致高血壓。另外，對於肥胖，一般存在較高量之所產生胰島素(歸因於過量脂肪組織)，且此過量胰島素亦升高血壓。高血壓之主要治療選項為體重減輕。經投與以治療高血壓之藥劑包括氯噻酮(Chlorthalidone)；氫氯噻嗪(Hydrochlorothiazide)；吲達帕胺(Indapamide)；美托拉宗(Metolazone)；亨氏環利尿劑(loop diuretic) (例如，布美他尼(Bumetanide)、依他尼酸(Ethacrynic acid)、呋喃苯胺酸(Furosemide)、呋塞米(Lasix)、托西邁(Torsemide))；保鉀劑(例如，胺氯吡脒(Amloride)鹽酸鹽、benzamil、螺內酯(Spironolactone)及胺苯喋啶(Triamterene))；外周劑(例如，蛇根素鹼(Reserpine))；中心 α -促效劑(例如，可樂定(Clonidine)鹽酸鹽、胍那苳(Guanabenz)乙酸鹽、胍法新(Guanfacine)鹽酸鹽及甲基多巴(Methyldopa))； α -阻斷劑(例

如，多沙唑嗪(Doxazosin)甲磺酸鹽、哌唑嗪(Prazosin)鹽酸鹽及特拉唑嗪(Terazosin)鹽酸鹽)； β 阻斷劑(例如，醋丁洛爾(Acebutolol)、阿替洛爾(Atenolol)、倍他洛爾(Betaxolol)、比索洛爾(Bisoprolol)反丁烯二酸鹽、卡替洛爾(Carteolol)鹽酸鹽、美托洛爾(Metoprolol)酒石酸鹽、美托洛爾(Metoprolol)丁二酸鹽、納多洛爾(Nadolol)、噴布洛爾(Penbutolol)硫酸鹽、品多洛爾(Pindolol)、普萘洛爾(Propranolol)鹽酸鹽及噻嗎洛爾(Timolol)順丁烯二酸鹽)；經組合 α -及 β -阻斷劑(例如，卡維地洛(Carvedilol)鹽酸鹽及拉貝洛爾(Labetalol)鹽酸鹽)；直接血管擴張劑(例如，肼酞嗪(Hydralazine)鹽酸鹽及敏樂定(Minoxidil))；鈣拮抗劑(例如，地爾硫卓(Diltiazem)鹽酸鹽及維拉帕米(Verapamil)鹽酸鹽)；二氫吡啶(例如，胺氯地平(Amlodipine)苯磺酸鹽、非洛地平(Felodipine)、伊拉地平(Isradipine)、尼卡地平(Nicardipine)、硝苯地平(Nifedipine)及尼索地平(Nisoldipine))；ACE抑制劑(貝那普利(benazepril)鹽酸鹽、卡托普利(Captopril)、依那普利(Enalapril)順丁烯二酸鹽、福辛普利鈉(Fosinopril sodium)、賴諾普利(Lisinopril)、莫西普利(Moexipril)、喹那普利(Quinapril)鹽酸鹽、雷米普利(Ramipril)、群多普利(Trandolapril))；血管收縮素II受體阻斷劑(例如，洛沙坦鉀(Losartan potassium)、巰沙坦(Valsartan)及依貝沙坦(Irbesartan))；腎素抑制劑(例如，阿力克倫(Aliskiren))；及其組合。此等化合物以此項技術中已知之方案及劑量投與。

Carr et等人(The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2004) 第89卷，第6期 2601-2607)論述了超重或肥胖與血脂異常之間的關係。血脂異常通常用士他汀(statin)治療。士他汀，HMG-CoA還原酶抑制劑，減緩個體中之膽固醇之產生及/或自動脈移除膽固醇積聚。士他汀包括美伐他汀(mevastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、韋羅他汀(velostatin)、二氫

康百汀(dihydrocompactin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、達伐他汀(dalvastatin)、卡瓦他汀(carvastatin)、克伐他汀(crilvastatin)、柏伐他汀(bevastatin)、西立伐他汀(cefvastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)及格倫伐地汀(glenvastatin)。此等化合物以此項技術中已知之方案及劑量投與。Eckel (Circulation (1997) 96:3248-3250)論述了超重或肥胖與缺血性心臟病之間的關係。經投與以治療缺血性心臟病之藥劑包括士他汀、硝酸酯(例如，二硝酸異山梨酯及單硝酸異山梨酯)、 β -阻斷劑及鈣通道拮抗劑。此等化合物以此項技術中已知之方案及劑量投與。

Wong 等人 (Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine (2007) 4:436-443)論述了超重或肥胖與心肌症之間的關係。經投與以治療心肌症之藥劑包括心肌收縮劑(例如，地高辛(Digoxin))、利尿劑(例如，呋喃苯胺酸)、ACE抑制劑、鈣拮抗劑、抗心律不齊劑(例如，甲磺胺心定(Sotalol)、胺碘酮(Amiodarone)及丙吡胺(Disopyramide))及 β -阻斷劑。此等化合物以此項技術中已知之方案及劑量投與。Yusef等人(Lancet (2005) 366(9497):1640-1649)論述了超重或肥胖與心肌梗塞之間的關係。經投與以治療心肌梗塞之藥劑包括ACE抑制劑、血管收縮素II受體阻斷劑、直接血管擴張劑、 β 阻斷劑、抗心律不齊劑及溶栓劑(例如，阿替普酶(Alteplase)、瑞替普酶(Retaplase)、替奈普酶(Tenecteplase)、阿尼普酶(Anistreplase)及尿激酶)。此等化合物以此項技術中已知之方案及劑量投與。

Suk等人(Stroke (2003) 34:1586-1592)論述了超重或肥胖與中風之間的關係。經投與以治療中風之藥劑包括抗血小板劑(例如，阿司匹林(Aspirin)、克羅匹多(Clopidogrel)、雙嘧達莫(Dipyridamole)及噻氯匹定(Ticlopidine))、抗凝血劑(例如，肝素)及溶栓劑。Stein等人(The American Journal of Medicine (2005) 18(9):978-980)論述了超重或肥胖

與靜脈血栓栓塞疾病之間的關係。經投與以治療靜脈血栓栓塞疾病之藥劑包括抗血小板劑、抗凝血劑及溶栓劑。Sztrymf 等人 (Rev Pneumol Clin (2002) 58(2):104-10) 論述了超重或肥胖與肺高血壓之間的關係。經投與以治療肺高血壓之藥劑包括心肌收縮劑、抗凝血劑、利尿劑、鉀(例如，K-dur)、血管擴張劑(例如，硝苯地平(Nifedipine)及地爾硫卓(Diltiazem))、波生坦(Bosentan)、依前列醇(Epoprostenol)及西地那非(Sildenafil)。呼吸病症及病狀，諸如肥胖-換氣不足症候群、哮喘及阻塞性睡眠呼吸暫停已與超重或肥胖有關。Elamin (Chest (2004) 125:1972-1974) 論述了超重或肥胖與哮喘之間的關係。經投與以治療哮喘之藥劑包括支氣管擴張劑、抗發炎劑、白三烯阻斷劑及抗 IgE 劑。特定哮喘劑包括紮魯司特 (Zafirlukast)、氟尼縮松 (Flunisolide)、曲安西龍 (Triamcinolone)、倍氯米松 (Beclomethasone)、特布他林 (Terbutaline)、氟替卡松 (Fluticasone)、福莫特羅 (Formoterol)、倍氯米松、沙美特羅 (Salmeterol)、茶鹼 (Theophylline) 及左旋沙丁胺醇 (Xopenex)。

Kessler 等人 (Eur Respir J (1996) 9:787-794) 論述了超重或肥胖與阻塞性睡眠呼吸暫停之間的關係。經投與以治療睡眠呼吸暫停之藥劑包括莫達非尼 (Modafinil) 及安非他明 (amphetamine)。

肝功能病症及病狀，諸如非酒精性脂肪肝病，已與超重或肥胖有關。Tolman 等人 (Ther Clin Risk Manag (2007) 6:1153-1163) 論述了超重或肥胖與非酒精性脂肪肝病之間的關係。經投與以治療非酒精性脂肪肝病之藥劑包括抗氧化劑(例如，維生素 E 及 C)、胰島素敏化劑 (二甲雙胍、吡格列酮、羅格列酮及甜菜鹼 (Betaine))、保肝藥及脂質降低劑。

骨骼病症及病狀，諸如背疼痛及負重關節之骨關節炎，已與超重或肥胖有關。van Saase (J Rheumatol (1988) 15(7):1152-1158) 論述

了超重或肥胖與負重關節之骨關節炎之間的關係。經投與以治療負重關節之骨關節炎之藥劑包括乙醯胺苯酚(Acetaminophen)、非類固醇抗發炎劑(例如, 布洛芬(Ibuprofen)、依託度酸(Etodolac)、奧沙普嗪(Oxaprozin)、萘普生(Naproxen)、雙氯芬酸(Diclofenac)及萘丁美酮(Nabumetone))、COX-2抑制劑(例如, 塞內昔布(Celecoxib))、類固醇、補充劑(例如, 葡糖胺及硫酸軟骨素)及人工關節流體。

代謝病症及病狀, 例如普拉德-威利症候群及多囊性卵巢症候群, 已與超重或肥胖有關。經投與以治療普拉德-威利症候群之藥劑包括人類生長激素(HGH)、促生長激素(somatropin)及體重減輕劑(例如, 羅氏鮮(Orlistat)、諾美婷(Sibutramine)、甲基安非他明(Methamphetamine)、酚特明(Ionamin)、苯丁胺(Phentermine)、安非他酮(Bupropion)、二乙胺苯丙酮(Diethylpropion)、苯二甲嗎啉(Phendimetrazine)、苯齊非他明(Benzphetamine)及妥泰(Topamax))。

Hoeger (Obstetrics and Gynecology Clinics of North America (2001) 28(1):85-97)論述了超重或肥胖與多囊性卵巢症候群之間的關係。經投與以治療多囊性卵巢症候群之藥劑包括胰島素敏化劑、合成雌激素及孕酮之組合、螺內酯、依氟鳥胺酸(Eflornithine)及克羅米酚(Clomiphene)。生殖病症及病狀, 諸如性功能障礙、勃起功能障礙、不孕症、產科併發症及胚胎異常, 已與超重或肥胖有關。Larsen等人(Int J Obes (Lond) (2007) 8:1189-1198)論述了超重或肥胖與性功能障礙之間的關係。Chung等人(Eur Urol (1999) 36(1):68-70)論述了超重或肥胖與勃起功能障礙之間的關係。經投與以治療勃起功能障礙之藥劑包括磷酸二酯酶抑制劑(例如, 他達拉非(Tadalafil)、西地那非檸檬酸鹽及伐地那非(Vardenafil))前列腺素E類似物(例如, 前列地爾(Alprostadil))、生物鹼(例如, 育亨賓(Yohimbine))及睪固酮。Pasquali等人(Hum Reprod (1997) 1:82-87)論述了超重或肥胖與不孕症之間的

關係。經投與以治療不孕症之藥劑包括克羅米酚、克羅米酚檸檬酸鹽、溴麥角環肽(Bromocriptine)、促性腺激素釋放激素(GnRH)、GnRH 促效劑、GnRH 拮抗劑、他莫昔芬/諾瓦得士(Tamoxifen/nolvadex)、促性腺激素、人絨膜促性腺激素(HCG)、人類絕經促性腺激素(HmG)、孕酮、重組濾泡刺激激素(FSH)、尿促卵泡素、肝素、促濾泡素 α 及促濾泡素 β 。

Weiss等人(American Journal of Obstetrics and Gynecology (2004) 190(4):1091-1097)論述了超重或肥胖與產科併發症之間的關係。經投與以治療產科併發症之藥劑包括布比卡因(Bupivacaine)鹽酸鹽、地諾前列酮(Dinoprostone) PGE₂、麥啉(Meperidine)鹽酸鹽、鐵-葉酸-500/益補力(iberet)-葉酸-500、麥啉、甲基麥角新鹼(Methylergonovine)順丁烯二酸鹽、羅比卡因(Ropivacaine)鹽酸鹽、納布啡(Nalbuphine)鹽酸鹽、氧嗎啡酮(Oxymorphone)鹽酸鹽、催產素(Oxytocin)、地諾前列酮、利托君(Ritodrine)、莨菪鹼(Scopolamine)氫溴酸鹽、舒芬太尼(Sufentanil)檸檬酸鹽及催產劑(Oxytocic)。

精神病症及病狀，例如體重相關抑鬱及焦慮，已與超重或肥胖有關。Dixon等人(Arch Intern Med (2003) 163:2058-2065)論述了超重或肥胖與抑鬱之間的關係。經投與以治療抑鬱之藥劑包括血清素再攝取抑制劑(例如，氟西汀(Fluoxetine)、草酸依西普蘭(Escitalopram)、西它普蘭(Citalopram)、帕羅西汀(Paroxetine)、舍曲林(Sertraline)及文拉法辛(Venlafaxine))；三環抗抑鬱劑(例如，阿米曲替林(Amitriptyline)、阿莫沙平(Amoxapine)、氯米帕明(Clomipramine)、地昔帕明(Desipramine)、度硫平(Dosulepin)鹽酸鹽、多塞平(Doxepin)、丙咪嗪(Imipramine)、伊普吲哚(Iprindole)、洛夫帕明(Lofepramine)、去甲替林(Nortriptyline)、奧匹哌醇(Opipramol)、普羅替林(Protriptyline)及曲米帕明(Trimipramine))；單胺氧化酶抑制劑(例

如，異卡波肼(Isocarboxazid)、嗎氯貝胺(Moclobemide)、苯乙肼(Phenelzine)、反苯環丙胺(Tranylcypromine)、司來吉蘭(Selegiline)、雷沙吉蘭(Rasagiline)、尼阿拉米(Nialamide)、異丙菸肼(Iproniazid)、異丙氯肼(Iproclozide)、托洛沙酮(Toloxatone)、利奈唑胺(Linezolid)、二烯內酯卡瓦吡喃酮去甲氧基醉椒素(Dienolide kavapyrone desmethoxyyangonin)及右旋苯丙胺(Dextroamphetamine))；精神興奮藥(例如，安非他明、甲基安非他明、哌醋甲酯(Methylphenidate)及檳榔鹼(Arecoline))；抗精神病劑(例如，丁酰苯(Butyrophenone)、吩噻嗪(Phenothiazine)、噻吡(Thioxanthene)、氯氮平(Clozapine)、奧氮平(Olanzapine)、利培酮(Risperidone)、喹硫平(Quetiapine)、齊拉西酮(Ziprasidone)、胺磺必利(Amisulpride)、帕潘立酮(Paliperidone)、氟西汀(Symbyax)、四苯納嗪(Tetrabenazine)及大麻二酚(Cannabidiol))；及情感穩定劑(例如，碳酸鋰、丙戊酸、雙丙戊酸鈉(Divalproex sodium)、丙戊酸鈉、拉莫三嗪(Lamotrigine)、卡馬西平(Carbamazepine)、加巴噴丁(Gabapentin)、奧卡西平(Oxcarbazepine)及托吡酯(Topiramate))。

Simon等人(Archives of General Psychiatry (2006) 63(7):824-830)論述了超重或肥胖與焦慮之間的關係。經投與以治療焦慮之藥劑包括血清素再攝取抑制劑、情感穩定劑、苯并二氮呋(benzodiazepines)(例如，阿普唑侖(Alprazolam)、氯硝西洋(Clonazepam)、安定(Diazepam)及勞拉西洋(Lorazepam))、三環抗抑鬱劑、單胺氧化酶抑制劑及 β -阻斷劑。

本發明之另一態樣提供有助於且維持個體之體重減輕之方法，其涉及向個體投與一定量有效地使個體之體重減輕之經揭示化合物；及視情況投與治療有效量之不同體重減輕劑，以維持個體之體重降低。體重減輕劑包括血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制劑；去甲腎上

腺素再吸收抑制劑；選擇性血清素再吸收抑制劑；及腸道脂肪酶抑制劑。特定之體重減輕劑包括羅氏鮮、諾美婷、甲基安非他明、酚特明、苯丁胺、安非他酮、二乙胺苯丙酮、苯二甲嗎啉、苯齊非他明、溴麥角環肽、氯卡色林(lorcaserin)、托吡酯，或起作用以藉由以下方式調節食物攝入之藥劑：阻斷胃內激素作用、抑制二醯甘油醯基轉移酶1 (DGAT1)活性、抑制硬脂醯基CoA去飽和酶1 (SCD1)活性、抑制神經肽Y受體1功能、活化神經肽Y受體2或4功能或抑制鈉-葡萄糖共轉運體1或2之活性。此等化合物以此項技術中已知之方案及劑量投與。

實例

本文中所描述之化合物可基於本文中所含之教示及此項技術中已知之合成程序以多種方式來製備。在下文所描述合成方法之描述中，應理解，除非另外指示，否則所有提出之反應條件(包括溶劑選擇、反應氛圍、反應溫度、實驗持續時間及處理程序)均可經選擇作為該反應之標準條件。熟習有機合成項技術者應理解，分子各個部分上所存在之官能基應與所提出之試劑及反應物相容。不與反應條件相容之取代基對於熟習此項技術者顯而易見，且因此指明需要替代方法。實例之起始物質為可商購的或易於藉由標準方法自己知物質製備。

本文中鑑別為「中間物」之化合物中之至少一些涵蓋為本發明化合物。

實例A

通用程序

除非另外陳述，否則所有試劑購自商業供應商(Sigma-Aldrich、Alfa、Across等)，且不經進一步純化即使用。THF連續地回流且在氮氣下自鈉及二苯甲酮新近蒸餾，且二氯甲烷連續地回流且在氮氣下自

CaH₂新近蒸餾。

反應藉由TLC在矽膠60 HSGF254滲透板(0.15-0.2 mm SiO₂)上監測且使用UV光(254 nm或365 nm)可視化，及/或用磷鉬酸乙醇溶液(10 g於100 mL乙醇中)染色且隨後加熱或藉由LCMS監測。

LCMS在SHIMADZU LCMS-2010EV (Chromolith SpeedROD, RP-18e, 50 × 4.6 mm, 移動相：溶劑 A：CH₃CN/H₂O/HCOOH = 10/90/0.05, 溶劑 B：CH₃CN/H₂O/HCOOH = 90/10/0.05, 10% B 下 0.8min, 2.7 min梯度(10-95% B), 隨後95% B下0.8min, 流動速率：3mL/min, 溫度：40°C)上進行。

製備型HPLC在方法A：SHIMADZU LC-8A (管柱：YMC Pack ODS-A (150 × 30mm, 10μm))或方法B：LC-6AD (管柱：Shim-Pack PREP-ODS-H (250 × 20mm, 10μm))上在藉由LC solution Chemstation軟體控制之UV偵測下進行。H₂O (0.1% HCOOH)及MeOH (MeCN)在經指示流動速率下作為移動相。

分析HPLC在SHIMADZU LC-2010A (Chromolith SpeedROD, RP-18e, 50 × 4.6 mm, 移動相：溶劑 A：CH₃CN/H₂O/HCOOH = 10/90/0.05, 溶劑 B：CH₃CN/H₂O/HCOOH = 90/10/0.05, 10% B 下 0.8min, 2.7min梯度(10-95% B), 隨後95% B下0.8min, 流動速率：3mL/min, 溫度：40°C)上進行。

對掌性HPLC在SHIMADZU LC-2010A (對掌性管柱, 移動相：溶劑 A：己烷(或含有0.1%二乙胺), 溶劑 B：乙醇或異丙醇；流動速率：0.8 mL/min, 溫度：30°C)上進行。

¹H光譜在Bruker Avance II 400MHz上記錄, 化學位移(δ)以相對於四甲基矽烷(δ = 0.000 ppm)之ppm報導, 且光譜經校準成氯仿(δ = 7.26)、二甲亞砜(δ = 2.50)或甲醇(δ = 3.30)之殘餘溶劑信號。¹H-NMR光譜之資料報導如下：化學位移(多重性, 氫之數目)。縮寫如下：s

(單重峰)、d (二重峰)、t (三重峰)、q (四重峰)、quint (五重峰)、m (多重峰)、br (寬峰)。

縮寫：

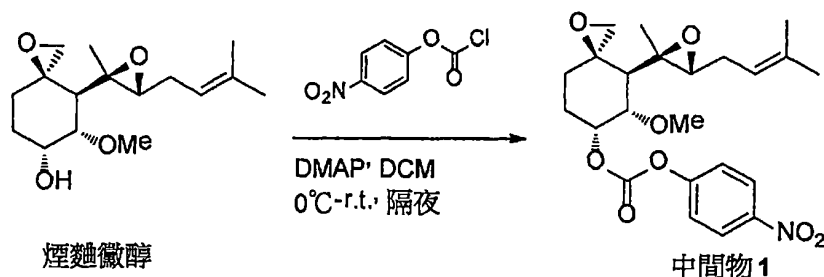
Ac	乙醯基
AcOH ; HOAc	乙酸
aq.	水溶液
Bs	苯磺醯基
Cbz	苯甲氧基羰基
CDI	羰基二咪唑
DCM	二氯甲烷
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
DIPEA	乙基二異丙胺
DMA	二甲基乙醯胺
DMF	二甲基甲醯胺
EDCI/EDC	3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)- <i>N,N</i> -二甲基丙-1-胺
EtOH	乙醇
eq(s).	當量
EtOAc	乙酸乙酯
Et	乙基
FA	甲酸
Et ₃ N	三乙胺
hr	小時
HATU	(二甲基胺基)- <i>N,N</i> -二甲基(3 <i>H</i> -[1,2,3]三唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-3-基氧基)甲亞胺六氟磷酸酯
HOBt	1-羥基苯并三唑
HPLC	高壓液相層析
LAH	氫化鋰鋁
LCMS ; LC-MS	液相層析質譜法
m-CPBA	間氯過氧苯甲酸
MeOH	甲醇
mg	毫克
min	分鐘
mL ; ml	毫升
NCS	<i>N</i> -氯丁二醯亞胺
NMe	<i>N</i> -甲基
NMO	<i>N</i> -甲基嗎啉- <i>N</i> -氧化物
NMP	<i>N</i> -甲基吡咯啉酮
NMR	核磁共振
Pd(dppf)Cl ₂	二氯化(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II)
PE	石油醚
Ph	苯基
PTSA	<i>p</i> -甲苯磺酸
r.t./RT	室溫

S.	飽和
SEMCl	2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯
TBAF	氟化四丁銨
TEA	三乙胺
THF	四氫呋喃
THP	四氫吡喃
TFA	三氟乙酸
TMSCN	氰化三甲基矽烷
TMSOTf	三氟甲磺酸三甲基矽烷酯
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析
Ts	甲苯磺醯基(4-甲基苯-1-磺醯基)

製備中間物

中間物1

碳酸(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基(4-硝基苯基)酯



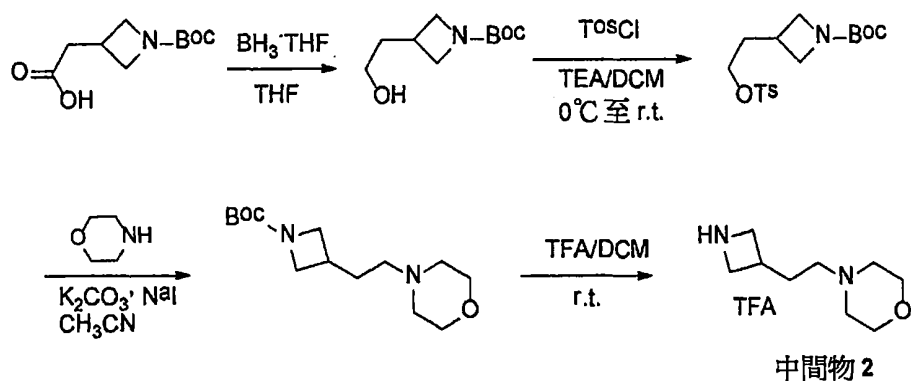
在 0 °C 下在攪拌下，將煙麴黴醇 (40g, 0.142 mol) 及 DMAP (34.6g, 0.283 mol) 溶解於無水 DCM (480 mL) 中。將氯甲酸對硝基苯酯 (48.65 g, 0.241 mol) 於 DCM (250 mL) 中之溶液逐滴添加至上文混合物中，持續 1 小時，且將溫度保持低於 0 °C。添加完成後，在室溫下攪拌混合物 16 小時。將混合物用 DCM (500 mL) 稀釋，依序用 10% 檸檬酸水溶液、飽和 K₂CO₃ 水溶液及鹽水洗滌。將有機層乾燥、濃縮且藉由矽膠層析 (PE:EtOAc = 20:1 至 PE:EtOAc:DCM = 5:1:1) 來純化。將粗產物用 PE/EtOAc (100 mL/30mL)、熱 EtOH (200 mL, ~70 °C) 洗滌兩次，在真空下在室溫下乾燥，得到呈白色固體狀之碳酸(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基(4-硝基苯基)酯 (47.9 g, 75.4% 產率)。

率)。LC-MS : $m/z = 448 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39-8.23 (m, 2H), 7.53-7.34 (m, 2H), 5.63 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 11.3, 2.6$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.69-2.53 (m, 2H), 2.50-2.33 (m, 1H), 2.27-1.90 (m, 5H), 1.77 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.37-1.06 (m, 4H) 。

用於製備本發明之額外中間物及化合物之程序在以下實例中描述。

中間物2

4-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)嗎啉三氟乙酸鹽



步驟1：製備3-(2-羥基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在 $-20^{\circ}C$ 下，向 2-(1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基)乙酸 (12.2g, 56.74 mmol) 於 THF (無水, 100 mL) 中之溶液中逐滴添加 $BH_3 \cdot THF$ (153 mL, 153.20 mmol, 1 M 於 THF 中) 之溶液，持續 30 分鐘。在室溫下攪拌反應物隔夜。將所得混合物冷卻至 $0-5^{\circ}C$ ，低於 $10^{\circ}C$ 下逐滴添加 MeOH (50 mL)，且在室溫下攪拌混合物 20 分鐘。濃縮混合物，得到殘餘物，藉由矽膠層析 (DCM:MeOH = 50:1) 將其純化，得到呈無色油狀之 3-(2-羥基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯 (10.5 g, 92.1% 產率)。LC-MS : $m/z = 146 [M+H-56]^+$ 。

步驟2：3-(2-(甲苯磺醯基氧基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在 $0^{\circ}C$ 下，向 3-(2-羥基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯 (10.5

g, 52.24 mmol)於DCM (80 mL)中之溶液中添加三乙胺(21.7mL, 156.72 mmol), 隨後逐滴添加4-甲基苯-1-磺醯氯(12.9g, 67.91 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液, 持續40分鐘。在25℃下攪拌所得混合物隔夜。將混合物用水(30 mL)、鹽水(50 mL)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(DCM:MeOH = 100:0 ~ 70:1)純化殘餘物, 得到呈淡黃色油狀之3-(2-(甲苯磺醯基氧基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(16.8 g, 100%產率)。LC-MS: m/z = 300 [M+H-56]⁺。

步驟3: 3-(2-(N-嗎啉基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

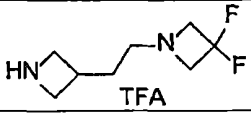
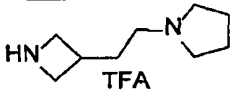
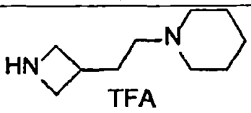
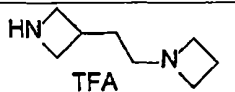
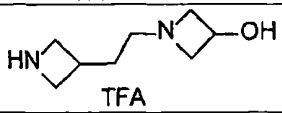
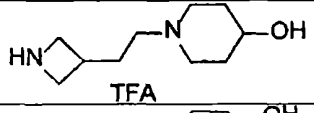
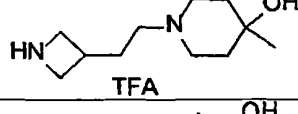
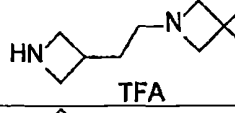
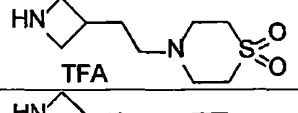
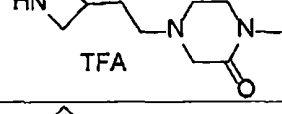
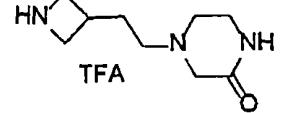
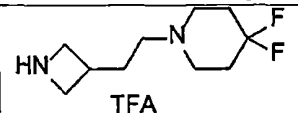
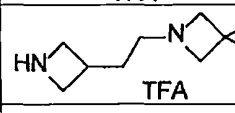
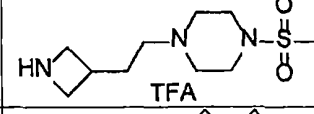
向3-(2-(甲苯磺醯基氧基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(15.6 g, 43.94 mmol)於MeCN (100 mL)中之溶液中添加嗎啉(11.5 mL, 131.82 mmol)、K₂CO₃ (12.1 g, 87.88 mmol)及NaI (1.63g, 8.79 mmol)。在回流下在N₂氛圍下攪拌所得混合物隔夜。將混合物濃縮至乾燥, 且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(80 mL)中, 用水(30 mL)、鹽水(50 mL)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮, 得到粗產物, 藉由矽膠層析(DCM:MeOH = 200:1 ~ 50:1)將其純化, 得到呈淡黃色固體狀之3-(2-(N-嗎啉基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(10.2 g, 86%產率)。LC-MS: m/z = 271 [M+H]⁺。滯留時間: 0.747 min。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.05-4.01 (m, 2 H), 3.74-3.72 (m, 4 H), 3.60-3.56 (m, 2 H), 2.58-2.45 (m, 5 H), 2.31-2.74 (m, 2 H), 1.82-1.77 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H)。

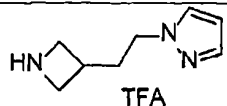
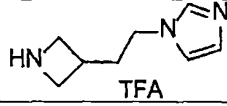
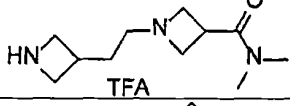
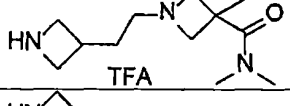
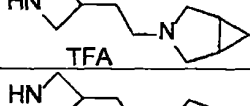
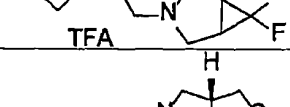
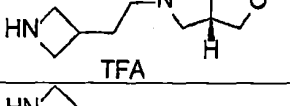
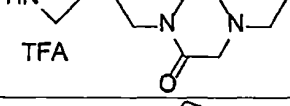
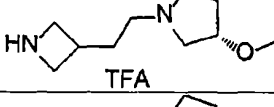
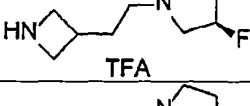
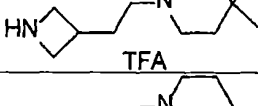
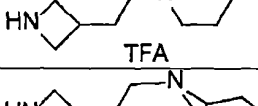
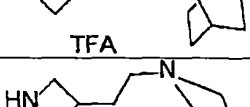
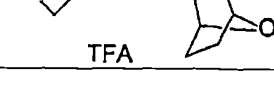
步驟4: 4-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)嗎啉三氟乙酸鹽

在0℃下, 向3-(2-(N-嗎啉基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(10 g, 0.037 mol)於DCM (80 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (25 mL)。添加完成後, 在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下濃縮混合物, 且使殘餘物與甲苯共沸三次, 得到4-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)嗎啉TFA鹽(23.3g, 含有4.03 mol TFA), 其不經純化即直接用於下一反應。LC-

MS : $m/z = 171 [M+H]^+$ 。

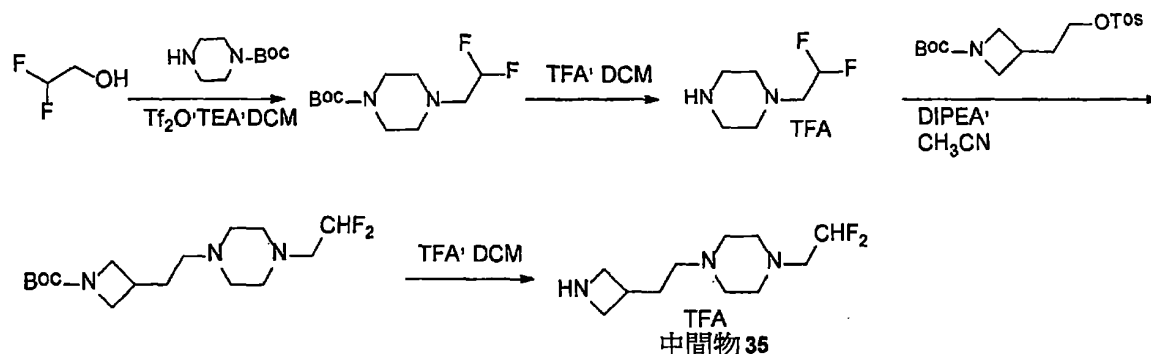
根據與針對中間物2所描述之程序類似之程序藉由使用相對應胺來製備以下中間物。

中間物#	結構	LC-MS
3		177 $[M+H]^+$
4		155 $[M+H]^+$
5		169 $[M+H]^+$
6		141 $[M+H]^+$
7		157 $[M+H]^+$
8		185 $[M+H]^+$
9		199 $[M+H]^+$
10		171 $[M+H]^+$
11		219 $[M+H]^+$
12		198 $[M+H]^+$
13		184 $[M+H]^+$
14		205 $[M+H]^+$
15		180 $[M+H]^+$
16		248 $[M+H]^+$
17		183 $[M+H]^+$

18	 TFA	152 [M+H] ⁺
19	 TFA	152 [M+H] ⁺
20	 TFA	212 [M+H] ⁺
21	 TFA	226 [M+H] ⁺
22	 TFA	167 [M+H] ⁺
23	 TFA	203 [M+H] ⁺
24	 TFA	197 [M+H] ⁺
25	 TFA	212 [M+H] ⁺
26	 TFA	185 [M+H] ⁺
27	 TFA	185 [M+H] ⁺
28	 TFA	173 [M+H] ⁺
29	 TFA	173 [M+H] ⁺
30	 TFA	208 [M+H] ⁺
31	 TFA	187 [M+H] ⁺
32	 TFA	197 [M+H] ⁺
33	 TFA	181 [M+H] ⁺
34	 TFA	197 [M+H] ⁺

中間物35

1-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)-4-(2,2-二氟乙基)哌嗪三氟乙酸鹽



步驟1：4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在0℃下，向無水三乙胺(1.35 mL, 9.6 mmol)及三氟甲磺酸酐(1.27 mL, 7.52 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加(0.40 mL, 6.4 mmol) 2,2-二氟乙醇於二氯甲烷(10 mL)中之溶液。在0℃下攪拌所得混合物30分鐘後，添加哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.0g, 5.3 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液。隨後使反應混合物升溫至室溫且攪拌16小時。將反應混合物倒入冰水中且用乙酸乙酯萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯= 10:1至4:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(750 mg, 55.8%產率)。LC-MS: m/z 250 [M+H]⁺。

步驟2：1-(2,2-二氟乙基)哌嗪三氟乙酸鹽

在0℃下，向4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(750 mg, 3.0 mmol)於二氯甲烷(9 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (3 mL)。隨後在25℃下攪拌混合物3小時。在真空下濃縮所得混合物，得到殘餘物，使該殘餘物與甲苯共沸，得到呈棕色油狀之1-(2,2-二氟乙基)哌嗪三氟乙酸鹽(1.6g, 100%產率)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS: m/z 151 [M+H]⁺。

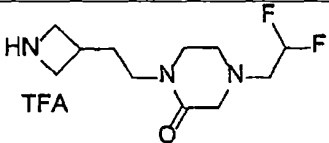
步驟3：3-(2-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在0℃下，向1-(2,2-二氟乙基)哌嗪三氟乙酸鹽(1.6 g, 3.0 mmol)及3-(2-(甲磺醯基氧基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.28 g, 3.6 mmol)於CH₃CN (10 mL)中之混合物中添加DIPEA (3.04 g, 18.0 mmol)。在80℃下攪拌所得混合物隔夜後，移除溶劑且使殘餘物分配於水與EtOAc之間。用EtOAc萃取水層。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 150:1 ~ 50:1)純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀之3-(2-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(610 mg, 63.3%產率)。LC-MS: m/z 334 [M+H]⁺。

步驟4：1-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)-4-(2,2-二氟乙基)哌嗪三氟乙酸鹽

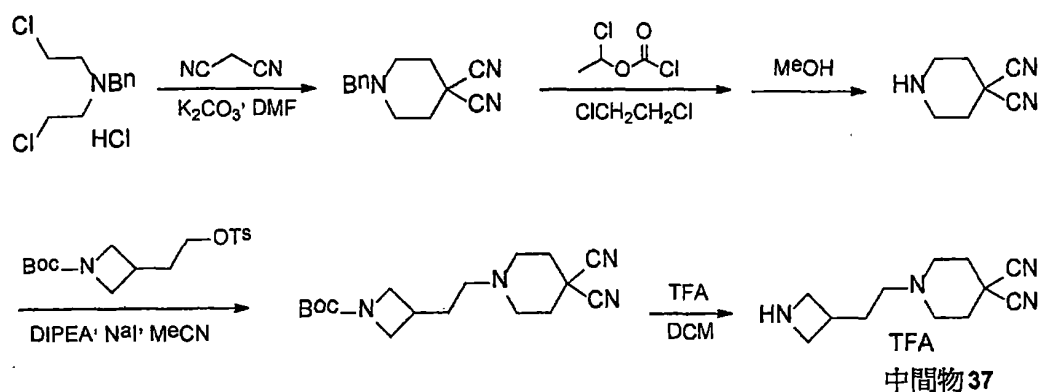
在0℃下，向3-(2-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(610 mg, 1.9 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (2 mL)。隨後在25℃下攪拌混合物3小時。在真空下濃縮所得混合物，得到殘餘物，使該殘餘物與甲苯共沸，得到呈棕色油狀之1-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)-4-(2,2-二氟乙基)哌嗪三氟乙酸鹽(1.3g, 100%產率)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS: m/z 234 [M+H]⁺。

根據與針對中間物35所描述之程序類似之程序藉由使用相對應胺來製備以下中間物。

中間物#	結構	LC-MS
36		248 [M+H] ⁺

中間物37

1-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶-4,4-二甲腈三氟乙酸鹽



步驟1：1-苯甲基哌啶-4,4-二甲腈

向丙二腈(491.9 mg, 7.45 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (2.26 g, 16.38 mmol)。在65°C下攪拌混合物2小時後，添加N-苯甲基-2-氯-N-(2-氯乙基)乙胺鹽酸鹽(2.0g, 7.45 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液。隨後在65°C下攪拌反應混合物隔夜。反應物用冰水淬滅且用EtOAc (50 mL $\times$ 2)萃取。將合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:EtOAc = 20:1至3:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之1-苯甲基哌啶-4,4-二甲腈(1.4 g, 83.3%產率)。LC-MS m/z : 226 $[M+H]^+$ 。

步驟2：哌啶-4,4-二甲腈

在0°C下，向1-苯甲基哌啶-4,4-二甲腈(1.2g, 5.33 mmol)於1,2-二氯乙烷(10 mL)中之溶液中逐滴添加氯甲酸1-氯乙酯(0.69mL, 6.39 mmol)。在回流下攪拌反應物隔夜。在減壓下濃縮混合物，且向殘餘物中添加MeOH (10 mL)。在回流下攪拌所得溶液2小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之哌啶-4,4-二甲腈(700 mg, 97.2%產率)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS m/z : 136 $[M+H]^+$ 。

步驟3：3-(2-(4,4-二氰基哌啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

向3-(2-(甲磺酰基氧基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.0g, 2.81 mmol)於乙腈(30 mL)中之溶液中添加哌啶-4,4-二甲腈(700 mg, 5.18 mmol)、DIPEA (0.97 mL, 5.63 mmol)及NaI (100 mg, 0.67

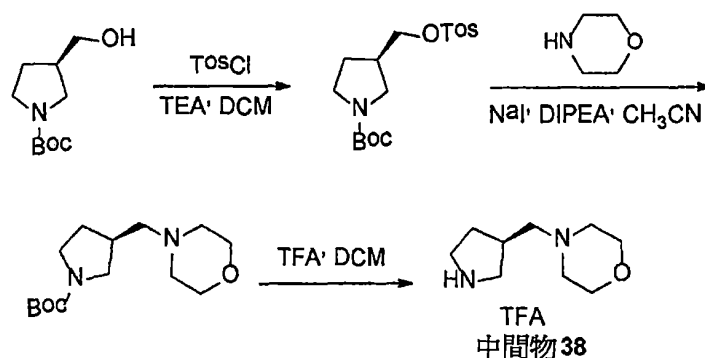
mmol)。在回流下攪拌所得混合物隔夜。隨後濃縮混合物且使殘餘物分配於EtOAc (50 mL)與水(50 mL)之間。將有機層乾燥且濃縮，且藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 100:1至80:1)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之3-(2-(4,4-二氰基哌啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(350mg, 39.0%產率)。LC-MS m/z : 319 $[M+H]^+$ 。

步驟4：1-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶-4,4-二甲腈三氟乙酸鹽

在0°C下，3-(2-(4,4-二氰基哌啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(350 mg, 1.10 mmol)於DCM (2 mL)中之混合物中逐滴添加TFA (2 mL)。在室溫下攪拌反應物1小時。在減壓下濃縮混合物，得到呈黃色糖漿狀之1-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶-4,4-二甲腈三氟乙酸鹽(230 mg, 95.8%產率)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS m/z : 219 $[M+H]^+$ 。

中間物38

(R)-4-(吡咯啶-3-基甲基)嗎啉三氟乙酸鹽



步驟1：(R)-3-(甲磺酰基氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

在0°C下，向(R)-3-(羥基甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(2.8 g, 13.91 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加三乙胺(4.21 g, 41.73 mmol)。在0°C下攪拌混合物30分鐘後，逐份添加4-甲基苯-1-磺酰氯(3.98 g, 20.87 mmol)，且在室溫下攪拌反應物隔夜。將混合物倒入冰水中且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物，藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 100:1至4:1)將其純

化，得到呈白色固體狀之(*R*)-3-(甲苯磺醯基氧基甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(4.4 g，88.98%產率)。LC-MS： $m/z = 300$ $[M+H-56]^+$ 。

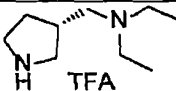
步驟2：(*S*)-3-((*N*-嗎啉基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

向(*R*)-3-(甲苯磺醯基氧基甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(500 mg，1.41 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中添加DIPEA (545.7 mg，4.23 mmol)、碘化鈉(211.4 mg，1.41 mmol)及嗎啉(245.1 mg，2.82 mmol)。在80℃下攪拌反應物隔夜。在減壓下濃縮混合物且用EtOAc及水分配殘餘物。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物，藉由矽膠層析(石油醚:乙酸乙酯= 100:1至4:1)將其純化，得到呈白色固體狀之(*S*)-3-((*N*-嗎啉基)甲基)吡咯啉-1-甲酸-第三丁酯(300 mg，78.8%產率)。LC-MS： $m/z = 215$ $[M+H-56]^+$ 。

步驟3：(*R*)-4-(吡咯啉-3-基甲基)嗎啉三氟乙酸鹽

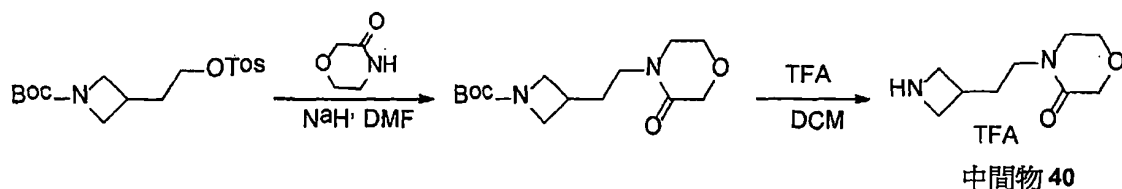
在0℃下，向(*S*)-3-((*N*-嗎啉基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(300 mg，1.11 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中逐滴添加三氟乙酸(2.5 mL)。在室溫下攪拌反應物1小時。在減壓下濃縮混合物，得到呈黃色糖漿狀之(*R*)-4-(吡咯啉-3-基甲基)嗎啉三氟乙酸鹽(300 mg，97.1%產率)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS： $m/z = 170$ $[M+H]^+$ 。

根據與針對中間物38所描述之程序類似之程序藉由使用相對應胺來製備以下中間物。

中間物#	結構	LC-MS
39		157 $[M+H]^+$

中間物40

4-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)嗎啉-3-酮三氟乙酸鹽



步驟1：3-(2-(3-側氧基(N-嗎啉基))乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

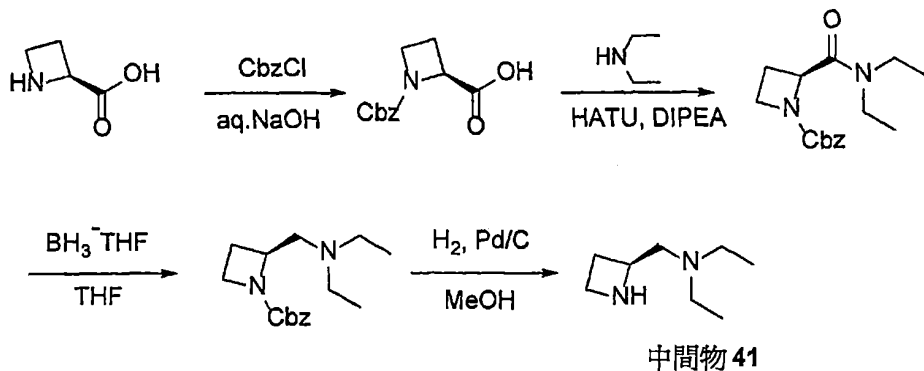
在0℃下向嗎啉-3-酮(156.6 mg, 1.55 mmol)於DMF (8 mL)中之溶液中逐份添加氫化鈉(67.68 mg, 2.82 mmol)，且隨後逐份添加3-(2-(甲苯磺醯基氧基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(500 mg, 1.41 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。藉由添加冰水淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯(50 mL × 4)萃取水層。將合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(石油醚:乙酸乙酯= 1:1至1:2)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-(2-(3-側氧基(N-嗎啉基))乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(300 mg, 75.0%產率)。LC-MS: $m/z = 285 [M+H]^+$ 。

步驟2：4-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)嗎啉-3-酮三氟乙酸鹽

在50℃下攪拌3-(2-(3-側氧基(N-嗎啉基))乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(300 mg, 1.07 mmol)於三氟乙酸(3 mL)中之溶液1小時。在減壓下濃縮混合物，得到呈棕色油狀之4-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)嗎啉-3-酮三氟乙酸鹽(420 mg, 95.3%產率)，其不經純化即直接用於下一步驟中。LC-MS: $m/z = 185 [M+H]^+$ 。

中間物 41

(S)-N-(氮雜環丁-2-基甲基)-N-乙基乙胺



步驟1：(S)-1-((苯甲氧基)羰基)氮雜環丁烷-2-甲酸

在0℃下，向(*S*)-氮雜環丁烷-2-甲酸(1.0g, 9.89 mmol)於NaOH水溶液(2.5 mL, 10 mmol, 4 M)中之混合物中逐滴添加氫氧化鈉水溶液(3.0 mL, 12 mmol, 4 M)，隨後逐滴添加氯甲酸苯甲酯(1.53 mL, 10.88 mmol)。添加完成後，在室溫下攪拌反應物隔夜。隨後用乙醚(30 mL)洗滌反應混合物，且用稀鹽酸(1 M)酸化水層。隨後用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取水層，且將合併之乙酸乙酯萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色油狀之(*S*)-1-((苯甲氧基)羰基)氮雜環丁烷-2-甲酸(2.1 g, 90.2%產率)。LC-MS: $m/z = 236$ [M+H]⁺, ee > 99% (CHIRALPAK AS-H, 15%乙醇/己烷)。

步驟2: (*S*)-2-(二乙基胺甲鹽基)氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯

在0℃下，向(*S*)-1-((苯甲氧基)羰基)氮雜環丁烷-2-甲酸(1.0 g, 4.25 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物中添加2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基錄六氟磷酸酯(2.42 g, 6.38 mmol)及乙基二異丙胺(2.19 mL, 12.75 mmol)。攪拌所得混合物10分鐘，添加二乙胺(435.3mg, 5.95 mmol)。在室溫下將反應物攪拌隔夜，用乙酸乙酯(50 mL × 3)稀釋且用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由矽膠層析(石油醚:乙酸乙酯= 10:1至1:1)將其純化，得到呈棕色油狀之(*S*)-2-(二乙基胺甲鹽基)氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(1.04 g, 84.2%產率)。LC-MS: $m/z = 291$ [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.32 (m, 5H), 5.00 (m, 3H), 3.90 (m, 3H), 3.26 (m, 4H), 2.55 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.05 (m, 6H)

步驟3: (*S*)-2-((二乙基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯

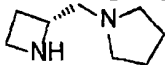
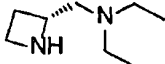
在-10℃下，歷經30分鐘向(*S*)-2-(二乙基胺甲鹽基)氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(1.0 g, 3.44 mmol)於THF (無水, 20 mL)中之溶液中逐滴添加硼烷-四氫呋喃複合物(9.30 mL, 9.30 mmol, 1M於THF中)之溶

液。在室溫下攪拌反應物隔夜。將反應混合物冷卻至0℃，逐滴添加甲醇(10 mL)，且在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。隨後在真空下濃縮混合物，得到黃色殘餘物，將其溶解於乙醇/水(9 mL/1 mL)中且在回流下攪拌隔夜。在真空下濃縮所得混合物，得到殘餘物。藉由矽膠層析(DCM:MeOH = 100:0至60:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(S)-2-((二乙基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(490 mg, 51.4%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.53 - 7.23 (m, 5H), 5.04 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.40 (m, 5H), 1.99 (s, 1H), 0.94 (s, 6H); ee = 90.5% (AY-H, 15%乙醇/己烷, 0.01二乙胺)。

步驟4：(S)-N-(氮雜環丁-2-基甲基)-N-乙基乙胺

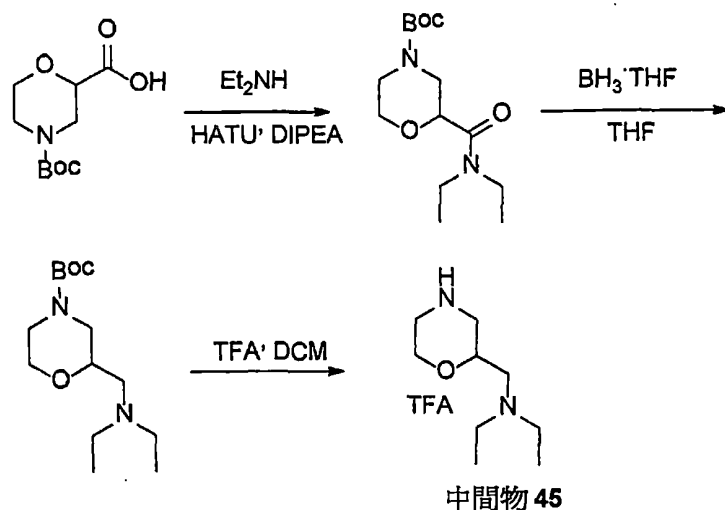
向(S)-2-((二乙基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(360 mg, 1.30 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加三滴乙酸。用N₂脫氣三次後，添加Pd/C (36mg, 10% wt)。再次使所得混合物脫氣，且在H₂氣球下在室溫下攪拌4小時。經由矽藻土過濾混合物。在減壓下濃縮濾液，得到呈棕色油狀之(S)-N-(氮雜環丁-2-基甲基)-N-乙基乙胺(130 mg, 70.1%產率)。LC-MS: m/z = 143 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.22 -4.11 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.69 - 2.51 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.20 (s, 1H), 1.04 (m, 6H)。

根據與針對中間物41所描述之程序類似之程序藉由使用相對應胺來製備以下中間物。

中間物#	結構	LC-MS
42		141 [M+H] ⁺
43		141 [M+H] ⁺
44		143 [M+H] ⁺

中間物45

N-乙基-N-(嗎啉-2-基甲基)乙胺三氟乙酸鹽



步驟1：2-(二乙基胺甲鹽基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

在0℃下向4-(第三丁氧基羰基)嗎啉-2-甲酸(1.0 g, 4.32mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加HATU (1.97 g, 5.18mmol)及DIPEA (1.67 g, 12.96 mmol)。在0℃下攪拌混合物15分鐘，且添加二乙胺(442.5mg, 6.05 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。將混合物用飽和氯化鋰水溶液及鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由矽膠層析(石油醚:乙酸乙酯=5:1至1:1)將其純化，得到呈無色油狀之2-(二乙基胺甲鹽基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯 (600 mg, 62.9%產率)。LC-MS: m/z = 287 [M+H]⁺。

步驟2：2-((二乙基胺基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

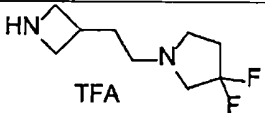
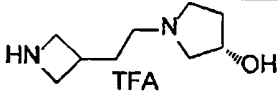
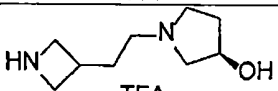
在-10℃下，向2-(二乙基胺甲鹽基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(600 mg, 2.10 mmol)於THF (無水, 5 mL)中之溶液中逐滴添加硼烷-四氫呋喃複合物(7.35 mL, 7.35 mmol, 1M於THF中)之溶液。在室溫下攪拌反應物隔夜。將反應混合物冷卻至0℃，逐滴添加甲醇(5 mL)，且在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。隨後在真空下濃縮混合物，得到黃色殘餘物，將其溶解於乙醇/水(9 mL/1 mL)中且在回流下攪拌隔夜。在真空下濃縮所得混合物，得到殘餘物，藉由矽膠層析(二氯甲烷:甲

醇=200:1至50:1)將其純化，得到呈無色油狀之2-((二乙基胺基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(250 mg, 43.7%產率)。LC-MS: $m/z = 273$ $[M+H]^+$ 。

步驟3：N-乙基-N-(嗎啉-2-基甲基)乙胺三氟乙酸鹽

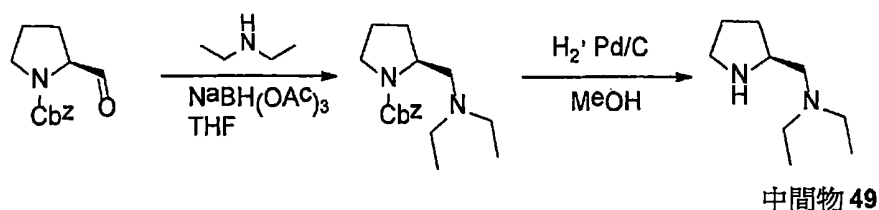
在0℃下，向2-((二乙基胺基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(250 mg, 0.92 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (2 mL)。隨後在室溫下攪拌混合物2小時。在真空下濃縮所得混合物，得到殘餘物，使該殘餘物與甲苯(5 mL × 3)共蒸發，得到呈棕色油狀之N-乙基-N-(嗎啉-2-基甲基)乙胺三氟乙酸鹽(310 mg, 粗)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS (ESI)實驗值：173 $[M+H]^+$ 。

根據與針對中間物45所描述之程序類似之程序，藉由使用2-(1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基)乙酸及3,3-二氟吡咯啉作為起始物質，來製備以下中間物。

中間物#	結構	LC-MS
46		191 $[M+H]^+$
47		171 $[M+H]^+$
48		171 $[M+H]^+$

中間物49

(S)-N-乙基-N-(吡咯啉-2-基甲基)乙胺



步驟1：(S)-2-((二乙基胺基)甲基)吡咯啉-1-甲酸苯甲酯

在0℃下，向(S)-2-甲醯基吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(600 mg, 2.57 mmol)及二乙胺(281 mg, 3.86 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中逐份

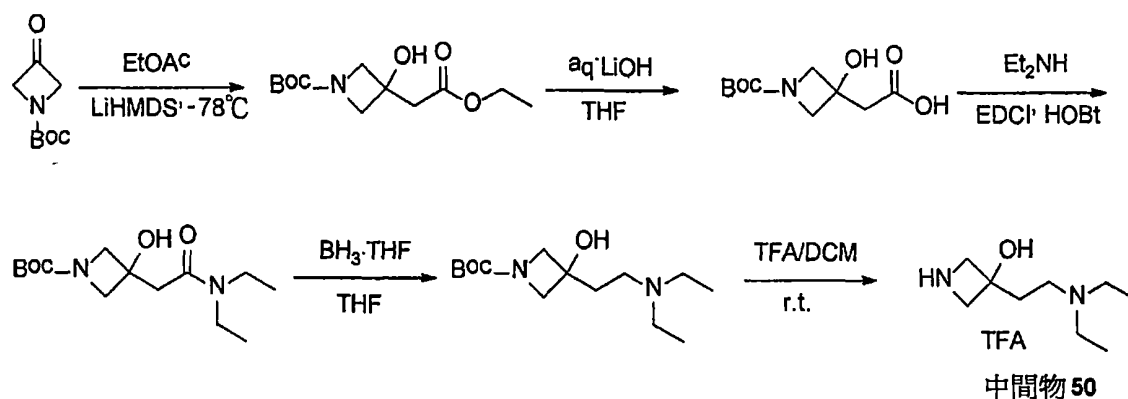
添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.62 mg, 7.71 mmol)。添加完成後，在室溫下攪拌混合物隔夜。用碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物且用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物，藉由矽膠管柱(二氯甲烷:甲醇=100:1至50:1)將其純化，得到呈無色油狀之(S)-2-((二乙基胺基)甲基)吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(520 mg, 69.7%產率)。LC-MS: $m/z = 291$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟2: (S)-N-乙基-N-(吡咯啉-2-基甲基)乙胺

在 N_2 氛圍下，使(S)-2-((二乙基胺基)甲基)吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(520 mg, 1.79 mmol)於甲醇(8 mL)中之溶液脫氣三次，且添加Pd/C(40 mg, 10% wt)。再次使所得混合物脫氣，且在 H_2 氣球下在室溫下攪拌隔夜。過濾混合物，且將濾液濃縮至乾燥，得到呈無色油狀之(S)-N-乙基-N-(吡咯啉-2-基甲基)乙胺(200 mg, 90.8%產率)。LC-MS: $m/z = 157$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間物50

3-(2-(二乙基胺基)乙基)氮雜環丁-3-醇三氟乙酸鹽



步驟1: 3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在 -65°C 下，向乙酸乙酯(2.03g, 23.12 mmol)於THF(無水, 30mL)中之溶液中逐滴添加雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(17.3mL, 17.30 mmol)，且在此溫度下攪拌混合物30分鐘。將3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.00g, 11.56 mmol)於THF(無水, 10mL)中之溶液添加

至上文混合物中，且在 -65°C 下攪拌所得混合物2小時且在室溫下攪拌2小時。將反應物用飽和氯化銨水溶液淬滅，用乙酸乙酯稀釋且用鹽水洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物，藉由矽膠層析(石油醚:乙酸乙酯= 4:1)將其純化，得到呈油狀之3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.4 g, 46.8%產率)。LC-MS: $m/z = 204$ $[\text{M}+\text{H}-56]^+$ 。

步驟2: 2-(1-(第三丁氧基羰基)-3-羥基氮雜環丁-3-基)乙酸

在 0°C 下，向3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.4 g, 5.40 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰水溶液(8.1 mL, 8.1 mmol)。添加完成後，在室溫下攪拌反應物2小時。用醚洗滌混合物且藉由添加1 M稀鹽酸酸化水層。用氯仿及異丙醇(3/1)萃取混合物三次。將合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之2-(1-(第三丁氧基羰基)-3-羥基氮雜環丁-3-基)乙酸(1.1 g, 88.7%產率)。LC-MS: $m/z = 176$ $[\text{M}+\text{H}-56]^+$ 。

步驟3: 3-(2-(二乙基胺基)-2-側氧基乙基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在 0°C 下，向2-(1-(第三丁氧基羰基)-3-羥基氮雜環丁-3-基)乙酸(1.1 g, 4.76 mmol)及二乙胺(416 mg, 5.71 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(1.09 g, 5.71 mmol)及1-羥基苯并三唑(706 mg, 5.23 mmol)，隨後逐滴添加乙基二異丙胺(920 mg, 7.14 mmol)。在室溫下攪拌反應物。將混合物用二氯甲烷稀釋且用鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由矽膠層析(二氯甲烷:甲醇= 100:1)將其純化，得到呈淺黃色油狀之3-(2-(二乙基胺基)-2-側氧基乙基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(920 mg, 72.4%產率)。LC-MS: $m/z = 231$ $[\text{M}+\text{H}-56]^+$ 。

步驟4: 3-(2-(二乙基胺基)乙基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

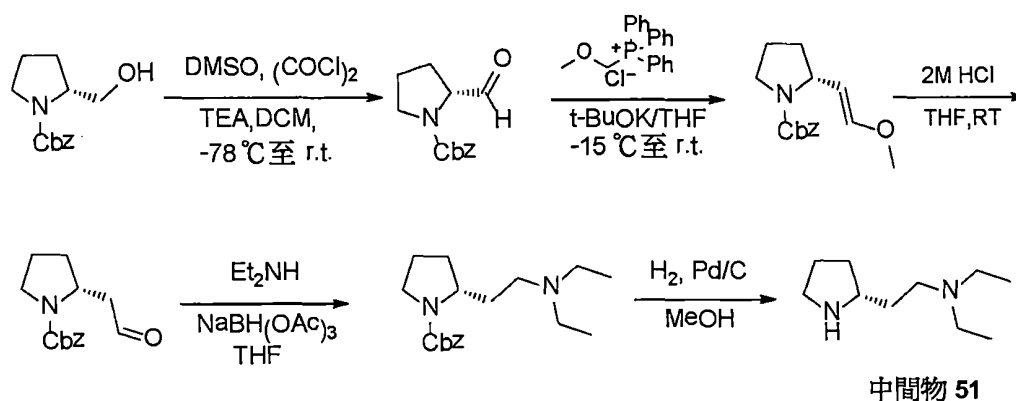
在-10℃下，向3-(2-(二乙基胺基)-2-側氧基乙基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1920 mg, 3.22 mmol)於THF (無水, 10 mL)中之溶液中逐滴添加硼烷-四氫呋喃複合物(13 mL, 13.00 mmol, 1M)，且在室溫下攪拌反應物隔夜。藉由逐滴添加甲醇淬滅反應物，且將所得混合物濃縮至乾燥，得到殘餘物。將殘餘物溶解於乙醇/水(9mL, 8/1 v/v)中且在90℃下攪拌16小時。將混合物濃縮至乾燥且藉由矽膠層析(DCM:MeOH = 100:1)來純化，得到呈淺黃色油狀之3-(2-(二乙基胺基)乙基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(670 mg, 74.2%產率)。LC-MS: $m/z = 217 [M+H-56]^+$ 。

步驟5：3-(2-(二乙基胺基)乙基)氮雜環丁-3-醇三氟乙酸鹽

在0℃下，向3-(2-(二乙基胺基)乙基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(405 mg, 1.50 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2 mL)，且在室溫下攪拌混合物1小時。將混合物濃縮至乾燥且與甲苯共蒸發兩次，得到呈黃色油狀之3-(2-(二乙基胺基)乙基)氮雜環丁-3-醇三氟乙酸鹽(550 mg, 100%產率)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS: $m/z = 173 [M+H]^+$ 。

中間物51

(R)-N,N-二乙基-2-(吡咯啉-2-基)乙胺



步驟1：(R)-2-甲醯基吡咯啉-1-甲酸苯甲酯

在-78℃下，歷經1小時向(COCl)₂ (4.25 mL, 49.57 mmol)於二氯

甲烷(20 mL)中之溶液中逐滴添加DMSO (7.04 mL, 99.13 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液。在此溫度下攪拌混合物15分鐘，且逐滴添加(R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(8.33 g, 35.40 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液。在-78°C下攪拌所得混合物30分鐘，且逐滴添加三乙胺(14.27 mL, 102.67 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，且隨後用水(50 mL × 2)、飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL × 2)及鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由矽膠層析(石油醚:乙酸乙酯= 20:1至1:1)將其純化，得到呈棕色油狀之(R)-2-甲醯基吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(17.0 g, 84.7%產率)。LC-MS: $m/z = 234$ [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.47 (s, 1H), 7.34 (m, 5H), 5.16 - 4.98 (m, 2H), 4.33 - 4.14 (m, 1H), 3.51 - 3.39 (m, 2H), 2.15 - 1.64 (m, 4H)。

步驟2: (R,E)-2-(2-甲氧基乙烯基)吡咯啉-1-甲酸苯甲酯

在-15°C下向(甲氧基甲基)三苯基鏷(21.62 g, 63.06 mmol)於THF (無水, 40 mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(7.08 g, 63.06 mmol)。在此溫度下攪拌所得混合物1小時。隨後逐滴添加於THF (無水, 20 mL)中之(R)-2-甲醯基吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(4.9 g, 21.02 mmol)。在室溫下攪拌反應物4小時。隨後將反應混合物冷卻至0°C，用水淬滅，用乙酸乙酯(200 mL)稀釋且用鹽水(100 mL)洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到呈棕色油狀之(R,E)-2-(2-甲氧基乙烯基)吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(5.0 g, 90.2%產率)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS: $m/z = 262$ [M+H]⁺。

步驟3: (R)-2-(2-側氧基乙基)吡咯啉-1-甲酸苯甲酯

向(R,E)-2-(2-甲氧基乙烯基)吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(5.0 g, 19.16 mmol)於THF (無水, 40 mL)中之溶液中添加2M鹽酸(20 mL)，且在室溫下攪拌反應物4小時。用乙酸乙酯(200 mL)稀釋反應混合物，且用

鹽水(100 mL)洗滌乙酸乙酯溶液。有機層經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮，得到殘餘物，藉由矽膠層析(石油醚:乙酸乙酯= 20:1至4:1)將其純化，得到呈棕色油狀之(R)-2-(2-側氧基乙基)吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(4.6 g，84.7%產率)。LC-MS： $m/z = 248$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (s, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 5H), 5.14 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.82 (m, 4H)。

步驟4：(R)-2-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-1-甲酸苯甲酯

在0℃下，向(R)-2-(2-側氧基乙基)吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(320 mg，1.70 mmol)於THF (無水，10 mL)中之溶液中添加二乙胺(0.26 mL，2.55 mmol)，隨後逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.08 g，5.10 mmol)。在室溫下攪拌反應物1小時。隨後將反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅且用乙酸乙酯稀釋。將有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮，得到殘餘物，藉由矽膠層析(二氯甲烷:甲醇= 10:0至10:1)將其純化，得到呈棕色油狀之(R)-2-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(410 mg，79.3%產率)。LC-MS： $m/z = 305$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.37 (m, 5H), 5.06 (m, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 2.33 (m, 6H), 1.87 (m, 4H), 1.65 (s, 1H), 1.45 - 1.14 (m, 2H), 1.00 - 0.78 (m, 6H)。

步驟5：(R)-N,N-二乙基-2-(吡咯啉-2-基)乙胺

在 N_2 氛圍下，向(R)-2-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(380 mg，1.25 mmol)於脫氣甲醇(10 mL)中之溶液中添加Pd/C (38 mg，10% wt)。再次使混合物脫氣且在 H_2 氣球下攪拌4小時。經由矽藻土過濾混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到呈棕色油狀之(R)-N,N-二乙基-2-(吡咯啉-2-基)乙胺(210 mg，98.8%產率)。LC-MS： $m/z = 171$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

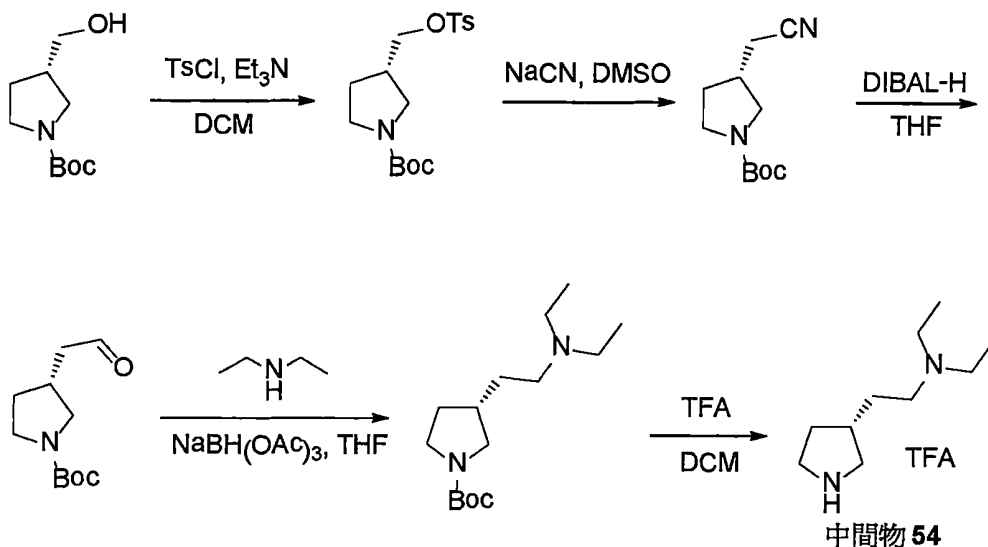
根據與針對中間物51所描述之程序類似之程序藉由使用相對應

吡咯啉異構體來製備以下中間物。

中間物#	結構	LC-MS
52		171 [M+H] ⁺
53		171 [M+H] ⁺

中間物54

(*R*)-*N,N*-二乙基-2-(吡咯啉-3-基)乙胺三氟乙酸鹽



步驟1：(*S*)-3-(甲苄磺醯基氧基甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在N₂氛圍下，向(*S*)-3-(羥基甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(3.00 g, 14.9 mmol)及TEA (4.52 g, 44.7 mmol)於DCM (30 mL)中之混合物中添加4-甲基苯-1-磺醯氯(4.26 g, 22.4 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。將混合物用DCM稀釋，且用1N HCl溶液及飽和氯化鋰水溶液及鹽水連續地洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯= 25:1至10:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*)-3-(甲苄磺醯基氧基甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(5.17g, 97.5%產率)。LC-MS: $m/z = 356$ [M+H]⁺。

步驟2：(*R*)-3-(氰基甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

向(*S*)-3-(甲苄磺醯基氧基甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(5.17g, 14.5 mmol)於二甲基亞砷(dimethylsulfinylmethane) (20 mL)中之混合物

中添加NaCN (855 mg, 17.5 mmol)。在90℃攪拌混合物隔夜。將混合物用EtOAc稀釋，且依次用飽和氯化鋰水溶液及鹽水洗，經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯= 5:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*R*)-3-(氰基甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.90 g, 94.8 %產率)。LC-MS: $m/z = 211$ [M+H]⁺。

步驟3: (*R*)-3-(2-側氧基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在-65℃在N₂氛圍下，向(*R*)-3-(氰基甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.30 g, 10.9 mmol)於THF (50 mL)中之混合物中逐滴添加氫化二異丁基鋁(29.2 mL, 1.5 M)。在-65℃攪拌混合物2小時。由逐滴添加飽和氯化銨水溶液淬滅反應物且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之(*R*)-3-(2-側氧基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.50 g, 64.4 %產率)。LC-MS: $m/z = 158$ [M+H-56]⁺。

步驟4: (*S*)-3-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

向(*R*)-3-(2-側氧基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(0.90 g, 4.22 mmol)及二乙胺(463 mg, 6.33 mmol)於THF (20 mL)中之混合物中添加NaBH(OAc)₃ (1.79 g, 8.44 mmol)。在室溫攪拌混合物3小時。將混合物用乙酸乙酯稀釋且依次用飽和氯化鋰水溶液及鹽水洗，經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷:甲醇= 100:1至20:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之(*S*)-3-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(423 mg, 37.1%產率)。LC-MS: $m/z = 271$ [M+H]⁺。

步驟5: (*R*)-*N,N*-二乙基-2-(吡咯啉-3-基)乙胺三氟乙酸鹽

在0℃下向(*S*)-3-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(420 mg, 1.55 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物中逐滴添加TFA (886 mg, 7.77 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時。在減壓下濃縮混

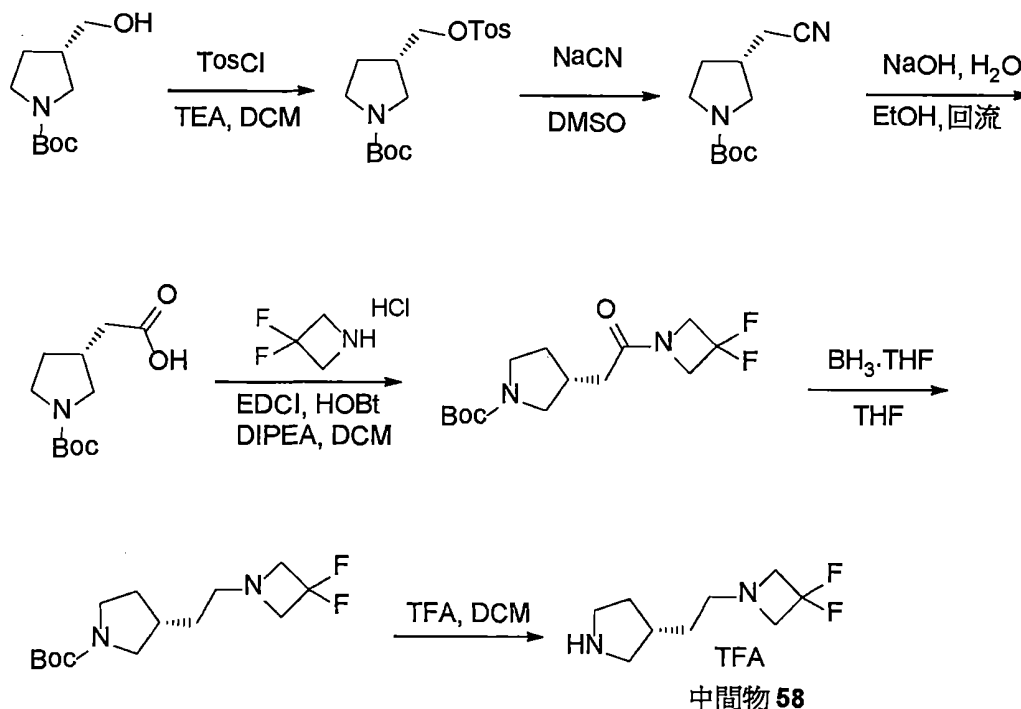
合物，得到呈黃色油狀之(*R*)-*N,N*-二乙基-2-(吡咯啉-3-基)乙胺三氟乙酸鹽(356 mg, 80.7 %產率)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS: $m/z = 171 [M+H]^+$ 。

根據與針對中間物54所描述之程序類似之程序藉由使用相對應胺來製備以下中間物。

中間物#	結構	LC-MS
55		185 $[M+H]^+$
56		185 $[M+H]^+$
57		171 $[M+H]^+$

中間物58

(*R*)-3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基)吡咯啉三氟乙酸鹽



步驟1: (*S*)-3-(甲磺醯基氧基甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在0℃下，向(*R*)-3-(羥基甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.0 g, 9.94 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中逐份添加TEA (3.01 g, 29.82 mmol)及4-甲基苯-1-磺醯氯(2.84 g, 14.91 mmol)。在室溫下攪拌反應

物隔夜。將混合物倒入冰水中且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯= 100:1至4:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(*S*)-3-(甲苯磺醯基氧基甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(3.3 g, 93.43%產率)。LC-MS: $m/z = 300$ [M+H-56]⁺。

步驟2: (*S*)-3-(氰基甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

在100℃下，向(*S*)-3-(甲苯磺醯基氧基甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(3.0 g, 8.44 mmol)於DMSO (40 mL)中之溶液中添加NaCN (596 mg, 10.13 mmol)，隔夜。TLC顯示反應完成。將混合物倒入冰水中且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯= 100:1至4:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(*R*)-3-(氰基甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.6 g, 90.16%產率)。LC-MS: m/z 155 = [M+H-56]⁺。

步驟3: (*R*)-2-(1-(第三丁氧基羰基)吡咯啉-3-基)乙酸

向(*R*)-3-(氰基甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.6 g, 8.44 mmol)於MeOH (40 mL)中之溶液中添加NaOH溶液(30%, 7.6 mL, 10.13 mmol)。在100℃下攪拌所得混合物隔夜後，移除溶劑。將殘餘物用HCl水溶液(1 M)酸化至pH 4~5且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯= 100:1 ~ 1:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之(*R*)-2-(1-(第三丁氧基羰基)吡咯啉-3-基)乙酸(1.6 g, 90.16%產率)。LC-MS: $m/z = 174$ [M+H-56]⁺。

步驟4: (*R*)-3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-2-側氧基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

向(*R*)-2-(1-(第三丁氧基羰基)吡咯啉-3-基)乙酸(690 mg, 3.01 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之混合物中依序添加1-(3-二甲基胺基丙

基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(693.3 mg, 3.63 mmol)及1-羥基苯并三唑(593.43 mg, 4.53 mmol), 且隨後逐滴添加DIPEA (1.55 g, 12.04 mmol)。攪拌混合物10分鐘且添加3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(464.4 g, 3.6 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。將反應物用二氯甲烷(50 mL × 2)稀釋, 且用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷:甲醇= 100:1至50:1)純化殘餘物, 得到呈無色油狀之(*R*)-3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-2-側氧基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(630 mg, 68.79%產率)。LC-MS: $m/z = 249$ [M+H-56]⁺。

步驟5: (*S*)-3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

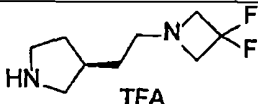
在-10°C下, 歷經10分鐘向(*R*)-3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-2-側氧基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(630 mg, 2.07 mmol)於THF (無水, 50 mL)中之溶液中逐滴添加硼烷-四氫呋喃複合物(6.21 mL, 6.21 mmol, 1M於THF中)之溶液。在室溫下攪拌反應物隔夜。隨後在0°C下向反應混合物中逐滴添加甲醇(20 mL)。添加完成後, 在室溫下攪拌混合物30分鐘。在真空下濃縮混合物, 得到黃色殘餘物, 將其溶解於乙醇/水(9 mL/1 mL)中且在回流下攪拌隔夜。濃縮混合物, 且藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷:甲醇= 100:1至40:1)純化殘餘物, 得到呈無色油狀之(*S*)-3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(470 mg, 78.20%產率)。LC-MS: $m/z = 235$ [M+H-56]⁺。

步驟6: (*R*)-3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基)吡咯啉三氟乙酸鹽

在0°C下, 向(*S*)-3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(470 mg, 1.62 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之混合物中逐滴添加三氟乙酸(2.0 mL)。在室溫下攪拌反應物1小時。在減壓下濃縮混合物, 得到呈黃色糖漿狀之(*R*)-3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基)吡咯啉三氟乙酸鹽(400 mg, 97.1%產率), 其不經純化即直接用於下一

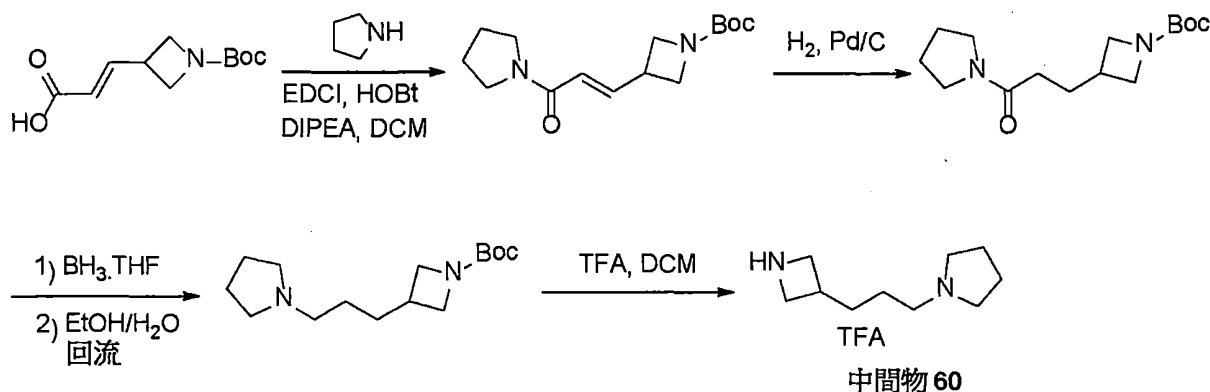
反應。LC-MS : $m/z = 191 [M+H]^+$ 。

根據與針對中間物58所描述之程序類似之程序藉由使用相對應起始物質來製備以下中間物。

中間物#	結構	LC-MS
59		191 $[M+H]^+$

中間物60

1-(3-(氮雜環丁-3-基)丙基)吡咯啉三氟乙酸鹽



步驟1：(E)-3-(3-側氧基-3-(吡咯啉-1-基)丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在0℃下，向(E)-3-(1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基)丙烯酸(1 g, 4.41 mmol)於二氯甲烷中之溶液中添加DIPEA (3.0 mL, 17.46 mmol)及HOBt (720 mg, 5.29 mmol)，隨後逐份添加EDCI (1.27 g, 6.62 mmol)。在室溫下攪拌反應物15分鐘，且添加吡咯啉(0.6 mL, 6.62 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。將混合物用二氯甲烷稀釋，且用水及鹽水洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由矽膠層析(二氯甲烷:甲醇= 100:1至10:1)將其純化，得到呈油狀之(E)-3-(3-側氧基-3-(吡咯啉-1-基)丙-1-烯-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(900 mg, 73.1%產率)。LC-MS : $m/z = 225 [M+H]^+$ 。

步驟2：3-(3-側氧基-3-(吡咯啉-1-基)丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在N₂氛圍下，使(E)-3-(3-側氧基-3-(吡咯啉-1-基)丙-1-烯-1-基)氮

雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(900 mg, 3.21 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液脫氣三次，隨後添加Pd/C (50 mg, 10% wt)。添加完成後，再次使混合物脫氣且在H₂氣球下在室溫下攪拌隔夜。經由矽藻土墊過濾所得混合物，且在真空下濃縮濾液，得到呈無色油狀之3-(3-側氧基-3-(吡咯啉-1-基)丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(870 mg, 95.9%產率)。LC-MS: $m/z = 227 [M+H-56]^+$ 。

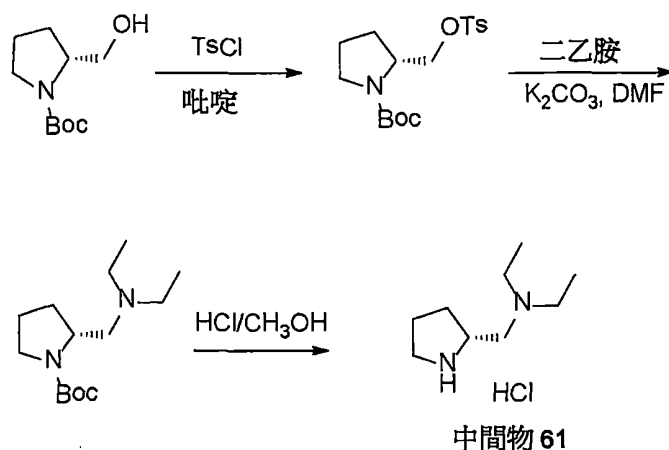
步驟3：3-(3-(吡咯啉-1-基)丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在-10℃下，向3-(3-側氧基-3-(吡咯啉-1-基)丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(890 mg, 3.15 mmol)於THF (無水, 8 mL)中之溶液中逐滴添加硼烷-四氫呋喃複合物(8.6 mL, 8.6 mmol, 1M於THF中)之溶液。在室溫下攪拌反應物隔夜。將反應混合物冷卻至0℃，逐滴添加甲醇(10 mL)，且在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。隨後在真空下濃縮混合物，得到黃色殘餘物，將其溶解於乙醇/水(18 mL/2 mL)中且在回流下攪拌隔夜。在真空下濃縮所得混合物，得到殘餘物，藉由矽膠層析(二氯甲烷:甲醇= 100:1至20:1)將其純化，得到呈無色油狀之3-(3-(吡咯啉-1-基)丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯 (600 mg, 70.9%產率)。LC-MS: $m/z = 213 [M+H-56]^+$ 。

步驟4：1-(3-(氮雜環丁-3-基)丙基)吡咯啉三氟乙酸鹽

在0℃下，向3-(3-(吡咯啉-1-基)丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(600 mg, 2.23 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (5 mL)。隨後在30℃下攪拌反應物1小時。在真空下濃縮所得混合物，得到殘餘物，使該殘餘物與甲苯(10 mL × 3)共蒸發，得到呈棕色油狀之1-(3-(氮雜環丁-3-基)丙基)吡咯啉三氟乙酸鹽(700 mg, 100%產率)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS (ESI) 實驗值: 169 $[M+H]^+$ 。

中間物61

(R)-N-乙基-N-(吡咯啉-2-基甲基)乙胺鹽酸鹽**步驟1：(R)-2-((甲苄磺醯基氧基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯**

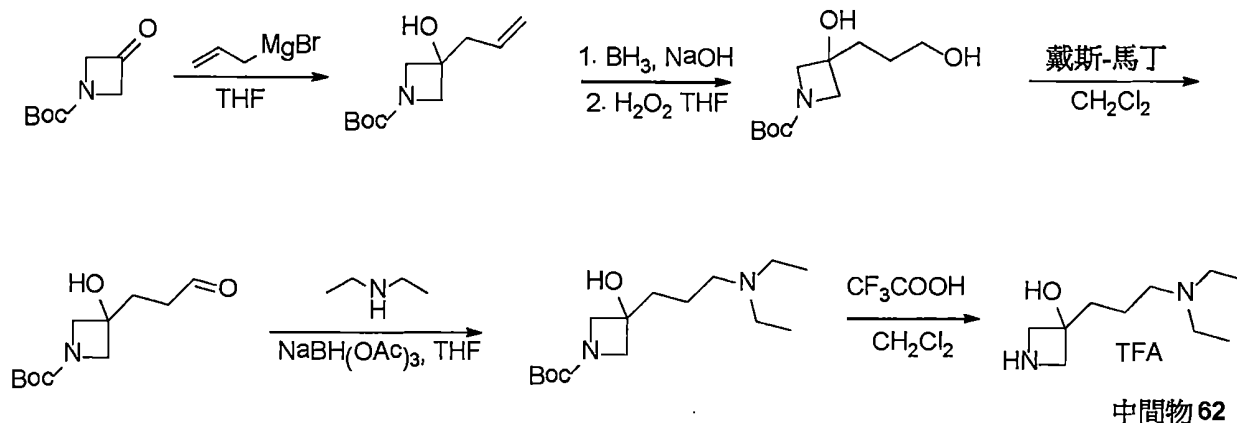
在0℃下在N₂氛圍下，向(R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(5.00 g，24.8 mmol)於吡啶(20 mL)中之溶液中逐份添加4-甲基苄-1-磺醯氯(5.68 g，29.8 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。將混合物濃縮至乾燥，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(100 mL)中。將混合物用鹽水洗滌、經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物，藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯=10:1 - 3:1)將其純化，得到呈無色油狀之(R)-2-((甲苄磺醯基氧基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(7.50 g，85.2%產率)。LC-MS：m/z = 356 [M+H]⁺。

步驟2：(R)-2-((二乙基胺基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

向(R)-2-((甲苄磺醯基氧基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(3.00 g，8.40 mmol)於CH₃CN (30 mL)中之溶液中添加二乙胺(1.20 g，16.8 mmol)及碳酸鉀(3.50 g，25.2 mmol)。在75℃下攪拌混合物16小時。用乙酸乙酯及水稀釋混合物，且分離各層。將有機層用飽和氯化鋰水溶液及鹽水連續地洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物，藉由矽膠層析(二氯甲烷:甲醇= 10:1)將其純化，得到呈黃色油狀之(R)-2-((二乙基胺基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(390 mg，18.1%產率)。LC-MS：m/z = 201 [M+H-56]⁺。

步驟3：(R)-N-乙基-N-(吡咯啉-2-基甲基)乙胺鹽酸鹽

在室溫下攪拌(R)-2-((二乙基胺基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(370 mg, 1.44 mmol)於HCl-甲醇溶液(3 mL)中之混合物1小時。將混合物濃縮至乾燥且用乙醚洗滌，得到呈白色固體狀之(R)-N-乙基-N-(吡咯啉-2-基甲基)乙胺鹽酸鹽(318 mg, 定量產率)。粗產物不進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: $m/z = 157 [M+H]^+$ 。

中間物62**3-(3-(二乙基胺基)丙基)氮雜環丁-3-醇三氟乙酸鹽****步驟1：3-烯丙基-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯**

在0°C下在N₂氛圍下，向3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.00 g, 5.84 mmol)於無水THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加溴化烯丙基鎂(7.6 mL, 1M)。在室溫下攪拌混合物2小時，隨後用飽和氯化銨水溶液淬滅且用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由矽膠層析(石油醚:乙酸乙酯= 10:1至3:1)將其純化，得到呈無色油狀之(S)-2-((((烯丙氧基)羰基)(乙基)胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.02 g, 81.6%產率)。LC-MS: $m/z = 188 [M+H-56]^+$ 。

步驟2：3-羥基-3-(3-羥基丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在0°C下在N₂氛圍下，向3-烯丙基-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.02 g, 4.78 mmol)於無水THF (50 mL)中之混合物中逐滴添加硼

烷-四氫呋喃複合物於THF (4.78 mL, 1 M)中之溶液。在室溫下攪拌反應物隔夜。在0°C下將氫氧化鈉水溶液(19.1 mL, 95.6 mmol, 5M)逐滴添加至混合物中。在室溫下攪拌混合物30分鐘。隨後將過氧化氫溶液(10mL, 30% wt)添加至混合物中，且在室溫下攪拌反應物2小時。將混合物用乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由矽膠層析(石油醚:乙酸乙酯= 3:1至1:1)將其純化，得到呈無色油狀之3-羥基-3-(3-羥基丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(690 mg, 62.7%產率)。LC-MS: m/z = 176 [M+H-56]⁺。

步驟3：3-羥基-3-(3-側氧基丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在0°C下，向3-羥基-3-(3-羥基丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.50 g, 2.15 mmol)於乾CH₂Cl₂ (20 mL)中之混合物中添加(1,1,1-三乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧雜環戊-3(1H)-酮(293 mg, 0.69 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。過濾混合物，且將濾液用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，乾燥且在減壓下濃縮，得到3-羥基-3-(3-側氧基丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.55 g, >100%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: m/z = 282 [M+H]⁺。

步驟4：3-(3-(二乙基胺基)丙基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在0°C下，向3-羥基-3-(3-側氧基丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.49 g, 2.15 mmol)於THF (20 mL)中之混合物中添加二乙胺(235 mg, 2.23 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。在0°C下將三乙醯氧基硼氫化鈉(906mg, 4.30 mmol)逐份添加至混合物中。在室溫下攪拌混合物隔夜。將混合物用乙酸乙酯稀釋且用飽和氯化鋰水溶液及鹽水連續地洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由矽膠層析(二氯甲烷:甲醇= 50:0至20:1)將其純化，得到呈無色油狀之3-(3-(二乙基胺基)丙基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(450 mg, 73.2%產

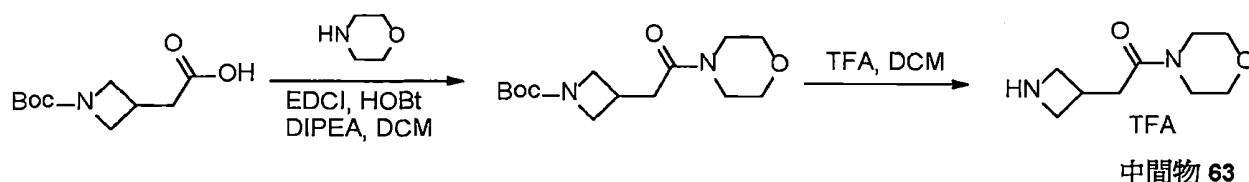
率)。LC-MS: $m/z = 287 [M+H]^+$ 。

步驟5: 3-(3-(二乙基胺基)丙基)氮雜環丁-3-醇三氟乙酸鹽

在0℃下，向3-(3-(二乙基胺基)丙基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(450 mg, 1.57 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中逐滴添加三氟乙酸(10 mL)。在室溫下攪拌反應物2小時。在減壓下濃縮混合物，得到呈棕色油狀之3-(3-(二乙基胺基)丙基)氮雜環丁-3-醇三氟乙酸鹽(440 mg, >100 %產率)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS: $m/z = 186 [M+H]^+$ 。

中間物63

2-(氮雜環丁-3-基)-1-(N-嗎啉基)乙酮三氟乙酸鹽



步驟1: 3-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

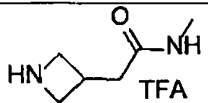
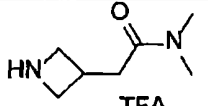
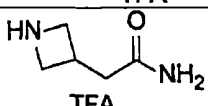
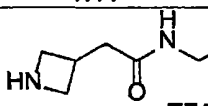
在0℃下，向2-(1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基)乙酸(500 mg, 2.32 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(667.9 mg, 3.48 mmol)、1-羥基苯并三唑(376.6 mg, 2.79 mmol)及二異丙基乙胺(1.20 mL, 6.97 mmol)。攪拌混合物10分鐘後，添加嗎啉(0.30 mL, 3.48 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物3小時。將殘餘物用二氯甲烷稀釋，用水及鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(二氯甲烷:甲醇=1:0至80:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(560 mg, 84.7%產率)。LC-MS: $m/z = 229 [M+H-56]^+$ 。

步驟2: 2-(氮雜環丁-3-基)-1-(N-嗎啉基)乙酮

向3-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

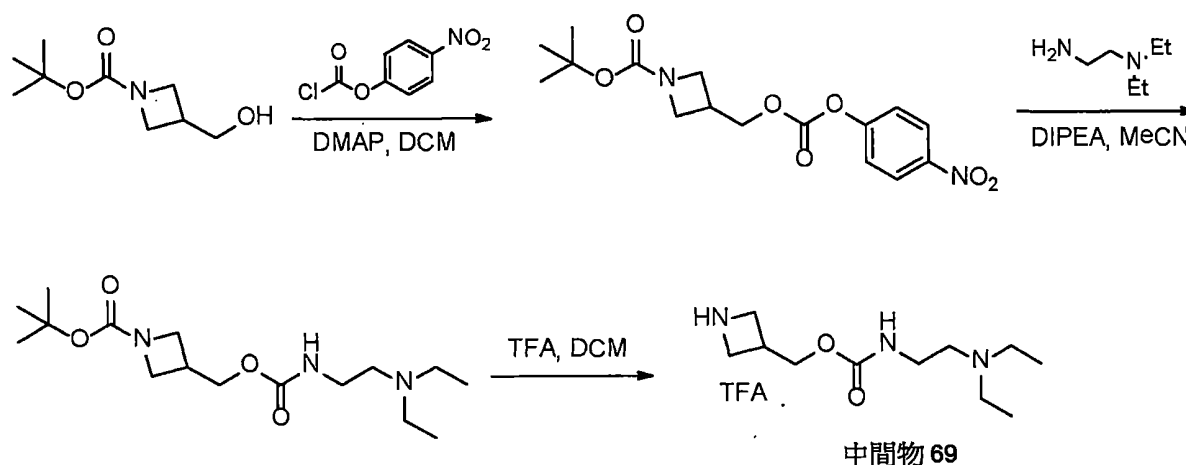
(560 mg, 1.97 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1.46 mL, 19.69 mmol)。在室溫下攪拌反應物2小時。在減壓下濃縮混合物，得到呈棕色油狀之2-(氮雜環丁-3-基)-1-(N-嗎啉基)乙酮三氟乙酸鹽(360 mg, 99.2%產率)。LC-MS: $m/z = 185 [M+H]^+$ 。

根據與針對中間物63所描述之程序類似之程序藉由使用適當起始物質來製備以下中間物。

中間物#	結構	LC-MS
64		129 $[M+H]^+$
65		143 $[M+H]^+$
66		115 $[M+H]^+$
67		214 $[M+H]^+$
68		242 $[M+H]^+$

中間物69

(2-(二乙基胺基)乙基)胺基甲酸氮雜環丁-3-基甲酯三氟乙酸鹽



步驟1：3-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在0°C下，向3-(羥基甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.12g，

6.1mmol)及DMAP (1.46 g, 12.1 mmol)於無水二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加氯甲酸4-硝基苯酯(2.05 g, 10.2 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液。使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。用檸檬酸水溶液(10% wt.)洗滌反應混合物，且有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(石油醚:乙酸乙酯= 15 :1至8 :1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之3-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.51 g, 76.3%產率)。

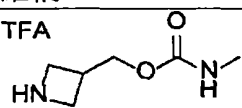
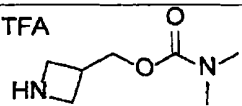
步驟2：3-(((2-(二乙基胺基)乙基)胺甲醯基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在0°C下，向N1,N1-二乙基乙烷-1,2-二胺(560 mg, 4.05 mmol)及DIPEA (510 mg, 4.0 mmol)於CH₃CN (8 mL)中之溶液中逐份添加3-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(660 mg, 2.1 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌2小時。在真空下移除溶劑，且用水及乙酸乙酯分配殘餘物。用乙酸乙酯萃取水層。合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(二氯甲烷:甲醇= 100:0至40:1)純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀之3-(((2-(二乙基胺基)乙基)胺甲醯基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(520mg, 78.7%產率)。LC-MS: m/z = 331[M+H]⁺。

步驟3：2-(二乙基胺基)乙基胺基甲酸氮雜環丁-3-基甲酯三氟乙酸鹽

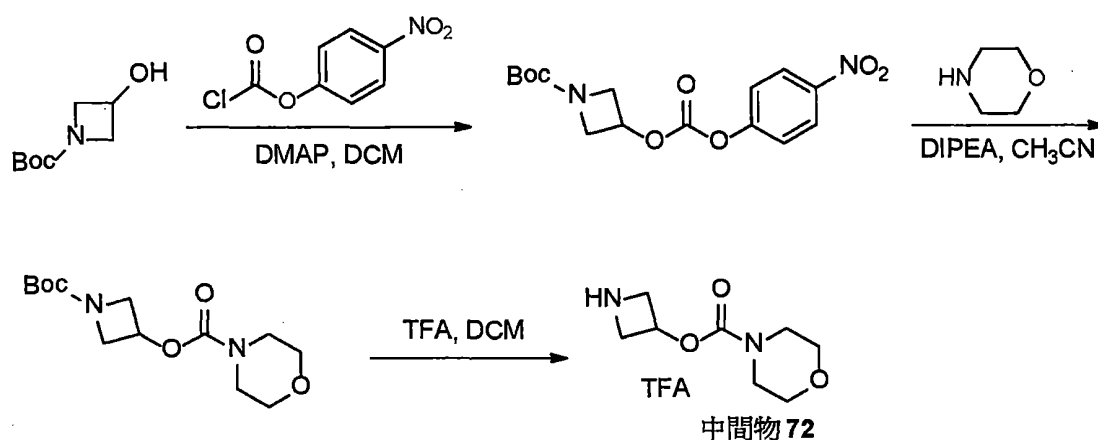
在0°C下，向3-(((2-(二乙基胺基)乙基)胺甲醯基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(510 mg, 1.5 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (1.5 mL)。隨後在室溫下攪拌反應物3小時。在真空下濃縮所得混合物，得到殘餘物，使該殘餘物與甲苯(40 mL × 3)共蒸發，得到呈棕色油狀之(2-(二乙基胺基)乙基)胺基甲酸氮雜環丁-3-基甲酯三氟乙酸鹽(1.05 g, 100%產率)，其不經純化即直接用於下一步驟中。LC-MS: m/z = 231 [M+H]⁺。

根據與針對中間物69所描述之程序類似之程序藉由使用適當胺來製備以下中間物。

中間物#	結構	LC-MS
70		144 [M+H] ⁺
71		159 [M+H] ⁺

中間物72

嗎啉-4-甲酸氮雜環丁-3-基酯三氟乙酸鹽



步驟1：3-((4-硝基苯氧基)羰氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在0℃下，向3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.8 g，4.62 mmol)及DMAP (1.13 g，9.24 mmol)於無水DCM (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加氯甲酸4-硝基苯酯(1.58 g，7.85 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應物隔夜。將混合物用DCM稀釋且依序用10%檸檬酸水溶液、飽和K₂CO₃水溶液及鹽水洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯= 50:1至20:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之3-((4-硝基苯氧基)羰氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.17 g，74.9%產率)。LC-MS m/z：324 [M+H-14]⁺。

步驟2：嗎啉-4-甲酸1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基酯

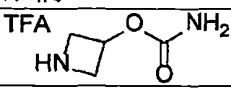
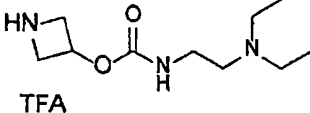
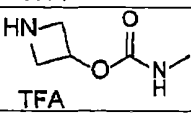
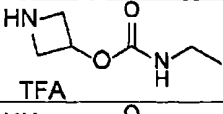
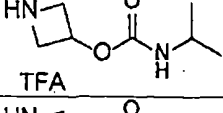
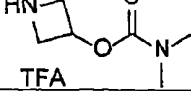
在0℃下，向3-((4-硝基苯氧基)羰氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.17 g，3.46 mmol)於MeCN (15 mL)中之溶液中添加DIPEA (1.2

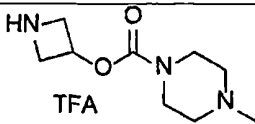
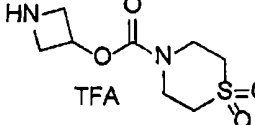
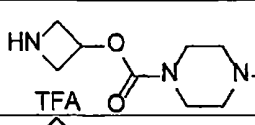
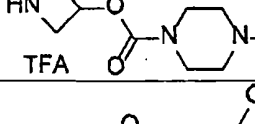
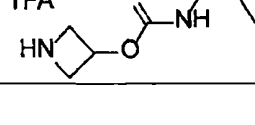
mL, 6.92 mmol)及嗎啉(0.6 mL, 6.92 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。隨後濃縮混合物，用DCM稀釋。隨後在真空下濃縮混合物以移除溶劑，同時保持溫度低於40℃。將殘餘物用DCM稀釋，且用乙酸銨緩衝液(pH 4.0, 20 mL × 2)、5% NaHCO₃水溶液(20 mL)及鹽水洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯= 50:1至20:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之嗎啉-4-甲酸1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基酯(600 mg, 60.6%產率)。LC-MS m/z: 231 [M+H-56]⁺。

步驟3：嗎啉-4-甲酸氮雜環丁-3-基酯三氟乙酸鹽

在0℃下，向嗎啉-4-甲酸1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基酯(400 mg, 1.40 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (2 mL)。隨後在室溫下攪拌反應物1小時。在真空下濃縮所得混合物，得到殘餘物，使該殘餘物與甲苯(1 mL × 2)共蒸發，得到呈棕色油狀之嗎啉-4-甲酸氮雜環丁-3-基酯三氟乙酸鹽(600 mg, 100%產率)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS m/z: 187 [M+H]⁺。

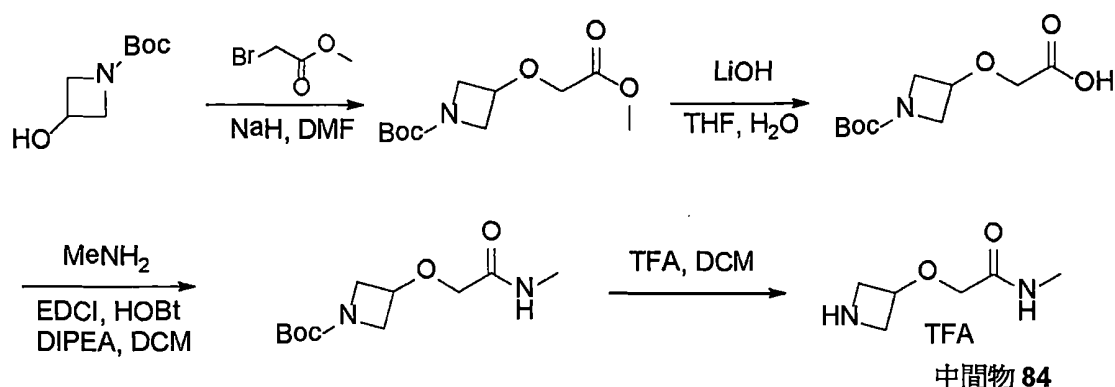
根據與針對中間物72所描述之程序類似之程序藉由使用適當胺來製備以下中間物。

中間物#	結構	LC-MS
73		117 [M+H] ⁺
74		216 [M+H] ⁺
75		131 [M+H] ⁺
76		145 [M+H] ⁺
77		159 [M+H] ⁺
78		145 [M+H] ⁺

79		200 [M+H] ⁺
80		235 [M+H] ⁺
81		250 [M+H] ⁺
82		268 [M+H] ⁺
83		189 [M+H] ⁺

中間物84

2-(氮雜環丁-3-基氧基)-N-甲基乙醯胺三氟乙酸鹽



步驟1：3-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在0℃下，向3-羟基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(800 mg，4.62 mmol)於無水THF (20 mL)中之溶液中逐份添加NaH (185 mg，4.62 mmol，60%)。在0℃下攪拌混合物20分鐘後，逐滴添加2-溴乙酸甲酯(702 mg，4.62 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液2小時後，在0℃下藉由添加水淬滅反應物。使混合物分配於EtOAc與水之間。將有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:EtOAc =100:1至10:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.1 g，97.2%產率)。LC-MS m/z：246 [M+H]⁺。

步驟2：2-((1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基)氧基)乙酸

向3-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.1 g, 4.50 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加LiOH (216 mg, 9.0 mmol)及水(5mL)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜，且在真空下移除THF。藉由添加HCl (1 M)將水性殘餘物酸化至pH 4且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。有機層經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到呈無色油狀之2-((1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基)氧基)乙酸(600 mg, 57.7%產率)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS m/z: 231 [M+H]⁺。

步驟3：3-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

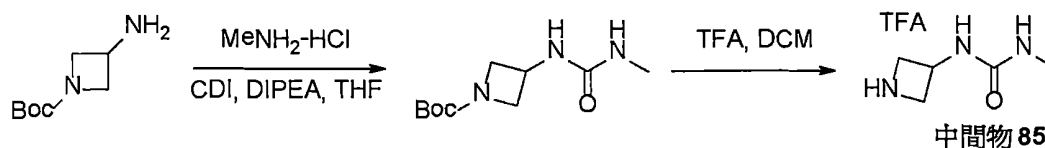
在0℃下，向2-((1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基)氧基)乙酸(600 mg, 2.60 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加HOBt (526.5 mg, 3.90 mmol)，隨後逐份添加EDCI (747.2 mg, 3.90 mmol)。逐滴添加DIPEA (1.34 g, 10.4 mmol)。在0℃下攪拌所得混合物30分鐘，且在0℃下添加甲胺鹽酸鹽(351.4 mg, 5.20 mmol)。隨後在室溫下攪拌反應物隔夜。隨後用水稀釋混合物且用DCM萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:EtOAc = 100:1 ~ 1:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(380 mg, 59.9%)。LC-MS m/z: 245 [M+H]⁺。

步驟4：2-(氮雜環丁-3-基氧基)-N-甲基乙醯胺三氟乙酸鹽

在0℃下，向3-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(380 mg, 1.56 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (2 mL)。在室溫下攪拌反應物1小時。濃縮混合物且使殘餘物與甲苯(10 mL × 2)共蒸發，得到呈黃色糖漿狀之2-(氮雜環丁-3-基氧基)-N-甲基乙醯胺三氟乙酸鹽(490 mg, 96.7%產率)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS m/z: 145 [M+H]⁺。

中間物85

1-(氮雜環丁-3-基)-3-甲基脲三氟乙酸鹽



步驟1：3-(3-甲基脲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在0℃下，向3-胺基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.05 g，6.1 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加CDI (2 g，12.3 mmol)及DIPEA (2 ml，12.3 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時後，添加甲胺鹽酸鹽(1.59 g，24.4 mmol)及DIPEA (2 ml, 12.3 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌反應混合物。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:丙酮=3:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-(3-甲基脲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(970 mg，69.3%產率)。LC-MS m/z：174 [M+H-56]⁺。

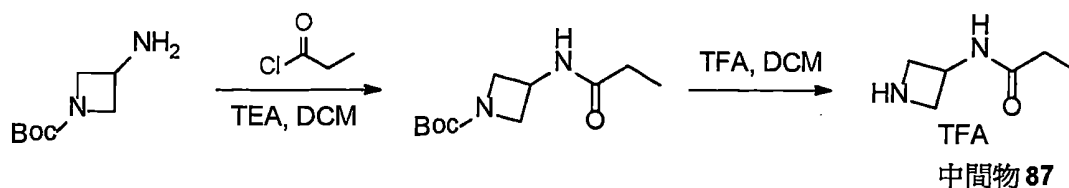
步驟2：1-(氮雜環丁-3-基)-3-甲基脲三氟乙酸鹽

在0℃下，向3-(3-甲基脲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(550 mg，2.4 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (1 mL)。在室溫下攪拌反應物3小時後，在高真空下將混合物濃縮且與甲苯(30 mL × 3)共蒸發，得到呈油狀之1-(氮雜環丁-3-基)-3-甲基脲三氟乙酸鹽(1.05 mg，100%產率)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS m/z：130 [M+H]⁺。

根據與針對中間物85所描述之程序類似之程序藉由使用適當胺來製備以下中間物。

中間物#	結構	LC-MS
86		144 [M+H] ⁺

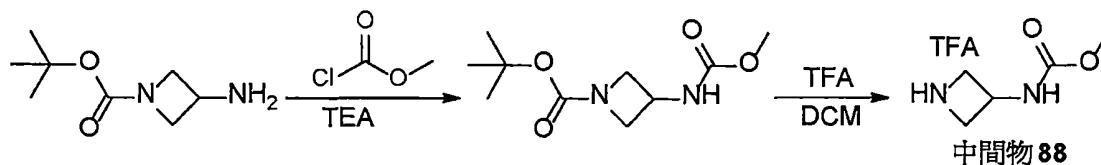
中間物87

N-(氮雜環丁-3-基)丙醯胺三氟乙酸鹽**步驟1：3-丙醯胺基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯**

在0℃下，向3-胺基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(600 mg，3.5 mmol)於乾DCM中之混合物中添加丙醯氯(340 mg，3.75 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜後，將其用DCM及水分配。將有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 100:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-丙醯胺基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(720 mg，90.2%產率)。LC-MS m/z：229 [M+H]⁺。

步驟2：N-(氮雜環丁-3-基)丙醯胺三氟乙酸鹽

在0℃下，向3-丙醯胺基氮雜環丁烷-1-甲酸酯(400 mg，1.75 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (2 mL)。隨後在室溫下攪拌反應物2小時。在真空下濃縮所得混合物，得到殘餘物，使該殘餘物與甲苯共蒸發，得到呈棕色油狀之N-(氮雜環丁-3-基)丙醯胺三氟乙酸鹽(810 mg，100%產率)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS m/z：129 [M+1]⁺。

中間物 88**氮雜環丁-3-基胺基甲酸甲酯三氟乙酸鹽****步驟1：3-((甲氧基羰基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯**

在0℃下，向3-胺基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(500 mg，2.90 mmol)於DCM (150 mL)中之混合物中添加TEA (1.22 mL，8.71

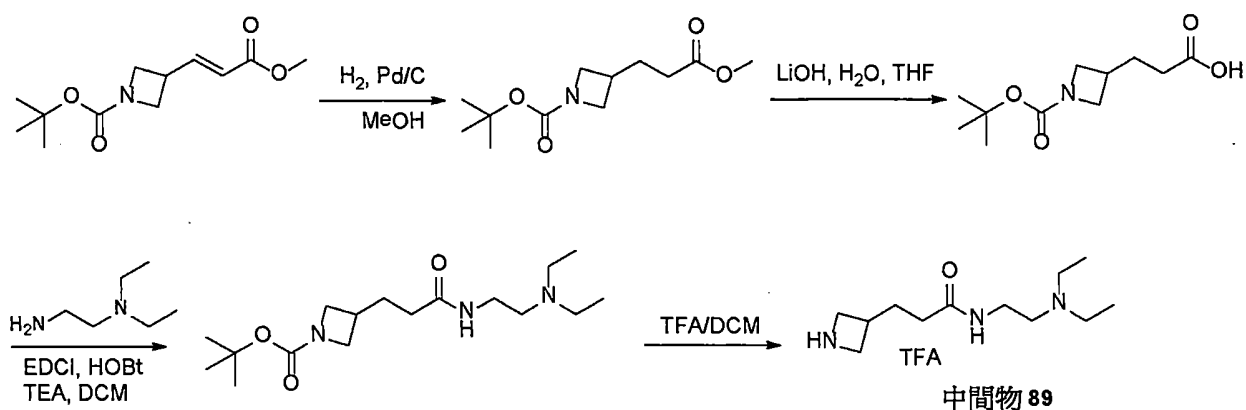
mmol)，隨後逐滴添加氯甲酸甲酯(441 mg, 4.35 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。用飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌混合物。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯 = 20:1至5:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-((甲氧基羰基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(450 mg, 67.3%產率)。LC-MS m/z : 231 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟2：氮雜環丁-3-基胺基甲酸甲酯三氟乙酸鹽

在 0°C 下，向3-((甲氧基羰基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(450 mg, 1.95 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物中逐滴添加TFA (3.5 mL)。在室溫下攪拌反應物3小時。隨後在減壓下濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之氮雜環丁-3-基胺基甲酸甲酯三氟乙酸鹽(250 mg, 100%產率)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS m/z : 131 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間物89

3-(氮雜環丁-3-基)-N-(2-(二乙基胺基)乙基)丙醯胺三氟乙酸鹽



步驟1：3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在 N_2 氛圍下，使(E)-3-(3-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(3.4 g, 13.33 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液脫氣三次，且添加Pd/C (350 mg, 10% wt)。再次使混合物脫氣且在 H_2 氛圍下在室溫下攪拌隔夜。經由矽藻土過濾反應物，且濃縮濾液，得到呈

無色油狀之3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(3.3 g, 96.1%產率)。LC-MS: m/z 202 $[M+H]^+$ 。

步驟2: 3-(1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基)丙酸

向3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸酯(3.3 g, 12.8 mmol)於THF/H₂O (15 mL/15 mL)中之溶液中添加LiOH (614.3 mg, 25.65 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。在減壓下濃縮混合物，用水稀釋且用DCM萃取。將合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之3-(1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基)丙酸(2.7 g, 92.8%產率)。LC-MS: m/z 230 $[M+H]^+$ 。

步驟3: 3-(3-(2-(二乙基胺基)乙基胺基)-3-側氧基丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

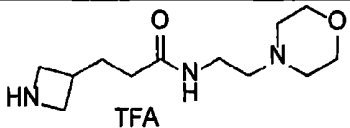
在0℃下，向3-(1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基)丙酸(800 mg, 3.5 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加1-羥基苯并三唑(480 mg, 3.5 mmol)，隨後逐份添加1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(680 mg, 3.5 mmol)及Et₃N (1.06 g, 10.5 mmol)。在0℃下攪拌混合物30分鐘，且在0℃下逐滴添加N¹,N¹-二乙基乙烷-1,2-二胺(609 mg, 5.2 mmol)。隨後在室溫下攪拌反應物隔夜。將反應混合物用水淬滅且用DCM萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(DCM:甲醇= 30:1)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之3-(3-(2-(二乙基胺基)乙基胺基)-3-側氧基丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(630 mg, 55.0%產率)。LC-MS: m/z 328 $[M+H]^+$ 。

步驟4: 3-(氮雜環丁-3-基)-N-(2-(二乙基胺基)乙基)丙醯胺三氟乙酸鹽

在0℃下，向3-(3-(2-(二乙基胺基)乙基胺基)-3-側氧基丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(630 mg, 1.9 mmol)於DCM (2.5 mL)中之混合物中逐滴添加三氟乙酸(2.5 mL)。在室溫下攪拌反應物2小時。在減壓下濃縮混合物，得到呈黃色糖漿狀之3-(氮雜環丁-3-基)-N-(2-(二乙基

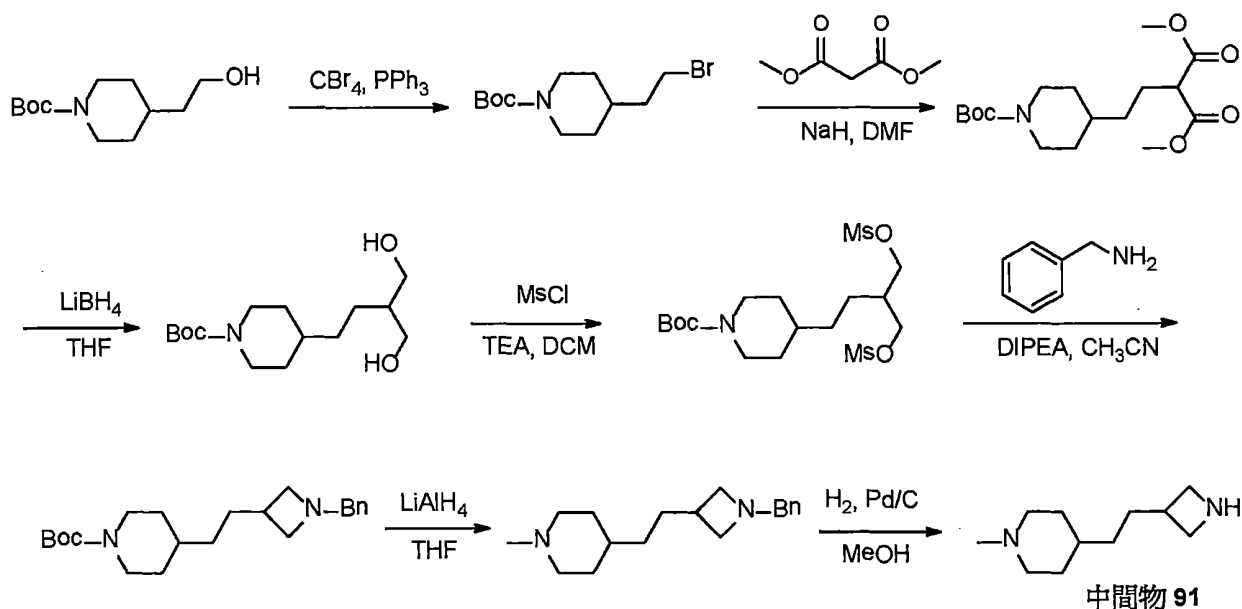
胺基)乙基)丙醯胺三氟乙酸鹽(432 mg, 99.9%產率), 其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS: m/z 228 $[M+H]^+$ 。

根據與針對中間物89所描述之程序類似之程序藉由使用適當胺來製備以下中間物。

中間物#	結構	LC-MS
90		242 $[M+H]^+$

中間物91

4-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)-1-甲基哌啶



步驟1: 4-(2-溴乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

在0℃下, 向4-(2-羥基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(15.0 g, 65.5 mmol)及PPh₃ (20.6 g, 78.6 mmol)於乾DCM (200 mL)中之溶液中添加CBr₄ (24.9 g, 75.3 mmol)於乾DCM (100 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下濃縮混合物, 得到殘餘物, 藉由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯= 100:1 ~ 30:1)將其純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(16.3 g, 84.5%產率)。LC-MS: m/z 239 $[M+H-56]^+$ 。

步驟2: 2-(2-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基)乙基)丙二酸二甲酯

在0℃下，向丙二酸二甲酯(9.1 g, 68.4 mmol)於DMF (60 mL)中之溶液中逐份添加NaH (2.04 g, 51.3 mmol, 60%於礦物油中之分散液)。在0℃下攪拌混合物30分鐘後，逐滴添加4-(2-溴乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(5.1 g, 17.1 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液，且在45℃下攪拌所得混合物隔夜。將混合物倒入冰水中且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。將有機層用LiCl水溶液(5%)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯= 30:1至10:1)純化殘餘物，得到呈油狀之2-(2-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基)乙基)丙二酸二甲酯(5.9 g, 95.1%產率)。LC-MS: m/z 288 [M+H-56]⁺。

步驟3: 4-(4-羥基-3-(羥基甲基)丁基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

在0℃下，向2-(2-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基)乙基)丙二酸二甲酯(5.9 g, 17.1 mmol)於THF中之溶液中逐滴添加2 M LiBH₄ (34 mL, 68.0 mmol)於THF中之溶液。使混合物升溫至室溫，且攪拌隔夜。藉由飽和NH₄Cl水溶液淬滅反應物且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱(DCM:MeOH = 100:1 ~ 50:1)層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之4-(4-羥基-3-(羥基甲基)丁基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.4 g, 66.6%產率)。LC-MS: m/z 188 [M+1-100]⁺。

步驟4: 4-(4-((甲基磺醯基)氧基)-3-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)丁基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

向4-(4-羥基-3-(羥基甲基)丁基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.4 g, 11.8 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加TEA (5.96 g, 59.1 mmol)及MsCl (3.9 g, 35.5 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。將混合物倒入冰水中且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯= 8:1至2:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之4-(4-((甲基磺醯基)氧基)-3-(((甲基磺醯基)

氧基)甲基)丁基)哌啶-1-甲酸酯(4.8 g, 92.5%產率)。LC-MS: m/z 388 $[M+1-56]^+$ 。

步驟5: 4-(2-(1-苯甲基氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

向4-(4-((甲基磺醯基)氧基)-3-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)丁基)哌啶-1-甲酸酯(4.8 g, 11.0 mmol)於CH₃CN中之溶液中添加DIPEA (5.7 g, 44.0 mmol)及BnNH₂ (2.9 g, 27.5 mmol)。在回流下攪拌反應物15小時。移除溶劑且用冰水及EtOAc分配殘餘物。用EtOAc萃取水相。將合併之有機相用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:丙酮= 10:1至4:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之4-(2-(1-苯甲基氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.8 g, 70.1%產率)。LC-MS: m/z 359 $[M+H]^+$ 。

步驟6: 4-(2-(1-苯甲基氮雜環丁-3-基)乙基)-1-甲基哌啶

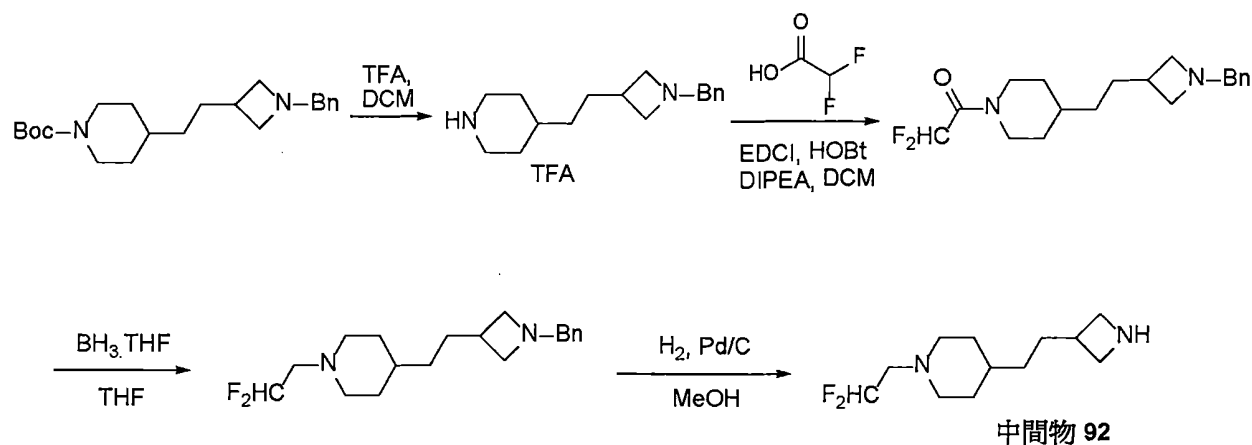
在0°C下，向4-(2-(1-苯甲基氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.08 g, 3.0 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中逐份添加LiAlH₄ (342 mg, 9.1 mmol)。隨後在65°C下攪拌反應物隔夜。用H₂O (0.4 mL)、15% NaOH水溶液(0.4 mL)及H₂O (1.2 mL)淬滅混合物。過濾混合物且濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 100:1至4:1)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之4-(2-(1-苯甲基氮雜環丁-3-基)乙基)-1-甲基哌啶(280 mg, 31.2%產率)。LC-MS: m/z 273 $[M+H]^+$ 。

步驟7: 4-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)-1-甲基哌啶

在N₂氛圍下，使4-(2-(1-苯甲基氮雜環丁-3-基)乙基)-1-甲基哌啶(280 mg, 0.9 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液脫氣三次，且添加Pd(OH)₂/C (50 mg)。再次使混合物脫氣且在H₂氛圍下在室溫下攪拌隔夜。經由矽藻土過濾反應物，且濃縮濾液，得到呈淺黃色固體狀之4-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)-1-甲基哌啶(130 mg, 79.8%產率)。LC-MS: m/z 183 $[M+H]^+$ 。

中間物92

4-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)-1-(2,2-二氟乙基)哌啶



步驟1：4-(2-(1-苄基氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶三氟乙酸鹽

在0℃下，向4-(2-(1-苄基氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.1 g, 3.0 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中添加TFA (1.8 mL)。隨後在室溫下攪拌反應物2小時。濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之4-(2-(1-苄基氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶三氟乙酸鹽(2.1 g)。LC-MS：m/z 259 [M+H]⁺。

步驟2：1-(4-(2-(1-苄基氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶-1-基)-2,2-二氟乙酮

在0℃下，向4-(2-(1-苄基氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶三氟乙酸鹽(2.1 g)及2,2-二氟乙酸(560 mg, 6.0 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物中添加DIPEA (1.7 g, 13.5 mmol)及HOBT (480mg, 3.6 mmol)。隨後在0℃下逐份添加EDCI (860mg, 4.5 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。將所得混合物用DCM稀釋且用水、鹽水洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(DCM:甲醇= 200:0至20:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之1-(4-(2-(1-苄基氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶-1-基)-2,2-二氟乙酮(610 mg, 59.5%產率)。LC-MS：m/z 337 [M+H]⁺。

步驟3：4-(2-(1-苄基氮雜環丁-3-基)乙基)-1-(2,2-二氟乙基)哌啶

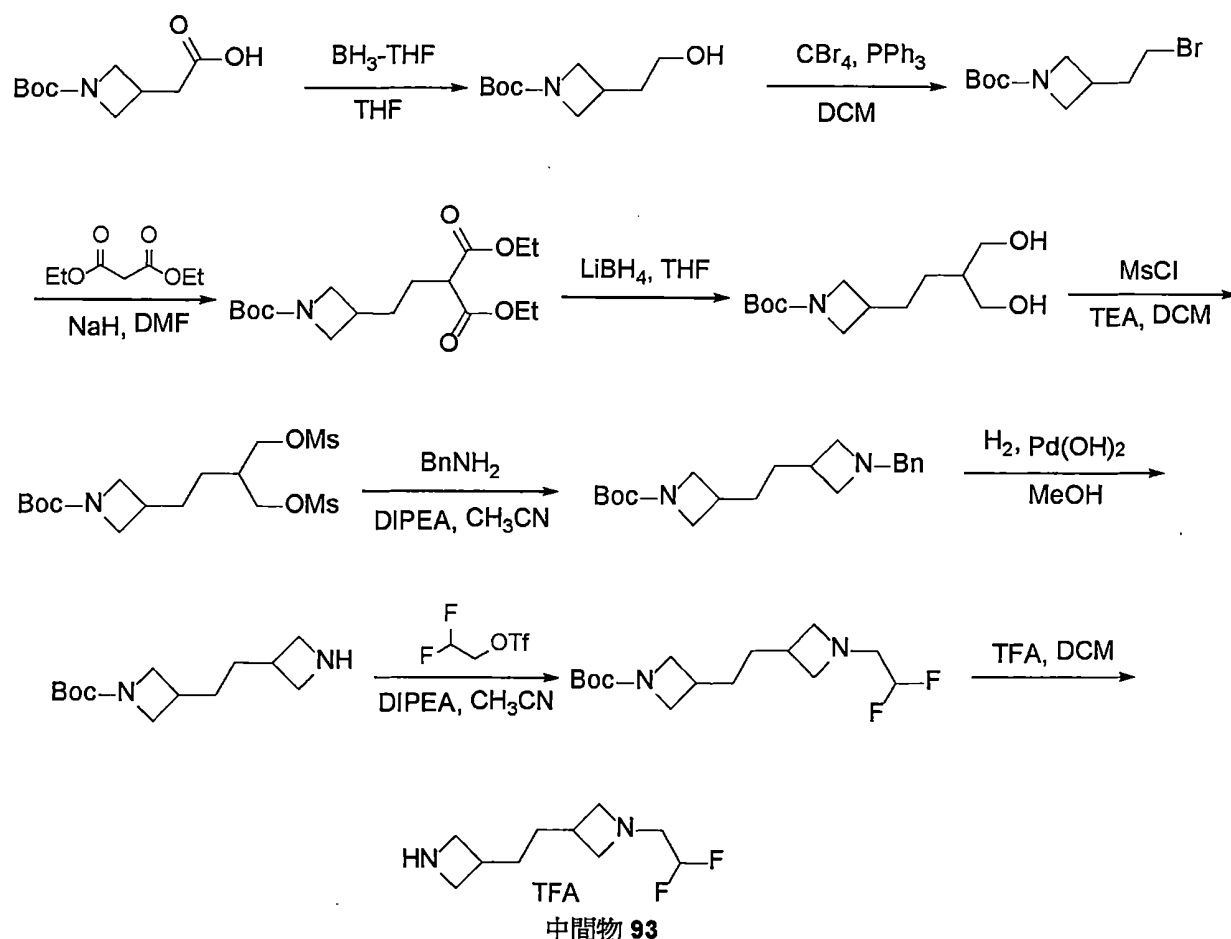
在-10℃下，向1-(4-(2-(1-苯甲基氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶-1-基)-2,2-二氟乙酮(610 mg, 1.7 mmol)於無水THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加BH₃-THF (5 mL, 5.0 mmol, 1M於THF中)之溶液。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。將所得混合物冷卻至0-5℃，低於10℃逐滴添加甲醇。在真空下濃縮混合物，得到黃色殘餘物，將其溶解於EtOH/H₂O (8 mL/1 mL)中且在回流下攪拌隔夜。在真空下濃縮所得混合物，得到殘餘物，藉由矽膠管柱層析(DCM:甲醇= 150:1至50:1)將其純化，得到呈無色油狀之4-(2-(1-苯甲基氮雜環丁-3-基)乙基)-1-(2,2-二氟乙基)哌啶(420 mg, 73.5%產率)。LC-MS: m/z 323 [M+H]⁺。

步驟4: 4-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)-1-(2,2-二氟乙基)哌啶

在N₂氛圍下，使4-(2-(1-苯甲基氮雜環丁-3-基)乙基)-1-(2,2-二氟乙基)哌啶(380 mg, 1.1 mmol)於MeOH (8 mL)中之溶液脫氣三次，且添加Pd(OH)₂/C (50 mg)。再次使混合物脫氣且在H₂氛圍下在室溫下攪拌隔夜。經由矽藻土過濾反應物，且濃縮濾液，得到呈淺黃色固體狀之4-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)-1-(2,2-二氟乙基)哌啶(250 mg, 89.4%產率)。LC-MS: m/z 233 [M+H]⁺。

中間物93

3-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)-1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁烷三氟乙酸鹽



步驟1：3-(2-羥基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在 -10°C 下，向2-(1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基)乙酸(7.5 g, 35 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中逐滴添加硼烷-四氫呋喃複合物(105 mL, 105 mmol, 1M於THF中)之溶液。在室溫下攪拌反應物隔夜。隨後在 0°C 下向反應混合物中逐滴添加MeOH(50 mL)。添加完成後，在室溫下攪拌混合物30分鐘。在真空下濃縮混合物，得到黃色殘餘物，藉由矽膠管柱層析(石油醚:EtOAc = 100:1至1:1)將其純化，得到呈無色油狀之3-(2-羥基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(6.6 g, 94.15%產率)。LC-MS m/z : 146 $[\text{M}+\text{H}-56]^+$ 。

步驟2：3-(2-溴乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在 0°C 下，向3-(2-羥基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(6.1 g, 30.3 mmol)之溶液中添加 CBr_4 (19.8 g, 60.6 mmol)於DCM (100 mL)中

之溶液，添加 Ph_3P (15.7 g, 60.6 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。濃縮混合物，且藉由矽膠管柱層析(石油醚:EtOAc = 100:1至1:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-(2-溴乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(5.5 g, 69.4%產率)。LC-MS m/z : 208 $[\text{M}+\text{H}-56]^+$ 。

步驟3：2-(2-(1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基)乙基)丙二酸二乙酯

在 0°C 下向丙二酸二乙酯(4.0 g, 30.3 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中逐份添加NaH (900 mg, 22.7 mmol, 60%)。攪拌混合物10分鐘後， 0°C 下逐滴添加3-(2-溴乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.0 g, 7.6 mmol)。在 45°C 下攪拌所得混合物隔夜。隨後用水稀釋混合物且用DCM萃取。將有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:EtOAc = 100:1 ~ 1:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之2-(2-(1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基)乙基)丙二酸二乙酯(1.8 g, 75.5%產率)。LC-MS m/z : 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟4：3-(4-羥基-3-(羥基甲基)丁基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在 -15°C 下，向2-(2-(1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基)乙基)丙二酸二乙酯(1.8 g, 6 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中逐份添加 LiBH_4 (750 mg, 36 mmol)。在 45°C 下攪拌混合物隔夜。隨後在 0°C 下用 NH_4Cl 水溶液稀釋混合物，且用EtOAc萃取。將有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且濃縮。藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 100:1至20:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-(4-羥基-3-(羥基甲基)丁基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.2 g, 76.9%產率)。LC-MS m/z : 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟5：3-(4-((甲基磺醯基)氧基)-3-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)丁基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

0°C 下，向3-(4-羥基-3-(羥基甲基)丁基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.2 g, 4.6 mmol)及TEA (2.8 g, 27.6 mmol)於DCM (20 mL)中之

溶液中逐滴添加甲磺醯氯(2.1 g, 18.5 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。隨後用水稀釋混合物且用DCM萃取。將有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:EtOAc = 100:1 ~ 1:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-(4-((甲基磺醯基)氧基)-3-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)丁基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.5 g, 78.1%產率)。LC-MS m/z: 416 [M+H]⁺。

步驟6：3-(2-(1-苯甲基氮雜環丁-3-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在0℃下，向苯甲胺(775 mg, 7.2 mmol)及DIPEA (1.39 g, 10.8 mmol)於乙腈(20 mL)中之溶液中逐滴添加3-(4-((甲基磺醯基)氧基)-3-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)丁基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.5 g, 3.6 mmol)。在45℃下攪拌混合物隔夜。隨後濃縮混合物且用DCM稀釋殘餘物。將有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:EtOAc = 100:1 ~ 1:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-(2-(1-苯甲基氮雜環丁-3-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(530 mg, 44.4%)。LC-MS m/z: 331 [M+H]⁺。

步驟7：3-(4-羥基-3-(羥基甲基)丁基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

向3-(2-(1-苯甲基氮雜環丁-3-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(530 mg, 1.7 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液中添加活性碳上之Pd(OH)₂ (200 mg, 10% wt.)及一滴HOAc。使所得混合物脫氣且在H₂氛圍下在室溫下攪拌隔夜。過濾混合物且在減壓下濃縮，得到呈棕色油狀之3-(4-羥基-3-(羥基甲基)丁基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(350 mg, 95.7%產率)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS m/z: 241 [M+H]⁺。

步驟8：3-(2-(1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

0℃下，向3-(4-羥基-3-(羥基甲基)丁基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三

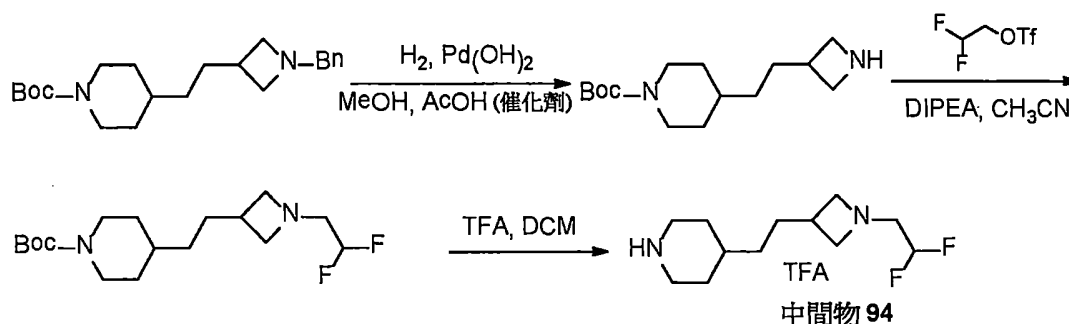
丁酯(300 mg, 1.3 mmol)及DIPEA (503 mg, 3.9 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中逐滴添加三氟甲烷磺酸 2,2-二氟乙酯(335 mg, 1.56 mmol)。在回流下攪拌混合物隔夜。隨後濃縮混合物且用DCM稀釋殘餘物。將有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:EtOAc = 100:1 ~ 1:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之3-(2-(1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(230 mg, 58.2%產率)。LC-MS m/z: 304 [M+H]⁺。

步驟9：3-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)-1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁烷三氟乙酸鹽

在0℃下，向3-(2-(1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(230 mg 0.75 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (2 mL)。在室溫下攪拌反應物1小時。在減壓下將混合物濃縮且與甲苯(10 mL × 2)共蒸發，得到呈黃色糖漿狀之3-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)-1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁烷三氟乙酸鹽(350 mg, 99.1%產率)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS m/z: 205 [M+H]⁺。

中間物94

4-(2-(1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶三氟乙酸鹽



步驟1：4-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

向4-(2-(1-苯甲基氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(400 mg, 1.11 mmol)於MeOH (8 mL)中之溶液中添加於碳上之Pd(OH)₂ (60

mg, 10% wt)及一滴HOAc。使所得混合物脫氣且在H₂氛圍下在45℃下攪拌16小時。經由矽藻土墊過濾混合物，且濃縮濾液，得到呈淺黃色油狀之4-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(280 mg, 93.4%產率)。LC-MS m/z: 269 [M+H]⁺。

步驟2：4-(2-(1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

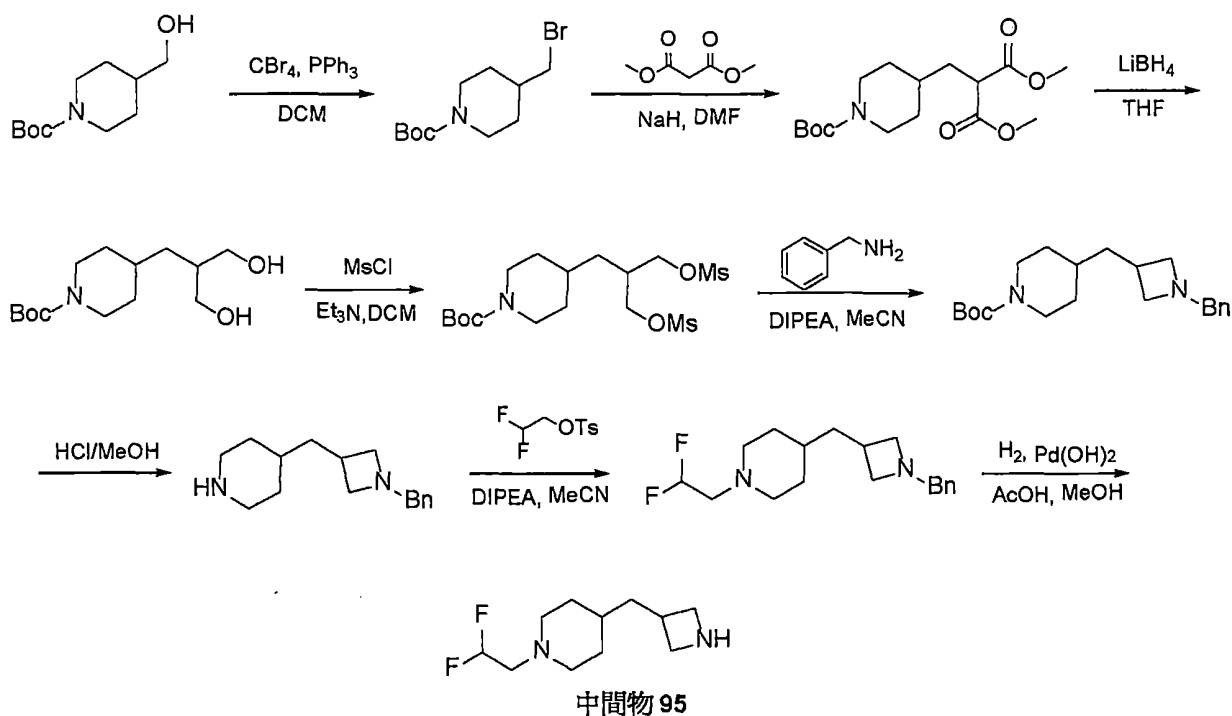
在0℃下，向4-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg, 1.11 mmol)於MeCN (6 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.46 mL, 2.79 mmol)及三氟甲烷磺酸2,2-二氟乙酯(310 mg, 1.44 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮混合物且使殘餘物分配於DCM (20 mL)與水(10 mL)之間。有機層經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 100:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之4-(2-(1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(250 mg, 67.3%產率)。LC-MS m/z: 333 [M+H]⁺。

步驟3：4-(2-(1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶三氟乙酸鹽

在0℃下，向4-(2-(1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(250 mg, 0.75 mmol)於DCM (2 mL)中之混合物中逐滴添加TFA (1 mL)。在室溫下攪拌所得混合物3小時。在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物，使該殘餘物與甲苯(3 mL × 2)共蒸發，得到呈棕色油狀之4-(2-(1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶三氟乙酸鹽(300 mg, 88.3%產率)。粗產物不經純化即直接用於下一反應。LC-MS m/z: 233 [M+H]⁺。

中間物95

4-(氮雜環丁-3-基甲基)-1-(2,2-二氟乙基)哌啶



步驟1：4-(溴甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

向4-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.0 g, 9.29 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中一次性添加CBr₄ (5.1 g, 15.51 mmol)。將所得無色溶液冷卻至0℃且一次性添加PPh₃ (4.1 g, 15.51 mmol)。首先在0℃下攪拌所得暗橙色溶液1小時，且隨後使其升溫至室溫且攪拌隔夜。由H₂O (20 mL × 2)洗滌混合物，且有機層經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:EtOAc = 20:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之4-(溴甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.6 g, 61.9%產率)。LC-MS m/z: 263 [M+H-15]⁺。

步驟2：2-((1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基)甲基)吡咯

在0℃下，向丙二酸二甲酯(3.6 mL, 31.98 mmol)於DMF (30 mL)中之混合物中逐份添加氫化鈉(960 mg, 23.99 mmol, 60%於礦物油中之分散液)。在0℃下攪拌混合物30分鐘後，添加4-(溴甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.0 g, 8.0 mmol)。在50℃下攪拌所得混合物隔夜。隨後將混合物倒入冰水中且用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥且濃縮。經由矽膠管柱層析(石油醚:EtOAc = 20:1)純化殘餘物，

得到呈無色油狀之2-((1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基)甲基)丙二酸二甲酯(2 g, 84.5%產率)。LC-MS m/z : 315 $[M+H-15]^+$ 。

步驟3：4-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)哌啶-1-甲酸酯

在0℃下在N₂氛圍下，向2-((1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基)甲基)丙二酸二甲酯(1.4 g, 4.25 mmol)於無水THF (20 mL)中之溶液中逐份添加LiBH₄ (370 mg, 17.0 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。藉由在0℃下添加NH₄Cl水溶液淬滅反應物，且攪拌30分鐘。過濾混合物且在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色油狀之4-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.1 g, 94.7%產率)，其不經純化即直接用於下一步驟。LC-MS m/z : 259 $[M+H-56]^+$ 。

步驟4：4-(3-(甲基磺醯基氧基)-2-((甲基磺醯基氧基)甲基)丙基)哌啶-1-甲酸酯

在0℃下，向4-(3-羥基-2-(羥基甲基)丙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.1 g, 4.02 mmol)及TEA (2.6 mL, 20.12 mmol)於DCM (15 mL)中之攪拌溶液中添加甲磺醯氯(0.9 mL, 12.07 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後，使反應混合物分配於DCM與水之間。有機層經無水MgSO₄乾燥，且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:EtOAc = 20:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之4-(3-(甲基磺醯基氧基)-2-((甲基磺醯基氧基)甲基)丙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(800 mg, 46.3%產率)。LC-MS m/z : 415 $[M-15+H]^+$ 。

步驟5：4-((1-苯甲基氮雜環丁-3-基)甲基)哌啶

在80℃下，將4-(3-(甲基磺醯基氧基)-2-((甲基磺醯基氧基)甲基)丙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(700 mg, 1.63 mmol)、苯甲胺(436 mg, 4.07 mmol)及DIPEA (1.1 mL, 6.52 mmol)於乙腈(10.0 mL)中之溶液攪拌隔夜。冷卻至室溫後，將反應混合物用DCM稀釋且用水洗滌。有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油

醚:EtOAc = 10:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之4-((1-苯甲基氮雜環丁-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(450 mg, 90.6%產率)。LC-MS m/z : 330 $[M+H-15]^+$ 。

步驟6：4-((1-苯甲基氮雜環丁-3-基)甲基)哌啶

在室溫下將4-((1-苯甲基氮雜環丁-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(450 mg, 1.31 mmol)於HCl/MeOH (10 mL, 1M溶液)中之溶液攪拌隔夜。隨後在減壓下濃縮混合物，得到呈白色固體狀之4-((1-苯甲基氮雜環丁-3-基)甲基)哌啶(320 mg, 粗)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS m/z : 230 $[M+H-15]^+$ 。

步驟7：4-((1-苯甲基氮雜環丁-3-基)甲基)-1-(2,2-二氟乙基)哌啶

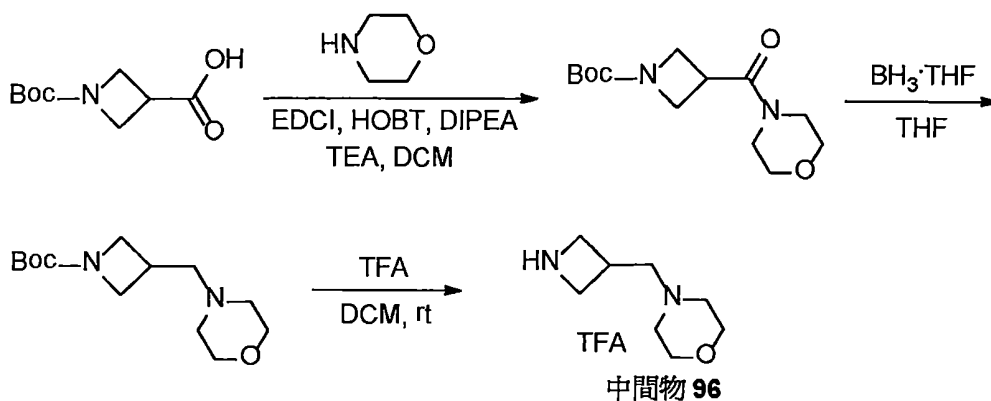
在室溫下，將4-((1-苯甲基氮雜環丁-3-基)甲基)哌啶(320 mg, 1.31 mmol)、4-甲基苯磺酸2,2-二氟乙酯(465 mg, 1.96 mmol)及DIPEA (0.87 mL, 5.24 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液攪拌隔夜。將反應混合物用DCM稀釋且用水洗滌。有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:EtOAc = 1:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之4-((1-苯甲基氮雜環丁-3-基)甲基)-1-(2,2-二氟乙基)哌啶(150 mg, 37.1%產率)。LC-MS m/z : 309 $[M+H]^+$ 。

步驟8：4-(氮雜環丁-3-基甲基)-1-(2,2-二氟乙基)哌啶

向4-((1-苯甲基氮雜環丁-3-基)甲基)-1-(2,2-二氟乙基)哌啶(150 mg, 486.37 μ mol)於MeOH (3 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂ (15 mg, 10% wt)及一滴乙酸。使混合物用N₂脫氣且在H₂氛圍下在室溫下攪拌隔夜。經由矽藻土墊過濾反應物，且濃縮濾液，得到呈淺黃色油狀之4-(氮雜環丁-3-基甲基)-1-(2,2-二氟乙基)哌啶(100 mg, 100%產率)。LC-MS m/z : 219 $[M+H]^+$ 。

中間物96

4-(氮雜環丁-3-基甲基)嗎啉三氟乙酸鹽



步驟1：3-(嗎啉-4-羰基)-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯

在0℃下，向氮雜環丁烷-1,3-二甲酸單-第三丁基酯(1 g, 5 mmol)於乾DCM (20 ml)中之溶液中添加EDCI (1.5 g, 7.5 mmol)、DIPEA (2.57 g, 20 mmol)、HOBt (0.81 g, 6 mmol)及嗎啉(0.87 g, 10 mmol)。在室溫下攪拌反應物2小時。將反應混合物用DCM稀釋且用水及鹽水洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:EtOAc = 1:1)純化殘餘物，得到呈棕色油狀之標題產物(1.15 g, 85.8%產率)。LC-MS m/z: 216 [M+H-56]⁺。

步驟2：3-((N-嗎啉基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在-30℃下，向3-(嗎啉-4-羰基)-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯(1.28 g, 5 mmol)於無水THF (20 ml)中之溶液中添加硼烷-四氫呋喃複合物(15 ml, 15 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。在0℃下將MeOH (5 mL)逐滴添加至混合物中，且在室溫下攪拌混合物30分鐘。隨後濃縮混合物，且將殘餘物溶解於EtOH/水(9 mL/1 mL)中且在回流下攪拌隔夜。冷卻混合物且濃縮。藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 1:0至60:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之標題產物(1.1 g, 90.7%產率)。LC-MS m/z: 201 [M+H-56]⁺。

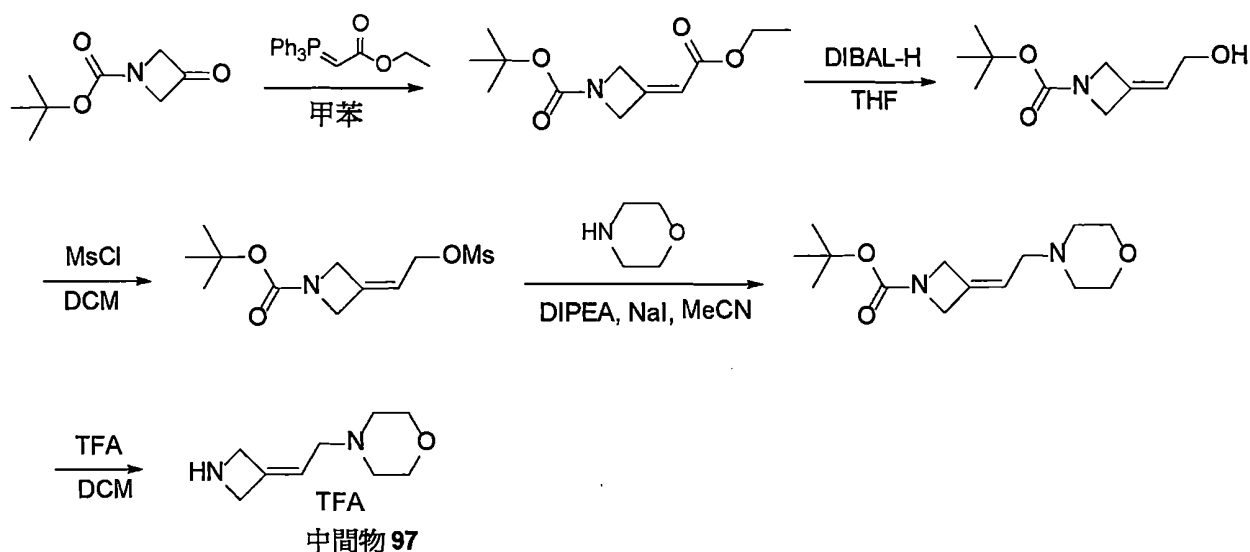
步驟3：4-(氮雜環丁-3-基甲基)-嗎啉三氟乙酸鹽

在0℃下向3-((N-嗎啉基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.1 g, 4.33 mmol)於DCM (20 ml)中之溶液中逐滴添加TFA (5 ml)。在室

溫下攪拌反應物3小時。在真空下濃縮混合物，得到殘餘物，使該殘餘物與甲苯(10 mL × 2)共蒸發，得到呈棕色油狀之標題產物 (650 mg, 94.4%產率)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS m/z : 157 $[M+H]^+$ 。

中間物97

4-(2-(氮雜環丁-3-亞基)乙基)嗎啉三氟乙酸鹽



步驟1：3-((甲氧基羰基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在110℃下，將3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(5 g, 29.2 mmol)及2-(三苯基亞磷基)乙酸乙酯(12.21 g, 35.05 mmol)於甲苯(50 mL)中之混合物攪拌2小時。蒸發溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚:EtOAc = 100:1至20:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-((甲氧基羰基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(5.2 g, 73.8%產率)。LC-MS m/z : 243 $[M+H]^+$ 。

步驟2：3-(2-羥基亞乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在-75℃下，向3-胺基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2 g, 2.90 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁(2.9 mL, 2.9 mmol, 1M)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。藉由添加MeOH(3 mL)淬滅反應物。蒸發溶劑，且藉由矽膠管柱層析(石油醚:EtOAc =

20:1至1:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-(2-羥基亞乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.05 g，63.6%產率)。LC-MS m/z ：144 $[M-56+H]^+$ 。

步驟3：3-(2-((甲基磺醯基)氧基)亞乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在0℃下，向3-(2-羥基亞乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(500 mg，2.51 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TEA (1.02 mL，7.53 mmol)，隨後逐滴添加甲磺醯氯(431 mg，3.76 mmol)之溶液。在室溫下攪拌所得混合物2小時。用飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌混合物。有機層經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:EtOAc = 50:1至1:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-(2-((甲基磺醯基)氧基)亞乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(503 mg，72.3%產率)。LC-MS m/z ：223 $[M-56+H]^+$ 。

步驟4：3-(2-(N-嗎啉基)亞乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

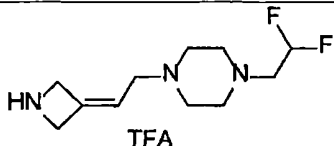
向3-(2-((甲基磺醯基)氧基)亞乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸酯(502 mg，1.81 mmol)於乙腈(20 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.98 mL，5.43 mmol)、嗎啉(315 mg，3.62 mmol)及NaI (10 mg，催化量)。在80℃下攪拌反應物2小時後，濃縮混合物。使殘餘物分配於EtOAc與水之間。有機層經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(DCM:MeOH = 100:0至20:1，v/v)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-(2-(N-嗎啉基)亞乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(450 mg，92.6%產率)。LC-MS m/z ：214 $[M-56+H]^+$ 。

步驟5：4-(2-(氮雜環丁-3-亞基)乙基)嗎啉

在0℃下，向3-(2-(N-嗎啉基)亞乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(450 mg，1.68 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (3.5 mL)。在室溫下攪拌反應物3小時。隨後將反應混合物濃縮且與甲苯(10 mL × 2)共蒸發，得到呈棕色油狀之4-(2-(氮雜環丁-3-亞基)乙基)

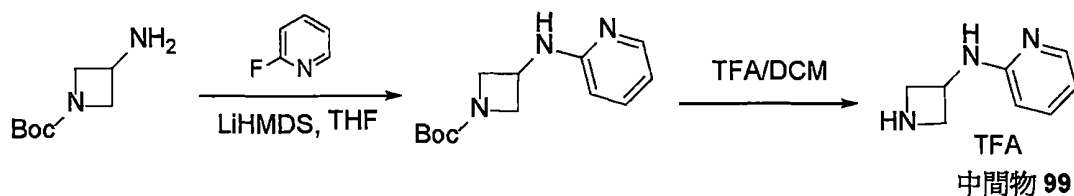
嗎啉三氟乙酸鹽(280 mg, 100%產率), 其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS m/z : 169 $[M+H]^+$ 。

根據與針對中間物97所描述之程序類似之程序藉由使用適當起始物質來製備以下中間物。

中間物#	結構	LC-MS
98		232 $[M+H]^+$

中間物99

N-(氮雜環丁-3-基)吡啶-2-胺三氟乙酸鹽



步驟1：3-(吡啶-2-基胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在 -67°C 下, 向2-氟吡啶(320 mg, 3.3 mmol)及3-胺基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(516 mg, 3.0 mmol)於無水THF (10 mL)中之溶液中添加LiHMDS (3.0 mL, 6.0 mmol, 2.0 M於THF中之溶液)。在室溫下攪拌反應物1小時, 且隨後在 65°C 下攪拌隔夜。將反應物用水稀釋且用EtOAc (10 mL $\times$ 2)萃取。有機層經無水 MgSO_4 乾燥, 且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 10:1至3:1)純化殘餘物, 得到呈淺棕色油狀之3-(吡啶-2-基胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(350 mg, 46.7%產率)。LC-MS: m/z = 250 $[M+H]^+$ 。

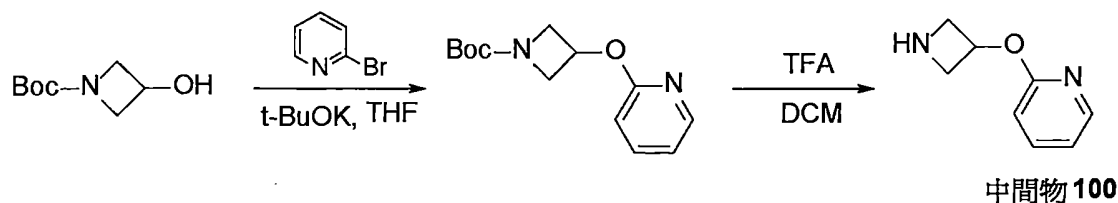
步驟2：N-(氮雜環丁-3-基)吡啶-2-胺三氟乙酸鹽

在 0°C 下向3-(吡啶-2-基胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(350 mg, 1.4 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (1.6 mL)。隨後在室溫下攪拌混合物3小時。在真空下濃縮所得混合物, 得到殘餘物, 使該殘餘物與甲苯(3 mL $\times$ 3)共沸, 得到呈棕色油狀之N-(氮雜

環丁-3-基)吡啶-2-胺三氟乙酸鹽(650 mg)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS： $m/z = 150 [M+H]^+$ 。

中間物100

2-(氮雜環丁-3-基氧基)吡啶三氟乙酸鹽



步驟1：3-(吡啶-2-基氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

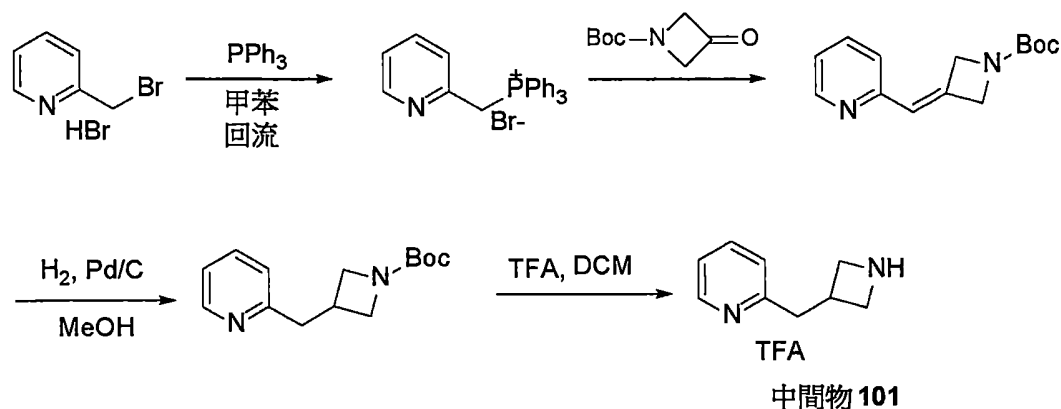
在室溫下，向3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(600 mg，3.5 mmol)於無水THF (10 mL)中之溶液中添加2-溴吡啶(340 mg，3.75 mmol)及t-BuOK (1.3 g，7.0 mmol)。在70℃下攪拌混合物3小時。將混合物冷卻至室溫後，緩慢添加水，且用EtOAc分配混合物。將有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:EtOAc = 50:1至10:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之3-(吡啶-2-基氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(480 mg，54.8%產率)。LC-MS m/z ：251 $[M+H]^+$ 。

步驟2：2-(氮雜環丁-3-基氧基)吡啶三氟乙酸鹽

在0℃下，向3-(吡啶-2-基氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(480 mg，2.23 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (2 mL)。隨後在室溫下攪拌反應物2小時。在真空下濃縮所得混合物，得到殘餘物，使該殘餘物與甲苯共蒸發，得到呈棕色油狀之2-(氮雜環丁-3-基氧基)吡啶三氟乙酸鹽(520 mg，100%產率)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS m/z ：151 $[M+H]^+$ 。

中間物101

2-(氮雜環丁-3-基甲基)吡啶三氟乙酸鹽



步驟1：溴化三苯基(吡啶-2-基甲基)鎂

在回流下，將2-(溴甲基)吡啶氫溴酸鹽(2.0 g, 8.0 mmol)及三苯基鎂(1.0 mmol)於甲苯(20 mL)中之混合物攪拌隔夜。隨後將反應混合物冷卻至室溫，且藉由過濾收集經沈澱鹽，用冷乙醇洗滌且乾燥，得到呈白色固體狀之溴化三苯基(吡啶-2-基甲基)鎂(2.6 g, 74.3%產率)。

步驟2：3-(吡啶-2-基亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在0℃下，向溴化三苯基(吡啶-2-基甲基)鎂(1.5 g, 3.46 mmol)於DMF (10 mL)中之冷溶液中添加NaH (207.4 mg, 5.18 mmol, 60%於石蠟油中之懸浮液)。在0℃下攪拌所得混合物15分鐘後，添加3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(800.0 mg, 4.15 mmol)於無水DMF (5mL)中之溶液，且在65℃下攪拌反應物隔夜。反應完成後，將反應物用飽和NH₄Cl溶液(10 mL)淬滅且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。將有機層用水(20 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，隨後經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 5:1)純化此殘餘物，得到呈白色固體狀之3-(吡啶-2-基亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(410 mg, 47.8%產率)。LC-MS: m/z = 248 [M+H]⁺。

步驟3：3-(吡啶-2-基甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在N₂氛圍下，使3-(吡啶-2-基亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(410 mg, 1.65 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液脫氣三次，且添加Pd/C

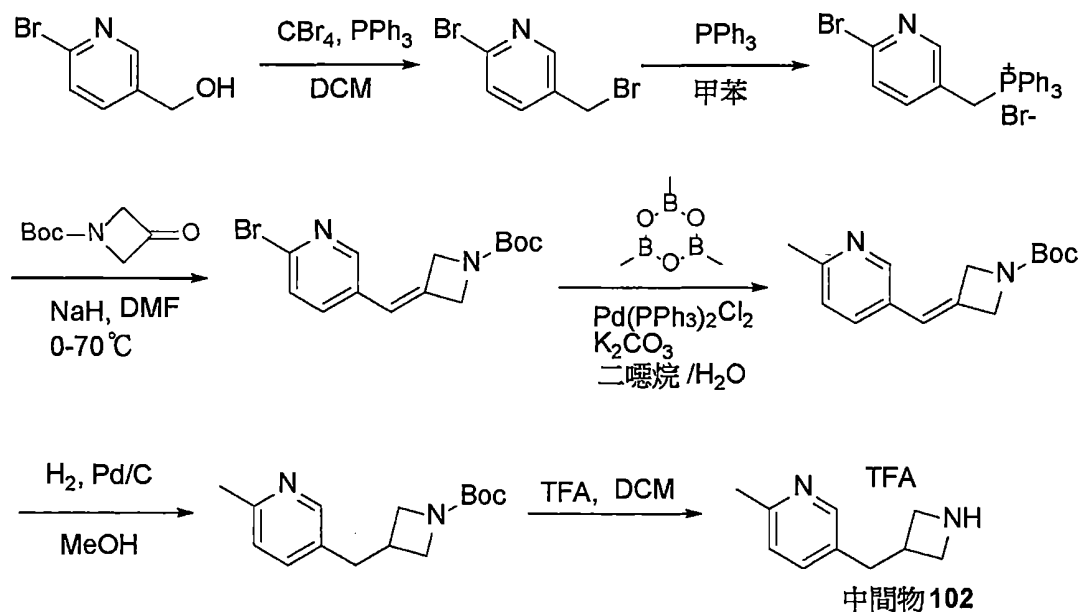
(50 mg, 10% wt)。再次使混合物脫氣且在 H_2 氛圍下在室溫下攪拌30分鐘。經由矽藻土過濾反應物，且濃縮濾液，得到呈無色油狀之3-(吡啶-2-基甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(340 mg, 83.1%產率)。LC-MS: $m/z = 249$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟4：2-(氮雜環丁-3-基甲基)吡啶

在 0°C 下向3-(吡啶-2-基甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(340 mg, 1.37 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之混合物中逐滴添加三氟乙酸(1 mL)。在室溫下攪拌反應物1小時。在減壓下濃縮混合物，得到呈黃色糖漿狀之2-(氮雜環丁-3-基甲基)吡啶(203 mg, 99.9%產率)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS: $m/z = 149$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間物102

5-(氮雜環丁-3-基甲基)-2-甲基吡啶三氟乙酸鹽



步驟1：2-溴-5-(溴甲基)吡啶

向(6-溴吡啶-3-基)甲醇(3.0 g, 16.0 mmol)於DCM (60 mL)中之溶液中添加三苯基磷(4.82 g, 18.4 mmol)。添加完成後，在 N_2 下使混合物脫氣三次。隨後在 0°C 下逐滴添加 CBr_4 (5.84 g, 17.6 mmol)於DCM(15 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌反應物隔夜。在減壓下濃縮

混合物，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯= 50:1至15:1)將其純化，得到呈白色固體狀之2-溴-5-(溴甲基)吡啶(3.46 g，87.0%產率)。LC-MS：m/z 252 [M+H]⁺。

步驟2：溴化((6-溴吡啶-3-基)甲基)三苯基磷

向2-溴-5-(溴甲基)吡啶(3.7 g，14.7 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液中添加三苯基磷(5.02 g，19.2 mmol)。在N₂下使反應混合物脫氣三次，且在119℃下攪拌2小時。過濾混合物，且將殘餘物用己烷洗滌且再次過濾，得到呈白色固體狀之溴化((6-溴吡啶-3-基)甲基)三苯基磷(7.3 g，96.5%產率)。LC-MS：m/z 433 [M+H]⁺。

步驟3：3-((6-溴吡啶-3-基)亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在0℃下，向溴化((6-溴吡啶-3-基)甲基)三苯基磷(3.3 g，6.44 mmol)於DMF (60 mL)中之溶液中逐份添加氫化鈉(515 mg，12.9 mmol，60%wt於石蠟中)。添加完成後，在室溫下攪拌混合物2小時。隨後在0℃下逐滴添加3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，5.85 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液，且在70℃下攪拌反應物隔夜。將混合物冷卻至室溫且用EtOAc稀釋。隨後將反應物用飽和NH₄Cl水溶液淬滅且用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯= 15:1至5:1)將其純化，得到呈白色固體狀之3-((6-溴吡啶-3-基)亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(789 mg，41.5%產率)。LC-MS：m/z 325 [M+H]⁺。

步驟4：3-((6-甲基吡啶-3-基)亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

向3-((6-溴吡啶-3-基)亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸酯(750 mg，2.31 mmol)於二噁烷(18 mL)及H₂O (2 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (956 mg，6.93 mmol)。添加完成後，在N₂下使混合物脫氣三次。隨後添加氯化雙(三苯基磷)鈹(II) (810 mg，1.16 mmol)及2,4,6-三甲基-

1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼雜環己烷(0.49 mL, 3.47 mmol)。再次用N₂將反應物脫氣兩次且在100°C下攪拌隔夜。在減壓下濃縮混合物，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯= 15:1至3:1)將其純化，得到呈黃色固體狀之3-((6-甲基吡啶-3-基)亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(180 mg, 30.0%產率)。LC-MS: m/z 261 [M+H]⁺。

步驟5: 3-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

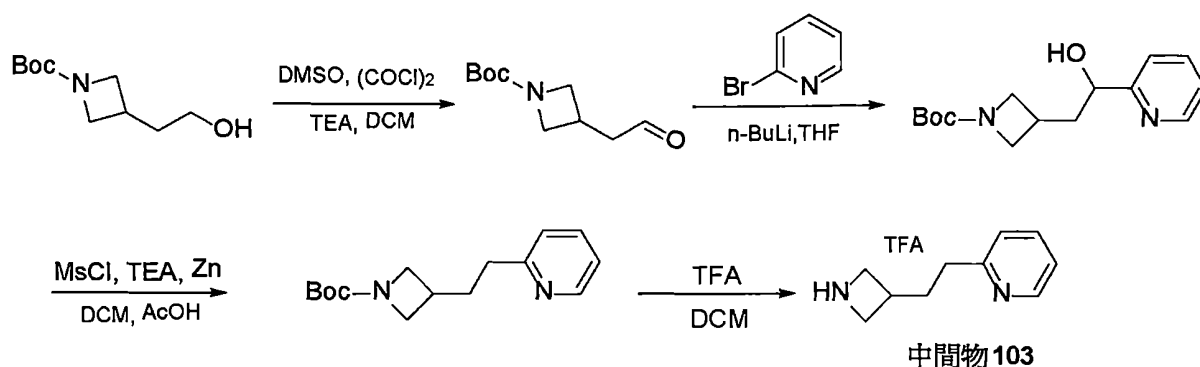
在N₂氛圍下，使3-((6-甲基吡啶-3-基)亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(220 mg, 0.846 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液脫氣三次，且添加Pd/C (130 mg, 5% wt)。再次使混合物脫氣且在H₂氛圍下在室溫下攪拌隔夜。經由矽藻土過濾混合物，且濃縮濾液，得到呈無色油狀之3-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(203 mg, 91.6%產率)。LC-MS: m/z 163 [M+1]⁺。

步驟6: 5-(氮雜環丁-3-基甲基)-2-甲基吡啶

在0°C下，向3-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(200 mg, 0.763 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中逐滴添加三氟乙酸(2 mL)。在室溫下攪拌反應物0.5小時。在減壓下濃縮混合物，得到呈黃色糖漿狀之5-(氮雜環丁-3-基甲基)-2-甲基吡啶三氟乙酸鹽(350 mg, 100%產率)，其不經進一步純化即直接用於下一反應。LC-MS: m/z 163 [M+1]⁺。

中間物103

2-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)吡啶三氟乙酸鹽



步驟1：3-(2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在-78℃下，向DMSO (3.54 g, 45.23 mmol)於DCM (20 ml)中之混合物中添加乙二醯氯(3.83 g, 30.2 mmol)。在-78℃下攪拌混合物1小時後，添加3-(2-羥基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(3 g, 15.08 mmol)及TEA (2.08 g, 20.08 mmol)。使所得混合物升溫至室溫且攪拌30分鐘。將反應混合物用EtOAc稀釋，用水及飽和NaHCO₃水溶液洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到呈無色油狀之3-(2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(3 g, 98.8%產率)。LC-MS m/z：144 [M+H-56]⁺。

步驟2：3-(2-羥基-2-(吡啶-2-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在-78℃下，向2-溴-吡啶(1 g, 6.33 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加n-BuLi (4.43 ml, 7.09 mmol)。在此溫度下攪拌混合物30分鐘後，添加3-(2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.5 g, 7.5 mmol)。使反應物升溫至室溫且攪拌2小時。藉由添加NH₄Cl溶液淬滅反應物且用EtOAc稀釋。將有機層用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:丙酮= 1:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-(2-羥基-2-(吡啶-2-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(780 mg, 37.3%產率)。LC-MS m/z：223 [M+H-56]⁺。

步驟3：3-(2-(吡啶-2-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在0℃下，向3-(2-羥基-2-(吡啶-2-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第

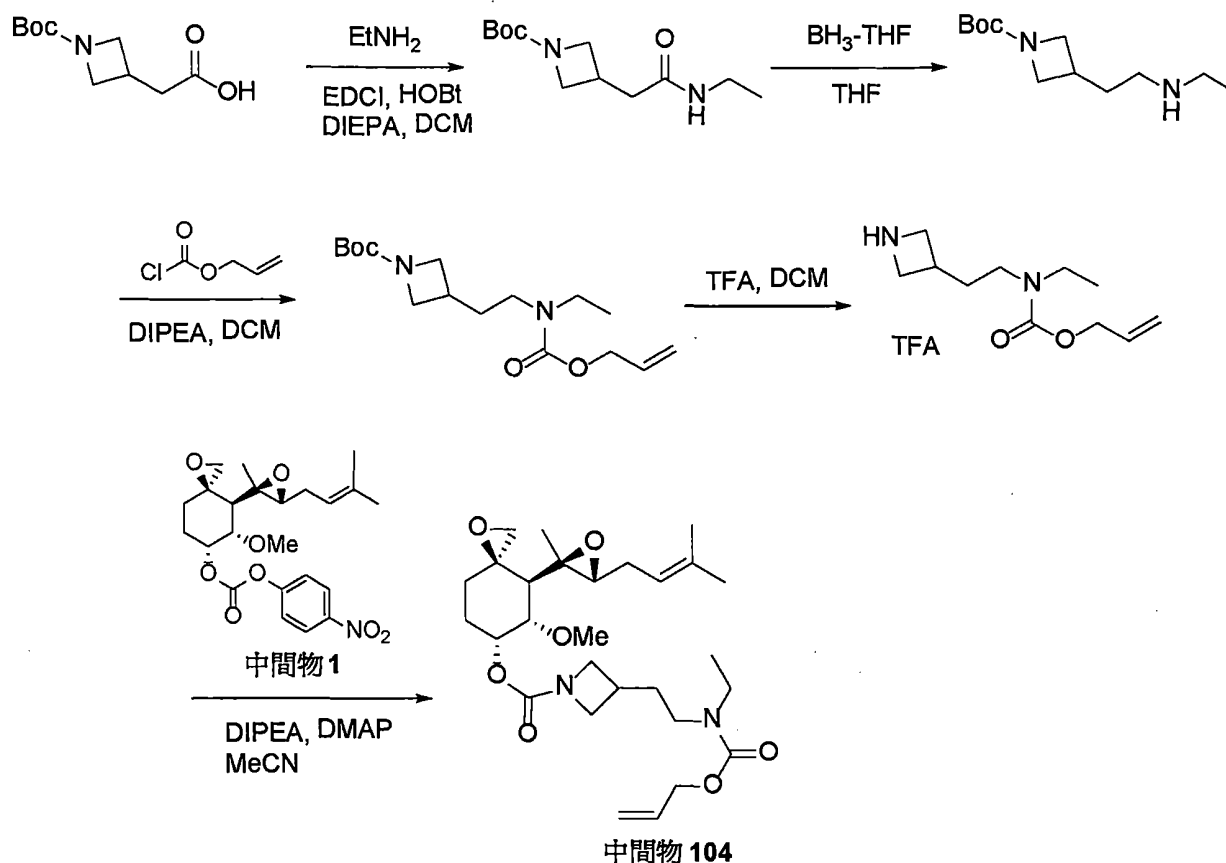
三丁酯(680 mg, 2.44 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物中添加甲磺醯氯(865 mg, 5.48 mmol)及TEA (493 mg, 4.88 mmol)。在室溫下攪拌反應物2小時後，濃縮混合物。將殘餘物溶解於HOAc (8 mL)中且添加Zn粉末(957 mg, 14.64 mmol)。在40℃下攪拌反應物3小時。濃縮反應混合物且使殘餘物分配於EtOAc與水之間。有機層經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:EtOAc = 5:1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-(2-(吡啶-2-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(220 mg, 34.4%產率)。LC-MS m/z: 207 [M+H-56]⁺。

步驟4：2-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)吡啶三氟乙酸鹽

在0℃下，向3-(2-(吡啶-2-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(850 mg, 2.8 mmol)於DCM (9 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (3 mL)。在室溫下攪拌反應物2小時。將所得混合物濃縮且與甲苯(10 mL × 2)共蒸發，得到呈棕色油狀之2-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)吡啶三氟乙酸鹽(450 mg, 99.7%產率)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS m/z: 163 [M+H]⁺。

中間物104

3-(2-(((烯丙氧基)羰基)(乙基)胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯



步驟1：3-(2-(乙基胺基)-2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

向2-(1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基)乙酸(2 g, 9.29 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之混合物中依序添加1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(2.67 g, 13.94 mmol)及1-羥基苯并三唑 (1.51 g, 11.15 mmol)。隨後逐滴添加乙基二異丙胺(6.40 mL, 37.17 mmol)。攪拌混合物10分鐘，且添加乙胺鹽酸鹽(1.14 g, 13.94 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。將反應物用二氯甲烷(50 mL $\times$ 2)稀釋且用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠層析(二氯甲烷:甲醇= 100:0至80:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之3-(2-(乙基胺基)-2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.8 g)。LC-MS: $m/z = 187$ $[\text{M}+\text{H}-56]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.99 (m, 3H)。

步驟2：3-(2-(乙基胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在-10℃下，歷經30分鐘向3-(2-(乙基胺基)-2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.7 g, 7.02 mmol)於THF (無水, 20 mL)中之溶液中逐滴添加硼烷-四氫呋喃複合物(24.56 mL, 24.56 mmol, 1M於THF中)之溶液。在室溫下攪拌反應物隔夜。隨後在0℃下向反應混合物中逐滴添加甲醇(10 mL)。添加完成後，在室溫下攪拌混合物30分鐘。在真空下濃縮混合物，得到黃色殘餘物，將其溶解於乙醇/水(9 mL/1 mL)中且在回流下攪拌隔夜。在真空下濃縮混合物，得到殘餘物，藉由矽膠層析(二氯甲烷:甲醇 = 10:0至10:1)將其純化，得到呈無色油狀之3-(2-(乙基胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.0 g)。LC-MS: $m/z = 173 [M+H-56]^+$ 。

步驟3：3-(2-(((烯丙氧基)羰基)(乙基)胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在0℃下，向3-(2-(乙基胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1 g, 4.38 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加乙基二異丙胺(4.5 mL, 26.3 mmol)，隨後逐滴添加氯甲酸烯丙酯(1.40 mL, 13.14 mmol)。在室溫下攪拌反應物1小時，且隨後用二氯甲烷(40 mL)稀釋反應混合物。將二氯甲烷溶液用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由矽膠層析(二氯甲烷:甲醇 = 100:0至100:1)將其純化，得到呈棕色油狀之3-(2-(((烯丙氧基)羰基)(乙基)胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.3 g)。LC-MS: $m/z = 257 [M+H]^+$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.00 - 5.85 (m, 1H), 5.27 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.51 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.25 - 3.10 (m, 4H), 2.43 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.05 (s, 3H)。

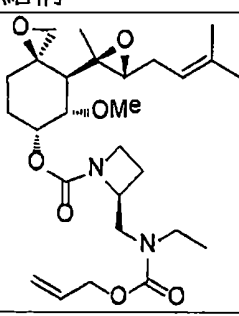
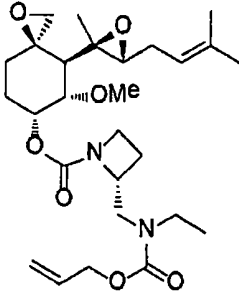
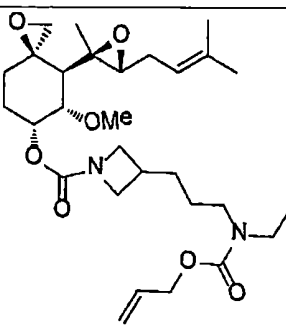
步驟4：(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)(乙基)胺基甲酸烯丙酯三氟乙酸鹽

向3-(2-(((烯丙氧基)羰基)(乙基)胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(700 mg, 2.24 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物中逐滴添加三氟乙酸(1.16 mL, 15.69 mmol)。在30℃下攪拌所得混合物隔夜。在減壓下濃縮混合物，得到呈棕色油狀之(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)(乙基)胺基甲酸烯丙酯三氟乙酸鹽(420 mg)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS: $m/z = 213 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 5.93 (m, 1H), 5.24 (m, 2H), 4.52 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 4.03 - 3.89 (m, 2H), 3.71 - 3.56 (m, 2H), 3.38 - 3.01 (m, 4H), 2.80 - 2.64 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.06 (s, 3H)。

步驟5: 3-(2-(((烯丙氧基)羰基)(乙基)胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯

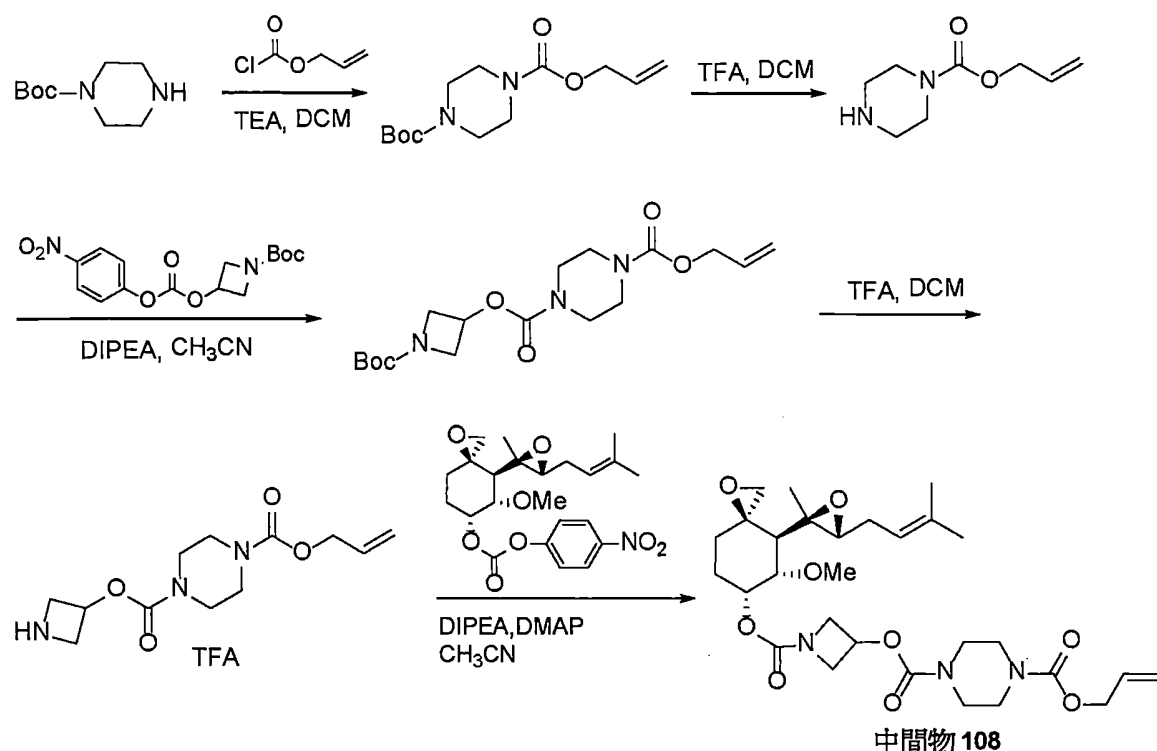
在0℃下向(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)(乙基)胺基甲酸烯丙酯(420 mg, 1.98 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物中逐滴添加乙基二異丙胺(0.58 mL, 3.35 mmol)，且在0℃下攪拌混合物10分鐘。添加中間物1(500 mg, 1.12 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(50 mg)。添加完成後，在室溫下在 N_2 氛圍下攪拌反應物隔夜。在真空下濃縮混合物以移除溶劑，同時保持溫度低於40℃。用二氯甲烷(50 mL $\times$ 2)洗滌殘餘物，且將合併之二氯甲烷洗液用鹽水(30 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到黃色油狀物，藉由矽膠層析(二氯甲烷:甲醇 = 100:0至80:1)將其純化，得到呈棕色油狀之3-(2-(((烯丙氧基)羰基)(乙基)胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯(500 mg)。LC-MS: $m/z = 521 [M+H]^+$ 。

根據與針對中間物104所描述之程序類似之程序藉由使用相對應中間物來製備以下中間物。

中間物#	結構	LC-MS
105		507 [M+H] ⁺
106		507 [M+H] ⁺
107		535 [M+H] ⁺

中間物108

哌嗪-1,4-二甲酸1-烯丙基4-(1-(((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)羰基)氮雜環丁-3-基)酯



步驟1：哌嗪-1,4-二甲酸1-烯丙基4-第三丁酯

在0℃下，向哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2 g，10.75 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加氯甲酸烯丙酯(3.87 g，32.26 mmol)及DIPEA (9.25 ml，53.76 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。用水洗滌混合物。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚:丙酮= 30:1 ~ 5:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之哌嗪-1,4-二甲酸1-烯丙基4-第三丁酯(1.5 g，51.7%產率)。LC-MS m/z：215 [M+H-56]⁺。

步驟2：哌嗪-1-甲酸烯丙酯

在0℃下，向哌嗪-1,4-二甲酸1-烯丙基4-第三丁酯(1.5 g，5.56 mmol)於DCM (9 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (3 mL)。在室溫下攪拌反應物3小時後，濃縮混合物，且使殘餘物與甲苯(10 mL × 2)共蒸發，得到呈棕色油狀之哌嗪-1-甲酸烯丙酯三氟乙酸鹽(2.6 g，100%產率)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS m/z：171 [M+H]⁺。

步驟3：哌嗪-1,4-二甲酸1-烯丙基4-(1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基)酯

在0℃下，向3-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.6 g, 5.56 mmol)於乙腈(20 ml)中之溶液中添加DIPEA (2.9 ml, 16.68 mmol)及哌嗪-1-甲酸烯丙酯(970 mg, 2.87 mmol)。在回流下攪拌反應物隔夜。隨後冷卻反應混合物，用DCM稀釋，且用NH₄OAc緩衝液(pH = 4.0, 20 mL × 2)及5% NaHCO₃溶液(20 mL)洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 30:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之哌嗪-1,4-二甲酸1-烯丙基4-(1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基)酯(470 mg, 44.3%產率)。LC-MS m/z: 315 [M+H-56]⁺。

步驟4：哌嗪-1,4-二甲酸1-烯丙基4-氮雜環丁-3-基酯

在0℃下，向哌嗪-1,4-二甲酸1-烯丙基4-(1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁-3-基)酯(430 mg, 1.16 mmol)於DCM (9 ml)中之溶液中逐滴添加TFA (3 ml)。在室溫下攪拌反應物3小時。濃縮混合物且使殘餘物與甲苯(10 mL × 2)共蒸發，得到呈棕色油狀之哌嗪-1,4-二甲酸1-烯丙基4-氮雜環丁-3-基酯三氟乙酸鹽(650 mg, 100%產率)，其不經純化即直接用於下一反應。LC-MS m/z: 271 [M+H]⁺。

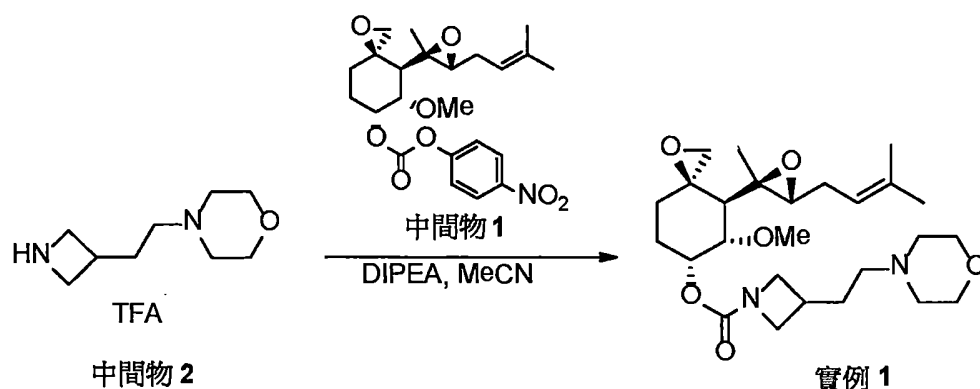
步驟5：哌嗪-1,4-二甲酸1-烯丙基4-(1-(((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)羰基)氮雜環丁-3-基)酯

在0℃下，向哌嗪-1,4-二甲酸1-烯丙基4-氮雜環丁-3-基酯(650 mg, 1.16 mmol)於乙腈(20 ml)中之混合物中逐份添加DIPEA (0.6 ml, 3.48 mmol)，及(4-硝基苯基)碳酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯(500 mg, 1.12 mmol)。添加完成後，在室溫下在N₂氛圍下攪拌反應物隔夜。混合物用DCM稀釋且用NH₄OAc緩衝液(pH = 4.0, 20 mL × 2)及5% NaHCO₃溶液(20 mL)洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且

濃縮。藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 20:1至10:1)純化殘餘物，得到呈泡沫固體狀之標題產物(600 mg，89.5%產率)。LC-MS m/z ：578 $[M+H]^+$ 。

實例1

3-(2-(N-嗎啉基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯

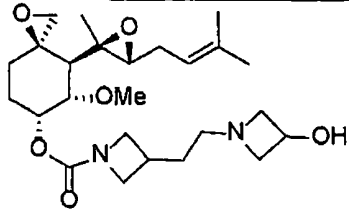
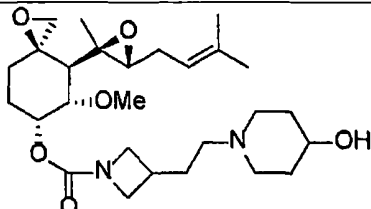
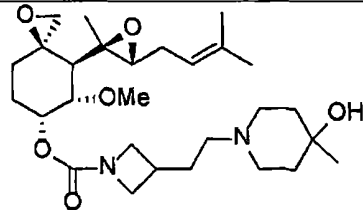
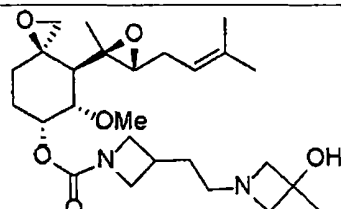
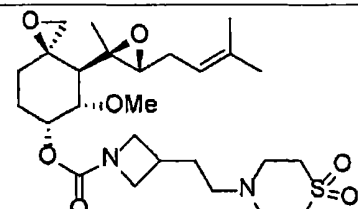


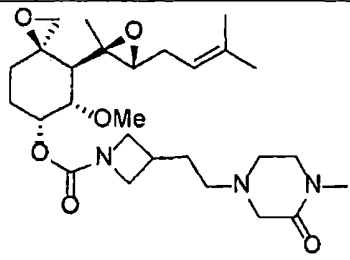
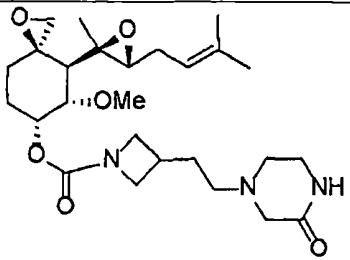
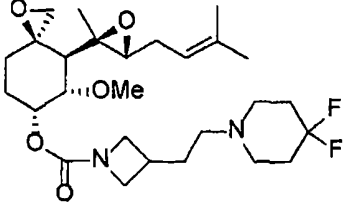
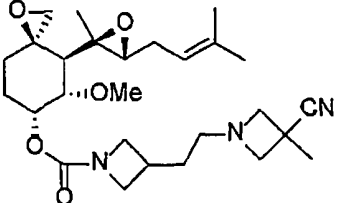
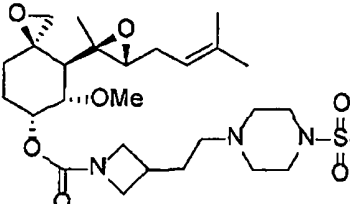
在0-5℃下，向4-(2-(氮雜環丁-3-基)乙基)嗎啉三氟乙酸鹽(2.33 g，3.7 mmol)於CH₃CN (150 mL)中之混合物中逐滴添加DIPEA (2.9 mL，17 mmol)。隨後在0℃至5℃下攪拌混合物10分鐘，且在0℃下在N₂氛圍下將碳酸酯中間物1 (1.3 g，2.9 mmol)逐份添加至混合物中。在25℃下攪拌反應混合物16小時。TLC (PE:EtOAc = 3:1)顯示反應完成。在真空下低於40℃下移除溶劑。用DCM (60 mL)稀釋殘餘物，且用乙酸銨緩衝液(pH~4，15 mL × 2)洗滌DCM溶液。合併之水層用DCM (20 mL × 2)反萃取。將合併之有機層用NaHCO₃水溶液(15 mL × 2, 5% wt)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH= 100:0 ~ 60:1)、隨後藉由製備型HPLC (方法A，H₂O (0.1% FA)/CH₃CN)之純化得到呈淺黃色糖漿狀之標題化合物(1.15g)。LC-MS： m/z = 479 $[M+H]^+$ ；¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.43 (br, 1H), 5.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.87-4.15 (m, 2H), 3.63-3.65 (m, 4H),

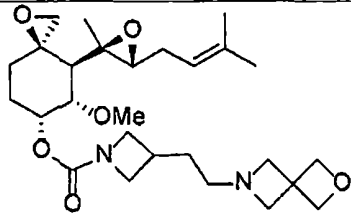
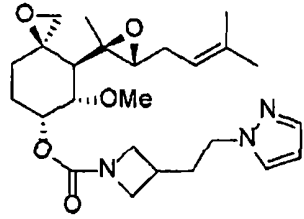
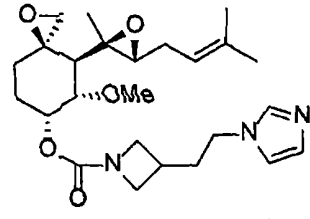
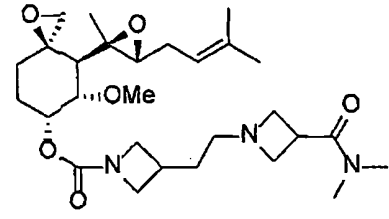
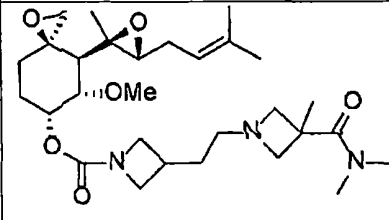
3.52-3.56 (m, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.90 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.46-2.54 (m, 3H), 2.19-2.36 (m, 7H), 1.97-2.13 (m, 2H), 1.78-1.89 (m, 5H), 1.73 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H)。

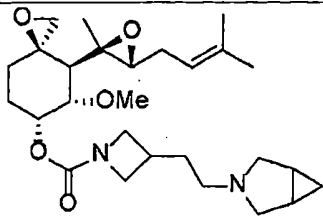
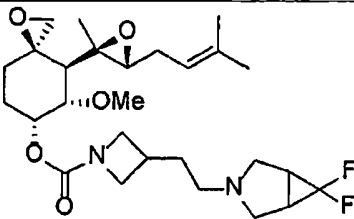
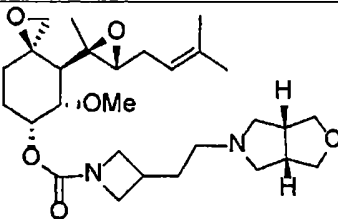
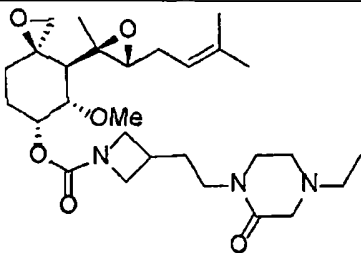
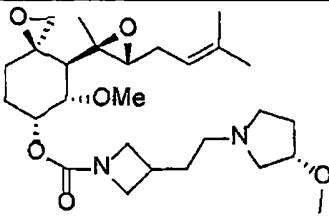
根據與針對實例1所描述之程序類似之程序藉由使用相對應中間物來製備以下實例。

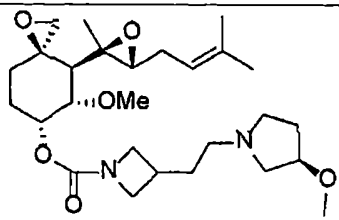
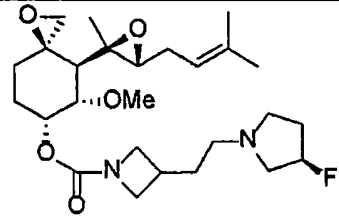
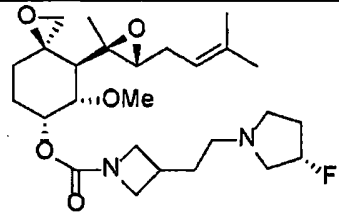
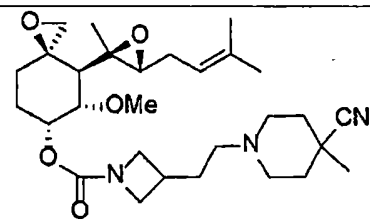
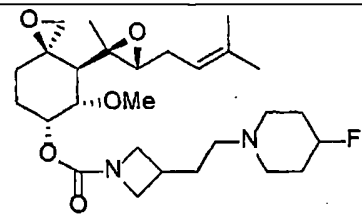
實例	中間物	結構	LC-MS	H-NMR (400 MHz, CDCl ₃)
2	3		485 [M+H] ⁺	5.44 (s, 1H), 5.11-5.15 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 2H), 3.48-3.60 (m, 7H), 3.38 (s, 3H), 2.91 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.46-2.53 (m, 5H), 2.25-2.32 (m, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 1.94-2.02 (m, 1H), 1.84-1.87 (m, 1H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.58 (s, 5H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H)
3	4		462 [M+H] ⁺	5.45 (s, 1H), 5.13-5.12 (t, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.25 - 3.14 (m, 4H), 2.91-2.90 (m, 3H), 2.52-2.48 (m, 4H), 2.11-2.06 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 10H), 1.84-1.80 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.01-0.97 (d, $J = 16$ Hz, 1H)
4	5		477 [M+1] ⁺	5.53 (s, 1H), 5.20-5.24 (m, 1H), 4.06-4.12 (m, 2H), 3.60-3.69 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.51-3.00 (m, 10H), 2.34-2.40 (m, 1H), 2.14-2.21 (m, 1H), 1.99-2.11 (m, 3H), 1.92-1.96 (m, 1H), 1.83-1.88 (m, 6H), 1.76 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.60 (s, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.07 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H)
5	6		449 [M+H] ⁺	5.28 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.92-3.96 (m, 3H), 3.51-3.60 (m, 9H), 3.31 (s, 3H), 2.85 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.55-2.58 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.93-2.05 (m, 4H), 1.95-1.98 (m, 1H), 1.68-1.79 (m, 5H), 1.54-1.60 (m, 4H), 1.57 (m, 3H), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H)

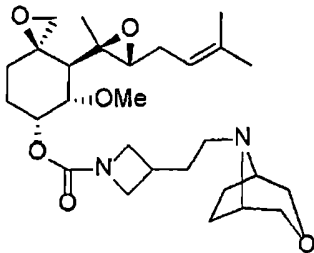
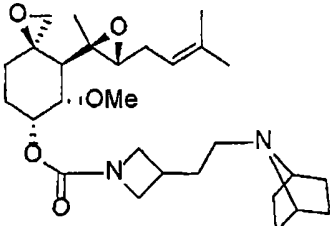
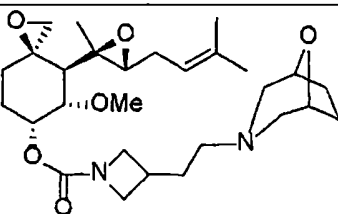
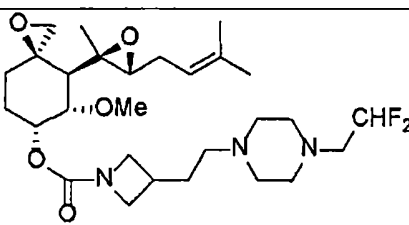
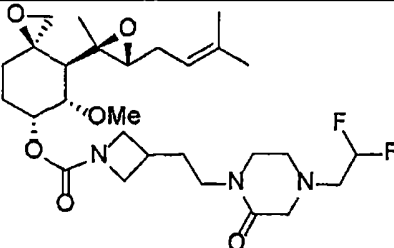
6	7		465 [M+H] ⁺	5.57 (s, 1H), 5.18-5.22 (t, 1H), 4.52 (br, 1H), 3.96-4.32 (m, 6H), 3.63-3.71 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.86-3.07 (m, 3H), 2.58-2.63 (m, 3H), 2.33-2.40 (m, 1H), 2.18-2.22 (m, 1H), 2.03-2.08 (m, 1H), 1.81-1.98 (m, 5H), 1.76 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.07-1.10 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H)
7	8		493 [M+H] ⁺	5.44 (s, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.78 - 3.50 (m, 4H), 3.39 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 3H), 2.88 (t, <i>J</i> = 18.0 Hz, 3H), 2.55 - 2.44 (m, 3H), 2.44 - 2.20 (m, 5H), 2.09 (dt, <i>J</i> = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 1.99 (td, <i>J</i> = 13.5, 4.3 Hz, 3H), 1.90 - 1.73 (m, 5H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 5H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H)
8	9		507 [M+H] ⁺	5.44 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.54 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 2.61 - 2.42 (m, 5H), 2.34 - 2.25 (m, 2H), 2.13 - 1.74 (m, 9H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 5H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H) °
9	10		479 [M+H] ⁺	5.45 (s, 1H), 5.12-5.15 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.52-3.56 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 2.46-2.51 (m, 3H), 2.28-2.34 (m, 3H), 2.07-2.13 (m, 1H), 1.95-2.03 (m, 1H), 1.76-1.88 (m, 5H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.00 (m, 1H)
10	11		527 [M+H] ⁺	5.44 (s, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.68 - 3.45 (m, 3H), 3.37 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 3H), 2.94 (dd, <i>J</i> = 24.2, 5.0 Hz, 9H), 2.48 (dd, <i>J</i> = 10.8, 5.3 Hz, 3H), 2.38 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.98 (td, <i>J</i> = 13.4, 4.4 Hz, 1H), 1.86 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.71 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.00 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H)

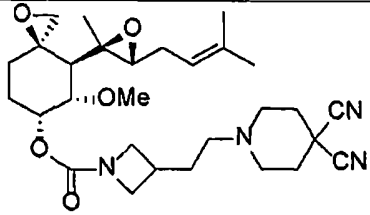
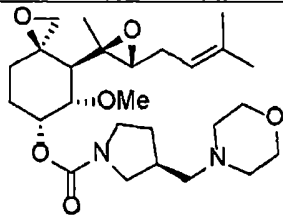
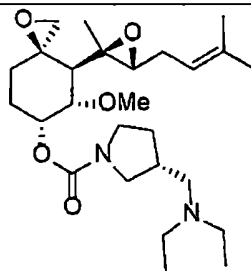
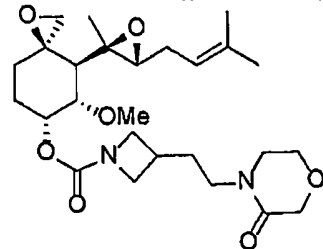
11	12		506 [M+H] ⁺	5.44 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.13 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.13 - 3.65 (m, 6H), 3.55 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.7 Hz, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.36 - 3.30 (m, 2H), 3.24 - 3.11 (m, 2H), 2.91 (s, 4H), 2.83 - 2.68 (m, 2H), 2.59 - 2.35 (m, 5H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.09 (dt, <i>J</i> = 14.7, 7.3 Hz, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 0.99 (dd, <i>J</i> = 10.0, 6.1 Hz, 1H)
12	13		492 [M+H] ⁺	6.08 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.13 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.71 - 3.43 (m, 4H), 3.39 (s, 4H), 3.31 - 3.11 (m, 2H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.64 - 2.38 (m, 5H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.18 - 1.93 (m, 3H), 1.80 (m, 7H), 1.68 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H)
13	14		513 [M+H] ⁺	5.44 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.69 - 3.48 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.60 - 2.45 (m, 6H), 2.38 - 2.23 (m, 3H), 2.14 - 1.90 (m, 6H), 1.90 - 1.71 (m, 6H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 0.99 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H)
14	15		488 [M+H] ⁺	5.45 (s, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.67 - 3.44 (m, 4H), 3.37 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 4H), 3.18 (d, <i>J</i> = 18.3 Hz, 2H), 2.91 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 2.53 - 2.45 (m, 3H), 2.31 (dd, <i>J</i> = 14.7, 6.9 Hz, 2H), 2.09 (dd, <i>J</i> = 15.4, 6.7 Hz, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.90 - 1.70 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 8H), 1.14 (s, 3H), 0.99 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H)
15	16		556 [M+H] ⁺	5.44 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.19 - 5.08 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.70 - 3.46 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.21 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.60 - 2.44 (m, 6H), 2.41 - 2.21 (m, 3H), 2.10 (dt, <i>J</i> = 14.7, 7.3 Hz, 1H), 1.98 (td, <i>J</i> = 13.5, 4.5 Hz, 1H), 1.91 - 1.70 (m, 5H),

				1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.12 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.99 (dd, $J = 10.5, 3.2$ Hz, 1H)
16	17		491 [M+H] ⁺	5.44 (s, 1H), 5.18 - 5.09 (m, 1H), 4.71 - 4.47 (m, 4H), 4.02 (m, 3H), 3.63 - 3.17 (m, 10H), 2.91 (m, 1H), 2.55 - 2.42 (m, 3H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.82 (m, 3H), 1.81 - 1.70 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.12 (d, $J = 5.3$ Hz, 3H), 1.03 - 0.96 (m, 1H)
17	18		460 [M+H] ⁺	7.44 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.18 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.19 - 5.08 (m, 1H), 4.11 - 3.88 (m, 4H), 3.53 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.91 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.45 (m, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.09 (m, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.02 - 0.96 (m, 1H)
18	19		460 [M+H] ⁺	7.76 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.98 (m, 4H), 3.73 - 3.45 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.91 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.08 (m, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (m, 1H)
19	20		520 [M+H] ⁺	5.43 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 4H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.18 - 3.11 (m, 2H), 2.91 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.52 - 2.43 (m, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 3H), 2.14 - 1.92 (m, 4H), 1.88 - 1.73 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (m, 1H)
20	21		534 [M+H] ⁺	5.43 (s, 1H), 5.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.54 (m, 5H), 3.38 (s, 3H), 2.91 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.59 - 2.43 (m, 4H), 2.23 - 2.35 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 1.96 (m, 3H), 1.74 - 1.87 (m, 4H), 1.68 (s, 4H), 1.60 (m, 6H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (d, J

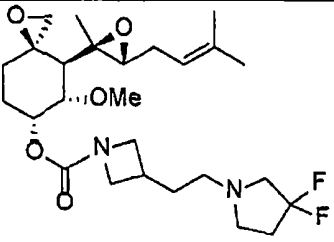
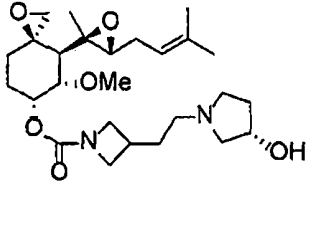
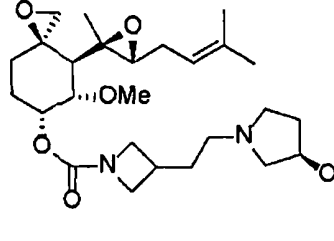
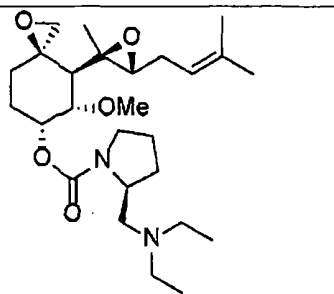
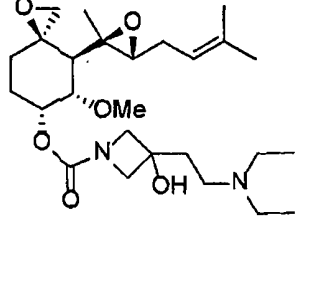
				= 13.5 Hz, 1H)
21	22		475 [M+H] ⁺	5.50 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.62-3.58 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.06 - 2.87 (m, 3H), 2.65 - 2.49 (m, 3H), 2.39-2.32 (m, 5H), 2.20-2.12 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 3H), 1.74-1.69 (m, 5H), 1.65 (s, 3H), 1.35 - 1.29 (m, 2H), 1.10 - 1.02 (m, 1H), 0.66 - 0.30 (m, 1H)
22	23		511 [M+H] ⁺	5.44 (s, 1H), 5.11-5.15 (m, 1H), 3.96-4.00 (m, 5H), 3.52-3.55 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.90-2.91 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 2.82-2.85 (m, 2H), 2.46-2.51 (m, 5H), 2.27-2.32 (m, 3H), 2.05-2.12 (m, 1H), 1.93-1.98 (m, 1H), 1.74-1.85 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.97-1.00 (dd, <i>J</i> = 12, 2Hz, 1H)
23	24		505 [M+H] ⁺	5.44 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.67 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.54 (dd, <i>J</i> = 11.1, 2.6 Hz, 4H), 3.42 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.58 - 2.45 (m, 3H), 2.28 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 5H), 2.09 (dt, <i>J</i> = 14.6, 7.3 Hz, 1H), 1.98 (td, <i>J</i> = 13.6, 4.5 Hz, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 5H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.18 (s, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H)
24	25		520 [M+H] ⁺	5.50 (s, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.80 - 3.57 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.38 - 3.20 (m, 3H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 2.98 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.61 - 2.51 (m, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 5H), 1.74 (s, 3H), 1.65 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (m, 3H), 1.05 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H)
25	26		493 [M+H] ⁺	5.43 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 10.4, 4.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.88 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.71 - 3.45 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.85 - 2.22 (m, 10H), 2.12 - 1.95 (m, 3H), 1.88 - 1.73 (m, 6H), 1.67 (s, 3H),

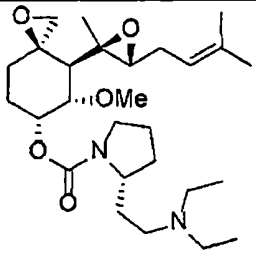
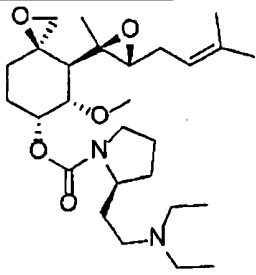
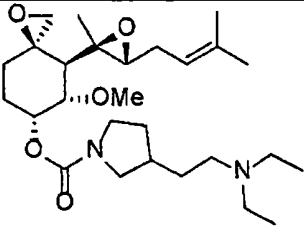
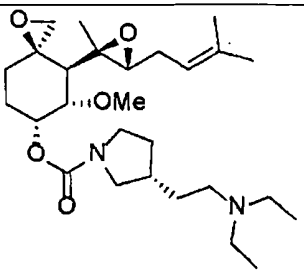
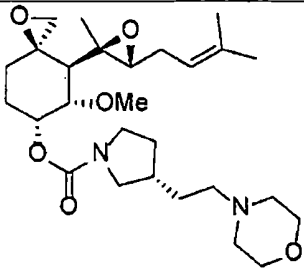
				1.59 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H)
26	27		493 [M+H] ⁺	5.43 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.12 - 3.91 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.75 - 3.44 (m, 3H), 3.37 (d, $J = 11.4$ Hz, 3H), 3.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 3H), 2.91 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.73 - 2.40 (m, 7H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 1.93 (m, 4H), 1.90 - 1.72 (m, 7H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.12 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H)
27	28		481 [M+H] ⁺	5.43 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.21 - 5.02 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.54 (dd, $J = 11.2, 2.7$ Hz, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.86 (dd, $J = 38.0, 6.0$ Hz, 4H), 2.66 - 2.35 (m, 6H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.13 - 1.93 (m, 4H), 1.89 - 1.72 (m, 6H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.03 - 0.95 (m, 1H)
28	29		481 [M+H] ⁺	5.44 (s, 1H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 3.99 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.54 (dd, $J = 11.2, 2.6$ Hz, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.91 (d, $J = 4.3$ Hz, 4H), 2.75 - 2.43 (m, 5H), 2.37 - 2.00 (m, 5H), 1.99 - 1.82 (m, 4H), 1.83 - 1.70 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.12 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H)
29	30		505 [M+H] ⁺	5.41 (d, $J = 26.4$ Hz, 1H), 5.13 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 16.3$ Hz, 2H), 3.71 - 3.47 (m, 3H), 3.43 - 3.33 (m, 3H), 3.25 (s, 2H), 2.91 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.78 - 2.41 (m, 7H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 2.10 (dt, $J = 14.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.04 - 1.69 (m, 10H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.15 (d, $J = 14.6$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H)
30	31		495 [M+H] ⁺	5.44 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.65 (d, $J = 48.8$ Hz, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.54 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.91 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.61 - 2.44 (m, 5H), 2.41 - 2.16 (m, 4H), 2.15 - 1.94 (m, 3H), 1.80 (m, 8H), 1.67 (s, 3H), 1.55 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (m, 1H)

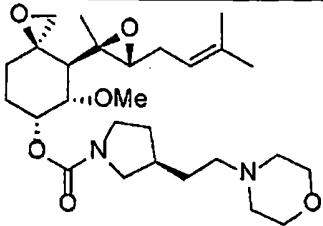
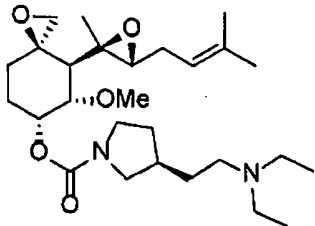
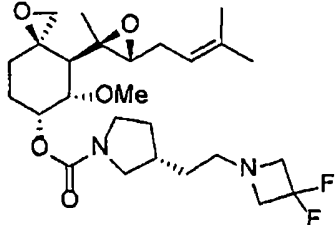
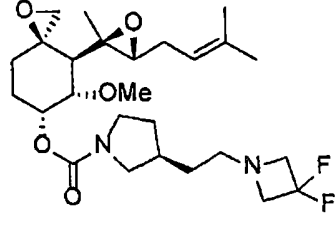
31	32		505 [M+H] ⁺	5.44 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.18 - 3.89 (m, 4H), 3.72 - 3.48 (m, 7H), 3.42 - 3.33 (m, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.54 (ddd, <i>J</i> = 38.3, 33.5, 16.1 Hz, 5H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.14 - 1.82 (m, 9H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.03 - 0.95 (m, 1H)
32	33		489 [M+H] ⁺	5.44 (s, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 25.5 Hz, 4H), 3.54 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.87 (dd, <i>J</i> = 28.4, 7.3 Hz, 2H), 2.49 (dd, <i>J</i> = 10.9, 5.3 Hz, 2H), 2.28 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 2.15 - 1.73 (m, 9H), 1.63 (d, <i>J</i> = 34.9 Hz, 11H), 1.18 (s, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.99 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H)
33	34		505 [M+H] ⁺	5.44 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.54 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.7 Hz, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.48 (dd, <i>J</i> = 12.3, 5.4 Hz, 5H), 2.34 - 2.05 (m, 6H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.87 - 1.74 (m, 6H), 1.67 (s, 3H), 1.60 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 6H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (dd, <i>J</i> = 10.4, 3.4 Hz, 1H)
34	35		542 [M+H] ⁺	6.05 - 5.63 (m, 1H), 5.43 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 5.12 - 5.16 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.52-3.56 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 2.63 - 2.72 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.41 - 2.52 (m, 6H), 2.25 - 2.30 (m, 3H), 2.07-2.13 (m, 1H), 1.94 - 1.98 (m, 1H), 1.74 - 1.84 (m, 5H), 1.67 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (dd, <i>J</i> = 10.4, 3.4 Hz, 1H)
35	36		556 [M+H] ⁺	5.88 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.79 - 3.56 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.38 - 3.22 (m, 5H), 2.98 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.88 - 2.74 (m, 4H), 2.62 - 2.49 (m, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.95 - 1.78 (m, 5H), 1.74 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.31 - 1.23 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.05 (d, <i>J</i>

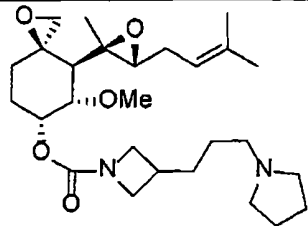
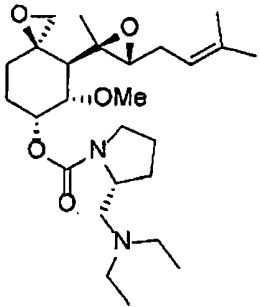
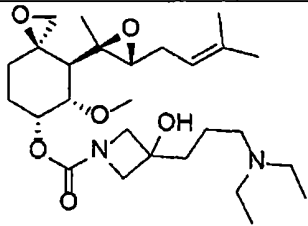
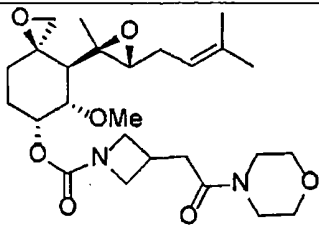
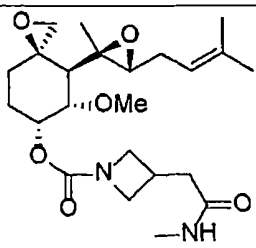
				= 12.5 Hz, 1H)
36	37		527 [M+H] ⁺	5.45 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.68 - 3.44 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.66 - 2.43 (m, 6H), 2.30 (m, 3H), 2.13 (m, 4H), 2.09 - 1.91 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.76 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.54 (s, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H)
37	38		479 [M+H] ⁺	5.51 (s, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, <i>J</i> = 10.0, 5.0 Hz, 5H), 3.61 - 3.51 (m, 3H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.23 (ddd, <i>J</i> = 26.5, 16.5, 8.7 Hz, 1H), 3.03 - 2.83 (m, 2H), 2.52 (dt, <i>J</i> = 14.6, 5.5 Hz, 5H), 2.40 (s, 2H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.15 - 1.91 (m, 3H), 1.91 - 1.69 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.59 - 1.54 (m, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.01 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H)
38	39		465 [M+H] ⁺	5.50 (s, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.63 (ddd, <i>J</i> = 17.8, 10.7, 7.2 Hz, 1H), 3.55 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.2 Hz, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.39 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 3H), 3.32 - 3.16 (m, 1H), 3.05 (dt, <i>J</i> = 20.9, 8.4 Hz, 5H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 2.58 (ddd, <i>J</i> = 37.5, 22.8, 6.1 Hz, 3H), 2.35 - 2.21 (m, 1H), 2.18 - 1.97 (m, 3H), 1.90 - 1.73 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.28 - 1.16 (m, 6H), 1.13 (s, 3H), 1.01 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H)
39	40		493 [M+H] ⁺	5.45 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.18 - 5.09 (m, 1H), 4.04 (d, <i>J</i> = 38.3 Hz, 4H), 3.82 (t, 2H), 3.69 - 3.51 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.32 - 3.18 (m, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.53 - 2.44 (m, 3H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.14 - 1.94 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 5H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 4H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H)

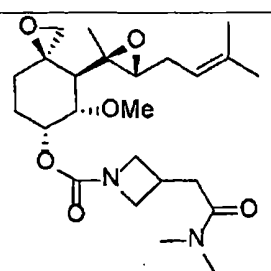
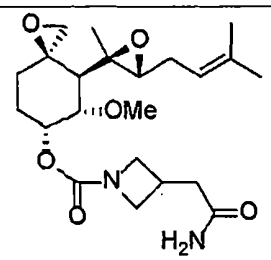
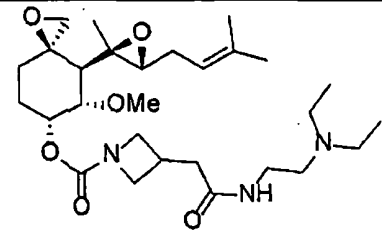
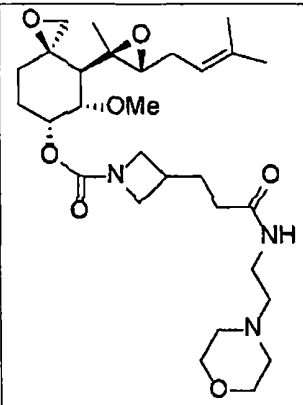
40	41		451 [M+1] ⁺	5.43 (s, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.66 - 3.33 (m, 9H), 2.91 (m, 5H), 2.49 (m, 3H), 2.34 - 2.20 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.18 (m, 6H), 1.02 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H)
41	42		449 [M+H] ⁺	5.39 (s, 1H), 5.10-5.23 (m, 1H), 4.51-4.54 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.53-3.56 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.25-3.31 (m, 6H), 2.90 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 2.39-2.50 (m, 3H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.06-2.13 (m, 1H), 2.13-2.21 (m, 1H), 1.96 (s, 6H), 1.73-1.81 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.02 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H)
42	43		449 [M+H] ⁺	5.33 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.57 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 3.32 (m, 8H), 2.89 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 2.54 (m, 3H), 2.19 (m, 3H), 1.97 (s, 6H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.13 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 3H), 1.00 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H)
43	44		451 [M+H] ⁺	5.34 (s, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.77 (s, 0.7H), 4.48 (s, 0.3H), 3.85 (m, 2H), 3.56-3.57 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 3.29-3.49 (m, 4H), 2.95-3.14 (m, 5H), 2.89-2.90 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 2.51-2.63 (m, 3H), 1.73-2.13 (m, 7H), 1.66 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.18 (m, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.96-1.02 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H)
44	45		481 [M+H] ⁺	5.53 (s, 1H), 5.14-5.13 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 3.96-3.92 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.59-3.58 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.09-3.07 (m, 5H), 2.93-2.92 (m, 3H), 2.60-2.50 (m, 4H), 2.28-2.26 (m, 1H), 2.11-1.78 (m, 6H), 1.67 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.23-1.19 (m, 6H), 1.13 (s, 3H), 1.04-1.01 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H)

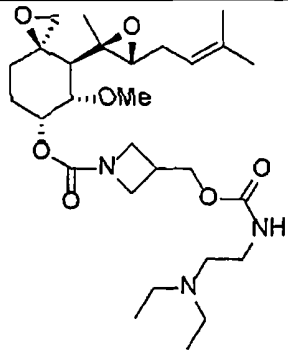
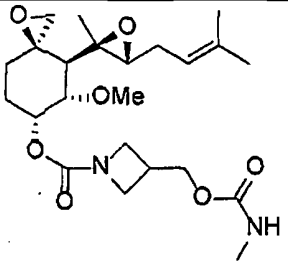
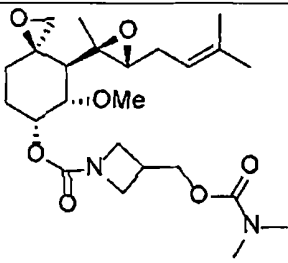
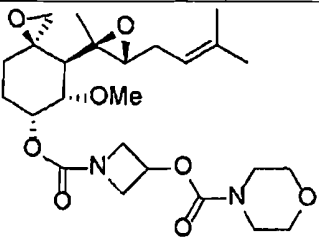
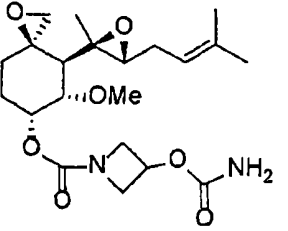
45	46		499 [M+H] ⁺	5.43 (s, 1H), 5.14-5.16 (m, 1H), 3.85-4.01 (m, 2H), 3.42-3.65 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.90 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 2.80 (t, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 2.62-2.66 (m, 2H), 2.42-2.60 (m, 3H), 1.91-2.39 (m, 7H), 1.62-1.96 (m, 8H), 1.61 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.98-1.03 (m, 1H)
46	47		479 [M+H] ⁺	5.45 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 4H), 3.45 - 3.36 (m, 4H), 3.23 (d, <i>J</i> = 21.6 Hz, 1H), 3.05 - 2.86 (m, 4H), 2.50 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.4 Hz, 3H), 2.27 (dd, <i>J</i> = 14.2, 6.8 Hz, 2H), 2.13 - 1.94 (m, 5H), 1.78 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.99 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H)
47	48		479 [M+1] ⁺	5.45 (s, 1H), 5.13 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.72 - 3.46 (m, 3H), 3.44 - 3.32 (m, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H), 2.74 (d, <i>J</i> = 40.5 Hz, 1H), 2.62 - 2.44 (m, 5H), 2.37 - 2.22 (m, 2H), 2.12 (ddd, <i>J</i> = 22.5, 14.6, 6.6 Hz, 3H), 2.02 - 1.91 (m, 3H), 1.84 - 1.74 (m, 5H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H)
48	49		465 [M+H] ⁺	5.48 (s, 1H), 5.13 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.56 (dd, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 3.39 (s, 4H), 3.05-3.21 (m, 6H), 2.92 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 2.77 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.97-2.13 (m, 4H), 1.77-1.95 (m, 5H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.26 (m, 6H), 1.18 (s, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.03 (m, 1H)
49	50		481 [M+H] ⁺	5.23 (s, 1H), 5.12-5.16 (m, 1H), 3.75-3.87 (m, 4H), 3.53-3.56 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 2.47-2.75 (m, 6H), 2.25-2.31 (m, 2H), 2.08-2.12 (m, 1H), 1.72-2.00 (m, 7H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.18 (s, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.97-1.06 (m, 6H)

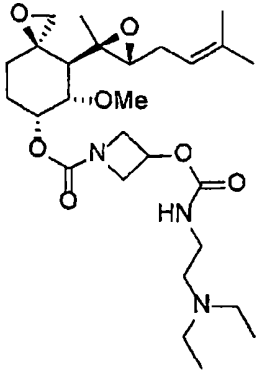
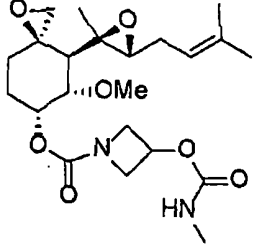
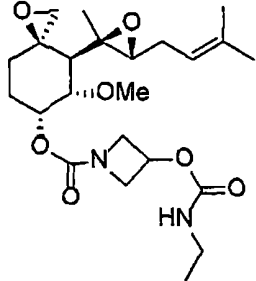
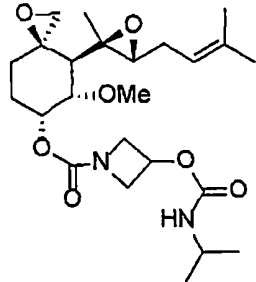
50	51		479 [M+H] ⁺	5.59 (s, 1H), 5.22 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.53 - 3.28 (m, 5H), 3.01 (m, 2H), 2.60 (m, 6H), 2.40 (m, 2H), 2.24 - 1.82 (m, 9H), 1.76 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.30 - 1.00 (m, 10H), 0.90 (m, 1H)
51	52		479 [M+H] ⁺	5.44 (d, <i>J</i> = 21.1 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.98 - 3.50 (m, 2H), 3.46 - 3.18 (m, 5H), 2.97 (d, <i>J</i> = 35.9 Hz, 6H), 2.38 (d, <i>J</i> = 88.5 Hz, 2H), 1.92 (dd, <i>J</i> = 94.4, 36.3 Hz, 9H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.10 (dd, <i>J</i> = 62.2, 21.2 Hz, 10H)
52	53		479 [M+H] ⁺	5.50 (s, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 3.61 - 3.44 (m, 2H), 3.37 (d, <i>J</i> = 22.4 Hz, 3H), 3.20 (ddd, <i>J</i> = 28.4, 21.0, 12.5 Hz, 1H), 2.99 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.17 (m, 9H), 2.17 - 1.72 (m, 7H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.54 - 1.33 (m, 3H), 1.24 (d, <i>J</i> = 44.3 Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.07 - 0.87 (m, 6H)
53	54		479 [M+H] ⁺	5.49 (s, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.54 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.49 - 3.37 (m, 4H), 3.32 (dd, <i>J</i> = 10.1, 5.6 Hz, 1H), 3.23 (dd, <i>J</i> = 10.3, 6.8 Hz, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 2H), 2.52 - 2.41 (m, 6H), 2.31 (ddd, <i>J</i> = 21.1, 14.1, 6.6 Hz, 3H), 2.14 - 1.71 (m, 7H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.52 (s, 5H), 1.14 (s, 3H), 1.06 - 0.88 (m, 7H)
54	55		493 [M+H] ⁺	5.50 (s, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 4H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 3.50 - 3.36 (m, 4H), 3.32 (dd, <i>J</i> = 10.2, 5.2 Hz, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 2.98 - 2.83 (m, 2H), 2.53 - 2.45 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (dt, <i>J</i> = 8.7, 6.9 Hz, 3H), 2.08 (dt, <i>J</i> = 14.8, 6.2 Hz, 2H), 2.03 - 1.84 (m, 3H), 1.80 (t, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.56 - 1.48 (m, 4H), 1.14 (s, 3H), 1.07 - 0.94 (m, 1H)

55	56		493 [M+H] ⁺	5.51 (s, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, <i>J</i> = 10.0, 5.0 Hz, 5H), 3.61 - 3.51 (m, 3H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.23 (ddd, <i>J</i> = 26.5, 16.5, 8.7 Hz, 1H), 3.03 - 2.83 (m, 2H), 2.52 (dt, <i>J</i> = 14.6, 5.5 Hz, 5H), 2.40 (s, 2H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.15 - 1.91 (m, 3H), 1.91 - 1.69 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.59 - 1.54 (m, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.01 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H)
56	57		479 [M+H] ⁺	5.58 (s, 1H), 5.23 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 3.73 - 3.53 (m, 3H), 3.46 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 3.09 - 2.97 (m, 6H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.59 (ddd, <i>J</i> = 12.2, 10.4, 5.3 Hz, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 2.08 (ddd, <i>J</i> = 15.3, 10.0, 6.9 Hz, 2H), 1.96 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 1.86 (ddd, <i>J</i> = 17.6, 11.8, 3.9 Hz, 3H), 1.76 (s, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.63 - 1.48 (m, 1H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 6H), 1.22 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 3H), 1.14 - 1.04 (m, 1H)
57	58		499 [M+H] ⁺	5.50 (s, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 6H), 3.40 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 3H), 3.35 - 3.28 (m, 1H), 2.97 - 2.80 (m, 2H), 2.54 - 2.43 (m, 4H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 2.05 - 1.84 (m, 4H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.48 - 1.33 (m, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.01 (dd, <i>J</i> = 13.5, 2.3 Hz, 1H)
58	59		499 [M+H] ⁺	5.50 (s, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.47 (dd, <i>J</i> = 15.3, 8.6 Hz, 5H), 3.39 (s, 3H), 3.29 - 3.11 (m, 1H), 2.92 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 2.88 - 2.71 (m, 1H), 2.57 - 2.42 (m, 4H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 2.03 - 1.84 (m, 3H), 1.78 (dd, <i>J</i> = 27.8, 12.4 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.49 - 1.31 (m, 3H), 1.14 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 3H), 1.00 (dd, <i>J</i> = 13.5, 2.3 Hz, 1H)

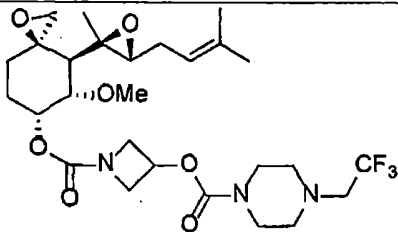
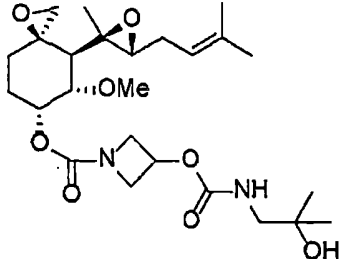
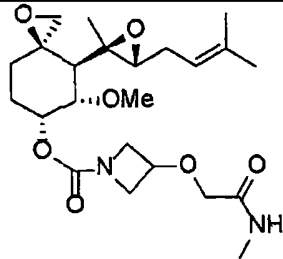
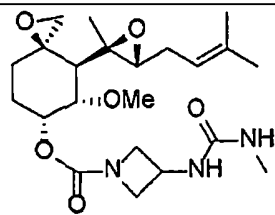
59	60		477 [M+H] ⁺	5.53 (s, 1H), 5.20-5.24 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.55-3.69 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.23-3.33 (m, 3H), 2.92-3.06 (m, 3H), 2.55-2.62 (m, 3H), 2.34-2.41 (m, 1H), 2.13-2.21 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 5H), 1.83-1.96 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.60-1.72 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.07 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H)
60	61		465 [M+H] ⁺	5.47 (s, 1H), 5.30 (d, <i>J</i> = 18.2 Hz, 1H), 5.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.25 - 4.02 (m, 1H), 3.69 - 3.46 (m, 1H), 3.44 - 3.26 (m, 5H), 3.18 - 2.97 (m, 5H), 2.91 (dd, <i>J</i> = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 2.83 - 2.67 (m, 1H), 2.55 - 2.41 (m, 2H), 2.27 - 1.79 (m, 10H), 1.67 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.21 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 6H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H)
61	62		495 [M+H] ⁺	5.43 (s, 1H), 5.14 (dd, <i>J</i> = 10.4, 4.6 Hz, 1H), 3.78 (d, <i>J</i> = 25.8 Hz, 4H), 3.55 (dd, <i>J</i> = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.53 - 2.41 (m, 6H), 2.40 - 2.34 (m, 2H), 2.29 (dt, <i>J</i> = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 2.09 (dt, <i>J</i> = 14.8, 7.3 Hz, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 1.84 (dd, <i>J</i> = 23.8, 10.8 Hz, 4H), 1.78 - 1.72 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 6H), 1.14 (s, 3H), 0.97 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H)
62	63		493 [M+H] ⁺	5.41 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.17 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.71 - 3.64 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.42 (m, 8H), 2.92 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 2.84 - 2.67 (m, 2H), 2.56 - 2.43 (m, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.87 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.12 (m, 3H), 1.02 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H)
63	64		437 [M+H] ⁺	5.89-5.48 (m 2H), 5.14 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.69 - 3.50 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H), 2.72 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 3H), 2.51-2.39 (m, 4H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.12-2.10 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.84-1.78 (m,

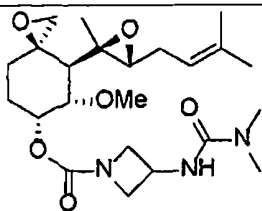
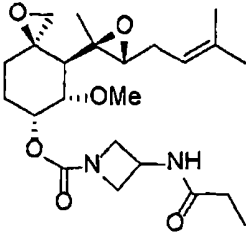
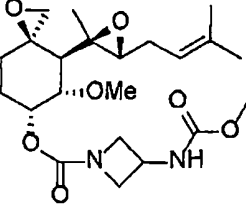
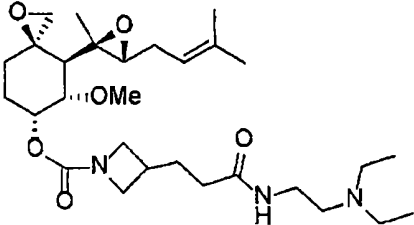
				3H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.02 - 0.94 (m, 1H)
64	65		451 [M+H] ⁺	5.52 (s, 1H), 5.24 - 5.16 (m, 1H), 4.16 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.75 - 3.53 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.06 - 2.89 (m, 8H), 2.77 - 2.61 (m, 2H), 2.60 - 2.46 (m, 2H), 2.42 - 2.27 (m, 1H), 2.21 - 1.99 (m, 2H), 1.94 - 1.78 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.04 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H)
65	66		423 [M+H] ⁺	5.87-5.90 (m, 0.55H), 5.47 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 4.04-4.10 (m, 2H), 3.52-3.66 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.84-2.92 (m, 2H), 2.47-2.50 (m, 4H), 2.24-2.27 (m, 1H), 1.95-2.13 (m, 2H), 1.72-1.87 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.95-1.00 (m, 1H)
66	67		522 [M+H] ⁺	6.17 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.20 - 5.10 (m, 1H), 4.05 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 3.78 - 3.49 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.21 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H), 2.51 - 2.42 (m, 9H), 2.29 (dt, <i>J</i> = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 2.15 - 1.94 (m, 2H), 1.88 - 1.71 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.03 - 0.88 (m, 7H)
67	68		550 [M+H] ⁺	6.40 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.72 (s, 4H), 3.54 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.6 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.34 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.59 - 2.45 (m, 9H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.10 (m, 3H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.83 (m, 3H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.99 (dd, <i>J</i> = 10.5, 3.4 Hz, 1H)

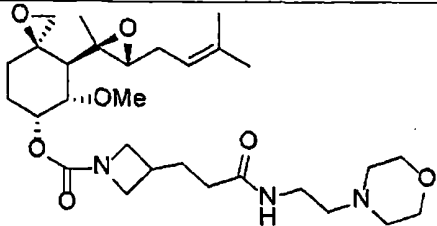
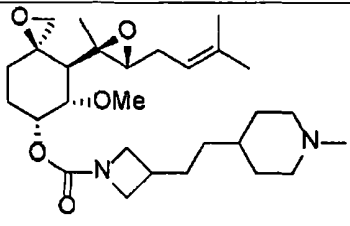
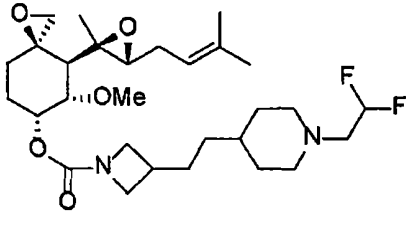
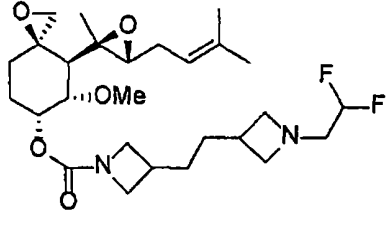
68	69		523 [M+H] ⁺	5.48 (s, 1H), 5.12 - 5.23 (m, 1H), 3.66 - 4.13 (m, 6H), 3.52 - 3.56 (m, 1H), 3.39 (m, 3H), 3.14 - 3.18 (m, 1H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 2.77 - 2.80 (m, 1H), 2.46 - 2.50 (m, 8H), 2.26 - 2.33 (m, 1H), 1.95 - 2.12 (m, 2H), 1.72 - 1.88 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.92 - 1.01 (m, 7H)
69	70		453 [M+H] ⁺	5.46 (s, 1H), 5.12-5.15 (m, 1H), 3.70-4.15 (m, 6H), 3.53 (dd, <i>J</i> = 2.8, 2.4 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 2.72-2.76 (m, 4H), 2.46-2.50 (m, 2H), 2.27 - 2.31 (m, 1H), 1.95 - 2.10 (m, 2H), 1.77 - 1.84 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.96-1.02 (m, 1H)
70	71		467 [M+H] ⁺	5.50 (s, 1H), 5.27 - 5.13 (m, 1H), 4.26 - 3.97 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.61 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.7 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.98 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.90 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 7H), 2.61 - 2.50 (m, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.16 (dt, <i>J</i> = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.93 (dd, <i>J</i> = 14.4, 2.5 Hz, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.11 - 1.03 (m, 1H)
71	72		495 [M+H] ⁺	5.47 (s, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.05 (dq, <i>J</i> = 6.7, 4.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.13 (m, 2H), 3.91 (d, <i>J</i> = 21.4 Hz, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 4H), 3.54 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.7 Hz, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 7H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.52 - 2.43 (m, 2H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.08 (dt, <i>J</i> = 26.6, 9.6 Hz, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.12 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H), 0.99 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H)
72	73		425 [M+H] ⁺	5.46 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.11-5.16 (m, 1H), 5.02-5.08 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.16-4.23 (m, 2H), 3.87-3.94 (m, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 2.46-2.51 (m, 2H), 2.25-2.32 (m, 1H),

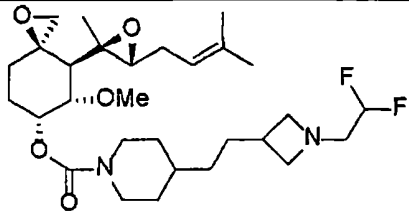
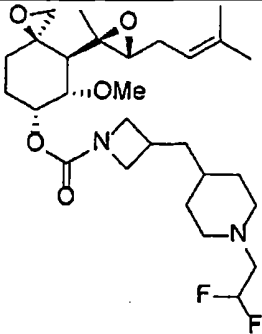
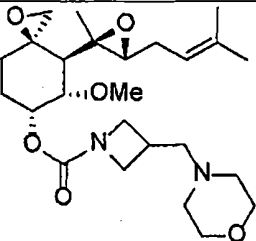
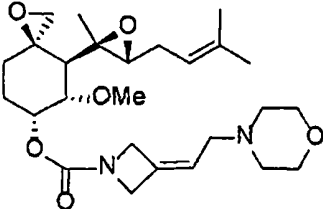
				2.05-2.12 (m, 1H), 1.93-2.01 (m, 1H), 1.75-1.88 (m, 3H), 1.67(s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.97-1.02 (m, 1H)
73	74		524 [M+H] ⁺	5.81 (br, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.18 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.01-5.06 (m, 1H), 4.23-4.25 (m, 2H), 3.88-4.01 (m, 2H), 3.52-3.56 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.29 (br, 2H), 2.96 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 2.67 (br, 5H), 2.53-2.57 (m, 3H), 2.32-2.37 (m, 1H), 2.15-2.18 (m, 1H), 2.01-2.04 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.97-1.05 (m, 7H)
74	75		439 [M+H] ⁺	5.46 (s, 1H), 5.21-5.23 (m, 1H), 5.09-5.15 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.17-4.19 (m, 2H), 3.91-3.98 (m, 2H), 3.58-3.62 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.97 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 2.79 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.53-2.57 (m, 2H), 2.25-2.31 (m, 1H), 2.07-2.13 (m, 1H), 1.94-2.01 (m, 1H), 1.79-1.93 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.03-1.08 (m, 1H)
75	76		453 [M+H] ⁺	5.52 (s, 1H), 5.21 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.96 (d, <i>J</i> = 23.1 Hz, 2H), 3.61 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 2.98 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.54 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.17 (dd, <i>J</i> = 14.8, 7.4 Hz, 1H), 2.02 (dd, <i>J</i> = 13.5, 4.5 Hz, 1H), 1.87 (dd, <i>J</i> = 23.4, 6.8 Hz, 3H), 1.70 (d, <i>J</i> = 34.8 Hz, 6H), 1.17 (dd, <i>J</i> = 15.9, 8.7 Hz, 6H), 1.10 - 1.03 (m, 1H)
76	77		467 [M+H] ⁺	5.52 (s, 1H), 5.21 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.98 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.96 - 1.78 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.21 - 1.14 (m, 9H), 1.06 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H)

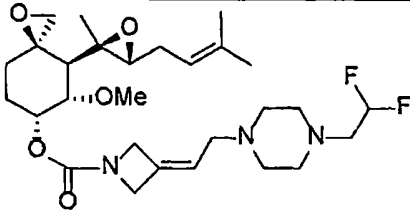
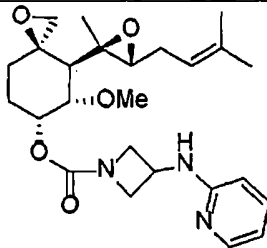
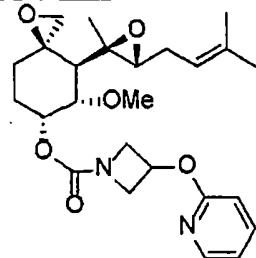
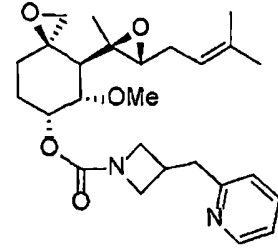
77	78		453 [M+H] ⁺	5.52 (s, 1H), 5.21 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.41 - 4.20 (m, 2H), 3.98 (d, <i>J</i> = 26.5 Hz, 2H), 3.61 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.96 (m, 7H), 2.55 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.79 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.06 (dd, <i>J</i> = 10.5, 3.3 Hz, 1H)
78	79		508 [M+H] ⁺	5.48 (s, 1H), 5.13 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.20 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.3 Hz, 2H), 3.99 - 3.65 (m, 6H), 3.55 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 3.39 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.77 (dd, <i>J</i> = 16.3, 5.3 Hz, 3H), 2.58 - 2.45 (m, 5H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.09 (dt, <i>J</i> = 14.9, 7.4 Hz, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.12 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H), 0.99 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H)
79	80		543 [M+H] ⁺	5.48 (s, 1H), 5.17 - 5.02 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.55 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 3.39 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 3H), 2.99 (s, 4H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.47 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 1.97 (dd, <i>J</i> = 13.4, 9.1 Hz, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.12 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 3H), 0.99 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H)
80	81		558 [M+H] ⁺	5.86 (t, <i>J</i> = 54.5 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.18 - 5.10 (m, 1H), 5.07 - 4.98 (m, 1H), 4.35 - 4.10 (m, 2H), 3.91 (d, <i>J</i> = 23.6 Hz, 2H), 3.63 - 3.40 (m, 5H), 3.39 (s, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.65 - 2.44 (m, 6H), 2.28 (dt, <i>J</i> = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 2.09 (dt, <i>J</i> = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 1.97 (td, <i>J</i> = 13.5, 4.6 Hz, 1H), 1.87 - 1.73 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.12 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 3H), 0.99 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H)

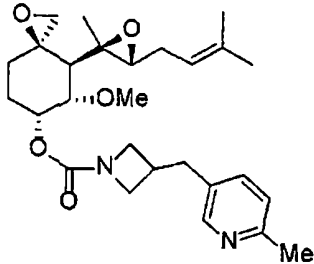
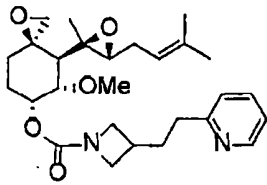
81	82		576 [M+H] ⁺	5.46 (s, 1H), 5.12-5.16 (m, 1H), 5.01-5.06 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.88-3.95 (m, 2H), 3.54 (dd, <i>J</i> = 2.8, 2.4 Hz, 6H), 3.88-3.95 (m, 7H) 2.90-2.98 (m, 3H), 2.61 (m, 4H), 2.46-2.50 (m, 2H), 2.25 - 2.30 (m, 1H), 2.07 - 2.13 (m, 1H), 1.93 - 2.01 (m, 1H), 1.76 - 1.87 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.00 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H)
82	83		497 [M+H] ⁺	5.46 (s, 1H), 5.20 - 5.01 (m, 3H), 4.32 - 4.11 (m, 2H), 3.87 (t, <i>J</i> = 26.8 Hz, 2H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.39 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 3H), 3.11 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.48 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.3 Hz, 2H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.14 - 1.91 (m, 2H), 1.89 - 1.73 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.17 (s, 6H), 1.13 (s, 3H), 1.03 - 0.96 (m, 1H)
83	84		453 [M+H] ⁺	6.59 (s, 1H), 5.54 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 5.20 (dt, <i>J</i> = 17.9, 6.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.05 - 3.80 (m, 4H), 3.62 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.7 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.99 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.89 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H), 2.60 - 2.49 (m, 2H), 2.43 - 2.28 (m, 1H), 2.16 (dt, <i>J</i> = 14.7, 7.3 Hz, 1H), 2.03 (dd, <i>J</i> = 13.7, 4.8 Hz, 1H), 1.96 - 1.78 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.11 - 1.02 (m, 1H)
84	85		438 [M+H] ⁺	5.49 (s, 1H), 5.13 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.18 (dd, <i>J</i> = 20.4, 12.1 Hz, 2H), 3.74 - 3.51 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.90 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 2.70 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.51 (dd, <i>J</i> = 16.8, 5.2 Hz, 2H), 2.29 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 2.14 - 1.93 (m, 2H), 1.80 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H)

85	86		438 [M+H] ⁺	5.54 (s, 1H), 5.21 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.27 (dd, <i>J</i> = 19.4, 10.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.73 (dd, <i>J</i> = 9.1, 5.2 Hz, 1H), 3.61 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.6 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.98 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.54 (dd, <i>J</i> = 5.3, 3.0 Hz, 2H), 2.34 (dd, <i>J</i> = 14.1, 7.0 Hz, 1H), 2.17 (dd, <i>J</i> = 14.8, 7.3 Hz, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.05 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H)
86	87		437 [M+H] ⁺	6.24(s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.62 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.98 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.56 (dd, <i>J</i> = 8.7Hz, 5.3 Hz, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.20 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.17 (m, 6H), 1.11 - 1.00 (m, 1H)
87	88		439 [M+H] ⁺	5.52 (s, 1H), 5.20 (dd, <i>J</i> = 16.1, 8.6 Hz, 1H), 4.32 (dd, <i>J</i> = 60.1, 45.3 Hz, 3H), 3.94 - 3.74 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.6 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.98 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.16 (dt, <i>J</i> = 14.7, 7.3 Hz, 1H), 2.04 (td, <i>J</i> = 13.5, 4.5 Hz, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.06 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H)
88	89		536 [M+H] ⁺	5.43 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 5.16-5.12 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.27-3.25 (m, 2H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.56-2.46 (m, 9H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 3H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.86 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 1.81-1.78 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 7H)

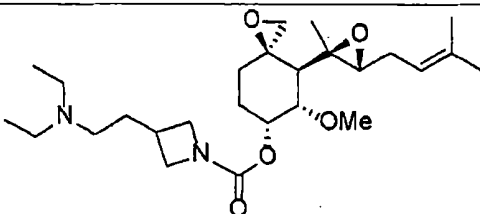
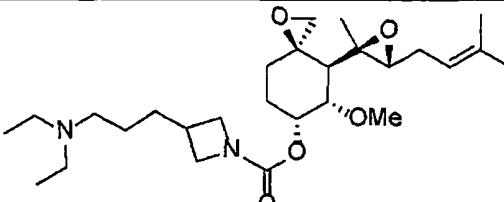
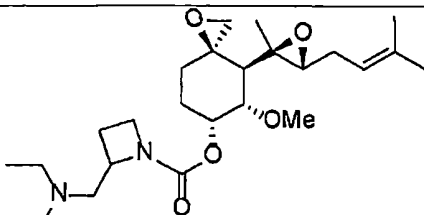
89	90		550 [M+H] ⁺	6.40 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.69 (d, <i>J</i> = 25.2 Hz, 4H), 3.54 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.6 Hz, 2H), 3.37 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 3H), 3.34 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.62 - 2.41 (m, 9H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.10 (dd, <i>J</i> = 14.7, 7.2 Hz, 3H), 2.06 - 1.90 (m, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 3H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 0.99 (dd, <i>J</i> = 10.5, 3.4 Hz, 1H)
90	91		491 [M+H] ⁺	5.44 (s, 1H), 5.12-5.16 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.51-3.60 (m, 3H), 3.28-3.48 (m, 7H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.41-2.52 (m, 4H), 2.28-2.30 (m, 1H), 1.93-2.12 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 5H), 1.67 (s, 3H), 1.50-1.62 (m, 6H), 1.34 (s, 1H), 1.13-1.18 (m, 5H), 0.97 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H)
91	92		541 [M+H] ⁺	6.01-5.87 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.38-5.31 (m, 1H), 5.12-5.14 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.47 - 3.56 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.90 - 2.93 (m, 3H), 2.66-2.74 (m, 8H), 2.39 - 2.51 (m, 3H), 2.27-2.30 (m, 1H), 2.07 - 2.16 (m, 3H), 1.94 - 2.02 (m, 6H), 1.81-1.88 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.60 (s, 4H), 1.48-1.54 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.07 - 1.11 (m, 1H), 0.99 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H)
92	93		513 [M+H] ⁺	5.86 - 5.39 (m, 2H), 5.14 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.52 (ddd, <i>J</i> = 23.4, 10.1, 5.2 Hz, 5H), 3.39 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 3H), 2.92 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 2.81 (dd, <i>J</i> = 16.4, 10.0 Hz, 2H), 2.77 - 2.63 (m, 2H), 2.53 - 2.34 (m, 4H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.09 (dt, <i>J</i> = 14.8, 7.3 Hz, 1H), 2.02 - 1.69 (m, 5H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H)

93	94		541 [M+H] ⁺	5.60-5.83 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 3.95-4.07 (m, 2H), 3.51-3.58 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.69-2.93 (m, 7H), 2.46-2.52 (m, 3H), 2.27-2.31 (m, 1H), 2.11-2.18 (m, 1H), 1.71-2.01 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.60 (s, 5H), 1.42-1.48 (m, 2H), 1.24-1.35 (m, 1H), 0.95-1.16 (m, 8H)
94	95		527 [M+H] ⁺	5.86 (tt, <i>J</i> = 56.0, 4.4 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.25 - 5.16 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.74 - 3.50 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.98 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.91 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 2.70 (td, <i>J</i> = 15.1, 4.3 Hz, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.55 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 2.53 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.15 (dt, <i>J</i> = 17.4, 9.3 Hz, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.89 (m, 1H), 1.83 (dd, <i>J</i> = 26.8, 11.6 Hz, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.66 (s, 4H), 1.57 (s, 2H), 1.26 (dd, <i>J</i> = 16.3, 7.3 Hz, 4H), 1.20 (s, 3H), 1.06 (dd, <i>J</i> = 10.2, 3.1 Hz, 1H)
95	96		465 [M+H] ⁺	5.45 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 4.09 - 3.91 (m, 2H), 3.71 - 3.46 (m, 7H), 3.39 (s, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.57 - 2.43 (m, 4H), 2.41 - 2.20 (m, 5H), 2.09 (dt, <i>J</i> = 14.8, 7.4 Hz, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.15 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 3H), 1.04 - 0.94 (m, 1H)
96	97		477 [M+H] ⁺	5.53 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.25 - 5.18 (m, 1H), 4.52 (s, 4H), 3.75 - 3.67 (m, 4H), 3.62 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.7 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.99 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.84 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.61 - 2.51 (m, 2H), 2.49 - 2.31 (m, 5H), 2.17 (dt, <i>J</i> = 14.7, 7.3 Hz, 1H), 2.06 (td, <i>J</i> = 13.5, 4.4 Hz, 1H), 1.95 (ddd, <i>J</i> = 14.0, 6.5, 4.0 Hz, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.13 - 1.03 (m, 1H)

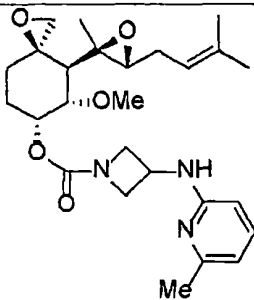
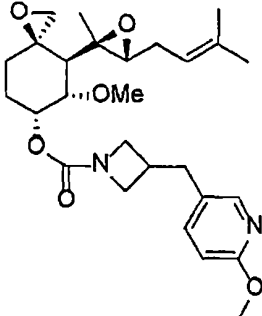
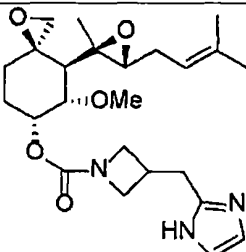
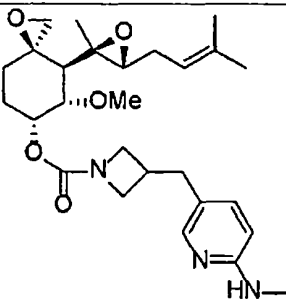
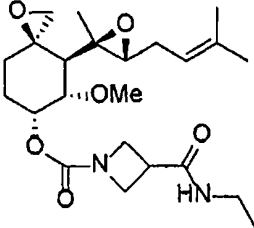
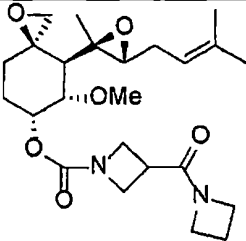
97	98		540 [M+H] ⁺	5.87 (tt, <i>J</i> = 56.0, 4.3 Hz, 1H), 5.53 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.25 - 5.15 (m, 1H), 4.51 (s, 4H), 3.68 - 3.55 (m, 1H), 3.44 (d, <i>J</i> = 24.5 Hz, 3H), 2.99 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.84 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.75 (td, <i>J</i> = 15.0, 4.3 Hz, 2H), 2.69 - 2.40 (m, 9H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.17 (dt, <i>J</i> = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 2.06 (td, <i>J</i> = 13.7, 4.3 Hz, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.75 (s, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.23 (d, <i>J</i> = 29.3 Hz, 3H), 1.08 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H)
98	99		458 [M+H] ⁺	8.01 - 8.03(m, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 6.55 - 6.58 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.13 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.81-4.82 (m, 1H), 4.26-4.61 (s, 3H), 3.70 - 3.80 (m, 2H), 3.55 (dd, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 2.46-2.50 (m, 2H), 2.27-2.30(m, 1H), 1.95 - 2.12 (m, 2H), 1.83 - 1.88 (m, 1H), 1.76-1.81 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H)
99	100		459 [M+H] ⁺	8.10 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 7.60 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (ddd, <i>J</i> = 7.1, 5.1, 0.9 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.53 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 5.37-5.33 (m, 1H), 5.20 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.62 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.7 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.98 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.68 - 2.47 (m, 2H), 2.36-2.34 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 2H), 1.98 - 1.82 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.06 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H)
100	101		457 [M+H] ⁺	8.64 - 8.25 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 5.44 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.14 - 3.89 (m, 2H), 3.80 - 3.61 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.90 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.51 - 2.42 (m, 2H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.13 - 2.07 (m, 1H),

				2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.91 - 1.69 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.02 - 0.94 (m, 1H)
101	102		471 [M+1] ⁺	8.24 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.12-5.15 (m, 1H), 3.92-4.01 (m, 2H), 3.52-3.61 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.90 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 2.76-2.80 (m, 3H), 2.45-2.49 (m, 5H), 2.25-2.31 (m, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 1.92-2.00 (m, 1H), 1.71-1.87 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.98 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H)
102	103		471 [M+H] ⁺	8.46 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 2H), 5.43 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.95 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 3.52 (dd, <i>J</i> = 8.2, 5.8 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 2.69 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.54 - 2.43 (m, 3H), 2.28 (dd, <i>J</i> = 14.0, 7.0 Hz, 2H), 2.10 (dd, <i>J</i> = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 1.98 (dd, <i>J</i> = 15.2, 7.8 Hz, 3H), 1.88 - 1.73 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.02 - 0.94 (m, 1H)

上文程序以後，製備以下化合物：

實例編號	結構
103	
104	
105	

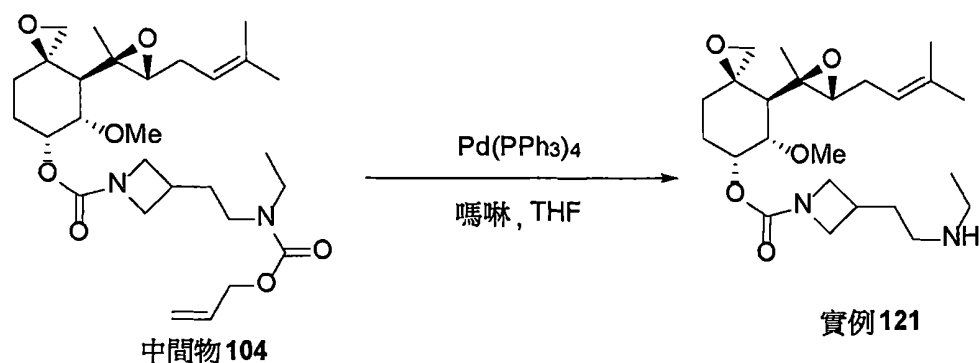
實例編號	結構
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	

實例編號	結構
113	
114	
115	
116	
117	
118	

實例編號	結構
119	
120	

實例121

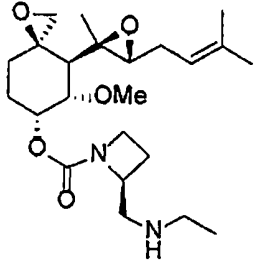
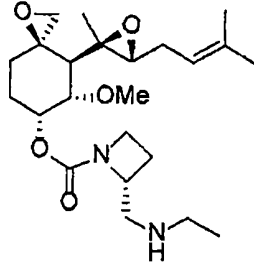
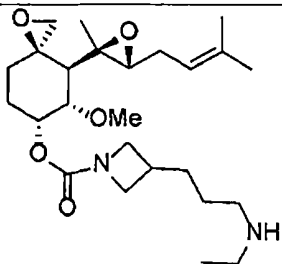
3-(2-((乙基胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯

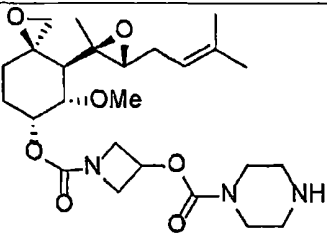


向3-(2-(((烯丙氧基)羰基)(乙基)胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯(500 mg, 0.96 mmol)於THF (10 mL)中之經N₂脫氣(3×)溶液中添加嗎啉(0.84 mL, 9.60 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(11.10 mg, 0.0096 mmol)。隨後在室溫下在N₂氛圍下攪拌反應物隔夜。將反應混合物用乙酸乙酯(40 mL × 2)稀釋，且隨後用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由矽膠層析(二氯甲烷:甲醇= 10:0至8:1)及製備型HPLC (方法A, H₂O (0.1% FA)/CH₃CN)將其純化，得到呈無色油狀

之3-(2-(乙基胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯(60 mg, 14.3%產率)。LC-MS: $m/z = 437 [M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.44 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.99 (m, 3H), 3.54 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.99 - 2.87 (m, 3H), 2.78 (s, 2H), 2.62 - 2.43 (m, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.01 (m, 4H), 1.84 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.27 (m, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H)。

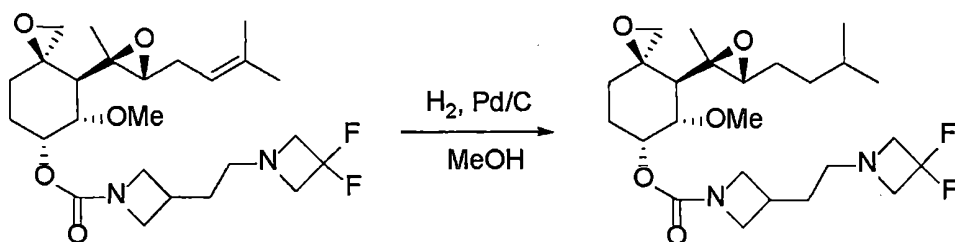
根據與針對實例121所描述之程序類似之程序藉由使用相對應中間物來製備以下實例。

實例	中間物	結構	LC-MS	H-NMR (400 MHz, CDCl_3)
122	105		423 $[M+H]^+$	5.44 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.39 (s, 4H), 3.14 - 2.96 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.14 - 1.92 (m, 3H), 1.75 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.27 (m, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.08 - 0.95 (m, 1H)
123	106		423 $[M+H]^+$	5.34 (d, $J = 66.0$ Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.95 - 4.51 (m, 1H), 3.89 (ddd, $J = 46.7, 29.9, 18.0$ Hz, 2H), 3.61 (ddd, $J = 25.8, 10.9, 4.1$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.31 - 3.01 (m, 4H), 2.95 - 2.78 (m, 2H), 2.58 - 2.28 (m, 3H), 2.02 (ddt, $J = 61.8, 57.8, 23.8$ Hz, 5H), 1.77 (t, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.30 - 1.17 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 - 0.92 (m, 1H)
124	107		451 $[M+H]^+$	5.45 (s, 1H), 5.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.54 (dd, $J = 11.3, 2.2$ Hz, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.91 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.48 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.98 (dd, $J = 13.5, 4.4$ Hz, 1H),

				1.89 - 1.71 (m, 3H), 1.68 (s, 4H), 1.59 (s, 7H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.13 - 1.05 (m, 2H), 0.99 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H)
125	108		493 [M+H] ⁺	5.53 (s, 1H), 5.24 - 5.09 (m, 2H), 4.40 - 4.21 (m, 2H), 3.98 (d, $J = 27.2$ Hz, 2H), 3.61 (dd, $J = 11.2, 2.7$ Hz, 1H), 3.46 (s, 4H), 2.98 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.91 - 2.75 (m, 4H), 2.55 (dd, $J = 10.3, 5.3$ Hz, 2H), 2.34 (dd, $J = 14.2, 7.1$ Hz, 1H), 2.20 - 2.00 (m, 2H), 1.87 (dd, $J = 23.2, 6.7$ Hz, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.06 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H)

實例126

3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-((2*R*,3*R*)-3-異戊基-2-甲基環氧乙烷-2-基)-5-甲氧基-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯



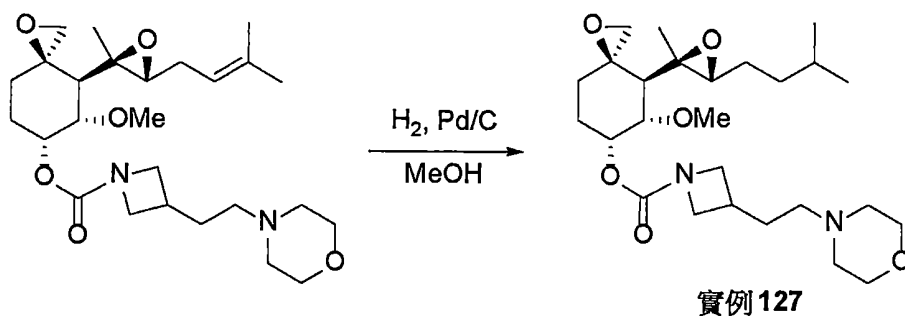
實例126

在N₂氛圍下，使3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯(500 mg, 1.03 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液脫氣三次，且添加Pd/C (50 mg, 10% wt)。再次使混合物脫氣且在H₂氛圍下在室溫下攪拌1小時。經由矽藻土過濾反應混合物，且濃縮濾液，得到殘餘物，藉由製備型HPLC (方法A, H₂O (0.1% FA)/CH₃CN)將其純化，得到呈無色油狀之3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-((2*R*,3*R*)-3-異戊基-2-

甲基環氧乙烷-2-基)-5-甲氧基-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯(185.0 mg, 36.8%產率)。LC-MS: $m/z = 487 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.44 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.97-4.02 (m, 2H), 3.39-3.56 (m, 8H), 3.38 (m, 3H), 2.82 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.41-2.53 (m, 5H), 1.94-2.02 (m, 1H), 1.74-1.89 (m, 3H), 1.55-1.62 (m, 3H), 1.32-1.42 (m, 2H), 1.21-1.28 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.99-1.04 (m, 1H), 0.84 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H)。

實例127

3-(2-(N-嗎啉基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-((2*R*,3*R*)-3-異戊基-2-甲基環氧乙烷-2-基)-5-甲氧基-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯

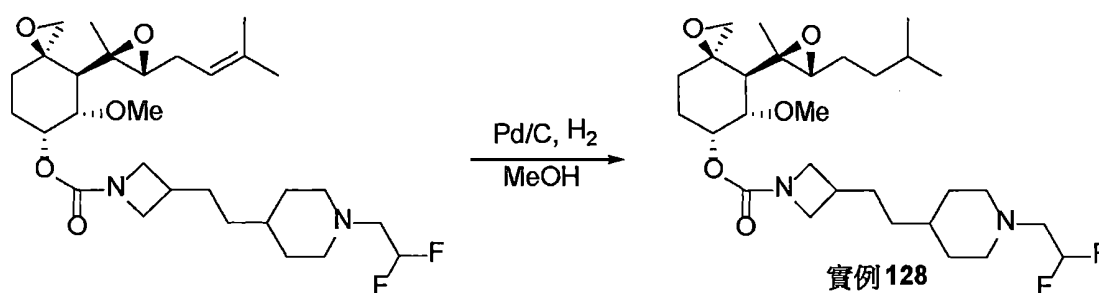


將3-(2-(N-嗎啉基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯(400 mg, 0.84 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液用 N_2 脫氣三次，且添加Pd/C (130 mg, 10% wt)。再次使混合物脫氣且在 H_2 氛圍下在室溫下攪拌隔夜。經由矽藻土過濾反應混合物，且濃縮濾液，得到殘餘物，藉由製備型HPLC (方法A, H_2O (0.1% FA)/ CH_3CN)將其純化，得到呈無色油狀之3-(2-(N-嗎啉基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-((2*R*,3*R*)-3-異戊基-2-甲基環氧乙烷-2-基)-5-甲氧基-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯(250 mg, 62.5%產率)。LC-MS: $m/z = 481 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.49 (s, 1H), 4.00-4.19 (m, 2H), 3.59-3.71 (m, 7H), 3.45 (s, 3H), 2.87 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.51-2.58 (m,

3H), 2.41 (s, 4H), 2.24-2.28 (m, 2H), 1.77-2.05 (m, 6H), 1.56-1.63 (m, 4H), 1.24-1.45 (m, 4H), 1.06-1.17 (m, 1H), 0.93-0.97 (m, 6H)。

實例128

3-(2-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-4-((2R,3R)-3-異戊基-2-甲基環氧乙烷-2-基)-5-甲氧基-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯



在N₂氛圍下，使3-(2-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯(400 mg, 0.74 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液脫氣三次，且添加Pd/C (60 mg, 10% wt)。再次使混合物脫氣且在H₂氛圍下在室溫下攪拌隔夜。經由矽藻土過濾混合物，且濃縮濾液，得到粗物質，藉由製備型HPLC (方法A, H₂O (0.1% FA)/CH₃CN)將其純化，得到呈無色油狀之3-(2-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-4-((2R,3R)-3-異戊基-2-甲基環氧乙烷-2-基)-5-甲氧基-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯(250 mg, 62.5%產率)。LC-MS m/z: 543 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.73-6.02 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.01-4.07 (m, 2H), 3.57-3.63 (m, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.38 (s, 1H), 2.88-2.93 (m, 3H), 2.67-2.75 (m, 2H), 2.45-2.58 (m, 3H), 2.01-2.17 (m, 3H), 1.84-1.94 (m, 3H), 1.57-1.67 (m, 4H), 1.06-1.50 (m, 14H), 0.91-0.95 (m, 6H)。

生物學實例A

使用以下分析測試化合物抑制重組人類MetAP2活性之能力。

經旗標(Flag)標記之人類重組MetAP2經表現且分離用作酶來源。於100% DMSO中製備10 mM化合物儲備溶液，且進一步稀釋於100% DMSO所需濃度中至1 mM儲備液。使用最終濃度50mM HEPES含有100mM NaCl (pH調節至7.5)之分析緩衝液，將儲備化合物溶液及DMSO媒劑對照稀釋成目標最終化合物濃度。將MAS肽調配成7.5 mM於蒸餾水中之儲備液且在使用之前按1:4進一步稀釋。將胺基酸氧化酶製備為儲備溶液(6.2 mg/ml)，且在使用之前按1:49.6進一步稀釋於蒸餾水中。在解凍MetAP2酶之等分試樣之前製備250 μ M MnCl_2 溶液。使40 μ l酶與100 μ l MnCl_2 混合，隨後進一步稀釋於分析緩衝液中至16 μ g/ml之最終濃度。為測試化合物對MetAP2酶活性之影響，將5 μ l測試化合物、10 μ l MAS基質/胺基酸氧化酶混合物、10 μ l MetAP2添加至384孔黑色盤中之測試孔中，其中空白孔不含酶，用10 μ l分析緩衝液替代。在同一天在兩個時刻一式兩份地測試所有化合物。孔中最終分析濃度為：1% DMSO、0.272 μ g/ml MetAP2、10 μ M MnCl_2 、50.0 μ g/ml (0.225 U/ml)胺基酸氧化酶及0.75 mM MAS。

用TopSeal A蓋密封盤且在迴轉式混合器上以900 rpm簡單混合。該盤在25 $^{\circ}$ C再培育25分鐘。製備Amplex緩衝液之5 $\times$ 儲備液(0.25M磷酸鈉，pH 7.4)且在4 $^{\circ}$ C儲存。當製備使用時，用蒸餾水稀釋儲備液。以2.57 mg/ml於100% DMSO中製備Amplex Ultraread儲備溶液且以50 μ l等分試樣儲存在-20 $^{\circ}$ C。20 μ l之505U/ml辣根過氧化酶於990 ml Amplex緩衝液中稀釋，將100 μ l此液與50 μ l Amplex Ultrared於4850 ml 1 $\times$ Amplex緩衝液中組合以產生足夠用於384孔盤之偵測試劑。將25 μ l偵測試劑添加至測試盤之各孔中，將該測試盤再密封且在迴轉式震盪器上簡單混合。將盤轉移至Envision多標記讀取器且對應於激發531 nm及發射595 nm量測RFU。在結束MetAP2培育時，每孔添加25

μ l Amplex/HRP混合物，且盤在盤讀取器上讀取。

將 IC_{50} 定義為所示化合物達成對照之50%抑制之濃度。

如下表中所示，本發明化合物證實在此實例分析中之活性，其中A表示 $< 0.05 \mu M$ 之 IC_{50} 且B表示在 $0.05 \mu M$ 與 $0.5 \mu M$ 之間的 IC_{50} 。

表1

實例編號	化合物名稱	MetAP2 IC_{50} (μM)
103	3-(2-(二乙基胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	A
104	3-(3-(二乙基胺基)丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	B
105	2-(二乙基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	B
1	3-(2-(N-嗎啉基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	A
2	3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	B
8	3-(2-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	A
7	3-(2-(4-羥基哌啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	A
6	3-(2-(3-羥基氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽	A
60	(R)-2-((二乙基胺基)甲基)吡咯啉-1-甲酸((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯甲酸鹽	B
9	3-(2-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽	A
4	3-(2-(哌啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽	A
3	3-(2-(吡咯啉-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-	A

實例編號	化合物名稱	MetAP2 IC ₅₀ (μ M)
	4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽	
43	(R)-2-((二乙基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯甲酸鹽	B
40	(S)-2-((二乙基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯甲酸鹽	A
48	(S)-2-((二乙基胺基)甲基)吡咯啉-1-甲酸((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯甲酸鹽	B
59	3-(3-(吡咯啉-1-基)丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽	A
41	(S)-2-(吡咯啉-1-基甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯甲酸鹽	B
44	2-((二乙基胺基)甲基)嗎啉-4-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽	B
51	(S)-2-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-1-甲酸((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯甲酸鹽	B
38	(R)-3-((二乙基胺基)甲基)吡咯啉-1-甲酸((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯甲酸鹽	B
121	3-(2-(乙基胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽	A
42	(R)-2-(吡咯啉-1-基甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯甲酸鹽	B
50	(R)-2-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-1-甲酸((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯甲酸鹽	B
49	3-(2-(二乙基胺基)乙基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	A
124	3-(3-(乙基胺基)丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽	A
122	(S)-2-(乙基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯甲酸鹽	A

實例編號	化合物名稱	MetAP2 IC ₅₀ (μ M)
	辛-6-基酯	
52	(S)-3-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-1-甲酸((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯	A
123	(R)-2-((乙基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯甲酸鹽	A
5	3-(2-(氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	A
61	3-(3-(二乙基胺基)丙基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	A
65	3-(2-(胺基-2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	A
63	3-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	A
68	3-(((2-(二乙基胺基)乙基)胺甲醯基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	A
73	3-(((2-(二乙基胺基)乙基)胺甲醯基)氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	A
62	3-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽	A
39	3-(2-(3-側氧基(N-嗎啉基))乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	B
66	3-(2-(2-(二乙基胺基)乙基胺基)-2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	A
95	3-(N-嗎啉基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	B
74	3-(甲基胺甲醯基氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	A
72	3-(胺甲醯基氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	A

實例編號	化合物名稱	MetAP2 IC ₅₀ (μM)
69	3-((甲基胺甲鹽基氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	B
98	3-(吡啶-2-基胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	B
100	3-(吡啶-2-基甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	B
37	(S)- 3-((N-嗎啉基)甲基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酯鹽	B
127	3-(2-(N-嗎啉基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-4-((2R,3R)-3-異戊基-2-甲基環氧乙烷-2-基)-5-甲氧基-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	B
45	3-(2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	B
101	3-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	B
54	(S)-3-(2-(N-嗎啉基)乙基)吡咯啉-1-甲酸((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯	A
53	(S)-3-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-1-甲酸((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯	A
34	3-(2-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	B
88	3-(3-(2-(二乙基胺基)乙基胺基)-3-側氧基丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酯鹽	A
55	(R)-3-(2-(N-嗎啉基)乙基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	B
56	(S)-3-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	A
57	(R)-3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	B
58	(R)-3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基)吡咯啉-1-甲酸((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧	B

實例編號	化合物名稱	MetAP2 IC ₅₀ (μ M)
	雜螺[2.5]辛-6-基酯	
22	3-(2-(6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽	A
90	3-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽	B
91	3-(2-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽	B
10	3-(2-硫代嗎啉基乙基)氮雜環丁烷-2,2-二氧化物-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	B
84	3-(3-甲基脲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	A
81	4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-甲酸1-(((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基氧基)羰基)氮雜環丁-3-基酯	B
71	嗎啉-4-甲酸1-(((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基氧基)羰基)氮雜環丁-3-基酯甲酸鹽	B
78	4-甲基哌嗪-1-甲酸1-(((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基氧基)羰基)氮雜環丁-3-基酯	B
82	3-(2-羥基-2-甲基丙基胺甲鹽基氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	B
11	3-(2-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽	B
67	3-(3-(2-(N-嗎啉基)乙基胺基)-3-側氧基丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	B
16	3-(2-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	A
17	3-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	B
19	3-(2-(3-(二甲基胺甲鹽基)氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	B

實例編號	化合物名稱	MetAP2 IC ₅₀ (μ M)
13	3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	B
14	3-(2-(3-氰基-3-甲基氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	B
33	3-(2-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	B
31	3-(2-((1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	B
20	3-(2-(3-(二甲基胺甲醯基)-3-甲基氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	B
化合物A	(E)-3-[4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基]丙-2-烯酸[(3R,6R,7S,8S)-7-甲氧基-8-[(2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基]-2-氧雜螺[2.5]辛-6-基]酯	B

生物學實例B

研究概述小鼠DIO：

此研究設計之目標為調查經揭示化合物於10天DIO小鼠模型中之功效。對體重、食物攝入、血液學及血液化學之影響為此研究設計之主要讀數。19-21週齡(高脂肪飲食13-15週)之雄性、飲食誘導之肥胖(DIO) C57BL/6小鼠訂購自經認證供應商，且接收後在12小時光-暗循環(0700-1900)上在68-74°F及30-70%濕度下，將其圈養在小隔離籠子中的經照射玉米芯鋪墊上。給小鼠飼餵研究飲食D12492 (60% Kcal脂肪、20% Kcal碳水化合物及20%蛋白質)且隨意提供水。接收DIO小鼠且將其圈養於設施中大致兩週，之後開始投與測試物品。在第-4或-3天，基於體重將小鼠隨機分入研究組中，且在研究期間每天持續記錄體重。自研究第-2天開始藉由將食物與料斗一起稱重以避免食物在轉移中損失來評估每天的食物攝入。

開始之前，將化合物調配於100% DMSO儲備液(以9 mg/mL)中，

且使用10%於水中之DMSO之媒劑進一步稀釋成目標工作濃度。測試物品投與之前，自第-3天開始，發生給藥馴化，其中所有動物接受3天之僅媒劑(10% DMSO)之皮下注射。自第1天開始，基於個體體重一日一次皮下投與測試化合物或媒劑，持續10天。在第11天，在第10天最後給藥後24小時，處死所有小鼠。處死後，收集全血且針對血液學及血液化學參數進行分析。

研究概述大鼠DIO：

此研究設計之目標為調查經揭示化合物於11天大鼠DIO模型中之功效，該模型用以篩檢化合物對與肥胖及代謝相關之終點之藥理學功效。對體重、食物攝入、血液學及血液化學之影響為此研究設計之主要讀數。大致8週齡之雄性史泊格多利(Sprague Dawley)大鼠訂購自經認證供應商，且在12小時光-暗循環(0700-1900)上在68-74°F及30-70%濕度下，將其圈養在小隔離籠子中之經照射玉米芯鋪墊上。給大鼠飼餵研究飲食D12451 (45%高脂肪)且隨意提供水。接收大鼠且將其圈養於設施中至少兩或三週，之後開始投與測試物品。在第-4或-3天，基於體重將大鼠隨機分入研究組中，且在研究期間每天持續記錄體重。自研究第-2天開始藉由稱重包括食物之料斗以避免食物在轉移中損失來評估每天的食物攝入。

開始之前，將化合物調配於100% DMSO儲備液(以9 mg/mL)中，且使用10%於水中之DMSO之媒劑進一步稀釋成目標工作濃度。測試物品投與之前，自第-3天開始，發生給藥馴化，其中所有動物接受3天之僅媒劑(10% DMSO)之皮下注射。自第1天開始，基於個體體重一日一次皮下投與測試化合物或媒劑，持續11天。在第11天，在第11天最終給藥後大致2小時，處死所有動物。處死後，收集全血且針對血液學及血液化學參數進行分析。

在各種劑量(1.0、0.5、0.3、0.1、0.03 mpk sc (mg/kg皮下遞送之

動物體重))下相較於媒劑測試化合物，且結果展示於下表2中。

表2

實例 編號	化合物名稱	1.0 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ¹ (%)	0.1 mpk sc ¹ (%)	0.03 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ² (%)	0.5 mpk sc ² (%)	1.0 mpk sc ² (%)
103	3-(2-(二乙基胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	15.8	6.7	5.1			2.57	4.7
104	3-(3-(二乙基胺基)丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	10.9	6.4	8.3	-0.9	1.2		9.9
106	2-((二乙基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	20.2	10.8	2			4.82	
106	2-(2-(二乙基胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	8.1	0.8					
1	3-(2-(N-嗎啉基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		16.8			5.7		7.7
2	3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	24.2	19.7	14.2		5.7		6.4
8	3-(2-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯	17.3	4.9					
7	3-(2-(4-羥基哌啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]		1.8					

實例 編號	化合物名稱	1.0 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ¹ (%)	0.1 mpk sc ¹ (%)	0.03 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ² (%)	0.5 mpk sc ² (%)	1.0 mpk sc ² (%)
	辛-6-基酯							
6	3-(2-(3-羥基氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽		11.8			0.8		4.6
60	(R)-2-((二乙基胺基)甲基)吡咯啉-1-甲酸((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯甲酸鹽		6.3			1.95		7.79
9	3-(2-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽		7.4			5.5		4.8
4	3-(2-(吡啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽		4.1					
3	3-(2-(吡咯啉-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽		5.9					
43	(R)-2-((二乙基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯甲酸鹽		2.7			0.35		2.9
40	(S)-2-((二乙基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯甲酸鹽		6			0.08		4.73
48	(S)-2-((二乙基胺基)甲基)吡咯啉-1-甲酸((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯甲酸鹽		7.2			0.65		7.88

實例 編號	化合物名稱	1.0 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ¹ (%)	0.1 mpk sc ¹ (%)	0.03 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ² (%)	0.5 mpk sc ² (%)	1.0 mpk sc ² (%)
59	3-(3-(吡咯啉-1-基)丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽		9.1					
41	(S)-2-(吡咯啉-1-基甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸 ((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯甲酸鹽		4.4					
44	2-((二乙基胺基)甲基)嗎啉-4-甲酸 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽		2.1					
51	(S)-2-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-1-甲酸 ((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯甲酸鹽		4.3					
38	(R)-3-((二乙基胺基)甲基)吡咯啉-1-甲酸 ((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯甲酸鹽		6.7					
121	3-(2-(乙基胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽	12.6	7.5			5		
42	(R)-2-(吡咯啉-1-基甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸 ((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯甲酸鹽		5.3					
50	(R)-2-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-1-甲酸 ((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯甲酸鹽		2.6					
49	3-(2-(二乙基胺基)乙基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基		4.1					

實例 編號	化合物名稱	1.0 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ¹ (%)	0.1 mpk sc ¹ (%)	0.03 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ² (%)	0.5 mpk sc ² (%)	1.0 mpk sc ² (%)
	基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯							
124	3-(3-(乙基胺基)丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽		4.9					
122	(S)-2-((乙基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯		3.2					
52	(S)-3-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-1-甲酸((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯		8.3			4		
123	(R)-2-((乙基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯甲酸鹽	9.7				1		5.4
5	3-(2-(氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		4.3					
65	3-(2-(胺基-2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		2.6					
63	3-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		0.5					
68	3-(((2-(二乙基胺基)乙基)胺甲醯基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧		0					

實例 編號	化合物名稱	1.0 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ¹ (%)	0.1 mpk sc ¹ (%)	0.03 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ² (%)	0.5 mpk sc ² (%)	1.0 mpk sc ² (%)
	乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯							
73	3-(((2-(二乙基胺基)乙基)胺甲醯基)氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		7.4					
62	3-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽		7.4					
39	3-(2-(3-側氧基(N-嗎啉基))乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		1.7					
66	3-(2-(2-(二乙基胺基)乙基胺基)-2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		7.6					
95	3-((N-嗎啉基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		14.7			3		
74	3-(甲基胺甲醯基氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		12.3			7.9		6
72	3-(胺甲醯基氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		0.8					
69	3-((甲基胺甲醯基氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		12.7			2.1		
98	3-(吡啶-2-基胺基)氮雜環丁烷-1-甲		12.6			1.2		

實例 編號	化合物名稱	1.0 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ¹ (%)	0.1 mpk sc ¹ (%)	0.03 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ² (%)	0.5 mpk sc ² (%)	1.0 mpk sc ² (%)
	酸 (3R,4S,5S,6R)-5- 甲 氧 基 -4- ((2R,3R)-2- 甲基-3-(3- 甲基丁-2- 烯 基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛- 6-基酯							
100	3-(吡啶-2-基甲基)氮雜環丁烷-1-甲 酸 (3R,4S,5S,6R)-5- 甲 氧 基 -4- ((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1- 基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛- 6-基酯		9.8			5.5		
126	3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基) 氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-4- ((2R,3R)-3-異戊基-2-甲基環氧乙烷- 2-基)-5-甲氧基-1-氧雜螺[2.5]辛-6- 基酯		13.2			7.4		9.1
37	(S)-3-((N-嗎啉基)甲基)吡咯啉-1-甲 酸 (3R,4S,5S,6R)-5- 甲 氧 基 -4- ((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1- 基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛- 6-基酯		11.1			5.3		
127	3-(2-(N-嗎啉基)乙基)氮雜環丁烷-1- 甲 酸 (3R,4S,5S,6R)-4-((2R,3R)-3- 異 戊基-2- 甲基環氧乙烷-2-基)-5-甲氧 基-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		15.2			6.1		10.7
45	3-(2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙基)氮 雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲 氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁 -2- 烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺 [2.5]辛-6-基酯		16.8			5.2		
101	3-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁 烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4- ((2R,3R)-2- 甲基-3-(3- 甲基丁-2- 烯 基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛- 6-基酯		15.6			3.9		
54	(S)-3-(2-(N-嗎啉基)乙基)吡咯啉-1- 甲 酸 ((3R,4S,5S,6R)-5- 甲 氧 基 -4- ((2R,3R)-2- 甲基-3-(3- 甲基丁-2- 烯 基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛- 6-基)酯		16.4			7.3		
53	(S)-3-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉- 1- 甲 酸 ((3R,4S,5S,6R)-5- 甲 氧 基 -4- ((2R,3R)-2- 甲基-3-(3- 甲基丁-2- 烯 基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-		10.9			3		

實例 編號	化合物名稱	1.0 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ¹ (%)	0.1 mpk sc ¹ (%)	0.03 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ² (%)	0.5 mpk sc ² (%)	1.0 mpk sc ² (%)
	6-基)酯							
34	3-(2-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		9.3			5.1		
88	3-(3-(2-(二乙基胺基)乙基胺基)-3-側氧基丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽		9			4.4		
55	(R)-3-(2-(N-嗎啉基)乙基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		12.2			7.5		
56	(S)-3-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		7.2					
57	(R)-3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		17.4			5.3		
58	(R)-3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基)吡咯啉-1-甲酸((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)酯		15.8					
22	3-(2-(6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽		14					
90	3-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-		13.5					

實例 編號	化合物名稱	1.0 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ¹ (%)	0.1 mpk sc ¹ (%)	0.03 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ² (%)	0.5 mpk sc ² (%)	1.0 mpk sc ² (%)
	6-基酯甲酸鹽							
91	3-(2-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲酸鹽		29.7			17.2		
10	3-(2-硫代嗎啉基乙基)氮雜環丁烷2,2-二氧化物-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		1.8					
84	3-(3-甲基脲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		0.8					
81	4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-甲酸1-(((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基氧基)羰基)氮雜環丁-3-基酯		16.9					
71	嗎啉-4-甲酸1-(((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基氧基)羰基)氮雜環丁-3-基酯甲酸鹽		8.9			10.3		10.3
78	4-甲基哌嗪-1-甲酸1-(((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基氧基)羰基)氮雜環丁-3-基酯		10.7			1.2		
79	硫代嗎啉2,2-二氧化物-4-甲酸1-(((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基氧基)羰基)氮雜環丁-3-基酯甲酸鹽		0.1					
82	3-(2-羥基-2-甲基丙基胺甲鹽基氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		-0.7					

實例 編號	化合物名稱	1.0 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ¹ (%)	0.1 mpk sc ¹ (%)	0.03 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ² (%)	0.5 mpk sc ² (%)	1.0 mpk sc ² (%)
80	4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-甲酸 1-(((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基氧基)羰基)氮雜環丁-3-基酯		16.5			7.3		
11	3-(2-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯甲 酸鹽		2					
67	3-(3-(2-(N-嗎啉基)乙基胺基)-3-側氧基丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		2.8					
16	3-(2-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		3.1					
17	3-(2-(1H-吡啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		12.6			5.1		
19	3-(2-(3-(二甲基胺甲鹽基)氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		6.7					
15	3-(2-(4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		0.1					
13	3-(2-(4,4-二氟吡啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		18.2					
14	3-(2-(3-氰基-3-甲基氮雜環丁-1-基)		12.5					

實例 編號	化合物名稱	1.0 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ¹ (%)	0.1 mpk sc ¹ (%)	0.03 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ² (%)	0.5 mpk sc ² (%)	1.0 mpk sc ² (%)
	乙基) 氮雜環丁烷-1-甲酸 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)- 2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙 烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯							
33	3-(2-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3- 基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸 (4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2- 甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷- 2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		15.9					
31	3-(2-((1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜雙環 [3.2.1]辛-8-基)乙基)氮雜環丁烷-1- 甲酸 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4- ((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯 基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛- 6-基酯		4.2					
20	3-(2-(3-(二甲基胺甲鹽基)-3-甲基氮 雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲 酸 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4- ((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯 基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛- 6-基酯		2.1					
18	3-(2-(1H-咪唑-1-基)乙基)氮雜環丁 烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4- ((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯 基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛- 6-基酯		3					
25	3-(2-((S)-3-甲氧基吡咯啉-1-基)乙 基)氮雜環丁烷-1-甲酸 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)- 2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙 烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		4.8					
46	3-(2-((S)-3-羥基吡咯啉-1-基)乙基) 氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5- 甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基 丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺 [2.5]辛-6-基酯甲酸鹽		5.2					
47	3-(2-((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)乙基) 氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5- 甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基 丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺 [2.5]辛-6-基酯		5.6					
28	3-(2-((S)-3-氟吡咯啉-1-基)乙基)氮		12.7					

實例 編號	化合物名稱	1.0 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ¹ (%)	0.1 mpk sc ¹ (%)	0.03 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ² (%)	0.5 mpk sc ² (%)	1.0 mpk sc ² (%)
	雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯							
12	3-(2-(3-側氧基哌嗪-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		1.1					
29	3-(2-(4-氰基-4-甲基哌啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		10.7					
26	3-(2-((R)-3-甲氧基吡咯啉-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		4.1					
27	3-(2-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		13.3					
36	3-(2-(4,4-二氰基哌啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		11.2					
30	3-(2-(4-氟哌啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		9.1					
32	3-(2-((1S,4S)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		0.5					
92	3-(2-(1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-		20.7					

實例 編號	化合物名稱	1.0 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ¹ (%)	0.1 mpk sc ¹ (%)	0.03 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ² (%)	0.5 mpk sc ² (%)	1.0 mpk sc ² (%)
	2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯							
99	3-(吡啶-2-基氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		22.9					
76	3-(異丙基胺甲鹽基氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		15.4					
77	3-(二甲基胺甲鹽基氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		16.3					
128	3-(2-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸 (3R,4S,5S,6R)-4-((2R,3R)-3-異戊基-2-甲基環氧乙烷-2-基)-5-甲氧基-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		15.2					
94	3-((1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		22.5					
35	3-(2-(4-(2,2-二氟乙基)-2-側氧基哌嗪-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		21.3					
87	3-(甲氧基羰基胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		10.9					
96	3-(2-(N-嗎啉基)亞乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		18.6					

實例 編號	化合物名稱	1.0 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ¹ (%)	0.1 mpk sc ¹ (%)	0.03 mpk sc ¹ (%)	0.3 mpk sc ² (%)	0.5 mpk sc ² (%)	1.0 mpk sc ² (%)
75	3-(乙基胺甲醯基氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		12.8					
97	3-(2-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)亞乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		21.3					
70	3-((二甲基胺甲醯基氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯		14.5					
化合物A	(E)-3-[4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基]丙-2-烯酸[(3R,6R,7S,8S)-7-甲氧基-8-[(2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基]-2-氧雜螺[2.5]辛-6-基]酯		18.0			20.0		

¹在經指示劑量下相較於媒劑之DIO小鼠第10天之體重減輕。

²在經指示劑量下相較於媒劑之DIO大鼠第11天之體重減輕。

生物學實例C

研究概述HT-1080：

在用於實驗之製備中，人類纖維肉瘤細胞株HT-1080生長至在T75組織培養瓶中幾乎完全匯合。細胞經胰蛋白酶消化且使用DMEM加9% FBS(包括青黴素/鏈黴素補充劑)重新懸浮於完全培養基中。將總體積為25 μ l之500個細胞接種於黑色壁之384孔盤中且返至CO₂培育箱隔夜。在純DMSO中以333.3×實際測試濃度製備化合物及標準品。由1:3連續稀釋產生測試化合物之10點劑量反應曲線，將2 μ l DMSO儲備液轉移至109 μ l完全培養基中。將此按1:6進一步稀釋於完全培養基中，將5 μ l所得溶液添加至經培育384孔盤中。分析之最終DMSO濃度

為0.3%，鑑別為對細胞無細胞毒性之水準。開始實驗時對於實驗空白，當在第1天添加化合物時，將CellTiter-Glo添加至細胞之衛星盤(與實驗盤相同)中。此等孔之平均用作計算範本中之空白。與化合物及標準品一起培育72小時後，自培育箱移出盤且使其在室溫下平衡至少30分鐘。解凍CellTiter-Glo且隨後將30 μ l添加至行2-23中。用透明Perkin Elmer Topseal覆蓋盤，且將其置放於盤震盪器上10-20分鐘以有助於均勻混合。使用EnVision 2104多標記讀取器(PerkinElmer)或其他適合之讀取器確定每孔之發光。自所有其他資料減去在第1天記錄之化合物空白值。資料表述為平均DMSO對照反應之%抑制，且EC₅₀計算為50%最大反應。使用與Activity Base結合之XLfit (IDBS; Guildford, Surrey, UK)自S形4參數曲線擬合測定EC₅₀值。曲線之底部固定為0%抑制。

研究概述大鼠胚胎-胎兒

此研究設計之目標為在器官形成之關鍵階段期間(妊娠6至18天)，評估經揭示化合物當每三天一次地皮下給至懷孕大鼠時對胚胎/胎兒發育之潛在影響。大致10週齡、定時受孕之雌性史泊格多利大鼠訂購自經認證供應商，且以12小時光-暗循環(0700-1900)在20-26°C及30-70%濕度下個別地圈養於懸浮於沖洗盤上方之不鏽鋼籠子中。給大鼠飼餵標準嚙齒動物食物且隨意提供水。接收大鼠且將其圈養於設施中大致1至2天之時間段。

使用100%混合於用於注射之無菌水中之DMSO來調配化合物，產生2% DMSO水溶液。必要時，歸因於測試物品之受限溶解性，使用更高百分比之DMSO水溶液。對8隻配對且經推測懷孕之雌性大鼠之組提供媒劑或測試物品之皮下劑量，每三天一次，在妊娠第6天開始且在妊娠第18天結束(第6天、第9天、第12天、第15天及第18天)，再維持兩天，且隨後在妊娠第20天將其安樂死且屍體解剖。記錄所有動

物在妊娠第5天(隨機化之目的)、第6天、第9天、第12天、第15天、第18天及第20天(安排安樂死)之體重。在妊娠第6天、第9天、第12天、第15天、第18天及第20天(安排結束)記錄按重量計之食物消耗量。

屍體解剖時，視覺上檢測母鼠之外部異常，包括可觸塊體。檢測腹腔、胸腔及顱腔及其內含物之異常，且記錄結果。檢測生殖道以記錄卵巢黃體之數量、標記子宮頸位置之子宮移植部位之數量及位置，及早期吸收、晚期吸收、存活胎兒及死亡胎兒之數量。對於死亡胎兒及晚期吸收，若可能記錄頂臀長度及體重，且丟棄胎兒。對於活的胎兒，記錄體重、性別及大體可見之外部異常。若可應用，具有涉及頭部之外部結果之胎兒具有對頭部進行之新內臟評估，以確認外部結果。

結果概述於下表3中，其中A表示 $< 0.30 \text{ nM}$ 之 EC_{50} 且B表示在 0.30 nM 與 1.3 nM 之間的 EC_{50} 。

表3

實例	HT-1080 EC ₅₀ (nM)	6 mpk下之大鼠 胚胎-胎兒
103	A	陽性
104	A	陽性
1	A	陰性
2	A	陰性
6	A	陽性
9	A	陽性
74	A	陰性
101	B	陽性
88	B	陽性
22	B	陰性
91	B	陽性
81	B	陽性
71	A	陰性
78	B	陽性
化合物A	B	陽性

引用併入

出於所有目的，本文中提及之所有公開案及專利均以全文引用之方式併入本文中，如同各個別公開案或專利特定地且獨立地以引用之方式併入。在有衝突的情況下，以本申請案(包括本文中之任何定義)為準。

等效物

雖然本發明之特定實施例已加以論述，但以上說明書為說明性而非限制性的。熟習此項技術者在審閱本說明書時將顯而易知本發明之許多變化形式。本發明之完整範疇以及其等效物之完整範疇，及說明書，以及此類變化形式，應參照申請專利範圍確定。

除非另外指示，否則本說明書及申請專利範圍中所用之表示成分數量、反應條件等之所有數字理解為在所有情況下皆經術語「約」修飾。因此，除非有相反指示，否則本說明書及所附申請專利範圍中所闡述之數值參數為近似值，其可視本發明設法獲得之所需特性而變化。

【符號說明】

無

201718550

發明摘要

※ 申請案號：| 0 5 1 2 5 6 7 7

※ 申請日：105. 8. 11

※IPC 分類：A61K 31/497, 31/425, 31/4523 (2006.01)

Co7D 401/4, 405/2, 405/4 (2006.01)
 Co7D 413/68, 491/648, 491/107 (2006.01)
 A61P 31/10 (2006.01)

【發明名稱】

煙麴黴醇(FUMAGILLOL)雜環化合物及其製造及使用方法

FUMAGILLOL HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND METHODS
 OF MAKING AND USING SAME

【中文】

本文部分揭示煙麴黴醇化合物及用於治療醫學病症(諸如肥胖)之方法。提供醫藥組合物及製備煙麴黴醇化合物之方法。預期該等化合物具有針對甲硫胺醯基胺基肽酶2之活性。

【英文】

Disclosed herein, in part, are fumagillol compounds and methods of use in treating medical disorders, such as obesity. Pharmaceutical compositions and methods of making fumagillol compounds are provided. The compounds are contemplated to have activity against methionyl aminopeptidase 2.

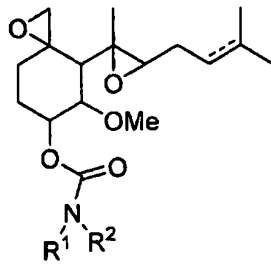
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

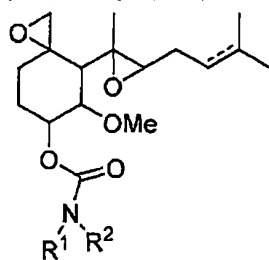
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

申請專利範圍

1. 一種由式I表示之化合物，



(I) ;

其中：

--- 為單鍵或雙鍵；

R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成4至6員飽和雜環A，其可具有另一選自由O、S(O)_w (其中w為0、1或2)及NR^a組成之群的雜原子；

雜環A在可用碳上經L-B表示之取代基取代；且其中雜環A另外且視情況經一個或兩個各自獨立地選自由鹵素、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基組成之群之取代基取代；其中C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基可視情況經一或多個氟原子或選自由氰基、羥基及N(R^aR^b)組成之群之取代基取代；

L選自由C₁₋₆伸烷基及C₁₋₆伸烯基組成之群；其中C₁₋₆伸烷基及C₁₋₆伸烯基可視情況經一個或兩個各自獨立地選自由鹵素及羥基組成之群之取代基取代；且其中L之一個或兩個亞甲基單元可視情況且獨立地經選自由以下組成之群之部分置換：一鍵、-O-、-C(O)-、-O-C(O)-、-C(O)-O-、-NR^a-、-C(O)-NR^a-、-NR^a-C(O)-、-O-C(O)-NR^a-、-NR^a-C(O)-O-、-S(O)_w- (其中w為0、1或2)、-S(O)_w-NR^a-及-NR^a-S(O)_w-；

B選自由以下組成之群：氫、RⁱR^jN-、雜環基、雜環基氧

基、雜芳基及雜環基-(NR^a)-；其中該雜芳基可視情況經一或多個選自R^f之取代基取代；且其中該雜環基經由環碳鍵結至L，且可視情況經一或多個選自R^g之取代基取代；且其中若該雜環基含有-NH部分，則氮可視情況經R^h取代；

Rⁱ及R^j在每次出現時獨立地選自以下組成之群：氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₆環烷基、雜環基及雜環基羰基；其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₃₋₆環烷基可視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：氟、羥基、氰基、R^aR^bN-、R^aR^bN-羰基-及C₁₋₃烷氧基；且其中雜環基及雜環基羰基可視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₆烷氧基、鹵基-C₁₋₆烷基、羥基-C₁₋₆烷基、R^aR^bN-C₁₋₆烷基及C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基；且其中若該雜環基或雜環基羰基含有-NH部分，則氮可視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：C₁₋₆烷基、C₃₋₆烯基、C₃₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₆烷基-S(O)₂-及C₁₋₆烷基羰基；

或Rⁱ及R^j與其所連接之氮一起形成4-9員單環、橋接雙環、稠合雙環或螺環雜環，其可具有另一選自由N、O及S(O)_w (其中w為0、1或2)組成之群之雜原子；其中該4-9員單環、橋接雙環、稠合雙環或螺環雜環可視情況在碳上經一個、兩個或更多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、羥基、側氧基(oxo)、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、R^aR^bN-、R^aR^bN-SO₂-及R^aR^bN-羰基-；其中該C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基可視情況經由氟、羥基及氰基組成之群取代；且其中若該4-9員單環、橋接雙環、稠合雙環或螺環雜環含有-NH部分，則氮可視情況經選自由以下組成之群之取代基取代：氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₆烯基、

C₃₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₆烷基-S(O)₂-、C₁₋₆烷基羰基-、C₁₋₆烷氧基羰基-、RⁱR^jN-羰基-及RⁱR^jN-SO₂-；其中C₁₋₆烷基、C₃₋₆烯基、C₃₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₆烷基-S(O)₂-、C₁₋₆烷基羰基-及C₁₋₆烷氧基羰基-可視情況經一或多個選自由氟、氫基及氰基組成之群之取代基取代；

R^a及R^b在每次出現時獨立地選自由氫及C₁₋₃烷基組成之群；其中C₁₋₃烷基可視情況經一或多個選自鹵素、氰基、側氧基及氫基之取代基取代；

R^f在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：R^P、氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基-S(O)_w-（其中w為0、1或2）、C₁₋₆烷基羰基-N(R^a)-及C₁₋₆烷氧基羰基-N(R^a)-；其中C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基-S(O)_w-、C₁₋₆烷基羰基-N(R^a)-、C₁₋₆烷氧基羰基-N(R^a)-可視情況經一或多個選自R^P之取代基取代；

R^g在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：R^P、氫、側氧基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基-S(O)_w-（其中w為0、1或2）、C₁₋₆烷基羰基-N(R^a)-及C₁₋₆烷氧基羰基-N(R^a)-；其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基-S(O)_w-、C₁₋₆烷基羰基-N(R^a)-及C₁₋₆烷氧基羰基-N(R^a)-可視情況經一或多個選自R^P之取代基取代；

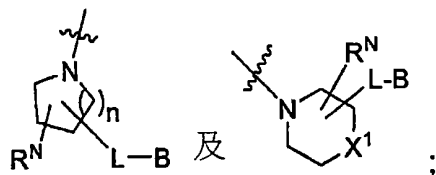
R^h在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₆烯基、C₃₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₆烷基-S(O)₂-、C₁₋₆烷基羰基-、C₁₋₆烷氧基羰基-、RⁱR^jN-羰基-及RⁱR^jN-SO₂-；其中C₁₋₆烷基、C₃₋₆烯基、C₃₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₆烷基-S(O)₂-、

C₁₋₆烷基羰基-及C₁₋₆烷氧基羰基-可視情況經一或多個選自R^P之取代基取代；及

R^P在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、氰基、C₁₋₆烷氧基、RⁱR^jN-、RⁱR^jN-羰基-、RⁱR^jN-SO₂-及RⁱR^jN-羰基-N(R^a)-；

及其醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、酯及前藥。

2. 如請求項1之化合物，其中雜環A係選自由以下組成之群：



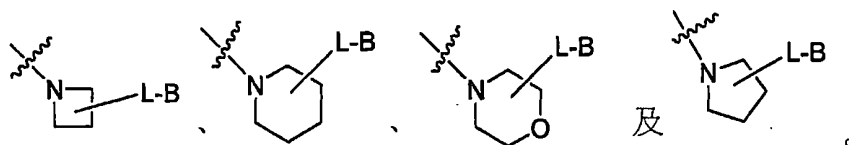
其中：

R^N選自由以下組成之群：氫、鹵素、羥基、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷氧基；

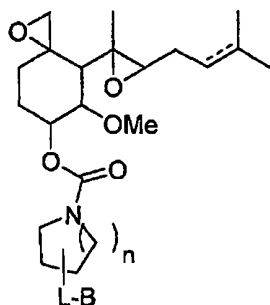
n為0、1或2；及

X¹為O、S(O)_w、CH₂或NR^a，其中w為0、1或2。

3. 如請求項1或2之化合物，其中雜環A係選自由以下組成之群：



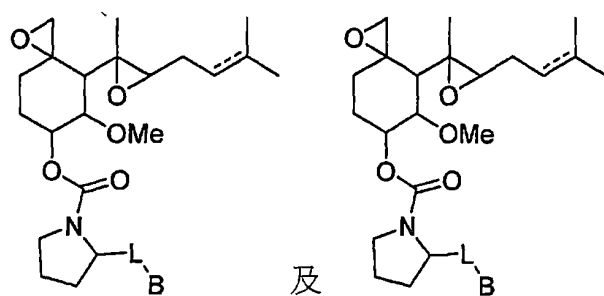
4. 如請求項1或2之化合物，其由下式表示：



其中n為0、1或2。

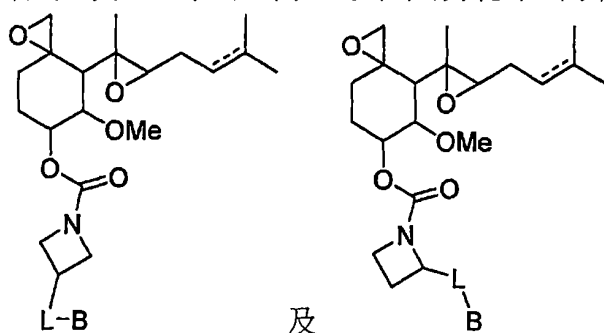
5. 如請求項4之化合物，其中n為1。

6. 如請求項5之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：



7. 如請求項4之化合物，其中n為0。

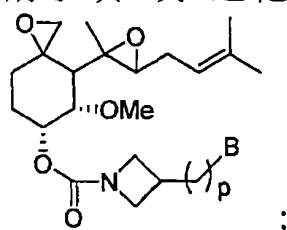
8. 如請求項7之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：



9. 如請求項1或2之化合物，其中L係選自由以下組成之群：-CH₂CH₂-、-CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂-C(O)-、-CH₂-CH₂-C(O)-、-CH₂-O-C(O)-、-O-C(O)-、-O-CH₂-O-C(O)-、-NH-C(O)-、-NH-C(O)-CH₂-CH₂-、-NH-C(O)-O-CH₂-、-(=CH)-CH₂-、-(=CH)-、NH-、-NMe-、-O-及-C(O)-。

10. 如請求項1或2之化合物，其中L為-CH₂-、-CH₂CH₂-或-CH₂CH₂CH₂-。

11. 如請求項1或2之化合物，其中該化合物係由下式表示：



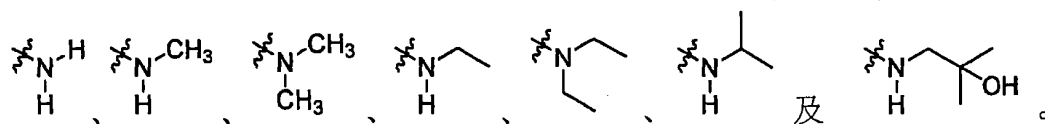
其中p為1、2或3。

12. 如請求項12之化合物，其中p為2。

13. 如請求項1或2之化合物，其中B為氫。

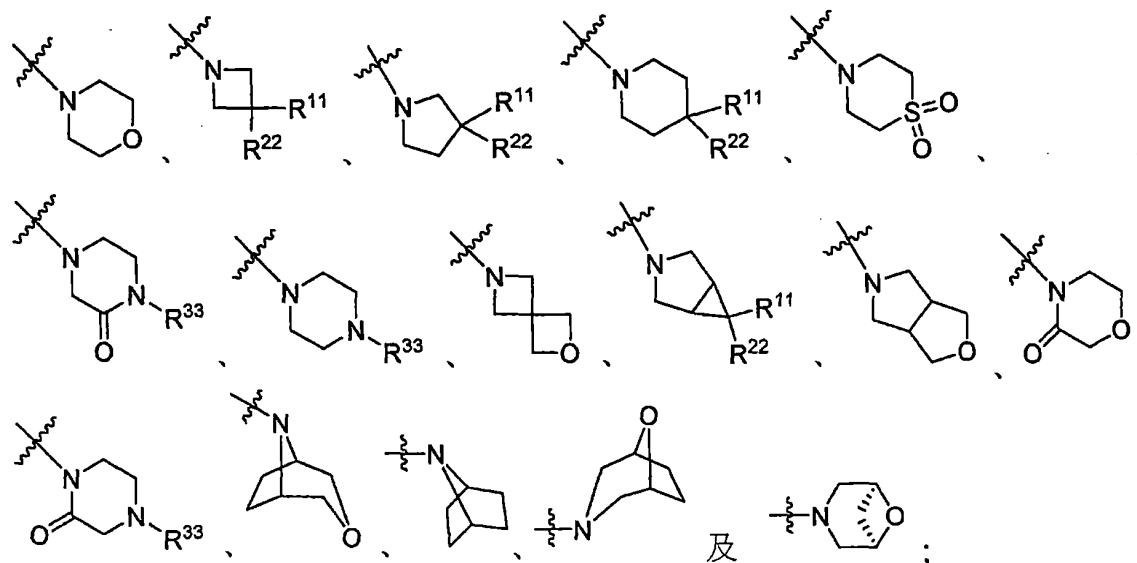
14. 如請求項1或2之化合物，其中B為 R^iR^jN- ；其中 R^i 及 R^j 獨立地選自由氫及 C_{1-6} 烷基組成之群，且其中 C_{1-6} 烷基可視情況經一或多個獨立地選自由氟及羥基組成之群之取代基取代。

15. 如請求項14之化合物，其中B係選自由以下組成之群：



16. 如請求項1或2之化合物，其中B為 R^iR^jN- ；其中 R^i 及 R^j 與其所連接之氮一起形成4-9員單環、橋接雙環、稠合雙環或螺環雜環，其可具有另一選自由N、O及 $S(O)_w$ (其中w為0、1或2)組成之群之雜原子；其中該4-9員單環、橋接雙環、稠合雙環或螺環雜環可視情況在碳上經一個、兩個或更多個選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、羥基、側氧基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及 R^aR^bN- 羰基-；其中該 C_{1-6} 烷基可視情況經一個、兩個或更多個選自由氟及羥基組成之群之取代基取代；且其中若該4-9員單環、橋接雙環、稠合雙環或螺環雜環含有-NH部分，則氮可視情況經選自由 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷基- $S(O)_2$ -組成之群之取代基取代；其中 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷基- $S(O)_2$ -可視情況經一或多個氟取代。

17. 如請求項16之化合物，其中B係選自由以下組成之群：

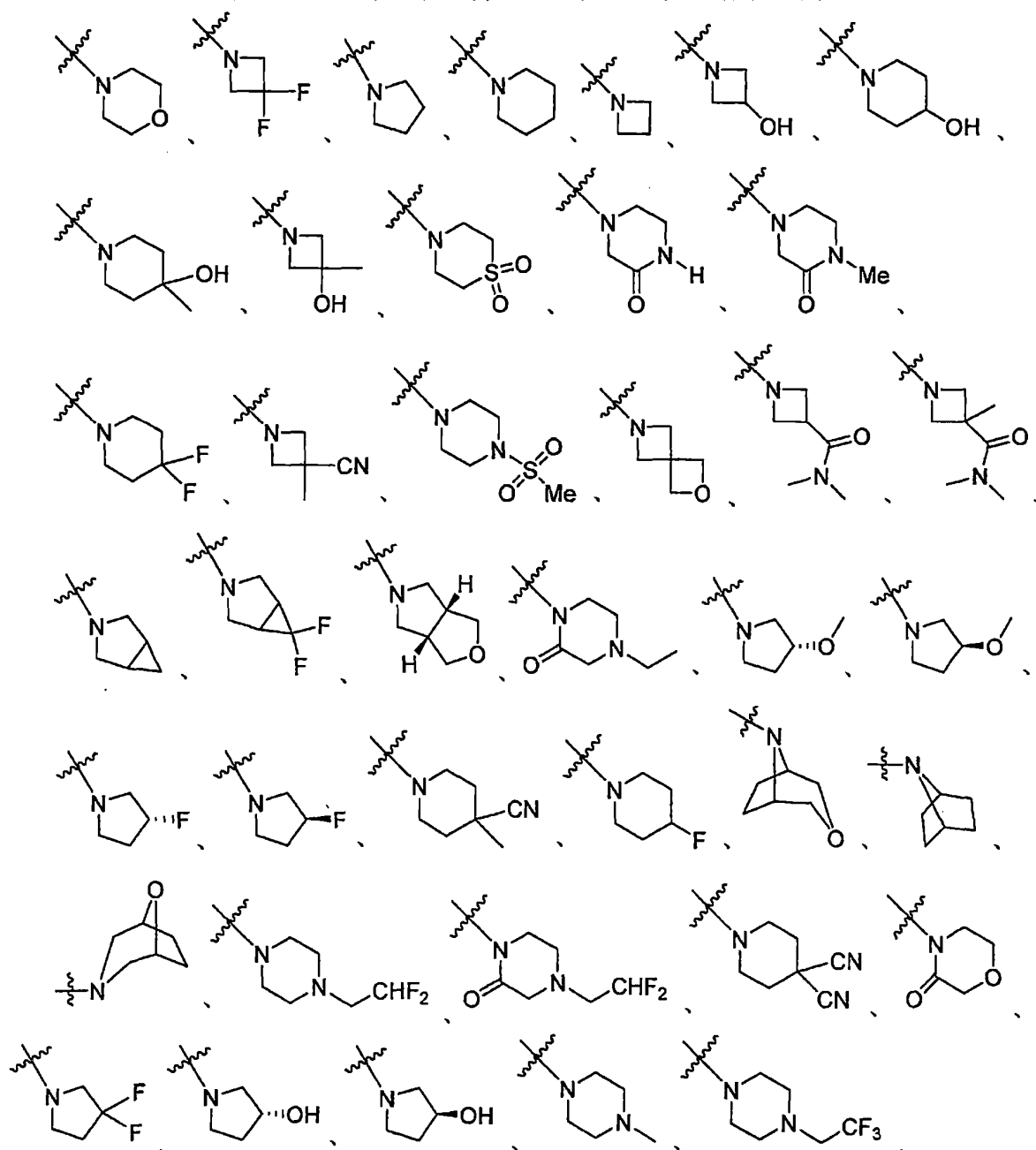


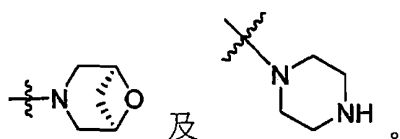
其中 R^{11} 及 R^{22} 獨立地選自由以下組成之群：氫、氟、羥基、氰基、 $-C(O)-NR^aR^b$ 、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基；其中 C_{1-3} 烷基可視情況經一個、兩個或三個氟原子取代；

R^{33} 選自由以下組成之群：氫、 C_{1-3} 烷基及 $-SO_2-C_{1-3}$ 烷基；其中 C_{1-3} 烷基及 $-SO_2-C_{1-3}$ 烷基可視情況經一個、兩個或三個氟原子取代；及

R^a 及 R^b 獨立地選自由氫及 C_{1-3} 烷基組成之群。

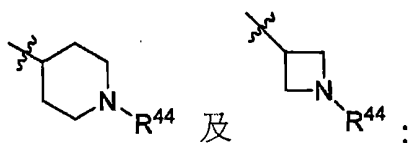
18. 如請求項16之化合物，其中B係選自由以下組成之群：





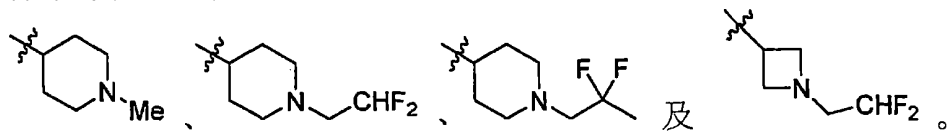
19. 如請求項1或2之化合物，其中B為雜環基，其中若該雜環基含有-NH部分，則氮可視情況經選自由C₁₋₆烷基及C₁₋₆烷基-S(O)₂-組成之群之取代基取代，且其中C₁₋₆烷基及C₁₋₆烷基-S(O)₂-可視情況經一或多個氟原子取代。

20. 如請求項19之化合物，其中B係選自由以下組成之群：



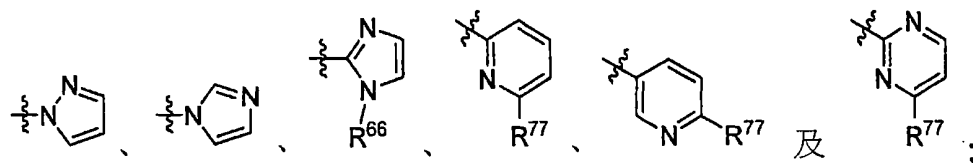
其中R⁴⁴選自由氫、C₁₋₃烷基及-SO₂-C₁₋₃烷基組成之群；其中C₁₋₃烷基及-SO₂-C₁₋₃烷基可視情況經一個、兩個或三個氟原子取代。

21. 如請求項19之化合物，其中B係選自由以下組成之群：



22. 如請求項1或2之化合物，其中B為雜芳基。

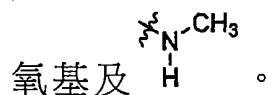
23. 如請求項22之化合物，其中B係選自由以下組成之群：



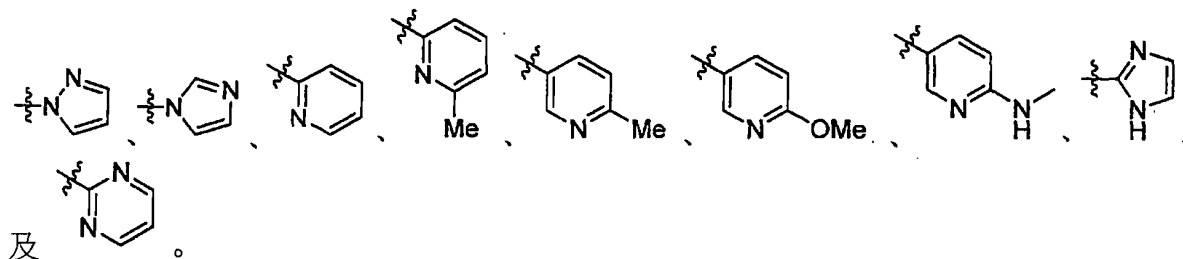
其中R⁶⁶選自由氫、C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷基-S(O)₂-組成之群；且其中R⁷⁷選自由氫、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基及-NR^aR^b組成之群；其中R^a及R^b獨立地選自由氫及C₁₋₃烷基組成之群。

24. 如請求項22之化合物，其中R⁶⁶為氫。

25. 如請求項22之化合物，其中R⁷⁷係選自以下之群：氫、甲基、甲



26. 如請求項22之化合物，其中B係選自由以下組成之群：



27. 一種化合物，其選自由以下組成之群：3-(2-(N-嗎啉基)(morpholino)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜(oxa)螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(吡咯啉-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(哌啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(3-羥基氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(4-羥基哌啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環

丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基
 丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-硫代嗎
 啉基乙基)氮雜環丁烷2,2-二氧化物-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧
 基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜
 螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(4-甲基-3-側氧基哌嗪-1-基)乙基)氮雜環
 丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基
 丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(3-側氧
 基哌嗪-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-
 ((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺
 [2.5]辛-6-基酯；3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲
 酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯
 基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(3-氰基-3-甲基
 氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-
 4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺
 [2.5]辛-6-基酯；3-(2-(4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基)乙基)氮雜環丁
 烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁
 -2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(2-氧雜-
 6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-
 甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-
 基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(1H-吡啶-1-基)乙基)氮雜環丁
 烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁
 -2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(1H-咪啉-
 1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)
 -2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-
 基酯；3-(2-(3-(二甲基胺甲醯基)氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷
 -1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-

2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(3-(二甲基胺甲醯基)-3-甲基氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-((3aR,6aS)-四氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(4-乙基-2-側氧基哌嗪-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-((S)-3-甲氧基吡咯啉-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-((R)-3-甲氧基吡咯啉-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-((S)-3-氟吡咯啉-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(4-氰基-4-甲基哌啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲

基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(4-氟吡啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-((1R,5S)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-((1S,4S)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(4-(2,2-二氟乙基)吡嗪-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(4-(2,2-二氟乙基)-2-側氧基吡嗪-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(4,4-二氟基吡啶-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(S)-3-((N-嗎啉基)甲基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(R)-3-((二乙基胺基)甲基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(3-側氧基(N-嗎啉基))乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-

氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(S)-2-((二乙基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-
 甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯
 -1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(S)-2-(吡咯啉-1-
 基甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-
 甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-
 基酯；(R)-2-(吡咯啉-1-基甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-
 5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-
 基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(R)-2-((二乙基胺基)甲基)氮雜環丁
 烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁
 -2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；2-((二乙基
 胺基)甲基)嗎啉-4-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲
 基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基
 酯；3-(2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,
 5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧
 乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-((S)-3-羥基吡咯啉-1-
 基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-
 2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-
 6-基酯；3-(2-((R)-3-羥基吡咯啉-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸
 (3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-
 基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(S)-2-((二乙基胺基)
 甲基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-
 (3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-
 (2-(二乙基胺基)乙基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-
 甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-
 基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(R)-2-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-
 1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-

烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(S)-2-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(S)-3-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(S)-3-(2-(N-嗎啉基)乙基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(R)-3-(2-(N-嗎啉基)乙基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(R)-3-(2-(二乙基胺基)乙基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(R)-3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(R)-3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(3-(吡咯啉-1-基)丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(R)-2-((二乙基胺基)甲基)吡咯啉-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(3-(二乙基胺基)丙基)-3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-

(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-胺基-2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-((2-(二乙基胺基)乙基)胺基)-2-側氧基乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(3-((2-(N-嗎啉基)乙基)胺基)-3-側氧基丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(((2-(二乙基胺基)乙基)胺甲醯基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(((3-((2-(N-嗎啉基)乙基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(((2-(二乙基胺基)乙基)胺甲醯基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(((二甲基胺甲醯基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；嗎啉-4-甲酸1-(((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)羰基)氮雜

環丁-3-基酯；3-(胺甲醯基氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(((2-(二乙基胺基)乙基)胺甲醯基)氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((甲基胺甲醯基)氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((乙基胺甲醯基)氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((異丙基胺甲醯基)氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((二甲基胺甲醯基)氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；4-甲基哌嗪-1-甲酸1-((((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)羰基)氮雜環丁-3-基酯；1-((((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)羰基)氮雜環丁-3-基硫代嗎啉-4-甲酸酯1,1-二氧化物；4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-甲酸1-((((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)羰基)氮雜環丁-3-基酯；4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-甲酸1-((((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)羰基)氮雜環丁-3-基酯；3-(((2-羥基-2-甲基丙基)胺甲醯基)氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸

(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(3-甲基脲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(3,3-二甲基脲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-丙醯胺基氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((甲氧基羰基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(3-((2-(二乙基胺基)乙基)胺基)-3-側氧基丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(3-((2-(N-嗎啉基)乙基)胺基)-3-側氧基丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-

1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；4-(2-(1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁-3-基)乙基)哌啶-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((N-嗎啉基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(N-嗎啉基)亞乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)亞乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(吡啶-2-基胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(吡啶-2-基氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(吡啶-2-基甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(吡啶-2-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(二乙基胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-

2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(3-(二乙基胺基)丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；2-((二乙基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；2-(2-(二乙基胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((6-甲基吡啶-3-基)亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-((1R,5S)-6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((二甲基胺甲醯基)氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((乙基胺甲醯基)氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(1-(2,2-二氟丙基)哌啶-4-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(甲基(吡啶-2-基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸

(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((1H-咪唑-2-基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-((6-(甲基胺基)吡啶-3-基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(乙基胺甲醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(氮雜環丁烷-1-羰基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(二甲基胺甲醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(嘧啶-2-基胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(乙基胺基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(S)-2-((乙基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；(R)-2-((乙基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(3-(乙基胺基)丙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；哌嗪-1-甲酸1-((((3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-

甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)羰基)氮雜環丁-3-基酯；3-(2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-4-((2R,3R)-3-異戊基-2-甲基環氧乙烷-2-基)-5-甲氧基-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(N-嗎啉基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-4-((2R,3R)-3-異戊基-2-甲基環氧乙烷-2-基)-5-甲氧基-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；3-(2-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸(3R,4S,5S,6R)-4-((2R,3R)-3-異戊基-2-甲基環氧乙烷-2-基)-5-甲氧基-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基酯；及其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體。

28. 一種醫藥學上可接受之組合物，其包含如請求項1至27中任一項之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。
29. 如請求項28之組合物，其中該組合物係以單位劑量調配。
30. 如請求項28之組合物，其中該組合物經調配用於皮下投與。
31. 如請求項28之組合物，其中該組合物經調配用於靜脈內投與。
32. 一種如請求項1至27中任一項之化合物之用途，其用於製造供治療及/或控制有需要患者之肥胖之藥劑。
33. 一種如請求項1至27中任一項之化合物之用途，其用於製造供誘導有需要患者之體重減輕之藥劑。
34. 一種如請求項1至27中任一項之化合物之用途，其用於製造供實質上預防有需要患者之體重增加之藥劑。
35. 如請求項32至34中任一項之用途，其中該患者為人類。
36. 如請求項32至34中任一項之用途，其中該患者為貓或狗。
37. 如請求項32至34中任一項之用途，其中該患者在投藥前之身體質量指數大於或等於約30 kg/m²。
38. 如請求項32至34中任一項之用途，其中該藥劑係用於皮下投與。

39. 如請求項32至34中任一項之用途，其中該藥劑係用於靜脈內投與。
40. 如請求項32至34中任一項之用途，其中該藥劑係用於每週一次、兩次或三次投與。
41. 如請求項32至34中任一項之用途，其中該化合物的量足以確立胞內MetAP2之抑制，有效增加該患者之硫氧還蛋白(thioredoxin)產生且在個體誘導抗肥胖過程之多器官刺激。
42. 如請求項41之用途，其中該化合物的量不足以減少該患者之血管生成。