



(21)申請案號：112129422

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 08 月 04 日

(51)Int. Cl. :

C07K5/12 (2006.01)A61K38/12 (2006.01)A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/08/04 日本2022-1248102022/09/30 日本2022-159060

(71)申請人：日商第一工業製藥股份有限公司 (日本) DKS CO. LTD. (JP)
日本

(72)發明人：松本恒平 MATSUMOTO, KOHEI (JP)；菊田祐馬 KARITA, YUMA (JP)；安井航佑 YASUI, KOSUKE (JP)；田部七大 TANABE, SHICHIDAI (JP)；正司武嗣 SHOSU, TAKESHI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：0 共 364 頁

(54)名稱

環狀胜肽衍生物與其製造方法以及組成物

(57)摘要

本揭示係提供一種環狀胜肽衍生物與其製造方法以及組成物。本揭示係關於用以調節神經系統細胞活性之化合物。更具體而言，本揭示之化合物係可調節星狀細胞之增殖活性。本揭示之化合物係具有提升星狀細胞之增殖活性的效果。本揭示所提供之技術係可利用於用以調節神經系統細胞之活性的環狀胜肽衍生物以及其製造方法中。

The present disclosure provides a cyclic peptide derivative and method for manufacturing thereof and a composition. The present disclosure relates to a compound for modulation of neural cell activity. More particularly, the compound of the present disclosure is capable of modulating the proliferative activity of astrocytes. The compound of the present disclosure has an effect of enhancing the proliferative activity of astrocytes. The techniques provided in the present disclosure can be utilized in cyclic peptide derivatives and method for manufacturing the same for modulating the activity of neural cells.

【發明摘要】

【中文發明名稱】 環狀胜肽衍生物與其製造方法以及組成物

【英文發明名稱】 CYCLIC PEPTIDE DERIVATIVE, METHOD FOR
MANUFACTURING THEREOF AND COMPOSITION

【中文】

本揭示係提供一種環狀胜肽衍生物與其製造方法以及組成物。本揭示係關於用以調節神經系統細胞活性之化合物。更具體而言，本揭示之化合物係可調節星狀細胞之增殖活性。本揭示之化合物係具有提升星狀細胞之增殖活性的效果。本揭示所提供之技術係可利用於用以調節神經系統細胞之活性的環狀胜肽衍生物以及其製造方法中。

【英文】

The present disclosure provides a cyclic peptide derivative and method for manufacturing thereof and a composition. The present disclosure relates to a compound for modulation of neural cell activity. More particularly, the compound of the present disclosure is capable of modulating the proliferative activity of astrocytes. The compound of the present disclosure has an effect of enhancing the proliferative activity of astrocytes. The techniques provided in the present disclosure can be utilized in cyclic peptide derivatives and method for manufacturing the same for modulating the activity of neural cells.

【指定代表圖】 無。

【代表圖之符號簡單說明】

本案無圖式。

【特徵化學式】 無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 環狀胜肽衍生物與其製造方法以及組成物

【英文發明名稱】 CYCLIC PEPTIDE DERIVATIVE, METHOD FOR
MANUFACTURING THEREOF AND COMPOSITION

【技術領域】

【0001】 本揭示係有關環狀胜肽衍生物以及其製造方法以及組成物。

【先前技術】

【0002】 屬於神經膠細胞的一種之星狀細胞(星狀膠細胞)係約佔腦的全部細胞的一半。以往，從神經細胞負責資訊處理功能的觀點而言，存在於神經細胞的周圍之星狀細胞的功能已知有神經細胞的支持/保護/營養供給等。

【發明內容】

(發明欲解決之課題)

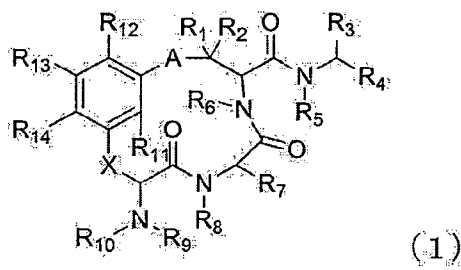
【0003】 本揭示係提供環狀胜肽衍生物以及其製造方法以及組成物。

(解決課題之手段)

【0004】 本揭示人等進行深入研究的結果發現，下述式以及其相關結構式所示之化合物、或其藥學上容許之鹽(以下有時亦稱為「本揭示之化合物」或「本揭示化合物」(the compound(s) of the disclosure)係對星狀細胞具有顯著的增殖活性，遂完成本揭示之技術事項。亦即，本揭示如下所述。

(項目 1)

一種下述式所示之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，



式中， R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 以及 R_{10} 係各自獨立地為氫原子、或視需要經取代之烴基，或是，

R_7 以及 R_8 係與 R_7 以及 R_8 所鍵結的碳原子以及氮原子一起形成視需要經取代之雜環烷基，

R_3 以及 R_4 係各自獨立地為氫原子、視需要經取代之烴基、羧基、視需要經取代之烷氧基羰基、或視需要經取代之烷氧基羰基氧基，

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 以及 R_{14} 係各自獨立地為氫原子、視需要經取代之烴基、烴基、視需要經取代之烷氧基、或視需要經取代之烷氧基羰基氧基，

X 為 CH_2 或 CO，

A 為 O、NH 或 S，在此，NH 可視需要經取代。

(項目 2)

如上述項目所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_1 以及 R_2 係各自獨立地為氫原子、或 C_{1-6} 烷基。

(項目 3)

如上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_1 以及 R_2 係各自獨立地為氫原子、甲基或乙基。

(項目 4)

如上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_3 以及 R_4 係各自獨立地為氫原子、經羧基取代之 C_{1-6} 烷基或羧基。

(項目 5)

如上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_3 以及 R_4 係各自獨立地為氫原子、羧甲基、羧乙基、羧丙基或羧基。

(項目 6)

如上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_5 為氫原子、或 C_{1-6} 烷基。

(項目 7)

如上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_5 為氫原子。

(項目 8)

如上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_6 為氫原子、或 C_{1-6} 烷基。

(項目 9)

如上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_6 為氫原子。

(項目 10)

如上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_7 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、胺甲鹽基 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、 C_{5-10} 雜芳基 C_{1-6} 烷基、羧基 C_{1-6} 烷基、胺基 C_{1-6} 烷基、硫基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基硫基 C_{1-6} 烷基、或脒基胺基 C_{1-6} 烷基。

(項目 11)

如上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_7 為氫原子、甲基、異丙基、異丁基、第二丁基、苄基、羥基甲基、1-羥基乙基、羧甲基、羧乙基、4-羥基苄基、4-胺基丁基、胺基乙基、硫基甲基、2-甲基硫基乙基、胺甲醯基甲基、胺甲醯基乙基、脒基胺基丙基、吡啶基甲基或4-咪唑基甲基。

(項目 12)

如上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_8 為氫原子、或 C_{1-6} 烷基。

(項目 13)

如上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_8 為氫原子。

(項目 14)

如上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_7 以及 R_8 係與 R_7 以及 R_8 所鍵結之碳原子以及氮原子一起形成視需要經取代之雜環烷基。

(項目 15)

如上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_7 以及 R_8 係與 R_7 以及 R_8 所鍵結之碳原子以及氮原子一起形成 C_{5-10} 雜環烷基。

(項目 16)

如上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_9 以及 R_{10} 為氫原子、或 C_{1-6} 烷基。

(項目 17)

如上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_9 以及 R_{10} 係各自獨立地為氫原子或甲基。

(項目 18)

如上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 以及 R_{14} 係各自獨立地為氫原子、烷氧基或羥基。

(項目 19)

如上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_{12} 為氫原子、或羥基。

(項目 20)

如上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 以及 R_{14} 係各自獨立地為氫原子、或羥基。

(項目 21)

如上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， X 為 CH_2 或 CO 。

(項目 22)

如上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， A 為 O 、經 C_{1-6} 烷基取代之 NH 、 NH 或 S 。

(項目 23)

如上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中，A 為 O、NH 或 S。

(項目 24)

一種醫藥組成物，其係包含上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥。

(項目 25)

一種神經系統細胞活性調節劑，其係包含上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥。

(項目 26)

如上述項目中任一項所述之神經系統細胞活性調節劑，其中，前述神經系統細胞為神經膠細胞。

(項目 27)

如上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其係用以調節神經系統細胞的活性。

(項目 28)

一種用以調節神經系統細胞的活性之方法，其包含對受試者投予有效量之上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥、劑、或組成物。

(項目 29)

一種上述項目中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥、劑、或組成物的用途，係用以製造調節神經系統細胞的活性之醫藥。

本揭示中，上述 1 個或複數個特徵係除了明示的組合以外，亦可進一步組合而提供。本揭示之進一步的其他實施形態以及優點係所屬技術領域具有通常知識者因應所視閱讀以下的詳細說明則可加以理解並認識。

（發明之效果）

【0005】 藉由本揭示，提供一種對於具有以優異的星狀細胞增殖活性為首之生理活性功能為有用的新穎環狀胜肽衍生物。

【實施方式】

【0006】 以下進一步詳細地說明本揭示。本說明書的所有內容中，在未特別註明的情況下，應理解單數形的表現亦包含其複數形的概念。因此，在未特別註明的情況下，應理解單數形的冠詞(例如英語時為「a」、「an」、「the」等)亦包含其複數形的概念。又，在未特別註明的情況下，於本說明書中所使用的用語應理解為以該領域通常使用的意義來使用。因此，在沒有其他定義的情況下，本說明書中所使用之所有的專門用語以及科學技術用語係具有與本揭示所屬領域中具有通常知識者一般所理解的相同意義。在產生矛盾時，以本說明書(包含定義在內)為優先。

【0007】 (定義)

首先，說明本揭示所使用之用語以及一般的技術。

【0008】 由於本揭示之化合物亦會以水合物及/或溶劑合物的形態存在，故式(1)所示之化合物或其藥學上容許之鹽的水合物及/或溶劑合物亦包含在本揭示之化合物內。

【0009】 式(1)所示之化合物存在具有 1 個或必要時多於 1 個的不對稱碳原子之情形，亦存在產生幾何異性或軸向手性之情形，因此有存在複數種立體異構物之情形。本揭示中，該等立體異構物、該等混合物以及消旋體亦包含在本揭示化合物內。因此，本說明書所記載之化合物可含有 1 個或 2 個以上的不對稱中心，故可存在各種異構物形態，例如鏡像異構物及/或非鏡像異構物。例如，本說明書所記載之化合物可為各個鏡像異構物、非鏡像異構物、或幾何異構物的形態，或立體異構物的混合物的形態(包含消旋混合物以及由 1 個或 2 個以上的立體異構物濃縮而成之混合物)。本揭示更包含了實質上不含有其他異構物之各個異構物以及作為其替代的各種異構物的混合物之本說明書所記載之化合物。

【0010】 又，通式(1)所示之化合物中亦包含通式(1)所示之化合物之任 1 個或 2 個以上的 ^1H 經轉換為 $^2\text{H(D)}$ 之氕轉換物。

【0011】 可作為結晶獲得之通式(1)所示之化合物以及其藥學上容許之鹽中有存在結晶多型之情形，本揭示之化合物中包含所有結晶型。

【0012】 其次，說明本說明書中之用語。於本說明書中，在未特別指定的情況下，「基」之用語係意指一價基。非一價基之例可列舉伸烷基(2 價)等。又，下述取代基等的說明中，有時亦省略「基」之用語。

【0013】 本說明書中，以「視需要經取代」、「可經取代」或「經取代」定義時之取代基的數量，在無特別界定的情況下，若可取代則無特別限制，為 1 個或複數個。又，除了特別指定的情況，各個取代基的說明亦對應其取代基為其他取代基的一部分或取代基的情況。

【0014】 本揭示之取代基可列舉：氫原子、羥基、羧基、亞磺酸基、磺酸基、磷酸基、胍基、氰基、鹵素原子(氟原子、氯原子等)、烷基、烷基硫基、環

烷基硫基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環烷基羰基、烷基羰基氧基、烷基亞磺醯基、環烷基亞磺醯基、烷氧基、環烷氧基、烷氧基羰基、環烷基氧基羰基、烷基羰基、芳基、芳基羰基、芳基硫基、芳基氧基羰基、雜芳基、雜環基、胺基、環狀胺基、胺基羰基、胺基亞磺醯基、胺基磺醯基、雜環氧基羰基、雜環亞磺醯基、雜環磺醯基、雜環羰基、烷基磺醯基、環烷基磺醯基、芳基磺醯基、芳基亞磺醯基、雜芳基磺醯基、雜芳基亞磺醯基、三苯基鏽陽離子基。上述取代基可進一步經上述取代基取代。

【0015】 於本說明書中，「最大可取代數」為某個基可具有之取代基的最大數量，於各基可為相異。例如，在甲基為 3，乙基為 5，苄基為 7，萘基乙基為 11。

【0016】 於本說明書中，以「視需要經取代」、「可經取代」或「經取代」修飾之基中，該基之任一部分可經取代。例如，「視需要經取代之芳基烷基」以及「經取代之芳基烷基」可為芳基部分經取代，亦可為烷基部分經取代，也可為芳基部分以及烷基部分兩者經取代。

【0017】 於本說明書中，「可經取代」或「視需要經取代」時之取代基可例示取代基群 α 以及取代基群 β 。「可經取代」或「視需要經取代之」時之取代基可選自取代基群 α ，且亦可經相同或相異之 1 至 5 個取代基取代。參與鍵結的取代基內之原子的種類因取代基的種類而無特別限制，與取代基鍵結的原子為氧原子、氮原子、硫原子時，下述取代基中鍵結的原子限定為碳原子者。

取代基群 α 可列舉：

- 1) 鹵素原子
- 2) 經基

3)羧基

4)氰基

5)C₁₋₆烷基

6)C₂₋₆烯基

7)C₂₋₆炔基

8)C₁₋₆烷氧基

9)C₁₋₆烷基硫基

10)C₁₋₆烷基羰基

11)C₁₋₆烷基磺醯基

(惟，5)至 11)的各取代基可經選自取代基群 β 之相同或相異之 1 至 5 個取代基取代)

12)C₃₋₁₀環烷基

13)C₃₋₁₀環烷基硫基

14)C₆₋₁₀芳基硫基

15)C₅₋₁₀雜芳基硫基

16)C₄₋₁₀非芳基雜環硫基

17)C₃₋₁₀環烷基硫基

18)C₆₋₁₀芳基硫基

19)C₅₋₁₀雜芳基硫基

20)C₄₋₁₀非芳基雜環硫基

21)C₆₋₁₀芳基

22)C₅₋₁₀雜芳基

- 23)C₄₋₁₀非芳基雜環
 - 24)C₃₋₁₀環烷基羰基
 - 25)C₆₋₁₀芳基羰基
 - 26)C₅₋₁₀雜芳基羰基
 - 27)C₄₋₁₀非芳基雜環羰基
 - 28)C₃₋₁₀環烷基磺醯基
 - 29)C₆₋₁₀芳基磺醯基
 - 30)C₅₋₁₀雜芳基磺醯基
 - 31)C₄₋₁₀非芳基雜環磺醯基
- (惟，12)至 31)的各取代基可經 1 至 5 個取代基群 β 或前述 5)C₁₋₆烷基取代)
- 32)-NR^{10a}R^{11a}
 - 33)-SO₂-NR^{10b}R^{11b}
 - 34)-NR^{10c}-C(=O)R^{11c}
 - 35)-NR^{10d}-C(=O)OR^{11d}
 - 36)-NR^{12a}-C(=O)NR^{10e}R^{11e}
 - 37)-NR¹⁰ⁱ-SO₂-R¹¹ⁱ
 - 38)-NR^{12c}-SO₂-NR^{10j}R^{11j}
 - 39)-C(=O)OR^{10k}
 - 40)-C(=O)NR^{10l}R^{11k}
 - 41)-C(=O)NR^{10m}OR^{11l}
 - 42)-C(=O)NR^{12d}-NR¹⁰ⁿR^{11m}
 - 43)-C(=NR^{13a})R^{10s}

44)-C(=NR^{13c})NR^{10t}R^{11q}

45)-C(=NR^{13d})NR^{12f}-NR^{10u}R^{11r}

46)-NR^{17c}-C(=NR^{13k})R^{17d}

47)-NR^{12g}-C(=NR^{13e})-NR^{10v}R^{11s}

48)-NR¹⁴-C(=NR^{13f})-NR^{12h}-NR^{10w}R^{11t}

49)-OC(=O)R^{10x}

50)-OC(=O)OR^{10y}

51)-OC(=O)NR^{10z1}R^{11u}

52)-NR¹²ⁱ-NR^{10z2}R^{11v}

53)-NR^{10z3}OR^{11w}

54)保護基；

取代基群 β 可列舉由下述者所組成的群組：

1)鹵素原子、

2)羥基、

3)羧基、

4)氰基、

5)C₃₋₁₀環烷基、

6)C₁₋₆烷氧基、

7)C₃₋₁₀環烷氧基、

8)C₁₋₆烷基硫基、

9)C₅₋₁₀雜芳基硫基、

10)C₆₋₁₀芳基、

- 11)C₅₋₁₀ 雜芳基、
- 12)C₄₋₁₀ 非芳基雜環、
- 13)C₁₋₆ 烷基羰基、
- 14)C₃₋₁₀ 環烷基羰基、
- 15)C₆₋₁₀ 芳基羰基、
- 16)C₅₋₁₀ 雜芳基羰基、
- 17)C₄₋₁₀ 非芳基雜環羰基、
- 18)-NR^{15a}R^{16a}、
- 19)-SO₂-NR^{15b}R^{16b}、
- 20)-NR^{15c}.C(=O)R^{16c}
- 21)-NR^{17a}-C(=O)NR^{15d}R^{16d}、
- 22)-C(=O)NR^{15e}R^{16e}、
- 23)-C(=NR^{13g})R^{15f}、
- 24)-C(=NR^{13h})NR^{15g}R^{16f}
- 25)-NR^{16g}-C(=NR¹³ⁱ)R^{15h}
- 26)-NR^{17b}-C(=NR^{13j})-NR¹⁵ⁱR^{16h}
- 27)保護基

(惟，取代基群 β 中，5)至 17)的各取代基可經選自由鹵素原子、羥基、氰基、羧基、-NR^{8a}R^{8b} 所組成的群組中之 1 至 5 個取代基取代)

R^{13a}、R^{13a2}、R^{13c}、R^{13c2}、R^{13d}、R^{13d2}、R^{13e}、R^{13f}、R^{13g}、R^{13g2}、R^{13h}、R^{13h2}、R¹³ⁱ、R^{13j}、R^{13k} 係各自獨立地且相同或相異地為氫原子、羥基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、或 C₁₋₆ 烷氧基羰基，

R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{10c} 、 R^{10d} 、 R^{10e} 、 R^{10i} 、 R^{10j} 、 R^{10k} 、 R^{10l} 、 R^{10m} 、 R^{10n} 、 R^{10s} 、 R^{10s2} 、
 R^{10t} 、 R^{10t2} 、 R^{10u} 、 R^{10u2} 、 R^{10v} 、 R^{10w} 、 R^{10x} 、 R^{10y} 、 R^{10z1} 、 R^{10z2} 、 R^{10z3} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、
 R^{11c} 、 R^{11d} 、 R^{11e} 、 R^{11i} 、 R^{11j} 、 R^{11k} 、 R^{11l} 、 R^{11m} 、 R^{11q} 、 R^{11q2} 、 R^{11r} 、 R^{11r2} 、 R^{11s} 、 R^{11t} 、
 R^{11u} 、 R^{11v} 、 R^{11w} 、 R^{12a} 、 R^{12c} 、 R^{12d} 、 R^{12f} 、 R^{12f2} 、 R^{12g} 、 R^{12h} 、 R^{12i} 、 R^{14} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、
 R^{15c} 、 R^{15d} 、 R^{15e} 、 R^{15f} 、 R^{15f2} 、 R^{15g} 、 R^{15g2} 、 R^{15h} 、 R^{15i} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{16c} 、 R^{16d} 、
 R^{16e} 、 R^{16f} 、 R^{16f2} 、 R^{16g} 、 R^{16h} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{17c} 、 R^{17d} 係各自獨立地且相同或相異地為氫原子、 C_{1-6} 烷基(該 C_{1-6} 烷基可經選自羥基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR^{18a}R^{18b}$ 之相同或相異之 1 至 3 個取代基取代)、或 C_{1-6} 烷氧基羰基，

R^{18a} 以及 R^{18b} 係各自獨立地且相同或相異地為氫原子或 C_{1-6} 烷基。

在例示性的實施形態中，取代基群 α 以及 β 中之任意羥基以及胺基的氫可經保護基取代。

【0018】 於本說明書中，「 C_{1-6} 」係意指碳原子數為 1 至 6 之情形，如雜芳基等特定意義時，意指雜原子與碳原子之合併的數量為 1 至 6 之情形。其他數字時亦同，例如，「 C_{1-4} 」係意指碳原子數(包含雜原子時則包含該等)為 1 至 4 之情形，「 C_{1-3} 」係意指碳原子數(包含雜原子時則包含該等)為 1 至 3 之情形。於本說明書中，有關碳數(包含雜原子時則包含該等)的界定之記載只不過是較佳的數值範圍，具有本揭示所規定之碳數(包含雜原子時則包含該等)以外之碳數(含有雜原子時則包含該等)的取代基之基亦在本揭示之範圍內。

【0019】 於本說明書中，「羥基」係指「hydrocarbonyl group」，意指從含有至少 1 個碳與至少 1 個氫的「羥」中去除至少 1 個氫而生成之基(group)。

【0020】 於本說明書中，「官能基」係指賦予某些官能性(functionality)之任意的基，除了包含羧基、腈基、羰基、羥基、胺基、亞胺基、硝基、鹵素基以外，亦包含烷基，廣義上亦包含由酸酐、酯鍵、醯胺鍵、醚鍵等鍵結所形成之基。

【0021】 於本說明書中，「雜原子」係指碳原子以及氫原子以外的原子，例如意指氧原子、氮原子、硫原子等。含有雜原子的基有時稱為雜環...基(例如雜芳基(意指芳基中至少含有雜原子))或雜...基(例如雜環基(意指環基(碳環基)中含有至少 1 個雜原子))等。

【0022】 於本說明書中，「鹵素原子」為屬於鹵素族的原子，意指氟原子、氯原子、溴素原子或碘原子等。較佳為氟原子、或氯原子。更佳為氟原子。有時亦將「鹵素原子」稱為「鹵素」、「鹵」。

【0023】 於本說明書中，「羥基」為-OH 的一價基。該基有時亦稱為「hydroxy group」、「hydroxy」。

【0024】 於本說明書中，「羧基」為-COOH 的一價基。該基有時亦稱為「carboxy group」、「carboxy」、「carboxyl」。

【0025】 於本說明書中，「胺基」為-NH₂的一價基。該基有時亦稱為「amino group」。

【0026】 於本說明書中，「巯基」為-SH 的一價基。該基有時亦稱為「thio group」。

【0027】 於本說明書中，「氰基」為-CN 的一價基。

【0028】 於本說明書中，「烷基」意指直鏈或分支鏈狀的飽和脂肪族羥基。「C₁₋₁₂ 烷基」為碳原子數 1 至 12 的烷基，其例子可列舉 C₁₋₆ 烷基、庚基、異庚基、辛基、異辛基、壬基、異壬基、癸基、異癸基、十一烷基、異十一烷基、十

二烷基、異十二烷基等，但不限定於該等。「C₁₋₆烷基」為碳原子數 1 至 6 的烷基，較佳例可列舉「C₁₋₄烷基」，更佳為「C₁₋₃烷基」，又更佳為「C₁₋₂烷基」。

「C₁₋₄烷基」的具體例可列舉：甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基等。「C₁₋₆烷基」的具體例可列舉：C₁₋₄ 烷基、正戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、1,2-二甲基丙基、正己基等，但不限定於該等。

【0029】 於本說明書中，「烯基」係意指含有至少 1 個碳-碳雙鍵之直鏈或分支鏈狀的不飽和脂肪族烴基。「C₂₋₁₂烯基」為碳原子數 2 至 12 的烯基，例如可列舉：庚烯基、異庚烯基、辛烯基、異辛烯基、壬烯基、異壬烯基、癸烯基、異癸烯基、十一碳烯基、異十一碳烯基、十二碳烯基、異十二碳烯基等，但不限定於該等。「C₂₋₆烯基」為碳原子數 2 至 6 的烯基，較佳例可列舉「C₂₋₄烯基」。

「C₂₋₆烯基」的具體例可列舉：乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基等，但不限定於該等。

【0030】 於本說明書中，「炔基」係意指含有至少 1 個碳-碳三鍵之直鏈或分支鏈狀的不飽和脂肪族烴基。「C₂₋₁₂炔基」為碳原子數 2 至 12 的炔基，其例子可列舉：庚炔基、異庚炔基、辛炔基、異辛炔基、壬炔基、異壬炔基、癸炔基、異癸炔基、十一炔基、異十一炔基、十二炔基、異十二炔基等，但不限定於該等。「C₂₋₆炔基」為碳原子數 2 至 6 的炔基，較佳例可列舉「C₂₋₄炔基」。「C₂₋₆炔基」的具體例可列舉：乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、1-己炔基等，不限定於該等。

【0031】 於本說明書中，「芳基」係意指單環式或二環式的芳香族烴環的一價基，「C₆₋₁₀芳基」係意指碳原子數 6 至 10 的芳基。「芳基」的例子可列舉：

C₆ 芳基、C₁₀ 芳基等，但不限定於該等。C₆ 芳基的具體例可列舉苯基等，但不限定於該等。C₁₀ 芳基的具體例可列舉：1-萘基、2-萘基等，但不限定於該等。

【0032】 作為取代基或其一部分之芳基可與脂環式基縮合。例如苯基可與環己烷環縮合而形成 1,2,3,4-四氫萘基，此時，苯環上之可能的碳原子之任一者係與母骨架或靠近母骨架的基或其原子鍵結。芳基包含 5,6,7,8-四氫萘-1-基、5,6,7,8-四氫萘-2-基。

【0033】 於本說明書中，「芳基烷基」係意指經至少一個芳基取代之烷基。「C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基」係意指經至少一個 C₆₋₁₀ 芳基取代之 C₁₋₆ 烷基。C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基的具體例可列舉：苄基(苯基-CH₂-)、苄乙基(苯基-CH₂CH₂-)、萘-1-基甲基、萘-2-基甲基、2-(萘-1-基)乙基、2-(萘-2-基)乙基等，但不限定於該等。

【0034】 於本說明書中，「(可經取代的胺基)-芳基烷基」係意指經可經取代的胺基取代之芳基烷基，在此，該烷基或是該芳基或該等兩者係經胺基取代。該芳基烷基的胺基可為未取代，亦可經 1、2 或 3 個取代基例如可經取代的烷基(例如未取代 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基羰基等)取代。(可經取代的胺基)-C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基的例子可列舉：(二(烷基)胺基)苄基、((環烷基烷基)胺基)苄基、((環烷基羰基)胺基)苄基、((胺甲醯基烷基)羰基胺基)苄基、((羧基烷基)羰基)胺基苄基、(二(烷基)胺基)萘基甲基、((環烷基烷基)胺基)萘基甲基、((環烷基羰基)胺基)萘基甲基、((胺甲醯基烷基)羰基胺基)萘基甲基、或((羧基烷基)羰基)胺基萘基甲基等，但不限定於該等。

【0035】 於本說明書中，「羥基芳基」係意指經至少一個羥基取代之芳基。「羥基 C₆₋₁₀ 芳基」係意指經至少一個羥基取代之 C₆₋₁₀ 芳基。羥基 C₆₋₁₀ 芳基的具體例可列舉：2-羥基苯基、3-羥基萘等，但不限定於該等。

【0036】 於本說明書中，「羥基芳基烷基」係意指經至少一個羥基芳基取代之烷基。「羥基 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基」係意指經至少一個羥基 C_{6-10} 芳基取代之 C_{1-6} 烷基。羥基 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基的具體例可列舉：2-羥基苄基(2-羥基苯基- CH_2 -)、2-羥基苯乙基(2-羥基苯基- CH_2CH_2 -)、3-羥基萘-1-基甲基、3-羥基萘-2-基甲基、2-(3-羥基萘-1-基)乙基、2-(3-羥基萘-2-基)乙基等，但不限定於該等。

【0037】 於本說明書中，「芳基硫基」的芳基部分係與上述芳基為同義。「 C_{6-10} 芳基硫基」較佳可列舉「 C_6 或 C_{10} 芳基硫基」。「 C_{6-10} 芳基硫基」的具體例可列舉：苯基硫基、1-萘基硫基、2-萘基硫基等，但不限定於該等。

【0038】 於本說明書中，「芳基磺醯基」係意指經上述「芳基」取代之磺醯基。「 C_{6-10} 芳基磺醯基」較佳為「 C_6 或 C_{10} 的芳基磺醯基」。「 C_{6-10} 芳基磺醯基」的具體例可列舉：苯基磺醯基、1-萘基磺醯基、2-萘基磺醯基等，但不限定於該等。

【0039】 於本說明書中，「雜芳基」係意指含有選自由氧原子、氮原子以及硫原子所組成的群組中之相同或相異的雜原子之單環式或二環式的芳香族雜環之一價基。雜原子的數量可為芳基具有的碳的數量以內之任意個，例如代表性可列舉 1 至 4 個，亦可為 1 個、2 個、3 個等。

【0040】 於本說明書中，「 C_{5-10} 雜芳基」係意指包含選自由氧原子、氮原子以及硫原子所組成的群組中之相同或相異之代表性為 1 至 4 個雜原子的由 5 至 10 個原子組成的單環式或二環式的芳香族雜環之一價基。「 C_{5-10} 雜芳基」的具體例可列舉：喹啉基、異喹啉基、萘啶基(naphthyridinyl)、喹噁啉基、吡啉基(cinnolinyl)、喹唑啉基、吡嗪基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、咪唑并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吡咯基、異吡咯基、吡唑基、吡咯并吡

啖基、噻吩并吡啖基、呋喃并吡啖基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、吡啖嘧啖基(pyridopyrimidinyl)、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并[1,3]二噁呢、噻吩并呋喃基、苯并哌喃基(chromenyl)、異吡基(isochromanyl)、香豆素基、喹若酮基(quinolonyl)等，但不限定於該等。

【0041】 於本說明書中，「雜芳基烷基」係意指經至少一個雜芳基取代之烷基。「C₅₋₁₀雜芳基 C₁₋₆烷基」係意指經至少一個 C₅₋₁₀雜芳基取代之 C₁₋₆烷基。C₅₋₁₀雜芳基 C₁₋₆烷基的具體例可列舉：吡啖-2-基甲基、吡啖-4-基甲基、2-(喹啉-8-基)乙基、2-(喹啉-5-基)乙基、2-(喹噁啉-5-基)乙基、2-(1H-吡啶-3-基)乙基等，但不限定於該等。

【0042】 於本說明書中，「環烷基」係意指非芳香族的飽和烴環基，亦包含具有一部分交聯結構者、一部分經螺化者、以及具有 1 或 2 個或者多於 2 個的羰基結構者。「C₃₋₂₀環烷基」係意指碳原子數 3 至 20 的單環式或二環式環烷基。「C₃₋₆環烷基」係意指碳原子數 3 至 6 的單環式環烷基。C₃₋₆環烷基的具體例可列舉：環丙基、環丁基、環戊基、環己基，但不限定於該等。

【0043】 作為取代基或其一部分之環烷基亦可與芳基及/或雜芳基環縮合。例如，環己基可與苯環縮合而形成 1,2,3,4-四氫萘基，此時，環己烷環上之可存在的碳原子之任一者係與母骨架或靠近母骨架的基或其原子鍵結。環烷基係包含：1,2,3,4-四氫萘-1-基、1,2,3,4-四氫萘-2-基、茛烷-1-基、茛烷-2-基、5,6,7,8-四氫喹啉-5-基、5,6,7,8-四氫喹啉-6-基。

【0044】 於本說明書中，「環烷基烷基」係意指經至少一個環烷基取代之烷基。「C₃₋₆環烷基 C₁₋₆烷基」係意指至少一個 C₃₋₆環烷基取代之 C₁₋₆烷基。C₃₋₆環烷基 C₁₋₆烷基的具體例可列舉：環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環

己基甲基、2-環丙基乙基、2-環丁基乙基、2-環戊基乙基、2-環己基乙基、3-環丙基丙基、3-環丁基丙基、3-環戊基丙基、3-環己基丙基等，但不限定於該等。

【0045】 於本說明書中，「雜環烷基」係意指由 3 個以上的原子所構成之非芳香族的飽和或一部分不飽和雜環，該非芳香族的飽和或一部分不飽和雜環係含有選自由氧原子、氮原子以及硫原子所組成的群組中之相同或相異之 1 個或 2 個或者多於 2 個的雜原子，且包含一部分經交聯的結構者以及一部經螺化者。「雜環烷基」包含「非芳基雜環」。雜環烷基可具有使非芳香族複雜環與芳基環及/或雜芳基環縮合而成的結構。

【0046】 於本說明書中，「非芳基雜環」係意指由 3 個以上的原子所構成之單環式或二環式的非芳香族的雜環，該單環式或二環式的非芳香族的雜環係含有選自由氧原子、氮原子以及硫原子所組成的群組中之相同或相異的 1 個或 2 個或者多於 2 個的雜原子，且包含飽和的非芳基雜環、一部分具有不飽和鍵者、具有一部分經交聯的結構者以及一部經螺化者。非芳基雜環可與芳基或雜芳基形成縮合環。例如，雜環中亦包含與 C_{6-10} 芳基或 C_{5-10} 雜芳基縮合之情形。又，構成該非芳基雜環時，可含有 1 個或 2 個或者多於 2 個的羰基、硫羰基、亞磺醯基或磺醯基，例如該非芳基雜環中亦包含內醯胺、硫內醯胺、內脂、硫內脂、環狀的醯亞胺、環狀的胺甲酸酯、環狀的硫代胺甲酸酯等環狀基。在此，羰基、亞磺醯基以及磺醯基的氧原子以及硫羰基的硫原子不包含在環員的數量(環的大小)以及構成環之雜原子的數量內。

【0047】 於本說明書中，「 C_{4-10} 非芳基雜環」係意指上述「非芳基雜環」中「 C_{4-10} 非芳基雜環」成為一價基之取代基。

【0048】 本說明書中，「非芳基雜環氧基」的非芳基雜環部分係與上述「非芳基雜環」為同義。例如可列舉「C₄₋₁₀非芳基雜環氧基」，「C₄₋₁₀非芳基雜環氧基」較佳為「C₄₋₆非芳基雜環氧基」。「C₄₋₁₀非芳基雜環氧基」的具體例可列舉：四氫呋喃基氧基、四氫吡喃基氧基、氮雜啉基氧基(azetidinyloxy)、吡咯啉基氧基、吡啶基氧基等，但不限定於該等。

【0049】 本說明書中，「非芳基雜環硫基」的非芳基雜環部分係與上述「非芳基雜環」為同義。例如可列舉「C₄₋₁₀非芳基雜環硫基」，「C₄₋₁₀非芳基雜環硫基」較佳為「C₄₋₆非芳基雜環硫基」。「C₄₋₁₀非芳基雜環硫基」的具體例可列舉：四氫吡喃基硫基、吡啶基硫基等，但不限定於該等。

【0050】 於本說明書中，「非芳基雜環羰基」係意指經上述「非芳基雜環」取代之羰基。例如可列舉「C₄₋₁₀非芳基雜環羰基」，「C₄₋₁₀非芳基雜環羰基」較佳為「C₄₋₆非芳基雜環羰基」。「C₄₋₁₀非芳基雜環羰基」的具體例可列舉：氮雜啉基羰基、吡咯啉基羰基、吡啶基羰基、嗎啉基羰基等，但不限定於該等。

【0051】 於本說明書中，「非芳基雜環磺醯基」係意指經上述「非芳基雜環」取代之磺醯基。例如可列舉「C₄₋₁₀非芳基雜環磺醯基」，「C₄₋₁₀非芳基雜環磺醯基」較佳為「C₄₋₆非芳基雜環磺醯基」。「C₄₋₁₀非芳基雜環磺醯基」的具體例可列舉：氮雜啉基磺醯基、吡咯啉基磺醯基、吡啶基磺醯基、嗎啉基磺醯基等，但不限定於該等。

【0052】 於本說明書中，「C₅₋₁₀雜環烷基」係意指由 5 至 10 個環原子所構成之雜環烷基，該雜環烷基係含有選自由氧原子、氮原子以及硫原子所組成的群組之相同或相異的 1 個或 2 個或者多於 2 個的雜原子。

【0053】 於本說明書中，「雜環烷基烷基」係意指經至少一個雜環烷基取代之烷基。

【0054】 於本說明書中，「烷基羰基」為-C(=O)-烷基的一價基。烷基羰基的較佳例可列舉 C₁₋₆ 烷基羰基。C₁₋₆ 烷基羰基的具體例可列舉：乙醯基(CH₃C(=O)-)、正丙醯基(CH₃CH₂C(=O)-)、正丁醯基(CH₃CH₂CH₂C(=O)-)、正戊醯基(CH₃(CH₂)₃C(=O)-)、正己醯基(CH₃(CH₂)₄C(=O)-)、正庚醯基(CH₃(CH₂)₅C(=O)-)等，但不限定於該等。

【0055】 於本說明書中，「烷氧基」為-O-烷基的一價基。烷氧基的較佳例可列舉 C₁₋₆ 烷氧基(亦即，C₁₋₆ 烷基-O-)、C₁₋₄ 烷氧基(亦即，C₁₋₄ 烷基-O-)等。C₁₋₄ 烷氧基的具體例可列舉：甲氧基(CH₃O-)、乙氧基(CH₃CH₂O-)、正丙氧基(CH₃(CH₂)₂O-)、異丙氧基((CH₃)₂CHO-)、正丁氧基(CH₃(CH₂)₃O-)、異丁氧基((CH₃)₂CHCH₂O-)、第三丁氧基((CH₃)₃CO-)、第二丁氧基(CH₃CH₂CH(CH₃)O-)等。C₁₋₆ 烷氧基的具體例可列舉：C₁₋₄ 烷氧基、正戊基氧基(CH₃(CH₂)₄O-)、異戊基氧基((CH₃)₂CHCH₂CH₂O-)、新戊基氧基((CH₃)₃CCH₂O-)、第三戊基氧基(CH₃CH₂C(CH₃)₂O-)、1,2-二甲基丙氧基(CH₃CH(CH₃)CH(CH₃)O-)等，但不限定於該等。

【0056】 於本說明書中，「烷氧基羰基」為-C(=O)-O-烷基的一價基。烷氧基羰基的例子可列舉 C₁₋₆ 烷氧基羰基，較佳為 C₁₋₄ 烷氧基羰基，但不限定於該等。C₁₋₄ 烷氧基羰基的具體例可列舉：甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、異丙氧基羰基、正丁氧基羰基、第二丁氧基羰基、第三丁氧基羰基、異丁氧基羰基等。C₁₋₆ 烷氧基羰基的具體例可列舉：C₁₋₄ 烷氧基羰基、正戊基氧基羰基、異

戊基氧基羰基、新戊基氧基羰基、第三戊基氧基羰基、1,2-二甲基丙基氧基羰基、正己基氧基羰基等，但不限定於該等。

【0057】 於本說明書中，「烷氧基羰基氧基」為-O-C(=O)-O-烷基的一價基。烷氧基羰基氧基的例子可列舉 C₁₋₆ 烷氧基羰基氧基，較佳為 C₁₋₄ 烷氧基羰基氧基，但不限定於該等。C₁₋₄ 烷氧基羰基氧基的具體例可列舉：甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、正丙氧基羰基氧基、異丙氧基羰基氧基、正丁氧基羰基氧基、第二丁氧基羰基氧基、第三丁氧基羰基氧基、異丁氧基羰基氧基等。C₁₋₆ 烷氧基羰基氧基的具體例可列舉：C₁₋₄ 烷氧基羰基氧基、正戊氧基羰基氧基、異戊氧基羰基氧基、新戊氧基羰基氧基、第三戊氧基羰基氧基、1,2-二甲基丙氧基羰基氧基、正己氧基羰基氧基等，但不限定於該等。

【0058】 於本說明書中，「烷氧基羰基胺基」為-NH-C(=O)-O-烷基的一價基。烷氧基羰基胺基的例子可列舉 C₁₋₆ 烷氧基羰基胺基，較佳為 C₁₋₄ 烷氧基羰基胺基，但不限定於該等。C₁₋₄ 烷氧基羰基胺基的具體例可列舉：甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、正丙氧基羰基胺基、異丙氧基羰基胺基、正丁氧基羰基胺基、第二丁氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基、異丁氧基羰基胺基等。C₁₋₆ 烷氧基羰基胺基的具體例可列舉：C₁₋₄ 烷氧基羰基胺基、正戊氧基羰基胺基、異戊氧基羰基胺基、新戊氧基羰基胺基、第三戊氧基羰基胺基、1,2-二甲基丙氧基羰基胺基、正己氧基羰基胺基等，但不限定於該等。

【0059】 於本說明書中，「鹵烷基」為鹵化烷基的一價基，且烷基上的 1 個或複數個氫經鹵取代。又，用語「全鹵烷基」係意指烷基上的所有氫經鹵取代之鹵烷基。例如，全氟乙基為-CF₂CF₃，全氯正丙基為-CCl₂CCl₂CCl₃。鹵烷基的例子可列舉：C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₃ 鹵烷基等。C₁₋₃ 鹵烷基的具體例可列

舉：氟甲基、氯甲基、溴甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、氟氯甲基、二氟氯甲基、氟二氯甲基、氟乙基、氯乙基、溴乙基、三氟乙基、三氯乙基、三溴乙基、全氟乙基、全氯乙基、全溴乙基、全氟丙基、全氯丙基、全溴丙基、全氟異丙基、全氯異丙基、全溴異丙基等，但不限定於該等。 C_{1-4} 鹵烷基的具體例可列舉： C_{1-3} 鹵烷基、全氟丁基、全氯丁基、全溴丁基、全氟異丁基、全氟-第二丁基等，但不限定於該等。 C_{1-6} 鹵烷基的具體例可列舉： C_{1-4} 鹵烷基、全氟正戊基、全氟異戊基、全氟新戊基、全氟第三戊基、全氟-1,2-二甲基丙基等，但不限定於該等。

【0060】 於本說明書中，「鹵烷氧基」以及「鹵烷基氧基」為烷基上的 1 個或複數個氫經鹵取代之-O-鹵烷基的一價基。又，用語「全鹵烷氧基」係意指烷基上的所有氫經鹵取代之鹵烷氧基。例如，全氟乙氧基為-OCF₂CF₃，全氯正丙氧基為-OCCl₂CCl₂CCl₃。鹵烷氧基的較佳例可列舉： C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{1-3} 鹵烷氧基等。 C_{1-3} 鹵烷氧基的具體例可列舉：氟甲氧基、氯甲氧基、溴甲氧基、二氟甲氧基、二氯甲氧基、二溴甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、三溴甲氧基、氟氯甲氧基、二氟氯甲氧基、氟二氯甲氧基、氟乙氧基、氯乙氧基、溴乙氧基、三氟乙氧基、三氯乙氧基、三溴乙氧基、全氟乙氧基、全氯乙氧基、全溴乙氧基、全氟丙氧基、全氯丙氧基、全溴丙氧基、全氟異丙氧基、全氯異丙氧基、全溴異丙氧基等，但不限定於該等。 C_{1-4} 鹵烷氧基的具體例可列舉： C_{1-3} 鹵烷氧基、全氟丁氧基、全氯丁氧基、全溴丁氧基、全氟異丁氧基、全氟-第三丁氧基等，但不限定於該等。 C_{1-6} 鹵烷氧基的具體例可列舉： C_{1-4} 鹵烷氧基、全氟正戊基氧基、全氟異戊基氧基、全氟新戊基氧基、全氟第三戊基氧基、全氟-1,2-二甲基丙氧基等，但不限定於該等。

【0061】 於本說明書中，「烷基磺醯基」係意指經上述「烷基」取代之磺醯基。「C₁₋₆烷基磺醯基」較佳為「C₁₋₄烷基磺醯基」。「C₁₋₆烷基磺醯基」的具體例可列舉：甲基磺醯基、丙基磺醯基、丁基磺醯基等，但不限定於該等。

【0062】 於本說明書中，「烷基硫基」的烷基部分係與上述烷基為同義。「C₁₋₆烷基硫基」的例子可列舉「C₁₋₄烷基硫基」，較佳為「C₁₋₃烷基硫基」。「C₁₋₆烷基硫基」的具體例可列舉：甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、丁基硫基、異丙基硫基、異丁基硫基、第三丁基硫基、第二丁基硫基、異戊基硫基、新戊基硫基、第三戊基硫基、1,2-二甲基丙基硫基等，但不限定於該等。

【0063】 於本說明書中，「芳基羰基」為-C(=O)-芳基的一價基。芳基羰基的較佳例可列舉 C₆₋₁₀ 芳基羰基。C₆₋₁₀ 芳基羰基的具體例可列舉：苄醯基(亦即，苯基-C(=O)-)、1-萘基羰基、2-萘基羰基等，但不限定於該等。

【0064】 於本說明書中，「芳基氧基」的芳基部分係與上述芳基為同義。「C₆₋₁₀ 芳基氧基」較佳可列舉「C₆或 C₁₀的芳基氧基」。「C₆₋₁₀ 芳基氧基」的具體例可列舉：苯氧基、1-萘基氧基、2-萘基氧基等，但不限定於該等。

【0065】 於本說明書中，「雜芳基羰基」為-C(=O)-雜芳基的一價基。

【0066】 於本說明書中，「雜芳基羰基」係意指經上述「雜芳基」取代之羰基。「C₅₋₁₀ 雜芳基羰基」的具體例可列舉：吡唑基羰基、三唑甲醯基羰基(triazoyl carbonyl)、噻唑基羰基(thiazolyl carbonyl)、噻二唑基羰基(thiadiazolyl carbonyl)、吡啶基羰基、嗒吡基羰基(pyridazinyl carbonyl)等，但不限定於該等。

【0067】 於本說明書中，「雜芳基氧基」的雜芳基部分係與上述「雜芳基」為同義。「C₅₋₁₀ 雜芳基氧基」的具體例可列舉：吡唑基氧基、三唑甲醯基氧基、噻唑基氧基、噻二唑氧基、吡啶基氧基、嗒吡基氧基等，但不限定於該等。

【0068】 於本說明書中，「雜芳硫基」的雜芳基部分係與上述「雜芳基」為同義。「C₅₋₁₀雜芳硫基」的具體例可列舉吡啶基硫基、三唑甲醯基硫基、噻唑基硫基、噻二唑硫基、吡啶基硫基、嗒咭基硫基等，但不限定於該等。

【0069】 於本說明書中，「視需要經取代之羰基」係意指-C(=O)-(氫或選自本說明書中所記載之取代基群之任意的基)的一價基。「視需要經取代之羰基」的例子可列舉：甲醯基、視需要經取代之胺甲醯基、烷基羰基、烷氧基羰基、烯基羰基、烯基氧基羰基、炔基羰基、炔基氧基羰基、芳基羰基、芳基氧基羰基、環烷基羰基、環烷基氧基羰基、雜芳基羰基、雜芳基氧基羰基、雜環烷基羰基、雜環烷基氧基羰基等，但不限定於該等。經氫取代之羰基為甲醯基。經胺基取代之羰基為胺甲醯基。

【0070】 於本說明書中，「視需要經取代之氧基」係意指-O-(氫或選自本說明書中所記載之取代基群之任意的基)的一價基。「視需要經取代之氧基」的例子可列舉：羥基、視需要經取代之烷基氧基、烯基氧基、炔基氧基、芳基氧基、雜芳基氧基、雜環烷基氧基、烷基羰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、芳基羰基氧基、雜芳基羰基氧基、雜環烷基羰基氧基等，但不限定於該等。經氫取代之氧基為羥基。

【0071】 於本說明書中，「胺甲醯基」為-C(=O)-NH₂的一價基。

【0072】 於本說明書中，「脒基胺基」為-NH-C(=NH)-NH₂的一價基。

【0073】 於本說明書中，「經某個取代基取代之基」的記載係意指該基經至少一個取代基取代。例如，「經羥基取代之 C₁₋₆烷基」係意指 C₁₋₆烷基經至少一個羥基取代。

【0074】 於本說明書中，「胺甲醯基 C_{1-6} 烷基」為經至少一個 $-C(=O)-NH_2$ 基取代之 C_{1-6} 烷基。「胺甲醯基 C_{1-4} 烷基」的具體例可列舉：2-胺基-2-側氧基乙基(亦即， $H_2NC(=O)-CH_2-$ 、或胺甲醯基甲基)、3-胺基-3-側氧基丙基(亦即， $H_2NC(=O)-CH_2CH_2-$ 、或胺甲醯基乙基)、4-胺基-4-側氧基丁基(亦即， $H_2NC(=O)-(CH_2)_3-$ 、或胺甲醯基丙基)、5-胺基-5-側氧基戊基(亦即， $H_2NC(=O)-(CH_2)_4-$ 、或胺甲醯基丁基)等，但不限定於該等。「胺甲醯基 C_{1-6} 烷基」的具體例可列舉：經胺甲醯基取代之 C_{1-4} 烷基、6-胺基-6-側氧基己基(亦即， $H_2NC(=O)-(CH_2)_5-$ 、或胺甲醯基戊基)、7-胺基-7-側氧基庚基(亦即， $H_2NC(=O)-(CH_2)_6-$ 、或胺甲醯基己基)等，但不限定於該等。

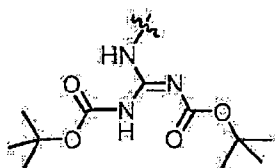
【0075】 於本說明書中，「硫基烷基」為經至少一個硫基取代之烷基。「硫基 C_{1-6} 烷基」的具體例可列舉：硫基甲基、2-硫基乙基、3-硫基丙基、4-硫基丁基等，但不限定於該等。

【0076】 於本說明書中，「烷基硫基烷基」係意指經至少一個烷基硫基取代之烷基。「 C_{1-6} 烷基硫基 C_{1-6} 烷基」係意指經至少一個 C_{1-6} 烷基硫基取代之 C_{1-6} 烷基。 C_{1-6} 烷基硫基 C_{1-6} 烷基的具體例可列舉：甲基硫基甲基、甲基硫基乙基、乙基硫基甲基等，但不限定於該等。

【0077】 於本說明書中，「胺基烷基」為經至少一個胺基取代之烷基。「胺基 C_{1-6} 烷基」的具體例可列舉：胺基甲基、2-胺基乙基、3-胺基丙基、4-胺基丁基等，但不限定於該等。

【0078】 於本說明書中，「脒基胺基烷基」或「胍基烷基」為經至少一個 $-NH-C(=NH)-NH_2$ 基取代之烷基，在此，脒基胺基的氮原子亦可經氮保護基(例如第三丁氧基羰基)保護。「脒基胺基 C_{1-6} 烷基」的例子可列舉「脒基胺基 C_{1-4} 烷

基」等，但不限定於該等。「脒基胺基 C₁₋₄ 烷基」的具體例可列舉：(脒基胺基) 甲基、2-(脒基胺基) 乙基、3-(脒基胺基) 丙基、4-(脒基胺基) 丁基等，但不限定於該等。「脒基胺基 C₁₋₆ 烷基」的具體例可列舉：經脒基胺基取代之 C₁₋₄ 烷基、5-(脒基胺基) 戊基、6-(脒基胺基) 己基等，但不限定於該等。經氮保護基保護之脒基胺基的例子可列舉如下：



於本說明書中，「脒基胺基」與「胍基」為同義。

【0079】 於本說明書中，「羧基烷基」為經至少一個-COOH 基取代之烷基。「羧基 C₁₋₄ 烷基」的具體例可列舉：羧甲基、2-羧乙基、3-羧丙基、4-羧丁基等，但不限定於該等。「羧基 C₁₋₆ 烷基」的具體例可列舉：經羧基取代之 C₁₋₄ 烷基、5-羧戊基、6-羧己基等，但不限定於該等。

【0080】 於本說明書中，「保護基」係指在與分子內的反應性官能基鍵結時，阻擋、減少或防止官能基的反應性之原子群。本揭示之化合物在任意的 R₁ 至 R₄、或該等取代基或者是該等以外的取代基等任意的位點中於適當或必要時可經保護基取代，而含有該等保護基的化合物亦在本揭示之範圍內。典型上，保護基在期望時可於合成過程中選擇性地去除。保護基的例子可發現於 Greene 以及 Wuts 著之有機化學中的保護基(Protective Groups in Organic Chemistry)，第 5 版，2014 年；John Wiley&Sons、NY 以及 Harrison 等著之有機合成方法綱要(Compendium of Synthetic Organic Methods)，1 至 8 卷；John Wiley&Sons、NY 等。代表性的氮保護基可列舉：甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、苄基、苄基氧基

羰基(「CBZ」)、第三丁氧基羰基(「Boc」)、三甲基矽基(「TMS」)、2-三甲基矽基乙烷磺醯基(「TES」)、三苯甲基以及取代三苯甲基、烯丙基氧基羰基、9-芴基甲基氧基羰基(「Fmoc」)、以及硝基-藜蘆基氧基羰基(「NVOC」)等，但不限定於該等。代表性的羥基保護基可舉出羥基經醯基化(酯化)或烷基化者，例如苄基及三苯甲醚等、以及烷基醚、四氫吡喃醚、三烷基矽醚(例如 TMS、三乙基矽基、第三丁基二甲基矽基(TBDMS)、三異丙基矽基(TIPS))、烷基二芳基矽醚(例如第三丁基二苯基矽基(TBDPS))、三芳基矽醚(例如三苯基矽基)、二醇醚(例如乙二醇醚、丙二醇醚等)、及烯丙醚，但不限定於該等。

【0081】 本揭示之化合物所具有的胺基(例如，母骨架所具有的胺基、作為取代基的胺基、該化合物所具有的取代基中之胺基等)可經氮保護基或以「保護(Protect)」所示之基保護。取代基群中列舉的取代基中之胺基可進一步經氮保護基或以「保護(Protect)」所示之基保護，經保護的取代基可利用為取代基。

【0082】 本揭示之化合物所具有的羥基(例如，作為取代基的羥基、該化合物所具有的取代基中之羥基、上述取代基群中之羥基等)亦可經羥基的保護基保護。取代基群中列舉的取代基中之羥基亦可進一步經本說明書中所記載之羥基保護基保護，經保護的取代基可利用為取代基。

【0083】 於本說明書中，「神經系統」係指由神經組織所構成的器官系統。又，於本說明書中使用時，「神經系統細胞」係至少包含腦、脊髓等中樞神經系統所包含的神經細胞以及神經膠細胞(glia cell)，可更包含微膠細胞、星狀膠細胞、寡突膠細胞、腦室室管膜細胞、腦血管內皮細胞等。

【0084】 於本說明書中，「活性調節」係意指抑制或促進活性，如「活性調節劑」之用語係意指活性的抑制劑(阻礙劑)或促進劑。「促進活性」係意指與

不使用活性調節劑的情況相比，其活性(例如促進細胞分裂)增加 1%以上，較佳為 5%以上，更佳為 10%以上，又更佳為 20%以上，進一步更佳為 30%以上之情形。「抑制活性」係意指與不使用活性調節劑的情況相比，其活性(例如促進細胞分裂)減低 1%以上，較佳為 5%以上，更佳為 10%以上，又更佳為 20%以上，進一步更佳為 30%以上之情形。

【0085】 於本說明書中，「藥學上容許之鹽」係意指容許於藥學上使用之酸加成鹽以及鹼加成鹽。「藥學上容許之鹽」的具體例可列舉：乙酸鹽、丙酸鹽、丁酸鹽、甲酸鹽、三氟乙酸鹽、馬來酸鹽、延胡索酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、乙基琥珀酸鹽、丙二酸鹽、乳糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡庚糖酸鹽(Glucoheptonate)、苯甲酸鹽、甲烷磺酸鹽、苯磺酸、對甲苯磺酸鹽(tosicacid)、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、抗壞血酸鹽、苦杏仁酸鹽、糖二酸鹽(Glucarate)、昔萘酸鹽(Xinafoate)、帕莫酸鹽(Pamoate)、肉桂酸鹽、己二酸鹽、半胱胺酸鹽、正乙醯基半胱胺酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、氫碘酸鹽、菸鹼酸鹽、草酸鹽、苦味酸鹽、硫氰酸鹽、十一烷酸鹽、丙烯酸聚合物鹽、羧基乙烯基聚合物等酸加成鹽；鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽等無機鹼加成鹽；嗎啉、哌啶等有機鹼加成鹽；天門冬胺酸、麩胺酸(Glutamic acid)等與胺基酸的加成鹽等，但不限定於該等。

【0086】 起始化合物以及目標化合物之合適的鹽以及藥學上容許之鹽為慣用的無毒性鹽，該等除了有機酸鹽(例如，乙酸鹽、三氟乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、甲烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲酸鹽或對甲苯磺酸鹽等)以及無機酸鹽(例如，鹽酸鹽、氫碘酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽或磷酸鹽等)之酸加成鹽、與胺基酸(例如，精胺酸、天門冬胺酸或麩胺酸等)

的鹽、鹼金屬鹽(例如，鈉鹽或鉀鹽等)以及鹼土金屬鹽(例如鈣，鹽或鎂鹽等)等金屬鹽、銨鹽、或有機鹼鹽(例如，三甲基胺鹽、三乙基胺鹽、吡啶鹽、砒啶甲酸鹽、二環己基胺鹽或 N,N'-二苳基乙二胺鹽等)等以外，亦可由所屬技術領域具有通常知識者適當地選擇。

【0087】 欲取得本揭示之化合物的鹽時，在本揭示之化合物以鹽的形式獲得的情形中，可直接進行精製，以游離的形式獲得的情形中，可使其溶解或懸浮於適當的有機溶劑中，並添加酸或鹼藉由通常的方法而形成鹽即可。

【0088】 又，本揭示之化合物以及其藥學上容許之鹽有時亦會以與水或各種溶劑的加成物的形式存在，但該等加成物亦包含在本揭示內。

【0089】 又，本揭示中包含式(1)所示之化合物、或其製藥學上容許之鹽。又，亦包含該等水合物或乙醇溶劑合物等溶劑合物。此外，本揭示中亦包含式(1)所示之本揭示之化合物的所有互變異構物、存在的所有立體異構物、以及所有態樣的結晶型者。

【0090】 語句「化合物或其鏡像異構物或該等之鹽或該等之溶劑合物」係意指某種化合物、前述化合物的鏡像異構物、前述化合物的鹽、前述鏡像異構物的鹽、前述化合物的溶劑合物、前述鏡像異構物的溶劑合物、前述化合物的鹽的溶劑合物、或前述鏡像異構物的鹽的溶劑和物。

【0091】 本說明書所記載之化合物可含有 1 個或 2 個以上的不對稱中心，因此可存在各種異構物形態，例如鏡像異構物及/或非鏡像異構物的形態。例如，本說明書所記載之化合物可為各個鏡像異構物、非鏡像異構物、或幾何異構物的形態，或者為立體異構物的混合物的形態(外消旋混合物以及由 1 個或 2 個以上的立體異構物濃縮而成之混合物)。異構物係所屬技術領域具有通常知識者藉由

公知的方法(包含掌性分離高壓液相層析(HPLC)以及掌性分離鹽的形成以及結晶化)而由混合物單離。或是，較佳的異構物可藉由不對稱合成而調製。例如參照 Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)、Wilens et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)、以及 Wilens, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p.268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN1972)。本揭示更包含了實質上不含有其他異構物之各個異構物以及作為其替代的各種異構物的混合物之本說明書所記載之化合物。

【0092】 式(1)所示之本揭示之化合物中雖然可存在基於光學活性中心的光學異構物、因分子內旋轉的束縛產生之基於軸或平面掌性的構型異構物、其他立體異構物、互變異構物、以及幾何異構物等，但包含該等在內，所有可能的異構物以及該等混合物亦包含在本揭示之範圍內。

【0093】 尤其是，光學異構物或構型異構物可作為消旋體獲得，或是在使用光學活性的起始原料或中間物時則可作為光學活性體獲得。因應所需，可在下述製造方法之適當的階段中，將對應的原料、中間物或最終製品的消旋體藉由使用光學活性管柱的方法、分別結晶化法等公知的分離方法來物理性或化學性地分割成該等的光學對掌體。具體而言，例如使用非鏡像異構物法時，藉由使用光學分割劑的反應從消旋體形成 2 種非鏡像異構物。該相異的非鏡像異構物由於一般物理性質相異，故可藉由分別結晶化等公知的方法進行分割。

【0094】 「藥學上容許」之語句係根據本說明書中採用之情形，意指在健全的醫學判斷範圍內，在無過量的毒性、刺激、過敏反應、其他問題、併發症的

情況下符合妥當的損益比，適合與人類以及動物的組織接觸使用之化合物、材料、組成物、及/或劑型。

【0095】 「藥學上容許之載體」之語句在本說明書中使用時，係意指藥學上容許之材料、組成物或載具(Vehicle)，例如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或膠囊化材料等。各載體係與製劑的其他成分具有相容性，且對於患者非有害的意義上必須為「可容許」者。可作為藥學上容許之載體發揮功能之材料的部分例子可列舉如下：(1)糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖等；(2)澱粉，例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉等；(3)纖維素、及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素等；(4)粉末狀黃耆；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石；(8)賦形劑，例如可可脂及栓劑蠟等；(9)油，例如花生油、綿實油、紅花油、芝麻油、橄欖油、粟米油及大豆油等；(10)二醇，例如丙二醇等；(11)多元醇，例如甘油、山梨糖醇、甘露醇及聚乙二醇等；(12)酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯等；(13)寒天；(14)緩衝劑，例如氫氧化鎂及氫氧化鋁等；(15)海藻酸；(16)不含熱原(Pyrogens)的水；(17)等張生理食鹽水；(18)林格氏液液(Ringer solution)；(19)乙基醇；(20)磷酸緩衝液；以及(21)藥學上的製劑採用之其他無毒性的相容性物質。

【0096】 再者，本揭示之範圍內亦包含本揭示化合物的前藥。本揭示中，前藥係指在生體內因酸水解或受到酵素性分解而提供前述式(1)的化合物之衍生物。例如，前述式(1)的化合物具有羥基、胺基或羧基時，可依照通常方法來修飾該等基而製造前藥。

【0097】 例如，具有羧基的化合物時，可列舉其羧基為烷氧基羰基的化合物、成為烷基硫基羰基的化合物、或成為烷基胺基羰基的化合物。

【0098】 又，例如具有胺基的化合物時，可列舉其胺基經烷醯基取代而成為烷醯基胺基的化合物、經烷氧基羰基取代而成為烷氧基羰基胺基的化合物、成為烷醯基氧基甲基胺基的化合物、或成為羥基胺的化合物。

【0099】 又，例如具有羥基的化合物時，可列舉其羥基經前述烷醯基取代而成為烷醯基氧基的化合物、成為磷酸酯的化合物、或成為烷醯基氧基甲基氧基的化合物。

【0100】 該等使用於前藥化的基之烷基部分可列舉前述烷基，該烷基可經例如烷氧基等取代。較佳例可列舉下述者。

【0101】 例如，有關羧基成為烷氧基羰基的化合物的例子可列舉： C_{1-12} 烷氧基羰基、 C_4 烷氧基羰基、 C_6 烷氧基羰基、 C_8 烷氧基羰基、 C_{10} 烷氧基羰基、 C_{12} 烷氧基羰基，具體而言為甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、正丁氧基羰基、異丁氧基羰基、第三丁氧基羰基、第二丁氧基羰基、正戊氧基羰基、異戊氧基羰基、新戊氧基羰基、第三戊氧基羰基、1,2-二甲基丙氧基羰基、正己氧基羰基、庚氧基羰基、異庚氧基羰基、辛氧基羰基、異辛氧基羰基、壬氧基羰基、異壬氧基羰基、癸氧基羰基、異癸氧基羰基、十一烷氧基羰基、異十一烷氧基羰基、十二烷氧基羰基或異十二烷氧基羰基等烷氧基羰基；或 C_{1-12} 烷氧基 C_{1-12} 烷氧基羰基、 C_{1-12} 烷氧基乙氧基羰基，具體而言為甲氧基甲氧基羰基、乙氧基甲氧基羰基、2-甲氧基乙氧基羰基、2-甲氧基乙氧基甲氧基羰基或三甲基乙醯基氧基甲氧基羰基等烷氧基；或者經 C_{1-12} 烷基 PEG、 C_4 烷基 PEG、 C_6 烷基 PEG、 C_8 烷基 PEG、 C_{10} 烷基 PEG、 C_{12} 烷基 PEG 取代之烷氧基羰基。在此，PEG 係指聚乙二醇，烷基可為直鏈亦可為分支。

【0102】 於本說明書中，「或」係使用在可採用文章中列舉的事項之「至少 1 個以上」的情況。「或是(或者是)」亦相同。於本說明書中，記載為「2 個值的範圍內」時，其範圍內亦包含 2 個值本身。

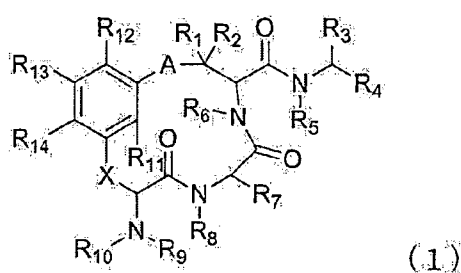
【0103】 於本說明書中，所引用的科學文獻、專利、專利申請等的參考文獻的整體係與各個具體的記載相同程度以參考的形式引用至本說明書中。

【0104】 (較佳的實施形態)

以下說明本揭示之較佳的實施形態。以下提供的實施形態僅為了更容易理解本揭示而提供，應理解本揭示之範圍並不限定於下述記載。因此，所屬技術領域中具有通常知識者在參酌本說明書中之記載後，明確瞭解能夠在本揭示之範圍內進行適當變更。又，應理解本揭示之以下的實施形態可單獨使用或將該等組合使用。

【0105】 (本揭示之化合物以及組成物)

於一個面向中，本揭示之化合物可例示下述式所示之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，



式中， R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 以及 R_{10} 係各自獨立地為氫原子、或視需要經取代之烴基，或者，

R_7 以及 R_8 係與 R_7 以及 R_8 所鍵結之碳原子以及氮原子一起形成視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之環烷基或視需要經取代之雜環烷基，

R_3 以及 R_4 係各自獨立地為氫原子、視需要經取代之烴基、羧基、視需要經取代之烷氧基羰基、或視需要經取代之烷氧基羰基氧基，

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 係各自獨立地為氫原子、視需要經取代之烴基、羧基、視需要經取代之烷氧基、或視需要經取代之烷氧基羰基氧基，

X 為 CH_2 或 CO，

A 為 O、NH 或 S，在此，NH 係可視需要經取代。

【0106】 於一實施形態中， R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 以及 R_{10} 係各自獨立地為氫原子、或視需要經取代之烴基，或者，

R_7 以及 R_8 係與 R_7 以及 R_8 所鍵結之碳原子以及氮原子一起形成視需要經取代之雜環烷基，

R_3 以及 R_4 係各自獨立地為氫原子、視需要經取代之烴基、羧基、視需要經取代之烷氧基羰基、或視需要經取代之烷氧基羰基氧基，

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 係各自獨立地為氫原子、羧基、視需要經取代之烷氧基、或視需要經取代之烷氧基羰基氧基，

X 為 CH_2 或 CO，

A 為 O、NH 或 S，在此，NH 係可視需要經取代。

【0107】 於一實施形態中， R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 以及 R_{10} 係各自獨立地為氫原子、或視需要經取代之烷基，或者，

R_7 以及 R_8 係與 R_7 以及 R_8 所鍵結之碳原子以及氮原子一起形成視需要經取代之雜環烷基，

R_3 以及 R_4 係各自獨立地為氫原子、視需要經取代之烷基、羧基、視需要經取代之烷氧基羰基、或視需要經取代之烷氧基羰基氧基，

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 係各自獨立地為氫原子、羥基、視需要經取代之烷氧基、或視需要經取代之烷氧基羰基氧基，

X 為 CH_2 或 CO，

A 為 O、NH 或 S，在此，NH 係可視需要經取代。

【0108】 於一實施形態中， R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 以及 R_{10} 係各自獨立地為氫原子，或經選自由氫、烷基、烷基羰基、芳基烷基羰基、羥基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基胺基、環烷基、羧基、胺基、胍基、經烷氧基羰基取代之胍基、胺甲醯基、以及雜環烷基所組成的群組中之 1 個至最大可取代數以內之相同或相異的取代基取代之烷基，或者，

R_7 以及 R_8 係與 R_7 以及 R_8 所鍵結之碳原子以及氮原子一起形成雜環烷基，

R_3 以及 R_4 係各自獨立地為氫原子、

經選自由氫、烷基、烷基羰基、芳基烷基羰基、羥基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基胺基、環烷基、羧基、胺基、胍基、經烷氧基羰基取代之胍基、胺甲醯基、以及雜環烷基所組成的群組之 1 個至最大可取代數以內之相同或相異的取代基取代之烷基、羧基、或

經選自由烷基、烷基羰基、芳基烷基羰基、羥基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基胺基、環烷基、羧基、胺基、胍基、經烷氧基羰基取代之胍基、胺甲醯

基、以及雜環烷基所組成的群組中之 1 個至最大可取代數以內之相同或相異的取代基取代之烷氧基羰基，

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 係各自獨立地為氫原子、羥基、或

經選自由烷基、烷基羰基、芳基烷基羰基、羥基、烷氧基、以及雜環烷基」所組成的群組中之 1 個至最大可取代數以內之相同或相異的取代基取代之烷氧基；

X 為 CH_2 或 CO，

A 為 O、NH 或 S，在此，NH 係可經選自由烷基、烷基羰基、芳基烷基羰基、羥基、烷氧基、烷氧基羰基、環烷基、羧基以及雜環烷基所組成的群組中之 1 個至最大可取代數以內之相同或相異的取代基取代。

【0109】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 係各自獨立地為氫原子、或 C_{1-6} 烷基， R_3 以及 R_4 係各自獨立地為氫原子、經羧基取代之 C_{1-6} 烷基或羧基， R_5 為氫原子、或 C_{1-6} 烷基， R_6 為氫原子、或 C_{1-6} 烷基， R_7 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、胺甲鹽基 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、 C_{5-10} 雜芳基 C_{1-6} 烷基、羧基 C_{1-6} 烷基、胺基 C_{1-6} 烷基、硫基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基硫基 C_{1-6} 烷基、或脒基胺基 C_{1-6} 烷基， R_8 為氫原子、或 C_{1-6} 烷基，在此， R_7 以及 R_8 係可與 R_7 以及 R_8 所鍵結之碳原子以及氮原子一起形成視需要經取代之雜環烷基， R_9 以及 R_{10} 為氫原子、或 C_{1-6} 烷基， R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 係各自獨立地為氫原子、烷氧基或羥基，X 為 CH_2 或 CO，A 為 O、經 C_{1-6} 烷基取代之 NH、NH 或 S。

【0110】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 係各自獨立地為氫原子、甲基或乙基， R_3 以及 R_4 係各自獨立地為氫原子、羧甲基、羧乙基、羧丙基或羧基， R_5 為

氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為氫原子、甲基、異丙基、異丁基、第二丁基、苄基、
羥基甲基、1-羥基乙基、羧甲基、羧基乙基、4-羥基苄基、4-胺基丁基、胺基乙
基、硫基甲基、2-甲基硫基乙基、胺甲醯基甲基、胺甲醯基乙基、脒基胺基丙基、
吡啶基甲基或 4-咪唑基甲基， R_8 為氫原子，在此， R_7 以及 R_8 係可與 R_7 以及 R_8
所鍵結之碳原子以及氮原子一起形成 C_{5-10} 雜環烷基， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲
基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 係各自獨立地為氫原子， R_{12} 為氫原子、甲氧基或羥基，
 X 為 CH_2 或 CO ， A 為 O 、 NH 或 S 。

【0111】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 係各自獨立地為氫原子、或 C_{1-6} 烷
基。

【0112】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 係各自獨立地為氫原子、甲基或乙
基。

【0113】 於一實施形態中， R_3 以及 R_4 係各自獨立地為氫原子、經羧基取
代之 C_{1-6} 烷基或羧基。

【0114】 於一實施形態中， R_3 以及 R_4 係各自獨立地為氫原子、羧甲基、
羧乙基、羧丙基或羧基。

【0115】 於一實施形態中， R_5 為氫原子、或 C_{1-6} 烷基。

【0116】 於一實施形態中， R_5 為氫原子。

【0117】 於一實施形態中， R_6 為氫原子、或 C_{1-6} 烷基。

【0118】 於一實施形態中， R_6 為氫原子。

【0119】 於一實施形態中， R_7 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、胺甲
醯基 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、 C_{5-10} 雜芳基 C_{1-6} 烷

基、羧基 C₁₋₆ 烷基、胺基 C₁₋₆ 烷基、硫基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基硫基 C₁₋₆ 烷基、或脒基胺基 C₁₋₆ 烷基。

【0120】 於一實施形態中，R₇ 為氫原子、甲基、異丙基、異丁基、第二丁基、苄基、羥基甲基、1-羥基乙基、羧甲基、羧乙基、4-羥基苄基、4-胺基丁基、胺基乙基、硫基甲基、2-甲基硫基乙基、胺甲醯基甲基、胺甲醯基乙基、脒基胺基丙基、吡啶基甲基或 4-咪唑基甲基。

【0121】 於一實施形態中，R₈ 為氫原子、或 C₁₋₆ 烷基。

【0122】 於一實施形態中，R₈ 為氫原子。

【0123】 於一實施形態中，R₇ 以及 R₈ 係與 R₇ 以及 R₈ 所鍵結之碳原子以及氮原子一起形成視需要經取代之雜環烷基。

【0124】 於一實施形態中，R₇ 以及 R₈ 係與 R₇ 以及 R₈ 所鍵結之碳原子以及氮原子一起形成 C₅₋₁₀ 雜環烷基。

【0125】 於一實施形態中，R₉ 以及 R₁₀ 為氫原子、或 C₁₋₆ 烷基。

【0126】 於一實施形態中，R₉ 以及 R₁₀ 係各自獨立地為氫原子或甲基。

【0127】 於一實施形態中，R₁₁、R₁₂、R₁₃、以及 R₁₄ 係各自獨立地為氫原子、烷氧基或羥基。

【0128】 於一實施形態中，R₁₂ 為氫原子、甲氧基或羥基。

【0129】 於一實施形態中，R₁₁、R₁₂、R₁₃、以及 R₁₄ 係各自獨立地為氫原子、甲氧基、或羥基。

【0130】 於一實施形態中，X 為 CH₂ 或 CO。

【0131】 於一實施形態中，A 為 O、經 C₁₋₆ 烷基取代之 NH、NH 或 S。

【0132】 於一實施形態中，A 為 O、NH 或 S。

【0133】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基或乙基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為異丙基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0134】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基或乙基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為氫原子， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0135】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為氫原子， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為氫原子， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0136】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為氫原子或甲基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為氫原子， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0137】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為氫原子， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為異丙基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0138】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基或乙基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為異丙基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0139】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為氫原子， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為氫原子， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0140】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為氫原子， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為異丙基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0141】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基或乙基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧甲基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為異丙基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0142】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基或乙基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧甲基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為氫原子， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0143】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為氫原子， R_3 以及 R_4 為羧基或羧甲基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為氫原子， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0144】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為氫原子或甲基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧甲基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為氫原子， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0145】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基或乙基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為氫原子， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子， R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0146】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基或乙基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為異丙基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0147】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基或乙基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧甲基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為異丙基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0148】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為異丙基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0149】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧甲基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為異丙基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0150】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基或乙基， R_3 以及 R_4 為氫原子或羧丙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為異丙基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0151】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為異丙基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0152】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基或乙基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為異丙基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0153】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基或乙基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為苄基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0154】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基或乙基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為羧乙基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0155】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基或乙基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為羧甲基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0156】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基或乙基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為羥基甲基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0157】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基或乙基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為 1-羥基乙基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0158】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基或乙基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為 4-羥基苄基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0159】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基或乙基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為 4-胺基丁基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0160】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基或乙基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為脒基胺基丙基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0161】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基或乙基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為胺甲鹽基乙基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0162】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基或乙基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為胺甲鹽基甲基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0163】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基或乙基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為 4-咪唑基甲基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0164】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基或乙基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為吡啶基甲基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0165】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基或乙基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 以及 R_8 係與所鍵結之碳原子以及氮原子一起形成吡咯啉環， R_9 以及 R_{10} 為氫原子或甲基， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0166】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為甲基或乙基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為異丙基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為甲氧基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

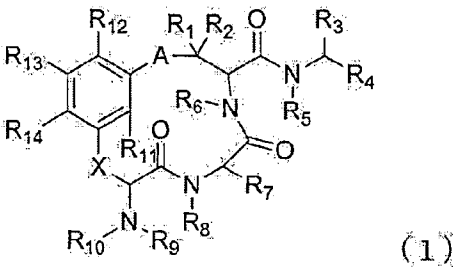
【0167】 於一實施形態中， R_1 以及 R_2 為乙基， R_3 以及 R_4 為羧基或羧乙基， R_5 為氫原子， R_6 為氫原子， R_7 為異丙基， R_8 為氫原子， R_9 以及 R_{10} 為氫原子， R_{11} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 為氫原子， R_{12} 為羥基， X 為 CH_2 ， A 為 O 。

【0168】 於一實施形態中，上述實施形態的 X 為 CO。

【0169】 於一實施形態中，上述實施形態的 A 為 NH。

【0170】 於一實施形態中，上述實施形態的 A 為 S。

【0171】 本揭示亦可為具有下述任一者所示之取代基的化合物。



[表 1-1]

定義表

取代基	X	A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
1	CH ₂	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
2	CO	NH	甲基	甲基	羧甲基	羧甲基			與 R ₈ 一起形成之雜環烷基	與 R ₇ 一起形成之雜環烷基	甲基	甲基		羥基		
3		S	乙基	乙基	羧乙基	羧乙基			甲基					甲氧基		
4					羧丙基	羧丙基			異丙基							
5					羧基	羧基			異丁基							
6									第二丁基							
7									苄基							
8									羥基甲基							
9									1-羥基乙基							
10									羧甲基							
11									羧乙基							

[表 1-2]

12									4-羥基苄基							
13									4-胺基丁基							
14									硫基甲基							
15									2-甲基硫基乙基							
16									胺甲醯基甲基							
17									胺甲醯基乙基							
18									脒基胺基丙基							
19									吡啶基甲基							
20									4-咪唑基甲基							

此外，上述表中 19 的吡啶基甲基於各情形中獨立地表示 2-吡啶基甲基或 3-吡啶基甲基。

[表 1-3]

[illegible]

[表1-4]

[illegible]

[表 1-5]

[illegible]

[illegible]

[表 1-8]

[illegible]

[表 1-9]

[illegible]

[表 1-10]

[illegible]

[illegible]

[表 1-12]

[illegible]

1, 2, 2, 5, 4, 1

[illegible]

[illegible]

[表 1-15]

[illegible]

[表 1-16]

[illegible]

[表 1-19]

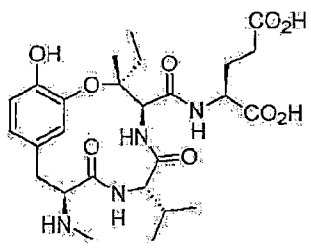
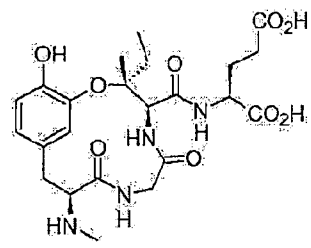
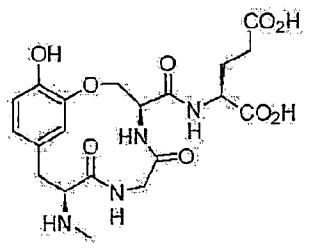
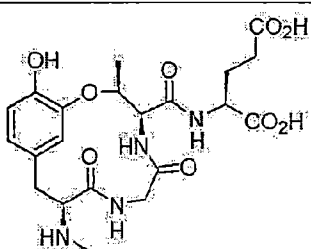
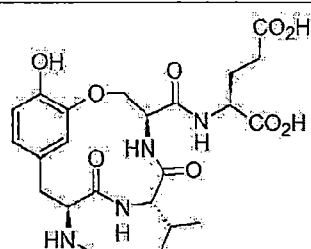
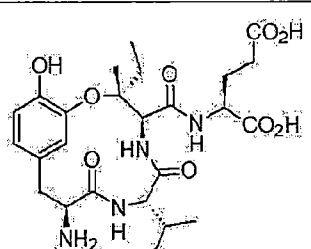
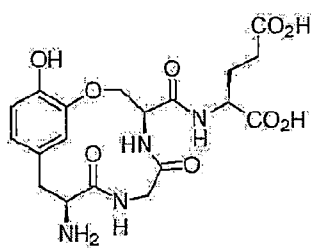
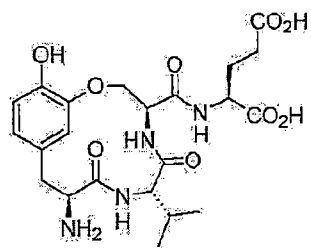
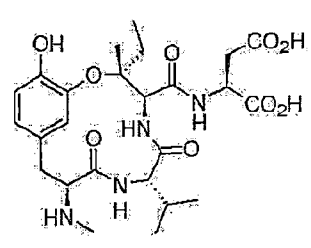
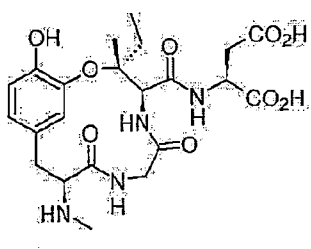
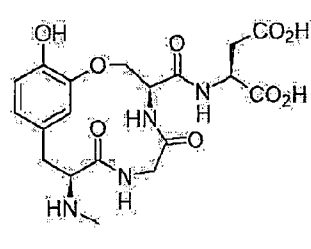
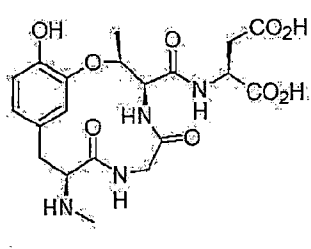
(1, 1, 2, 2, 4, 2, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 3, 2, 4, 2, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 4, 2, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 2, 2, 5, 2, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 2, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 3, 3, 5, 2, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 3, 3, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 3, 2, 3, 3, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 3, 3, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 2, 2, 4, 3, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 3, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 3, 3, 4, 3, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 3, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 3, 2, 5, 3, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 3, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 2, 2, 4, 4, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 4, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 3, 3, 4, 4, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 4, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 3, 2, 5, 4, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 4, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 2, 2, 5, 5, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 5, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 3, 3, 5, 5, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 2, 2, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 3, 2, 2, 2, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 2, 2, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 2, 2, 3, 2, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 3, 2, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 3, 3, 3, 2, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 4, 2, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 3, 2, 4, 2, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 4, 2, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 2, 2, 5, 2, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 2, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 3, 3, 5, 2, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 3, 3, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 3, 2, 3, 3, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 3, 3, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 2, 2, 4, 3, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 3, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 3, 3, 4, 3, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 3, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 3, 2, 5, 3, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 3, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 2, 2, 4, 4, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 4, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 3, 3, 4, 4, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 4, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 3, 2, 5, 4, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 4, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	(1, 1, 2, 2, 5, 5, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 5, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),	または(1, 1, 3, 3, 5, 5, 1, 1, 20, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1)

在此，各 X、A、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄ 的編號為上述定義表所示之對應的取代基。

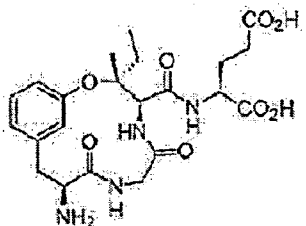
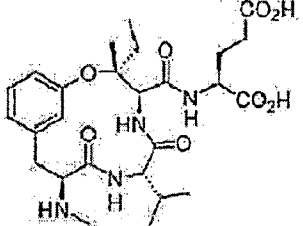
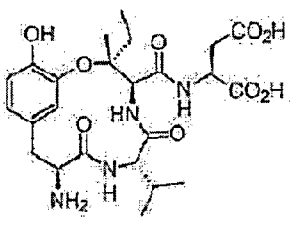
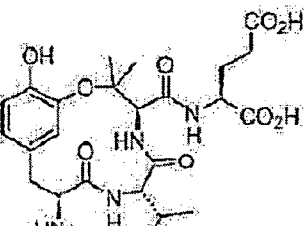
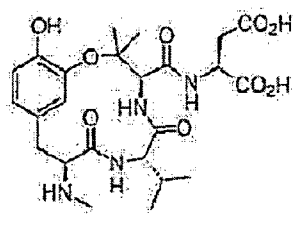
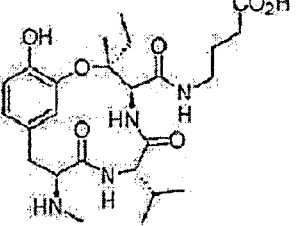
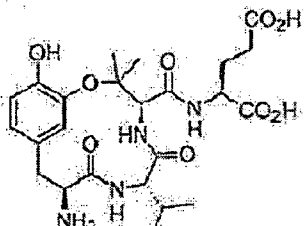
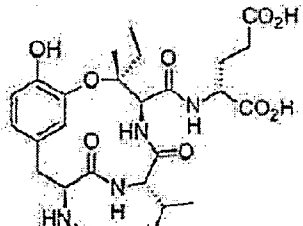
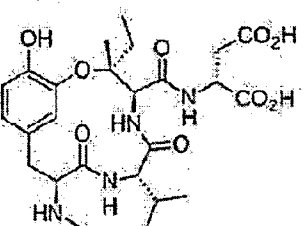
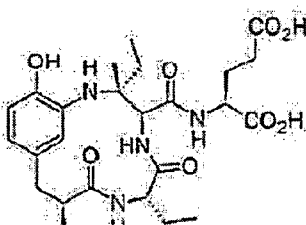
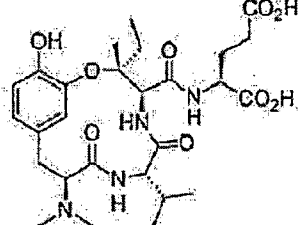
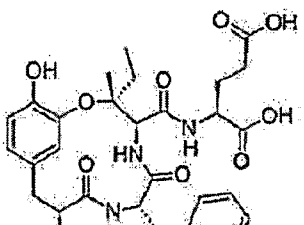
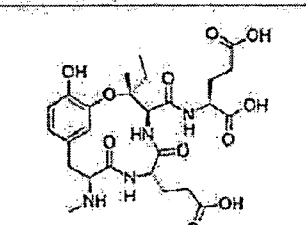
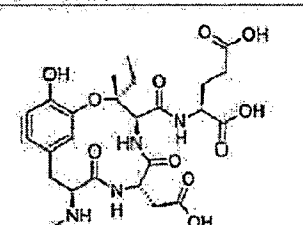
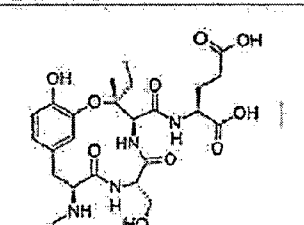
本揭示可為上述定義表所示之取代基之任意組合的化合物。

【0172】 於一實施形態中，本說明書所揭示之化合物如下列表所示。

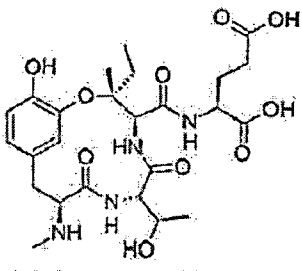
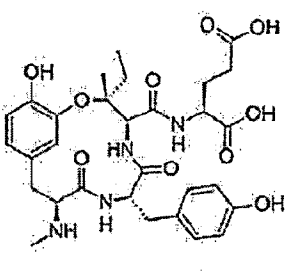
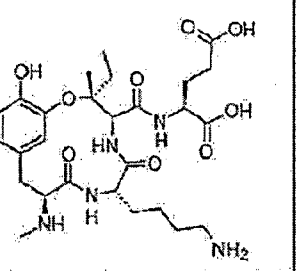
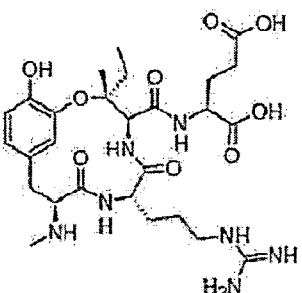
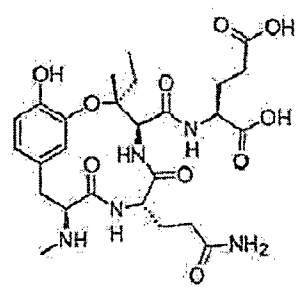
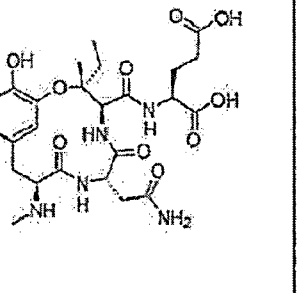
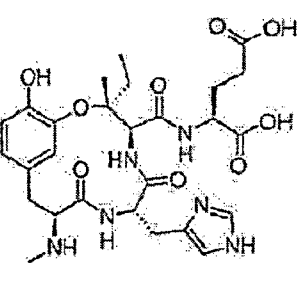
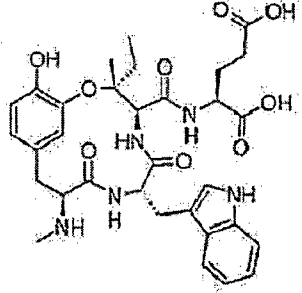
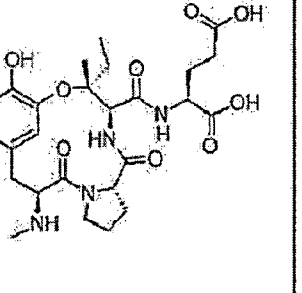
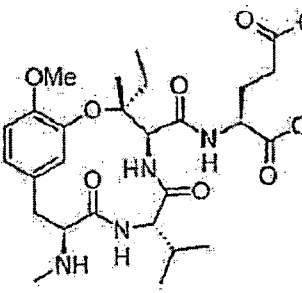
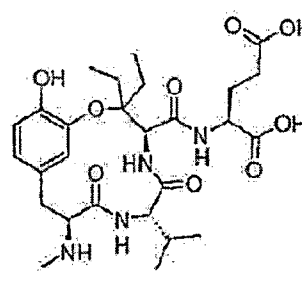
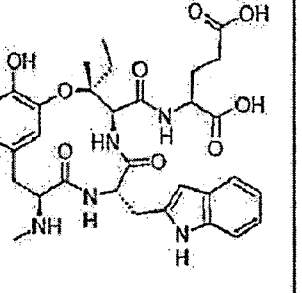
[表 2-1]

化合物 1	化合物 2	化合物 3
		
化合物 4	化合物 5	化合物 6
		
化合物 7	化合物 8	化合物 9
		
化合物 10	化合物 11	化合物 12
		

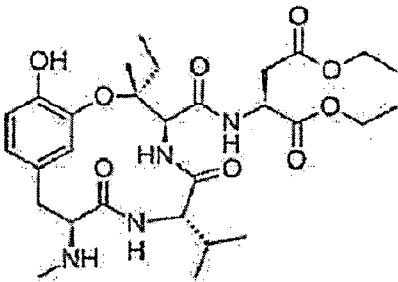
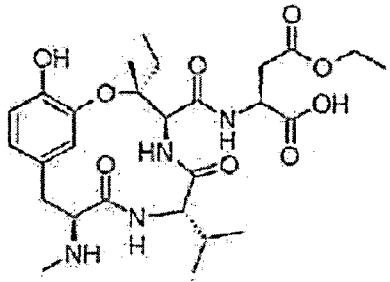
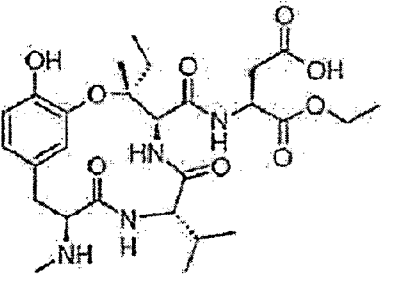
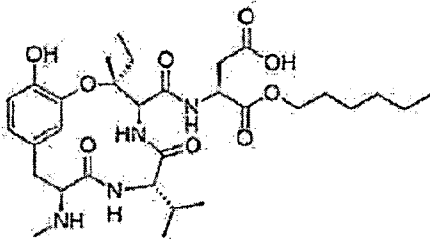
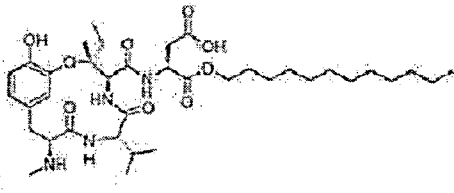
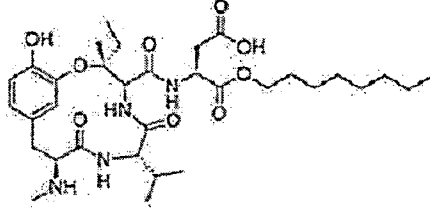
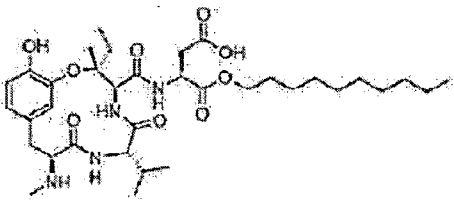
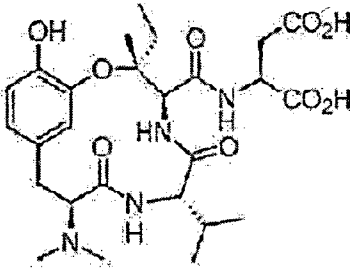
[表 2-2]

化合物 1 3	化合物 1 4	化合物 1 5
		
化合物 1 6	化合物 1 7	化合物 1 8
		
化合物 1 9	化合物 2 0	化合物 2 1
		
化合物 2 2	化合物 2 3	化合物 2 4
		
化合物 2 5	化合物 2 6	化合物 2 7
		

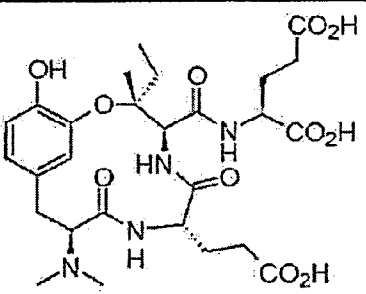
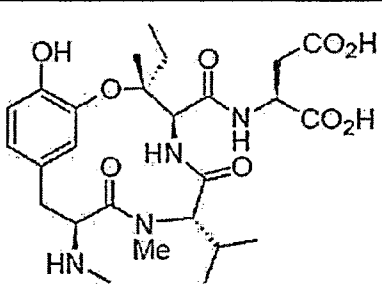
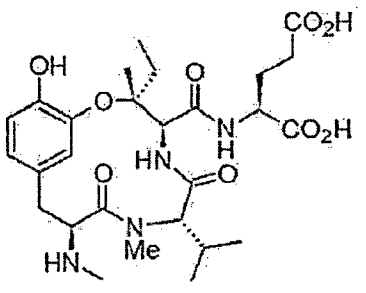
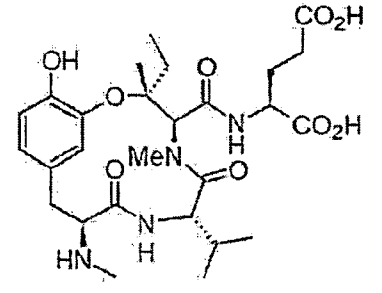
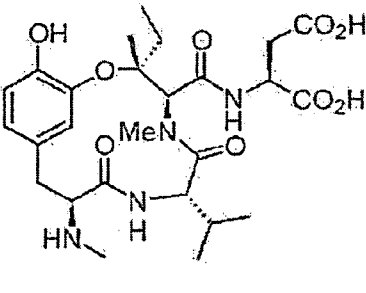
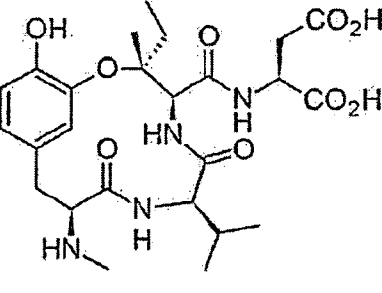
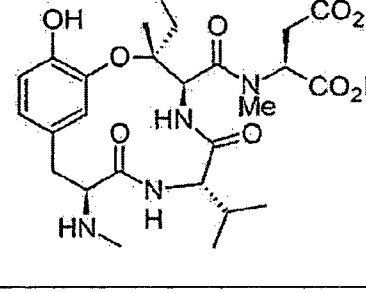
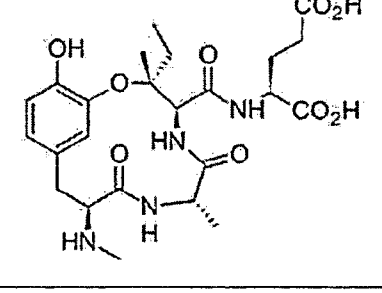
[表 2-3]

化合物 2 8	化合物 2 9	化合物 3 0
		
化合物 3 1	化合物 3 2	化合物 3 3
		
化合物 3 4	化合物 3 5	化合物 3 6
		
化合物 3 7	化合物 3 8	化合物 3 5 A
		

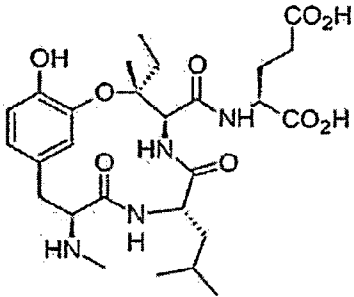
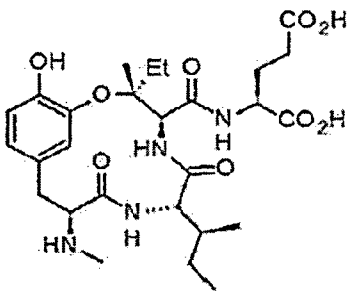
[表 2-4]

化合物9A	化合物9B
	
化合物9C	化合物9D
	
化合物9E	化合物9F
	
化合物9G	化合物39
	

[表 2-5]

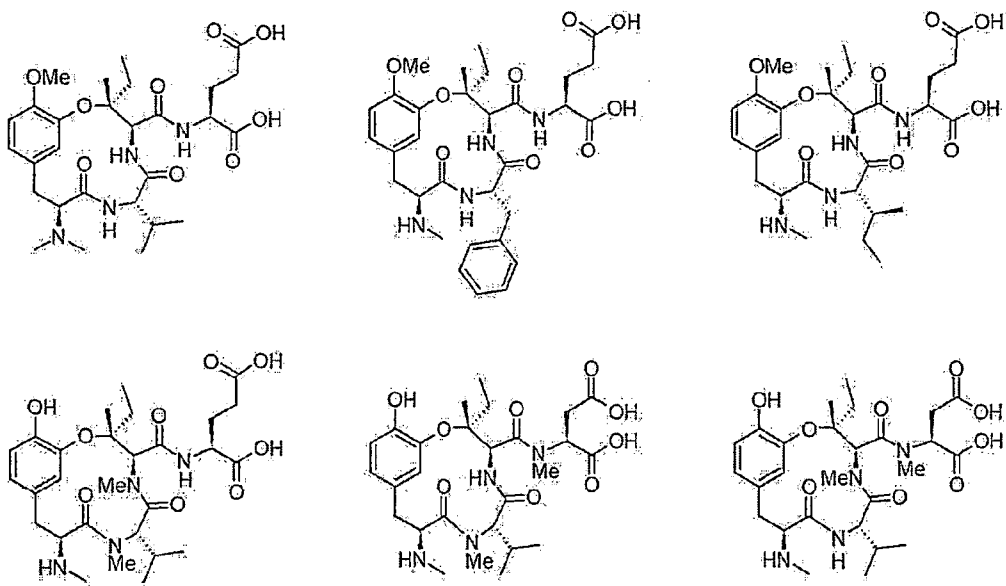
化合物40	化合物41
	
化合物42	化合物43
	
化合物44	化合物45
	
化合物47	化合物48
	

[表 2-6]

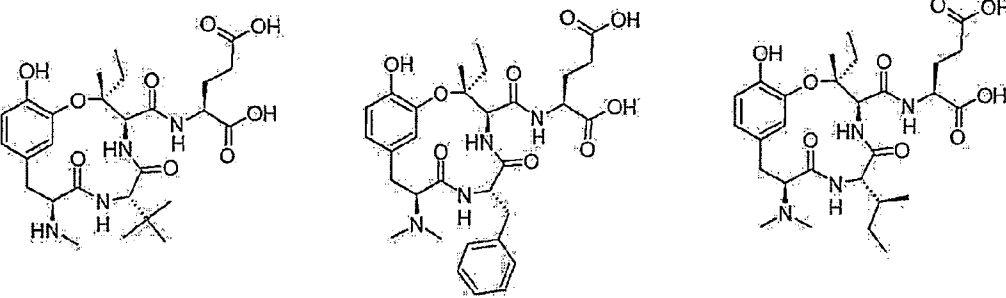
化合物49	化合物50
	

又，本揭示之化合物亦可為下述所例示者。

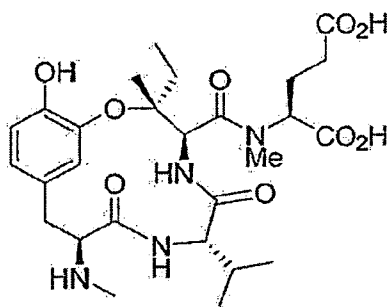
[表 2-7]



[表 2-8]



[表 2-9]



(醫藥/治療法等)

一般說明

【0173】 於一實施形態中，本揭示之化合物可藉由經口投予或非經口投予，直接或使用適當的劑型製成製劑、醫藥或醫藥組成物而投予。該等劑型的具體例可列舉：錠劑、膠囊劑、散劑、顆粒劑、液劑、懸浮劑、注射劑、貼附劑、敷劑等，但不限定於該等。又，該等製劑可使用作為通常的醫藥品添加物而使用之添加劑，藉由公知的方法而製造。

【0174】 該等添加劑可因應目的，使用賦形劑、崩解劑、結合劑、塑化劑、潤滑劑、包衣劑、溶解劑、溶解補助劑、增黏劑、分散劑、穩定化劑、甜味劑、香料等。該等添加劑的具體例可列舉：乳糖、甘露醇、結晶纖維素、低取代度羥丙基纖維素、玉米澱粉、部分 α 化澱粉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯基醇、硬脂酸鎂、硬脂醯反丁烯二酸鈉、聚乙二醇、丙二醇、氧化鈦、滑石等，但不限定於該等。

【0175】 於一實施形態中，本揭示之化合物為可調節神經系統細胞的活性之化合物。前述神經系統細胞為神經膠細胞。

【0176】 於一實施形態中，本揭示之神經系統細胞為神經膠細胞。例如前述神經膠細胞為星狀膠細胞、或微膠細胞。

【0177】 於一實施形態中，本揭示之化合物為可調節神經系統細胞的活性之化合物。前述神經系統細胞為星狀膠細胞、或微膠細胞。

【0178】 於一實施形態中，調節本揭示之神經系統細胞的活性係促進細胞分裂。

【0179】 於一實施形態中，調節本揭示之神經系統細胞的活性係包含細胞的形質轉換(transformation)。

【0180】 本揭示之化合物以及該等治療劑的投予時期並無限定，對於投予該等的受驗體，可視需要與其他醫藥一起投予，此時可同時投予，亦可隔開時間差投予。又，視需要與其他醫藥一起投予時，亦可設為本揭示之化合物與該等治療劑之合劑。該等治療劑的投予量可依臨床上使用之用量作為基準而適當地選擇。又，本揭示之化合物與該等治療劑之調配比可根據投予之受驗體、投予路徑、對象疾病、障礙、症狀、組合等而適當地選擇。

【0181】 於本揭示之一實施形態中，使用其他醫藥組成物時，可將本揭示之化合物同時或不同時地組合而投予。如此之醫藥組成物亦在本揭示之範圍內。

【0182】 如此之醫藥、製劑、醫藥組成物可藉由使用該領域公知的任意技術，將本揭示之化合物及/或追加的藥劑(例如，抗菌藥、抗病毒劑(例如，三氫唑核苷(Ribavirin)、金剛烷胺等)、鎮靜劑(例如，氯胺酮、咪達唑侖(Midazolam)等)等)一起或分別作為合劑或作為分開之藥劑，與適當的任意成分混合而製造，可藉由使用該領域公知的任意技術，製成適當的製劑，例如：錠劑、膠囊劑、散劑、顆粒劑、液劑、懸浮劑、注射劑、貼附劑、敷劑而進行製劑化。本揭示之化合物及/或追加的藥劑(例如，抗菌藥、抗病毒劑(例如，三氫唑核苷、金剛烷胺等)、鎮靜劑(例如，氯胺酮、咪達唑侖等)等)作為分開之藥劑調製時，可作為 2 個藥劑

的套組而提供，亦可作為其中一成分之單劑提供，也可與指示將另一成分(本揭示之化合物時為追加的藥劑，追加之藥劑(例如，抗菌藥、抗病毒劑(例如三氮唑核苷、金剛烷胺等)、鎮靜劑(例如，氯胺酮、咪達唑侖等)等)時為本揭示之化合物)同時或不同時地組合投予之指示書(附錄文件等)一起提供。

【0183】 本揭示之化合物的投予量係根據投予對象動物、投予路徑、疾病、患者的年齡、體重以及症狀而適當地選擇。例如，在經口投予時，針對成人，每天下限為 0.01mg，上限為 10000mg，可將該量以 1 天 1 次或分數次投予。

【0184】 使用本揭示之化合物作為醫藥的活性成分時，其並非企圖僅用於人類，亦可用於人類以外之其他動物(貓、狗、牛、馬、蝙蝠、狐、獾、浣熊等)。

【0185】 (合成例)

例如，本揭示可藉由與 4 種化合物 Fragment(A、B、C 以及 D)的結合反應而獲得，但不限定於此。使用的化合物可使用市售者，亦可使用合成者。

【0186】 結合反應係指一般有機合成化學中可使用的所有手法，例如可列舉：環化反應、加成反應、開環加成反應、脫水縮合反應等。又，除了結合反應以外，亦可使用保護反應、脫保護反應、氧化反應、還原反應、氫加成反應等。反應溫度、反應時間等反應條件可適當地設定。

【0187】 於各反應中，所使用的化合物中所含之官能基可經保護基等保護。

【0188】 反應的順序並無特別限定，可與 4 種化合物結合後進行環化反應，亦可在與 3 種化合物結合的階段進行環化反應，再使所獲得之環化化合物與第 4 種化合物結合。

【0189】 於各反應中所使用的化合物可使用經精製者，亦可直接使用前段的反應生成物。

【0190】 (醫藥組成物)

本揭示之組成物以及方法可利用於處置所需要的個體。在特定的實施形態中，個體為哺乳動物例如人類等、或非人類哺乳動物。針對動物例如人類等投予之情形時，組成物或化合物較佳係作為例如含有本揭示之化合物、以及藥學上容許之載體的醫藥組成物投予。藥學上容許之載體為該技術領域所周知，例如可列舉水溶液(例如水或是緩衝生理食鹽水等)、或其他溶劑或載具(例如二醇、甘油、油例如橄欖油等)、或注射用的有機酯。在較佳的實施形態中，如此之醫藥組成物對人類的投予，尤其是對侵襲路徑的投予時(亦即，例如回避透過上皮屏障的輸送或擴散之注射或植入等的路徑)，水溶液不含有熱原、或實質上不含有熱原(pyrogen)。賦形劑例如能夠以達成劑的延遲釋放，或選擇性地以 1 個或複數個細胞、組織或器官為對象的方式進行選擇。醫藥組成物可為單位劑型，例如錠劑、膠囊劑(包含分散型膠囊劑以及明膠膠囊劑)、顆粒劑、再構成用之經凍結乾燥者、散劑、液劑、糖漿劑、栓劑、或注射等。又，組成物亦可存在於經皮傳輸系統，例如皮膚貼片中。又，組成物亦可存在於適合局部投予的液劑，例如點眼劑等之中。

【0191】 藥學上容許之載體可含有用以使化合物例如本揭示之化合物等例如穩定化、溶解度增加、或吸收增加而作用之生理學上容許之劑。如此之生理學上容許之劑例如可列舉烴(例如葡萄糖、蔗糖或右旋糖酐等)、抗氧化劑(例如抗壞血酸或麩胱甘肽(Glutathione)等)、螯合劑、低分子量蛋白質或其他穩定劑或賦形劑等。包含生理學上容許之劑在內的藥學上容許之載體的選擇例如取決於組

成物的投予路徑。調製物或醫藥組成物可為自乳化型藥物傳輸系統或自微乳化型藥物傳輸系統。又，醫藥組成物(調製物)可為微脂粒(Liposome)，亦可為其他聚合物基質，於該等之中例如可併入本揭示之化合物。微脂粒(例如含有磷脂質或其他脂質的微脂粒等)係製作以及投予相較簡單、非毒性、生理學上容許之可代謝的載體。

【0192】 醫藥組成物(調製物)例如可藉由包含下述的多種投予路徑中之任一種而對受驗體進行投予：經口(例如，水性或非水性的液劑或懸浮劑等中之飲用藥物、錠劑、膠囊劑(包含分散型膠囊劑以及明膠膠囊劑)、推注(Bolus)、散劑、顆粒劑、適用於舌用的膏劑)；透過口腔黏膜吸收(例如舌下)；肛門、直腸或經腔(例如，製成子宮托、乳霜劑或發泡體等)；非經口(包含肌肉內、靜脈內、皮下或髓腔內，例如製成滅菌的液劑或懸浮劑)；經鼻；腹腔內；皮下；經皮(例如製成應用於皮膚的貼布)；以及局部(例如製成應用於皮膚的乳霜劑、軟膏劑或噴霧劑、或點眼劑)等在內，可藉由多個投予路徑中之任一者對受驗體進行投予。又，化合物可製劑化成吸入用者。在特定的實施形態中，化合物可只溶解或懸浮於滅菌水中。適當的投予路徑以及適合該投予路徑的組成物之細節例如可發現於美國專利第 6,110,973 號、美國專利第 5,731,000 號、美國專利第 5,541,231 號、美國專利第 5,427,798 號、美國專利第 5,358,970 號以及美國專利第 4,172,896 號、以及該等中所引用的專利之中。

【0193】 製劑可簡便地以單位劑型投予，亦可藉由藥學技術領域所周知的任意方法調製。可與載體物質組合而生成單一劑型之活性成分的量，係因應接受處置的宿主、特定的投予模式而不同。可與載體物質組合而生成單一劑型之活性成分的量為一般產生治療效果之化合物的量。一般而言，該量在 100%中，達到

約 1%至約 99%的活性成分，較佳為約 5%至約 70%的活性成分，最佳為約 10%至約 30%的活性成分的範圍。

【0194】 調製該等製劑或組成物的方法係包含使活性化合物例如本揭示之化合物等與載體以及視需要之 1 個或複數個副成分締合之步驟。一般而言，製劑係藉由使本揭示之化合物與液體載體或是經細微分割之固體載體、或該等兩者均勻且密集地締合，然後視需要使生成物成形而調製。

【0195】 適合經口投予之本揭示之製劑可為：膠囊劑(包含分散型膠囊劑以及明膠膠囊劑)、扁囊劑、丸劑、錠劑、糖劑(Lozenge)(帶有香味的基質，通常使用蔗糖以及金合歡(Acacia)或黃耆)、經凍結乾燥者、散劑、顆粒劑、或製成水性或是非水性液體中之液劑或懸浮劑型態、或製成水中油型或油中水型的液體乳劑型態、或製成酏劑或糖漿劑型態、或製成鼻吸劑(Pastel)(非活性基質，例如使用明膠以及甘油等、或蔗糖以及黃耆)及/或漱口劑型態等，該等係分別含有預定量的本揭示之化合物作為活性成分。又，組成物或化合物係以推注、洗鼻劑或膏劑的形式投予。

● 【0196】 為了調製經口投予用的固體劑型(膠囊劑(包含分散型膠囊劑以及明膠膠囊劑)、錠劑、丸劑、糖衣錠、散劑、以及顆粒劑等)，活性成分係與 1 種或複數個藥學上容許之載體例如檸檬酸鈉或第二磷酸鈣、及/或以下中之任一者混合：(1)填充劑或增量劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、及/或矽酸等；(2)結合劑，例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙基吡咯烷酮、蔗糖及/或金合歡等；(3)保濕劑，例如甘油等；(4)崩解劑，例如寒天、碳酸鈣、馬鈴薯澱粉或樹薯澱粉、海藻酸、特定的矽酸鹽、以及碳酸鈉等；(5)溶解延遲劑，例如石蠟等；(6)吸收促進劑，例如四級銨化合物等；(7)濕潤劑，例如鯨蠟

醇以及單硬酯酸甘油酯等；(8)吸收劑，例如高嶺土以及膨土黏土等；(9)潤滑劑，例如滑石、硬酯酸鈣、硫脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、以及該等混合物等；(10)絡合劑，例如修飾以及未修飾的環糊精等；以及(11)著色劑。膠囊劑(包含分散型膠囊劑以及明膠膠囊劑)、錠劑以及丸劑時，醫藥組成物可含有緩衝劑。又，同樣類型的固體組成物亦可使用乳糖或乳糖等賦形劑、以及高分子量聚乙二醇等，作為軟質以及硬質填充明膠膠囊劑中之填充劑而採用。

【0197】 錠劑可視需要與 1 個或複數個副成分一起藉由壓縮或成型而製作。壓縮錠可使用結合劑(例如明膠或羥基丙基甲基纖維素)、潤滑劑、非活性稀釋劑、保存劑、崩解劑(例如澱粉二醇酸鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性劑或分散劑而調製。成型錠劑可藉由使經非活性液體稀釋劑濕潤後的粉末狀化合物的混合物在適當的機器中成型而製作。

【0198】 醫藥組成物的錠劑以及其他固體劑型(例如糖衣錠、膠囊劑(包含分散型膠囊劑以及明膠膠囊劑)、丸劑以及顆粒劑等)可視需要切成絲，或使用包衣以及外殼(例如腸溶包衣以及醫藥品製劑技術中周知的其他包衣等)而調製。又，該等例如為了提供期望的釋放曲線，可以相異比例使用羥丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、微脂粒及/或微球而製劑，以提供其中之活性成分的持續性釋放或控制性釋放。該等例如可藉由通過細菌截留過濾器的過濾，或要使用前能夠溶解於滅菌水、或是其他滅菌注射用介質之經滅菌的固體組成物的形態併入於滅菌劑，藉此進行滅菌。又，該等組成物可視需要含有乳化劑，亦可只於消化管之特定的部分或該部分中優先地視需要以延遲型方式釋放活性成分(單數或複數)之組成物。可使用的包埋組成物之例子可列舉聚合物物質以及蠟。又，適當時，活性成分可使用上述記載之 1 種或複數種賦形劑而形成微膠囊化的形態。

【0199】 可用於經口投予之液體劑型可列舉：藥學上容許之乳劑、再構成用經凍結乾燥者、微乳液、液劑、懸浮劑、糖漿劑以及酞劑。除了活性成分以外，液體劑型亦可含有技術領域中一般使用的非活性稀釋劑，例如水或其他溶劑、環糊精以及其衍生物、可溶化劑以及乳化劑，例如乙基醇、異丙基醇、碳酸乙基、乙酸乙酯、苧基醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(尤其是綿實油、花生油、粟米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油以及芝麻油)、甘油、四氫呋喃基醇、聚乙二醇以及山梨糖醇酐的脂肪酸酯等、以及該等混合物等。

【0200】 除了非活性稀釋劑以外，經口組成物可含有佐劑(adjuvant)，例如濕潤劑、乳化劑以及懸浮化劑、甘味劑、香味劑、著色劑、香料以及保存劑等。

【0201】 懸浮劑除了活性化合物以外，亦可含有懸浮化劑，例如乙氧基化異硬脂基醇、聚氧乙烯山梨糖醇以及山梨糖醇酐酯、微結晶性纖維素、甲基氫氧化鋁、膨土、寒天以及黃蓍、以及該等混合物等。

【0202】 用以投予直腸、膾、或尿道之醫藥組成物的製劑亦可以栓劑的形式提供，該栓劑可藉由使 1 種或複數種活性化合物與例如包含可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或柳酸酯等之 1 種或複數種適當的非刺激性賦形劑或載體混合而調製，該栓劑在室溫時為固體，但在體溫時為液體，因此在直腸或膾腔中熔解而釋放活性化合物。

【0203】 用以投予口之醫藥組成物的製劑可以洗口劑、或經口噴霧劑、或經口軟膏劑的形式提供。

【0204】 作為替代或追加方案，組成物可製劑化成透過導管、支架、導線、或其他腔內裝置之傳輸用。透過如此之裝置的傳輸尤其是對膀胱、尿道、尿管、直腸、或腸的傳輸有用。

【0205】 又，適合經腔投予之製劑係包含含有已知技術領域中為公知之載體之子宮托、衛生棉條、軟膏劑、凝膠劑、膏劑、發泡體或噴霧製劑。

【0206】 局部或經皮投予用的劑型包含散劑、噴霧劑、軟膏劑、膏劑、軟膏劑、洗劑(lotion)、凝膠劑、液劑、貼布以及吸入劑。活性化合物在滅菌條件下，可與藥學上容許之載體、以及可為必須之任意的保存劑、緩衝劑、或噴霧劑混合。

【0207】 軟膏劑、膏劑、軟膏劑以及凝膠劑除了活性化合物以外，亦可含有賦形劑，例如動物性以及植物性的油脂、蠟、石蠟、澱粉、黃耆、纖維素衍生物、聚乙二醇、矽醇鹽、膨土、矽酸、滑石以及氧化鋅、或該等混合物等。

【0208】 散劑以及噴霧劑除了活性化合物以外，亦可含有賦形劑，例如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣以及聚醯胺粉末、或該等物質的混合物等。噴霧劑可更含有常規的噴霧劑(例如氯氟烴等)以及揮發性的未取代烴(例如丁烷以及丙烷等)。

【0209】 藉由經皮貼布，可得到對身體提供本揭示之化合物的控制傳輸之優點。如此之劑型可藉由使活性化合物溶解或分散於適合的介質中而製作。藉由使用吸收增強劑，亦可使穿越皮膚的化合物的通量增加。如此之通量的速度可藉由提供速度控制膜，或使化合物在聚合物基質或凝膠內分散之任一者來控制。

【0210】 眼用製劑、眼軟膏劑、散劑、以及液劑等亦設想在本揭示之範圍內。例示性的眼用製劑係記載於美國專利申請案公開第 2005/0080056 號、美國專利申請案第 2005/0059744 號、美國專利申請案第 2005/0031697 號以及美國專利申請案第 2005/004074 號以及美國專利第 6,583,124 號(該等內容係以參考的方式併入於本說明書中)。期望之情形，液體眼用製劑係具有與淚液、房水或玻璃

體液同樣的特性，或與如此之流體具有相容性。較佳的投予路徑為對局部的投予(例如局部投予，例如點眼劑等、或透過植入物(implant)的投予)。

【0211】 以上為了方便理解而例示較佳的實施形態來說明本揭示。以下根據實施例來說明本揭示，但上述說明以及下述實施例僅基於例示之目的而提供，並非基於限定本揭示之目的而提供。因此，本揭示之範圍只限定於申請專利範圍，並不限定於本說明書具體記載之實施形態或實施例。

[實施例]

【0212】 實施例中，為了簡化記載，有使用上述例示之簡稱以及下述所示之簡稱之情形。

Ac：乙醯基

AcOH：乙酸

aq.：水溶液

Arg：精胺酸

Asp：天門冬胺酸

BHT：二丁基羥基甲苯

Bn：苄基

Boc：第三丁氧基羰基

Boc₂O：二碳酸二第三丁酯

Bzl：苄基

Cbz：苄基氧基羰基

CPME：環戊基甲醚

DBU：1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯

DEPBT：3-(二乙氧基磷醯基氧基)-1,2,3-苯并三吡-4(3H)-酮

DIAD：偶氮二羧酸二異丙酯

DIPEA：N,N-二異丙基乙基胺

DMAP：4-二甲基胺基吡啶

DMEAD：偶氮二羧酸雙(2-甲氧基乙基酯)

DME：1,2-二甲氧基乙烷

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

DMP：2,2-二甲氧基丙烷

DMT-MM：4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基嗎啉鎢氯化物

DMT-MMT：4-(4,6-二甲氧基三吡-2-基)-4-甲基嗎啉四氟硼酸鹽

EDCI：1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽

Et：乙基

eq.：當量

Fmoc：9-芴基甲氧基羰基

Gln：麩胺醯酸

Glu：麩胺酸

HATU：1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎢 3-氧基六
氟磷酸鹽

HBTU：1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑鎢 3-氧基六氟磷酸鹽

HOAt：1-羥基-7-氮雜苯并三唑

HOBt：1-羥基苯并三唑

m-CPBA：間氯過氧苯甲酸

- Me：甲基
- MS：分子篩
- MTBE：甲基第三丁醚
- NMM：正甲基嗎啉
- Ns：2-硝基苯磺醯基
- PMB：對甲氧基苄基
- Ser：絲胺酸
- Su：琥珀醯亞胺
- TBAF：四丁基氟化鉍
- TBAI：四丁基碘化鉍
- TBD：1,5,7-三氮雜雙環[4.4.0]癸-5-烯
- TBS：第三丁基二甲基矽基
- t-Bu：第三丁基
- TFA：三氟乙酸
- THF：四氫呋喃
- Thr：蘇胺酸
- TEMPO：2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基自由基
- Tr：三苯甲基
- Trt：三苯甲基
- Ts：對甲苯磺醯基
- TsOH：對甲苯磺酸
- Tyr：酪胺酸

Pbf：2,2,4,6,7-五甲基二氫苯并呋喃-5-磺醯基

Ph：苯基

PyBOP：六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三(吡咯啉基)鎂

PyBrop：六氟磷酸參吡咯啉基-溴化鎂

Val：纈胺酸

此外，Fragment C 群以及 Fragment D 群係從以下取得。

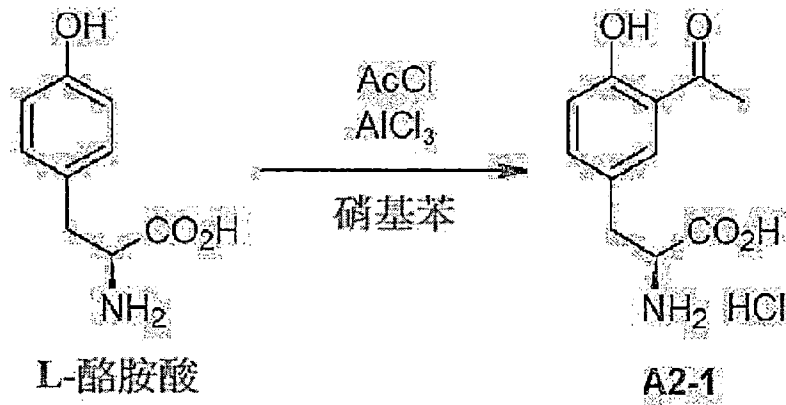
[表 2A]

Fragment 編號	製品名	販賣商
Fragment C-1	N[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-纈胺酸	TCI
Fragment C-1'	N(第三丁氧基羰基)-L-纈胺酸	TCI
Fragment C-1''	L-纈胺酸甲酯鹽酸鹽	Nacalai
Fragment C-1d	D-纈胺酸甲酯鹽酸鹽	TCI
Fragment C-3	N[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]甘胺酸	TCI
Fragment C-3'	N(第三丁氧基羰基)甘胺酸	TCI
Fragment C-6	N(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-苯基丙胺酸	TCI
Fragment C-7	Fmoc-O-苄基-L-絲胺酸	Nacalai
Fragment C-8	Fmoc-O-苄基-L-蘇胺酸	Nacalai
Fragment C-9	5-第三丁基 N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-麩胺酸	TCI
Fragment C-10	N[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-N-甲基-L-纈胺酸	TCI
Fragment C-11	Fmoc-O-苄基-L-酪胺酸	Nacalai
Fragment C-13	N α -Fmoc-N δ -三苯甲基-L-麩胺醯酸	富士軟片和光純藥
Fragment C-14	N α -[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-N ω -(2,2,4,6,7-五甲基二氫苯并呋喃-5-磺醯基)-L-精胺酸	TCI
Fragment C-15	L-丙胺酸甲酯鹽酸鹽	TCI
Fragment C-16	L-亮胺酸甲酯鹽酸鹽	TCI
Fragment C-17	L-異亮胺酸甲酯鹽酸鹽	TCI
Fragment C-18	L-色胺酸甲酯鹽酸鹽	TCI

[表 2B]

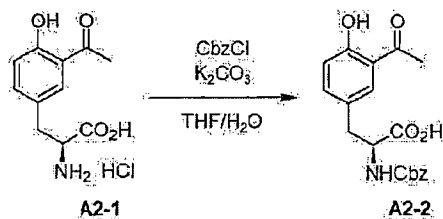
Fragment 編號	製品名	販賣商
Fragment D-1	二苄基 L-麩胺酸鹽酸鹽	TCI
Fragment D-2	H-Asp(OBzl)-OBzl 鹽酸鹽	富士軟片和光純藥
Fragment D-2'	L-天門冬胺酸 1,4-二苄酯對甲苯磺酸鹽	TCI
Fragment D-4	H-g-Abu-Obzl.TosOH	富士軟片和光純藥
Fragment D-5	(R)-2-胺基戊二酸二苄酯鹽酸鹽	富士軟片和光純藥
Fragment D-6	D-天門冬胺酸二苄酯對甲苯磺酸鹽	富士軟片和光純藥
Fragment D-7	二乙基 L-天門冬胺酸鹽酸鹽	TCI

【0213】 (實施例 1：Fragment A-2.的合成)



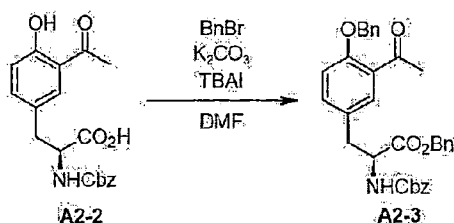
在 L-酪胺酸(1.0eq.，6.51g，35.9mmol)的硝基苯(130mL)溶液中，在冰冷下添加氯化鋁(4.0eq.，19.1g，143mmol)以及乙酐氯(1.2eq.，3.42g，43.6mmol)，一邊升溫至室溫一邊攪拌 10 分鐘。使反應液升溫至 100℃並攪拌 8 小時，一邊降溫至室溫一邊攪拌 16 小時。將反應液冰冷並添加水(200mL)，將乙酸乙酯(300 mL)分液洗淨 1 次，將有機層以水(100mL)分液萃取 1 次。將水層合併，獲得作為 A2-1 之水溶液(300mL)。

【0214】



在 A2-1(1.0eq.，水溶液 300mL，計算為 35.9mmol)中，在冰冷下添加碳酸鉀 (7.5eq.，36.9g，267mmol)而將 pH 設為 9，添加 THF(150mL)以及 CbzCl(1.2 eq.，7.3g，42.8mmol)，以室溫攪拌 3 小時。在反應液中添加 2N 鹽酸水溶液(200mL)並將 pH 設為 3，將 THF 減壓餾除。將濃縮物以乙酸乙酯(200mL)分液萃取 3 次，將有機層合併並以飽和氯化鈉水溶液(200mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鎂乾燥。過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為褐色油狀物之 A2-2(11.4g)。

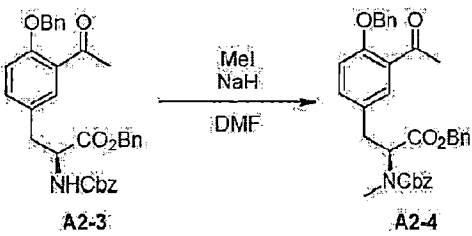
【0215】



在氮環境下，A2-2(1.0eq.，11.4g，計算為 35.9mmol)的 DMF(50mL)溶液中，在冰冷下添加碳酸鉀(3.0 eq.，14.9g，108mmol)、TBAI(0.10eq.，1.33g，3.59mmol)以及 BnBr(2.2eq.，13.5g，79.1mmol)，以室溫攪拌 3.5 小時。在反應液中添加水 (100mL)，以己烷(40mL)/乙酸乙酯(80mL)混合液分液萃取 2 次，將有機層合併再以飽和氯化鈉水溶液(100mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鎂乾燥。過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得粗產物(23.2g)。將粗產物進行快速矽膠管柱 (flashsilicagelcolumn)精製(正相矽膠 200g，己烷/乙酸乙酯=80/20 至 50/50)，而獲

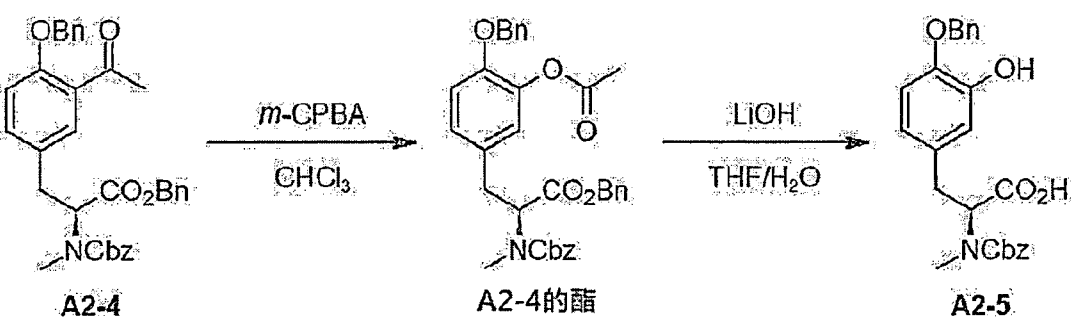
得作為黃色黏體之 A2-3(9.56g，自 L-酪胺酸之 3 階段產率 50%)。此外，於本說明書中，混合液全部標記為溶劑 A(XmL)/溶劑 B(YmL)混合液。

【0216】



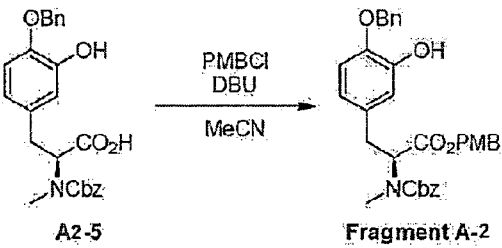
在氮環境下，在 A2-3(1.0eq.，8.88g，16.5mmol)的 DMF(80mL)溶液中，在冰冷下添加氫化鈉(1.2eq.，60%，分散於石蠟液體中(dispersion in Paraffin Liquid)，796mg，19.9mmol)以及碘甲烷(3.0eq.，7.07g，49.8mmol)，在冰冷下攪拌 1.5 小時。在反應液中添加甲醇(12mL)並進行淬火，添加水(100mL)，以己烷(50mL)/乙酸乙酯(100mL)混合液分液萃取 2 次。將有機層合併並以飽和氯化鈉水溶液(100mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鎂乾燥。過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得粗產物(13.1g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 50g，己烷/乙酸乙酯=90/10 至 0/100)，而獲得作為橙色液狀物之 A2-4(9.54g)。

【0217】



在 A2-4(1.0eq.，10.1g，計算為 17.6mmol)的氯仿(90mL)溶液中，以室溫添加 m-CPBA(3.0eq.，含有 35%水分，14.0g，52.7mmol)，在回流條件下攪拌 5 小時。在反應液中以室溫添加水(50mL)以及飽和碳酸氫鈉水溶液(100mL)後，減壓餾除

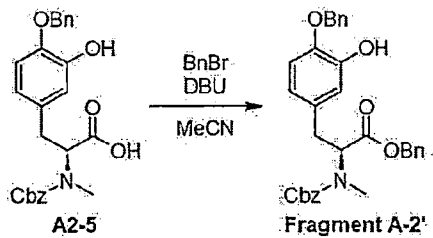
【0218】 在 A2-4 的酯(1.0eq., 10.6g, 計算為 17.6mmol)的 THF(40mL)/水(40mL)混合液中, 以室溫添加氫氧化鋰(4.0eq., 1.68g, 70.3mmol), 以同溫攪拌 16 小時。將反應液以己烷(100mL)分液洗淨 2 次後, 於水層添加 6N 鹽酸水溶液(11mL)而將 pH 設為 2。將水層以乙酸乙酯(100mL)分液萃取 3 幕, 將有機層合併並以飽和氯化鈉水溶液(100mL)分液洗淨 1 次, 以硫酸鎂乾燥。過濾去除硫酸鎂, 進行減壓濃縮而獲得作為橙色固體之 A2-5(9.3g)。



333546 第 87 頁，共 358 頁(發明說明書)

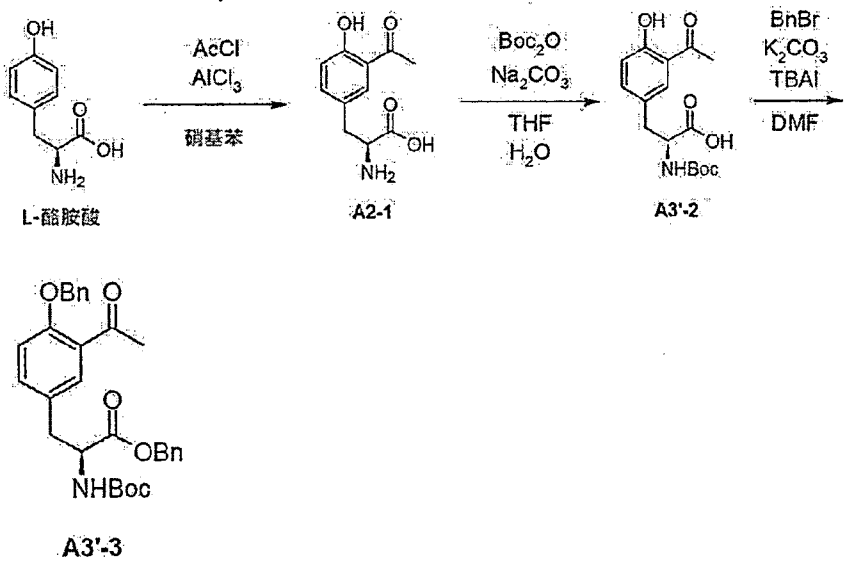
乾燥。過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為黃色油狀物之 Fragment A-2(3.54g，自 A2-3 之 3 階段產率 36%)。

【0220】 (實施例 2A：Fragment A-2’ 的合成)



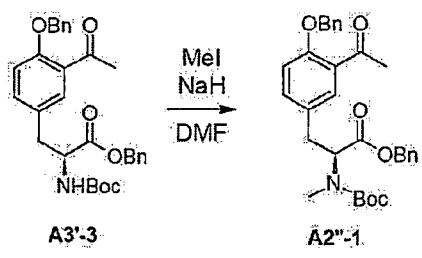
A2-5(1.0eq.，3.4g，計算為 7.12mmol)的乙腈(70mL)溶液中，以室溫添加 DBU(1.5eq.，1.6mL，10.7mmol)以及 BnBr(1.2eq.，1.0mL，8.54mmol)，以室溫攪拌 16 小時。添加飽和氯化銨水溶液(30mL)並進行淬火後，以水(30mL)分液洗淨 3 次，以飽和氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得粗產物(4.83g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 53g，己烷/乙酸乙酯=3/1 至 2/1)，而獲得作為黃色黏體之 Fragment A-2’ (1.87g，3 階段產率 50%)。

【0221】 (實施例 2AA：Fragment A-2” 的合成)



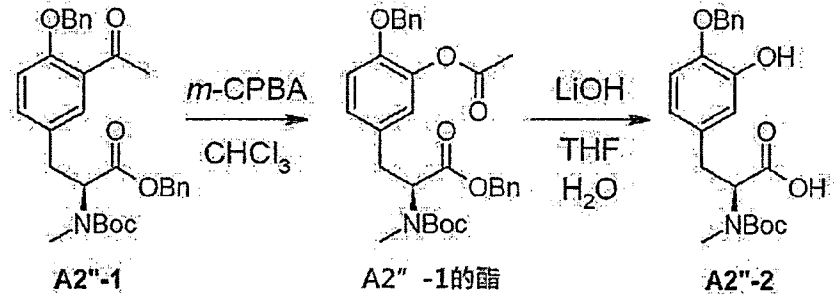
L-酪胺酸→ A2-1 的合成係如實施例 1 所記載。從 A2-1 經過 A3' -2 至 A3' -3 之合成係如實施例 2 所記載。

【0222】 自 A3' -3 至 A2'' -1 之合成係如下。



【0223】 在氮環境下，在 A3' -3(1.0eq.，18.3g，36.34mmol)的 DMF(150mL) 溶液中，以外溫-20℃添加碘甲烷(3.0eq.，6.8mL，109.23mmol)以及氫化鈉(60%，分散在石蠟液體中，1.2eq.，1.7g，43.45mmol)，以同溫攪拌 3 小時。以外溫-20℃添加 1N 鹽酸水溶液(50mL)後，添加水(100mL)。以己烷(50mL)/乙酸乙酯(100mL)混合液分液萃取 2 次後，將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(150mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為黃色油狀物之粗產物(20.2g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 40g，己烷/乙酸乙酯=9/1 至 3/1)後，將所得之淡黃色黏體以己烷洗淨而獲得 A2'' -1(18.9g，產率 101%)。

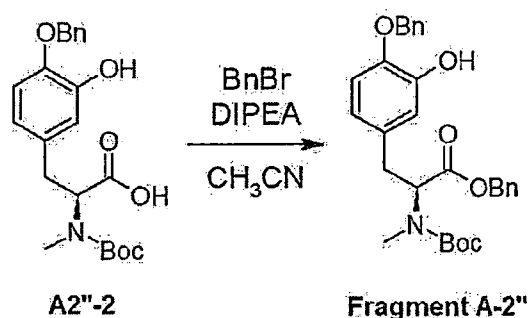
【0224】 自 A2'' -1 至 A2'' -2 之合成係如下。



【0225】 在氮環境下，在 A2''-1(1.0eq., 18.9g, 36.34mmol)的氯仿(150mL)溶液中，以室溫下添加 m-CPBA(含有 30%水分, 2.0eq., 18.0g, 73.01mmol)，以外溫 60℃攪拌 4.5 小時。在室溫下追加 m-CPBA(0.5eq., 4.8g, 19.47mmol)，以外溫 60℃攪拌 1 小時後，以外溫 40℃攪拌 15 小時。在冰冷下添加 20%亞硫酸鈉水溶液(75mL)以及飽和碳酸氫鈉水溶液(75mL)。將反應液的有機層回收，在有機層中添加 20%亞硫酸鈉水溶液(75mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(75mL)、飽和氯化鈉水溶液(250mL)以及乙酸乙酯(400mL)並分液洗淨 1 次。將水層合併並以乙酸乙酯(100mL)分液萃取 1 次。將有機層合併，以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為茶色黏體之粗產物(20.6g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 40g, 己烷/乙酸乙酯=9/1 至 3/1)，而獲得作為黃色黏體之 A2''-1 的酯(Ester)(17.2g, 產率 89%)。

【0226】 在 A2''-1 的酯(1.0eq., 17.2g, 32.17mmol)的 THF(75mL)/水(75mL)混合液中，在室溫下添加氫氧化鋰(2.5eq., 1.9g, 80.25mmol)，以室溫攪拌 3 小時。追加氫氧化鋰(1.0eq., 790mg, 32.97mmol)並攪拌 1 小時後，進一步追加氫氧化鋰(0.5eq., 392mg, 16.37mmol)並攪拌 30 分鐘。將反應液以己烷(75mL)分液洗淨 2 次後，將有機層合併，以水(20mL)分液萃取 1 次。將水層合併，在冰冷下添加 2N 鹽酸水溶液(65mL)而將 pH 設為 1 後，以乙酸乙酯(100mL)分液萃取 3 次。將有機層合併，以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為茶褐色黏體之粗產物的 A2''-2(14.3g, 粗產率 110%)。

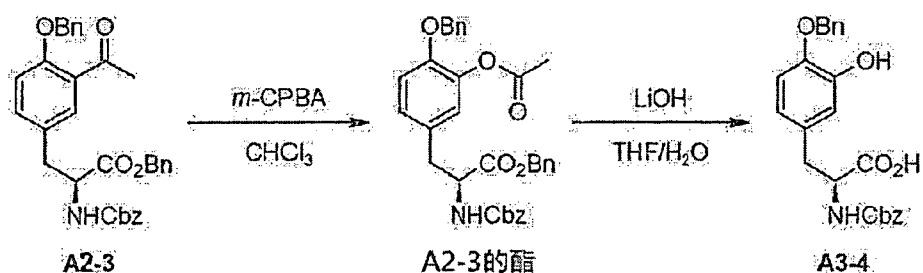
【0227】 自 A2''-2 至 Fragment A-2'' 之合成係如下。



【0228】 在氮環境下，在 A2''-2(1.0eq, 14.2g, 32.17mmol)的乙腈(150mL)溶液中，在室溫下添加 DIPEA(1.2eq, 6.6mL, 38.81mmol)以及 BnBr(1.2eq, 3.8mL, 38.66mmol)，以室溫攪拌 2 小時。追加 DIPEA(0.2eq, 1.1mL, 6.47mmol)以及 BnBr(0.2eq, 650μL, 6.61mmol)並攪拌 1 小時後，添加飽和氯化銨水溶液(75mL)以及水(75mL)。將反應液的有機層回收後，將水層以乙酸乙酯(100mL)分液萃取 2 次。將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(100mL)分液洗淨 2 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為茶色油狀物之粗產物(18.0g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 100g, 己烷/乙酸乙酯=5/1 至 0/1)，而獲得作為淡黃色黏體之 Fragment A-2'' (7.1g, 2 階段產率 45%)。

【0229】 (實施例 2：Fragment A-3 的合成)

【0230】

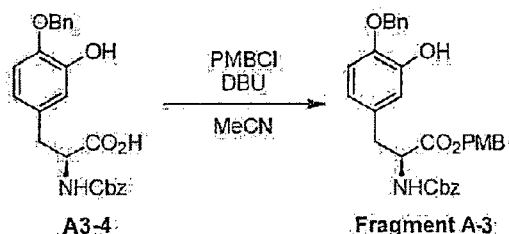


【0231】 在 A2-3(1.0eq, 13.1g, 24.4mmol)的氯仿(120mL)溶液中，在冰冷下添加 m-CPBA(2.0eq, 含有 35%水分, 13.0g, 48.9mmol)，在回流條件下攪拌 18 小時。在反應液中以室溫添加飽和碳酸氫鈉水溶液(100mL)並進行淬火後，減

壓餾除氯仿。將反應液以乙酸乙酯(200mL)分液萃取 3 次，將有機層合併並以飽和氯化鈉水溶液(200mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鎂乾燥。過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得 A2-3 的酯。

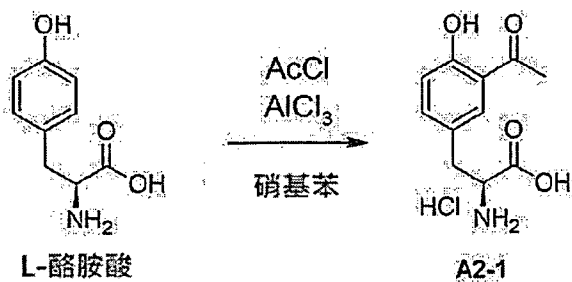
【0232】 在 A2-3 的酯(1.0eq.，計算為 24.4mmol)的 THF(60mL)/水(60mL)混合液中，以室溫添加氫氧化鋰(4.0eq.，2.34g，97.7mmol)，以同溫攪拌 19 小時。在反應液中以室溫追加氫氧化鋰(2.0eq.，1.17g，48.9mmol)，以同溫攪拌 4.5 小時。在反應液中添加水(100mL)，以己烷(100mL)分液洗淨 2 次後，於水層添加 6N 鹽酸水溶液而將 pH 設為 3。將水層以乙酸乙酯(200mL)分液萃取 2 次，將有機層合併並以飽和氯化鈉水溶液(200mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鎂乾燥。過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為暗褐色油狀物之 A3-4(11.2g)。

【0233】



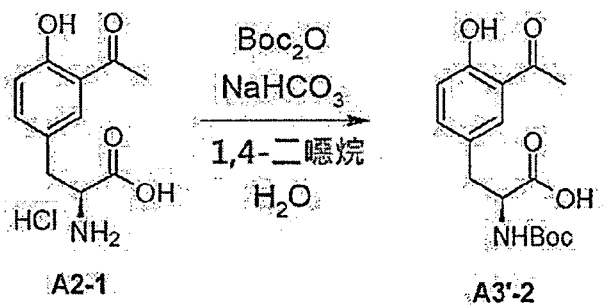
在 A3-4(1.0eq.，11.2g，計算為 24.4mmol)的乙腈(120mL)溶液中，以室溫添加 DBU(1.1eq.，4.09g，26.8mmol)以及 PMBCl(1.1eq.，4.20g，26.8mmol)，以外溫 60°C 攪拌 16 小時。在反應液中添加乙酸(3.0eq.，4.41g，73.4mmol)並進行淬火後，進行減壓濃縮而獲得粗產物。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 180g，己烷/乙酸乙酯=75/25 至 50/50)，而獲得作為橙色油狀物之 Fragment A-3(7.83g，自 A2-3 之 2 階段產率 59%)。

【0234】



在氮環境下，在 L-酪胺酸(1.0eq.，3.04g，16.78mmol)的硝基苯(70mL)溶液中，在冰冷下添加氯化鋁(4.1eq.，9.08g，68.11mmol)以及乙酐氯(1.3eq.，1.5mL，21.12mmol)。在冰冷下攪拌 20 分鐘後，以外溫 100℃攪拌 7 小時。將反應液放冷後，將其添加於冰冷的 1N 鹽酸水溶液(100mL)中進行淬火。以乙酸乙酯(100mL)分液洗淨 3 次，而獲得作為水溶液(100mL)之 A2-1。

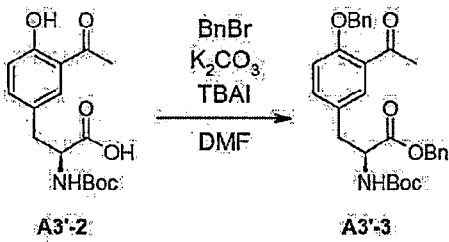
【0235】



在 A2-1(1.0eq.，水溶液 100mL，計算為 16.78mmol)中添加水(100mL)以及 1,4-二噁烷(100mL)後，在冰冷下添加碳酸氫鈉(25.0eq.，35.2g，419.05mmol)而設為鹼性。接著，在冰冷下添加 Boc₂O(1.2eq.，4.6mL，20.02mmol)，以室溫攪拌 4.5 小時。追加碳酸氫鈉(2.1eq.，3.03g，36.07mmol)以及 Boc₂O(1.0eq.，4mL，17.41mmol)，進一步攪拌 17 小時。將反應液減壓濃縮而餾除 1,4-二噁烷後，添加 2N 鹽酸水溶液(約 300mL)而將 pH 設為 1 至 2。以乙酸乙酯(300mL)分液萃取 1 次後，將有機層以 1N 鹽酸水溶液(100mL)分液洗淨 1 次。將水層合併，以乙酸

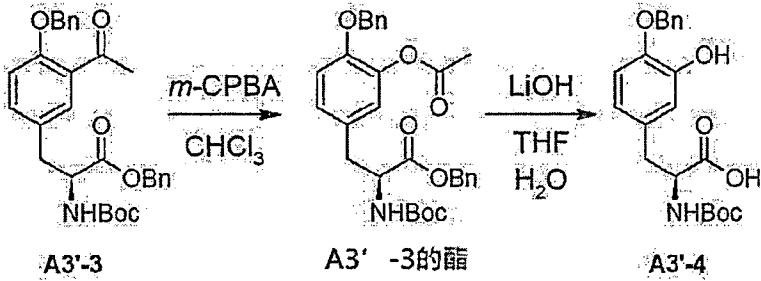
乙酯(200mL)分液萃取 1 次。將有機層合併，以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為茶色黏體之 A3'-2(5.63g，粗產率 104%)。

【0236】



在氮環境下，在 A3'-2(1.0eq.，5.63g，計算為 16.78mmol)的 DMF(80mL)溶液中，在冰冷下添加碳酸鉀(3.0eq.，7.03g，50.85mmol)、TBAI(0.1eq.，640mg，1.73mmol)以及 BnBr(2.2eq.，3.6mL，36.62mmol)，以室溫攪拌 2 小時。在反應液中添加水(80mL)，以己烷(25mL)/乙酸乙酯(75mL)混合液分液萃取 3 次。將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(200mL)分液洗淨。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為茶褐色油狀物之粗產物(9.84g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 70g，己烷/乙酸乙酯=5/1 至 1/1)，而獲得作為淡橙色黏體之 A3'-3(6.18g，3 階段產率 73%)。

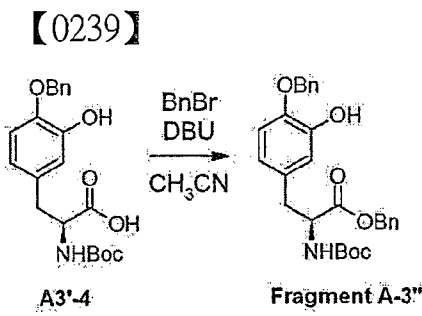
【0237】



在氮環境下，A3'-3(1.0eq.，19.32g，38.36mmol)的氯仿(200mL)溶液中，在冰冷下添加 m-CPBA(含有 35%水分，2.0eq.，19.0g，77.07mmol)，以外溫 60℃攪拌 6 小時。將反應液減壓濃縮至液量成為一半左右為止後，添加飽和碳酸氫鈉

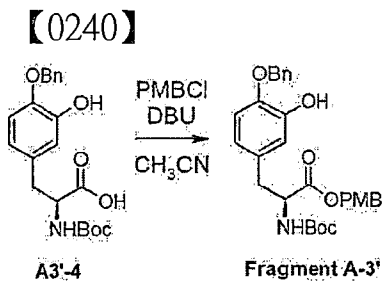
水溶液(200mL)。以乙酸乙酯(200mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(100mL)分液萃取 2 次後，將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(200mL)分液洗淨。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色固體之 A3'-3 的酯(24.9g，粗產率 125%)。

【0238】 在 A3'-3 的酯(1.0eq.，24.9g，計算為 38.36mmol)的 THF(100mL)/水(100mL)混合液中，在冰冷下添加氫氧化鋰(2.5eq.，2.31g，96.43mmol)，以室溫攪拌 3 小時。接著追加氫氧化鋰(1.0eq.，929mg，38.80mmol)，進一步攪拌 2 小時。追加氫氧化鋰(1.5eq.，1.39g，57.87mmol)並攪拌 1 小時。將反應液以己烷(100mL)分液洗淨 2 次。於水層中在冰冷下添加 6N 鹽酸水溶液(30mL)而將 pH 設為 2 至 3 後，以乙酸乙酯(100mL)分液萃取 1 次。在水層中添加 6N 鹽酸水溶液(5mL)而將 pH 設為 1 至 2 後，以乙酸乙酯(100mL)分液萃取 2 次。將有機層合併，以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為褐色黏體之粗產物(21.6g)。使用己烷/乙酸乙酯混合液(4/1 至 1/1)將粗產物進行再結晶，而獲得作為白色固體之 A3'-4(12.4g，表觀產率 83%，含有約 30%之 m-CPBA)。



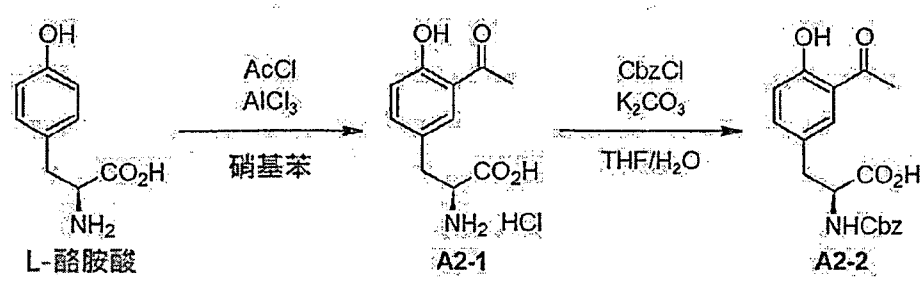
在氮環境下，在 A3''-4(1.0eq.，3.03g，含有約 30%之 m-CPBA，計算為 7.83mmol)的乙腈(40mL)溶液中，在冰冷下添加 DBU(1.1eq.，1.3mL，8.71mmol)以及 BnBr(1.1eq.，850μL，8.65mmol)，以室溫攪拌 16 小時。將反應液以飽和氯

化銨水溶液(40mL)分液洗淨 1 次。將水層以乙酸乙酯(40mL)分液萃取 2 次。將有機層合併，以水(100mL)分液洗淨 1 次後，以飽和氯化鈉水溶液(100mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為茶色油狀物之粗產物(3.7g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 50g，己烷/乙酸乙酯=5/1 至 3/1)，而獲得作為淡黃色黏體之 Fragment A-3'' (1.8g，產率 48%)。



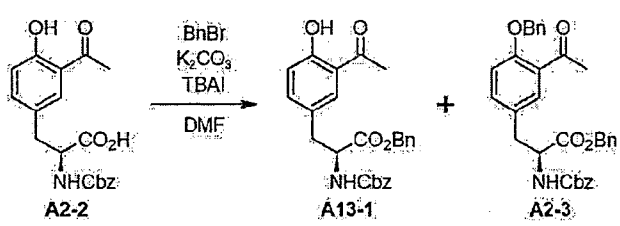
在氮環境下，A3'-4(1.0eq.，4.42g，含有約 30%之 A3'-3 的水解物，計算為 11.43mmol)的乙腈(60mL)溶液中，在冰冷下添加 DBU(1.1eq，1.9mL，12.73mmol)以及 PMBCl(1.1eq.，1.7mL，12.48mmol)，以室溫攪拌 16 小時。將反應液以飽和氯化銨水溶液(60mL)分液洗淨 1 次。將水層以乙酸乙酯(60mL)分液萃取 2 次。將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(100mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為褐色油狀物之粗產物(6.17g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 70g，己烷/乙酸乙酯=5/1 至 2/1)，而獲得作為淡黃色黏體之 Fragment A-3' (3.47g，含有約 30%之 A3'-3 的 PMB 酯體，表觀產率 60%)。

【0241】 (實施例 2A：Fragment A-13 之合成)



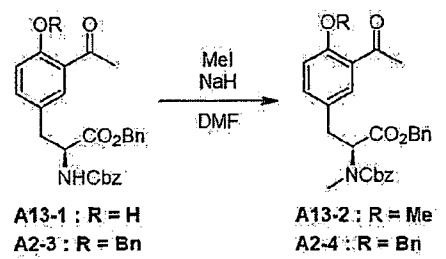
自 L-酪胺酸至 A2-2 為止之 2 步驟係如實施例 2 所記載般進行。

【0242】 自 A2-2 至 A13-1 之合成係如下。



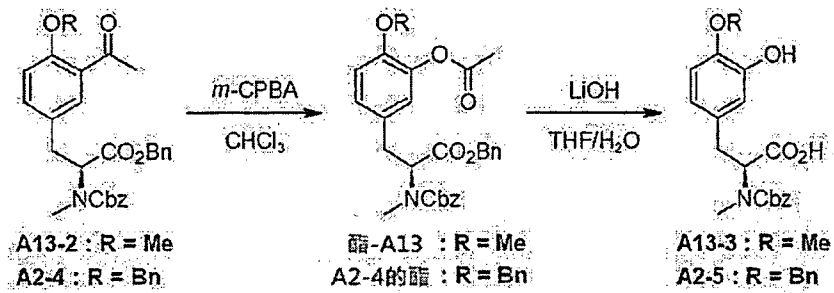
在氮環境下，在 A2-2(1.0eq.，20.3g，計算為 55.2mmol)的 DMF(110mL)溶液中，在冰冷下添加碳酸鉀(3.0eq.，22.9g，166mmol)、TBAI(0.10eq.，2.04g，5.52mmol)以及 BnBr(2.0eq.，13.1g，110mmol)，以室溫攪拌 2.5 小時。在反應液中添加水(200mL)，以己烷(50mL)/乙酸乙酯(150mL)混合液分液萃取 2 次。將有機層合併，以水(100mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(100mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為黃色液體之粗產物(34.3g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 200g，己烷/乙酸乙酯=80/20 至 50/50)，而獲得作為黃色液體之 A13-1 與 A2-3 的混合物(24.3g)。

【0243】 自 A13-1 至 A13-2 之合成係如下。



在氮環境下，在 A13-1 與 A2-3 的混合物(1.0eq, 24.3g, 計算為 45.2mmol) 的 DMF(90mL)溶液中，在冰冷下添加氫化鈉(1.2eq, 2.17g, 54.3mmol)以及碘甲烷(3.0eq, 8.4mL, 135mmol)，在冰冷下攪拌 4 小時。在反應液中添加 2N 鹽酸水溶液(20mL)並進行淬火，添加水(200mL)。以己烷(50mL)/乙酸乙酯(150mL)混合液分液萃取 1 次，以己烷(40mL)/乙酸乙酯(120mL)混合液分液萃取 1 次。將有機層合併，以水(100mL)分液萃取 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得 A13-2 與 A2-4 的混合物(24.6g)。

【0244】 自 A13-2 至 A13-3 之合成係如下。

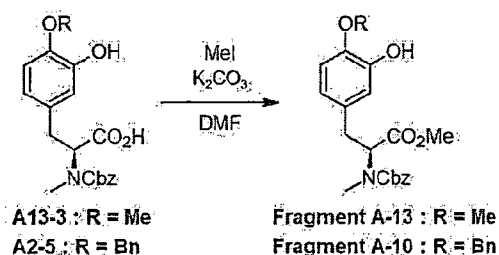


在氮環境下，在 A13-2 與 A2-4 的混合物(1.0eq, 24.6g, 計算為 44.6mmol) 的氯仿(180mL)溶液中，以室溫添加 m-CPBA(含有 35%水分, 2.0eq, 23.7g, 89.3mmol)，以外溫 45℃攪拌 17 小時。將反應液進行冰冷，添加 20%亞硫酸鈉水溶液(80mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(80mL)混合液並進行淬火。在反應液中添加 乙酸乙酯(500mL)並分液萃取 1 次，將有機層以 20%亞硫酸鈉水溶液(80mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(80mL)混合液分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(100mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得 作為褐色油狀物之粗產物(26.2g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠

220g, 己烷/乙酸乙酯=83/17 至 50/50), 而獲得作為黃色液體之酯-A13 與 A2-4 的酯的混合物(22.2g)。

【0245】 在酯-A13 與 A2-4 的酯的混合物(1.0eq., 22.2g, 計算為 39.1mmol) 的 THF(80mL)/水(80mL)混合液中, 以室溫添加氫氧化鋰(4.0eq., 3.74g, 156mmol), 以同溫攪拌 3.5 小時。將反應液以己烷(100mL)分液洗淨 3 次後, 在水層中添加 2N 鹽酸水溶液(72mL)而將 pH 設為 1。將水層以乙酸乙酯(150mL)分液萃取 3 次後, 將有機層合併並以飽和氯化鈉水溶液(100mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後, 過濾去除硫酸鎂, 進行減壓濃縮而獲得作為褐色黏體之 A13-3 與 A2-5 的混合物(17.9g)。

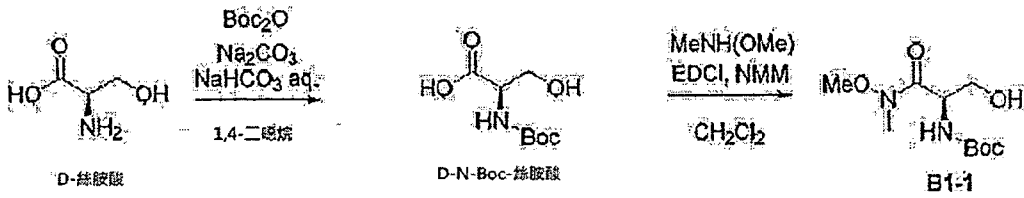
【0246】 自 A13-3 至 Fragment A-13 之合成係如以下。



在 A13-3 與 A2-5 的混合物(1.0eq., 17.4g, 計算為 39.1mmol)的 DMF(80mL) 溶液中, 以室溫添加碳酸鉀(3.1eq., 16.6g, 120mmol)以及碘甲烷(1.1eq., 2.7mL, 43.4mmol), 以同溫攪拌 1.5 小時。在反應液中添加水(200mL), 以己烷(60mL)/乙酸乙酯(180mL)混合液分液萃取 1 次, 以己烷(30mL)/乙酸乙酯(90mL)混合液分液萃取 2 次後, 將有機層並以飽和氯化鈉水溶液(100mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後, 過濾去除硫酸鎂, 進行減壓濃縮而獲得作為褐色黏體之粗產物(17.9g)。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次: 正相矽膠 200g, 己烷/乙酸乙酯=80/20 至 50/50, 第 2 次: 正相矽膠 25g, 己烷/乙酸乙酯=75/25 至 50/50),

而獲得作為褐色黏體之 Fragment A-13(2.42g)與作為淡黃色黏體之 Fragment A-10(11.8g)。

【0247】 (實施例 3：Fragment B-1 之合成)

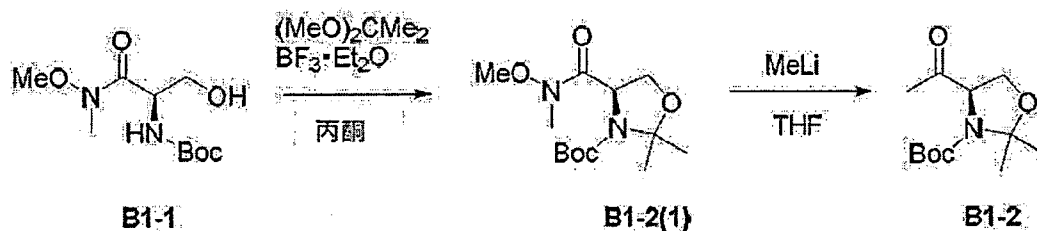


在氮環境下，在 D-絲胺酸(1.0eq.，25.0g，0.238mol)的飽和碳酸氫鈉水溶液(150mL)的溶液中，以室溫添加水(150mL)以及碳酸鈉(1.0eq.，25.2g，0.238mol)。在冰冷下添加 Boc₂O(1.2eq.，62.4g，0.286mol)的 1,4-二噁烷(125mL)溶液，以同溫整夜攪拌 0.5 小時，以室溫整夜攪拌。進行減壓濃縮而將 1,4-二噁烷餾除後，在濃縮殘渣中添加 MTBE(200mL)並過濾去除不溶物。將濾液的水層回收，將水層以 MTBE(200mL)分液洗淨 1 次後，在冰冷下添加濃鹽酸(約 25mL)而將 pH 設為 2 至 3。添加氯化鈉(60g)後，以乙酸乙酯(200mL)分液萃取 4 次。在水層中添加濃鹽酸(5mL)以及氯化鈉(20g)並以乙酸乙酯(200mL)分液萃取 4 次。進一步添加在水層中添加氯化鈉以及濃鹽酸後，以乙酸乙酯(100mL)分液萃取 6 次，以乙酸乙酯(50mL)/THF(50mL)分液萃取 6 次。將有機層合併並以硫酸鈉乾燥，過濾去除硫酸鈉後，進行減壓濃縮而獲得作為無色油狀物之 D-N-Boc-絲胺酸(50.81g，產率 92%)。

【0248】 在氮環境下，在 D-N-Boc-絲胺酸(1.0eq.，50.8g，Net44.9g，0.219mol)的二氯甲烷(300mL)溶液中，以內溫-10℃添加 N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(1.03eq.，22.27g，0.228mol)、NMM(1.03eq.，23.10g，0.228mol)以及 EDCI(1.1eq.，46.74g，0.244mol)。將該溶液以室溫從-10℃起終夜攪拌。在反應液中，在冰冷下

添加 1M 鹽酸水溶液並分液洗淨 1 次後，將水層以二氯甲烷(100mL)分液萃取 1 次，將有機層合併並以飽和碳酸氫鈉水溶液(100mL)分液洗淨 1 次。將水層再度以二氯甲烷(50mL)分液萃取 1 次並將有機層合併後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉後，進行減壓濃縮而獲得作為白色固體之 B1-1(50.4g，產率 93%)。

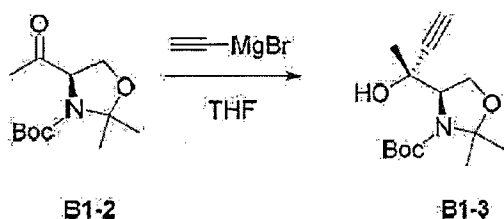
【0249】



在氮環境下，在 B1-1(1.0eq., 50.4g, 0.203mol)的丙酮(327mL)溶液中，以室溫添加 2,2-二甲氧基丙烷(164mL)以及三氟化硼-二乙醚錯合物(0.06eq., 1.64mL, 0.013mol)，以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加三乙基胺(0.146eq., 3.00g, 29.65mmol)並進行減壓濃縮。在濃縮殘渣中添加 THF(100mL)並再度進行濃縮，重複 3 次，藉此獲得作為淡黃色油狀物之 B1-2(1)(60.4g, quant.)。

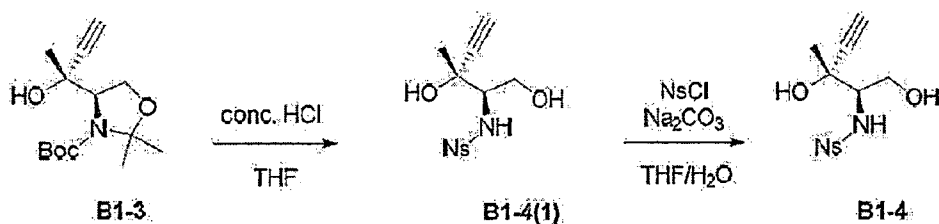
在氮環境下，在 B1-2(1)(1.0eq, 60.4g, 計算為 0.203mol)的 THF(570mL)溶液中，以內溫-57 至-40°C 花費 40 分鐘添加甲基鋰(1.5M 於 Et₂O 中, 2.0eq, 279mL, 0.419mmol)，以同溫攪拌 2 小時。以同溫在反應液中添加飽和氯化銨水溶液(130mL)，升溫至室溫後，進行分液洗淨。將水層以乙酸乙酯(200mL)分液萃取 3 次，將有機層合併並以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉後，進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色油狀物之粗產物(51.56g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 750g, 己烷/乙酸乙酯=10/1 至 4/1)，而獲得作為無色油狀物之 B1-2(34.8g, 產率 70%)。

【0250】



在氮環境下，在 B1-2(1.0eq.，34.8g，0.143mol)的 THF(696mL)溶液中，以室溫花費 1.5 小時添加乙炔基溴化鎂(0.5M 於 THF 中，2.5eq.，715mL，0.358mol)，以同溫攪拌 2 小時。在反應液中以 -55℃ 添加飽和氯化銨水溶液(160mL)，升溫至 -5℃ 後，進行減壓濃縮。在濃縮殘渣中添加水(300mL)，以乙酸乙酯(300mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(150mL)分液萃取 1 次，將有機層合併並以飽和氯化鈉水溶液(150mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉後，進行減壓濃縮而獲得作為黃色固體之粗產物(40.36g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 370g，氯仿/乙酸乙酯=100/0 至 20/1)，而獲得作為白色固體之 B1-3(非鏡像異構物混合物，33.9g，產率 88%)。

【0251】

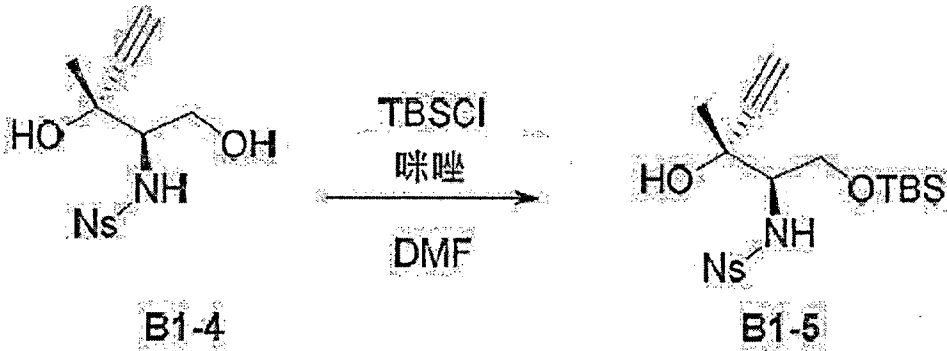


在氮環境下，在 B1-3(非鏡像異構物混合物，1.0eq.，33.9g，0.126mol)的 THF(450mL)溶液中，以室溫添加濃鹽酸(12eq.，130mL，1.56mol)，以同溫攪拌 4 小時。將反應液進行減壓濃縮而獲得 B1-4(1)的粗產物溶液。

【0252】 在氮環境下，在 B1-4(1)的粗產物溶液中添加 THF(260mL)以及水(65mL)。在該溶液中添加碳酸鈉(5.0eq.，66.70g，0.629mol)以及 NsCl(1.0eq.，

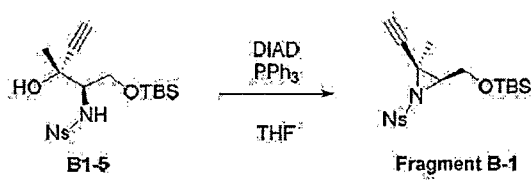
27.90g, 0.125mol), 以室溫攪拌 17 小時。在反應液中添加飽和氯化鈉水溶液 (65mL) 並分液洗淨後, 將水層以乙酸乙酯(260mL)分液萃取 3 次, 將有機層合併並以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉後, 進行減壓濃縮而獲得作為褐色黏體之粗產物(40.01g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 200g, 己烷/乙酸乙酯=1/1 至 3/7), 而獲得作為淡褐色黏體之 B1-4(非鏡像異構物混合物, 38.05g, 含有 4.0wt%-之乙酸乙酯, 換算產率 92%)。

【0253】



在氮環境下, 在 B1-4(非鏡像異構物混合物, 1.0eq., 36.0g, 含有 4.0wt%-之乙酸乙酯, 0.110mol)的 DMF(360mL)溶液中, 以室溫添加咪唑(1.5eq., 11.71g, 0.172mol)以及 TBSCl(1.2eq., 20.74g, 0.138mol), 以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(350mL)以及水(300mL)並分液萃取 1 次後, 將水層以乙酸乙酯 (100mL)分液萃取 2 次, 將有機層合併並以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉後, 進行減壓濃縮而獲得作為褐色黏體之粗產物。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 540g, 己烷/乙酸乙酯=1/0 至 1/1), 而獲得作為黃色黏體之 B1-5(非鏡像異構物混合物, 48.3g, 產率 98%)。

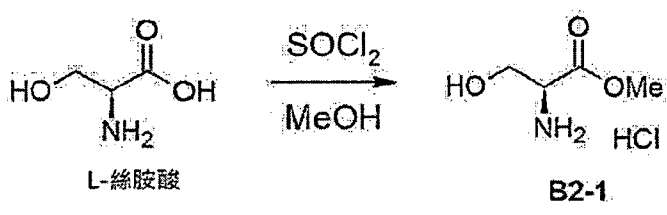
【0254】



在氮環境下，在 B1-5(非鏡像異構物混合物，1.0eq.，24.1g，0.056mol)的 THF(560mL)溶液中，在冰冷下添加三苯基磷(1.5eq.，17.10g，0.085mol)以及 DIAD(1.5eq.，17.09g，0.084mol)，以同溫攪拌 2 小時。在反應液中添加乙酸乙酯 (650mL)、水(300mL)以及 5%碳酸氫鈉水溶液(300mL)並分液萃取 1 次後，將有機層以 5%碳酸氫鈉水溶液(300mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(300mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉後，進行減壓濃縮而獲得作為黃色油狀物之粗產物。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 720g，己烷/乙酸乙酯=10/1)，而獲得作為白色固體之 Fragment B-1(12.6g，產率 54%)。又，獲得 4.09g 之含有 16%之非鏡像異構物的混合物。

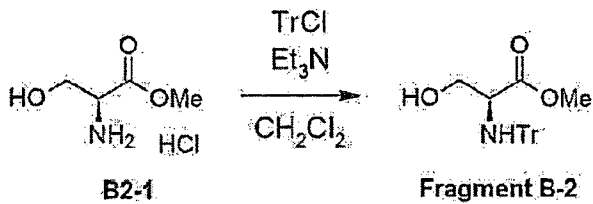
【0255】 在非鏡像異構物混合物(3.41g)中添加己烷(8.5mL)/二異丙醚 (8.5mL)混合液，加溫至外溫 45℃而使其溶解。將該溶液放冷至內溫 11℃後，濾取所析出的固體，將固體以己烷(1.5mL)/二異丙醚(1.5mL)洗淨 1 次，以己烷(3mL)洗淨 1 次，而獲得作為白色固體之 Fragment B-1(2.41g，含有 0.7%之非鏡像異構物，產率 10%)。

【0256】 (實施例 4：Fragment B-2 之合成)



在氮環境下，在冰冷下將亞磺醯氯(1.5eq.，5mL，69.35mmol)滴下至甲醇(47mL)。以同溫添加 L-絲胺酸(1.0eq.，5.00g，47.66mmol)後，在回流條件下攪拌 2.5 小時。將反應液進行減壓濃縮而將甲醇餾除，藉此獲得作為淡黃色固體之 B2-1(7.61g，粗產率 104%)。

【0257】



在氮環境下，在 B2-1(1.0eq.，4.56g，計算為 29.69mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中，在冰冷下添加三乙基胺(2.1eq.，8.3mL，62.01mmol)以及 TrCl(1.05eq.，8.71g，31.23mmol)，以室溫攪拌 3 小時。在反應液中添加二氯甲烷(30mL)，以水(60mL)分液洗淨 1 次。將水層以二氯甲烷(60mL)分液萃取 2 次。將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(150mL)分液洗淨 1 次後，將有機層以硫酸鎂乾燥。過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得粗產物(10.99g)。冰冷下於粗產物中添加乙酸乙酯(20mL)以及己烷(40mL)。濾取不溶的白色固體，藉此獲得 Fragment B-2(7.67g，2 階段產率 71%)。

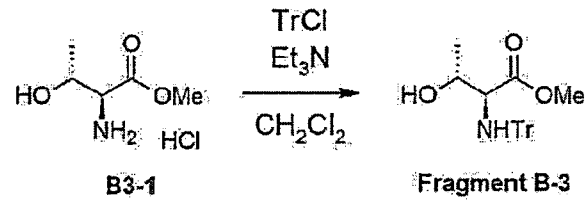
【0258】 (實施例 5：Fragment B-3 之合成)



在氮環境下，在冰冷下將亞磺醯氯(1.5eq.，4.5mL，62.03mmol)滴下至甲醇(42mL)。以同溫添加 L-蘇胺酸(1.0eq.，5.01g，42.10mmol)後，在回流條件下攪拌

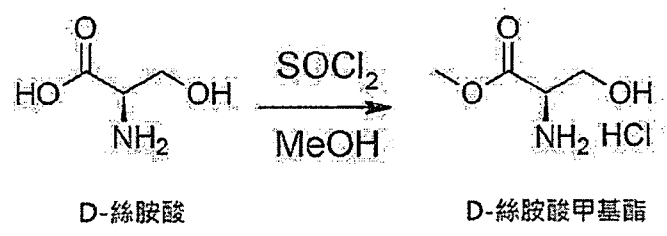
5 小時。將反應液進行減壓濃縮而將甲醇餾除，藉此獲得作為淡黃色固體之 B3-1(8.29g，粗產率 116%)。

【0259】



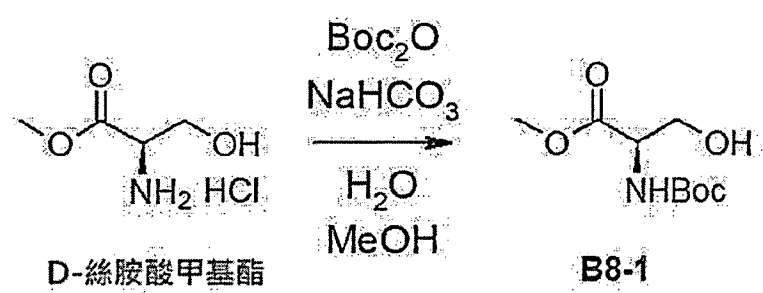
在氮環境下，B3-1(1.0eq.，4.01g，計算為 23.66mmol)的二氯甲烷(48mL)溶液中，在冰冷下添加三乙基胺(2.1eq.，6.9mL，49.50mmol)以及 TrCl(1.06eq.，6.99g，25.08mmol)，以室溫攪拌 5 小時。在冰冷下追加三乙基胺(1.1eq.，3.6mL，25.83mmol)以及 TrCl(0.53eq.，3.50g，12.55mmol)，以室溫進一步攪拌 18 小時。將反應液以水(60mL)分液洗淨 1 次。將水層以二氯甲烷(60mL)分液萃取 2 次。將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(150mL)分液洗淨後，將有機層以硫酸鎂乾燥。過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得粗產物(13.4g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 70g，己烷/乙酸乙酯=2/1 至 1/1)，而獲得作為白色固體之 Fragment B-3(7.27g，2 階段產率 82%)。

【0260】 (實施例 6：Fragment B-9 之合成)



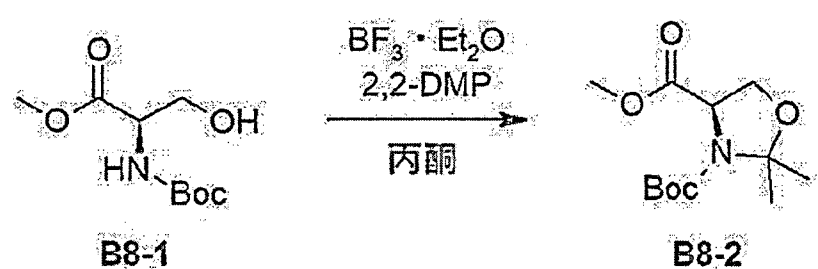
在氮環境下，在冰冷下於甲醇(240mL)中添加亞磺酰氯(1.45eq.，25mL，345mmol)。以同溫添加 D-絲胺酸(1.0eq.，25g，238mmol)，以 70℃攪拌 16.5 小時。將反應液進行減壓濃縮而獲得粗產物的 D-絲胺酸甲基酯(methyl ester)(37g)。

【0261】



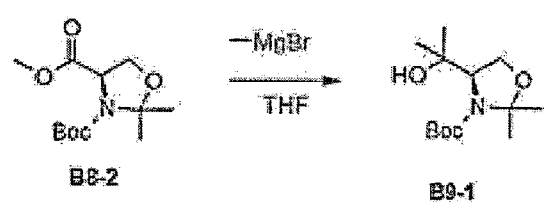
在氮環境下，在 D-絲胺酸甲基酯(1.0eq.，37.0g，計算為 238mmol)的水(100mL)/甲醇(100mL)混合液中，在冰冷下添加碳酸氫鈉(2.5eq.，49.9g，595mmol)以及 Boc₂O(1.05eq.，65mL，250mmol)，以室溫攪拌 5.5 小時。在反應液中添加水(200mL)後，以乙酸乙酯(200mL)分液萃取 2 次。將有機層以水(100mL)分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(100mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鎂乾燥。進行減壓濃縮而獲得作為粗產物之 B8-1(58.7g)。

【0262】



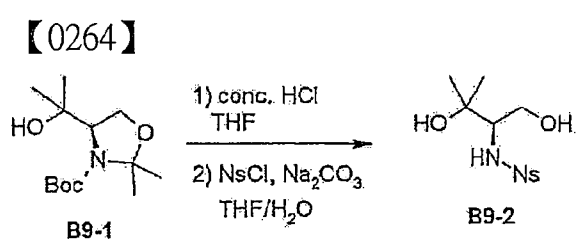
在氮環境下，在 B8-1(1.0eq.，58.7g，計算為 238mmol)的丙酮(350mL)溶液中，以室溫添加 2,2-二甲氧基丙烷(268mL)以及三氟化硼-二乙醚錯合物(0.05eq.，1.5mL，11.9mmol)，以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加三乙基胺(0.075eq.，2.5mL，17.9mmol)並進行減壓濃縮，而獲得作為淡黃色油狀物的粗產物之 B8-2(68.0g)。

【0263】



在氮環境下，在 B8-2(1.0eq.，16.02g，計算為 61.0mmol)的 THF(300mL)溶液中，在冰冷下花費 14 分鐘添加溴化甲基鎂(12.4%，3.0eq.，176.06g，183mmol)，以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加 10%氯化銨水溶液(200mL)、乙酸乙酯(100mL)以及水(30mL)並分液萃取 1 次，將水層以乙酸乙酯(50mL)分液萃取 2 次。將有機層合併並以 5%氯化鈉水溶液(200mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鈉乾燥後，過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮。

將以同樣的操作從 B8-2(2.00g)獲得之粗產物與先前的濃縮殘渣合併，進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 100g，己烷/乙酸乙酯=80/20 至 20/80)，而獲得作為淡黃色油狀物之 B9-1(17.22g，含有 1.7wt%-之乙酸乙酯，換算產率 95%)。

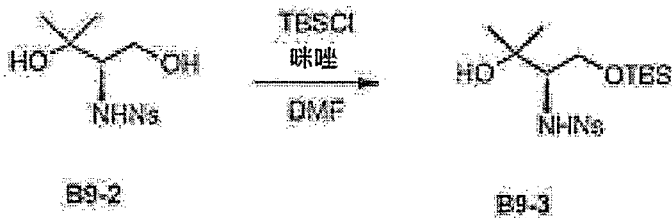


在氮環境下，在 B9-1(1.0eq.，16.22g，含有 1.7wt%-之乙酸乙酯，61.5mmol)的 THF(248mL)溶液中，以室溫添加濃鹽酸(12eq.，62mL，744mmol)，以同溫攪拌 2 小時，接著以外溫 50℃攪拌 3 小時後，將反應液濃縮而獲得作為紫色油狀物之粗產物(14.04g)。

【0265】 將以同樣的操作從 B9-1(1.00g)獲得之粗產物與先前的粗產物合併並溶解於 THF(130mL)中，在室溫下添加水(33mL)以及碳酸鈉(5.0eq.，34.59g，

326mmol)而將 pH 設為 9。添加 NaCl(1.0eq., 14.46g, 65.3mmol)並以同溫攪拌 16 小時後，追加 NaCl(0.3eq., 4.34g, 19.6mmol)，以同溫攪拌 30 分鐘。在反應液中添加飽和氯化鈉水溶液(150mL)、乙酸乙酯(50mL)以及水(180mL)並分液萃取 1 次，將水層以乙酸乙酯(30mL)分液萃取 3 次。將有機層合併並以硫酸鈉乾燥，過濾去除硫酸鈉後，進行減壓濃縮。將濃縮殘渣進行快速矽膠管柱精製(正相正膠 100g, 己烷/乙酸乙酯=50/50 至 0/100)，而獲得作為褐色油狀物之 B9-2(19.70g, 含有雜質，表觀產率 99%)。

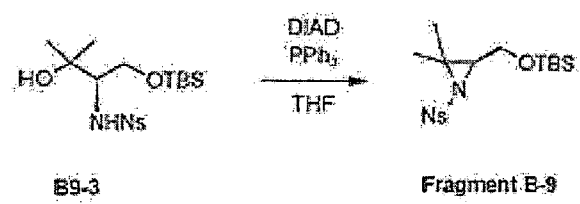
【0266】



在氮環境下，在 B9-2(1.0eq, 19.59g, 64.4mmol)的 DMF(65mL)溶液中，以室溫下添加 TBSCl(1.2eq, 11.64g, 77.3mmol)以及咪唑(1.5eq, 6.57g, 96.6mmol)，以同溫攪拌 30 分鐘。

【0267】 將使用 B9-2(100mg)並同樣地處理後之反應液與先前的反應液合併，添加乙酸乙酯(130mL)以及水(200mL)並分液萃取 1 次。將水層以乙酸乙酯(30mL)分液萃取 2 次，將有機層合併，添加 5%氯化鈉水溶液(150mL)以及飽和氯化鈉水溶液(30mL)並分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮後，將濃縮殘渣進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 100g，己烷/乙酸乙酯=90/10 至 64/36)，而獲得作為白色黏體之 B9-3(22.09g，含有 3.1wt%之乙酸乙酯，自 B9-1 之 3 階段換算產率 79%)。

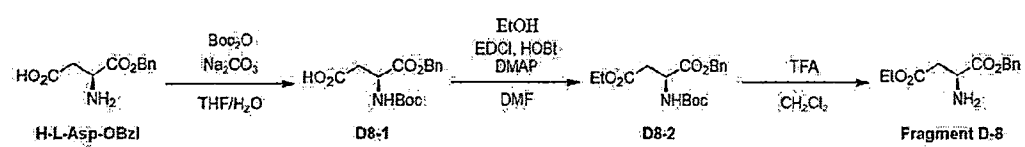
【0268】



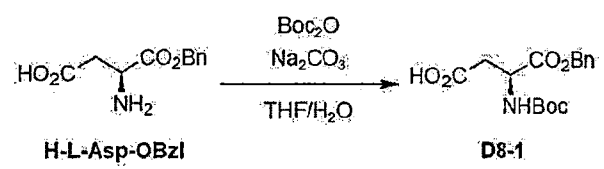
在氮環境下，在 B9-3(1.0eq.，21.95g，含有 3.1wt%之乙酸乙酯，50.8mmol) 以及三苯基磷(1.5eq.，19.99g，76.2mmol)的 THF(508mL)溶液中，在室溫下添加 DIAD(90%，1.5eq.，17.12g，76.2mmol)，以同溫攪拌 3 小時。將使用 B9-3(130mg) 並同樣地處理後之反應液與先前的反應液合併，進行減壓濃縮，將濃縮殘渣進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次：正相矽膠 480g，己烷/乙酸乙酯=10/0 至 5/1，第 2 次：正相矽膠 100g，己烷/乙酸乙酯=91/9 至 85/15)。在所得之淡紅色固體中添加己烷並進行超音波照射，冰冷後濾取作為白色固體之 Fragment B-9(15.07g，產率 74%)。

【0269】 (實施例 6A：Fragment D-8 之合成)

Fragment D-8 係如下述般進行合成。



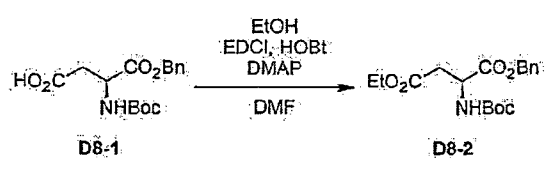
【0270】 自 H-L-Asp-OBzl 至 D8-1 之合成係如下述般進行。



在 H-L-Asp-OBzl(1.0eq.，501mg，2.24mmol)的 THF(3mL)/水(6mL)混合液中，以室溫添加碳酸鈉(2.0eq.，477mg，4.50mmol)以及 Boc2O(1.9eq.，1.0mL，4.35mmol)，以同溫攪拌 5 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(50mL)，以水(25mL)分液萃取 2 次。將水層合併並添加 1N 鹽酸水溶液(0.5mL)而將 pH 設為 7 後，進

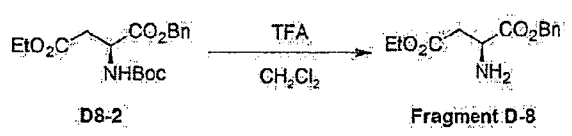
行減壓濃縮。將藉由濃縮析出的固體過濾後，將殘渣以 DMF 洗淨。將濾液與洗液合併並進行減壓濃縮，藉此獲得作為白濁油狀物之 D8-1(753.3mg，quant.)。

【0271】 自 D8-1 至 D8-2 之合成係如下述般進行。



在 D8-1(1.0eq.，753mg，計算為 2.24mmol)的 DMF(6mL)溶液中添加 HOBt·H₂O(1.2eq.，413mg，2.69mmol)、EDCI(1.2eq.，516mg，2.69mmol)、乙醇(2.0eq.，0.26mL，4.45mmol)以及 DMAP(1.0eq.，274mg，2.24mmol)，以同溫攪拌 18 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(30mL)以及己烷(10mL)後，以水(20mL)分液洗淨 2 次，以水(10mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)混合液分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為淡褐色液體之 D8-2(511mg，2 階段產率 65%)。

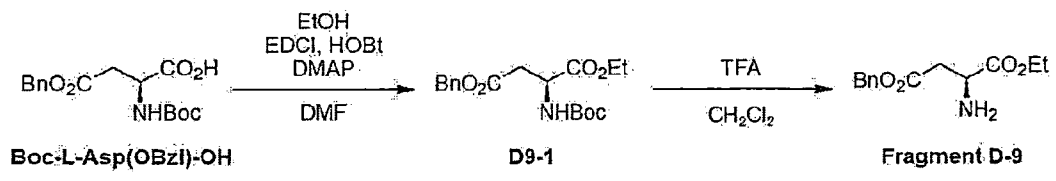
【0272】 自 D8-2 至 Fragment D-8 之合成係如下述般進行。



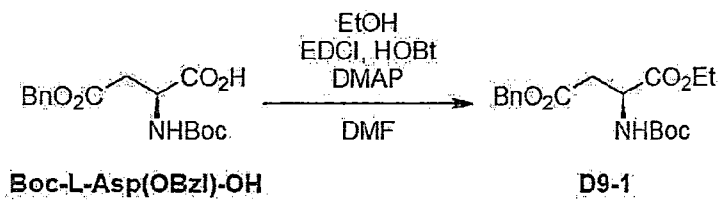
在 D8-2(1.0eq.，472mg，1.34mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中，以室溫添加 TFA(9.7eq.，1.0mL，13.1mmol)，以同溫攪拌 2 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL)後，以水(10mL)分液洗淨 2 次，以飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)分液洗淨 3 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為無色透明液體之 Fragment D-8(229mg，產率 68%)。

【0273】 (實施例 6B：Fragment D-9 之合成)

Fragment D-9 係如下述般進行合成。

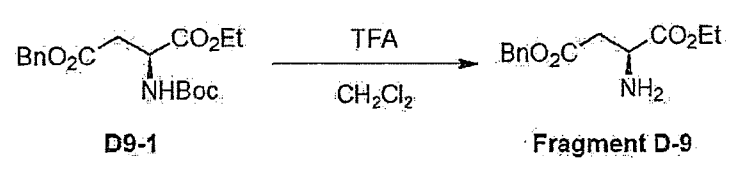


【0274】 自 Boc-L-Asp(OBzl)-OH 至 D9-1 之合成係如下述般進行。



【0275】 在 Boc-L-Asp(OBzl)-OH(1.0eq., 893mg, 2.76mmol)的 DMF(8mL) 溶液中，以室溫添加 HOBT·H₂O(1.2eq., 510mg, 3.33mmol)、EDCI(1.2eq., 639mg, 3.34mmol)、乙醇(1.2eq., 150mg, 3.26mmol)以及 DMAP(1.0eq., 339mg, 2.77mmol)，以同溫攪拌 18 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(30mL)以及己烷(10mL)，以水(20mL)分液洗淨 2 次，以水(10mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)混合液分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色液體之 D9-1(881mg, 產率 91%)。

【0276】 自 D9-1 至 Fragment D-9 之合成係如下述般進行。

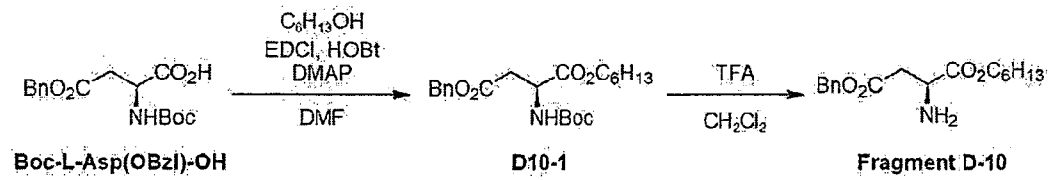


【0277】 在 D9-1(1.0eq., 864mg, 2.46mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中，以室溫添加 TFA(10eq., 2.83g, 24.8mmol)，以同溫攪拌 1.5 小時。在反應液中添加 1M 氫氧化鈉水溶液(22mL)而將 pH 設為 9。以乙酸乙酯(30mL)分液萃取 1 次後，將有機層以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，

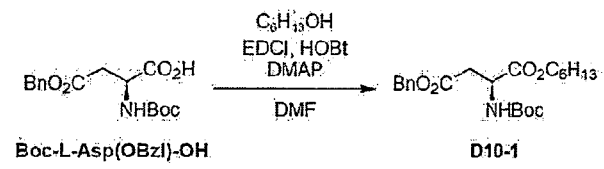
過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色液體之 Fragment D-9(524mg，產率 85%)。

【0278】 (實施例 6C：Fragment D-10 之合成)

Fragment D-10 係如下述般進行合成。

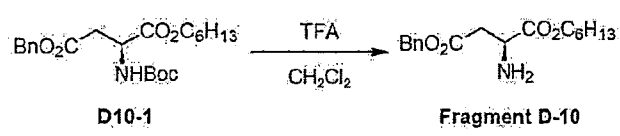


【0279】 自 Boc-L-Asp(OBzl)-OH 至 D10-1 之合成係如下述般進行。



在 Boc-L-Asp(OBzl)-OH(1.0eq.，5.01g，15.5mmol)的 DMF(45mL)溶液中，以室溫添加 HOBT·H₂O(1.2eq.，2.85g，18.6mmol)、EDCI(1.2eq.，3.57g，18.6mmol)、己醇(1.2eq.，1.89g，18.5mmol)以及 DMAP(1.0eq.，1.90g，15.6mmol)，以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(90mL)以及己烷(30mL)後，以水(100mL)分液洗淨 2 次，以水(50mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(50mL)混合液分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色液體之 D10-1(6.08mg，產率 96%)。

【0280】 自 D10-1 至 Fragment D-10 之合成係如下述般進行。

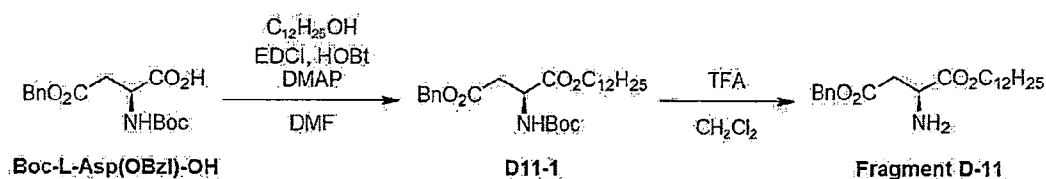


在 D10-1(1.0eq.，6.07g，14.9mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中，以室溫添加 TFA(10eq.，17.0g，149mmol)，以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加 1M 氫氧化

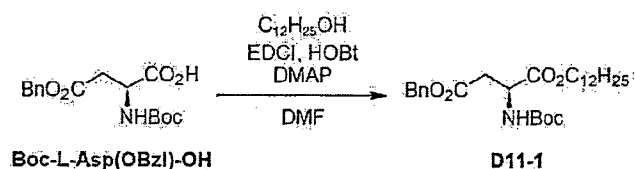
將 10 加入飽和氯化鈉水溶液(100mL)中，攪拌 1 小時，加入 11 和 12 的
 鈉水溶液(140mL)而將 pH 設為 9。以乙酸乙酯(100mL)分液萃取 1 次後，將有機
 層以水(50mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次。將有
 機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色液體之
 Fragment D-10(4.48g，產率 98%)。

【0281】 (實施例 6D：Fragment D-11 之合成)

Fragment D-11 係如下述般進行合成。

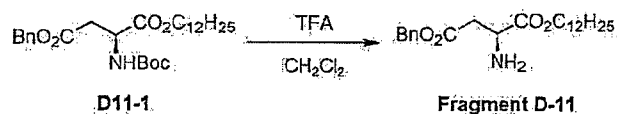


【0282】 自 Boc-L-Asp(OBzl)-OH 至 D11-1 之合成係如下述般進行。



在 Boc-L-Asp(OBzl)-OH(1.0eq., 5.04g, 15.6mmol)的 DMF(45mL)溶液中，以室溫添加 HOBt·H₂O(1.2eq., 2.87g, 18.7mmol)、EDCI(1.2eq., 3.59g, 18.7mmol)、癸醇(1.2eq., 3.49g, 18.7mmol)以及 DMAP(1.0eq., 1.91g, 15.6mmol)，以同溫攪拌 2 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(90mL)以及己烷(30mL)後，以水(100mL)分液洗淨 2 次，以水(50mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(50mL)混合液分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色液體之 D11-1(7.87mg, 粗產率 103%)。

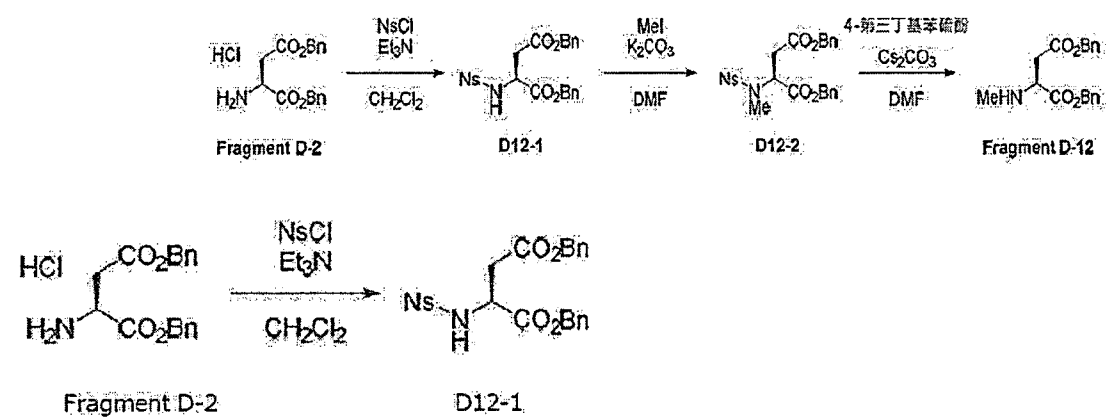
【0283】 自 D11-1 至 Fragment D-11 之合成係如下述般進行。



在 D11-1(1.0eq. , 7.87g , 計算為 15.6mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中，以室溫添加 TFA(8.0eq. , 14.2g , 124mmol)，以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加 1M 氫氧化鈉水溶液(113mL)而將 pH 設為 9。以乙酸乙酯(100mL)分液萃取 1 次後，將有機層以水(50mL)分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色液體之粗產物(6.56g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 30g，己烷/乙酸乙酯=75/25 至 25/75)，而獲得作為淡黃色液體之 Fragment D-11(4.73g，自 Boc-L-Asp(OBzl)-OH 之 2 階段產率 77%)。

【0284】 (實施例 6E：FragmentD-12 之合成)

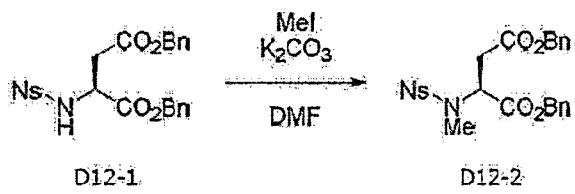
FragmentD-12 係如下述般進行合成。



【0285】 在氮氣流下，在 Fragment D-2(1.0eq. , 10.00g , 28.58mmol)的二氯甲烷(100mL)溶液中，在冰冷下添加三乙基胺(2.5eq. , 7.23g , 71.44mmol)以及、NsCl(1.2eq. , 7.60g , 34.29mmol)，以同溫攪拌 0.5 小時，升溫至室溫的同況下攪拌 17 小時。將反應液以水(50mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得粗產物(14.78g)。使該粗產物溶解於乙酸乙酯(100mL)，以 5%氯化鈉水溶液(50mL)分液

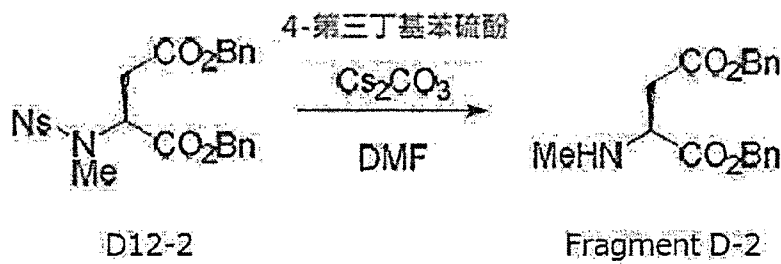
洗淨 1 次後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉後，進行減壓濃縮而獲得作為黃色固體之 D12-1(14.55g，含有 0.6wt%之乙酸乙酯，定量(quant.))。

【0286】



在氮環境下，在 D12-1(1.0eq.，14.55g，計算為 28.58mmol)的 DMF(100mL)溶液中，在冰冷下添加碳酸鉀(2.0eq.，7.90g，57.16mmol)以及、碘甲烷(2.0eq.，8.11g，57.14mmol)，以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加甲苯(200mL)，以水(200mL)分液洗淨 1 次，以 5%食鹽水(200mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為淡褐色黏體之 D12-2(14.78g，DMF 0.4wt%，自 Fragment D-2 之 2 階段換算產率 99%)。

【0287】

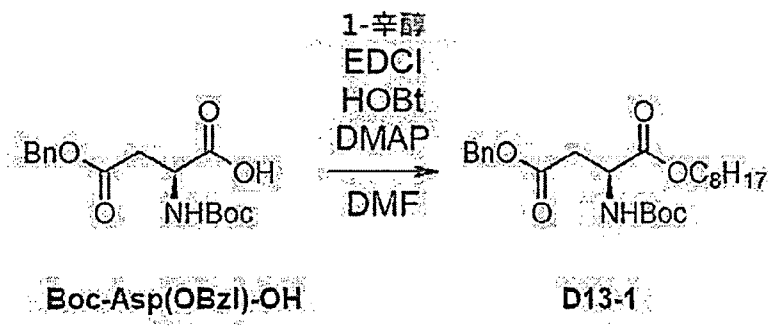


在氮環境下，在 D12-2(1.0eq.，14.78g，28.29mmol)的 DMF(140mL)溶液中，以室溫添加碳酸鉯(1.5eq.，13.84g，42.48mmol)以及 4-第三丁基苯磺酸(1.5eq.，7.06g，42.46mmol)，以同溫攪拌 2 小時。在反應液中添加甲苯(300mL)，以水(300mL)分液洗淨 1 次，以 5%碳酸鉀水溶液(300mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(300mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉，將進行減壓濃縮而所得之粗產物(19.66g)進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 100g，己烷/乙

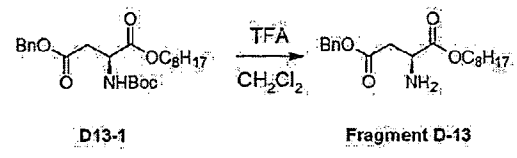
酸乙酯=90/10 至 0/100)，而獲得作為橙色油狀物之 Fragment D-12(7.52g，產率 81%)。

【0288】 (實施例 6F：Fragment D-13 之合成)

Fragment D-13 係如下述般進行合成。



在氮環境下，在 Boc-L-Asp(OBzl)-OH(1.0eq.，5.00g，15.5mmol) 的 DMF(45mL)溶液中，以室溫添加 HOBT·H₂O(1.2eq.，2.85g，18.6mmol)、EDCI(1.2eq.，3.57g，18.6mmol)、1-辛醇(1.2eq.，3.0mL，19.1mmol)以及 DMAP(1.0eq.，1.89g，15.5mmol)，以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加己烷(25mL)以及乙酸乙酯(75mL)，以水(50mL)分液洗淨 2 次，以飽和碳酸氫鈉水溶液(25mL)/水(25mL)混合液分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸，進行鎂減壓濃縮，藉此獲得作為淡黃色液體之 D13-1(7.09g)。

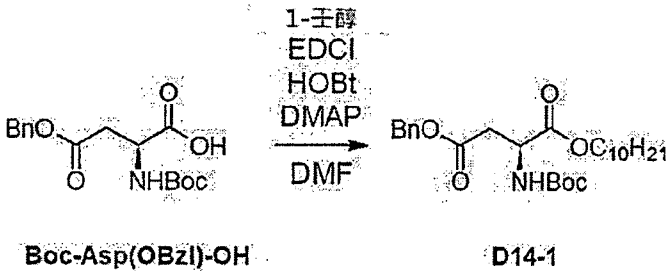


在氮環境下，在 D13-1(1.0eq.，7.09g，計算為 15.5mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中，以室溫添加 TFA(10eq.，12.3mL，161mmol)，以室溫攪拌 1 小時。在反應液中添加 1M 氫氧化鈉水溶液(145mL)，以乙酸乙酯(100mL)分液萃取 1 次。將有機層以水(50mL)分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(25mL)分液洗淨 1 次。

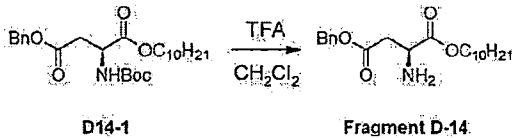
將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮，藉此獲得淡黃色液體的粗產物(5.62g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 41g，己烷/乙酸乙酯=3/1 至 1/1)，而獲得作為淡黃色液體之 Fragment D-13(4.20g，2 階段產率 81%)。

【0289】 (實施例 6F：Fragment D-14 之合成)

Fragment D-14 係如下述般進行合成。



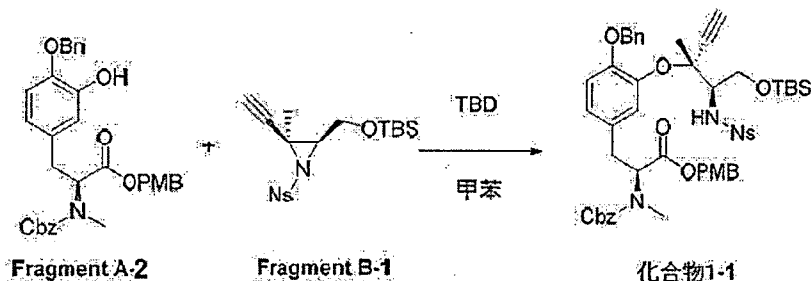
在氮環境下，Boc-L-Asp(OBzl)-OH(1.0eq.，5.00g，15.5mmol)的 DMF(45mL)溶液中，以室溫添加 HOBt·H₂O(1.2eq.，2.85g，18.6mmol)、EDCI(1.2eq.，3.57g，18.6mmol)、1-壬醇(1.2eq.，3.5mL，18.4mmol)以及 DMAP(1.0eq.，1.90g，15.5mmol)，以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加己烷(25mL)以及乙酸乙酯(75mL)，以水(50mL)分液洗淨 2 次，以飽和碳酸氫鈉水溶液(25mL)/水(25mL)混合液分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(25mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色液體之 D14-1(7.80g)。



在氮環境下，在 D14-1(1.0eq.，7.80g，計算為 15.5mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中，以室溫添加 TFA(10eq.，12.0mL，157mmol)，以室溫攪拌 2 小時。在反

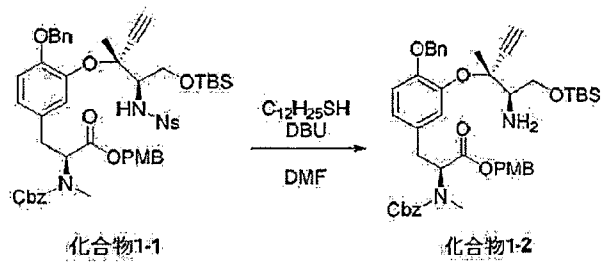
應液中添加 1M 氫氧化鈉水溶液(130mL)，以乙酸乙酯(100mL)分液萃取 1 次。將有機層以水(50mL)分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(25mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂並進行減壓濃縮，藉此獲得淡黃色液體的粗產物(6.61g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 33g，己烷/乙酸乙酯=3/1 至 1/1)，而獲得作為淡黃色液體之 Fragment D-14(4.00g，2 階段產率 71%)。

【0290】 (實施例 7：化合物 1 之合成)



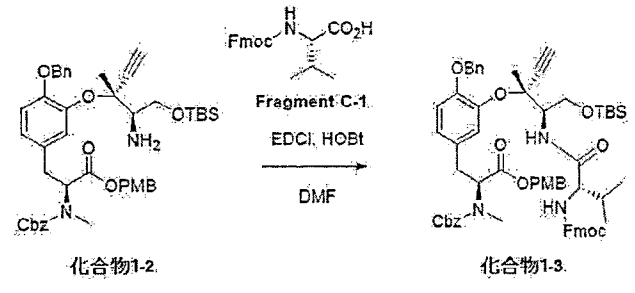
在氮環境下，在 Fragment A-2(1.05eq.，5.81g，含有 2.2wt%之乙酸乙酯，10.23mmol)以及 Fragment B-1(1.0eq.，4.00g，9.74mmol)的甲苯(111mL)溶液中，在冰冷下添加 TBD(1.05eq.，1.42g，10.20mmol)，一邊升溫至室溫一邊攪拌 22 小時。在反應液中添加 5%檸檬酸水溶液(50mL)並分液洗淨 1 次，將有機層以 5%碳酸氫鈉水溶液(50mL)/5%氯化鈉水溶液(50mL)混合液分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為淡褐色黏體之粗產物(10.90g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 100g，己烷/乙酸乙酯=80/20 至 0/100)，而獲得作為黃色黏體之化合物 1-1(8.49g，含有 Fragment A-2、PMBOH、乙酸乙酯，表觀產率 90%)。

【0291】



在氮環境下，在化合物 1-1(1.0eq.，2.97g，含有 Fragment A-2、PMBOH、乙酸乙酯，計算為 3.07mmol)的 DMF(15mL)溶液中，在冰冷下添加 1-十二烷硫醇(6.0eq.，3.73g，18.43mmol)以及 DBU(6.0eq.，2.81g，18.46mmol)，以室溫攪拌 5 小時。在反應液中添加甲苯(30mL)以及 5%檸檬酸水溶液(40mL)並分液萃取 1 次，將水層以甲苯(30mL)再度分液萃取。將有機層合併，以 5%碳酸氫鈉水溶液(30mL)/5%氯化鈉水溶液(30mL)混合液分液洗淨 1 次，以硫酸鈉乾燥後，過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為黃色油狀物之粗產物(6.54g)。將以同樣的操作從化合物 1-1(1.03g)獲得之粗產物(2.47g)與先前的粗產物合併，進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 100g，己烷/乙酸乙酯=90/10 至 50/50)，而獲得作為淡黃色油狀物之化合物 1-2(2.32g，含有 PMBOH 以及乙酸乙酯，表觀產率 71%)。

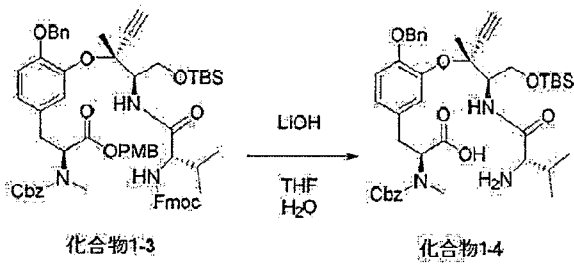
【0292】



在氮環境下，在化合物 1-2(1.0eq.，2.32g，含有 2.1wt%-之乙酸乙酯，2.06mmol)的 DMF(24mL)溶液中，N-Fmoc-L-纈胺酸(Fragment C-1，2.0eq.，1.39g，4.10mmol)、EDCI(2.0eq.，0.79g，4.12mmol)以及 HOBT·H₂O(2.0eq.，0.63g，4.11mmol)，以室

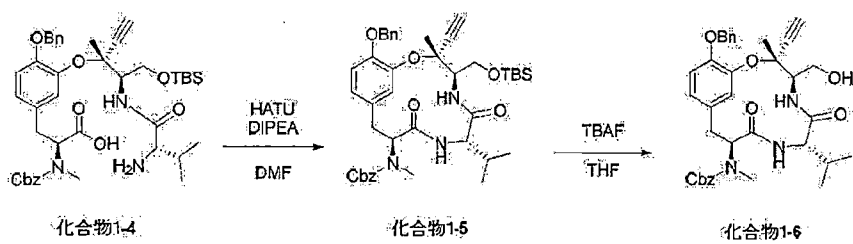
溫攪拌 3.5 小時。在反應液中甲苯(50mL)以及 5%碳酸氫鈉水溶液(50mL)並分液萃取 1 次，將有機層以 5%氯化鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為黃色黏體之粗產物(3.49g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(NH₂ 矽膠 28g，己烷/乙酸乙酯=90/10 至 50/50)，而獲得作為白色非晶質之化合物 1-3(2.22g，產率 98%)。

【0293】



在氮環境下，在化合物 1-3(1.0eq.，2.22g，2.01mmol)的 THF(20mL)/水(10mL)混合液中，添加氫氧化鋰一水合物(4.0eq.，0.34g，8.10mmol)，以室溫攪拌 3 小時。將反應液冰冷，添加 5%檸檬酸水溶液(30mL)而將 pH 設為 3，以乙酸乙酯(30mL)分液萃取 1 次。將有機層以 5%氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色黏體之粗產物(2.45g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 25g，乙酸乙酯/甲醇=100/0 至 90/10)，而獲得作為白色非晶質之化合物 1-4(1.36g，含有 4.4wt%-之乙酸乙酯，換算產率 85%)。

【0294】

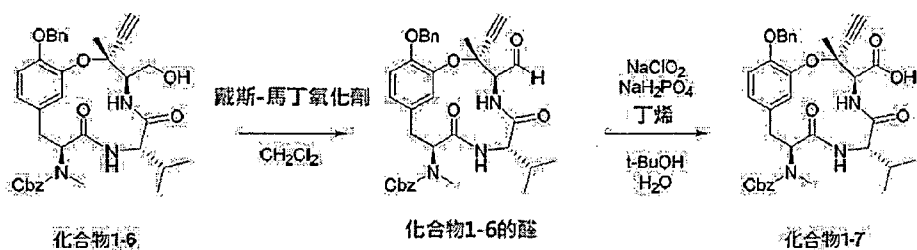


在氮環境下，在 HATU(5.0eq, 1.63g, 4.29mmol)的 DMF(842mL)溶液中，以室溫添加 DIPEA(10.0eq, 1.11g, 8.59mmol)。接著以同溫花費 17 小時添加化合物 1-4(1.0eq, 0.68g, 含有 4.4wt%之乙酸乙酯, 0.855mmol)的 DMF(8mL)溶液，在滴下結束後，以室溫進一步攪拌 1.5 小時。將反應液進行減壓濃縮，在濃縮殘渣中添加乙酸乙酯(15mL)以及 5%檸檬酸水溶液(15mL)並分液洗淨 1 次。將有機層以 5%碳酸氫鈉水溶液(15mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為淡褐色非晶質之化合物 1-5 以及化合物 1-6 的混合物(1.05g)。

【0295】 在氮環境下，在化合物 1-5 以及化合物 1-6 的混合物(1.0eq, 0.95g, 計算為 0.774mmol)的 THF(19mL)溶液中，在冰冷下添加 TBAF(1.1M in THF, 8.0eq, 5.63mL, 6.193mmol)，一邊升溫至室溫一邊攪拌 4 小時。將反應液冰冷，添加 10%氯化銨水溶液(40mL)，以乙酸乙酯(40mL)分液萃取 1 次。將有機層以 5%氯化鈉水溶液(40mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鈉乾燥後，過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為淡褐色黏體之粗產物(1.19g)。

【0296】 將以同樣的操作從化合物 1-5 以及化合物 1-6 的混合物(0.10g, 計算為 0.081mmol)獲得之粗產物(106mg)與先前的粗產物合併，進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g, 己烷/乙酸乙酯=50/50)，而獲得作為淡橙色固體之化合物 1-6(0.60g, 異構物混合物, 含有乙酸乙酯 0.7wt%、36.4wt%之 TBAF, 自化合物 1-4 之 2 階段換算產率 70%)。

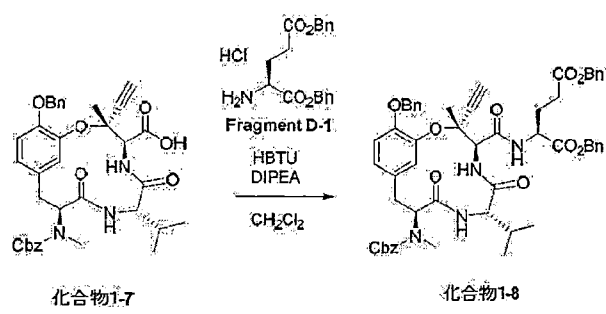
【0297】



在氮環境下，在化合物 1-6(1.0eq., 0.66g, 異構物混合物，含有乙酸乙酯 3.9wt%、38.9wt%之 TBAF, 0.60mmol)的二氯甲烷(13mL)溶液中，在冰冷下添加戴斯-馬丁氧化劑(Dess-Martin Periodinane)(1.5eq., 0.38g, 0.90mmol)，一邊升溫至室溫一邊攪拌 16 小時。在反應液中添加 5%碳酸氫鈉水溶液(10mL)、5%硫代硫酸鈉水溶液(10mL)後，分液洗淨 1 次。將有機層以 5%氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鈉乾燥後，過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為淡橙色非晶質之化合物 1-6 的醛(Aldehyde)(0.392g, 含有異構物)。

【0298】 在氮環境下，化合物 1-6 的醛(1.0eq., 0.39g, 含有異構物，計算為 0.60mmol)的第三丁基醇(16mL)/2-甲基-2-丁烯(Amylene)(4mL)/水(4mL)混合液中，以室溫添加磷酸二氫鈉二水合物(3.5eq., 0.33g, 2.12mmol)以及 80%亞氯酸鈉(4.5eq., 0.30g, 2.65mmol)，以室溫攪拌 1.5 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL)以及水(20mL)並分液萃取 1 次，將有機層以水(20mL)分液洗淨 2 次，以 5%氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉後，進行減壓濃縮而獲得作為淡橙色固體之化合物 1-7(0.351g, 異構物混合物，含有 12.5wt%-之 TBAF，自化合物 1-6 之 2 階段換算產率 80%)。

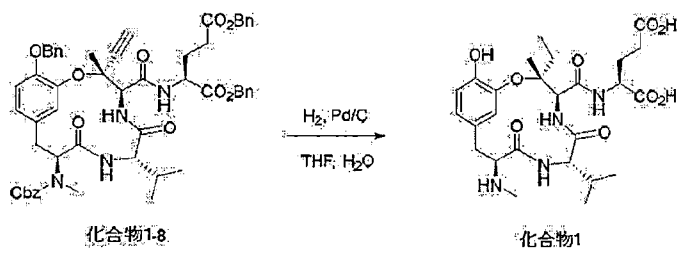
【0299】



在氮環境下，化合物 1-7(1.0eq.，130mg，異構物混合物，含有 24.8wt%之 TBAF，0.15mmol)以及 L-麩胺酸二苄酯鹽酸鹽(Fragment D-1，1.5eq.，83mg，0.23mmol)的二氯甲烷(1.3mL)溶液中，在冰冷下添加 DIPEA(3.0eq.，78 μ L，0.46mmol)以及 HBTU(1.5eq.，87mg，0.23mmol)，一邊升溫至室溫一邊攪拌 3.5 小時。

【0300】 將以同樣的操作對化合物 1-7(100mg)進行處理後之反應液與先前的反應液合併，添加甲苯(20mL)、5%檸檬酸水溶液(20mL)以及 5%氯化鈉水溶液(10mL)並分液洗淨 1 次。將有機層以 5%檸檬酸水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以 5%碳酸氫鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鈉乾燥後，過濾去除硫酸鈉。進行減壓濃縮，將作為淡褐色黏體獲得之粗產物(290mg)進行快速矽膠管柱精製(NH₂ 矽膠 6.5g，己烷/乙酸乙酯 =50/50)，而獲得作為黃色黏體之化合物 1-8(37mg，產率 14%)。

【0301】

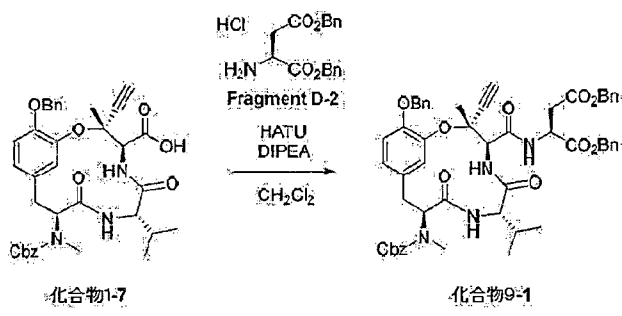


在氮環境下，化合物 1-8(1.0eq, 37mg, 0.039mmol)的 THF(1.85mL)/水(1.85mL)混合液中，以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型, 50%含水物, 11.1mg)，將系統內氮置換後，以室溫攪拌 16 小時。藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除，將濾液減壓濃縮後，在濃縮殘渣中添加 THF(1.85mL)/水(1.85mL)混合液，將系統內氮置換後，以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型, 50%含水物, 11.1mg)。將系統內氮置換後，以同溫攪拌 3 小時。由於在反應進行的同時目標物以固體析出，故添加 TFA(2.0eq, 6.0 μ L, 0.078mmol)而使目標物溶解後，藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除，將濾液減壓濃縮而獲得作為淡橙色非晶質之粗產物(27mg)。

【0302】 將以同樣的操作從化合物 1-8(21mg)獲得之粗產物(15.5mg)與先前的粗產物合併，進行 2 次快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 60g, 第 1 次: 0.05%TFA 水溶液/乙腈=99/1 至 90/10, 第 2 次: 0.05%TFA 水溶液/乙腈=95/5)後，進行凍結乾燥，而獲得作為白色固體之化合物 1 的 TFA 鹽(18mg, 產率 45%, 純度 97.1%)。

【0303】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 6.94-6.87(m, 3H), 4.86(s, 1H), 4.37(dd, $J=9.2, 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.12(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.05(dd, $J=8.8, 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.23(dd, $J=13.2, 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.92(dd, $J=13.2, 8.8\text{Hz}$, 1H), 2.72(s, 3H), 2.48-2.35(m, 2H), 2.22-2.14(m, 1H), 2.03-1.90(m, 3H), 1.77-1.63(m, 1H), 1.57(s, 3H), 1.04(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.85(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.78(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H).

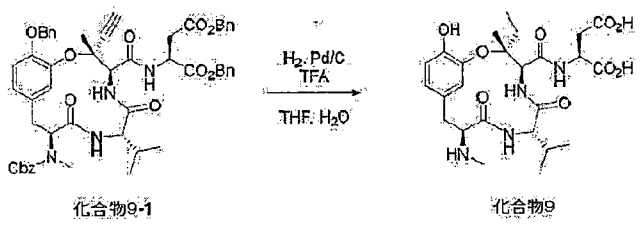
【0304】 (實施例 8: 化合物 9 之合成)



在氮環境下，在化合物 1-7(1.0eq.，264mg，異構物混合物，含有 12.5wt%之 TBAF，0.36mmol)以及 L-天門冬胺酸二苄酯鹽酸鹽(Fragment D-2，1.5eq.，188mg，0.54mmol)的二氯甲烷(6.6mL)溶液中，在冰冷下添加 DIPEA(1.5eq.，91 μ L，0.54mmol)以及 HATU(1.5eq.，204mg，0.54mmol)，以室溫攪拌 6 小時。在反應液中添加 5%檸檬酸水溶液(10mL)並分液洗淨 1 次，將有機層以 5%碳酸氫鈉水溶液(10mL)/5%氯化鈉水溶液(10mL)混合液分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉後，將進行減壓濃縮獲得之淡褐色黏體的粗產物(496mg)進行 2 次快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g，第 1 次：氯仿/乙酸乙酯=90/10 至 50/50，第 2 次：氯仿/乙酸乙酯=90/10 至 85/15)，而獲得低純度的化合物 9-1(129mg)。

【0305】 使低純度的化合物 9-1 溶解於甲苯(10mL)，以 5%氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 5 次後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉後，進行減壓濃縮而獲得作為黃色非晶質之化合物 9-1(93mg，產率 28%)。

【0306】

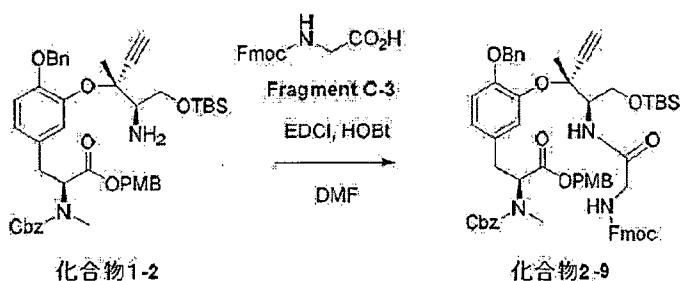


在氮環境下，在化合物 9-1(1.0eq., 50mg, 0.053mmol)的 THF(2.5mL)/水(2.5mL)混合液中，以室溫添加 10%鈹-碳(N.E. Chemcat NX 型, 50%含水物, 2.5mg)以及 TFA(2.0eq., 8.2 μ L, 0.107mmol)，將系統內氫置換後，以室溫攪拌 23 小時。追加 10%鈹-碳(N.E. Chemcat NX 型, 50%含水物, 2.5mg)並攪拌 27 小時。再度追加 10%鈹-碳(N.E. Chemcat NX 型, 50%含水物, 2.5mg)並進一步攪拌 24 小時。

【0307】 將以同樣的操作對化合物 9-1(10mg)進行處理後之反應液與先前的反應液合併，藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除後，將濾液減壓濃縮而獲得作為橙色黏體之粗產物(58mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g, 0.05%TFA 水溶液/乙腈=95/5 至 90/10)後，進行凍結乾燥，而獲得作為白色固體之化合物 9 的 TFA 鹽(30.5mg, 產率 73%, 純度 97.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 6.94-6.87(m, 3H), 4.66(dd, $J=7.2, 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.11(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.05(dd, $J=8.8, 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.24(dd, $J=13.6, 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.96-2.84(m, 3H), 2.72(s, 3H), 2.05-1.91(m, 2H), 1.78-1.69(m, 1H), 1.58(s, 3H), 1.05(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.86(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.78(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H).

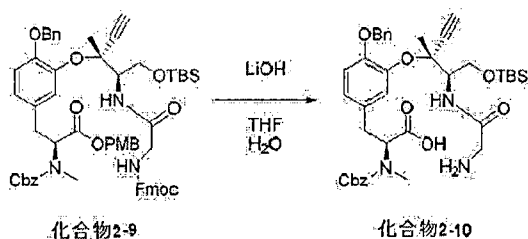
【0308】 (實施例 9：化合物 2 之合成)



在氮環境下，在化合物 1-2(1.0eq., 2.32g, 含有 PMBOH、乙酸乙酯，計算為 2.97mmol)的 DMF(35mL)溶液中，添加 N-Fmoc-L-甘胺酸(Fragment C-3, 2.0eq.,

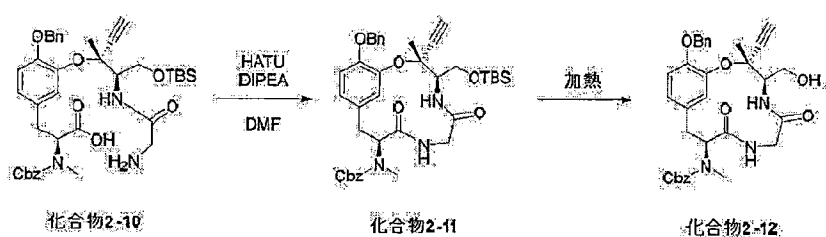
1.77g, 5.95mmol)、EDCI(2.0eq., 1.14g, 5.95mmol)以及 HOBt·H₂O(2.0eq., 0.91g, 5.94mmol), 以室溫攪拌 2 小時。在反應液中添加甲苯(70mL)以及 5%碳酸氫鈉水溶液(70mL)並分液萃取 1 次, 將有機層以 5%氯化鈉水溶液(70mL)分液洗淨 1 次後, 以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉, 進行減壓濃縮而獲得作為白色固體之粗產物(4.56g)。在粗產物中添加乙酸乙酯(45mL)並進行超音波照射後, 過濾去除不溶解物, 將濾液進行減壓濃縮。使濃縮殘渣溶解於 THF, 進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶質之化合物 2-9(3.50g, 含有雜質、THF 以及 DMF)。

【0309】



在氮環境下, 在化合物 2-9(1.0eq., 3.50g, 2.97mmol)的 THF(28mL)/水(14mL)混合液中, 添加氫氧化鋰一水合物(4.0eq., 0.50g, 11.92mmol), 以室溫攪拌 3 小時。將反應液冰冷, 添加 5%檸檬酸水溶液(45mL)而將 pH 設為 3, 以乙酸乙酯(45mL)分液萃取 1 次。將有機層以 5%氯化鈉水溶液(45mL)分液洗淨 1 次後, 以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉, 進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色黏體之粗產物(3.55g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 25g, 乙酸乙酯/甲醇=100/0 至 70/30), 而獲得作為淡橙色非晶質之化合物 2-10(1.63g, 含有 7.3wt%之乙酸乙酯, 自 Fragment B-1 之 4 階段換算產率 42%)。

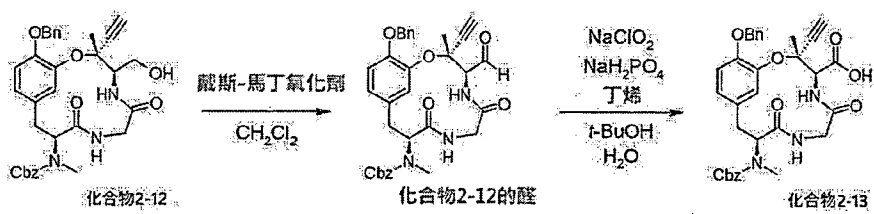
【0310】



在氮環境下，在 HATU(5.0eq.，1.63g，4.29mmol)的 DMF(842mL)溶液中，以室溫添加 DIPEA(10.0eq.，1.11g，8.59mmol)。接著以同溫花費 17 小時添加化合物 2-10(1.0eq.，0.66g，含有 7.3wt%之乙酸乙酯，0.852mmol)的 DMF(8mL)溶液，滴下結束後，以室溫進一步攪拌 1 小時。將反應液進行減壓濃縮至數 mL 為止。

【0311】 在氮環境下，將濃縮殘渣以外溫 50℃攪拌 17 小時，接著以外溫 70℃攪拌 2 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL)以及 5%檸檬酸水溶液(20mL)並分液萃取 1 次，將有機層以 5%碳酸氫鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，5%氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為淡褐色黏體之粗產物(0.98g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g，氯仿/乙酸乙酯=90/10 至 5/95)，而獲得作為橙色固體之化合物 2-12(0.168g，含有異構物以及雜質，自化合物 2-10 之 2 階段表觀產率 34%)。

【0312】

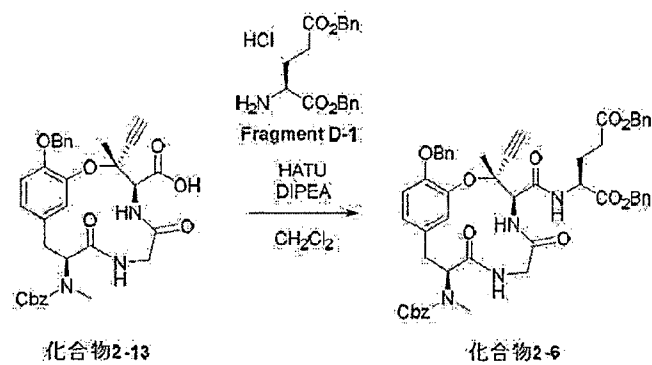


在氮環境下，在化合物 2-12(1.0eq.，165mg，含有異構物以及雜質，計算為 0.282mmol)的二氯甲烷(3.3mL)溶液中，在冰冷下添加戴斯-馬丁氧化劑(1.5eq.，

179mg，0.422mmol)，一邊升溫至室溫一邊攪拌 2 小時。在反應液中添加 5%碳酸氫鈉水溶液(3mL)以及 5%矽代硫酸鈉水溶液(3mL)後，分液萃取 1 次。將有機層以 5%氯化鈉水溶液(3mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鈉乾燥後，過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為淡橙色非晶質之化合物 2-12 的醛 (133mg，含有異構物，表觀產率 81%)。

【0313】 在氮環境下，在化合物 2-12 的醛(1.0eq.，131mg，含有異構物，計算為 0.224mmol)的第三丁基醇(5.6mL)/2-甲基-2-丁烯(1.4mL)/水(1.4mL)混合液中，以室溫添加磷酸二氫鈉二水合物(3.5eq.，123mg，0.788mmol)以及 80%亞氯酸鈉(4.5eq.，114mg，1.008mmol)，以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(15mL)、水(15mL)並分液萃取 1 次。將有機層以 5%氯化鈉水溶液(15mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉後，進行減壓濃縮而獲得作為黃色固體之化合物 2-13(97mg，含有異構物，自化合物 2-12 之 2 階段換算產率 58%)。

【0314】



在氮環境下，化合物 2-13(1.0eq.，79mg，含有異構物，0.132mmol)以及 L-麩胺酸二苄酯鹽酸鹽(Fragment D-1，1.5eq.，72mg，0.198mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中，在冰冷下添加 DIPEA(1.5eq.，34 μ L，0.197mmol)以 HATU(1.5eq.，75mg，0.200mmol)，一邊升溫至室溫一邊攪拌 6 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(10mL)、

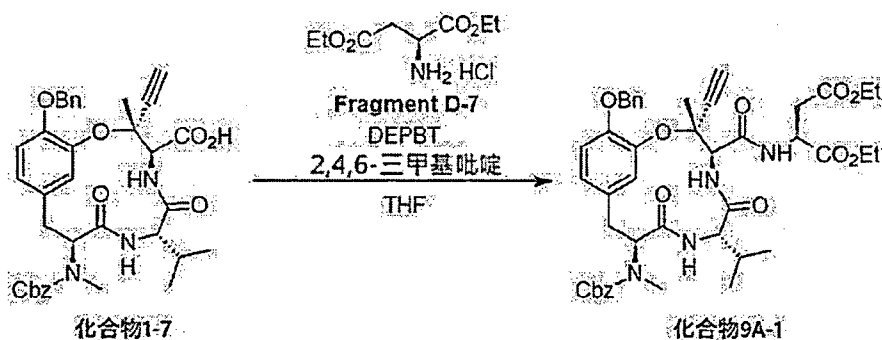
膠管柱精製(逆相矽膠 30g, 0.05%TFA 水溶液/乙腈=95/5)後, 進行凍結乾燥, 而獲得作為白色固體之化合物 2 的 TFA 鹽(5.2mg, 產率 12%, 純度 97.1%)。

【0316】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 7.45(s, 1H), 7.05-7.03(m, 1H), 6.96(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.63(s, 1H), 4.45(dd, $J=8.8, 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.26(d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 3.98(dd, $J=10.4, 3.6\text{Hz}$, 1H), 3.54(d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 3.25(dd, $J=13.2, 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.07-3.01(m, 1H), 2.72(s, 3H), 2.47(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.25-2.20(m, 1H), 2.01-1.97(m, 2H), 1.76-1.70(m, 1H), 1.61(s, 3H), 0.87(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

【0317】 (實施例 9A: 化合物 9A 之合成)

至化合物 1-7 為止之步驟係與化合物 1 之合成方法相同。

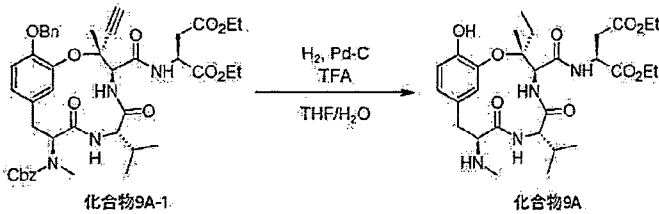
【0318】 自化合物 1-7 至化合物 9A-1



在氮環境下, 化合物 1-7(1.0eq., 82.2mg, 0.128mmol)以及 L-天門冬胺酸二乙酯鹽酸鹽(Fragment D-7, 1.5eq., 43.2mg, 0.191mmol)的 THF(1.2mL)溶液中, 在冰冷下添加 DEPBT(1.5eq., 57.5mg, 0.192mmol)以及 2,4,6-三甲基吡啶(3.0eq., 46.7mg, 0.383mmol), 以同溫攪拌 7 小時後, 以室溫攪拌 15 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(10mL)後, 以水(5mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(5mL)混合液分液洗淨 1 次, 以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後, 過濾去除硫酸鎂, 進行減壓濃縮而獲得作為綠色油狀物之粗產物(162mg)。將粗產

物進行快速矽膠管柱精製(NH_2 矽膠 6g, 己烷/乙酸乙酯=75/25 至 50/50), 而獲得作為白色非晶質之化合物 9A-1(48.5mg, 產率 47%)。

【0319】 自化合物 9A-1 至化合物 9A 之合成係如下述般進行。



【0320】 在氮環境下, 在化合物 9A-1(1.0eq., 20mg, 0.025mmol)的 THF(800 μL)/水(40 μL)混合液中, 以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型, 50%含物, 2.0mg)以及 TFA(2.0eq., 3.7 μL , 0.048mmol)。將系統內氫置換, 以同溫攪拌 23 小時後, 藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除而獲得濾液。

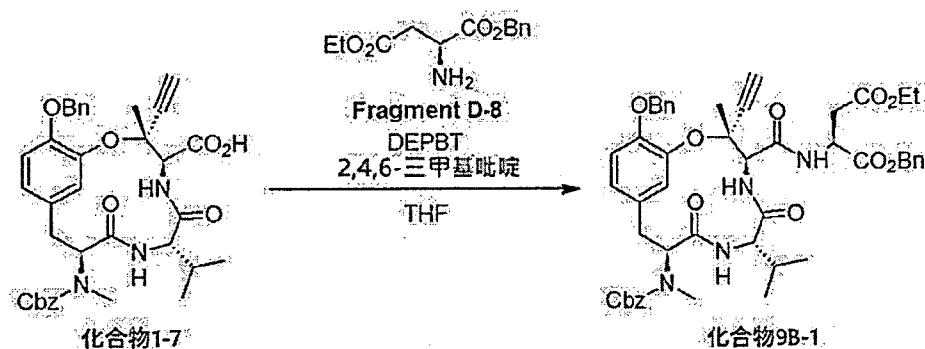
【0321】 將從化合物 9A-1(1.0eq., 15mg, 0.018mmol)以同樣方式獲得之濾液與上述濾液合併, 進行減壓濃縮而獲得粗產物。將所得之粗產物(36.6mg)進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g, 0.05%TFA 水溶液/乙腈=95/5 至 75/25)。進行凍結乾燥, 而獲得作為白色固體之化合物 9A 的 TFA 鹽(16.3mg, 產率 54%, 純度 94.4%)。

【0322】 ^1H -NMR(400MHz, D_2O) δ 6.98-6.82(m, 3H), 4.24-4.09(m, 5H), 4.04(dd, $J=8.8$, 4.4Hz, 1H), 3.22(dd, $J=13.2$, 4.4Hz, 1H), 3.00-2.80(m, 3H), 2.71(s, 3H), 2.07-1.87(m, 2H), 1.79-1.62(m, 1H), 1.57(s, 3H), 1.24(m, 6H), 1.05(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.85(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.79(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H).

【0323】 (實施例 9B: 化合物 9B 之合成)

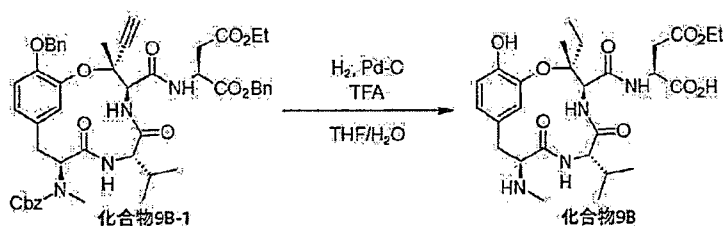
至化合物 1-7 為止之步驟係如實施例 7 所記載般進行。

自化合物 1-7 至化合物 9B-1 之合成係如下述般進行。



在氮環境下，在化合物 1-7(1.0eq.，78.0mg，0.122mmol)以及 Fragment D-8(1.5eq.，47.2mg，0.188mmol)的 THF(1.2mL)溶液中，在冰冷下添加 DEPBT(1.5eq.，55.0mg，0.184mmol)以及 2,4,6-三甲基吡啶(3.0eq.，44.2mg，0.364mmol)，以同溫攪拌 6 小時後，以室溫攪拌 16 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(10mL)後，以水(5mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(5mL)混合液分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為綠色油狀物之粗產物(166mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(NH₂矽膠 6g，己烷/乙酸乙酯=75/25 至 0/100)，而獲得作為白色非晶質之化合物 9B-1(54.5mg，產率 51%)。

【0324】 自化合物 9B-1 至化合物 9B 之合成係如下述般進行。



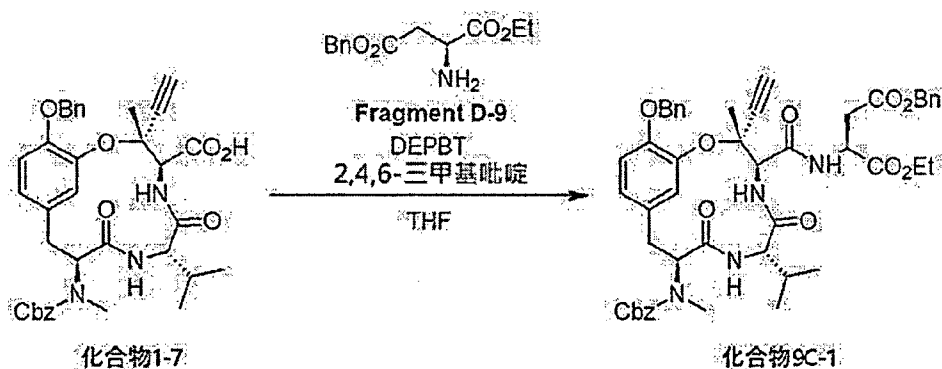
【0325】 在氮環境下，在化合物 9B-1(1.0eq.，39mg，0.045mmol)的 THF(1560 μ L)/水(78 μ L)混合液中，以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，3.9mg)以及 TFA(5.0eq.，17 μ L，0.223mmol)，將系統內氫置換後，以同溫攪拌 4 小時。藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除，將濾液進行減壓濃縮而獲

得粗產物(35mg)。將以同樣的操作從化合物 9B-1(15mg, 0.017mmol)獲得之粗產物(17mg)與上述粗產物合併，進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g, 0.05%TFA 水溶液/乙腈=95/5 至 80/20)。進行凍結乾燥，而獲得作為白色固體之化合物 9B 的 TFA 鹽(24.3mg, 產率 58%, 純度 95.2%)。

【0326】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 6.97-6.86(m, 3H), 4.69(dd, $J=7.2$, 5.2Hz, 1H), 4.18-4.10(m, 3H), 4.06(dd, $J=9.2$, 4.8Hz, 1H), 3.24(dd, $J=13.6$, 4.8Hz, 1H), 3.00-2.85(m, 3H), 2.73(s, 3H), 2.08-1.88(m, 2H), 1.79-1.65(m, 1H), 1.58(s, 3H), 1.24(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.05(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.86(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.79(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H).

【0327】 (實施例 9C：化合物 9C 之合成)

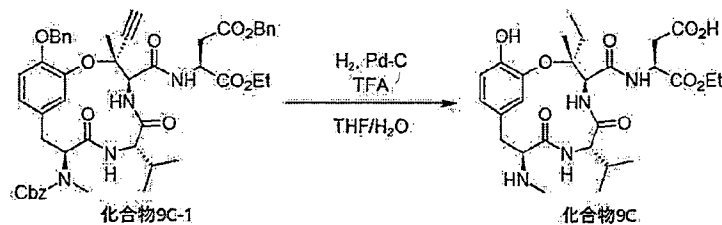
自化合物 1-7 至化合物 9C-1 之合成係如下述般進行。



【0328】 在氮環境下，在化合物 1-7(1.0eq., 59.7mg, 93.0 μ mol)以及 Fragment D-9(1.5eq., 34.6mg, 138 μ mol)的 THF(1mL)溶液中，在冰冷下添加 DEPBT(1.5eq., 42.7mg, 143 μ mol)以及 2,4,6-三甲基吡啶(3.0eq., 34.0mg, 281 μ mol)，以同溫攪拌 5 小時後，以室溫攪拌 15.5 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL)後，以水(5mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(5mL)混合液分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除

硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為綠色油狀物之粗產物(171mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(NH_2 矽膠 6g，己烷/乙酸乙酯=75/25 至 0/100)，而獲得作為白色非晶質之化合物 9C-1(42.3mg，產率 56%)。

【0329】 自化合物 9-1 至化合物 9C 之合成係如下述般進行。

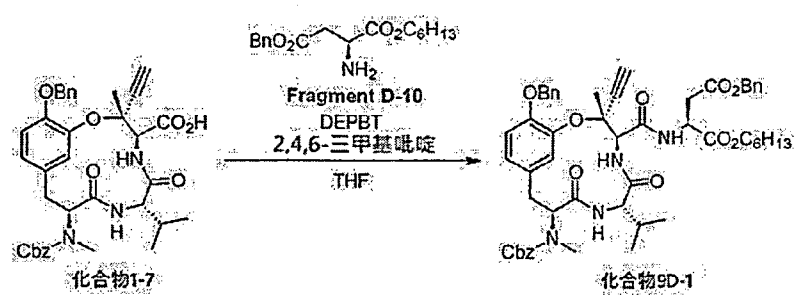


在氮環境下，化合物 9C-1(1.0eq.，41mg，0.047mmol)的 THF(1640 μL)/水(82 μL)混合液中，以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，4.1mg)以及 TFA(2.0eq.，7.2 μL ，0.094mmol)，將系統內氮置換後，以同溫攪拌 6 小時。藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除，將濾液進行減壓濃縮而獲得粗產物(35mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g，0.05%TFA 水溶液/乙腈=95/5 至 80/20)。進行凍結乾燥，而獲得作為白色固體之化合物 9C 的 TFA 鹽(29.0mg，產率 91%，純度 96.0%)。

【0330】 ^1H -NMR(400MHz, D_2O) δ 6.98-6.85(m, 3H), 4.24-4.17(m, 2H), 4.10(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.05(dd, $J=9.2$, 4.8Hz, 1H), 3.23(dd, $J=13.6$, 4.8Hz, 1H), 2.99-2.87(m, 3H), 2.71(s, 3H), 2.08-1.88(m, 2H), 1.81-1.68(m, 1H), 1.57(s, 3H), 1.24(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.05(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.85(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.78(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H).

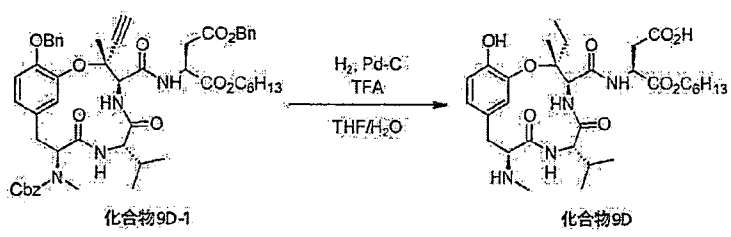
【0331】 (實施例 9D：化合物 9D 之合成)

化合物 1-7 係如實施例 7 所記載般合成。自化合物 1-7 至化合物 9D-1 之合成係如下述般進行。



在氮環境下，在化合物 1-7(1.0eq.，69.0mg，108μmol)以及 Fragment D-10(1.5eq.，50.1mg，163μmol)的 THF(1mL)溶液中，在冰冷下添加 DEPBT(1.5eq.，48.8mg，163μmol)以及 2,4,6-三甲基吡啶(3.0eq.，38.6mg，319μmol)，以同溫攪拌 6 小時後，以室溫攪拌 16 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(10mL)，以水(5mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(5mL)混合液分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為綠色油狀物之粗產物(152mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(NH₂ 矽膠 6g，己烷/乙酸乙酯=75/25 至 0/100)，而獲得作為白色非晶質之化合物 9D-1(54.0mg，產率 54%)。

【0332】 自化合物 9D-1 至化合物 9D 之合成係如下述般進行。



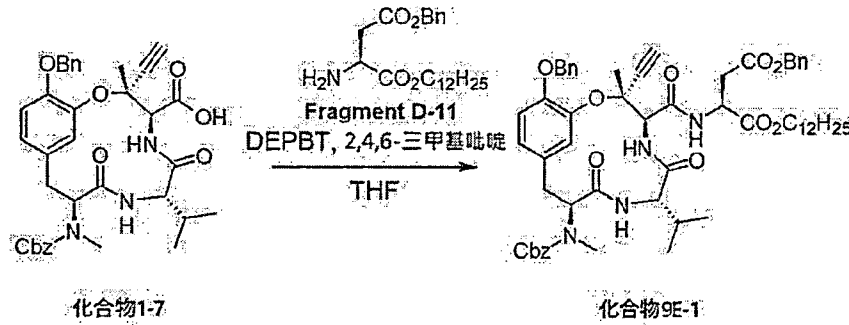
在化合物 9D-1(1.0eq.，38.0mg，0.041mmol)的 THF(1600μL)/水(80μL)混合液中，以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，3.8mg)以及 TFA(2.0eq.，6.3μL，0.082mmol)。將系統內氮置換，以同溫攪拌 19 小時後藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除而獲得濾液。將所得之粗產物(32mg)進行快速矽膠

管柱精製(逆相矽膠 30g, 0.05%TFA 水溶液/乙腈=95/5 至 70/30)。進行凍結乾燥, 而獲得作為白色固體之化合物 9D 的 TFA 鹽(14.9mg, 產率 50%, 純度 95.6%)。

【0333】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 6.96-6.86(m, 3H), 4.22-4.09(m, 3H), 4.04(dd, $J=9.2, 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.23(dd, $J=13.6, 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.95-2.88(m, 3H), 2.71(s, 3H), 2.08-1.88(m, 2H), 1.80-1.68(m, 1H), 1.67-1.53(m, 5H), 1.38-1.19(m, 6H), 1.04(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.90-0.80(m, 6H), 0.78(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H).

【0334】 (實施例 9E: 化合物 9E 之合成)

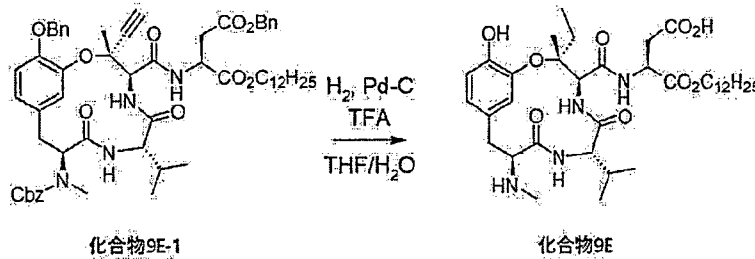
進行化合物 9E 之合成。



在氮環境下, 在化合物 1-7(1.0eq., 90.3mg, 141 μmol)以及 Fragment D-11(1.4eq, 78.5mg, 200 μmol)的 THF(1.4mL)溶液中, 在冰冷下添加 2,4,6-三甲基吡啶(3.0eq., 55 μL , 418 μmol)以及 DEPBT(1.5eq., 62.9mg, 210 μmol), 並在冰冷下攪拌 7 小時後, 以室溫攪拌 16.5 小時。以室溫添加 Fragment D-11(0.5eq., 27.1mg, 69 μmol)後, 在冰冷下添加 DEPBT(0.5eq., 22.5mg, 75 μmol), 在冰冷下攪拌 2 小時後, 以室溫攪拌 1.5 小時。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液(1.5mL)後, 以乙酸乙酯(8mL)分液萃取 1 次, 以乙酸乙酯(4mL)分液萃取 1 次。將有機層合併, 以飽和碳酸氫鈉水溶液(2mL)分液洗淨 2 次, 以水(2mL)分液洗淨 1 次, 以飽和氯化鈉水溶液(2mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後, 過濾去除硫酸鎂並進行減壓濃縮, 藉此獲得作為深綠黏體之粗產物(244mg)。將粗產物進行

快速矽膠管柱精製(NH_2 矽膠 4.9g, 己烷/乙酸乙酯=3/1 至 1/1), 而獲得作為淡黃色透明黏體之化合物 9E-1(71.3mg, 產率 50%)。

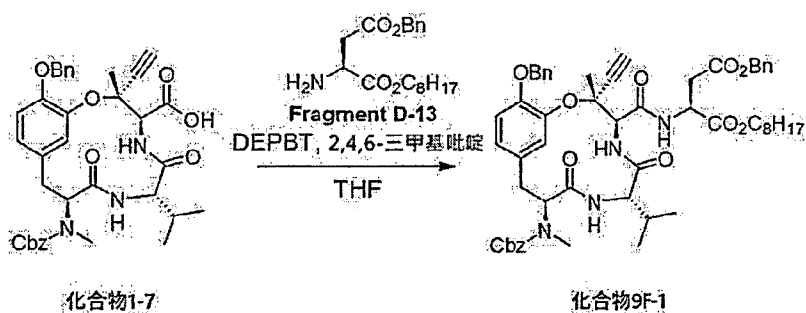
【0335】



在化合物 9E-1(1.0eq., 53mg, 0.052mmol)的 THF(2200 μL)/水(110 μL)混合液中, 以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型, 50%含水物, 5.3mg)以及 TFA(2.0eq., 8.0 μL , 0.104mmol)。將系統內氬置換, 以同溫攪拌 23 小時後, 藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除而獲得濾液。將減壓濃縮濾液而得之粗產物(44mg)進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g, 0.05%TFA 水溶液/乙腈=95/5 至 50/50)。進行凍結乾燥, 獲得作為白色固體之化合物 9E 的 TFA 鹽(36.6mg, 產率 86%, 純度 94.3%)。

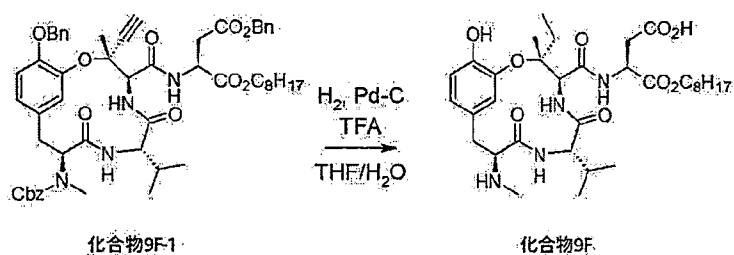
【0336】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.12(s, 1H), 8.77(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.63(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.86(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.80-6.72(m, 3H), 4.86(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.57(dd, $J=13.2, 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.23(dd, $J=9.2, 9.2\text{Hz}$, 1H), 4.05-3.95(m, 2H), 3.89(brs, 1H), 3.05-2.95(m, 1H), 2.88(dd, $J=14.4, 6.0\text{Hz}$, 1H), 2.73(dd, $J=16.8, 6.0\text{Hz}$, 1H), 2.60-2.52(m, 1H), 2.09-1.93(m, 1H), 1.87-1.74(m, 1H), 1.73-1.61(m, 1H), 1.58-1.46(m, 2H), 1.44-1.14(m, 21H), 1.00(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.92-0.73(m, 9H)

【0337】 (實施例 9F: 化合物 9F 之合成)



在氮環境下，在化合物 1-7(1.0eq.，93.3mg，141 μ mol)以及 Fragment D-13(1.6eq.，75.6mg，225 μ mol)的 THF(1.45mL)溶液中，在冰冷下添加 2,4,6-三甲基吡啶(3.0eq.，57 μ L，433 μ mol)以及 DEPBT(1.5eq.，65.8mg，220 μ mol)並在冰冷下攪拌 6 小時後，以室溫攪拌 16 小時。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液(2.0mL)後，以乙酸乙酯(6mL)分液萃取 2 次。將有機層合併，以飽和碳酸氫鈉水溶液(3mL)分液洗淨 2 次，以水(3mL)分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(2mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂並進行減壓濃縮，藉此獲得作為深綠黏體之粗產物(238mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(NH_2 矽膠 5.2g，己烷/乙酸乙酯=3/1 至 1/1)，而獲得作為白色非晶質之化合物 9F-1(73.3mg，產率 53%)。

【0338】

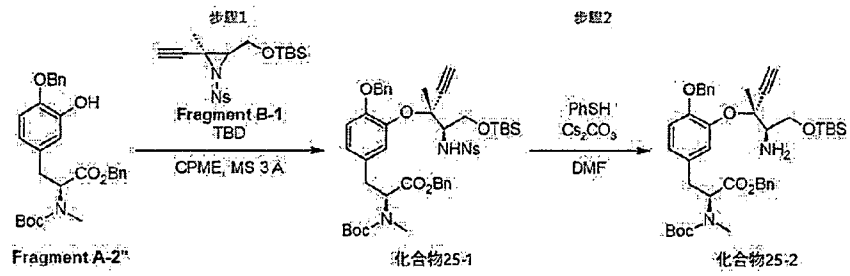


在氮環境下，在化合物 9F-1(1.0eq.，72mg，0.075mmol)的 THF(2880 μ L)/水(144 μ L)混合液中，以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，7mg)以及 TFA(2.0eq.，25.5 μ L，0.15mmol)。將系統內氮置換，以同溫攪拌 7 小時後，

藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除，將濾液進行減壓濃縮而獲得粗產物(59mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g，0.05%TFA 水溶液/乙腈=95/5 至 55/45)。進行凍結乾燥，而獲得作為白色固體之化合物 9F 的 TFA 鹽(31.4mg，產率 55%，純度 95.4%)。

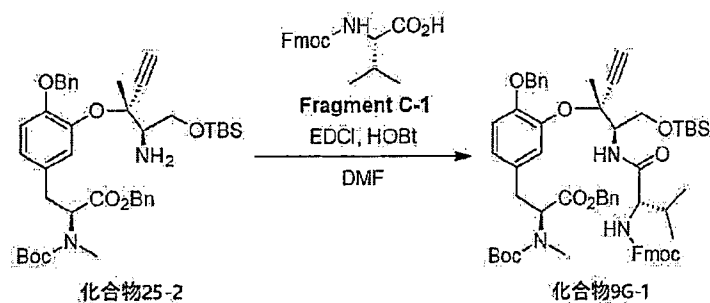
【0339】 ¹H-NMR(400MHz，DMSO-d₆) δ 9.11(s，1H)，8.77(d，J=8.4Hz，1H)，8.62(d，J=7.6Hz，1H)，7.86(d，J=9.6Hz，1H)，6.80-6.75(m，3H)，4.86(d，J=10.4Hz，1H)，4.57(dd，J=13.6，7.2Hz，1H)，4.23(dd，J=9.2，9.2Hz，1H)，4.07-3.85(m，3H)，3.05-2.95(m，1H)，2.89(dd，J=14.4，5.6Hz，1H)，2.73(dd，J=16.8，6.0Hz，1H)，2.59-2.52(m，1H)，2.10-1.93(m，1H)，1.86-1.75(m，1H)，1.74-1.61(m，1H)，1.59-1.46(m，2H)，1.37-1.16(m，13H)，1.00(t，J=7.2Hz，3H)，0.92-0.75(m，9H)。

【0340】 (實施例 9G：化合物 9G 之合成)



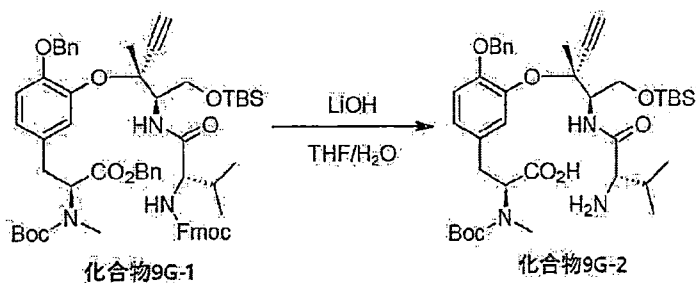
【0341】 自 Fragment A-2” 至化合物 25-2 之 2 步驟係如下述實施例 29B 所記載。

【0342】 自化合物 25-2 至化合物 9G-1 之合成係如下述般進行。



在化合物 25-2(1.0eq., 1.03g, 1.44mmol)的 DMF(15mL)溶液中，以室溫添加 HOBt·H₂O(1.2eq., 265mg, 1.73mmol)、EDCI(1.2eq., 333mg, 1.74mmol)以及 N-Fmoc-L-纈胺酸(Fragment C-1, 1.2eq., 587mg, 1.73mmol)，以室溫攪拌 5 小時。在反應液中添加己烷(15mL)/乙酸乙酯(45mL)混合液，以水(40mL)分液洗淨 2 次，以飽和碳酸氫鈉水溶液(40mL)分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾去除硫酸鎂後，進行減壓濃縮而獲得作為淡褐色非晶質之化合物 9G-1(1.71g, 粗產率 115%)。

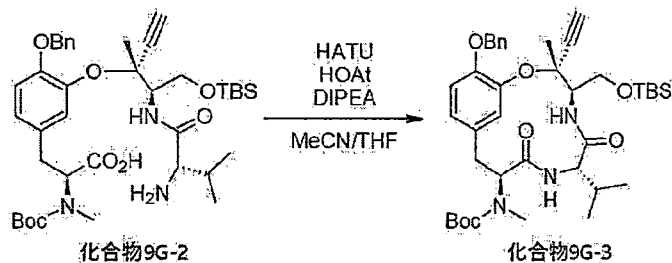
【0343】 自化合物 9G-1 至化合物 9G-2 之合成係如下述般進行。



在化合物 9G-1(1.0eq., 1.71g, 計算為 1.44mmol)的 THF(10mL)/水(5mL)混合液中, 以室溫添加氫氧化鋰(6.0eq., 207mg, 8.62mmol), 以室溫攪拌 4 小時。在反應液中添加 1N 鹽酸水溶液(5.0mL)而將 pH 設為 7。在反應液中添加水(10mL), 以乙酸乙酯(20mL)分液萃取 3 次後, 將有機層合併, 以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥, 過濾去除硫酸鎂並進行減壓濃縮, 而獲得作為褐色黏狀之粗產物(1.84g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正

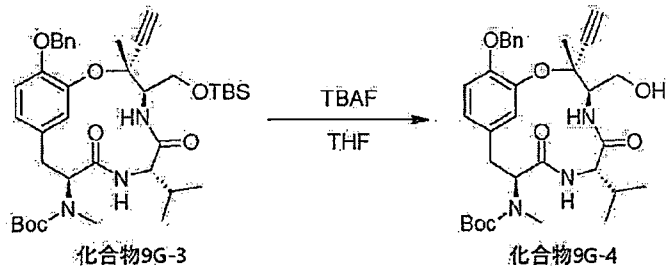
相矽膠 20g，乙酸乙酯/甲醇=100/0 至 40/60)，而獲得作為淡褐色非晶質之化合物 9G-2(1.06g，2 階段產率 102%)。

【0344】 自化合物 9G-2 至化合物 9G-3 之合成係如下述般進行。



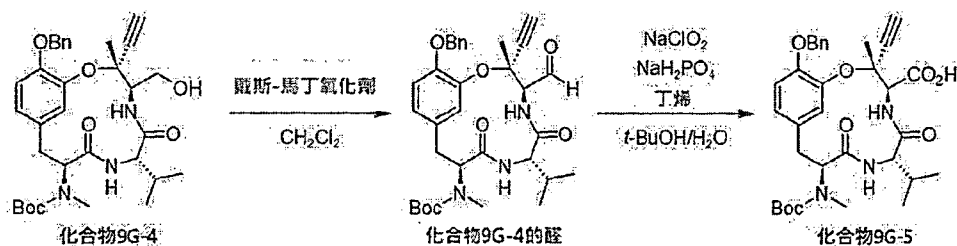
將化合物 9G-2(1.0eq.，1.05mg，計算為 1.44mmol) 的乙腈(14.5mL)/THF(14.5mL)混合液，以室溫花費 5 小時以約 100 μ L/min 滴下於 HATU(2.0eq.，1.10g，2.88mmol)、HOAt(2.0eq.，391mg，2.87mmol)以及 DIPEA(2.0eq.，0.49mL，2.89mmol)的乙腈(718mL)溶液中後，以室溫攪拌 15.5 小時。將反應液進行減壓濃縮至成為約 250mL 後，添加乙酸乙酯(200mL)，以水(50mL)/飽和氯化銨水溶液(100mL)混合液分液洗淨 2 次，以飽和碳酸氫鈉水溶液(100mL)分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂並進行減壓濃縮，而獲得作為紅褐色黏體之粗產物(1.92g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 25g，己烷/乙酸乙酯=80/20 至 50/50)，而獲得作為白色非晶質之化合物 9G-3(231mg，3 階段產率 23%)。

【0345】 自化合物 9G-3 至化合物 9G-4 之合成係如下述般進行。



在化合物 9G-3(1.0eq., 230mg, 0.324mmol)的 THF(3.2mL)溶液中, 以室溫添加 TBAF(1M 於 THF 中, 2.5eq., 0.81mL, 0.810mmol), 以同溫攪拌 2 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(30mL), 以飽和氯化銨水溶液(20mL)分液洗淨 3 次, 以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次後, 以硫酸鎂乾燥。過濾去除硫酸鎂並進行減壓濃縮, 而獲得作為淡黃色非晶質之粗產物(214mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 5g, 己烷/乙酸乙酯=50/50 至 0/100), 而獲得作為白色非晶質之化合物 9G-4(191mg, 產率 99%)。

【0346】 自化合物 9G-4 至化合物 9G-5 之合成係如下述般進行。

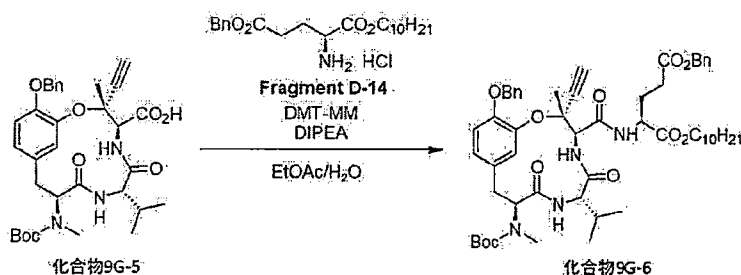


在氮環境下, 在化合物 9G-4(1.0eq., 189mg, 0.318mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中, 以室溫添加戴斯-馬丁氧化劑(1.5eq., 203mg, 0.477mmol), 以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加 10%亞硫酸鈉水溶液(10mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)混合液並進行淬火, 以二氯甲烷(20mL)分液萃取 1 次, 以二氯甲烷(10mL)分液萃取 2 次, 將有機層合併並以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後, 過濾去除硫酸鎂並進行減壓濃縮, 而獲得作為白色非晶質之化合物 9G-4 的醛(187mg, 定量(quant.))。

【0347】 在化合物 9G-4 的醛(1.0eq., 186mg, 0.314mmol)的 2-甲基-2-丁烯(1mL)/第三丁基醇(4mL)混合液中, 以室溫添加磷酸二氫鈉二水合物(3.4eq., 167mg, 1.07mmol)以及 80%亞氯酸鈉(4.5eq., 160mg, 1.42mmol)的水(1mL)溶液, 以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液(10mL), 以乙酸乙酯

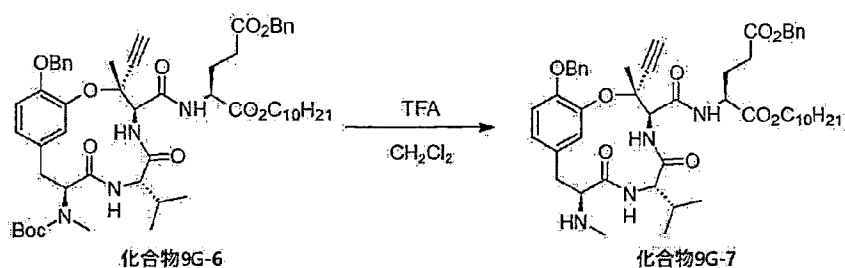
(20mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 2 次。將有機層合併並以飽和氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂並進行減壓濃縮，而獲得作為白色非晶質之粗產物(215mg，產率 99%)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 5g，己烷/乙酸乙酯=33/67)，而獲得作為白色非晶質之化合物 9G-5(178mg，產率 93%)。

【0348】 自化合物 9G-5 至化合物 9G-6 之合成係如下述般進行。



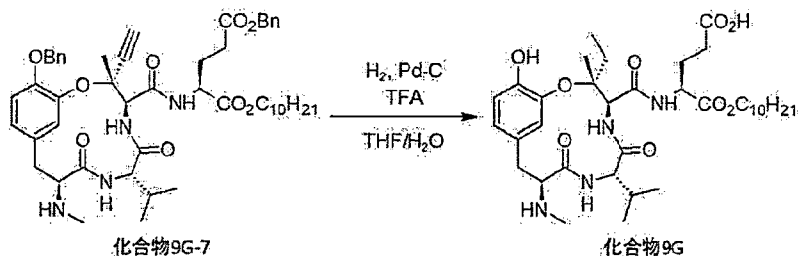
在化合物 9G-5(1.0eq.，177mg，0.291mmol)的乙酸乙酯(1.8mL)/水(540 μ L)混合液中，以室溫添加 Fragment D-14(1.5eq.，164mg，0.435mmol)。在冰冷下添加 DIPEA(2.4eq.，0.12mL，0.706mmol)並攪拌 10 分鐘後，添加 DMT-MM(1.7eq.，138mg，0.497mmol)，以同溫攪拌 2.5 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(30mL)，以水(15mL)分液洗淨 1 次，以水(10mL)/飽和氯化銨水溶液(10mL)混合液分液洗淨 1 次，以水(10mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂並進行減壓濃縮，而獲得作為黃色油狀物之粗產物(360mg)。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次：NH₂ 矽膠 6g，己烷/乙酸乙酯=75/25 至 67/33，第 2 次：正相矽膠 4g，己烷/乙酸乙酯=50/50)，而獲得作為白色非晶質之化合物 9G-6(235mg，產率 83%)。

【0349】 自化合物 9G-6 至化合物 9G-7 之合成係如下述般進行。



在化合物 9G-6(1.0eq., 235mg, 0.243mmol)的二氯甲烷(2.4mL)溶液中，以室溫添加 TFA(9.7eq., 0.18mL, 2.35mmol)，以同溫攪拌 1 小時。然後，追加 TFA(9.7eq., 0.18mL, 2.35mmol)，以同溫攪拌 7 小時。將反應液冰冷，添加飽和碳酸氫鈉水溶液(15mL)而將 pH 設為 8。將反應液以乙酸乙酯(20mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 2 次後，將有機層合併並以飽和氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂並進行減壓濃縮，而獲得作為淡黃色非晶質之化合物 9G-7(210mg，產率 99%)。

【0350】 自化合物 9G-7 至化合物 9G 之合成係如下述般進行。

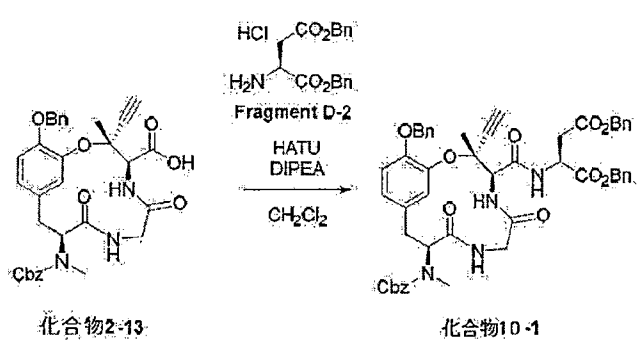


在氮環境下，在化合物 9G-7(1.0eq., 186mg, 0.218mmol)的 THF(7.4mL)/水(370 μ L)混合液中，以室溫添加 TFA(5.0eq., 83 μ L, 1.085mmol)，以同溫攪拌 1 小時。添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，18.6mg)，將系統內氮置換後，以同溫攪拌 6.5 小時。藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除後，將濾液進行減壓濃縮而獲得粗產物(171mg)。將以同樣的操作從化合物 9G-7(40mg)獲得之粗產物(40mg)與上述粗產物合併，進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g, 0.05%TFA

水溶液/乙腈=95/5 至 55/45)。進行凍結乾燥，而獲得作為白色固體之化合物 9G 的 TFA 鹽(107mg，產率 51%，純度 96.4%)。

【0351】 ¹H-NMR(400MHz，DMSO-d₆) δ 9.11(s，1H)，8.79(d，J=8.8Hz，1H)，8.62(d，J=7.6Hz，1H)，7.87(d，J=10.0Hz，1H)，6.80-6.75(m，3H)，4.87(d，J=10.0Hz，1H)，4.57(dd，J=13.6，7.2Hz，1H)，4.23(dd，J=9.2，9.2Hz，1H)，4.05-3.85(m，3H)，3.05-2.95(m，1H)，2.89(dd，J=14.4，5.6Hz，1H)，2.73(dd，J=16.8，6.0Hz，1H)，2.60-2.50(m，1H)，2.10-1.94(m，1H)，1.87-1.61(m，2H)，1.59-1.45(m，2H)，1.36-1.15(m，17H)，1.01(t，J=7.2Hz，3H)，0.92-0.74(m，9H)。

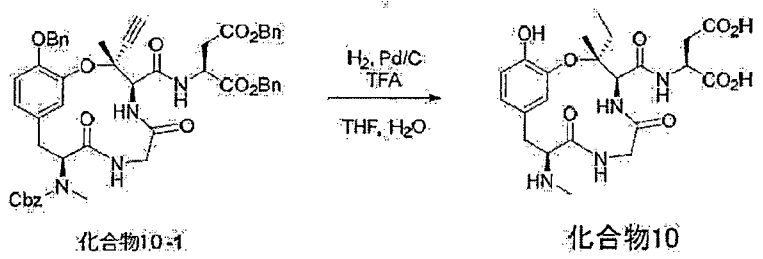
【0352】 (實施例 10：化合物 10 之合成)



在氮環境下，在化合物 2-13(1.0eq，95mg，含有異構物，0.158mmol)以及 L-天門冬胺酸二苄酯鹽酸鹽(Fragment D-2，1.5eq，83mg，0.237mmol)的二氯甲烷(2.4mL)溶液中，在冰冷下添加 DIPEA(1.5eq，40 μ L，0.235mmol)以及 HATU(1.5eq，90mg，0.237mmol)，一邊升溫至室溫一邊攪拌 3 小時。在反應液中添加 5%檸檬酸水溶液(3mL)並分液洗淨 1 次後，將有機層以 5%碳酸氫鈉水溶液(3mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(3mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉後，進行減壓濃縮，將作為淡褐色黏體獲得之粗產物(197mg)進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次：正相矽膠 10g，己烷/乙酸乙酯=40/60，第 2

次：NH₂ 矽膠 6.5g，己烷/乙酸乙酯=40/60 至 0/100)，而獲得作為白色固體之化合物 10-1(54mg，含有 5.0wt%之己烷，換算產率 36%)。

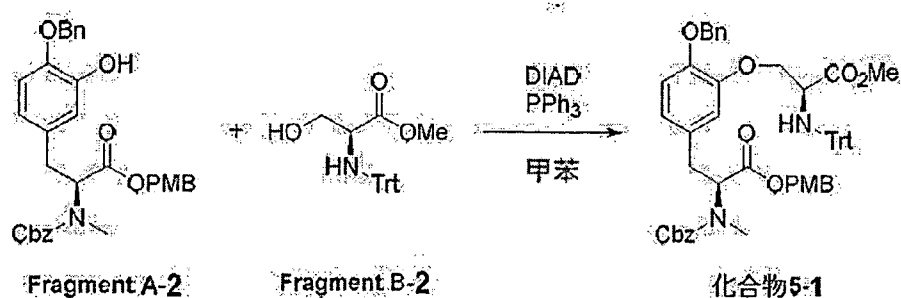
【0353】



在氮環境下，在化合物 10-1(1.0eq.，52mg，含有 5.0wt%之己烷，0.055mmol) 的 THF(2.5mL)/水(2.5mL)混合液中，以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，2.6mg)以及 TFA(2.0eq.，8.4 μL，0.110mmol)，將系統內氫置換後，以同溫攪拌 25 小時。追加 THF(2.5mL)，進一步攪拌 64 小時。追加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，2.6mg)並攪拌 24 小時。藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除後，將濾液進行減壓濃縮而獲得作為淡橙色黏體之粗產物(41mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g，0.05%TFA 水溶液/乙腈=95/5)後，進行凍結乾燥，而獲得作為白色固體之化合物 10 的 TFA 鹽(18.3mg，產率 54%，純度 99.3%)。

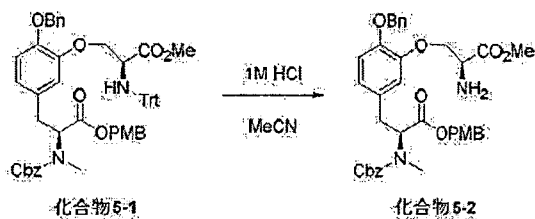
¹H-NMR(400MHz，D₂O) δ 7.44(s，1H)，7.05(dd，J=8.0，2.0Hz，1H)，6.98(d，J=8.0Hz，1H)，4.65(s，1H)，4.25(d，J=16.4Hz，1H)，3.99(dd，J=10.4，4.0Hz，1H)，3.55(d，J=16.4Hz，1H)，3.26(dd，J=13.2，4.0Hz，1H)，3.08-2.99(m，1H)，2.73(s，3H)，2.03-1.97(m，1H)，1.78-1.70(m，1H)，1.63(s，3H)，0.86(t，J=7.2Hz，3H)。

【0354】 (實施例 11：化合物 5 之合成)



在氮環境下，在 Fragment A-2(1.0eq.，2.81g，5.06mmol)以及 Fragment B-2(1.5eq.，2.74g，7.58mmol)的甲苯(28mL)溶液中，以室溫添加三甲苯膦(1.5eq.，1.99g，7.59mmol)以及 DIAD(1.5eq.，1.63mL，7.58mmol)，以同溫攪拌 15 分鐘，以外溫 75℃ 攪拌 2 小時。添加三苯基膦(0.75eq.，0.99g，3.77mmol)以及 DIAD(1.5eq.，0.81mL，3.77mmol)並進一步攪拌 0.5 小時，將反應液放冷後，進行減壓濃縮。將濃縮殘渣進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 50g，己烷/乙酸乙酯 =90/10 至 67/33)，而獲得作為淡黃褐色油狀物之化合物 5-1(5.95g，含有雜質，表觀產率 130%)。

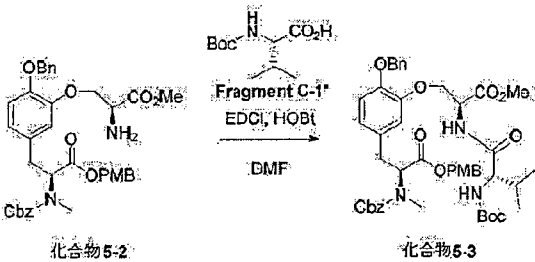
【0355】



在氮環境下，在化合物 5-1(1.0eq.，5.35g，含有雜質，計算為 4.55mmol)的乙腈(45mL)溶液中，在冰冷下添加 1M 鹽酸水溶液(1.1eq.，5.00mL，5.00mmol)，一邊升溫至室溫一邊攪拌 2 小時。在反應液中添加數滴的飽和碳酸氫鈉水溶液而將 pH 設為 5 至 7 後，進行減壓濃縮。在濃縮殘渣中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(20mL)，以乙酸乙酯(25mL)分液萃取 3 次。將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鈉乾燥後，過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得

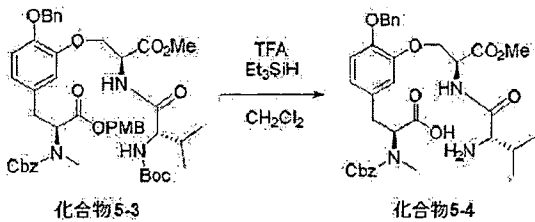
作為淡黃褐色油狀物之粗產物(5.42g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 50g, 氯仿/乙腈=90/10 至 80/20), 而獲得作為淡黃色油狀物之化合物 5-2(1.59g, 含有雜質, 表觀產率 75%)。

【0356】



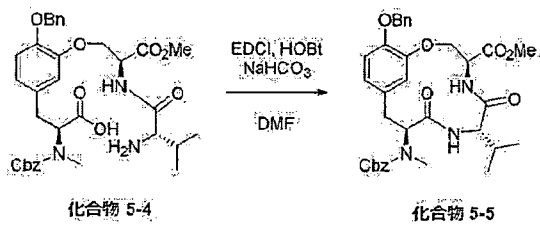
在氮環境下, 在化合物 5-2(1.0eq., 0.80g, 含有雜質, 計算為 1.22mmol)的 DMF(12mL)溶液中, 添加 N-Boc-L-纈胺酸(Fragment C-1', 2.0eq., 528mg, 2.43mmol)、EDCI(2.0eq., 466mg, 2.43mmol)以及 HOBT·H₂O(2.0eq., 372mg, 2.43mmol), 以同溫攪拌 20 小時。在反應液中添加水(50mL), 以乙酸乙酯(25mL)分液萃取 3 次。將有機層合併, 以飽和碳酸氫鈉水溶液(25mL)分液洗淨 1 次, 以飽和氯化鈉水溶液(25mL)分液洗淨 1 次後, 以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉, 進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色油狀物之粗產物(1.50g)。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次: 正相矽膠 50g, 己烷/乙酸乙酯=90/10 至 50/50, 第 2 次: 逆相矽膠 120g, 0.05%TFA 水溶液/乙腈=90/10 至 0/100), 而獲得作為白色非晶質之化合物 5-3(0.74g, 自 Fragment A-2 之 3 階段產率 38%)。

【0357】



在氮環境下，在化合物 5-3(1.0eq.，0.74g，0.87mmol)的二氯甲烷(7.5mL)溶液中，在冰冷下添加三乙基矽烷(25eq.，3.35mL，21.03mmol)以及 TFA(3.75mL)，以室溫攪拌 4 小時。將反應液進行減壓濃縮，在濃縮殘渣中添加 0.05M 氯化氫/1,4-二噁烷溶液(20mL)並進行減壓濃縮，該操作進行 2 次。在濃縮殘渣中添加 1,4-二噁烷並進行減壓濃縮，該操作進行 3 次，而獲得作為無色油狀物之化合物 5-4(1.39g)。

【0358】



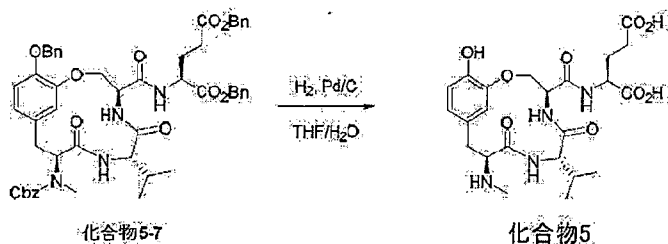
在氮環境下，在 EDCI(5.0eq.，830mg，4.33mmol)、HOBT·H₂O(5.0eq.，663mg，7.33mmol)以及碳酸氫鈉(10.0eq.，726mg，8.64mmol)的 DMF(800mL)溶液中，以室溫花費 2 小時滴加化合物 5-4(1.0eq.，1.39g，計算為 0.865mmol)的 DMF(65mL)溶液，滴下結束後，以室溫攪拌整夜。將反應液進行減壓濃縮，在濃縮殘渣中添加乙酸乙酯(20mL)以及水(20mL)並分液萃出 1 次，將有機層以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為黃土色固體之粗產物(0.71g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 25g，氯仿/乙酸乙酯=90/10 至 80/20)，而獲得作為白色固體之化合物 5-5(226mg，含有雜質，自化合物 5-3 之 2 階段表觀產率 42%)。

【0359】

液中，以室溫添加 EDCI(1.5eq.，34mg，0.18mmol)、HOBt·H₂O(1.5eq.，27mg，0.18mmol)以及碳酸氫鈉(3.0eq.，30mg，0.36mmol)，以同溫攪拌 1.5 小時。

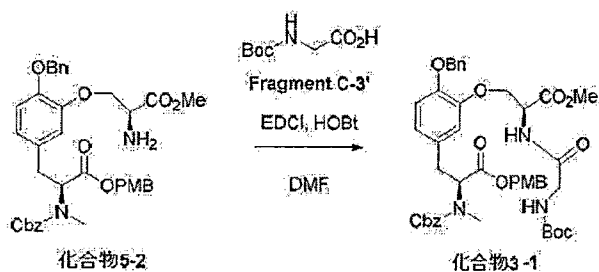
【0362】 在反應液中添加甲苯(3mL)，以 5%碳酸氫鈉水溶液(3mL 分液洗淨 2 次，以 5%氯化鈉水溶液(3mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾去除硫酸鈉後，進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色固體之粗產物(115mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(NH₂ 矽膠 6.5g，己烷/乙酸乙酯=90/10 至 50/50)而獲得白色固體(52mg)。在該固體中添加己烷(4mL)、甲苯(2mL)並進行超音波照射後，以室溫攪拌 15 分鐘。將該懸浮液過濾，而獲得作為白色固體之化合物 5-7(37mg，產率 34%)。

【0363】



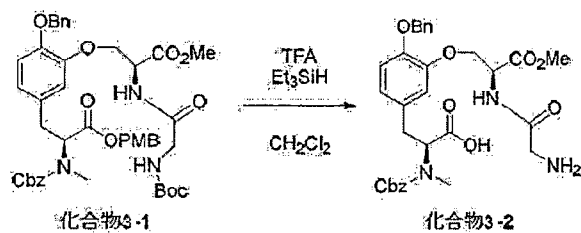
【0364】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 6.89(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.81(dd, $J=8.0$, 2.0Hz, 1H), 6.70(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.65(dd, $J=13.2$, 2.4Hz, 1H), 4.56(dd, $J=13.2$, 6.0Hz, 1H), 4.37(dd, $J=8.8$, 4.8Hz, 1H), 4.11(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 3.95(dd, $J=8.8$, 4.8Hz, 1H), 3.21(dd, $J=13.2$, 4.8Hz, 1H), 2.95(dd, $J=13.2$, 8.8Hz, 1H), 2.70(s, 3H), 2.45(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.24-2.15(m, 1H), 2.03-1.85(m, 2H), 0.84(t, $J=6.8\text{Hz}$, 6H).

【0365】 (實施例 12：化合物 3 之合成)



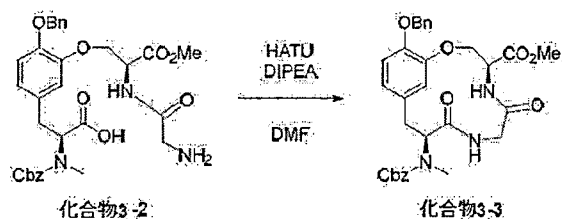
在氮環境下，化合物 5-2(1.0eq, 0.79g, 含有雜質，計算為 1.20mmol)的 DMF(12mL)溶液中，添加 N-Boc-L-甘胺酸(Fragment C-3', 2.0eq, 0.42g, 2.40mmol)、EDCI(2.0eq, 0.46mg, 2.40mmol)以及 HOBT·H₂O(2.0eq, 0.37mg, 2.40mmol)，以室溫攪拌 2 小時。在反應液中水添加(30mL)以及甲苯(30mL)並分液萃取 1 次。將有機層水(30mL)分液洗淨 1 次，以 10%氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為黃色黏體之粗產物(1.175g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(NH_2 矽膠 14g, 己烷/乙酸乙酯=90/10 至 0/100)，而獲得作為淡黃色黏體之化合物 3-1(0.87g, 含有 3.2wt% 之乙酸乙酯，換算產率 86%)。

【0366】



在氮環境下，在化合物 3-1(1.0eq., 0.87g, 含有 3.2wt%之乙酸乙酯, 1.03mmol)的二氯甲烷(8.7mL)溶液中，在冰冷下添加三乙基矽烷(25eq., 3.01g, 25.89mmol)以及 TFA(4.35mL)，以同溫攪拌 2 小時。將反應液減壓濃縮，在濃縮殘渣中添加 0.05M 氯化氫/1,4-二噁烷溶液(15mL)再度減壓濃縮，而獲得作為無色黏體之化合物 3-2(1.196g, 含有 1,4-二噁烷)。

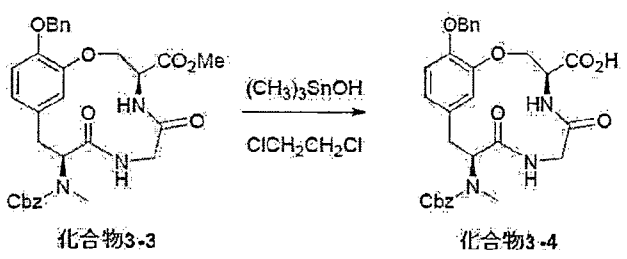
【0367】



在氮環境下，在 HATU(5.0eq., 1.36g, 3.58mmol)以及 DIPEA(10.0eq., 0.92g, 7.12mmol)的 DMF(704mL)溶液中，以室溫花費 18.5 小時添加化合物 3-2(1.0eq., 0.83g, 含有 1,4-二噁烷，計算為 0.72mmol)的 DMF(8mL)溶液，滴下結束後，以同溫攪拌 3 小時。將反應液進行減壓濃縮，在濃縮殘渣中添加乙酸乙酯(15mL)以及 5%檸檬酸水溶液(15mL)並分液萃取 1 次，將有機層以 5%碳酸氫鈉水溶液(15mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(15mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為淡褐色非晶質之粗產物(0.81g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(NH₂矽膠 10g, 己烷/乙酸乙酯=50/50)，而獲得作為白色固體之化合物 3-3(190mg, 產率 46%)。將此與以同樣的操作取得獲得

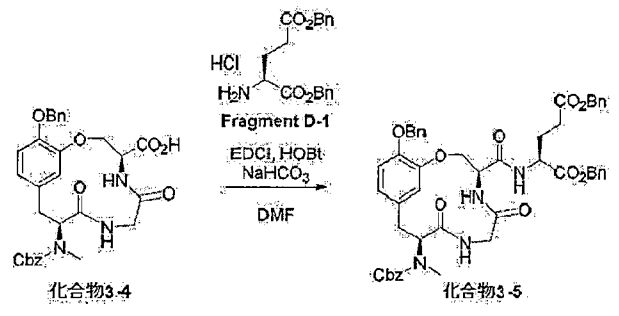
之化合物 3-3(89mg)合併，進行快速矽膠管柱精製(NH_2 矽膠 14g，己烷/乙酸乙酯=50/50)，將含有目標物的部分(fraction)合併並進行減壓濃縮。使濃縮殘渣溶解於 1,2-二氯乙烷(3mL)並進行減壓濃縮，將該操作進行 2 次，而獲得作為無色黏體之化合物 3-3(118mg，含有 16.5wt%之 1,2-二氯乙烷，產率 35%)。

【0368】



在氮環境下，在化合物 3-3(1.0eq.，118mg，含有 16.5wt%之 1,2-二氯乙烷，0.17mmol)的 1,2-二氯乙烷(2.7mL)溶液中添加三甲基氫氧化錫(4.0eq.，124mg，0.69mmol)，以外溫 80℃攪拌 3.5 小時。使反應液放冷後，添加乙酸乙酯(20mL)以及 1M 鹽酸水溶液(20mL)並分液萃取 1 次。將有機層以 5%氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鈉乾燥後，過濾去除硫酸鈉。過濾去除硫酸鈉後，進行減壓濃縮而獲得作為白色固體之化合物 3-4(104mg，含有雜質，定量(quant.))。

【0369】

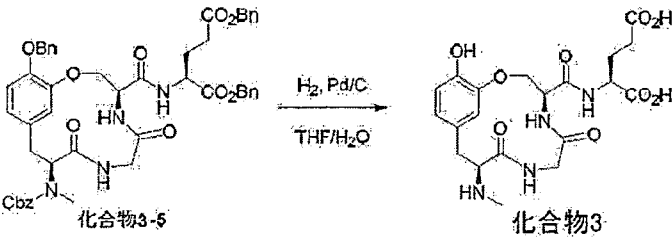


在氮環境下，在化合物 3-4(1.0eq.，50mg，含有雜質，計算為 0.082mmol)以及 L-麩胺酸二苄酯鹽酸鹽(Fragment D-1，1.5eq.，45mg，0.124mmol)的 DMF(0.5mL)溶液中，以室溫添加 EDCI(1.5eq.，24mg，0.125mmol)、HOBT·

H₂O(1.5eq., 19mg, 0.124mmol)以及碳酸氫鈉(1.5eq., 10mg, 0.119mmol), 以同溫攪拌 1.5 小時。在反應液添加甲苯(10mL)以及 5%檸檬酸水溶液(10mL)並分液萃取 1 次, 將有機層以 5%碳酸氫鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次, 以 5%氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鈉乾燥, 過濾去除硫酸鈉後, 進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色黏體之粗產物(82mg)。

【0370】 以同樣的操作從化合物 3-4(1.0eq., 50mg)獲得粗產物(60mg)。與先前的粗產物合併後, 進行快速矽膠管柱精製(NH₂ 矽膠 6.5g, 己烷/乙酸乙酯=40/60), 而獲得作為白色非晶質之化合物 3-5(69mg, 產率 48%)。

【0371】

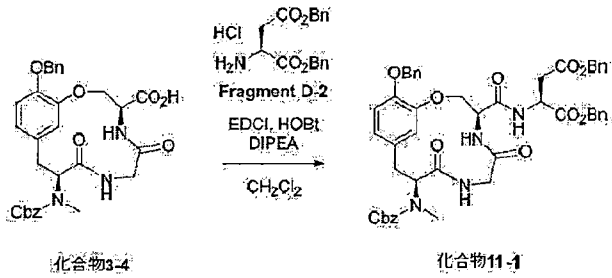


在氫環境下, 在化合物 3-5(1.0eq., 67mg, 0.077mmol)的 THF(3.35mL)/水(3.35mL)混合液中, 以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型, 50%含水物, 17mg), 將系統內氫置換後, 以同溫攪拌 19.5 小時。在反應液中添加 TFA(2.0eq., 12μL, 0.157mmol)後, 藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除, 將濾液進行減壓濃縮而獲得粗產物(45mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 60g, 0.05%TFA 水溶液/乙腈=99/1 至 0/100)後, 進行凍結乾燥, 而獲得作為白色固體之化合物 3 的 TFA 鹽(34mg, 產率 76%, 純度 99.9%)。

【0372】 ¹H-NMR(400MHz, D₂O) δ 7.00-6.85(m, 3H), 4.67(dd, J=13.6, 5.6Hz, 1H), 4.53(dd, J=13.2, 1.6Hz, 1H), 4.42(dd, J=8.8, 5.2Hz, 1H), 4.36(d,

J=15.2Hz, 1H), 3.96(dd, J=10.0, 4.8Hz, 1H), 3.36-3.29(m, 2H), 2.98(dd, J=13.2, 10.0Hz, 1H), 2.73(s, 3H), 2.50(t, J=7.2Hz, 2H), 2.28-2.19(m, 1H), 2.08-1.90(m, 1H).

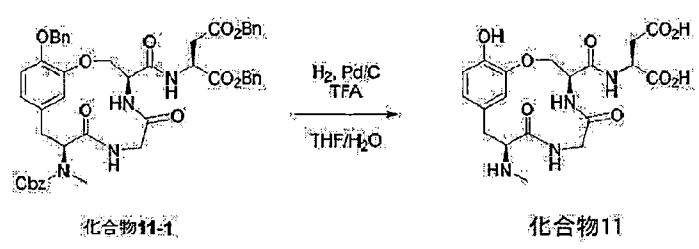
【0373】 (實施例 13：化合物 11 之合成)



在氮環境下，在化合物 3-4(1.0eq., 366.6mg, 計算為 0.408mmol)的二氯甲烷(3.7mL)溶液中，在冰冷下添加 L-天門冬胺酸二苄酯鹽酸鹽(Fragment D-2, 2.0eq., 286mg, 0.816mmol)以及 DIPEA(1.9eq., 135μL, 0.775mmol)的二氯甲烷(2.5mL)溶液。接著添加 HOBT·H₂O(2.0eq., 125mg, 0.816mmol)以及 EDCI(2.0eq., 156mg, 0.816mmol)，以同溫攪拌 3 小時。

【0374】 將以同樣的條件使用化合物 3-4(30mg)進行後之反應液與先前的反應液合併，添加乙酸乙酯(40mL)以及 1M 鹽酸水溶液(20mL)分液萃取 1 次，將水層以乙酸乙酯(5mL)分液萃取 3 次。將有機層合併並以 5%氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為黃色油狀物之粗產物(633.8mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(NH₂ 矽膠 80g, 己烷/乙酸乙酯=43/57 至 0/100)，對所得之白色固體(294.0mg)添加甲苯並藉由超音波照射予以粉碎後，濾取固體，藉此獲得作為白色固體之化合物 11-1(234.3mg, 含有 1.9wt%-之乙酸乙酯，自化合物 3-3 之 2 階段換算產率 61%)。

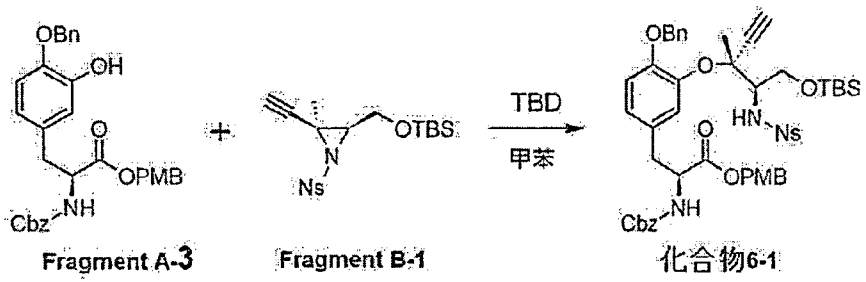
【0375】



在氫環境下，在化合物 11-1(1.0eq.，234mg，含有 1.9wt%之乙酸乙酯，0.268mmol)的 THF(10mL)/水(10mL)混合液中，以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，57mg)，將系統內氫置換後，以同溫攪拌 2 小時。添加 TFA(2.0eq.，41 μ L，0.536mmol)，以同溫攪拌 1 小時後，藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除，將濾液進行減壓濃縮，而獲得作為淡橙色固體之粗產物(189.5mg)。對所得之粗產物添加乙酸乙酯並藉由超音波照射予以粉碎，濾取不溶物進行減壓乾燥。使所得之固體溶解於水，過濾去除不溶物後，將濾液濃縮，藉此獲得作為淡橙色固體之化合物 11 的 TFA 鹽(150.9mg，產率 99.6%，純度 99.4%)。

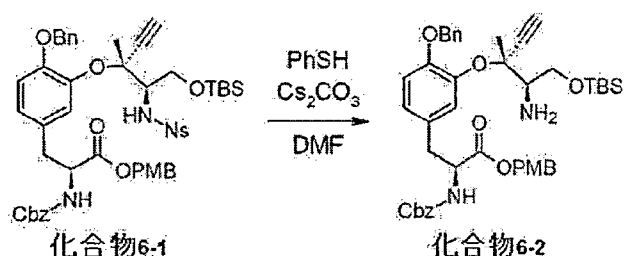
【0376】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz，D₂O) δ 6.89-6.76(m，3H)，4.58(dd，J=13.2，5.2Hz，1H)，4.40(d，J=13.2，1H)，4.21(d，J=15.2Hz，1H)，3.86(dd，J=9.6，4.4Hz，1H)，3.26(d，J=15.2Hz，1H)，3.21(dd，J=13.2，4.4Hz，1H)，2.95-2.82(m，3H)，2.63(s，3H)。

【0377】 (實施例 14：化合物 6 之合成)



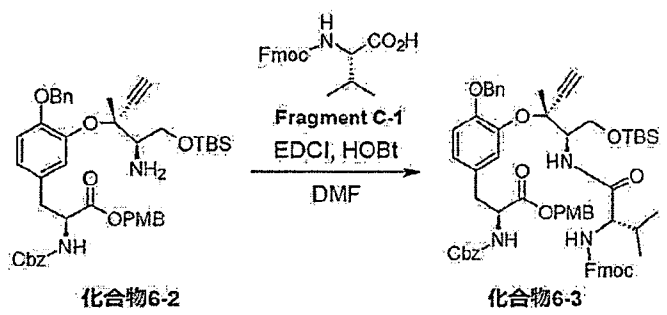
在氮環境下，Fragment A-3(1.0eq.，3.10g，5.72mmol)以及 Fragment B-1(1.2eq.3.17g，含有 20mol%之 DIAD，6.87mmol)的甲苯(57mL)溶液中，在冰冷下添加 TBD(1.08eq.，857mg，6.16mmol)，以室溫攪拌 3 小時。藉由減壓濃縮將甲苯餾除，而獲得作為茶褐色非晶質之粗產物。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 70g，己烷/乙酸乙酯=5/1 至 2/1)，而獲得作為淡黃色非晶質之化合物 6-1(3.84g，產率 70%)。

【0378】

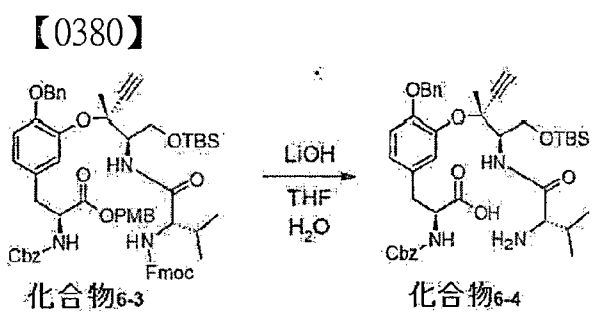


在氮環境下，化合物 6-1(1.0eq.，1.41g，1.48mmol)的 DMF(20mL)溶液中，在室溫下添加碳酸鉀(1.5eq.，781mg，2.21mmol)以及苯硫酚(1.5eq.，230 μ L，2.25mmol)，以室溫攪拌 3 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)、飽和氯化鈉水溶液(10mL)以及水(20mL)後，以己烷(10mL)/乙酸乙酯(30mL)混合液分液萃取 3 次。將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(60mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鎂乾燥。過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為黃色油狀物之粗產物(2.01g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 20g，己烷/乙酸乙酯=5/1 至 1/1)，而獲得作為淡黃色黏體之化合物 6-2(1.02g，產率 90%)。

【0379】



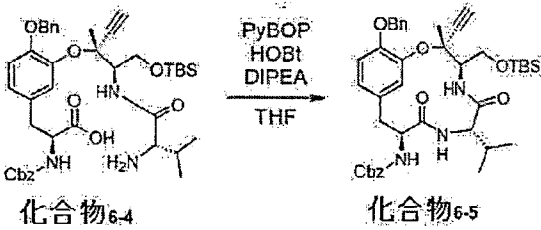
在氮環境下，在化合物 6-2(1.0eq.，4.44g，5.79mmol)的 DMF(58mL)溶液中，在冰冷下添加 EDCI(2.0eq.2.23g，11.65mmol)、HOBT·H₂O(2.0eq.，1.77g，11.59mmol)以及 N-Fmoc-L-Val(2.0eq.，3.97g，11.69mmol)，以室溫攪拌 2 小時。在反應液中添加水(60mL)，以己烷(15mL)/乙酸乙酯(45mL)混合液分液萃取 3 次。將有機層合併，以飽和碳酸氫鈉水溶液(100mL)分液洗淨 2 次後，以飽和氯化鈉水溶液(100mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得粗產物(9.01g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 70g，己烷/乙酸乙酯=5/1 至 2/1)，而獲得作為白色非晶質之化合物 6-3(5.69g，產率 90%)。



在化合物 6-3(1.0eq.，2.07g，1.90mmol)的 THF(12mL)/水(6mL)混合液中，在室溫下添加氫氧化鋰(4.0eq.，181mg，7.58mmol)，以室溫攪拌 3.5 小時。在反應液中在冰冷下添加 1N 鹽酸水溶液(5mL)而將 pH 設為 7 後，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 3 次。將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 2 次。將有

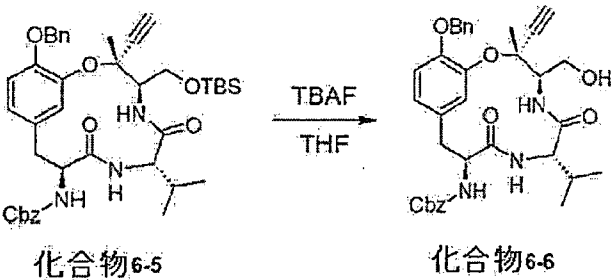
機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得粗產物(2.21g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 25g，乙酸乙酯/甲醇=20/1 至 5/1)，而獲得作為白色非晶質之化合物 6-4(1.03g，產率 73%)。

【0381】



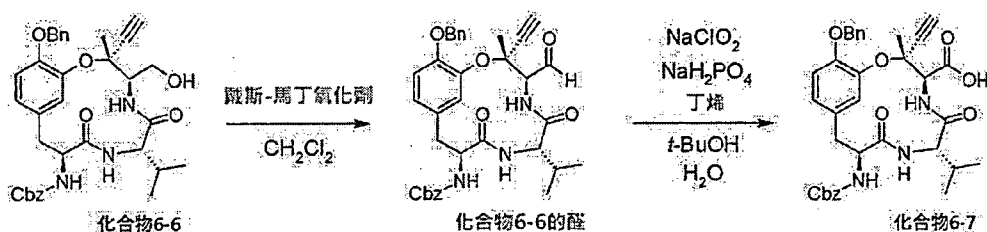
將化合物 6-4(1.0eq.，2.80g，3.75mmol)的 THF(375mL)溶液在室溫下花費 4 天以約 80μL/min 滴下於 PyBOP(5.0eq.，9.76g，18.76mmol)、HOBT·H₂O(5.0eq.，2.87g，18.76mmol)以及 DIPEA(5.0eq.，3.2mL，18.82mmol)的 THF(1.5L)溶液中。進行減壓濃縮至反應液的液量成為 10 分之 1 左右後，以飽和碳酸氫鈉水溶液(100mL)分液洗淨 2 次。將水層合併，以乙酸乙酯(100mL)分液萃取 2 次。將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(100mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得粗產物(16.80g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 100g，己烷/乙酸乙酯=3/1 至 1/1)，而獲得作為白色非晶質之化合物 6-5(1.18g，產率 43%)。

【0382】



在氮環境下，在化合物 6-5(1.0eq., 619mg, 850 μ mol)的 THF(9mL)溶液中，在冰冷下添加 TBAF(1M 於 THF 中, 1.88eq., 1.6mL, 1.60mmol)，以室溫攪拌 1 小時。在反應液中添加水(10mL)，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 3 次。將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得粗產物(677mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 7g, 己烷/乙酸乙酯=1/1 至 0/1)，而獲得作為白色固體之化合物 6-6(495mg, 產率 95%)。

【0383】

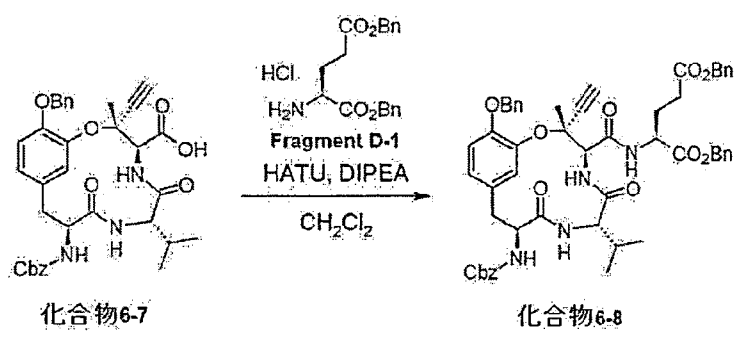


在氮環境下，在化合物 6-6(1.0eq., 495mg, 807 μ mol)的二氯甲烷(8mL)溶液中，在冰冷下添加戴斯-馬丁氧化劑(1.5eq., 508mg, 1.20mmol)，以室溫攪拌 1 小時。在反應液中添加 10%亞硫酸鈉水溶液(10mL)以及飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)並分液洗淨 1 次。將水層以二氯甲烷(10mL)分液萃取 2 次後，將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得化合物 6-6 的醛(515mg, 粗產率 104%)。

【0384】 在化合物 6-6 的醛(1.0eq., 515mg, 計算為 807 μ mol)的第三丁基醇(6mL)/2-甲基-2-丁烯(2mL)混合液中，以室溫添加磷酸二氫鈉二水合物(3.4eq., 429mg, 2.74mmol)以及 80%亞氯酸鈉(4.5eq., 412mg, 3.65mmol)的水(2mL)溶液，以室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液(10mL)，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 3 次。將有機層合併，以硫酸鎂乾燥。過濾去除硫酸鎂後，進行

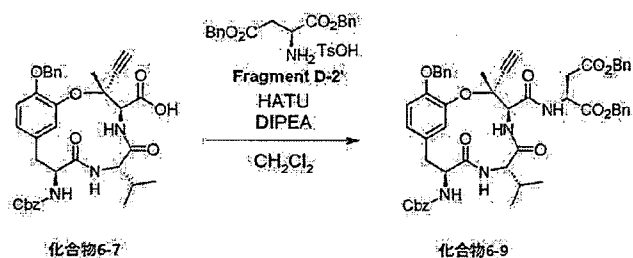
減壓濃縮而獲得粗產物(526mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g，氯仿/甲醇=100/1 至 30/1)，而獲得作為白色非晶質之化合物 6-7(410mg，2 階段產率 83%)。

【0385】



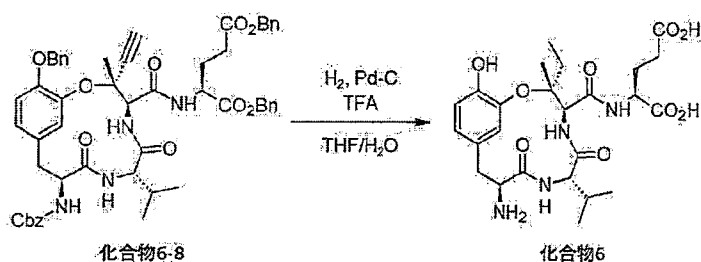
在氮環境下，化合物 6-7(1.0eq.，254mg，404 μ mol)以及 L-麩胺酸二苄酯鹽酸鹽(Fragment D-1,1.2eq.，176mg，483 μ mol)的二氯甲烷(4mL)溶液中，在冰冷下添加 DIPEA(1.5eq.，100 μ L，588 μ mol)以及 HATU(1.2eq.，186mg，490 μ mol)，在冰冷下攪拌 1 小時。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液(4mL)並分液洗淨 1 次。然後，將水層以二氯甲烷(4mL)分液萃取 2 次。將有機層合併，以飽和碳酸氫鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次後，以飽和氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得粗產物(463mg)。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次：正相矽膠 7g，己烷/乙酸乙酯=5/1 至 1/1，第 2 次：正相矽膠 10g，己烷/乙酸乙酯=70/30 至 30/70)，而獲得作為白色非晶質之化合物 6-8(40mg，產率 10%)。

【0386】



在氮環境下，在化合物 6-7(1.0eq.，369mg，589 μ mol)以及 L-天門冬胺酸二苄酯對甲苯磺酸鹽(Fragment D-2'，1.3eq.，372mg，766 μ mol)的二氯甲烷(10mL)溶液中，在冰冷下添加 DIPEA(2.3eq.，230 μ L，1.35mmol)以及 HATU(1.1eq.，237mg，623 μ mol)，在冰冷下攪拌 1 小時。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液(10mL)並分液洗淨 1 次。然後，將水層以二氯甲烷(10mL)分液萃取 2 次。將有機層合併，以飽和碳酸氫鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次後，以飽和氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得粗產物(761mg)。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次：正相矽膠 13g，己烷/乙酸乙酯=70/30 至 30/70，第 2 次：正相矽膠 7g，己烷/乙酸乙酯=70/30 至 20/80)，而獲得作為白色非晶質之化合物 6-9(45mg，產率 8%)。

【0387】



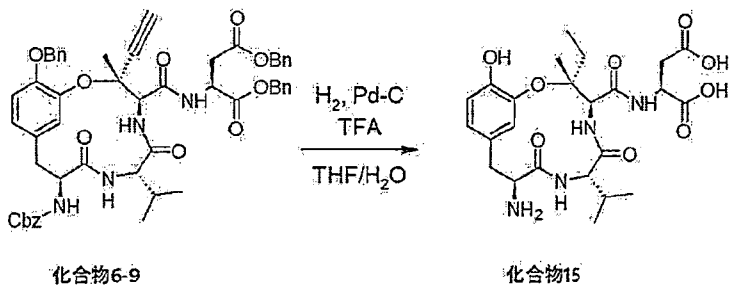
在氮環境下，在化合物 6-8(1.0eq.，29mg，0.031mmol)的 THF(5.8mL)/水(0.29mL)混合液中，以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，2.9mg)以及 TFA(2.0eq.，11.6 μ L，0.152mmol)，將系統內氮置換後，以同溫攪拌

16.5 小時。追加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，0.6mg)並進一步攪拌 3 小時。

【0388】 將化合物 6-8(1.0eq.，5mg，5.34 μ mol)同樣地處理後之反應液與先前的反應液合併，藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除後，將濾液進行減壓濃縮而獲得粗產物(25mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g，0.05%TFA 水溶液/乙腈=95/5 至 90/10)後，進行凍結乾燥，而獲得作為白色固體之化合物 6 的 TFA 鹽(20.3mg，產率 86%，純度 99.6%)。

【0389】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 6.99-6.83(m, 3H), 4.90(s, 1H), 4.39(dd, $J=9.6$, 4.8Hz, 1H), 4.20(dd, $J=8.4$, 4.8Hz, 1H), 4.10(d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.21(dd, $J=13.6$, 4.8Hz, 1H), 2.92(dd, $J=13.6$, 8.4Hz, 1H), 2.51-2.35(m, 2H), 2.25-2.14(m, 1H), 2.16-1.91(m, 3H), 1.84-1.72(m, 1H), 1.53(s, 3H), 1.06(t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.87(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.80(d, $J=6.8$ Hz, 3H).

【0390】 (實施例 15：化合物 15 之合成)

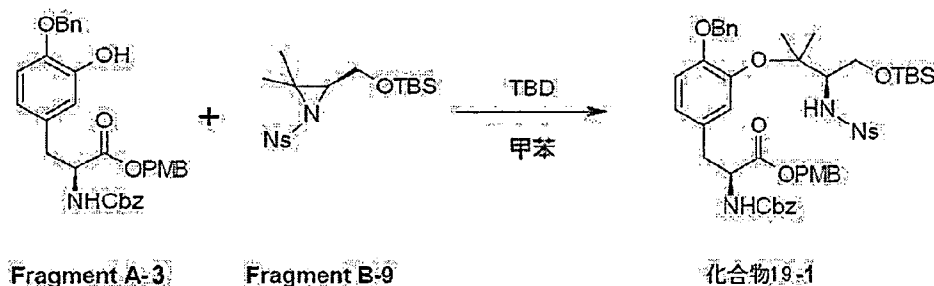


與化合物 6 同樣地進行反應，從化合物 6-9 獲得化合物 15 的 TFA 鹽(23.1mg，產率 74%，純度 98.6%)。

【0391】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 6.92-6.71(m, 3H), 4.84(s, 1H), 4.63(dd, $J=7.2$, 5.2Hz, 1H), 4.13(dd, $J=8.0$, 4.8Hz, 1H), 4.00(d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.13(dd, $J=13.6$, 4.8Hz, 1H), 2.93-2.79(m, 3H), 1.95-1.82(m, 2H), 1.78-1.64(m, 1H),

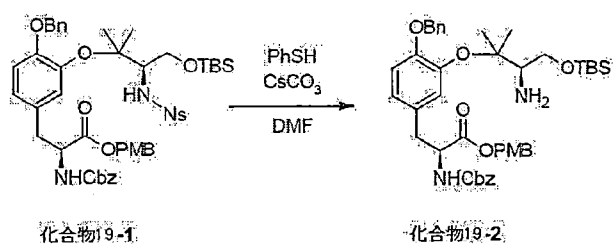
1.45(s, 3H), 0.99(t, J=7.2Hz, 3H), 0.79(d, J=6.8Hz, 3H), 0.71(d, J=6.8Hz, 3H).

【0392】 (實施例 16：化合物 19 之合成)



在氮環境下，Fragment A-3(1.0eq., 514mg, 0.949mmol)以及 Fragment B-9(1.12eq., 425mg, 1.06mmol)的甲苯(10mL)溶液中，在冰冷下添加 TBD(1.10eq., 145mg, 1.04mmol)，以室溫攪拌 1.5 小時。升溫至 40℃並攪拌 1.5 小時後，升溫至 60℃並攪拌 16 小時。將反應液進行減壓濃縮而獲得粗產物(1.21g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 20g, 己烷/乙酸乙酯=5/1 至 1/1)，而獲得作為橙色非晶質之化合物 19-1(601mg, 定量(quant.))。

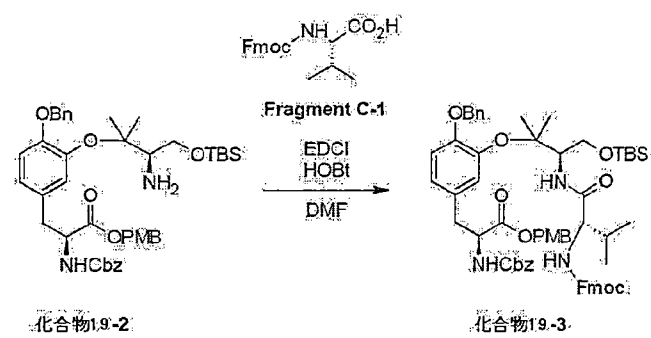
【0393】



在氮環境下，於化合物 19-1(1.0eq., 601mg, 638 μ mol)的 DMF(6mL)溶液中，以室溫添加碳酸銨(1.51eq., 339mg, 960 μ mol)以及苯硫酚(1.54eq., 100 μ l, 980 μ mol)，以同溫攪拌 2 小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(6mL)。以己烷(3.75mL)/乙酸乙酯(11.25mL)分液萃取 3 次。將有機層以飽和氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鎂乾燥。過濾去除硫酸鎂後，進行減壓濃縮而獲得作為黃色油

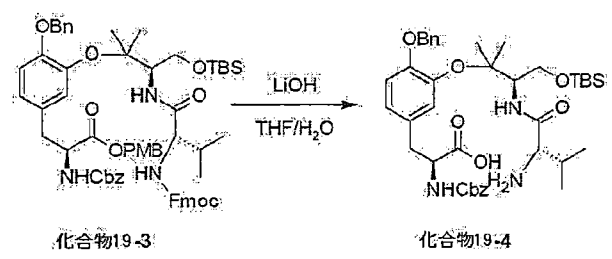
狀物的粗產物(814mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g，己烷/乙酸乙酯=5/1 至 1/2)，而獲得作為淡黃色液體之化合物 19-2(392mg，2 階段產率 55%)。

【0394】



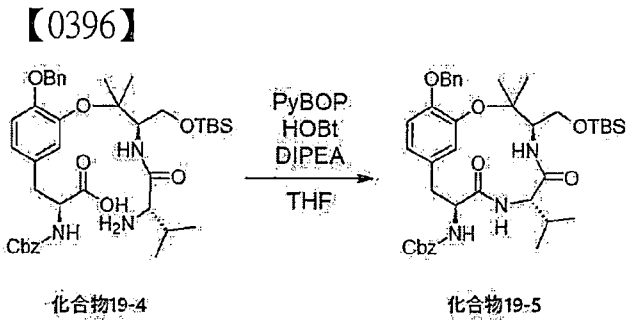
在氮環境下，在化合物 19-2(1.0eq.，392mg，518μmol)的 DMF(5mL)溶液中，添加 N-Fmoc-L-纈胺酸(Fragment C-1，1.2eq.，211mg，620μmol)、EDCI(1.2eq.，122mg，638μmol)以及 HOBT·H₂O(1.2eq.，97.5mg，637μmol)，以室溫攪拌 2 小時。以己烷(2.5mL)/乙酸乙酯(7.5mL)分液萃取 3 次。將有機層合併，以飽和碳酸氫鈉水溶液(20mL)分液洗淨 2 次，飽和氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鎂乾燥。過濾去除硫酸鎂後，進行減壓濃縮而獲得白色非晶質的化合物 19-3(608mg，定量(quant.))。

【0395】



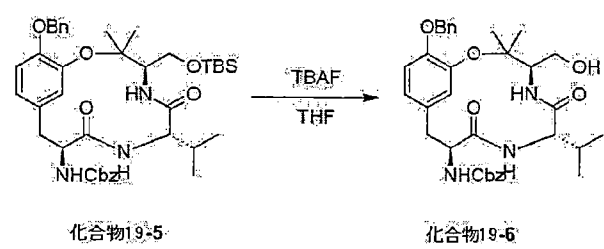
在氮環境下，在化合物 19-3(1.0eq.，608mg，518 μmol)的 THF(4mL)/水(2mL)混合液中，以室溫添加氫氧化鋰(4.1eq.，50.8mg，2.12mmol)，以同溫攪拌 4.5 小

時。在冰冷下添加 1N 鹽酸水溶液(約 1mL)而將 pH 設為 7。添加水進行稀釋後，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 3 次後，將有機層以硫酸鎂乾燥。過濾去除硫酸鎂後，進行減壓濃縮而獲得粗產物(528mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g，乙酸乙酯/甲醇=1/0 至 4/1)，而獲得作為白色非晶質之化合物 19-4(155mg，2 階段產率 41%)。



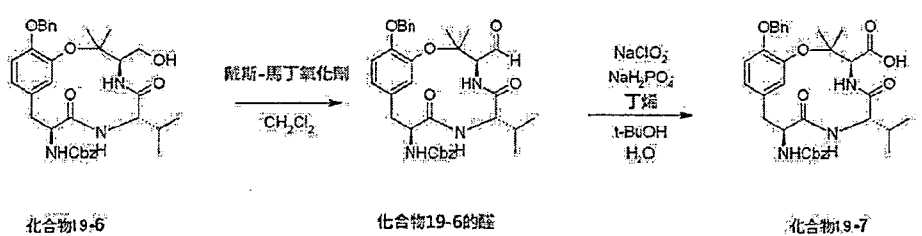
在氮環境下，在 PyBOP(5eq.，5.36g，10.3mmol)以及 HOBT·H₂O(5eq.，1.58g，10.3mmol)的 THF(1030mL)溶液中，以室溫添加 DIPEA(5eq.，1.8mL，10.3mmol)。接著以同溫花費 50 小時添加化合物 19-4(1.0eq.，1.52g，2.06mmol)的 THF(206mL)溶液，滴下結束後，以室溫進一步攪拌 62.5 小時。將反應液以浴溫 40℃ 進行減壓濃縮，將反應液製成 200mL 左右。將反應液以乙酸乙酯(400mL)稀釋後，以飽和氯化銨水溶液(100mL)分液洗淨 3 次，以水(100mL)分液洗淨 3 次，以飽和氯化鈉水溶液(100mL)分液洗淨 1 次後，將有機層以硫酸鎂乾燥。過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得粗產物(7.84g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 234g，己烷/乙酸乙酯=2/1 至 1/3)，而獲得作為白色非晶質之化合物 19-5(673mg，產率 46%)。

【0397】



在氮環境下，在化合物 19-5(1.0eq.，673mg，0.94mmol)的 THF(9mL)溶液中，在冰冷下添加 TBAF(1M 於 THF 中，1.2eq.，1.2mL，1.2mmol)。接著以室溫攪拌 2 小時。將反應液以乙酸乙酯(50mL)稀釋後，以水(30mL)分液洗淨 3 次後，將有機層以硫酸鎂乾燥。過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得粗產物(600mg)。在粗產物中添加己烷(7.3mL)/乙酸乙酯(0.73mL)混合液並進行超音波照射。接著將析出的白色固體過濾去除並回收，而獲得作為白色固體之化合物 19-6(505mg，產率 89%)。

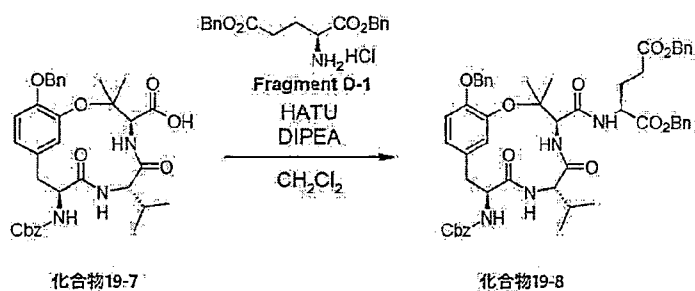
【0398】



在氮環境下，化合物 19-6(1.0eq.，505mg，0.84mmol)的二氯甲烷(8mL)溶液中，在冰冷下添加戴斯-馬丁氧化劑(1.5eq.，540mg，1.26mmol)，以室溫攪拌 2 小時。將反應液以乙酸乙酯(70mL)稀釋，以 10%亞硫酸鈉水溶液(12.5mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(12.5mL)的混合液分液洗淨 2 次，以水(20mL)分液洗淨 2 次後，將有機層以硫酸鎂乾燥。過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色固體之化合物 19-6 的醛 (482mg，定量(quant.))。

【0399】 在氮環境下，在化合物 19-6 的醛(1.0eq.，482mg，計算為 0.84mmol)的第三丁基醇(7.5mL)/2-甲基-2-丁烯(2.5mL)混合液中，以室溫滴下磷酸二氫鈉二水合物(3.4eq.，446mg，2.86mmol)以及 80%亞硫酸鈉(4.5eq.，342mg，3.78mmol)的水(2.5mL)溶液，以同溫攪拌 2 小時。將反應液以乙酸乙酯(50mL)稀釋，以飽和氯化銨水溶液(30mL)分液洗淨 1 次，以水(30mL)分液洗淨 3 次後，將有機層以硫酸鎂乾燥。過濾去除硫酸鎂後，進行減壓濃縮而獲得粗產物(647mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 8.0g，氯仿/甲醇=30/1)，而獲得作為白色非晶質之化合物 19-7(514mg，產率 99%)。

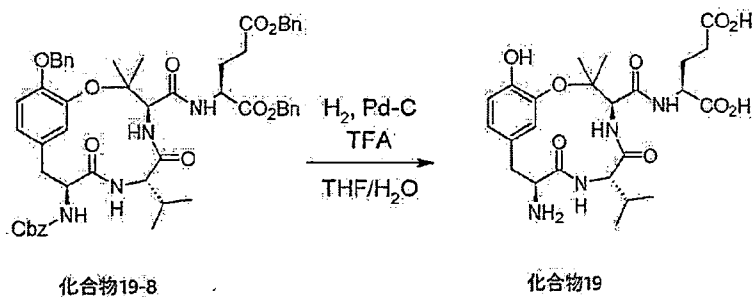
【0400】



在氮環境下，在化合物 19-7(1.0eq.，251mg，0.40mmol)以及 L-麩胺酸二苄酯鹽酸鹽(Fragment D-1，1.05eq，154mg，0.42mmol)的二氯甲烷(4mL)溶液中，在冰冷下添加 DIPEA(1.05eq.，70 μ L，0.42mmol)以及 HATU(1.05eq.，161mg，0.42mmol)，在冰冷下攪拌 1 小時後，以室溫攪拌 19 小時。在冰冷下進一步添加 DIPEA(0.2eq.，14 μ L，0.08mmol)以及 HATU(0.2eq.，31.2mg，0.08mmol)並攪拌 2.5 小時。接著在反應液中添加飽和氯化銨水溶液(5mL)。以乙酸乙酯(30mL)稀釋，以飽和氯化銨水溶液(10mL)分液洗淨 1 次，以飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)分液洗淨 2 次，以水(10mL)分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次後，將有機層以硫酸鎂乾燥。過濾去除硫酸鎂後，進行減壓濃縮而獲得粗

產物(396mg)。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次：正相矽膠 6.4g，己烷/乙酸乙酯=80/20 至 30/70，第 2 次：正相矽膠 3.9g，己烷/乙酸乙酯=60/40 至 40/60)，而獲得作為白色非晶質之含有化合物 19-8 的粗產物。使粗產物溶解於乙酸乙酯(1mL)並滴加己烷(3mL)後濾取所析出的白色固體，而獲得化合物 19-8(20.5mg，產率 5.5%)。

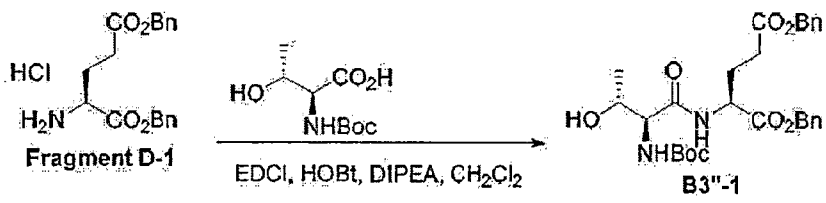
【0401】



與化合物 6 同樣地進行反應，從化合物 19-8 獲得化合物 19 的 TFA 鹽 (10.1mg，產率 73%，純度 98.5%)。

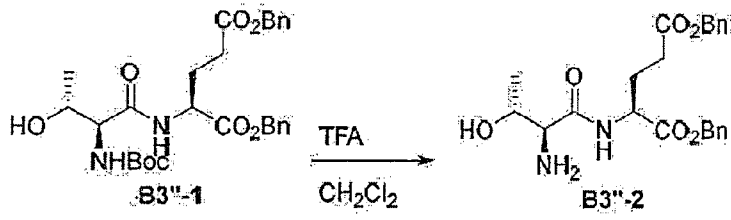
¹H-NMR(400MHz，D2O) δ 6.85(s，2H)，6.74(s，1H)，4.84(s，1H)，4.31(dd，J=9.6，4.8Hz，1H)，4.16(dd，J=7.2，4.8Hz，1H)，4.02(d，J=10.0Hz，1H)，3.14(dd，J=14.0，4.8Hz，1H)，2.84(dd，J=14.0，7.6Hz，1H)，2.44-2.28(m，2H)，2.19-2.07(m，1H)，1.97-1.83(m，2H)，1.48(s，3H)，1.43(s，3H)，0.80(d，J=6.8Hz，3H)，0.72(d，J=6.4Hz，3H)。

【0402】 (實施例 17：化合物 4 之合成)



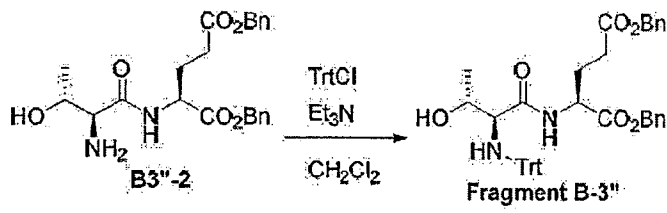
在氮環境下，在 Fragment D-1(2.61g，7.17mmol，1.0eq.)以及 Boc-L-Thr-OH(1.73g，7.89mmol，1.1eq.)的二氯甲烷(30mL)溶液，在冰冷下添加 DIPEA(2.75mL，15.8mmol，2.2eq.)、HOBt·H₂O(1.32g，8.61mmol，1.2eq.)以及 EDCI(1.65g，8.61mmol，1.2eq.)。以同溫攪拌 10 分鐘後，以室溫攪拌 2 小時後追加 EDCI(413mg，2.15mmol，0.3eq.)，進一步以室溫攪拌 40 分鐘。在反應液中添加水(20mL)，以乙酸乙酯(90mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 3 次。將有機層合併並以 1M 鹽酸水溶液(30mL)分液洗淨 1 次，以 5%碳酸氫鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉後，迴濾液濃縮，藉此獲得作為淡橙色油狀物之 B3''-1(4.17g，定量(quant.))。

【0403】



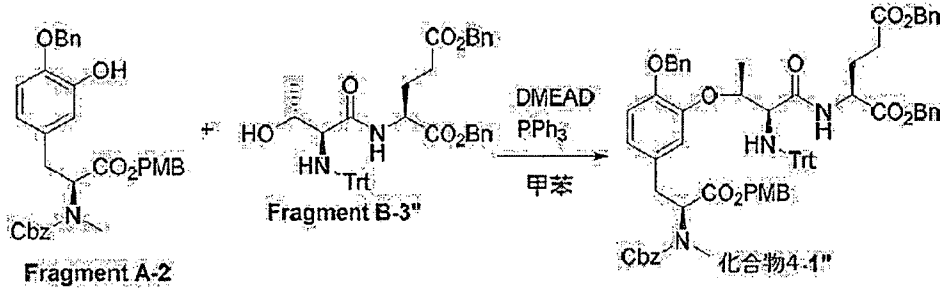
在氮環境下，在 B3''-1(4.17g，計算為 7.17mmol，1.0eq.)的二氯甲烷(15mL)溶液中，以室溫添加 TFA(7.0mL)，以同溫攪拌 3 小時後，將反應液進行減壓濃縮。對所得之濃縮殘渣進行 3 次藉由甲苯(20mL)所進行之共沸餾除，藉此獲得作為淡橙色油狀物之 B3''-2(4.61g，定量(quant.))。

【0404】



在氮環境下，在 B3'' -2(4.61g，計算為 7.17mmol，1.0eq.)的二氯甲烷(15mL)溶液中，在冰冷下添加三乙基胺(4.0mL，28.7mmol，4.0eq.)以及 TrCl(2.20g，7.89mol，1.1eq.)。以同溫攪拌 1.5 小時後，在反應液中添加 5%碳酸氫鈉水溶液(20mL)，以乙酸乙酯(50mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 3 次。將有機層合併並以 5%氯化鈉水溶液(30mL)分液萃取 1 次後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉後，將濾液進行減壓濃縮而獲得粗產物。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 80g，己烷/乙酸乙酯=3/1 至 2/1)，而獲得作為白色黏體之 Fragment B-3'' (4.20g，Net：4.10g，乙酸乙酯：含有 2.4wt%，換算產率 85%，自 Fragment D-1 之 3 階段)。

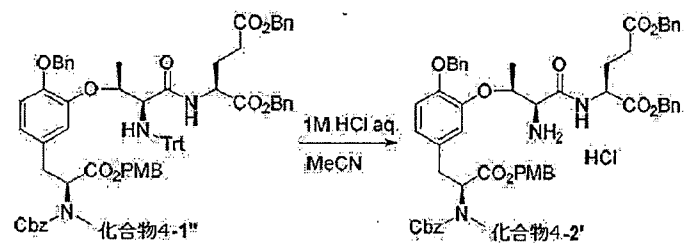
【0405】



在氮環境下，Fragment A-2(1.0eq，1.10g，含有 2.2wt%之乙酸乙酯，1.94mmol)以及 Fragment B-3'' (2.5eq，3.34g，含有 2.4wt%之乙酸乙酯，4.86mmol)的甲苯(5mL)溶液中，以室溫添加三苯基膦(3.0eq，1.53g，5.83mmol)後，在冰冷下添加 DMEAD(3.0eq，1.37g，5.83mmol)，以同溫攪拌 30 分鐘後以室溫攪拌 45 分鐘。以室溫追加三苯基膦(1.5eq，0.77g，2.91mmol)以及 DMEAD(1.5eq，0.69g，2.91mmol)後，以同溫攪拌 45 分鐘，將反應液進行減壓濃縮，而獲得作為橙色油狀物之粗產物(9.49g)。將該粗產物與以同樣的操作從 Fragment A-2(204mg)獲得之粗產物(2.226g)合併，進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 117g，己烷/乙酸乙酯

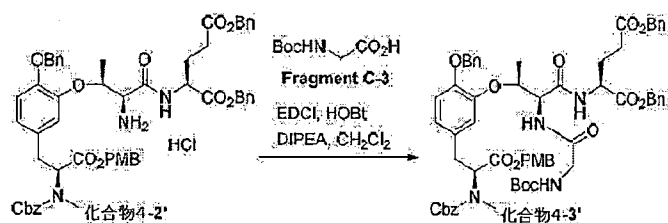
=3/1 至 3/2)，而獲得作為黃色油狀物之化合物 4-1” (1.81g，含有雜質，表觀產率 65%)。

【0406】



在氮環境下，在化合物 4-1”(1.0eq.，1.70g，計算為 1.41mmol)的乙腈(17mL)溶液中，以室溫添加 1M 鹽酸水溶液(1.1eq.，1.55mL，1.55mmol)，以同溫攪拌 45 分鐘後，將反應液以浴溫 30℃ 進行減壓濃縮，而獲得作為黃色油狀物之粗產物(2.23g)。將該粗產物與以同樣的操作從化合物 4-1”(100mg)獲得之粗產物(89.2mg)混合，進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 50g，己烷/乙酸乙酯=2/1 至 1/1 → 氯仿/甲醇=30/1 至 20/1)，而獲得作為黃色油狀物之化合物 4-2’(0.85g，含有 6.3wt%-之乙酸乙酯，換算產率 53%)。

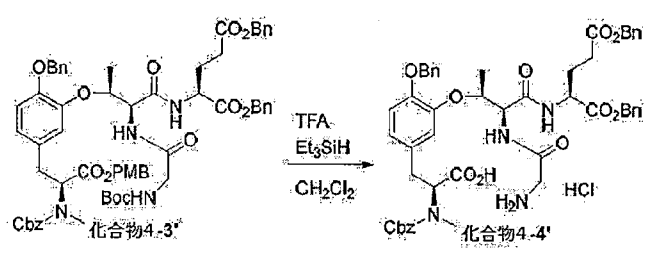
【0407】



在氮環境下，在化合物 4-2’(1.0eq.，0.85g，含有 6.3wt%-之乙酸乙酯，0.80mmol)以及 N-Boc-L-甘胺酸(Fragment C-3，1.5eq.，0.21g，1.20mmol)的二氯甲烷(8mL)溶液中，在冰冷下添加 DIPEA(3.0eq.，0.417mL，2.39mmol)、HOBt·H₂O(1.5eq.，0.18g，1.20mmol)以及 EDCI(1.5eq.，0.23g，1.20mmol)，以室溫攪拌 19 小時。將反應液進行減壓濃縮，在濃縮殘渣中添加 1M 鹽酸水溶液(15mL)以

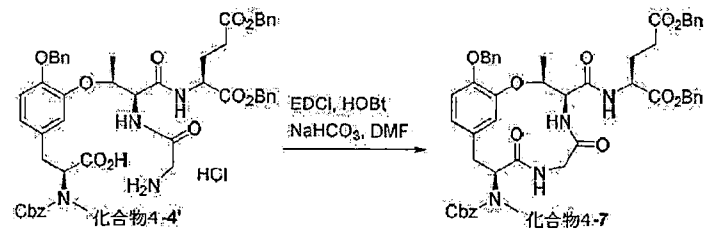
及水(10mL)，以乙酸乙酯(30mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 3 次。將有機層合併並以 5%碳酸氫鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色油狀物之粗產物(0.94g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製 (NH₂ 矽膠 20g，己烷/乙酸乙酯=2/1 至 2/3)，而獲得作為無色油狀物之化合物 4-3' (0.8242g，含有 2.4wt%-之乙酸乙酯，換算產率 90%)。

【0408】



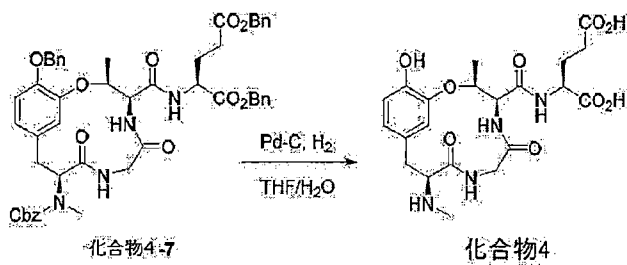
在氮環境下，在化合物 4-3' (1.0eq., 0.82g，含有 2.4wt%-之乙酸乙酯，0.712mmol)的二氯甲烷(6.3mL)溶液中，在冰冷下添加三乙基矽烷(25.6eq., 2.91mL，18.3mmol)以及 TFA(3.2mL)，以同溫攪拌 20 分鐘後，以室溫攪拌 4 小時，將反應液進行減壓濃縮。在所得之濃縮殘渣中，重複 2 次 0.05M 氯化氫/1,4-二噁烷溶液(20mL)的添加以及減壓濃縮後，重複 3 次 1,4-二噁烷(20mL)之添加以及減壓濃縮，藉此獲得作為淡黃色油狀物之化合物 4-4' (1.35g，含有 1,4-二噁烷，定量(quant.))。

【0409】



在氮環境下，在 HOBt·H₂O(5.0eq., 545mg, 3.56mmol)以及碳酸氫鈉(10.0eq., 598mg, 7.12mmol)的 DMF(712mL)溶液中，添加 EDCI(5.0eq., 682mg, 3.56mmol)，接著以室溫花費 2 小時滴下化合物 4-4'(1.0eq., 1.35g, 計算為 0.712mmol)的 DMF(62mL)溶液。以同溫攪拌 18.5 小時後，將反應液以浴溫 50℃ 進行減壓濃縮，在濃縮殘渣中添加水(50mL)，以乙酸乙酯(50mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 3 次。將有機層合併，以 5%氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為淡橙色油狀物之粗產物(0.77g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 25g, 己烷/乙酸乙酯=50/50 至 34/66)，而獲得作為黃色油狀物之化合物 4-7(150.7mg, 含有 4.6wt%-之乙酸乙酯，換算產率 23%)。

【0410】

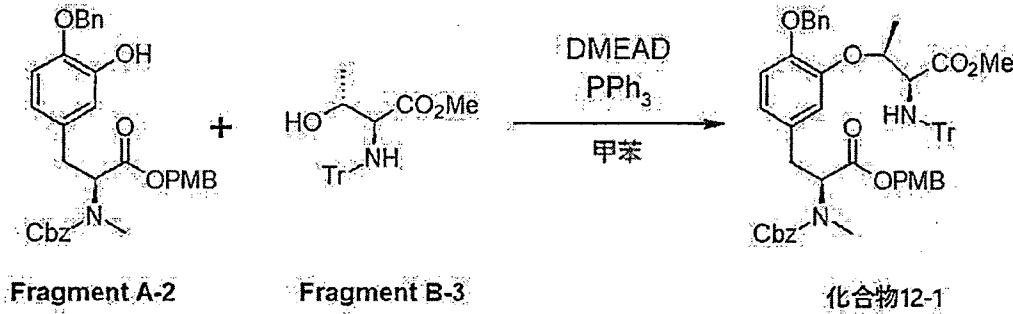


在氮環境下，在化合物 4-7(1.0eq., 51.9mg, 含有 4.6wt%-之乙酸乙酯，0.056mmol)的 THF(2.0mL)/水(2.0mL)混合液中，以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，13.0mg)，將系統內氫置換後，以同溫攪拌 4 小時 15 分鐘。藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除，將濾液進行減壓濃縮，而獲得作為無色非晶質之粗產物(36.5mg)。對所得之粗產物添加乙酸乙酯(約 2mL)並藉由超音波照射予以粉碎，濾取固體並以乙酸乙酯洗淨。使該固體溶解於水(10mL)後，進行減壓濃縮而獲得無色非晶質(29.1mg)。對此添加乙酸乙酯並藉由超音波照射

予以粉碎，濾取固體進行減壓乾燥，藉此獲得作為白色固體之化合物 4(23.9mg，產率 89%，純度 95.1%)。

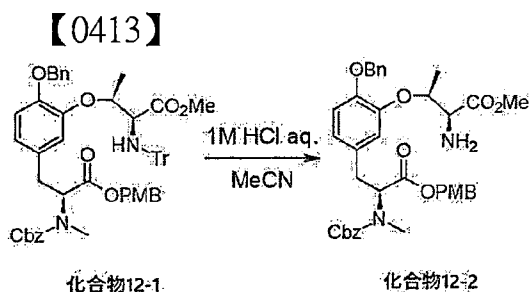
【0411】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 6.94-6.82(m, 3H), 4.41(s, 1H), 4.30-4.20(m, 2H), 3.91(dd, $J=9.2$, 4.4Hz, 1H), 3.34(d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 3.18(dd, $J=13.6$, 4.4Hz, 1H), 2.94(dd, $J=13.6$, 9.2Hz, 1H), 2.63(s, 3H), 2.30(t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.13-2.02(m, 1H), 1.93-1.83(m, 1H), 1.49(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H).

【0412】 (實施例 18：化合物 12 之合成)



在氮環境下，在 Fragment A-2(1.0eq., 1.10g, 含有 2.2wt%之乙酸乙酯, 1.94mmol)以及 Fragment B-3(1.5eq., 1.15g, 含有 4.9wt%之乙酸乙酯, 2.92mmol)的甲苯(10mL)溶液中，以室溫添加三苯基膦(3.0eq., 1.53g, 5.83mmol)以及 DMEAD(3.0eq., 1.37g, 5.83mmol)，以同溫攪拌 15 分鐘後，以外溫 50°C 攪拌 2 小時。追加 Fragment B-3(1.5eq., 1.15g, 含有 4.9wt%之乙酸乙酯, 2.92mmol)、三苯基膦(0.75eq., 383mg, 1.46mmol)以及 DMEAD(0.75eq., 343mg, 1.46mmol)後，以同溫攪拌 15.5 小時，再度追加三苯基膦(0.75eq., 383mg, 1.46mmol)以及 DMEAD(0.75eq., 343mg, 1.46mmol)。然後，一邊以同溫攪拌一邊每隔 1.5 小時重複追加 Fragment B-3(0.5eq., 383mg, 含有 4.9wt%之乙酸乙酯, 0.97mmol)、三苯基膦(0.75eq., 383mg, 1.46mmol)以及 DMEAD(0.75eq., 343mg, 1.46mmol)4 次。然後，以同溫攪拌 50 分鐘後，以室溫攪拌 15.5 小時，將反應液進行減壓濃

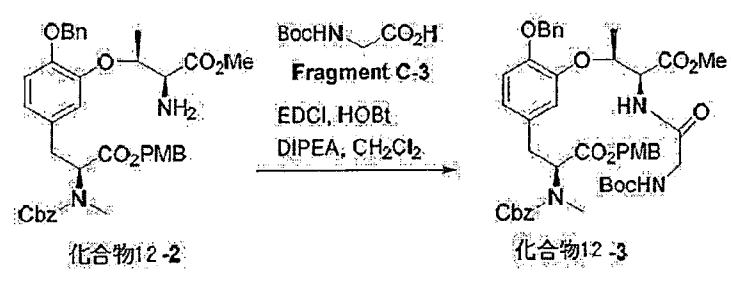
縮，而獲得作為橙色油狀之粗產物(14.2g)。將所得之粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 120g，己烷/乙酸乙酯=5/1 至 3/1)而獲得作為黃色油狀物之化合物 12-1(1.61g，含有雜質，表觀產率 91%)。



在氮環境下，在化合物 12-1(1.0eq.，1.61g，計算為 1.77mmol)的乙腈(16mL)溶液中冰冷下添加 1M 鹽酸水溶液(1.5eq.，2.65mL，2.65mmol)，一邊以同溫攪拌 1.5 小時，一邊追加 1M 鹽酸水溶液(0.5eq.，0.88mL，0.88mmol)。以室溫攪拌 15 分鐘後，添加 5%碳酸氫鈉水溶液(50mL)，以乙酸乙酯(40mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(15mL)分液萃取 2 次。將有機層合併再以 5%氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得含有白色固體之黃色油狀物的粗產物(1.49g，定量(quant.))。

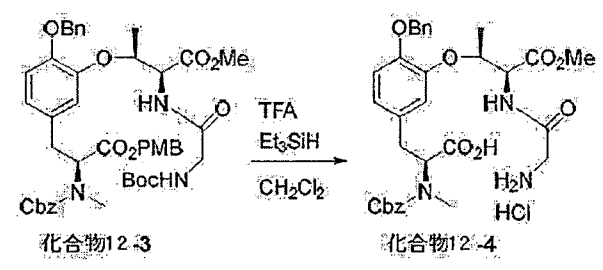
【0414】 將以同樣的操作從化合物 12-1(257mg)獲得之粗產物(254mg)與先前的粗產物合併，快速矽膠管柱精製(正相矽膠 20g，己烷/乙酸乙酯=2/1 至 1/1→氯仿/甲醇=30/1)，獲得作為淡黃色油狀物之化合物 12-2(958.1mg，含有乙酸乙酯 3.5wt%，換算產率 67%，自 Fragment A-2 之 2 階段)。

【0415】



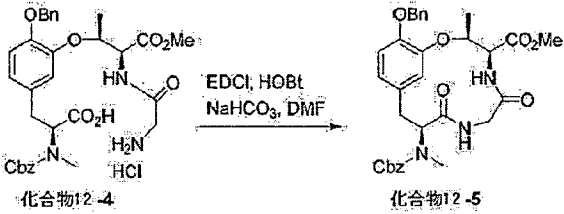
在氮環境下，在化合物 12-2(1.0eq.，958mg，含有乙酸乙酯 3.5wt%，1.38mmol)以及 N-Boc-L-甘胺酸(Fragment C-3，1.5eq.，362mg，2.07mmol)之二氯甲烷(14mL)溶液中，在冰冷下添加 DIPEA(2.0eq.，0.48mL，2.76mmol)、HOBt·H₂O(1.5eq.，317mg，2.07mmol)以及 EDCI(1.5eq.，396mg，2.07mmol)，以室溫攪拌 17 小時。將反應液減壓濃縮，在濃縮殘渣中添加 1M 鹽酸水溶液(15mL)以及水(10mL)，以乙酸乙酯(35mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(15mL)分液萃取 2 次。將有機層合併並以 5%再以碳酸氫鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色油狀物之粗產物(1.18g)。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次：正相矽膠 25g，己烷/乙酸乙酯=67/33 至 0/100→乙酸乙酯/甲醇=50/50，第 2 次：NH₂ 矽膠 25g，己烷/乙酸乙酯=2/1 至 1/1)，獲得作為無色油狀物之化合物 12-3(1.13g，含有乙酸乙酯 3.4wt%，換算產率 96%)。

【0416】



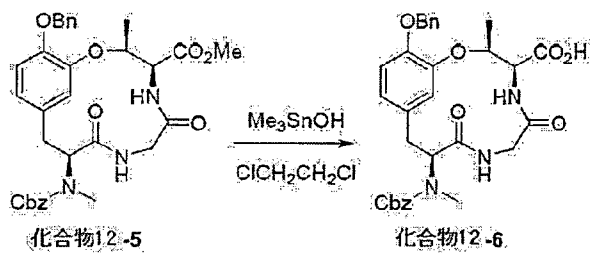
在氮環境下，在化合物 12-3(1.0eq., 1.13g, 含有乙酸乙酯 3.4wt%, 1.31mmol)之二氯甲烷(11.8mL)溶液中，在冰冷下添加三乙基矽烷(25eq., 5.23mL, 32.8mmol)以及 TFA(5.9mL)，以同溫攪拌 10 分鐘後，以室溫攪拌 2.5 小時，將反應液減壓濃縮。在獲得之濃縮殘渣中，重複 2 次 0.05M 氯化氫/1,4-二噁烷溶液(37mL)之添加以及減壓濃縮後，重複 3 次 1,4-二噁烷(20mL)之添加以及減壓濃縮，藉此獲得作為淡黃色油狀物之化合物 12-4(3.02g, 含有 1,4-二噁烷，定量)。

【0417】



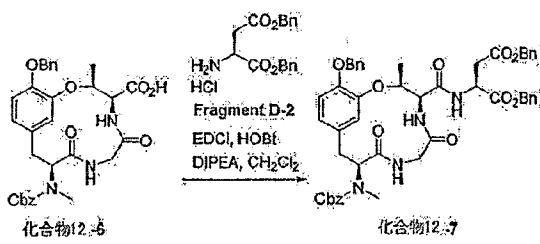
在氮環境下，在 HOBt·H₂O(5.0eq., 1.01g, 6.57mmol)以及碳酸氫鈉(10.0eq., 1.10g, 13.1mmol)之 DMF(1200mL)溶液中添加 EDCI(5.0eq., 1.26g, 6.57mmol)，接著將化合物 12-4(1.0eq., 3.02g, 計算為 1.31mmol)之 DMF(113mL)溶液以室溫花費 2 小時進行滴加。以同溫攪拌 21 小時後，將反應液以浴溫 43°C 進行減壓濃縮，於濃縮殘渣添加水(40mL)，以乙酸乙酯(100mL)分液萃取 1 次，將水層以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 3 次。將有機層合併再以 5%氯化鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為淡橙色油狀物之粗產物(0.89g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 25g, 己烷/乙酸乙酯=80/20 至 0/100)，獲得作為無色油狀物之化合物 12-5(107.3mg, 含有乙酸乙酯 1.6wt%，換算產率 14%)。

【0418】



在氮環境下，在化合物 12-5(1.0eq.，107mg，0.18mmol)之二氯乙烷(3.4mL)溶液中，以室溫添加氫氧化三甲基錫(6.0eq.，196mg，1.09mmol)，以外溫 80°C 攪拌 23 小時。放冷後，添加 1M 鹽酸水溶液(20mL)，以乙酸乙酯(25mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 2 次。將有機層合併再以 5%氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，減壓濃縮，獲得作為無色油狀物之化合物 12-6(172.2mg，含有雜質，定量)。

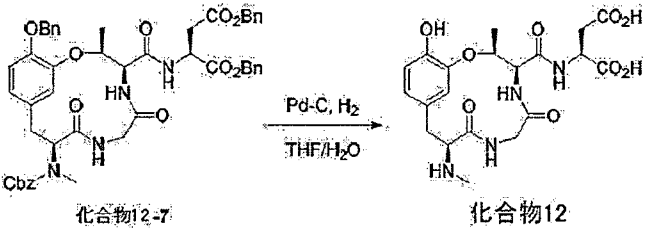
【0419】



在氮環境下，在化合物 12-6(1.0eq.，154.7mg，計算為 0.17mmol)、L-天門冬胺酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-2，2.0eq.，119mg，0.34mmol)以及 HOBT·H₂O(2.0eq.，52mg，0.34mmol)之二氯甲烷(3.4mL)溶液中，在冰冷下添加 DIPEA(2.0eq.，59μL，0.34mmol)以及 EDCI(2.0eq.，65mg，0.34mmol)，以同溫攪拌 2 小時後，以室溫攪拌 14.5 小時。在反應液中添加 1M 鹽酸水溶液(10mL)，以乙酸乙酯(30mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 2 次。將有機層合併再以 5%氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮，獲得作為黃色油狀物之粗產物(239mg)。

【0420】 將以同樣的操作自化合物 12-6(10mg)獲得之粗產物(12mg)與先前之粗產物混合，進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次：NH₂ 矽膠 5g，己烷/乙酸乙酯=2/3 至 1/3，第 2 次：NH₂ 矽膠 20g，己烷/乙酸乙酯=1/1 至 0/1)，獲得作為無色油狀物之化合物 12-7(70.2mg，自化合物 12-5 之 2 階段產率 45%)。

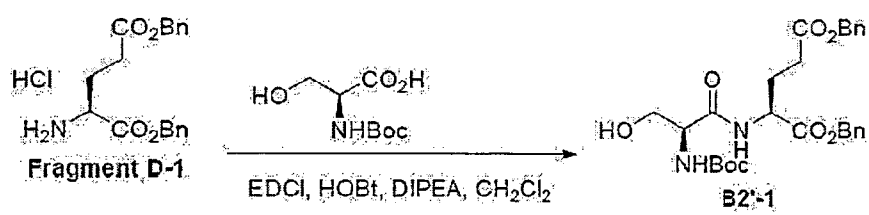
【0421】



在氮環境下，在化合物 12-7(1.0eq.，68mg，0.078mmol)之 THF(2.8mL)/水(2.8mL)混合液中，以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，17mg)，將系統內氬置換後，以同溫攪拌 2 小時 50 分鐘。藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除，將濾液進行減壓濃縮而獲得作為淡橙色非晶形之粗產物(36.3mg)。於所得之粗產物中添加乙酸乙酯(約 2mL)並利用超音波照射進行粉碎，濾取固體，藉由進行減壓乾燥而獲得作為淡橙色固體之化合物 12(34.2mg，產率 94%，純度 95.6%)。

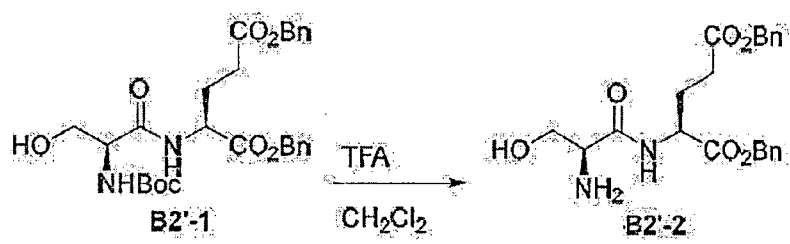
【0422】 ¹H-NMR(400MHz，D₂O)δ6.92-6.82(m，3H)，4.50(dd，J=7.6，5.2Hz，1H)，4.44(s，1H)，4.25(d，J=15.6Hz，1H)，3.95(dd，J=8.8，4.8Hz，1H)，3.34(d，J=15.6Hz，1H)，3.20(dd，J=13.6，4.8Hz，1H)，2.97(dd，J=13.6，8.8Hz，1H)，2.79(dd，J=16.4，5.2Hz，1H)，2.71(dd，J=16.4，8.0Hz，1H)，2.64(s，3H)，1.51(d，J=6.8Hz，3H)。

【0423】 (實施例 19：化合物 7 之合成)[化 107]



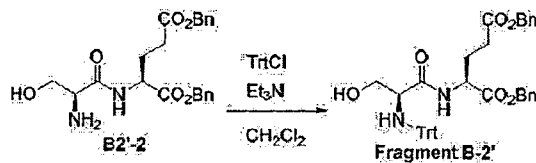
在氮環境下，在 Fragment D-1(2.61g，7.17mmol，1.0eq.)以及 Boc-L-Ser-OH(1.62g，7.89mmol，1.1eq.)之二氯甲烷(30mL)溶液中，在冰冷下添加 DIPEA(2.75mL，15.8mmol，2.2eq.)、HOBT·H₂O(1.32g，8.61mmol，1.2eq.)以及 EDCI(1.65g，8.61mmol，1.2eq.)。以同溫攪拌 15 分鐘後，以室溫攪拌 1 小時 45 分鐘後追加 EDCI(413mg，2.15mmol，0.3eq.)，進一步以室溫攪拌 45 分鐘。於反應液添加水(20mL)，以乙酸乙酯(90mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 3 次，將有機層合併以 1M 鹽酸水溶液(30mL)分液洗淨 1 次，以 5%碳酸氫鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，藉由減壓濃縮而獲得作為白色固體之 B2'-1(4.00g，定量)。

【0424】



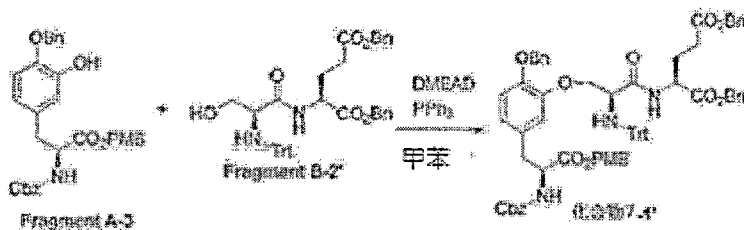
在氮環境下，在 B2'-1(4.00g，計算為 7.17mmol，1.0eq.)之二氯甲烷(15mL)溶液中，以室溫添加 TFA(7.0mL)，以同溫攪拌 1 小時 20 分鐘後，將反應液減壓濃縮。針對所得之濃縮殘渣，藉由進行 3 次利用甲苯所進行之共沸蒸餾，而獲得作為淡橙色油狀物之 B2'-2(4.65g，定量)。

【0425】



在氮環境下，在 B2'-2(4.65g，計算為 7.17mmol，1.0eq.)之二氯甲烷(15mL)溶液中，在冰冷下添加三乙基胺(4.0mL，28.7mmol，4.0eq.)以及 TrCl(2.20g，7.89mmol，1.1eq.)。以同溫攪拌 40 分鐘後，於反應液中添加 5%碳酸氫鈉水溶液(20mL)，以乙酸乙酯(50mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 3 次，將有機層合併再以 5%氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，藉由減壓濃縮而獲得作為淡黃色黏體之粗產物(5.23g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠，78g，己烷/乙酸乙酯=3/1 至 3/2)，而獲得作為白色黏體之 Fragment B-2'(3.05g，Net：2.99g，含有乙酸乙酯：2.0wt%，換算產率 63%，自 Fragment D-1 之 3 階段產率)。

【0426】

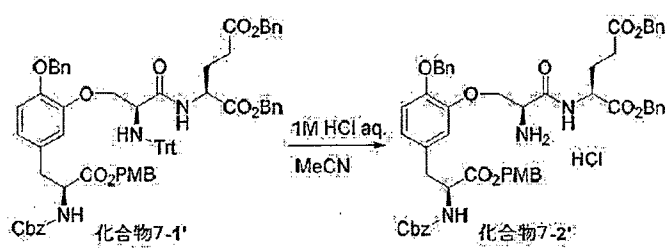


在氮環境下，在 Fragment A-3(1.0eq.，1.99g，3.70mmol)以及 Fragment B-2'(1.65eq.，3.99g，6.11mmol)之甲苯(60mL)溶液中，以室溫添加三苯基膦(1.5eq.，1.47g，5.55mmol)及 DMEAD(1.5eq.，1.31g，5.55mmol)，以同溫攪拌 40 分鐘。追加三苯基膦(1.0eq.，0.98g，3.74mmol)以及 DMEAD(1.0eq.，0.89g，3.80mmol)並以同溫攪拌 1 小時 20 分鐘後，再度追加三苯基膦(0.5eq.，0.48g，1.83mmol)以

及 DMEAD(0.5eq. , 0.44g , 1.88mmol)並以同溫攪拌 40 分鐘。追加 Fragment B-2'(0.20eq. , 0.49g , 0.75mmol)並以同溫攪拌 25 分鐘，再度追加 Fragment B-2'(0.20eq. , 0.49g , 0.75mmol)，並以同溫攪拌 19 小時。追加 DMEAD(0.1eq. , 93mg , 0.40mmol)並以同溫攪拌 1 小時 25 分，追加三苯基膦(0.2eq. , 198mg , 0.75mmol)以及 DMEAD(0.2eq. , 177mg , 0.76mmol)，並以同溫攪拌 45 分鐘。

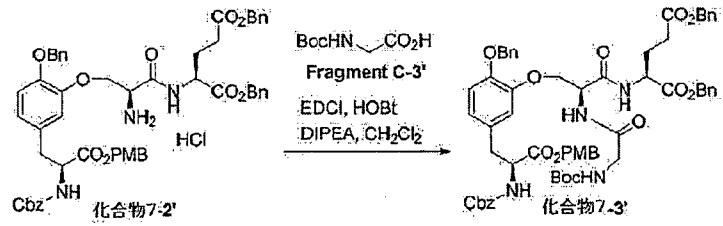
【0427】 將反應液減壓濃縮，藉由將濃縮殘渣進行 2 次快速矽膠管柱精製 (正相矽膠 50g，第 1 次：己烷/乙酸乙酯=90/10 至 50/50，第 2 次：己烷/乙酸乙酯=75/25 至 50/50)，而獲得作為白色固體之化合物 7-1'(1.74g，產率 40%)。

【0428】



在氮環境下，在化合物 7-1'(1.0eq. , 1.74g , 1.47mmol)的乙腈(18mL)溶液中以室溫添加 1M 鹽酸水溶液(1.1eq. , 1.62mL , 1.62mmol)，以同溫攪拌 2 小時。將反應液減壓濃縮，藉由將濃縮殘渣進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 50g，氯仿/甲醇=100/0 至 90/10)，而獲得作為淡黃色非晶形之化合物 7-2'(1.23g，含有甲醇 1.4wt%，換算產率 33%，自 Fragment A-3 之 2 階段產率)。

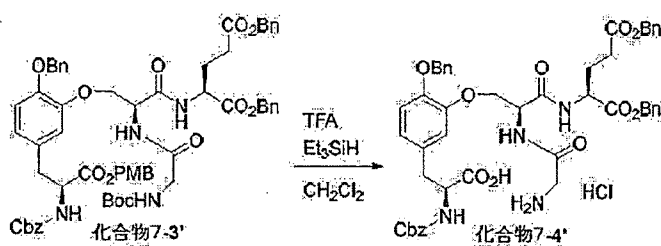
【0429】



在氮環境下，在化合物 7-2'(1.0eq. , 0.61g , 0.625mmol)之二氯甲烷(6mL)溶液中，在冰冷下添加 DIPEA(3.0eq. , 0.327mL , 1.88mmol)、N-Boc-L-甘胺酸(Fragment C-3' , 1.5eq. , 0.16g , 0.938mmol)、HOBt·H₂O(1.5eq. , 0.14g , 0.938mmol)以及 EDCI(1.5eq. , 0.18g , 0.938mmol)，以室溫攪拌 2 小時。追加 EDCI(0.3eq. , 34mg , 0.19mmol)並以同溫攪拌 1 小時後，將反應液減壓濃縮。

【0430】 將使用化合物 7-2'(71mg)並經同樣的處理後之反應液與先前之濃縮殘渣合併。在此混合液中添加 1M 鹽酸水溶液(15mL)，以乙酸乙酯(約 40mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(15mL)分液萃取 3 次，將有機層合併再以 5%碳酸氫鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮並將所得之濃縮殘渣進行快速矽膠管柱精製(NH₂ 矽膠 15g，己烷/乙酸乙酯=90/10 至 0/100)，獲得作為白色固體之化合物 7-3'(706mg，產率 86%)。

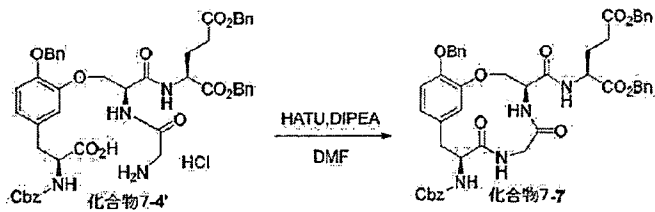
【0431】



在氮環境下，在化合物 7-3'(1.0eq. , 0.683g , 0.624mmol)之二氯甲烷(6.8mL)溶液中，在冰冷下添加三乙基矽烷(25eq. , 2.49mL , 15.6mmol)以及 TFA(3.4mL)，以室溫攪拌 50 分鐘，將反應液減壓濃縮。在獲得之濃縮殘渣中，重複 2 次 0.05M 氯化氫/1,4-二噁烷溶液(20mL)之添加以及減壓濃縮後，藉由重複 2 次 1,4-二噁烷

(20mL)之添加以及減壓濃縮，而獲得作為白色固體之化合物 7-4'(700mg，含有 1,4-二噁烷，定量)。

【0432】



在氮環境下，在 HATU(5.0eq.，1.18g，3.10mmol)之 DMF(590mL)溶液中，以室溫添加 DIPEA(10.0eq.，1.08mL，6.20mmol)。接著，以同溫將化合物 7-4'(1.0eq.，0.700g，計算為 0.62mmo)之 DMF(14mL)溶液花費 17.5 小時添加，滴加結束後，以室溫進一步攪拌 2 小時 50 分鐘。將反應液以浴溫 50°C 進行減壓濃縮，於濃縮殘渣添加水(25mL)並以乙酸乙酯(35mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(25mL)分液萃取 1 次。將有機層合併以 5%碳酸氫鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為褐色固體之粗產物(866.4mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(NH₂矽膠 22g，氯仿/甲醇=100/0 至 97/3)，獲得黃色固體。在此固體中添加甲醇再利用超音波照射進行粉碎，藉由濾取固體而獲得白色固體 1(209mg)以及濾液 1。

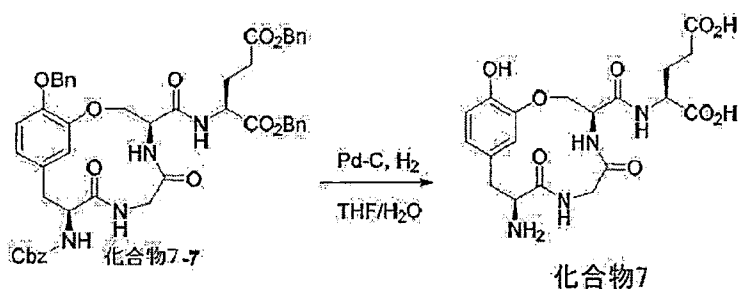
【0433】 將濾液 1 進行減壓濃縮，再將所得之固體進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g，0.1%TFA 水溶液/0.05%TFA 乙腈溶液=60/40 至 20/80)，藉由冷凍乾燥獲得化合物 7-7(106.9mg，含有 TFA)。

【0434】 再者，將白色固體 1 進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g，0.1%TFA 水溶液/0.05%TFA 乙腈溶液=60/40 至 20/80)，濾取所得之固體，藉由

乙酸乙酯(約 20mL)進行洗淨而獲得固體 2、濾液 2。藉由將固體 2 進行減壓乾燥而獲得作為白色固體之化合物 7-7(109.0mg，含有 TFA)。

【0435】 濾取自濾液 2 析出之固體，藉由進行減壓乾燥而獲得作為白色固體之化合物 7-7(41.7mg，含有 TFA)。獲得量合計為 257.6mg(表觀產率 47%，自化合物 7-3'之 2 階段產率)

【0436】

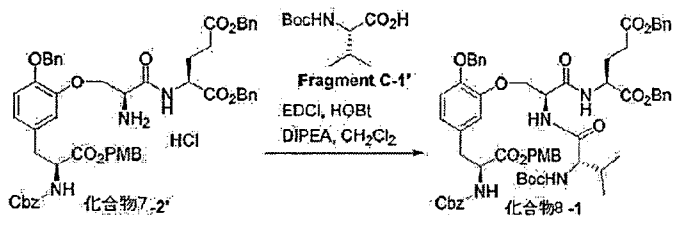


在氮環境下，在化合物 7-7(1.0eq, 77.5mg，計算為 0.080mmol)之 THF(3.2mL)/水(3.2mL)混合液中，以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，19.4mg)，將系統內氮置換後，以同溫攪拌 4 小時。藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除，將濾液進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色固體之粗產物(43.9mg)。於所得之粗產物中添加乙酸乙酯(約 2mL)再利用超音波照射進行粉碎後，濾取固體，藉由進行減壓乾燥而獲得作為淡黃色固體之化合物 7(40.6mg，產率 90%，純度 99.1%)。

【0437】 ¹H-NMR(400MHz，D₂O)δ6.88-6.73(m，3H)，4.58(dd，J=13.2，5.6Hz，1H)，4.45(d，J=13.2Hz，1H)，4.24(d，J=15.2Hz，1H)，4.16(dd，J=8.4，4.8Hz，1H)，3.99(dd，J=9.6，4.8Hz，1H)，3.26(d，J=15.2Hz，1H)，3.17(dd，

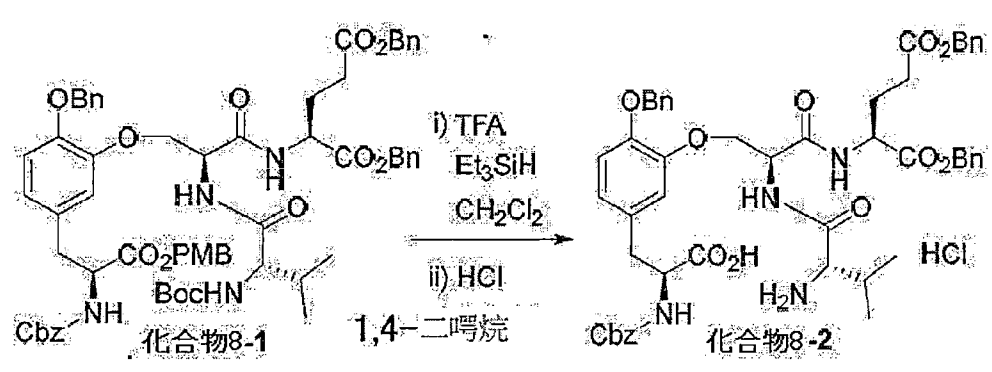
J=13.2 ,4.8Hz ,1H) ,2.87(dd ,J=13.2 ,9.2Hz ,1H) ,2.36-2.22(m ,2H) ,2.11-2.00(m ,1H) , 1.93-1.81(m , 1H).

【0438】 (實施例 20：化合物 8 之合成)



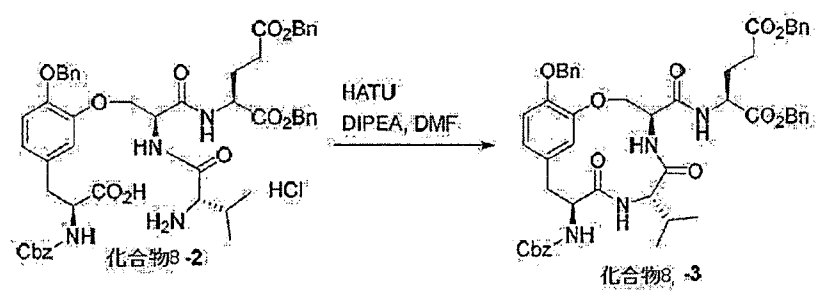
氮環境下，化合物 7-2'(1.0eq. , 620mg , 0.636mmol)以及 N-Boc-L-纈胺酸 (Fragment C-1' , 1.5eq. , 207mg , 0.954mmol)之二氯甲烷(6.4mL)溶液中，在冰冷下添加 DIPEA(3.0eq. , 332μL , 1.91mmol)、HOBT·H₂O(1.5eq. , 146mg , 0.954mmol)以及 EDCI(1.5eq. , 183mg , 0.954mmol)，以室溫攪拌 2.5 小時。將反應液減壓濃縮，在濃縮殘渣中添加 1M 鹽酸水溶液(10mL)以及水(6mL)後，以乙酸乙酯(20mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(5mL)分液萃取 3 次。將有機層合併，以 5%碳酸氫鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為白色固體之粗產物 (817mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(NH₂ 矽膠 20g，己烷/乙酸乙酯=2/1 至 1/1)，而獲得作為白色固體之化合物 8-1(636.8mg，含有乙酸乙酯 1.7wt%，換算產率 87%)。

【0439】



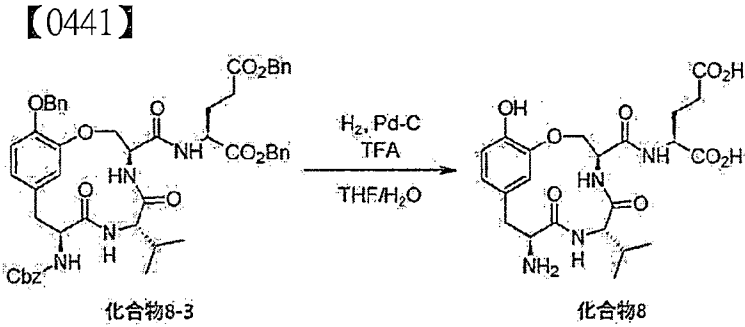
在氮環境下，在化合物 8-1(1.0eq., 636mg, 含有乙酸乙酯 1.7wt%, 0.550mmol) 之二氯甲烷(5.0mL)溶液中，在冰冷下添加三乙基矽烷(25eq., 2.19mL, 13.8mmol) 以及 TFA(2.5mL)，以同溫攪拌 10 分鐘後，以室溫攪拌 1 小時 45 分鐘，將反應液減壓濃縮。在獲得之濃縮殘渣中，重複 2 次 0.05M 氯化氫/1,4-二噁烷溶液 (20mL)之添加以及減壓濃縮後，藉由重複 3 次 1,4-二噁烷(20mL)之添加以及減壓濃縮，而獲得作為無色油狀物之化合物 8-2(1.4217g, 含有 1,4-二噁烷，定量)。

【0440】



在氮環境下，在 HATU(5.0eq., 1.05g, 2.75mmol)之 DMF(544mL)溶液中，以室溫添加 DIPEA(10.0eq. 958μL 5.50mmol) 接著，以同溫將化合物 8-2(1.0eq., 1.41g, 計算為 0.550mmol)之 DMF(6mL)溶液花費 17.5 小時添加，滴加結束後，以室溫進一步攪拌 2 小時。將反應液以浴溫 50°C進行減壓濃縮，於濃縮殘渣中 添加乙酸乙酯(35mL)以及水(15mL)並以室溫攪拌 16 小時。濾取固體，以 5%碳酸氫鈉水溶液(20mL)洗淨 1 次，以水(20mL)洗淨 1 次，以乙酸乙酯(20mL)洗淨

1 次，將所得之固體藉由進行減壓乾燥而獲得作為淡黃色固體之粗產物 (403.6mg)。在粗產物添加 THF(60mL)，一邊以浴溫 60°C加熱一邊進行溶解，熱過濾後，藉由將濾液濃縮而獲得作為白色固體之化合物 8-3(0.43g，含有 BHT 5.0wt%，換算產率 83%)。

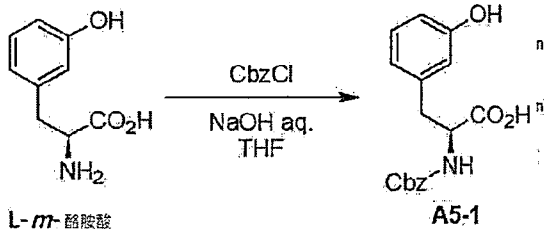


在氮環境下，在化合物 8-3(1.0eq.，211mg，含有 BHT 5.0wt%，0.222mmol) 之 THF(9.0mL)/水(9.0mL)混合液中，以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，50mg)，將系統內氮置換後，以同溫攪拌 1 小時 40 分鐘。追加 THF(9.0mL)並以同溫攪拌 2 小時後，添加 TFA(2.0eq.，34μL，0.444mmol)，進一步以同溫攪拌 2 小時。藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除，將濾液減壓濃縮而獲得作為淡紅色非晶形之粗產物(151.7mg)。於所得之粗產物中添加乙酸乙酯(約2mL)再利用超音波照射進行粉碎後，濾取固體，藉由進行減壓乾燥而獲得作為淡黃色固體之化合物 8 的 TFA 鹽(129.6mg，含有乙酸乙酯 1.8wt%，換算產率 94%，純度 98.6%)。

【0442】 ¹H-NMR(400MHz，DMSO-d₆)δ9.09(brs，1H)，8.51(d，J=9.6Hz，1H)，8.13(d，J=7.6Hz，1H)，8.10(d，J=7.6Hz，1H)，6.75-6.65(m，2H)，6.54(d，J=2.0Hz，1H)，4.64-4.58(m，1H)，4.48(dd，J=12.8，2.8Hz，1H)，4.33-4.23(m，2H)，4.16(t，J=9.6Hz，1H)，3.88(dd，J=7.6，4.8Hz，1H)，2.95(dd，J=13.6，4.4Hz，

1H), 2.78(dd, J=13.6, 7.6Hz, 1H), 2.35-2.23(m, 2H), 2.06-1.77(m, 3H), 0.85(d, J=6.8Hz, 3H), 0.82(d, J=6.8Hz, 3H).

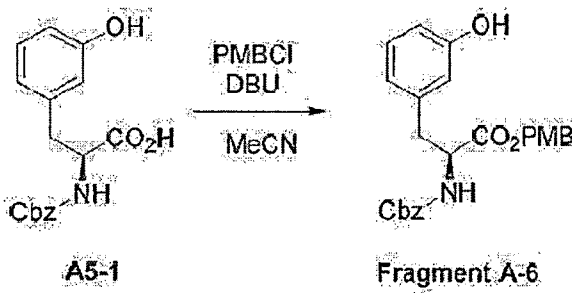
【0443】 (實施例 21：化合物 13 之合成)



在氮環境下，在 L-m-酪胺酸(10.17g, 56.1mmol, 1.0eq.)中添加 1M 氫氧化鈉水溶液(56mL, 56mmol, 1.0eq.)。接著，在冰冷下以 6 分鐘交替地添加 CbzCl(11.01g, 64.6mmol, 1.15eq.)以及 1M 氫氧化鈉水溶液(65mL, 65mmol, 1.15eq.)。以同溫攪拌 20 分鐘後，以室溫攪拌 1 小時 30 分鐘，添加 THF(50mL)並攪拌 20 分鐘。以室溫追加 1M 氫氧化鈉水溶液(28mL, 28mmol, 0.5eq.)以及 CbzCl(1.92g, 11.2mmol, 0.2eq.)並攪拌 50 分鐘後，再度追加 CbzCl(0.96g, 5.61mmol, 0.1eq.)並以同溫攪拌 1 小時 15 分鐘。將反應液冰冷，將 5M 氫氧化鈉水溶液(3.93mL, 19.6mmol, 0.35eq.)以及 CbzCl(5.27g, 30.9mmol, 0.55eq.)以 2 分鐘添加並以室溫攪拌 30 分鐘。之後，將 5M 氫氧化鈉水溶液(11.2mL, 56.1mmol, 1.0eq.)在室溫下添加並攪拌 35 分鐘後，進一步追加 5M 氫氧化鈉水溶液(56.1mL, 281mmol, 5.0eq.)並攪拌 1 小時。於反應液中添加己烷(200mL)並分液洗淨 1 次後，於水層添加 6M 鹽酸水溶液(84mL)而將 pH 設為 1。將水層以乙酸乙酯(20mL)分液萃取 2 次。將有機層合併以 5%氯化鈉水溶液(60mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉後，將濾液濃縮，獲得作為白色

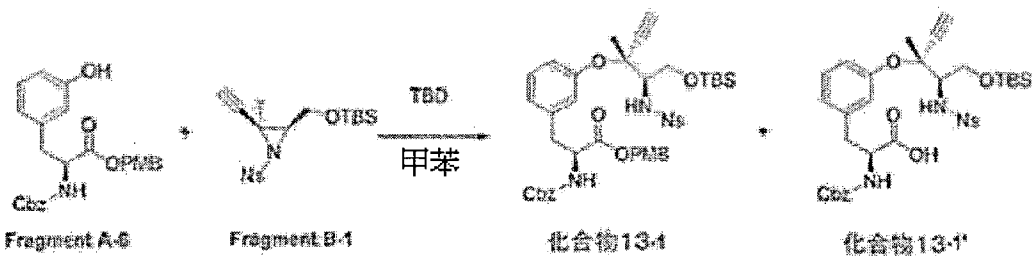
固體之 A5-1(21.84g，Net：17.91g，含有乙酸乙酯：8.2wt%，BnOH：9.1wt%，THF：0.7wt%，定量)。

【0444】



在氮環境下，在 A5-1(6.58g，計算為 16.9mmol，1.0eq.)的乙腈(200mL)溶液中以室溫添加 DBU(2.78mL，18.6mmol，1.1eq.)以及 PMBCl(2.53mL，18.6mmol，1.1eq.)，以外溫 60℃攪拌 20 小時。追加 PMBCl(461μL，3.38mmol，0.2eq.)以及 DBU(505μL，3.38mmol，0.2eq.)並以同溫攪拌 1.5 小時後，將反應液放冷，添加乙酸(290μL，5.07mmol，0.3eq.)進行減壓濃縮而獲得粗產物。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(正相矽膠 100g，第 1 次：己烷/乙酸乙酯=75/25 至 0/100，第 2 次：己烷/乙酸乙酯=75/25 至 0/100)，獲得作為無色油狀物之 Fragment A-6(5.61g，Net：5.25g，乙酸乙酯：6.3wt%，換算產率 71%，自 L-m-酪胺酸之 2 階段產率)。

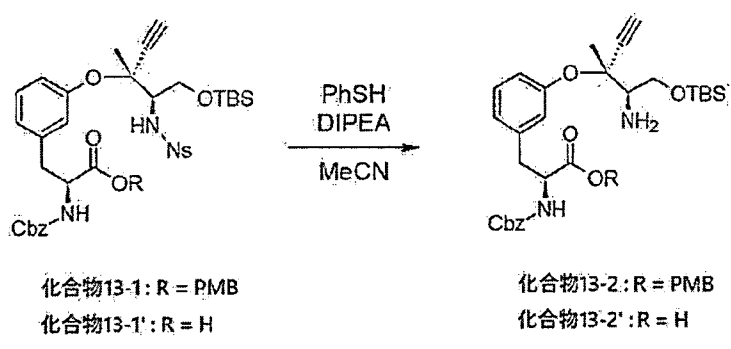
【0445】



在氮環境下，在 Fragment A-6(1.20eq.，1.83g，含有乙酸乙酯 6.3wt%，3.95mmol)以及 Fragment B-1(1.0eq.，1.35g，3.29mmol)之甲苯(36mL)溶液中，在

冰冷下添加 TBD(1.20eq. , 549mg , 3.95mmol) , 以外溫 50°C攪拌 3 小時。接著 , 升溫至外溫 60°C並攪拌 2.5 小時後 , 追加 TBD(0.5eq. , 229mg , 1.64mmol) , 以同溫進一步攪拌 1.5 小時後放冷。於反應液中添加 5%檸檬酸水溶液(27mL) , 以乙酸乙酯(20mL)分液萃取 1 次 , 以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 2 次。將有機層合併以 5%氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次後 , 以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉 , 進行減壓濃縮而獲得作為橙色油狀物之粗產物(3.90g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 100g , 己烷/乙酸乙酯=80/20 至 0/100→乙酸乙酯/甲醇=60/40) 。將自 Fragment B-1(150mg)獲得之化合物 13-1'(201mg)合併 , 獲得作為橙色油狀物之化合物 13-1 以及化合物 13-1'的混合物(2.62g , 含有乙酸乙酯以及少量雜質 , 化合物 13-1 : 化合物 13-1'=約 2 : 1 , 表觀產率化合物 13-1 : 59% , 化合物 13-1' : 30%) 。

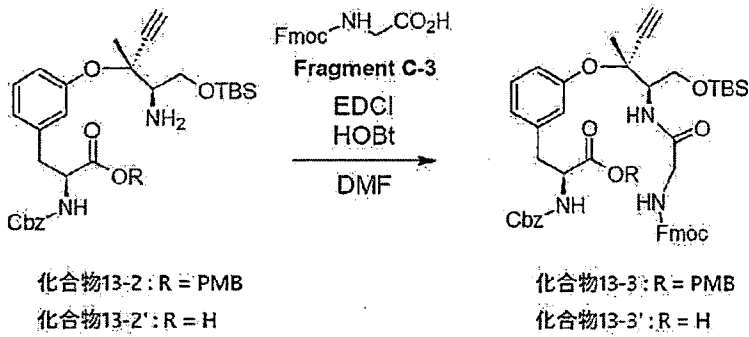
【0446】



在氮環境下 , 在化合物 13-1 以及化合物 13-1'之混合物(2.33g , 計算為化合物 13-1 : 化合物 13-1'=2 : 1 , 合計 : 2.89mmol)的乙腈(12mL)溶液中 , 以室溫添加苯硫酚(3.0eq. , 883μL , 8.66mmol)以及 DIPEA(3.0eq. , 1.51mL , 8.66mmol) , 以同溫攪拌 30 分鐘。追加苯硫酚(3.0eq. , 883μL , 8.66mmol)及 DIPEA(3.0eq. , 1.51mL , 8.66mmol)並以同溫進一步攪拌 2 小時後將反應液減壓濃縮 , 獲得作為

褐色油狀物之粗產物(4.71g)。將使用化合物 13-1 以及化合物 13-1'(300mg)同樣地施作而獲得之粗產物(261mg)與先前之粗產物合併，進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 50g，己烷/乙酸乙酯=80/20 至 0/100→乙酸乙酯/甲醇=90/10 至 60/40)，獲得作為褐色油狀物之化合物 13-2 以及化合物 13-2'之混合物(1.78g，含有雜質，化合物 13-2：化合物 13-2'=約 1：1，表觀產率化合物 13-2：45%，化合物 13-2'：45%)。

【0447】

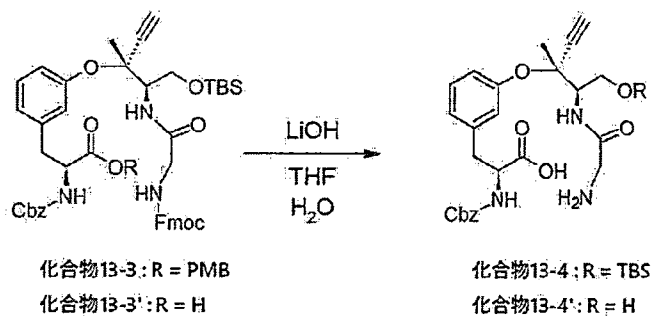


在氮環境下，在 N-Fmoc-L-甘胺酸(Fragment C-3，2.0eq.，780mg，2.62mmol)之 DMF(15mL)溶液中添加 EDCI(2.0eq.，503mg，2.62mmol)以及 HOBT·H₂O(2.0eq.，402mg，2.62mmol)，以室溫攪拌 1 小時後，添加化合物 13-2 以及化合物 13-2'之混合物(1.0eq.，790mg，計算為化合物 13-2：化合物 13-2'=1：1，合計：1.31mmol)，以同溫攪拌 2 小時。

【0448】 將以同樣的條件並使用化合物 13-2 以及化合物 13-2'之混合物(100mg)的反應液與先前的反應液合併，添加 5%碳酸氫鈉水溶液(50mL)，以乙酸乙酯(50mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(20mL)分液萃取 1 次。將有機層合併，以 5%檸檬酸水溶液(50mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為褐色黏

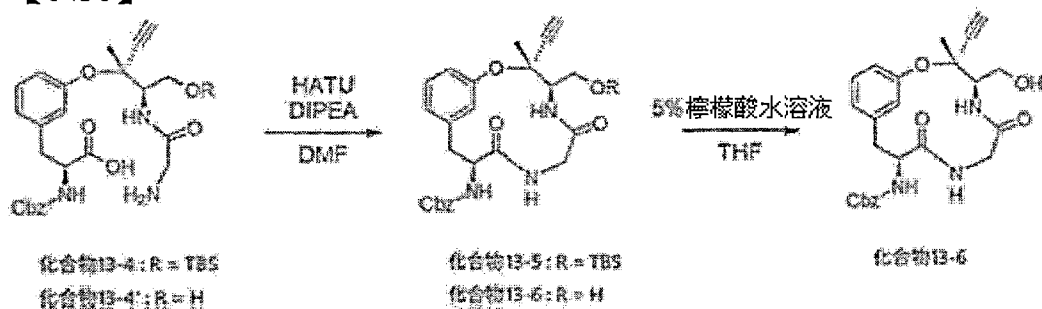
體之粗產物(1.46g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 50g，己烷/乙酸乙酯=80/20 至 0/100→乙酸乙酯/甲醇=80/20)，獲得作為淡褐色黏體之化合物 13-3 以及化合物 13-3'之混合物(1.28g，含有雜質，化合物 13-3：化合物 13-3'=約 1：1，表觀產率化合物 13-3：49%，化合物 13-3'：49%)。

【0449】



在氮環境下，在化合物 13-3 以及化合物 13-3'之混合物(1.0eq.， 1.28g，計算為化合物 13-3：化合物 13-3'=1：1，合計：1.45mmol)之 THF(14mL)/水(7mL)混合液中，以室溫添加氫氧化鋰一水合物(4.0eq.， 244mg， 5.82mmol)。以同溫攪拌 2 小時後，追加氫氧化鋰一水合物(2.0eq.， 122mg， 2.91mmol)，以同溫攪拌 1 小時再將反應液冰冷後，添加 5%檸檬酸水溶液(30mL)而將 pH 設為 3。以乙酸乙酯(30mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 2 次後，將有機層合併並以 5%氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次。將水層合併後，添加氯化鈉直至飽和，以 THF(10mL)分液萃取 5 次。將有機層合併後，進行減壓濃縮而獲得含有固體之黃色油狀物(2.03g)。在其中添加 THF(100mL)，過濾去除不溶物後，將濾液進行減壓濃縮而獲得作為橙色油狀物之粗產物(1.70g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 25g，乙酸乙酯/甲醇=100/0 至 5/95)，獲得作為淡橙色黏體之化合物 13-4 以及化合物 13-4'之混合物(0.62g，含有雜質，化合物 13-4：化合物 13-4'=約 1：2，表觀產率化合物 13-4：27%，化合物 13-4'：55%)。

【0450】

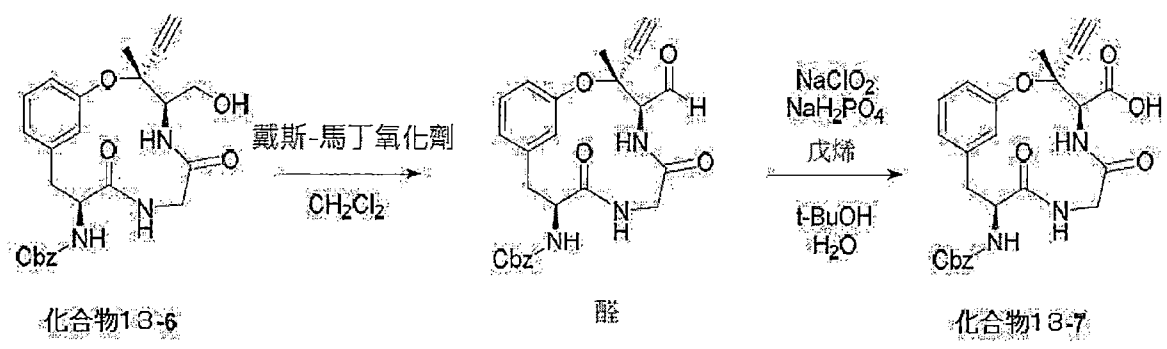


在氮環境下，在 HATU(5.0eq.，2.26g，5.94mmol)之 DMF(1190mL)溶液中以室溫添加 DIPEA(10.0eq.，2.07mL，11.88mmol)。接著，以同溫將化合物 13-4 以及化合物 13-4'之混合物(1.0eq.，0.62g，計算為化合物 13-4：化合物 13-4'=1：2，合計：1.19mmol)之 DMF(15mL)溶液花費 18 小時間添加，滴加結束後，以室溫進一步攪拌 1 小時。將反應液以浴溫 50°C進行減壓濃縮，於濃縮殘渣中添加 5%檸檬酸水溶液(30mL)，以乙酸乙酯(50mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 4 次。將有機層合併並以飽和氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為褐色固體之化合物 13-5 以及化合物 13-6 之混合物(2.32g)。

【0451】 在氮環境下，在化合物 13-5 以及化合物 13-6 之混合物(2.32g)之 THF(10mL)溶液中以室溫添加 5%檸檬酸水溶液(10mL)，以同溫攪拌 2 小時。於反應液中添加乙酸乙酯(30mL)以及飽和氯化鈉水溶液(40mL)並進行 1 次分液萃取，將有機層以硫酸鈉進行乾燥後，過濾去除硫酸鈉後，進行減壓濃縮而獲得作為褐色固體之粗產物(2.70g)。在粗產物中添加乙酸乙酯過濾去除不溶物後，將濾液進行減壓濃縮，將濃縮殘渣進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次：正相矽膠 50g，己烷/乙酸乙酯=20/80 至 0/100→乙酸乙酯/甲醇=85/15，第 2 次：逆相矽膠 60g，

水/乙腈=90/10 至 0/100)，獲得作為橙色黏體之化合物 13-6(0.22g，含有少量的雜質以及異構物，表觀產率 40%)。

【0452】

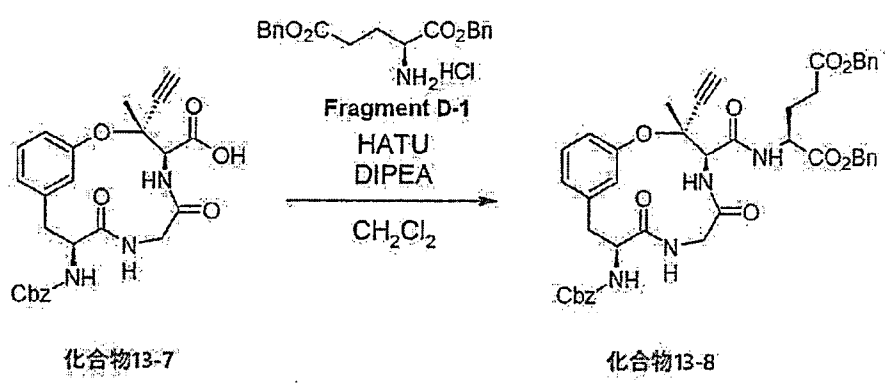


在氮環境下，在化合物 13-6(1.0eq.，0.22g，異構物混合物，0.473mmol)之二氯甲烷(10mL)溶液中，在冰冷下添加戴斯-馬丁氧化劑)(1.5eq.，0.30g，0.710mmol)，以室溫攪拌 6 小時。將反應液冰冷並添加 5%碳酸氫鈉水溶液(10mL)以及 5%硫代硫酸鈉水溶液(10mL)，以乙酸乙酯(30mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 2 次後，將有機層合併並將有機層以飽和氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次。以硫酸鈉乾燥後，過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為橙色油狀物之醛(Aldehyde)(0.23g，含有異構物)。

在氮環境下，在醛(1.0eq.，0.23g，異構物混合物，計算為 0.473mmol)之第三丁醇(13mL)/戊烯(3.2mL)/水(3.2mL)混合液中，以室溫添加磷酸二氫鈉二水合物(3.5eq.，258mg，1.66mmol)及 80%亞氯酸鈉(4.5eq.，241mg，2.13mmol)，以同溫攪拌 2.5 小時。在反應液中添加水(30mL)，以乙酸乙酯(30mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 2 次後，在水層中溶解氯化鈉(10g)後進一步以 THF(10mL)分液萃取 3 次。將有機層合併，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉

後，進行減壓濃縮，獲得作為橙色油狀物之化合物 13-7(0.30g，異構物混合物，含有雜質，定量)。

【0453】

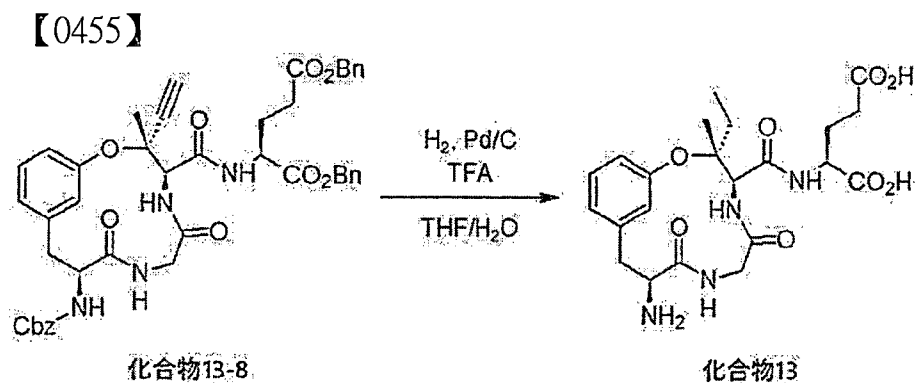


在氮環境下，在化合物 13-7(1.0eq.，0.30g，異構物混合物，計算為 0.473mmol)以及 L-麩胺酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-1，1.5eq.，258mg，0.710mmol)之二氯甲烷(9mL)溶液中，在冰冷下添加 DIPEA(1.5eq.，124μL，0.710mmol)以及 HATU(1.5eq.，270mg，0.710mmol)，以同溫攪拌 3.5 小時後，以室溫攪拌 19.5 小時。在反應液中添加 5%檸檬酸水溶液(10mL)，以乙酸乙酯(25mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(5mL)分液萃取 2 次。將有機層合併並以 5%碳酸氫鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以 5%檸檬酸水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(20mL)1 次分液洗淨。以硫酸鈉乾燥後，過濾去除硫酸鈉。進行減壓濃縮，將作為褐色黏體獲得之粗產物(0.46g)如下述般進行快速矽膠管柱精製，獲得橙色油狀物(80mg)。

- 第 1 次：正相矽膠 10g，己烷/乙酸乙酯=60/40 至 0/100
- 第 2 次：正相矽膠 25g，己烷/乙酸乙酯=60/40 至 0/100
- 第 3 次：正相矽膠 25g，己烷/乙酸乙酯=60/40 至 45/55
- 第 4 次：正相矽膠 25g，己烷/乙酸乙酯=50/50 至 47/53

第 5 次：逆相矽膠 60g，0.05%TFA 水溶液/0.05%TFA 乙腈溶液=40/60 至 1/99

【0454】 在獲得之橙色油狀物中添加乙酸乙酯(20mL)以及水(20mL)並進行 1 次分液萃取，將有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾去除硫酸鈉，藉由減壓濃縮而獲得作為橙色油狀物之化合物 13-8(67mg，產率 18%)。

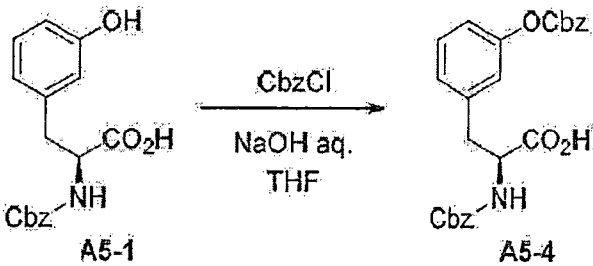


在氮環境下，在化合物 13-8(1.0eq.，63mg，0.08mmol)之 THF(3.2mL)/水(0.32mL)混合液中，以室溫添加 TFA(2.0eq.，12.2μL，0.16mmol)以及 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，3.2mg)，將系統內氮置換後，以同溫攪拌 24 小時。追加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，3.2mg)並以同溫進一步攪拌 23 小時後，藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除，將濾液進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色黏體之粗產物(73mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 60g，0.05%TFA 水溶液/0.05%TFA 乙腈溶液=95/5 至 79/21)後，進行冷凍乾燥而獲得作為白色固體之化合物 13 之 TFA 鹽(20.8mg，產率 54%，純度 97.1%)。

【0456】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz， D_2O) δ 8.67-8.60(m，0.3H)，7.66(d， $J=7.6\text{Hz}$ ，0.4H)，7.29(t， $J=8.0\text{Hz}$ ，1H)，7.15(s，1H)，7.10-7.00(m，2H)，6.82-6.68(m，0.4H)，4.56(t， $J=4.4\text{Hz}$ ，1H)，4.39(dd， $J=8.0$ ，4.0Hz，1H)，4.21(d， $J=15.6\text{Hz}$ ，1H)，4.01(dd， $J=10.4$ ，4.4Hz，1H)，3.32(d， $J=15.6\text{Hz}$ ，1H)，3.23(dd， $J=13.2$ ，4.4Hz，

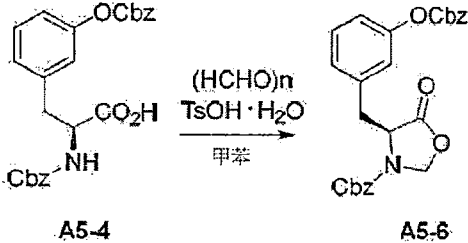
1H), 2.95(dd, J=13.2, 10.4Hz, 1H), 2.47-2.34(m, 2H), 2.21-2.10(m, 1H), 2.01-1.87(m, 2H), 1.73-1.62(m, 1H), 1.39(s, 3H), 0.90(t, J=7.6Hz, 3H).

【0457】 (實施例 22：化合物 14 之合成)



在氮環境下，在 A5-1(3.00g，計算為 7.71mmol，1.0eq.)之 THF(6mL)溶液中添加 1M 氫氧化鈉水溶液(16.3mL，16.3mmol，2.1eq.)。接著，在冰冷下添加 CbzCl(1.20mL，8.51mmol，1.1eq.)，以室溫進行攪拌 20 分鐘。在反應液中添加水(10mL)以及己烷(30mL)，進行 1 次分液洗淨。在水層中添加 2M 鹽酸水溶液(5mL)，將 pH 設為 1 後，以乙酸乙酯(30mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 2 次後，將有機層合併並以 5%氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次。以硫酸鈉乾燥，過濾去除硫酸鈉後，將濾液濃縮，獲得作為白色固體之 A5-4(3.99g，定量)。

【0458】

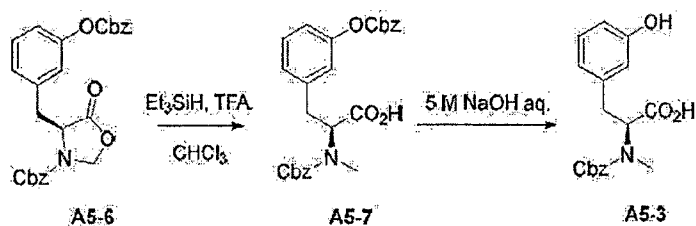


在氮環境下，在 A5-4(3.49g，計算為 6.77mmol，1.0eq.)之甲苯(100mL)溶液中添加三聚甲醛(paraformaldehyde)(1.75g)以及 TsOH · H₂O(129mg，0.68mmol，

0.1eq.)並以外溫 125°C進行攪拌 1 小時。將反應液放冷後，添加 5%碳酸氫鈉水溶液(20mL)。

【0459】 與使用 A5-4(0.5g)並同樣地處理後之反應液合併，以乙酸乙酯(60mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(5mL)分液萃取 2 次。將有機層合併再以 5%氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉後，將濾液濃縮，藉由將濃縮殘渣利用快速矽膠管柱精製(正相矽膠 100g，己烷/乙酸乙酯=85/15 至 0/100)進行精製，獲得作為無色油狀物之 A5-6(3.57g，Net: 3.42g，含有乙酸乙酯: 4.3wt%，換算產率 96%，自 L-m-酪胺酸之 3 階段產率)。

【0460】

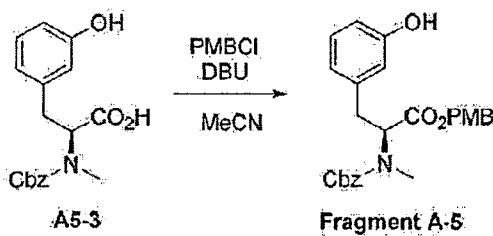


在氮環境下，在 A5-6(3.50g，Net: 3.35g，7.26mmol，1.0eq.)之氯仿(36mL)溶液中以室溫添加三乙基矽烷(3.63mL)。在冰冷下添加 TFA(36mL)再以同溫攪拌 5 分鐘，以室溫攪拌 47.5 小時。將反應液濃縮後，將濃縮殘渣(9.89g)以 THF(20mL)稀釋，冰冷下添加 5M 氫氧化鈉水溶液(20mL，以同溫攪拌 30 分鐘後，以室溫攪拌 6 小時。

將使用 A5-6(46mg)並同樣地處理後之反應液與先前的反應液合併，添加檸檬酸(4.7g)而將 pH 設為 4，添加水(20mL)，以乙酸乙酯(25mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(15mL)分液萃取 2 次。將有機層合併以 5%氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉後，將濾液濃縮，在所得之白色固

體中添加甲苯再以超音波照射粉碎後，濾取固體，藉由進行減壓乾燥而獲得作為白色固體之 A5-3(2.00g，含有雜質，表觀產率 83%，2 階段產率)。

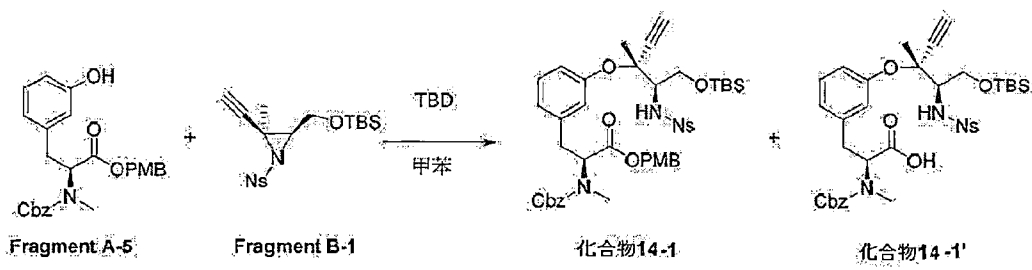
【0461】



在氮環境下，在 A5-3(1.75g，計算為 5.31mmol，1.0eq.)的乙腈(64mL)溶液中以室溫添加 DBU(872μL，5.85mmol，1.1eq.)以及 PMBCl(796μL，5.85mmol，1.1eq.)，以外溫 60°C攪拌 16 小時 20 分鐘。追加 PMBCl(145μL，1.06mmol，0.2eq.)，以同溫攪拌 3 小時 30 分鐘後，放冷之後添加乙酸(30μL，0.53mmol，0.1eq.)。

【0462】 將使用 A5-3(0.25g)同樣地處理後之反應液，與先前的反應液合併後進行減壓濃縮。藉由將濃縮殘渣進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 100g，己烷/乙酸乙酯=80/20 至 30/70)，獲得作為無色油狀物之 Fragment A-5(1.67g，Net：1.59g，乙酸乙酯：4.6wt%，換算產率 48%，自 A5-6 之 3 階段產率)。

【0463】

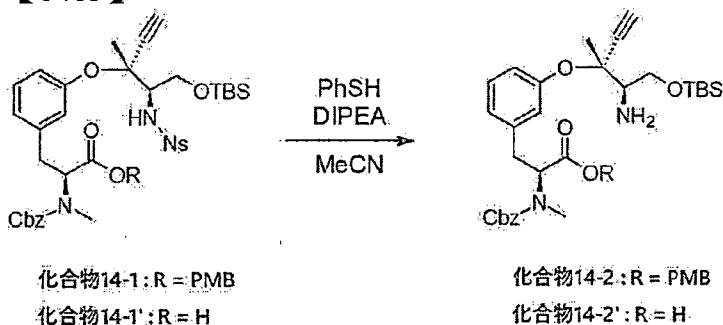


在氮環境下，在 Fragment A-5(1.05eq.，1.49g，含有乙酸乙酯 4.6wt%，3.16mmol)以及 Fragment B-1(1.0eq.，1.24g，3.01mmol)之甲苯(33mL)溶液中以室

溫添加 TBD(1.05eq., 440mg, 3.16mmol), 以外溫 50°C攪拌 17 小時。追加 TBD(0.5eq., 229mg, 1.64mmol), 以同溫進一步攪拌 6 小時 20 分後放冷。

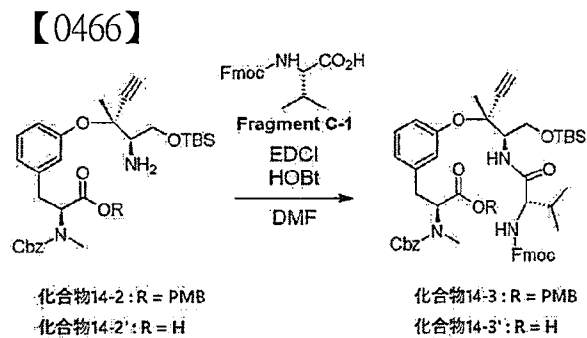
【0464】 將使用 Fragment B-1(150mg)並同樣地處理後之反應液, 與先前的反應液合併, 添加 5%檸檬酸水溶液(25mL), 以乙酸乙酯(40mL)分液萃取 1 次, 以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 2 次。將有機層合併再以 5%氯化鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次後, 以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉, 進行減壓濃縮而獲得作為橙色油狀物之粗產物(3.86g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 50g, 己烷/乙酸乙酯=75/25 至 0/100→乙酸乙酯/甲醇=60/40), 獲得作為褐色油狀物之化合物 14-1 與化合物 14-1'之混合物(2.64g, 含有乙酸乙酯以及少量雜質, 化合物 14-1: 化合物 14-1'=約 2:1, 表觀產率化合物 14-1: 64%, 化合物 14-1': 32%)。

【0465】



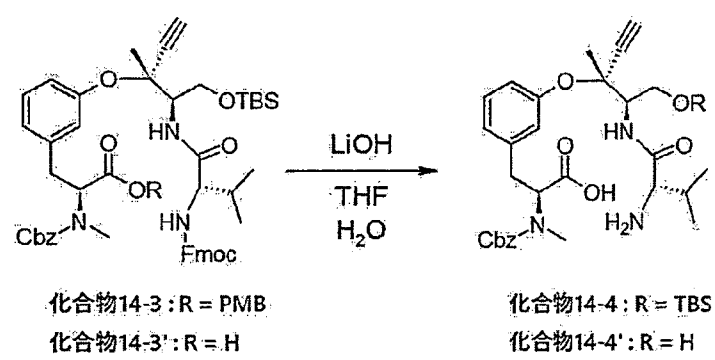
在氮環境下, 在化合物 14-1 與化合物 14-1'之混合物(2.64g, 計算為化合物 14-1: 化合物 14-1'=2:1, 合計: 3.22mmol)的乙腈(14mL)溶液中, 以室溫添加 苯硫酚(3.0eq., 985μL, 9.66mmol)以及 DIPEA(3.0eq., 1.68mL, 9.66mmol), 以同溫攪拌 1 小時 30 分鐘。追加苯硫酚(3.0eq., 985μL, 9.66mmol)及 DIPEA(3.0eq., 1.68mL, 9.66mmol)再以同溫進一步攪拌 3 小時後, 將反應液減壓濃縮, 獲得作為褐色油狀物之粗產物(5.43g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 50g, 己烷/乙酸乙酯=80/20 至 0/100→乙酸乙酯/甲醇=90/10 至 60/40), 獲得作為橙色

油狀物之化合物 14-2 與化合物 14-2'之混合物(2.02g，含有少量雜質，化合物 14-2：化合物 14-2'=約 2：1，表觀產率化合物 14-2：65%，化合物 14-2'：33%)。



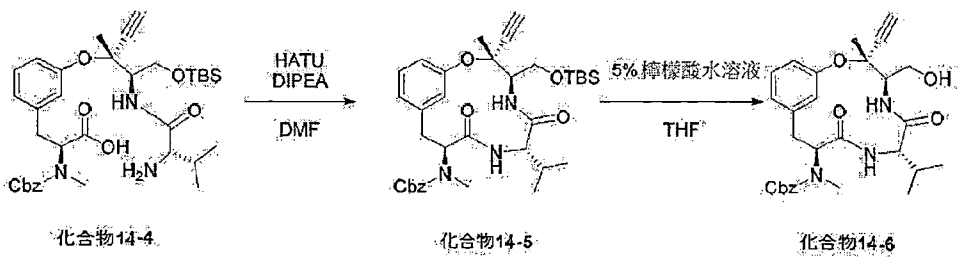
在氬環境下，將 N-Fmoc-L-纈胺酸(Fragment C-1，2.0eq.，1.08g，3.18mmol)，EDCI(2.0eq.，610mg，3.18mmol)以及 HOBT · H₂O(2.0eq.，487mg，3.18mmol)溶解在 DMF(17mL)中並以室溫攪拌 1 小時 10 分鐘後，添加化合物 14-2 與化合物 14-2'之混合物(1.0eq.，1.01g，計算為化合物 14-2：化合物 14-2'=2：1，合計：1.59mmol)，以同溫攪拌 3 小時 30 分鐘。在反應液中添加 5%碳酸氫鈉水溶液(50mL)，以乙酸乙酯(100mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 1 次。將有機層合併再以 5%檸檬酸水溶液(50mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為橙色油狀物之粗產物(2.08g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 50g，己烷/乙酸乙酯=80/20 至 0/100→乙酸乙酯/甲醇=80/20)，獲得作為白色黏體之化合物 14-3 與化合物 14-3'之混合物(1.71g，含有雜質，化合物 14-3：化合物 14-3'=約 2：1，表觀產率定量)。

【0467】



在氮環境下，在化合物 14-3 與化合物 14-3'之混合物(1.0eq.，1.71g，計算為 1.59mmol)之 THF(15mL)/水(7mL)混合液中以室溫添加氫氧化鋰一水合物 (6.0eq.，400mg，9.54mmol)，以同溫攪拌 21 小時。將反應液冰冷後添加 5%檸檬酸水溶液(30mL)以及氯化鈉(10g)，以乙酸乙酯(30mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 2 次，以 THF(10mL)分液萃取 2 次後，將有機層合併並以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得含有固體之作為黃色油狀物的粗產物(1.72g)。在此中添加 THF(100mL)，過濾去除不溶物後，將濾液進行減壓濃縮而獲得作為黃色油狀物之粗產物(1.61g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 25g，己烷/乙酸乙酯=20/80 至 0/100→乙酸乙酯/甲醇=5/95)，獲得作為白色黏體之化合物 14-4 與化合物 14-4'之混合物(0.74g，含有雜質，化合物 14-4：化合物 14-4'=約 1：1，表觀產率化合物 14-4：39%，化合物 14-4'：39%)。

【0468】



在氮環境下，在 HATU(5.0eq.，2.36g，6.20mmol)之 DMF(1225mL)溶液中以室溫添加 DIPEA(10.0eq.，2.16mL，12.40mmol)。接著，以同溫將化合物 14-4 與

化合物 14-4'之混合物(1.0eq.，0.74g，計算為化合物 14-4：化合物 14-4'=1：1，合計：1.24mmol)之 DMF(15mL)溶液花費 18 小時添加，滴加結束後，以室溫進一步攪拌 4.5 小時。將反應液以浴溫 50°C進行減壓濃縮，獲得作為褐色固體之化合物 14-5 與化合物 14-6 之混合物(3.80g)。

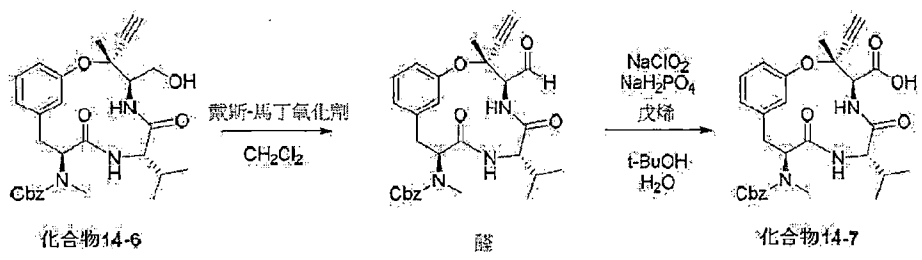
【0469】 在氮環境下，在化合物 14-5 與化合物 14-6 之混合物(3.80g)之 THF(15mL)溶液中以室溫添加 5%檸檬酸水溶液(10mL)，以同溫攪拌 45.5 小時。在反應液中添加飽和氯化鈉水溶液(40mL)，以乙酸乙酯(50mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 2 次。將有機層合併並以硫酸鈉乾燥，過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為褐色固體之粗產物(3.44g)。在粗產物中添加乙酸乙酯並過濾去除不溶物，將濾液進行減壓濃縮，將濃縮殘渣如下述般進行快速矽膠管柱精製，獲得作為淡黃色黏體之化合物 14-6(0.32g，含有少量雜質以及異構物，表觀產率 49%)。

【0470】 第 1 次：正相矽膠 50g，己烷/乙酸乙酯=65/35 至 0/100→乙酸乙酯/甲醇=90/10

第 2 次：逆相矽膠 60g，水/乙腈=90/10 至 0/100

第 3 次：逆相矽膠 60g，水/乙腈=90/10 至 0/100

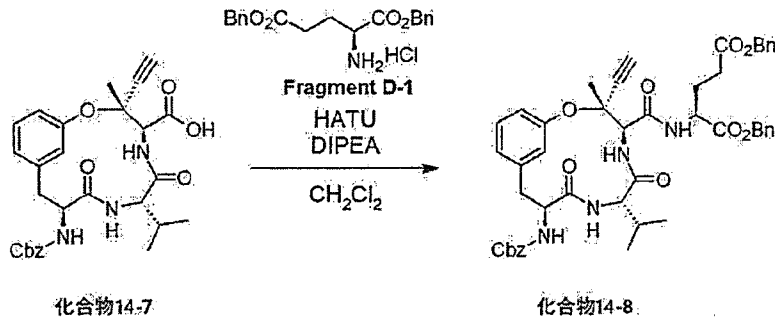
【0471】



在氮環境下，在化合物 14-6(1.0eq, 0.32g, 異構物混合物, 0.613mmol)之二氯甲烷(13mL)溶液中，在冰冷下添加戴斯-馬丁氧化劑(1.5eq, 0.39g, 0.920mmol)，以室溫攪拌 2 小時 30 分鐘。將反應液冰冷，添加 5%碳酸氫鈉水溶液(10mL)以及 5%硫代硫酸鈉水溶液(10mL)，以乙酸乙酯(30mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 2 次。將有機層合併再將有機層以 5%氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鈉乾燥後，過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為黃色油狀物之醛(0.32g, 含有異構物)。

【0472】 在氮環境下，在醛(1.0eq, 0.32g, 異構物混合物, 計算為 0.613mmol)之第三丁醇(17mL)/戊烯(4.1mL)/水(4.1mL)混合液中以室溫添加磷酸二氫鈉二水合物(3.5eq, 335mg, 2.15mmol)及 80%亞氯酸鈉(4.5eq, 312mg, 2.76mmol)，以同溫攪拌 50 分鐘。在反應液中添加飽和氯化鈉水溶液(30mL)，以乙酸乙酯(30mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 2 次後，將有機層合併，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉後，進行減壓濃縮，獲得作為淡黃色黏體之化合物 14-7(0.34g, 異構物混合物, 含有雜質, 自化合物 14-6 之 2 階段的表觀產率定量)。

【0473】



在氮環境下，在化合物 14-7(1.0eq.，0.34g，異構物混合物，計算為 0.613mmol) 以及 L-麩胺酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-1，1.5eq.，335mg，0.920mmol)之二氯甲烷(13mL)溶液中，在冰冷下添加 DIPEA(1.5eq.，160 μ L，0.920mmol)以及 HATU(1.5eq.，350mg，0.920mmol)，以同溫攪拌 1 小時 15 分鐘後，以室溫攪拌 4 小時 15 分鐘。

【0474】 在反應液中添加 5%檸檬酸水溶液(15mL)，以乙酸乙酯(30mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 2 次。將有機層合併，以 5%碳酸氫鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次，以 5%檸檬酸水溶液(30mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鈉乾燥後，過濾去除硫酸鈉。進行減壓濃縮並將所得之紅褐色油狀之粗產物(0.60g)如下述般進行快速矽膠管柱精製，獲得作為無色黏體之化合物 14-8(78mg，含有乙酸乙酯 1.2wt%，換算產率 15%)。

【0475】 第 1 次：正相矽膠 25g，氯仿/乙酸乙酯= 90/10 至 60/40

第 2 次：NH₂ 矽膠 23g，己烷/乙酸乙酯=50/50 至 80/20

第 3 次：正相矽膠 25g，氯仿/乙酸乙酯=85/15 至 50/50

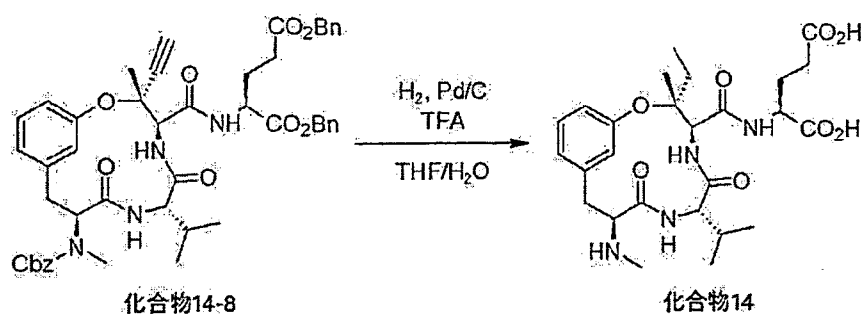
第 4 次：正相矽膠 25g，氯仿/乙酸乙酯=80/20 至 0/100

第 5 次：正相矽膠 25g，氯仿/乙酸乙酯=75/25 至 70/30

第 6 次：正相矽膠 10g，氯仿/乙酸乙酯=75/25 至 60/40

第 7 次：正相矽膠 10g，氯仿/乙酸乙酯=78/22 至 40/60

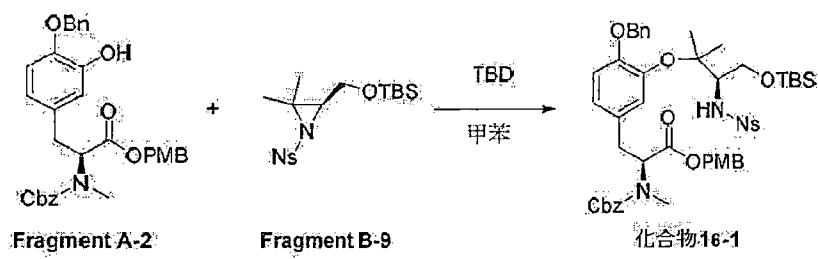
【0476】



在氮環境下，在化合物 14-8(1.0eq.，78mg，含有乙酸乙酯 1.2wt% 0.091mmol) 之 THF(3.9mL)/水(0.39mL)混合液中，以室溫添加 TFA(2.0eq.，14.0μL，0.182mmol)以及 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，3.9mg)，將系統內氫置換後，以同溫攪拌 4 小時。追加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，3.9mg)再以同溫進一步攪拌 3 小時後，藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除，將濾液進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色黏體之粗產物(68mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 60g，0.05%TFA 水溶液/0.05%TFA 乙腈溶液=95/5 至 73/27)後，進行冷凍乾燥而獲得作為白色固體之化合物 14 的 TFA 鹽(42.6mg，產率 72%，純度 99.6%)。

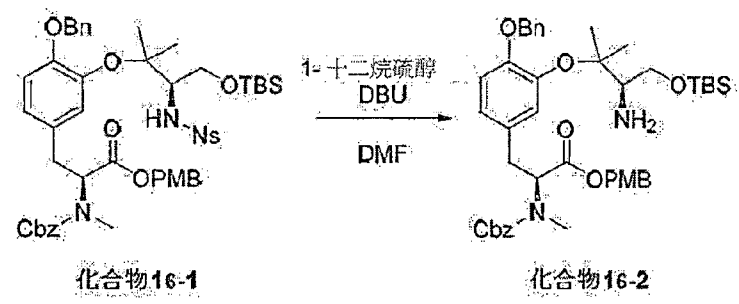
【0477】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz， D_2O) δ 8.55(d， $J=7.2\text{Hz}$ ，0.1H)，8.41(d， $J=8.0\text{Hz}$ ，0.4H)，7.24(t， $J=8.0\text{Hz}$ ，1H)，7.06(dd， $J=8.0$ ，2.0Hz，1H)，6.93(d， $J=8.0\text{Hz}$ ，1H)，6.61(s，1H)，4.32(dd， $J=9.2$ ，5.2Hz，1H)，4.10(d， $J=10.4\text{Hz}$ ，1H)，3.87(dd， $J=10.8$ ，5.2Hz，1H)，3.21(dd， $J=12.4$ ，5.2Hz，1H)，2.84(t， $J=12.4\text{Hz}$ ，1H)，2.64(s，3H)，2.43-2.25(m，2H)，2.27-2.07(m，2H)，1.95-1.68(m，3H)，1.36(s，3H)，1.00(t， $J=7.6\text{Hz}$ ，3H)，0.77(d， $J=6.8\text{Hz}$ ，3H)，0.69(d， $J=6.4\text{Hz}$ ，3H)。

【0478】 (實施例 23：化合物 16 之合成)



在氮環境下，在 Fragment A-2(1.05eq. , 1.00g , 含有乙酸乙酯 1.9wt%、乙酸 0.3wt% , 1.76mmol)及 Fragment B-9(1.0eq. , 671mg , 1.68mmol)之甲苯(18mL)溶液中，以室溫添加 TBD(1.05eq. , 245mg , 1.76mmol) , 以外溫 50°C攪拌 2 小時 20 分鐘。追加 TBD(0.3eq. , 70mg , 0.503mmol) , 以同溫攪拌 15.5 小時後再度追加 TBD(0.2eq. , 47mg , 0.335mmol) , 以同溫進一步攪拌 4 小時並放冷。在反應液中添加 5%檸檬酸水溶液(20mL) , 以乙酸乙酯(20mL)分液萃取 1 次 , 以乙酸乙酯 (5mL)分液萃取 2 次。將有機層合併 , 以 5%氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次後 , 以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉 , 進行減壓濃縮而獲得作為黃色油狀物之粗產物(1.928g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 25g , 己烷/乙酸乙酯=80/20 至 0/100) , 獲得作為無色油狀物之化合物 16-1 與化合物 16-1 之去 PMB 體之混合物(1.537g , 含有雜質 , 化合物 16-1 : 去 PMB 體=約 2 : 1 , 表觀產率定量)。

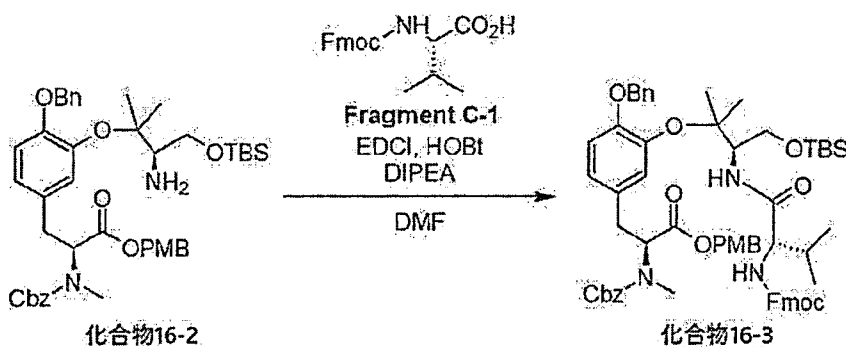
【0479】



在氮環境下，在化合物 16-1 與化合物 16-1 之去 PMB 體之混合物(1.0eq.，1.53g，計算為 1.67mmol)之 DMF(7.65mL)溶液中以室溫添加 1-十二烷硫醇(6.0eq.，2.38mL，10.0mmol)後進行冰冷，添加 DBU(6.0eq.，1.50mL，10.0mmol)，以室溫攪拌 1.5 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(40mL)，添加 5%檸檬酸水溶液(13.4mL)以及水(100mL)並進行 1 次分液萃取。在水層追加 5%檸檬酸水溶液(1mL)並以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 3 次。將有機層合併，以 5%碳酸氫鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為黃色油狀物之粗產物(3.43g)。

將以同樣的操作自化合物 16-1(219mg)獲得之粗產物(505mg)與先前的粗產物合併並進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 50g，己烷/乙酸乙酯=70/30 至 0/100→乙酸乙酯/甲醇=60/40 至 20/80)，獲得作為黃色油狀物之化合物 16-2 與化合物 16-2 之去 PMB 體之混合物(1.272g，含有雜質，化合物 16-2：去 PMB 體=約 2：1，化合物 16-2：表觀產率 61%，去 PMB 體：表觀產率 30%)。

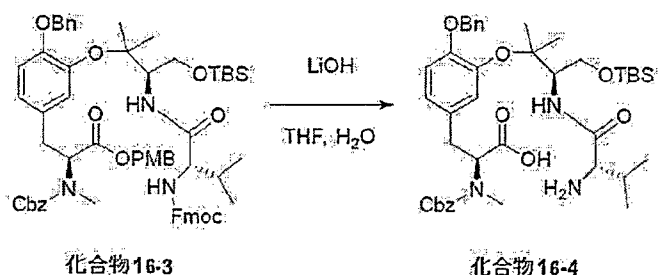
【0480】



在氮環境下，將 N-Fmoc-L-纈胺酸(Fragment C-1，2.0eq.，1.18g，3.48mmol)，EDCI(2.0eq.，667mg，3.48mmol)以及 HOBt·H₂O(2.0eq.，533mg，3.48mmol)溶解在 DMF(20mL)中以室溫攪拌 1 小時後，添加化合物 16-2 與化合物 16-2 之去

PMB 體之混合物(1.0eq. ,1.272g ,化合物 16-2:去 PMB 體=2:1 計算為 1.74mmol) 之 DMF(2mL)溶液並以同溫攪拌 1 小時 50 分鐘。之後，升溫至外溫 40°C 並攪拌 1 小時 20 分鐘，回到室溫再攪拌 50 分鐘，添加另外攪拌 30 分鐘之 N-Fmoc-L-纈胺酸(Fragment C-1 ,1.0eq. ,591mg ,1.74mmol) ,EDCI(1.0eq. ,334mg ,1.74mmol) 以及 HOBt · H₂O(1.0eq. ,267mg ,1.74mmol)之 DMF(10mL)溶液。以室溫攪拌 30 分鐘後，添加 DIPEA(0.2eq. ,61μL ,0.35mmol)並以同溫攪拌 20 分鐘後，再度添加 DIPEA(0.5eq. ,152μL ,0.87mmol)並以同溫攪拌 40 分鐘。在反應液中添加 5% 碳酸氫鈉水溶液(50mL)，以甲苯(90mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(15mL)分液萃取 2 次。將有機層合併，以 5%檸檬酸水溶液(50mL)分液洗淨 1 次，以 5%碳酸氫鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為褐色黏體之化合物 16-3(2.94g，含有雜質，表觀產率定量)。

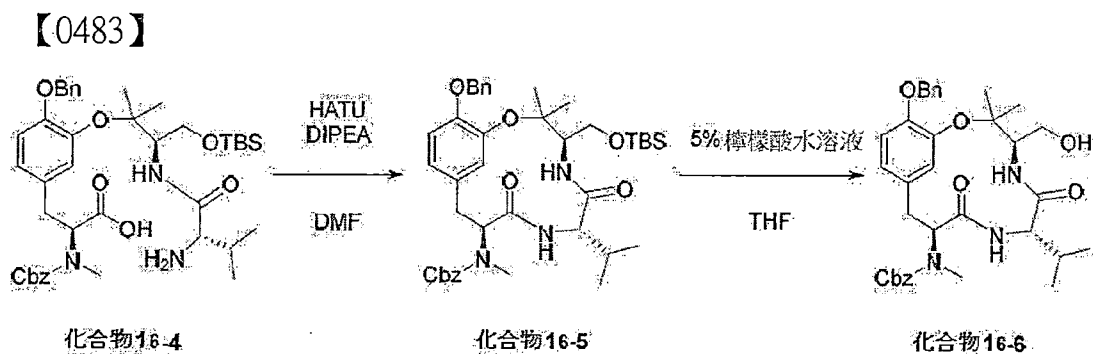
【0481】



在氮環境下，在化合物 16-3(1.0eq. ,2.75g，計算為 1.55mmol)之 THF(24mL)/水(12mL)混合液中以室溫添加氫氧化鋰一水合物(10eq. ,650mg ,15.5mmol)。以同溫攪拌 16.5 小時後，將反應液冰冷，添加 5%檸檬酸水溶液(43mL)並將 pH 設為 3，將氯化鈉(14g)溶解後添加乙酸乙酯(25mL)以及 THF(10mL)並進行 1 次分液萃取。將水層以 THF(15mL)分液萃取 3 次後，將有機層合併再以飽和氯化鈉

水溶液(50mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為淡而獲得作為橙色油狀物之粗產物(2.49g)。

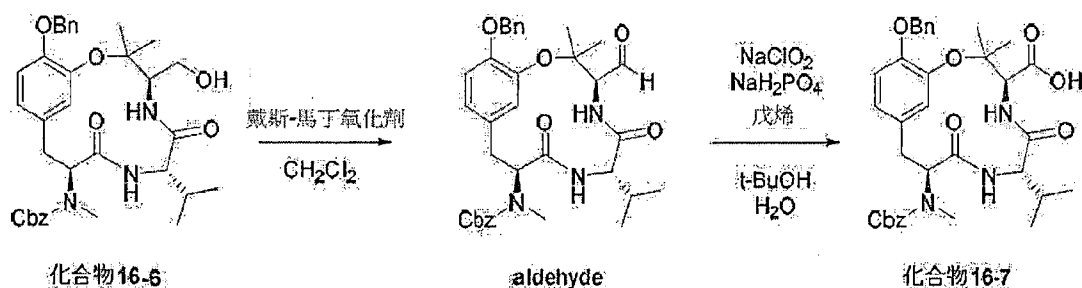
【0482】 將以同樣的條件自 16-3(0.32g)獲得之粗產物(0.16g)與先前的粗產物合併並添加 THF(50mL)，過濾去除不溶物。將濾液減壓濃縮後，在濃縮殘渣中添加乙酸乙酯，再度過濾去除不溶物，將濾液進行減壓濃縮而獲得作為橙色油狀物之粗產物(2.72g)。將粗產物進行 4 次快速矽膠管柱精製(正相矽膠 25g，第 1 次：己烷/乙酸乙酯=80/20 至 0/100→乙酸乙酯/甲醇=30/70，第 2 次：乙酸乙酯/甲醇=100/0 至 30/70，第 3 次：氯仿/甲醇=100/0 至 30/70，第 4 次：氯仿/甲醇=100/0 至 50/50)，而獲得作為淡褐色黏體之化合物 16-4(543mg，含有乙酸乙酯 4.7wt%，自 Fragment B-9 之 4 階段的換算產率 36%)、以及作為褐色黏體之化合物 16-4 之去 TBS 體(232mg，含有乙酸乙酯 3.9wt%，自 Fragment B-9 之 4 階段之換算產率 18%)。



在氮環境下，在 HATU(5.0eq., 1.31g, 3.44mmol)之 DMF(680mL)溶液中以室溫添加 DIPEA(10.0eq., 1.20mL, 6.89mmol) 接著，以同溫將化合物 16-4(1.0eq., 542mg，含有乙酸乙酯 4.7wt%，0.689mmol)之 DMF(10mL)溶液花費 16.5 小時添加，滴加結束後，以室溫進一步攪拌 1 小時。將反應液以浴溫 50°C 進行減壓濃縮而獲得作為褐色油狀物之化合物 16-5 以及化合物 16-6 之混合物(5.749g)。

【0484】 在氮環境下，將化合物 16-5 以及化合物 16-6 之混合物(5.749g)以外溫 70°C攪拌 3.5 小時，放冷至室溫並添加 THF(15mL)以及 5%檸檬酸水溶液(10mL)，以同溫攪拌 17 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(50mL)以及水(30mL)並進行 1 次分液萃取，在水層添加水(80mL)後以乙酸乙酯(20mL)分液萃取 2 次。將有機層合併，以 5%碳酸氫鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為褐色油狀物之粗產物(0.62g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 25g，己烷/乙酸乙酯=60/40 至 20/80)，而獲得作為黃色黏體之化合物 16-6(164mg，含有乙酸乙酯 5.4wt%，2 階段之換算產率 36%)。

【0485】

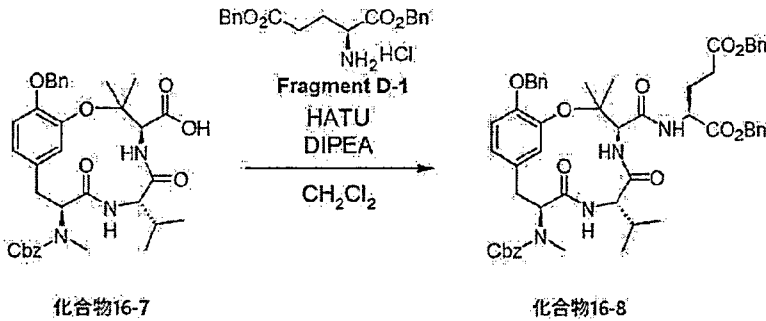


在氮環境下，在化合物 16-6(1.0eq., 225mg, 0.349mmol)之二氯甲烷(7mL)溶液中，在冰冷下添加戴斯-馬丁氧化劑(1.5eq., 222mg, 0.524mmol)，以室溫攪拌 1.5 小時。將反應液冰冷並添加 5%碳酸氫鈉水溶液(6mL)以及 5%硫代硫酸鈉水溶液(6mL)，以乙酸乙酯(30mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 2 次。將有機層合併，以 5%氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鈉乾燥後，過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為黃色油狀物之醛(193mg，產率 90%)。

【0486】 在氮環境下，在醛(1.0eq., 191mg，計算為 0.349mmol)之第三丁醇(10mL)/戊烯(2.4mL)/水(2.4mL)混合液中以室溫添加磷酸二氫鈉二水合物

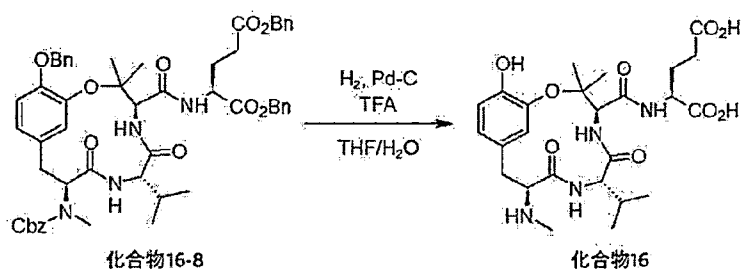
(3.5eq., 191mg, 1.22mmol)以及 80%亞氯酸鈉(4.5eq., 178mg, 1.57mmol), 以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加飽和氯化鈉水溶液(20mL), 以乙酸乙酯(20mL)分液萃取 1 次, 以乙酸乙酯(7mL)分液萃取 2 次後, 將有機層合併, 以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉後, 進行減壓濃縮, 而獲得作為淡黃色黏體之化合物 16-7(201mg, 含有乙酸乙酯 2.5wt%, 2 階段之換算產率 89%)。

【0487】



在氮環境下, 在化合物 16-7(1.0eq., 98mg, 含有乙酸乙酯 2.5wt%, 0.151mmol) 以及 L-麩胺酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-1, 1.5eq., 82.5mg, 0.227mmol)之二氯甲烷(3mL)溶液中, 在冰冷下添加 DIPEA(1.5eq., 39.5μL, 0.227mmol)以及 HATU(1.5eq., 86.3mg, 0.227mmol), 以同溫攪拌 1 小時後, 以室溫攪拌 3 小時。以室溫追加 DIPEA(1.0eq., 26.3μL, 0.151mmol), 以同溫攪拌 1.5 小時後, 再度追加 DIPEA(1.0eq., 26.3μL, 0.151mmol)。以同溫攪拌 17 小時後, 添加 5%檸檬酸水溶液(15mL), 以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 1 次, 以乙酸乙酯(7mL)分液萃取 2 次。將有機層合併, 以 5%碳酸氫鈉水溶液(15mL)/5%氯化鈉水溶液(15mL)混合液分液洗淨 1 次, 以硫酸鈉乾燥後, 過濾去除硫酸鈉。進行減壓濃縮, 將作為黃色油狀物獲得之粗產物(183mg)進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次: 正相矽膠 10g, 氯仿/乙酸乙酯=60/40 至 10/90, 第 2 次: 正相矽膠 25g, 氯仿/乙酸乙酯=90/10 至 60/40), 而獲得作為無色黏體之化合物 16-8(28mg, 產率 20%)。

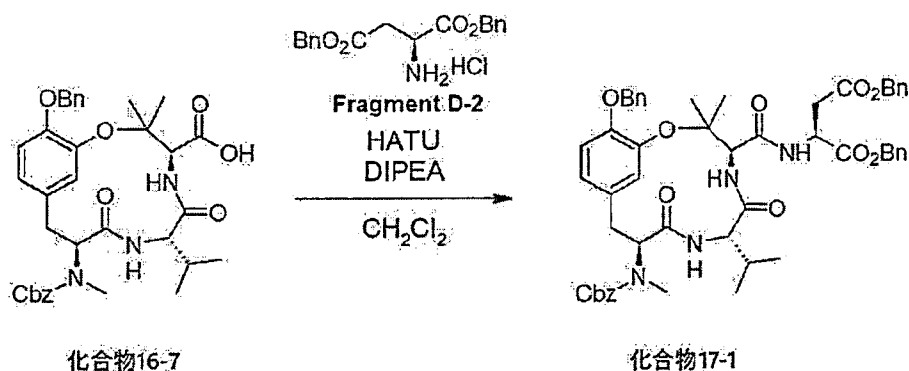
【0488】



在氮環境下，在化合物 16-8(1.0eq.，27mg，0.029mmol)之 THF(1.4mL)/水(0.14mL)混合液中，以室溫添加 TFA(2.0eq.，4.4μL，0.057mmol)以及 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，1.4mg)，將系統內氫置換後，以同溫攪拌 2.5 小時。追加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，2.7mg)再以同溫進一步攪拌 20.5 小時後，藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除，將濾液進行減壓濃縮而獲得作為褐色黏體之粗產物(37mg)。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g，第 1 次：0.05%TFA 水溶液/0.05%TFA 乙腈溶液=95/5 至 70/30，第 2 次：0.05%TFA 水溶液/0.05%TFA 乙腈溶液=99/1 至 70/30)後，進行冷凍乾燥而獲得作為白色固體之化合物 16 之 TFA 鹽(17.5mg，產率 94%，純度 99.0%)。

【0489】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 8.80(d, $J=7.6\text{Hz}$, 0.3H), 8.45(d, $J=8.8\text{Hz}$, 0.1H), 8.11(d, $J=9.6\text{Hz}$, 0.8H), 6.84(s, 2H), 6.76(s, 1H), 4.79(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.34(dd, $J=9.2, 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.03(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.00(dd, $J=8.4, 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.16(dd, $J=13.6, 5.2\text{Hz}$, 1H), 2.85(dd, $J=13.6, 8.4\text{Hz}$, 1H), 2.64(s, 3H), 2.44-2.28(m, 2H), 2.20-2.08(m, 1H), 1.96-1.81(m, 2H), 1.48(s, 3H), 1.47(s, 3H), 0.79(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.70(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H).

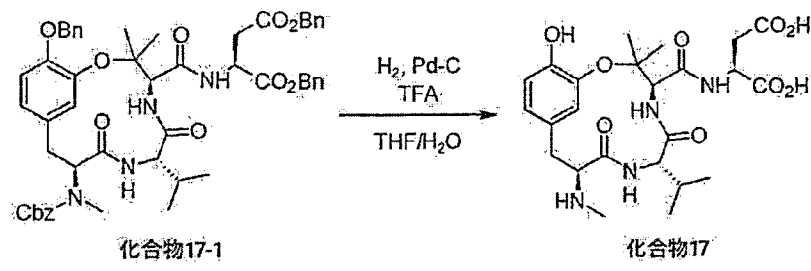
【0490】 (實施例 24：化合物 17 之合成)



在氮環境下，在化合物 16-7(1.0eq.，100mg，含有乙酸乙酯 2.5wt%，0.154mmol)以及 L-天門冬胺酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-2，1.5eq.，81.0mg，0.232mmol)之二氯甲烷(3mL)溶液中，在冰冷下添加 DIPEA(1.5eq.，40.3μL，0.232mmol)以及 HATU(1.5eq.，88.0mg，0.232mmol)，以同溫攪拌 1 小時後，以室溫攪拌 5 小時。

【0491】 以室溫追加 DIPEA(2.0eq.，53.7μL，0.308mmol)，以同溫攪拌 17 小時後，添加 5%檸檬酸水溶液(15mL)，以乙酸乙酯(15mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(7mL)分液萃取 2 次。將有機層合併，以 5%碳酸氫鈉水溶液(15mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(15mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鈉乾燥後，過濾去除硫酸鈉。進行減壓濃縮，將作為黃色油狀物獲得之粗產物(181mg)進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次：正相矽膠 10g，氯仿/乙酸乙酯=90/10 至 50/50，第 2 次：正相矽膠 25g，氯仿/乙酸乙酯=90/10 至 67/33)，而獲得作為無色黏體之化合物 17-1(30mg，產率 21%)。

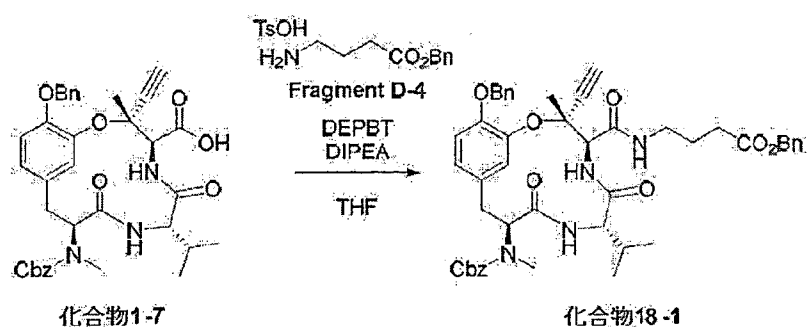
【0492】



在氮環境下，在化合物 17-1(1.0eq.，27mg，0.029mmol)之 THF(1.4mL)/水 (0.14mL)混合液中，以室溫添加 TFA(2.0eq.，4.5μL，0.058mmol)以及 10%鈀-碳 (N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，4.1mg)，將系統內氫置換後，以同溫攪拌 19 小時。藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除，將濾液進行減壓濃縮而獲得作為褐色黏 體之粗產物(40mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g，0.05%TFA 水溶液/0.05%TFA 乙腈溶液=99/1 至 70/30)後，進行冷凍乾燥而獲得作為白色固 體之化合物 17 之 TFA 鹽(20.1mg，定量，純度 99.6%)。

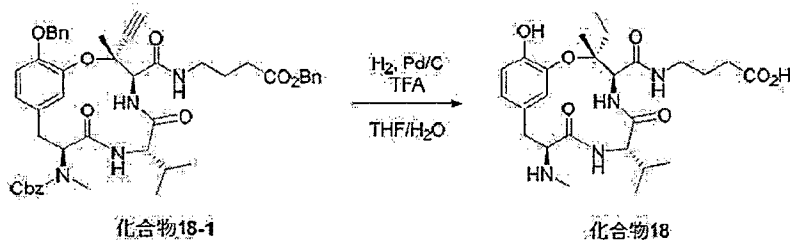
【0493】 ¹H-NMR(400MHz，D₂O)δ6.84(s，2H)，6.73(s，1H)，4.79(s，1H)， 4.63(dd，J=7.6，5.2Hz，1H)，4.01(d，J=10.4Hz，1H)，3.99(dd，J=8.0，5.2Hz， 1H)，3.15(dd，J=13.6，4.8Hz，1H)，2.95-2.77(m，2H)，2.63(s，3H)，1.92-1.78(m， 1H)，1.48(s，3H)，1.46(s，3H)，0.78(d，J=6.4Hz，3H)，0.69(d，J=6.8Hz，3H)。

【0494】 (實施例 25：化合物 18 之合成)



在氮環境下，在化合物 1-7(1.0eq.，66mg，0.103mmol)、4-胺基丁酸苄基酯 對甲苯磺酸鹽(Fragment D-4，1.5eq.，57mg，0.156mmol)之 THF(2.64mL)溶液中，

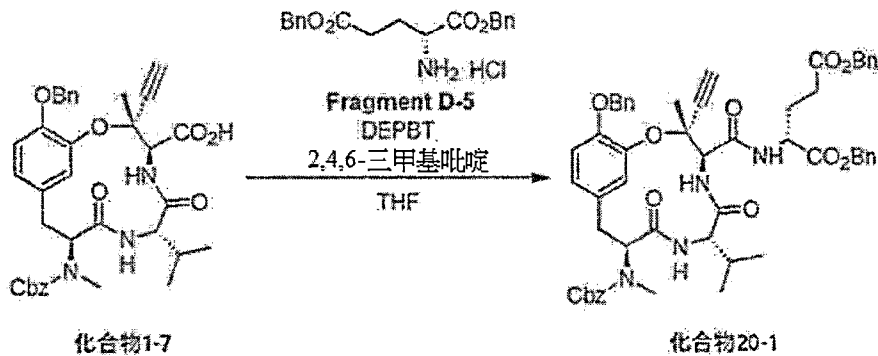
在冰冷下添加 DEPBT(1.5eq. , 46mg , 0.154mmol)以及 DIPEA(1.5eq. , 53μL , 0.312mmol) , 以同溫攪拌 1 小時 , 以室溫攪拌 17 小時。將使用化合物 1-7(5mg) , 並以同樣的操作進行反應後之反應液與上述的反應液合併 , 添加乙酸乙酯 (10mL)以及 5%檸檬酸水溶液(10mL)並進行 1 次分液萃取後 , 將有機層以 5%碳酸氫鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次 , 以 5%氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鈉乾燥 , 過濾去除硫酸鈉後 , 進行減壓濃縮 , 而獲得作為淡褐色黏體之粗產物(89mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 100g , 己烷/乙酸乙酯=70/30 至 0/100) , 獲得作為白色固體之化合物 18-1(44mg , 含有乙酸乙酯 1.8wt% , 換算產率 48%)。



在氫環境下 , 在化合物 18-1(1.0eq. , 44mg , 含有乙酸乙酯 1.8wt% , 0.053mmol) 之 THF(2.2mL)/水(0.11mL)混合液中 , 以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型 , 50%含水物 , 4.4mg)以及 TFA(5.0eq. , 20μL , 0.261mmol) , 將系統內氫置換後 , 以同溫攪拌 24 小時。在反應液中添加 THF(6.6mL) 、 水(0.33mL)及 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型 , 50%含水物 , 2.2mg)並攪拌 6 小時 , 再度添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型 , 50%含水物 , 2.2mg)並攪拌 17 小時。藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除 , 將濾液減壓濃縮而獲得粗產物(43mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 60g , 0.05%TFA 水溶液/乙腈=95/5 至 90/10)後 , 進行冷凍乾燥 , 而獲得作為白色固體之化合物 18 之 TFA 鹽(16.9mg , 產率 51% , 純度 95.0%)。

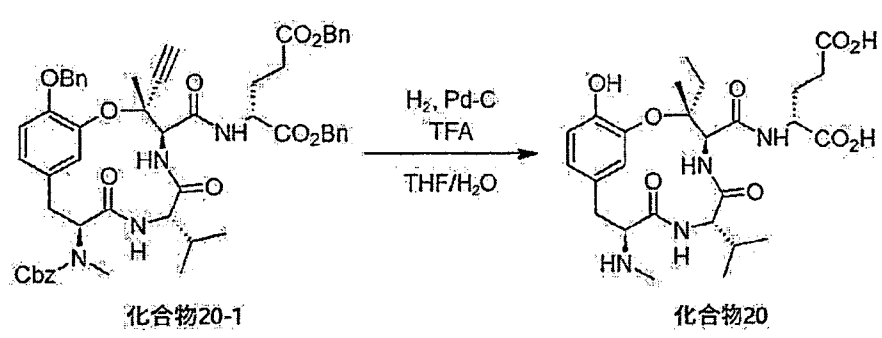
【0495】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 6.90-6.75(m, 3H), 4.04(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 3.97(dd, $J=9.2, 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.21-3.12(m, 3H), 2.84(dd, $J=13.2, 9.2\text{Hz}$, 1H), 2.65(s, 3H), 2.31(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.00-1.82(m, 2H), 1.75-1.67(m, 2H), 1.64-1.55(m, 1H), 1.55(s, 3H), 0.96(t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 0.78(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.70(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H).

【0496】 (實施例 26：化合物 20 之合成)



在氮環境下，在化合物 1-7(1.0eq., 123mg, 0.191mmol)之 THF(1mL)溶液中，在冰冷下添加 2,4,6-三甲基吡啶(1.5eq., 35.0mg, 0.288mmol)、DEPBT(1.5eq., 86.6mg, 0.289mmol)、以及 D-麩胺酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-5, 1.5eq., 106mg, 0.290mmol)，以室溫攪拌 22 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(10mL)，以水(5mL)/飽和氯化銨水溶液(5mL)混合液分液洗淨 2 次，以水(5mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(5mL)混合液分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鎂乾燥。過濾去除硫酸鎂，減壓濃縮而獲得粗產物(301mg)。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次： NH_2 矽膠 8g，己烷/乙酸乙酯=80/20 至 0/100，第 2 次：正相矽膠 4g，己烷/乙酸乙酯=50/50)，而獲得作為淡白色液體之化合物 20-1(28.1mg，產率 15%)。

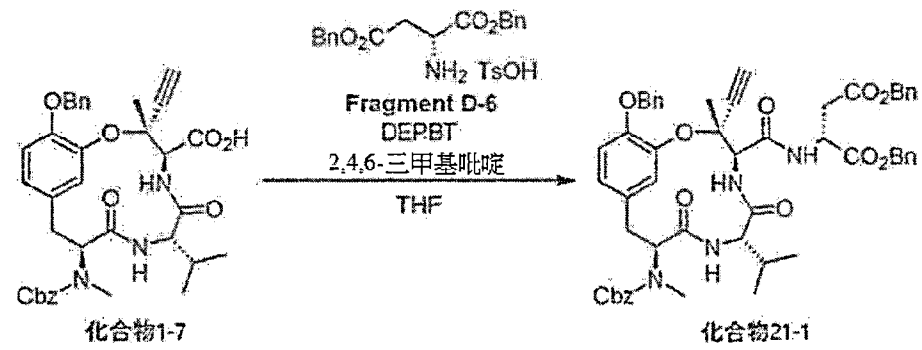
【0497】



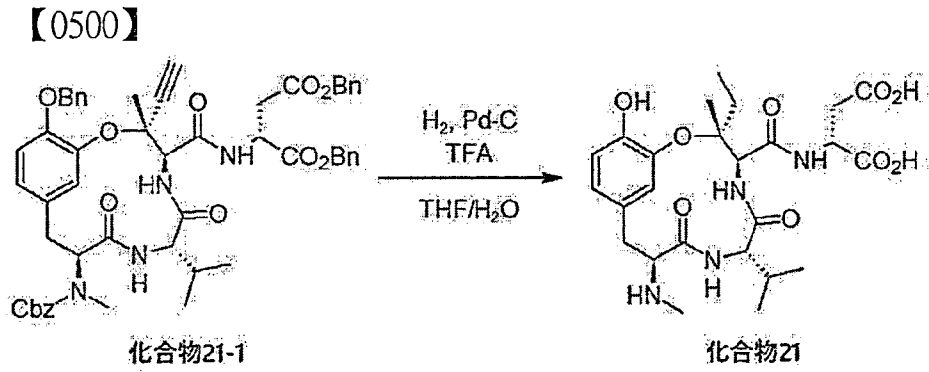
氮環境下，在化合物 20-1(1.0eq. ,28mg ,0.029mmol)之 THF(840μL)/水(42μL)混合液中，以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，2.5mg)以及 TFA(5.0eq. , 11.3μL, 0.148mmol)，將系統內氮置換後，以同溫攪拌 6.5 小時。藉由矽藻土過濾去除觸媒後，將濾液進行減壓濃縮而獲得粗產物(24.8mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g，0.05%TFA 水溶液/乙腈=95/5 至 90/10)後，進行冷凍乾燥，而獲得作為白色固體之化合物 20 之 TFA 鹽(13.4mg，產率 68%，純度 94.3%)。

【0498】 ¹H-NMR(400MHz ,D₂O)δ6.93-6.82(m ,3H) ,4.88(s ,1H) ,4.29(dd , J=9.2 ,5.2Hz ,1H) ,4.09(d ,J=10.0Hz ,1H) ,4.04(dd ,J=8.8 ,5.2Hz ,1H) ,3.23(dd , J=13.6 ,4.8Hz ,1H) ,2.89(dd ,J=13.2 ,8.8Hz ,1H) ,2.70(s ,3H) ,2.51-2.46(m ,2H) ,2.22-2.13(m ,1H) ,2.05-1.87(m ,3H) ,1.72-1.63(m ,1H) ,1.55(s ,3H) ,1.05(t , J=7.2Hz ,3H) ,0.84(d , J=7.2Hz ,3H) ,0.76(d , J=6.8Hz ,3H).

【0499】 (實施例 27：化合物 21 之合成)



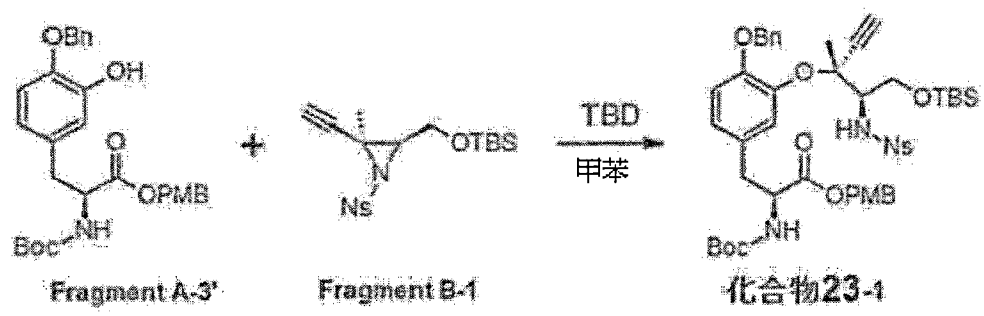
在氮環境下，在化合物 1-7(1.0eq.，207mg，0.322mmol)之 THF(3.2mL)溶液中，在冰冷下添加 2,4,6-三甲基吡啶(2.8eq.，110mg，0.911mmol)，DEPBT(1.5eq.，145mg，0.483mmol)以及 D-天門冬胺酸二苄基酯對甲苯磺酸鹽(Fragment D-6，1.5eq.，236mg，0.486mmol)，以室溫攪拌 20 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(15mL)，以水(5mL)/飽和氯化銨水溶液(5mL)混合液分液洗淨 2 次，以水(5mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(5mL)混合液分液洗淨 2 次。將有機層以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鎂乾燥。過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得粗產物(438mg)。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次：NH₂矽膠 8g，己烷/乙酸乙酯=75/25 至 0/100，第 2 次：正相矽膠 5g，己烷/乙酸乙酯=67/23 至 50/50)，而獲得作為淡白色液體之化合物 21-1(32.4mg，產率 11%)。



與化合物 20 之合成同樣地進行反應，自化合物 21-1 獲得化合物 21 之 TFA 鹽(12.1mg，產率 58%，純度 95.2%)。

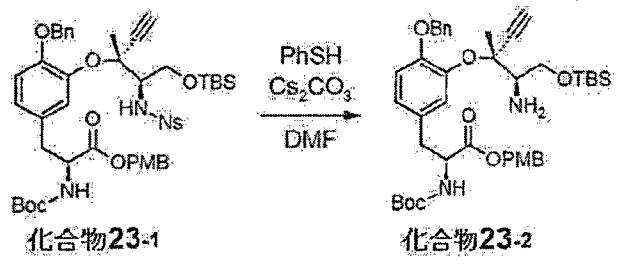
【0501】 ¹H-NMR(400MHz，D₂O)δ6.92-6.82(m，3H)，4.74-4.70(m，1H)，4.09(d，J=10.0Hz，1H)，4.04(dd，J=8.8，4.8Hz，1H)，3.22(dd，J=13.6，4.8Hz，1H)，3.00(dd，J=17.2，4.8Hz，1H)，2.93-2.83(m，2H)，2.70(s，3H)，1.98-1.87(m，2H)，1.72-1.63(m，1H)，1.54(s，3H)，1.02(t，J=7.2Hz，3H)，0.84(d，J=6.4Hz，3H)，0.76(d，J=6.4Hz，3H)。

【0502】 (實施例 28：化合物 23 之合成)



在氮環境下，在 Fragment A-3'(1.0eq.，3.46g，含有約 30%之 A3'-4 之 PMB 酯體，計算為 4.78mmol)以及 Fragment B-1(1.3eq.2.52g，6.14mmol)之甲苯(50mL)溶液中在冰冷下添加 TBD(1.3eq.，853mg，6.13mmol)，以室溫攪拌 16 小時。藉由減壓濃縮餾除甲苯，而獲得作為茶褐色非晶形之粗產物。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 100g，己烷/乙酸乙酯=5/1 至 1/1)，而獲得作為黃色黏體之化合物 23-1(4.02g，含有雜質，表觀產率 92%)。

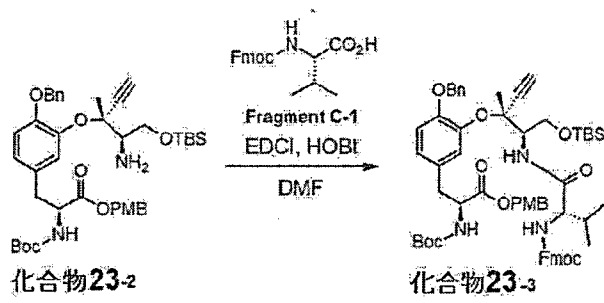
【0503】



在氮環境下，在化合物 23-1(1.0eq.，4.02g，4.37mmol)之 DMF(40mL)溶液中在冰冷下添加碳酸銨(1.5eq.，2.33g，6.61mmol)以及苯硫酚(1.5eq.，650μL，6.37mmol)，以室溫攪拌 3 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(40mL)，以己烷(12.5mL)/乙酸乙酯(37.5mL)混合液分液萃取 3 次。將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(100mL)分液洗淨 1 次後，添加硫酸鎂進行乾燥。過濾去除硫酸鎂，

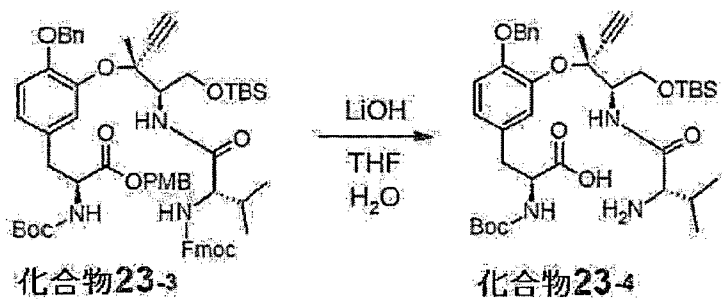
進行減壓濃縮而獲得作為黃色油狀物之粗產物。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 70g，己烷/乙酸乙酯=5/1 至 2/1)，而獲得作為淡黃色黏體之化合物 23-2(2.70g，產率 84%)。

【0504】



在氮環境下，在化合物 23-2(1.0eq.，2.70g，3.68mmol)之 DMF(40mL)溶液中
在冰冷下添加 EDCI(1.2eq.，867mg，4.52mmol)，HOBt·H₂O(1.2eq.，679mg，
4.43mmol)以及 N-Fmoc-L-Val(1.2eq.，1.52g，4.47mmol)，以室溫攪拌 3 小時。在
反應液中添加水(40mL)，以己烷(12.5mL)/乙酸乙酯(37.5mL)混合液分液萃取 3
次。將有機層合併，以飽和碳酸氫鈉水溶液(100mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化
鈉水溶液(100mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，
進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之化合物 23-3(4.34g，粗產率 112%)。

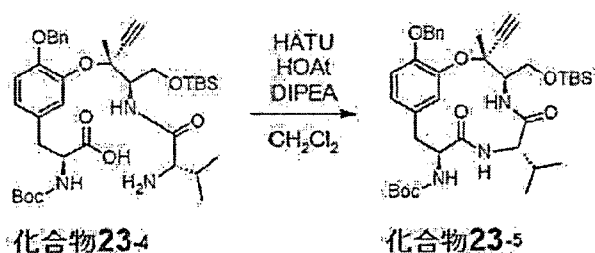
【0505】



在化合物 23-3(1.0eq.，4.34g，3.68mmol)之 THF(24mL)/水(12mL)混合液中在
室溫下添加氫氧化鋰(4.0eq.，353mg，14.72mmol)，以室溫攪拌 4 小時。在反應

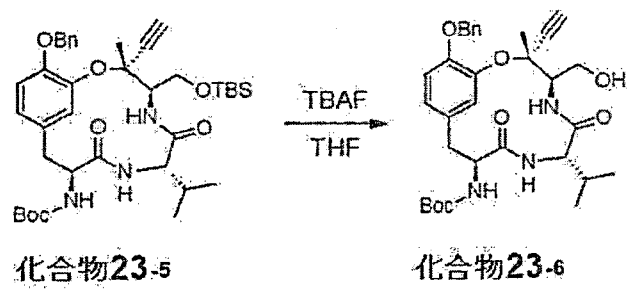
液冷中在冰冷下添加 2N 鹽酸水溶液並將 pH 設為 7，以乙酸乙酯(20mL)分液萃取 3 次。將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得粗產物(3.81g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 70g，乙酸乙酯/甲醇=1/0 至 3/1)，而獲得作為白色非晶形之化合物 23-4(1.84g，2 階段產率 70%)。

【0506】



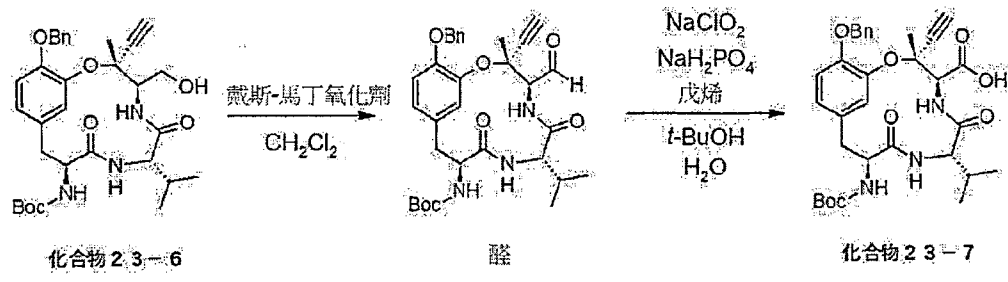
將化合物 23-4(1.0eq.，796mg，1.12mmol)之二氯甲烷(110mL)溶液，以室溫以約 100 μ L/min 花費 19 小時滴加至 HATU(5.0eq.，2.12g，5.57mmol)，HOAt(5.0eq.，2764mg，5.61mmol)以及 DIPEA(5.0.eq，950 μ L，5.59mmol)之二氯甲烷(560mL)溶液中後，以室溫攪拌 23 小時。將反應液進行減壓濃縮並餾除二氯甲烷後，添加乙酸乙酯(30mL)，以飽和氯化銨水溶液(30mL)分液洗淨 2 次，以水(30mL)分液洗淨 1 次，以飽和碳酸氫鈉水溶液(30mL)分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次。將飽和氯化銨水溶液之水層與飽和碳酸氫鈉水溶液之水層分別以乙酸乙酯(20mL)分液萃取 1 次後，將有機層合併並以飽和氯化鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為茶色非晶形之粗產物(1.04g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g，己烷/乙酸乙酯=3/1 至 1/1)，而獲得作為白色非晶形之化合物 23-5(598mg，產率 77%)。

【0507】



在氮環境下，在化合物 23-5(1.0eq.，598mg，861 μ mol)之 THF(10mL)溶液中
在冰冷下添加 TBAF(1M 的 THF，1.5eq.，1.3mL，1.30mmol)，以室溫攪拌 1.5 小
時。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液(10mL)並分液洗淨 1 次。將水層以乙酸
乙酯(10mL)分液萃取 2 次後，將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(30mL)分液
洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，減壓濃縮而獲得作為白
色非晶形之粗產物(747mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g，己
烷/丙酮=1/1 至 1/10)，獲得作為白色固體(482mg)。將所得之白色固體進一步使
用己烷/乙酸乙酯(1/1)混合液進行再結晶，藉此去除雜質，而獲得化合物 23-
6(259mg，產率 52%)。

【0508】

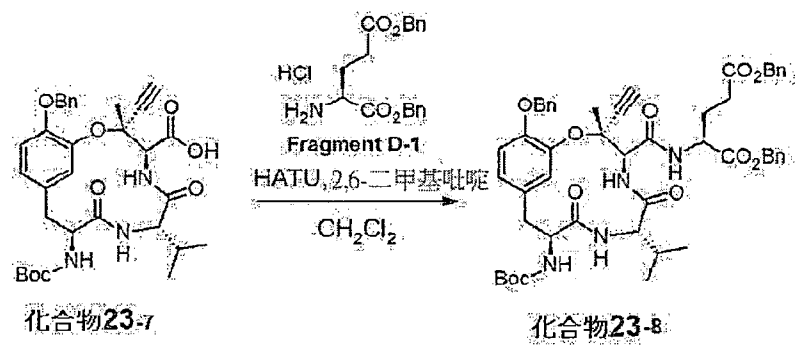


在氮環境下，在化合物 23-6(1.0eq.，256mg，442 μ mol)之二氯甲烷(5mL)溶液
中在冰冷下添加戴斯-馬丁氧化劑(1.5eq.，284mg，670 μ mol)，以室溫攪拌 1 小時。
在反應液中添加 10%亞硫酸鈉水溶液(5mL)以及飽和碳酸氫鈉水溶液(5mL)，以

二氯甲烷(10mL)分液萃取 3 次。將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮醛(267mg，粗產率 104%)。

【0509】 在醛(1.0eq.，267mg，計算為 442μmol)之第三丁醇(3mL)/戊烯(1mL)混合液中，以室溫添加磷酸二氫鈉二水合物(3.5eq.，238mg，1.53mmol)以及 80%亞氯酸鈉(4.6eq.，228mg，2.02mmol)之水(1mL)溶液，以室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液(5mL)，以乙酸乙酯(5mL)分液萃取 3 次。將有機層合併，以硫酸鎂乾燥。過濾去除硫酸鎂後，進行減壓濃縮而獲得粗產物(273mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g，氯仿/甲醇=100/1 至 30/1)，而獲得作為白色非晶形之化合物 23-7(218mg，2 階段產率 83%)。

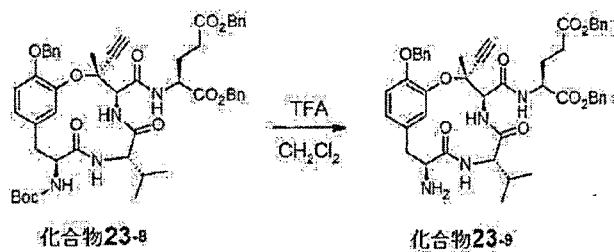
【0510】



在氮環境下，在化合物 23-7(1.0eq.，211mg，356μmol)之二氯甲烷(4mL)溶液中，在冰冷下添加 2,6-二甲基吡啶(1.1eq.，45μL，386μmol)，HATU(1.1eq.，151mg，397μmol)以及 L-麩胺酸苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-1，1.1eq.，144mg，395μmol)，在冰冷下攪拌 2 小時。追加 2,6-二甲基吡啶(0.24eq.，10μL，86μmol)，HATU(0.5eq.，70mg，184μmol)以及 L-麩胺酸苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-1，0.5eq.，66mg，180μmol)，在冰冷下攪拌 2 小時後，以室溫攪拌 2 小時。在反應液中添加飽和氯

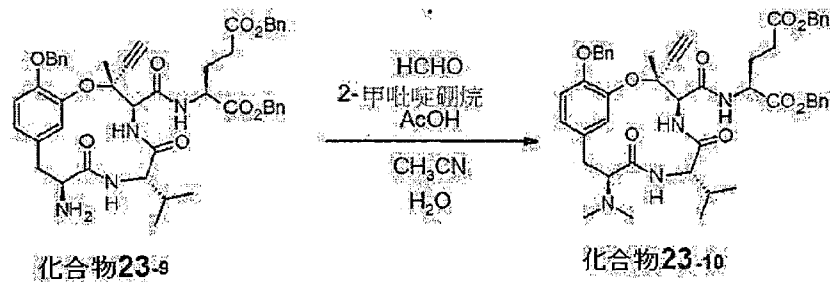
化銨水溶液(4mL)並進行分液洗淨 1 次。之後，將水層以乙酸乙酯(5mL)分液萃取 2 次。將有機層合併，以飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得粗產物(443mg)。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次：正相矽膠 13g，己烷/乙酸乙酯=70/30 至 30/70，第 2 次：正相矽膠 7g，己烷/乙酸乙酯=3/1 至 1/3)，而獲得作為白色非晶形之化合物 23-8(32mg，產率 10%)。

【0511】



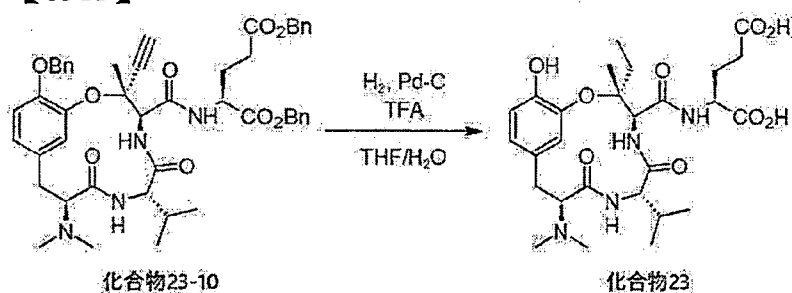
在氮環境下，在化合物 23-8(1.0eq.，28mg，31μmol)之二氯甲烷(500μL)溶液中，在冰冷下添加 TFA(10.5eq.，25μL，327μmol)，以室溫攪拌 1 小時。在冰冷下追加 TFA(31.5eq.，75μL，980μmol)，以室溫攪拌 2 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(5mL)，以乙酸乙酯(5mL)分液萃取 3 次。將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮化合物 23-9(26mg，粗產率 105%)。

【0512】



在化合物 23-9(1.0eq., 26mg, 計算為 31 μ mol)之乙腈(600 μ L)/水(300 μ L)混合液中, 以室溫添加 37%甲醛水溶液(9.9eq., 25 μ L, 308 μ mol)及乙酸(2.8eq., 5 μ L, 87 μ mol), 以室溫攪拌 30 分鐘。接著, 在冰冷下添加 2-甲吡啶硼烷(2-picoline borane)(3.0eq., 10mg, 94 μ mol), 以室溫攪拌 1 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(5mL), 以乙酸乙酯(5mL)分液萃取 3 次。將有機層合併, 以飽和氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後, 過濾去除硫酸鎂, 進行減壓濃縮而獲得粗產物(29mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 5g, 氯仿/甲醇=50/1 至 20/1), 而獲得作為白色非晶形之化合物 23-9(13mg, 2 階段產率 50%)。

【0513】



在氬環境下, 在化合物 23-10(1.0eq., 12mg, 0.014mmol)之 THF(2.4mL)/水(120 μ L)混合液中, 以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型, 50%含水物, 1.2mg)以及 TFA(5.0eq., 5.5 μ L, 0.072mmol), 將系統內氬置換後, 以同溫攪拌 16 小時。藉由矽藻土過濾去除觸媒後, 在濾液中添加 5%碳酸氫鈉水溶液(2mL)後以乙酸乙酯(2mL)分液萃取 2 次。將有機層以 5%氯化鈉水溶液(2mL)分液洗淨 1 次後, 以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉, 進行減壓濃縮並回收化合物 23-10(12mg)。

【0514】 (再反應)

在經回收之化合物 23-10(12mg)之 THF(2.4mL)/水(120μL)混合液中，在氮環境下添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，1.2mg)以及 TFA(5.0eq，5.5μL，0.072mmol)，將系統內氬置換後，一邊追加觸媒一邊以室溫攪拌 74 小時。追加觸媒之時間(表示從再反應之饋入算起之經過時間)及追加量係如下述。

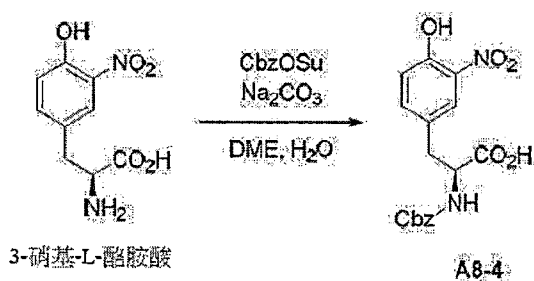
時間(h)	觸媒之追加量(mg)
1.5	0.7
4.5	0.7
20	0.6
24.5	0.6
27	0.6
29	0.6
44	1.2
52.5	1.2
69	1.2
72	1.2

【0515】 藉由矽藻土過濾去除觸媒後，將濾液進行減壓濃縮，進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g，0.05%TFA 水溶液/乙腈=95/5 至 90/10)後，進行冷凍乾燥，而獲得作為白色固體之化合物 23 之 TFA 鹽(5.1mg，產率 52%，純度 93.4%)。

¹H-NMR(400MHz，D₂O)δ6.93-6.88(m，3H)，4.35(dd，J=13.2，4.8Hz，1H)，4.04(d，J=10.0Hz，1H)，3.93(dd，J=11.6，5.2Hz，1H)，3.40(dd，J=12.4，5.2Hz，1H)，2.97(brs，6H)，2.80(t，J=12.0Hz，1H)，2.48-2.32(m，2H)，2.21-2.13(m，1H)，2.10-2.01(m，1H)，1.98-1.89(m，1H)，1.88-1.78(m，1H)，1.66(s，3H)，1.65-

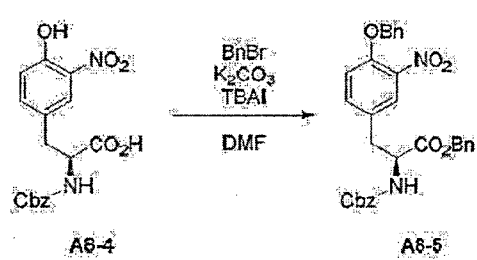
1.58(m, 1H), 1.04(t, J=7.2Hz, 3H), 0.81(d, J=6.8Hz, 3H), 0.72(d, J=6.4Hz, 3H).

【0516】 (實施例 29：化合物 22 之合成)



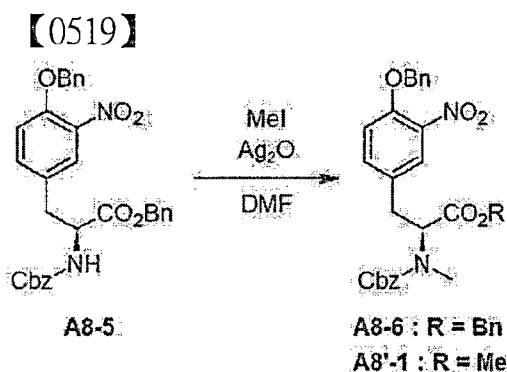
在氮環境下，在 3-硝基-L-酪胺酸(1.0eq. ,5.11g ,22.59mmol)之 DME(200mL)/水(220mL)混合液中，以室溫添加 10%碳酸鈉水溶液(1.1eq. ,26.34g ,24.85mmol)以及 CbzOSu(1.1eq. , 6.19g , 24.84mmol)之 DME(20mL)溶液，以同溫攪拌 2 小時。將 DME 減壓餾除後，在殘渣中添加 1M 鹽酸水溶液(52mL)並將 pH 設為 2 至 3，濾取經析出之固體。將固體水洗後，進行減壓乾燥而獲得作為黃土色固體之 A8-4(8.61g，含有雜質，定量)。

【0517】



在氮環境下，在 A8-4(1.0eq. , 8.61g，含有雜質，計算為 22.59mmol)之 DMF(45mL)溶液中，在冰冷下添加碳酸鉀(2.2eq. , 6.87g , 49.70mmol)、BnBr(2.2eq. , 8.50g , 49.70mmol)以及 TBAI(0.1eq. , 834mg , 2.26mmol)，以室溫攪拌 2 小時，以外溫 30°C攪拌 1.5 小時。

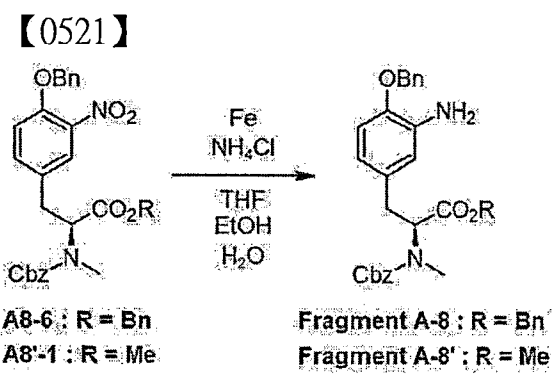
【0518】 將使用 A8-4(322mg)處理後之反應液與先前的反應液合併，添加水(90mL)，以乙酸乙酯(80mL)分液萃取 1 次，乙酸乙酯(25mL)分液萃取 2 次後，將有機層合併並以 5%氯化鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮，將所得之褐色油狀的粗產物(15.24g)進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 100g，己烷/乙酸乙酯=80/20 至 50/50)，而獲得作為淡橙色固體之 A8-5(12.33g，含有 N-羥基琥珀醯亞胺 0.7wt%，自 3-硝基-L-酪胺酸之 2 階段之換算產率 97%)。



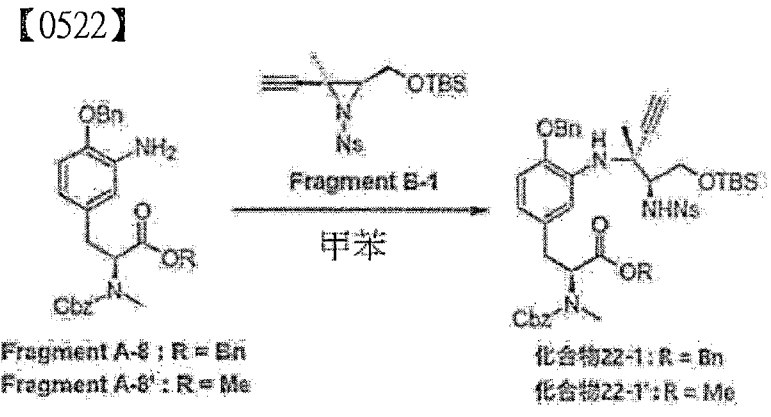
在氮環境下，在 A8-5(1.0eq.，2.00g，含有 N-羥基琥珀醯亞胺 0.7wt%，3.67mmol)之 DMF(16mL)溶液中添加氧化銀(I)(2.0eq.，1.70g，7.34mmol)及碘甲烷(2.4eq.，1.24g，8.74mmol)，在微波照射下(80°C)攪拌 25 分鐘。

【0520】 將使用 A8-5(9.01g)並同樣地處理而得之反應液與先前的反應液合併，藉由矽藻土過濾去除不溶解物。將殘渣以乙酸乙酯(250mL)洗淨後，將濾液以 5%硫代硫酸鈉水溶液(200mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(200mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得橙色黏體。將此橙色黏體溶解於甲苯(100mL)中，以水(100mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(200mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉後進

行減壓濃縮，而獲得作為橙色黏體之 A8-6 以及 A8'-1 之混合物(4：1，10.91g，含有甲苯 1.3wt%，換算產率 97%)。

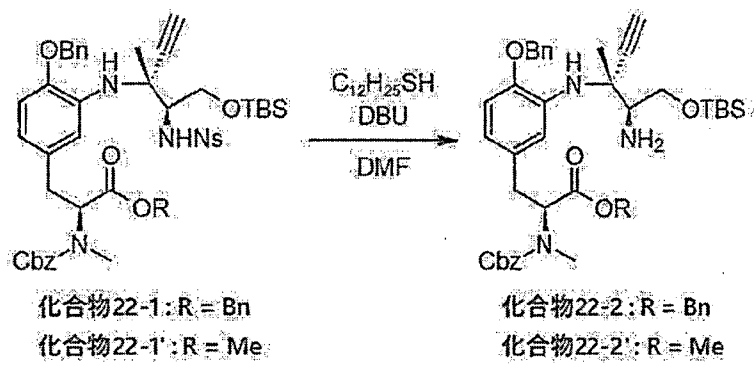


在氮環境下，在 A8-6 以及 A8'-1 之混合物(4：1，1.0eq.，10.91g，含有甲苯 1.3wt%，19.42mmol)之 THF(77mL)/乙醇(77mL)/水(16mL)混合液中，添加鐵粉(5.0eq.，5.42g，97.08mmol)以及氯化銨(2.5eq.，2.60g，48.61mmol)，以外溫 75°C 攪拌 4.5 小時。將反應液放冷至室溫後，藉由矽藻土過濾去除不溶解物，將殘渣以乙酸乙酯(200mL)以及水(200mL)洗淨。回收濾液之有機層並以 5%氯化鈉水溶液(200mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉後進行減壓濃縮，而獲得作為黃褐色黏體之 Fragment A-8 以及 Fragment A-8'-之混合物(4:1，10.16g，含有乙酸乙酯 0.3wt%，換算產率 99%)。



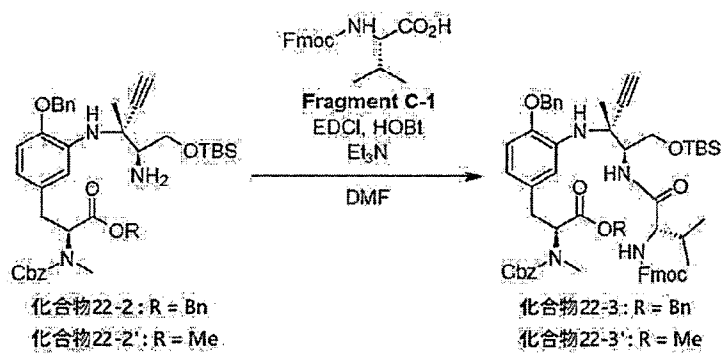
在氮環境下，將 Fragment A-8 以及 Fragment A-8'之混合物(4：1，2.0eq.，5.15g，含有乙酸乙酯 0.3wt%，9.79mmol)以及 Fragment B-1(1.0eq.，2.01g，4.90mmol)之甲苯(49mL)溶液以外溫 50°C攪拌 19.5 小時。將反應液進行減壓濃縮而獲得作為淡褐色黏體之化合物 22-1 以及化合物 22-1'之混合物(7.45g，定量)。

【0523】



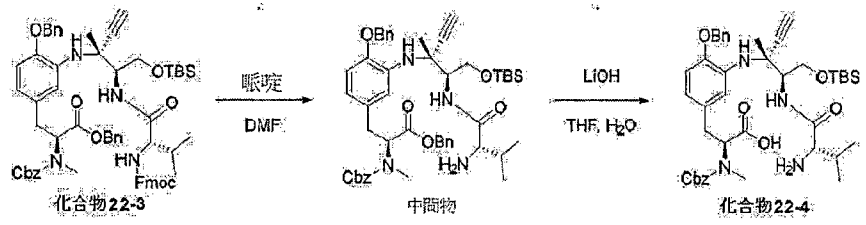
在氮環境下，在化合物 22-1 以及化合物 22-1'之混合物(1.0eq.，7.45g，計算為 4.90mmol)之 DMF(37mL)溶液中，以室溫添加 1-十二烷硫醇(9.0eq.，8.93g，44.12mmol)以及 DBU(9.0eq.，6.71g，44.08mmol)，以同溫攪拌 3.5 小時。在反應液中添加甲苯(80mL)並以 5%檸檬酸水溶液(80mL)分液洗淨 2 次，在有機層添加乙酸乙酯(80mL)並以 5%碳酸氫鈉水溶液(80mL)/飽和氯化鈉水溶液(80mL)混合液分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(80mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮並將所得之黃色油狀之粗產物(16.37g)進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 100g，己烷/乙酸乙酯=90/10 至 50/50)，而獲得作為淡橙色黏體之化合物 22-2 以及化合物 22-2'之混合物(5.20g，含有 Fragment A-8 以及乙酸乙酯，定量)。

【0524】



在氮環境下，在化合物 22-2 以及化合物 22-2'之混合物(1.0eq.，4.68g，含有 Fragment A-8 以及乙酸乙酯，計算為 4.41mmol)之 DMF(44mL)溶液中添加 N-Fmoc-L-纈胺酸(Fragment C-1，1.1eq.，1.65g，4.86mmol)、EDCI(1.1eq.，0.93g，4.85mmol)、HOBT·H₂O(1.1eq.，0.74g，4.83mmol)以及三乙基胺(1.5eq.，0.67g，6.62mmol)，以室溫攪拌 2 小時。在反應液中添加甲苯(90mL)，以 5%檸檬酸水溶液(90mL)分液洗淨 1 次，以 5%碳酸氫鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為黃色黏體之粗產物(6.76g)。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次：正相矽膠 100g，己烷/乙酸乙酯=92/8 至 34/66，第 2 次：正相矽膠 50g，己烷/乙酸乙酯=80/20)，而獲得作為白色非晶形之化合物 22-3(2.50g，含有乙酸乙酯 1.1wt%，自 Fragment B-1 之 3 階段之換算產率 47%)。

【0525】

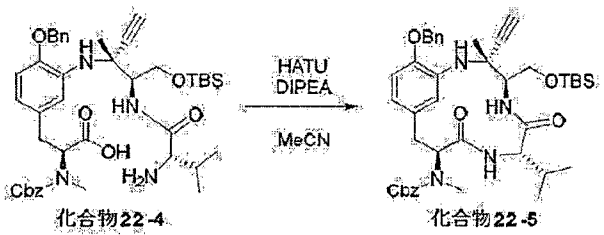


在氮環境下，在化合物 22-3(1.0eq.，2.50g，含有乙酸乙酯 1.1wt%，2.31mmol)之 DMF(25mL)溶液中添加哌啶(1.25mL)，以室溫攪拌 1 小時。將反應液冰冷後

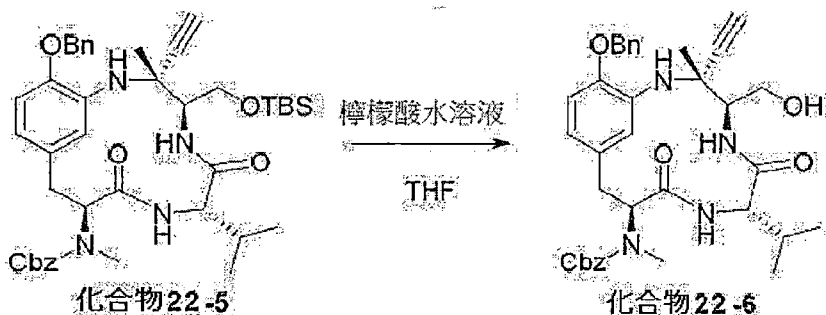
添加 5%檸檬酸水溶液(50mL)，以甲苯(50mL)分液萃取 1 次。將有機層以 5%碳酸氫鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(50mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮將所得之粗產物(2.61g)進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 25g，己烷/乙酸乙酯=90/10 至 0/100)，而獲得作為黃色黏體之中間物(Intermediate)(1.93g，含有乙酸乙酯 4.0wt%，換算產率 95%)。

【0526】 在氮環境下，在中間物(1.0eq.，1.93g，含有乙酸乙酯 4.0wt%，2.18mmol)之 THF(19mL)/水(9.5mL)混合液中添加氫氧化鋰一水合物(2.0eq.，0.18g，4.29mmol)，以室溫攪拌 3 小時。將反應液冰冷後添加 5%檸檬酸水溶液(30mL)，以乙酸乙酯(30mL)分液萃取 1 次。將有機層以 5%氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 2 次，以硫酸鈉進行乾燥後，過濾去除硫酸鈉，減壓濃縮而獲得淡黃色非晶形之粗產物(2.03g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 25g，乙酸乙酯/甲醇=100/0 至 80/20)，而獲得淡黃色非晶形(1.78g)。將此淡黃色非晶形溶解於乙酸乙酯(20mL)中，以 5%氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 2 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得粗產物之淡黃色非晶形的化合物 22-4(1.72g，含有乙酸乙酯 4.2wt%、乙酸 0.2wt%，換算產率 99%)。

【0527】

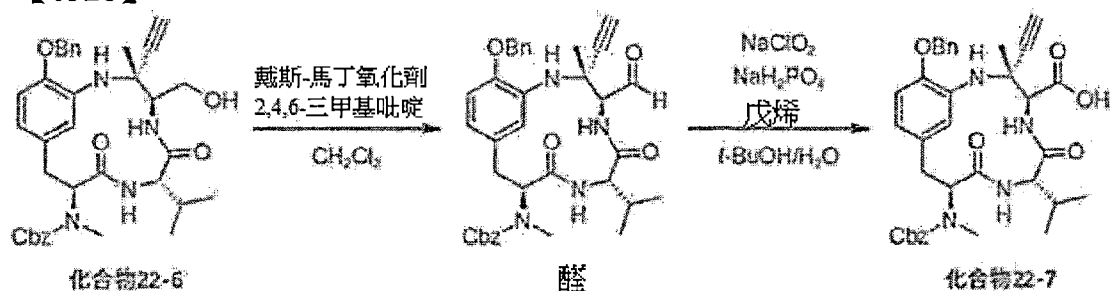


在氮環境下，在 HATU(5.0eq.，4.12g，10.84mmol)的乙腈(2150mL)溶液中以室溫添加 DIPEA(10.0eq.，2.80g，21.67mmol)。接著，以同溫花費 44 小時添加化合物 22-4(1.0eq.，1.72g，含有乙酸乙酯 4.2wt%、乙酸 0.2wt%，2.17mmol)的乙腈(11.5mL)/THF(11.5mL)溶液，滴加結束後，以室溫進一步攪拌 1 小時。將反應液減壓濃縮，在濃縮殘渣中添加乙酸乙酯(20mL)並過濾去除不溶解物。將濾液以 5%檸檬酸水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以 5%碳酸氫鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為褐色非晶形之粗產物(2.50g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 100g，己烷/乙酸乙酯=80/20)，而獲得作為白色非晶形之化合物 22-5(439mg，含有乙酸乙酯 0.4wt%，換算產率 27%)。



在氮環境下，在化合物 22-5(1.0eq.，364mg，0.488mmol)之 THF(1.08mL)/水(1.08mL)混合液中添加檸檬酸(10.0eq.，939mg，4.89mmol)，以室溫攪拌 18.5 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL)以及水(20mL)並進行分液萃取 1 次，將有機層以 5%碳酸氫鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾去除硫酸鈉後，進行減壓濃縮而獲得淡黃色黏體之粗產物(371mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g，己烷/乙酸乙酯=90/10 至 0/100)，獲得作為白色固體之化合物 22-6(285mg，含有乙酸乙酯 3.0wt%，換算產率 90%)。

【0528】



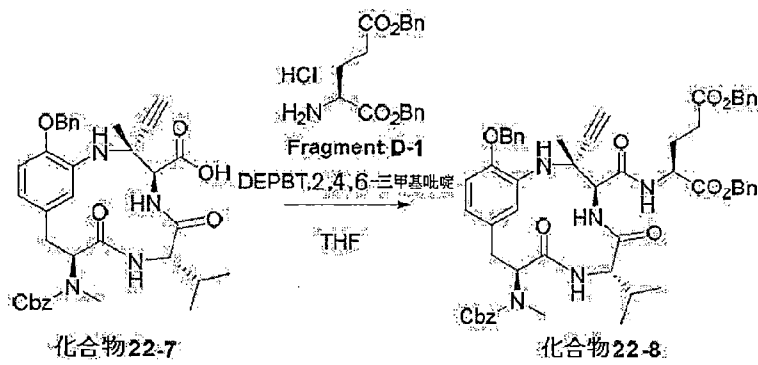
在氮環境下，在化合物 22-6(1.0eq. 235mg 含有乙酸乙酯 3.0wt% 0.36mmol)之二氯甲烷(2.4mL)溶液中，在冰冷下添加 2,4,6-三甲基吡啶(5.0eq.，0.24mL，1.82mmol)以及戴斯-馬丁氧化劑(1.5eq.，231mg，0.54mmol)，以同溫攪拌 2 小時。以同溫在反應液中添加 5%碳酸氫鈉水溶液(10mL)、5%硫代硫酸鈉水溶液(10mL)以及乙酸乙酯(20mL)並進行分液萃取 1 次。將有機層以 5%檸檬酸水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以 5%碳酸氫鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，減壓濃縮而獲得橙色非晶形之醛(262mg)。

【0529】 在氮環境下，在醛(1.0eq.，258mg，計算為 0.36mmol)之第三丁醇(10mL)/戊烯(2.5mL)/水(2.5mL)混合液中以室溫添加磷酸二氫鈉二水合物(3.5eq.，197mg，1.26mmol)以及 80%亞氯酸鈉(4.5eq.，183mg，1.62mmol)，以同溫攪拌 0.5 小時。

【0530】 將使用醛(9.4mg)並同樣地處理而得之反應液與先前的反應液合併，添加乙酸乙酯(30mL)並以 5%氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 2 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉後，進行減壓濃縮而獲得淡褐色非晶形之粗產物(303mg)。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g，第 1 次：乙酸乙

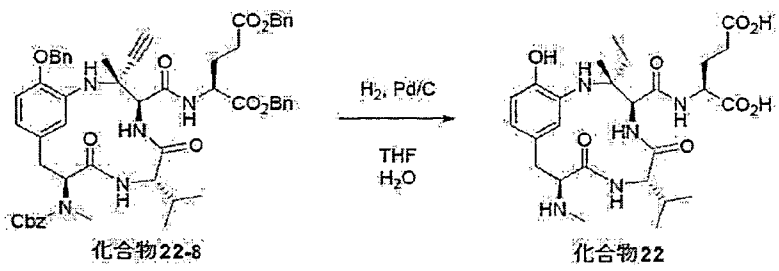
酯/甲醇=100/0 至 70/30，第 2 次：己烷/乙酸乙酯=90/10 至 0/100→乙酸乙酯/甲醇=100/0 至 70/30)，而獲得化合物 22-7(182mg，含有乙酸乙酯 3.5wt%，自化合物 22-6 之 2 階段之換算產率 75%)。

【0531】



在氮環境下，在化合物 22-7(1.0eq.，156mg，含有乙酸乙酯 3.5wt%，0.235mmol)以及 L-麩胺酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-1，1.5eq.，128mg，0.352mmol)之 THF(1mL)溶液中，在冰冷下添加 2,4,6-三甲基吡啶(3.0eq.，93μL，0.706mmol)以及 DEPBT(1.5eq.，105mg，0.351mmol)，以同溫攪拌 5 小時，以室溫攪拌 21.5 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(3mL)，以 5%檸檬酸水溶液(3mL)分液洗淨 1 次，以 5%碳酸氫鈉水溶液(3mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(3mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鈉乾燥後，過濾去除硫酸鈉。將進行減壓濃縮所得之淡褐色黏體之粗產物(262mg)進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g，己烷/乙酸乙酯=65/35 至 50/50)，而獲得作為黃色黏體之化合物 22-8(89.6mg，含有乙酸乙酯 1.9wt%，換算產率 39%)。

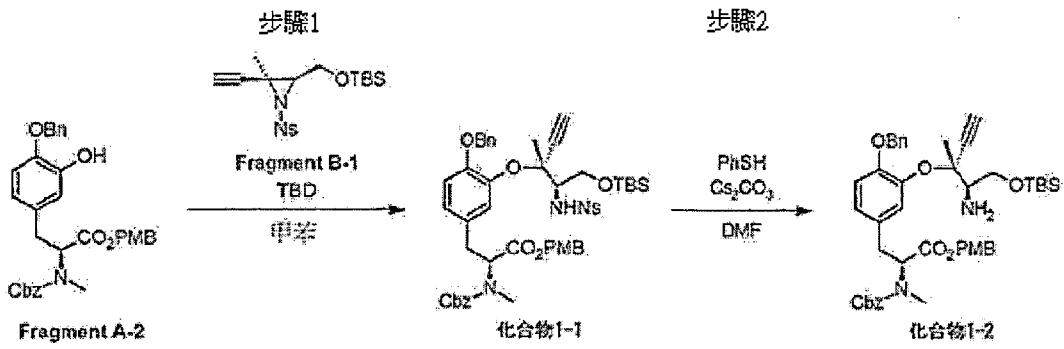
【0532】



在氫環境下，在化合物 22-8(1.0eq, 20mg, 含有乙酸乙酯 1.9wt% 0.021mmol) 之 THF(1mL)/水(50μL)混合液中，以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，4mg)，將系統內氫置換後，以同溫攪拌 22 小時。藉由矽藻土過濾，將觸媒過濾去除，將濾液減壓濃縮而獲得粗產物。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g，0.05%TFA 水溶液/乙腈=95/5 至 90/10)後，進行冷凍乾燥而獲得作為白色固體之化合物 22 之 TFA 鹽(12.4mg，產率 77%，純度 98.8%)。

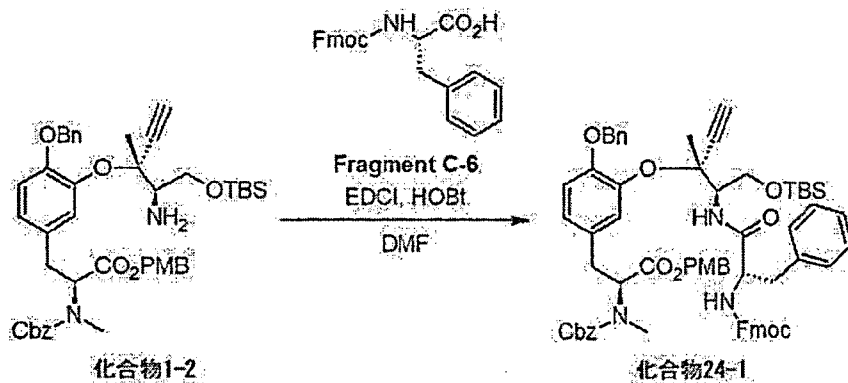
【0533】 ¹H-NMR(400MHz, D₂O)δ7.22-7.21(m, 2H), 7.07-7.05(d, J=8.8Hz, 1H), 4.36(dd, J=9.2, 4.8Hz, 1H), 4.05-4.02(m, 2H), 3.36(dd, J=12.8, 4.8Hz, 1H), 2.87(dd, J=12.0Hz, 1H), 2.71(s, 3H), 2.48-2.34(m, 2H), 2.21-2.03(m, 2H), 2.00-1.76(m, 3H), 1.71(s, 3H), 1.06(t, J=7.2Hz, 3H), 0.80(d, J=6.8Hz, 3H), 0.72(d, J=6.8Hz, 3H).

【0534】 (實施例 29A：化合物 24 之合成)



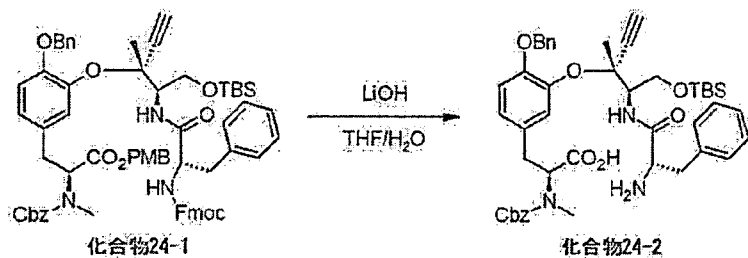
【0535】 自 Fragment A-2 至化合物 1-2 為止之 2 步驟係如實施例 7 所記載
般進行。

【0536】 自化合物 1-2 至化合物 24-1 之合成係如下述般進行。



在化合物 1-2(1.0eq. , 300mg , 0.384mmol)之 DMF(5mL)溶液中, 在冰冷下添加 HOBt · H₂O(1.2eq. , 72.8mg , 0.475mmol)、EDCI(1.2eq. , 88.5mg , 0.462mmol)以及 N-Fmoc-L-苯丙胺酸(Fragment C-6 , 1.2eq. , 182mg , 0.470mmol), 以室溫攪拌 18 小時。在反應液中添加己烷(5mL)/乙酸乙酯(15mL)混合液後, 以水(10mL)分液洗淨 2 次, 以飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)分液洗淨 2 次, 以飽和氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後, 過濾去除硫酸鎂, 進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之化合物 24-1(460mg, 粗產率 104%)。

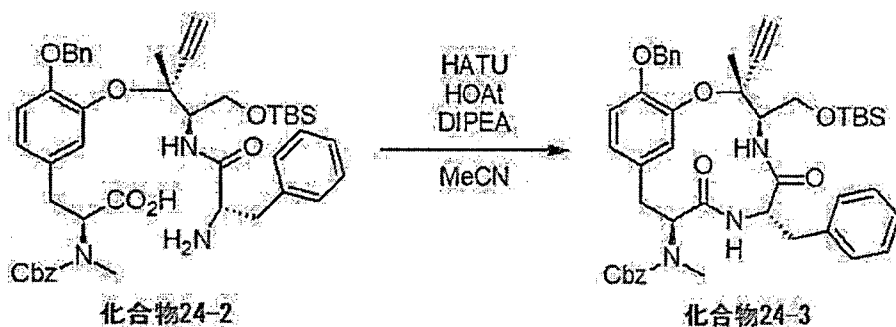
【0537】 自化合物 24-1 至化合物 24-2 之合成係如下述般進行。



【0538】 在化合物 24-1(1.0eq, 460mg, 計算為 0.384mmol)之 THF(3mL)/水(1.5mL)混合液中，在冰冷下添加氫氧化鋰(6.0eq, 55.5mg, 2.32mmol)，以室溫攪拌 4 小時。在反應液中在冰冷下添加 2N 鹽酸水溶液(0.7mL)並將 pH 設為 7

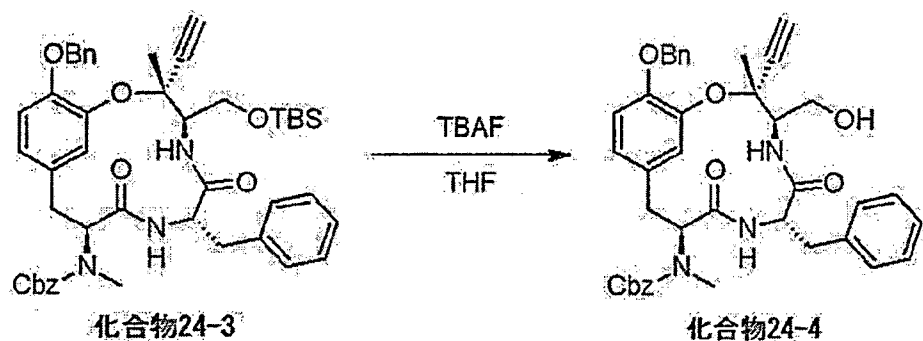
後，添加水(10mL)。以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 3 次後，將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色固體之粗產物(474mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 5g，乙酸乙酯/甲醇=100/0 至 50/50)，而獲得作為白色非晶形之化合物 24-2(267mg，自化合物 1-2 之 2 階段之產率 86%)。

【0539】 自化合物 24-2 至化合物 24-3 之合成係如下述般進行。



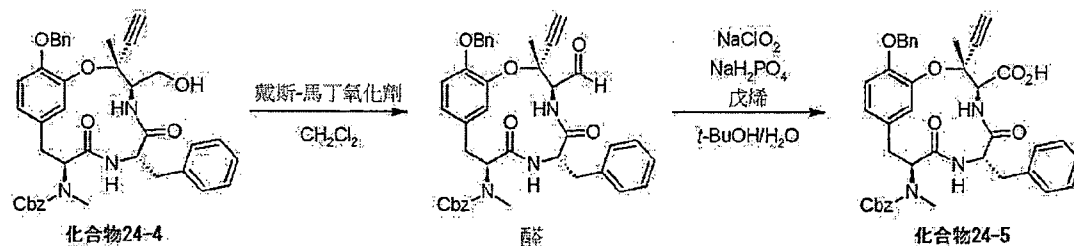
將化合物 24-2(1.0eq. , 257mg , 0.318mmol)之乙腈(32mL)溶液以室溫花費 16 小時滴加至 HATU(5.0eq. , 604mg , 1.59mmol)、HOAt(5.0eq. , 216mg , 1.59mmol)以及 DIPEA(10eq. , 410mg , 24.9mmol)的乙腈(160mL)的溶液中，以室溫攪拌 8 小時。將反應液以水(50mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(50mL)混合液分液洗淨 1 次，以飽和氯化銨水溶液(50mL)分液洗淨 1 次。將水層合併並以乙酸乙酯(100mL)分液萃取 1 次後，將有機層合併並以飽和氯化鈉水溶液(100mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為褐色液體之粗產物(963mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 6g，己烷/乙酸乙酯=80/20 至 17/83)，而獲得作為淡黃色固體之化合物 24-3(109mg，產率 43%)。

【0540】 自化合物 24-3 至化合物 24-4 之合成係如下述般進行。



在化合物 24-3(1.0eq., 107mg, 0.135mmol)之 THF(2mL)溶液中以室溫添加 TBAF(1M 的 THF, 2.5eq., 0.34mL, 0.340mmol), 以同溫攪拌 2 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(10mL)後, 以飽和氯化銨水溶液(10mL)分液洗淨 2 次, 以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後, 過濾去除硫酸鎂, 進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色非晶形之粗產物(122mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 5g, 己烷/乙酸乙酯=50/5 至 0/100), 而獲得作為白色非晶形之化合物 24-4(70.7mg, 產率 77%)。

【0541】 自化合物 24-4 至化合物 24-5 之合成係如下述般進行。

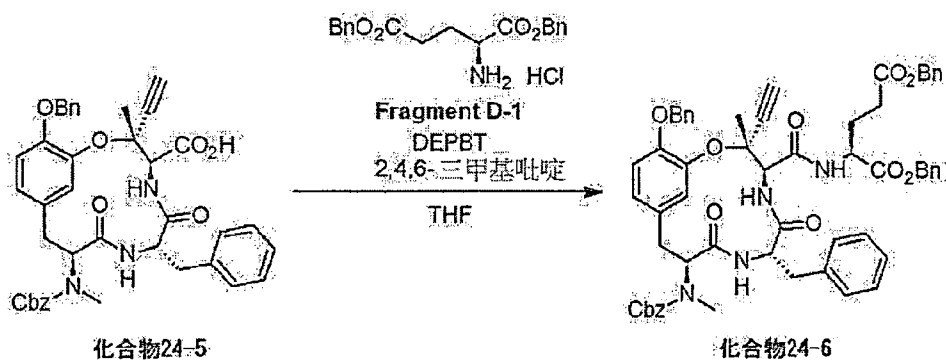


在氮環境下, 在化合物 24-4(1.0eq., 68.8mg, 0.102mmol)之二氯甲烷(11mL)溶液中, 在冰冷下添加戴斯-馬丁氧化劑(1.5eq., 65.5mg, 0.154mmol), 以室溫攪拌 3 小時。以同溫在反應液中追加戴斯-馬丁氧化劑(1.0eq., 43.3mg, 0.102mmol)後, 攪拌 19 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)並進行淬火(quench), 以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 2 次後, 將有機層合併再以飽和氯化鈉水

溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，減壓濃縮而獲得作為淡黃色固體之醛(77.3mg，定量)。

【0542】 在醛(1.0eq.，77.3mg，計算為 0.102mmol)之戊烯(0.5mL)/第三丁醇(2mL)混合液中，以室溫磷酸二氫鈉二水合物(3.5eq.，56.1mg，0.360mmol)以及 80%亞氯酸鈉(4.5eq.，51.3mg，0.454mmol)之水(0.5mL)溶液，以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液(10mL)。以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 2 次後，將有機層合併再以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色固體之粗產物(74.8mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 5g，己烷/乙酸乙酯=25/75 至 0/100)，而獲得作為白色非晶形之化合物 24-5(49.5mg，自化合物 24-4 之 2 階段產率 70%)。

【0543】 自化合物 24-5 至化合物 24-6 之合成係如下述般進行。

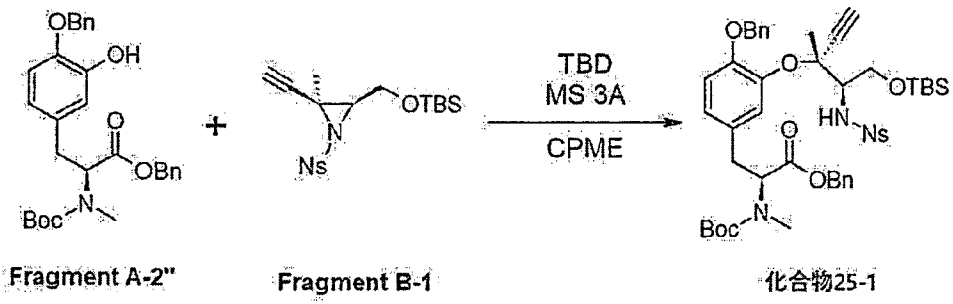


在氮環境下，在化合物 24-5(1.0eq.，49.0mg，71.0μmol)以及 L-麩胺酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-1，1.5eq.，38.9mg，107μmol)之 THF(1mL)溶液中，在冰冷下添加 DEPBT(1.5eq.，31.8mg，107μmol)以及 2,4,6-三甲基吡啶(3.0eq.，25.8mg，213μmol)，以同溫攪拌 3 小時，以室溫攪拌 18 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(10mL)後，以水(5mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(5mL)混合液分液洗淨 1 次，以飽和

1H), 2.81(dd, J=13.6, 8.8Hz, 1H), 2.48-2.27(m, 5H), 2.18-2.04(m, 1H), 2.03-1.87(m, 2H), 1.75-1.63(m, 1H), 1.54(s, 3H), 1.00(t, J=7.2Hz, 3H).

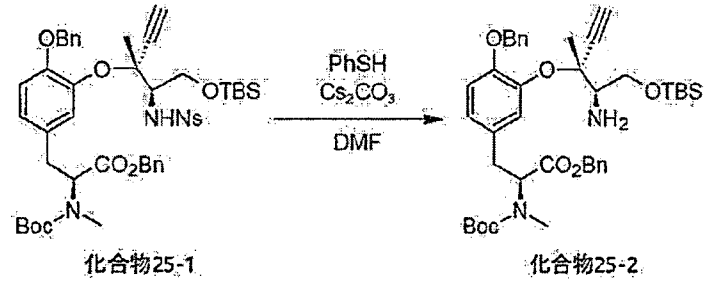
【0546】 (實施例 29B：化合物 25 之合成)

合成化合物 25。



在 Fragment A-2''(1.2eq., 9.47g, 16.0mmol)之 CPME(40mL)溶液中添加 MS3Å(3.0g)。在冰冷下添加 TBD(1.1eq., 2.46g, 17.6mmol)，在此中將 Fragment B-1(1.0eq., 6.59g, 16.0mmol)之 CPME(40mL)溶液花費 35 分鐘滴加。將系統內進行氮置換，以室溫攪拌 4 小時後，追加 TBD(0.20eq., 447mg, 3.21mmol)並以同溫攪拌 19 小時。過濾去除 MS3Å，將濾液進行減壓濃縮而獲得褐色黏狀之粗產物(20.4g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(NH₂ 矽膠 200g, 己烷/乙酸乙酯 =80/20 至 0/100)，而獲得作為黃色黏狀之化合物 25-1(13.1g, 產率 91%)。

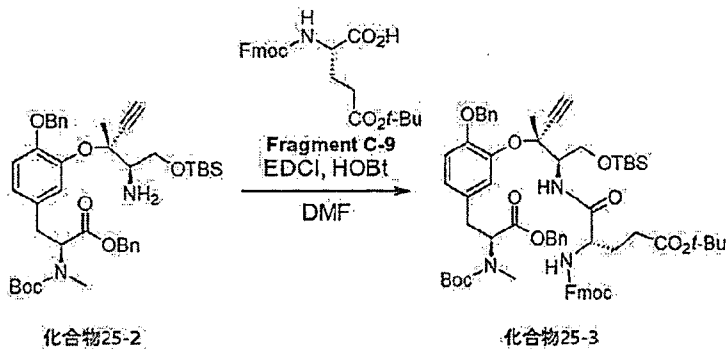
【0547】



在氮環境下，在化合物 25-1(1.0eq., 2.56g, 2.83mmol)之 DMF(28mL)溶液中以室溫添加碳酸鉀(1.5eq., 1.40g, 4.29mmol)、苯硫酚(1.6eq., 0.45mL, 4.41mmol)，

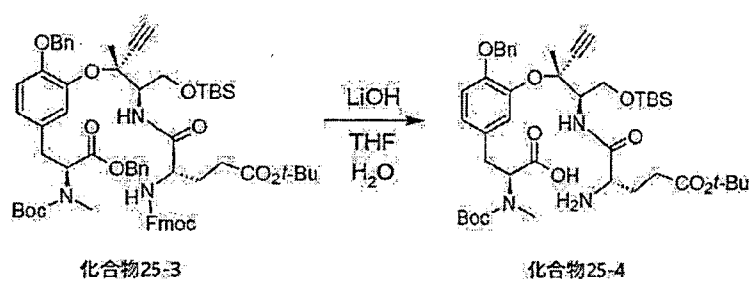
以室溫攪拌 2.5 小時。在反應液中添加己烷(40mL)/乙酸乙酯(120mL)混合液，以水(100mL)分液洗淨 3 次，以飽和氯化鈉(50mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，減壓濃縮而獲得粗產物(3.08g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 60g，己烷/乙酸乙酯=75/25 至 0/100)，而獲得作為褐色油狀物之化合物 25-2(2.13g，粗產率 105%)。

【0548】



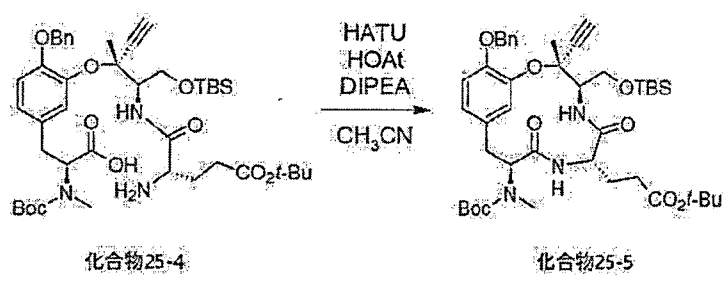
在氮環境下，在化合物 25-2(1.0eq.，727mg，1.01mmol)以及 5-t-Bu-N-Fmoc-L-麩胺酸(Fragment C-9：1.2eq.，519mg，1.22mmol)之 DMF(10mL)溶液中以室溫添加 HOBT·H₂O(1.2eq.，187mg，1.22mmol)以及 EDCI(1.2eq.，232mg，1.21mmol)，以同溫攪拌 2.5 小時。在反應液中添加己烷(4mL)/乙酸乙酯(12mL)混合液，以水(10mL)分液洗淨 1 次。將水層以己烷(5mL)/乙酸乙酯(5mL)混合液分液萃取 1 次後，將有機層合併，以水(10mL)分液洗淨 2 次，以氯化鈉水溶液(5mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之化合物 25-3(1.22g，粗產率 108%)。

【0549】



在氮環境下，在化合物 25-3(1.0eq.，1.22g，計算為 1.01mmol)之 THF(7mL)/水(3mL)混合液中以室溫添加氫氧化鋰(4.0eq.，95.3mg，4.00mmol)，以同溫攪拌 2.5 小時。在冰冷下添加 2N 鹽酸水溶液(1.0mL)後，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(5mL)分液萃取 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為褐色液體之粗產物。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 8.8g，乙酸乙酯/甲醇=1/0 至 3/1)，而獲得作為白色非晶形之化合物 25-4(565mg，2 階段產率 69%)。

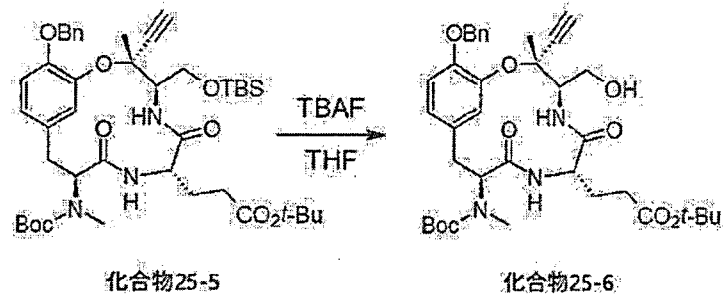
【0550】



將化合物 25-4(1.0eq.，565mg，696μmol)之乙腈(18mL)/THF(18mL)溶液，以室溫花費 5.5 小時滴加至 HATU(2.0eq.，531mg，1.40mmol)、HOAt(2.0eq.，190mg，1.39mmol)以及 DIPEA(2.0eq.，240μL，1.41mmol)的乙腈(350mL)溶液後，以室溫進一步攪拌 18 小時。將反應液減壓濃縮至成為約 20mL 後，以飽和氯化銨水溶液(8mL)分液洗淨 1 次。將水層以乙酸乙酯(5mL)分液萃取 1 次後，將有機層合併，以飽和氯化銨水溶液(8mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(8mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作

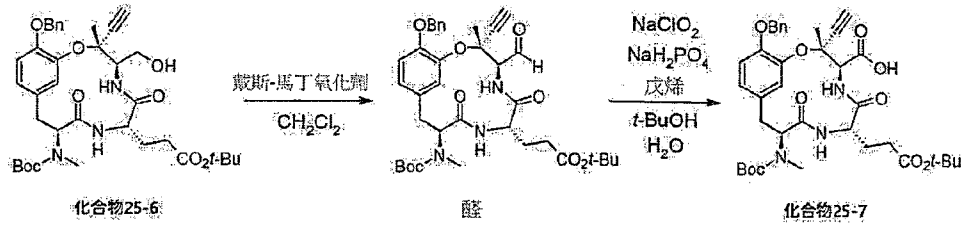
為橙色非晶形之粗產物(868mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 7.3g，己烷/乙酸乙酯=3/1 至 2/1)，而獲得作為白色非晶形之化合物 25-5(160mg，29%)。

【0551】



在氮環境下，在化合物 25-5(1.0eq.，160mg，201μmol，)之 THF(2mL)溶液中以室溫添加 TBAF(1M 的 THF，1.5eq.，300μL，300μmol)後，以室溫攪拌 1.5 小時。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液(2mL)，以乙酸乙酯(8mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(5mL)分液萃取 1 次。將有機層合併，以飽和氯化銨水溶液(3mL)分液洗淨 3 次，以飽和氯化鈉水溶液(3mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為淡褐色非晶形之粗產物 (156mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 6.0g，己烷/乙酸乙酯=3/2 至 0/1)，而獲得作為白色非晶形之化合物 25-6(116mg，85%)。

【0552】

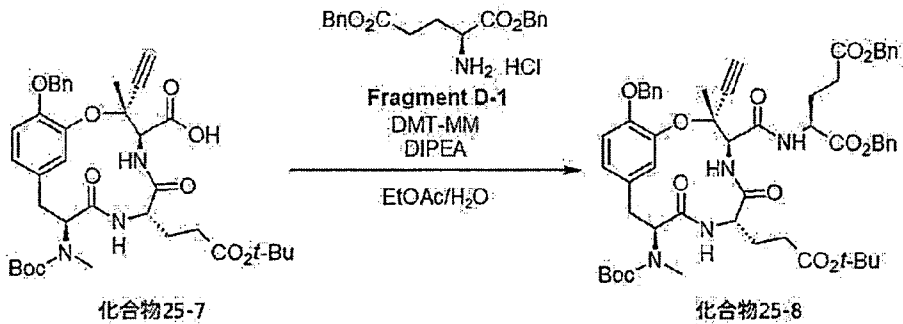


在氮環境下，在化合物 25-6(1.0eq.，116mg，171μmol)之二氯甲烷(1.7mL)溶液中在冰冷下添加戴斯-馬丁氧化劑(1.5eq.，109mg，257μmol)，以室溫攪拌 1.5

小時。在反應液中添加 10%亞硫酸氫鈉水溶液(1mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(1mL)混合液後，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 1 次後，有機層以 10%亞硫酸氫鈉水溶液(1mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(1mL)混合液分液洗淨 3 次，以飽和氯化鈉水溶液(2mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之醛(121mg)。

【0553】 在醛(1.0eq.，121mg，計算為 171 μ mol)之第三丁醇(0.9mL)/戊烯(0.4mL)混合液中，將磷酸二氫鈉二水合物(3.3eq.，88.8mg，569 μ mol)以及 80%亞硫酸鈉(3.6eq.，69.6mg，616 μ mol)之水(0.4ml)溶液以室溫滴加，以同溫攪拌 2.5 小時。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液(2mL)，以乙酸乙酯(7mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(2mL)分液萃取 1 次。將有機層合併，以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之粗產物(135mg)。將粗產物以己烷(1.8mL)/乙酸乙酯(0.2mL)混合液進行漿料(slurry)洗淨，而獲得作為白色非晶形之化合物 25-7(122mg，粗產率 103%，含有雜質)。

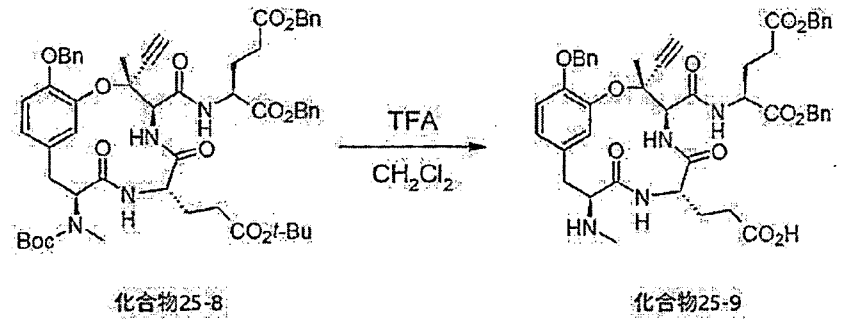
【0554】



在氮環境下，在化合物 25-7(1.0eq.，122mg，計算為 171 μ mol)以及 L-麩胺酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-1：1.5eq，95.9mg，264 μ mol)之乙酸乙酯(1.3mL)/水(0.4mL)混合液中，在冰冷下添加 DIPEA(2.5eq.，73 μ L，429 μ mol)以及 DMT-MM(1.7eq.，82.1mg，297 μ mol)，在冰冷下攪拌 2 小時。在反應液中添加乙酸乙

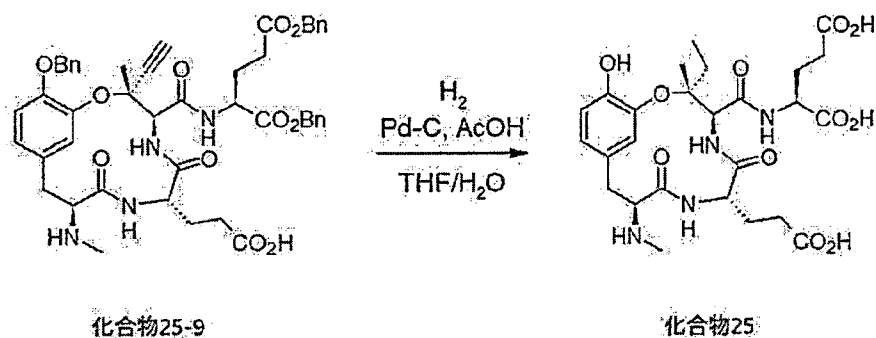
酯(7mL)後，以水(2mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化銨水溶液(2mL)分液洗淨 1 次，以飽和碳酸氫鈉水溶液(2mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(2mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，減壓濃縮而獲得粗產物(203mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(NH₂ 矽膠 5.0g，己烷/乙酸乙酯=3/1 至 1/1)，而獲得作為白色非晶形之化合物 25-8(128mg，3 階段產率 75%)。

【0555】



在氮環境下，在化合物 25-8(1.0eq.，128mg，128μmol)之二氯甲烷(1.2mL)溶液中以室溫添加 TFA(12eq.，120μL，1.56mmol)，以室溫攪拌 6 小時。以室溫追加 TFA(4.0eq.，40μL，392μmol)，以室溫攪拌 18 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(1.5mL)及水(2mL)後，以二氯甲烷(5mL)分液萃取 1 次，二氯甲烷(3mL)分液萃取 2 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為淡褐色非晶形之粗產物(107mg)。將粗產物溶解於乙酸乙酯(1mL)後，滴加己烷(0.5mL)並藉由濾取經析出之白色固體而獲得化合物 25-9(101mg，產率 93%)。

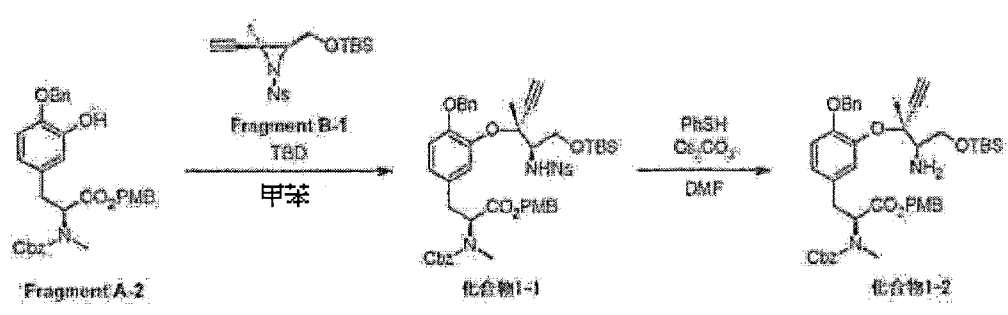
【0556】



在化合物 25-9(1.0eq. , 101mg , 45.8 μ mol)之 THF(2mL)/水(1mL)混合液中，以室溫添加乙酸(5.0eq. , 34 μ L , 595 μ mol)，以室溫攪拌 20 分鐘。以室溫添加 10% 鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，10.6mg)，將系統內氫置換後，以同溫攪拌 22 小時。藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除後，將濾液進行減壓濃縮而獲得粗產物。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 10g，第 1 次：0.05%乙酸水溶液/乙腈=95/5 至 0/100，第 2 次：0.05%乙酸水溶液/乙腈=95/5 至 92/5)，進行冷凍乾燥而獲得作為白色固體之化合物 25 乙酸鹽(3.0mg，產率 4.4%，純度 96.9%)。

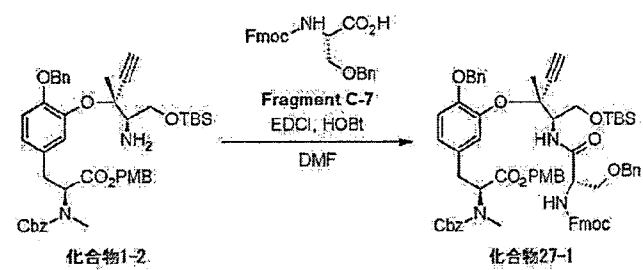
【0557】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz , D_2O) δ 6.89-6.79(m ,3H) ,4.37(dd , J =13 ,6.4Hz ,1H) ,4.18(dd , J =8.8 ,4.8Hz ,1H) ,3.87(dd , J =9.2 ,4.4Hz ,1H) ,3.12(dd , J =13.4 ,4.6Hz ,1H) ,2.83(dd , J =13.2 ,9.2Hz ,1H)2.60(s ,3H) ,2.27(t , J =7.6Hz ,2H) ,2.18-2.14(m ,2H) ,2.11-1.99(m ,1H) ,1.90-1.79(m ,3H) ,1.76-1.68(m ,1H ,) ,1.67-1.57(m ,1H) ,1.44(s ,3H) ,0.87(t , J =7.2Hz ,3H).

【0558】 (實施例 29C：化合物 27 之合成)



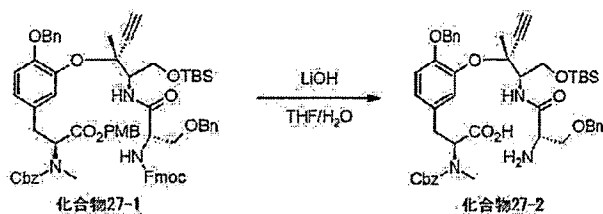
【0559】 自 Fragment A-2 至化合物 1-2 為止之 2 步驟係如實施例 7 所記載般進行。

【0560】 自化合物 1-2 至化合物 27-1 之合成係如下述般進行。



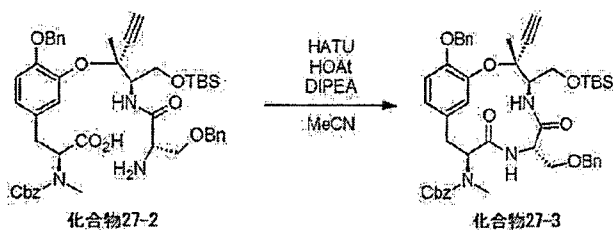
在化合物 1-2(1.0eq. , 583mg , 0.749mmol)之 DMF(8mL)溶液中，在冰冷下添加 HOBt · H₂O(1.2eq. , 139mg , 0.906mmol)、EDCI(1.2eq. , 174mg , 0.906mmol)以及 Fmoc-L-Ser(Bzl)-OH(Fragment C-7 , 1.2eq. , 375mg , 0.897mmol)，以室溫攪拌 3 小時。在反應液中添加己烷(10mL)/乙酸乙酯(30mL)混合液後，以水(20mL)分液洗淨 2 次，以水(10mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)混合液分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之化合物 27-1(898mg，粗產率 102%)。

【0561】 自化合物 27-1 至化合物 27-2 之合成係如下述般進行。



在化合物 27-1(1.0eq. , 898mg , 計算為 0.747mmol)之 THF(8mL)/水(4mL)混合液中，在冰冷下添加氫氧化鋰(6.1eq. , 110mg , 4.57mmol) , 以室溫攪拌 3.5 小時。在反應液中添加 2N 鹽酸水溶液(1.3mL)並將 pH 設為 7。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL)後，以水(10mL)分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為黃色油狀物之粗產物(1.13g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 15g , 乙酸乙酯/甲醇=100/0 至 50/50) , 而獲得作為白色非晶形之化合物 27-2(621mg , 自化合物 1-2 之 2 階段之產率 99%)。

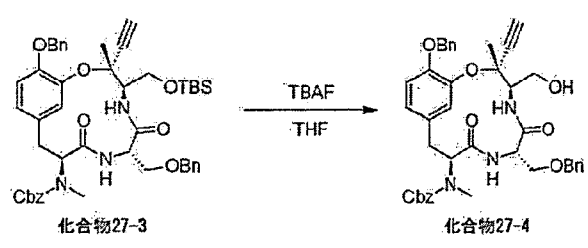
【0562】 自化合物 27-2 至化合物 27-3 之合成係如下述般進行。



將化合物 27-2(1.0eq. , 605mg , 0.722mmol)之乙腈(72mL)溶液在室溫以約 53 μ l/min 花費 23 小時滴加滴下至 HATU(5.0eq. , 1.37mg , 3.61mmol) 、 HOAt(5.0eq. , 493mg , 3.62mmol)以及 DIPEA(9.8eq. , 912mg , 7.06mmol)的乙腈(360mL)溶液後，以室溫攪拌 17 小時。將反應液以水(200mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(100mL)混合液分液洗淨 1 次，以水(50mL)/飽和氯化銨水溶液(50mL)混合液分液洗淨 1 次。將水層合併並以乙酸乙酯(100mL)分液萃取 1 次後，將有機層合併再以飽和氯化鈉水溶液(100mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進

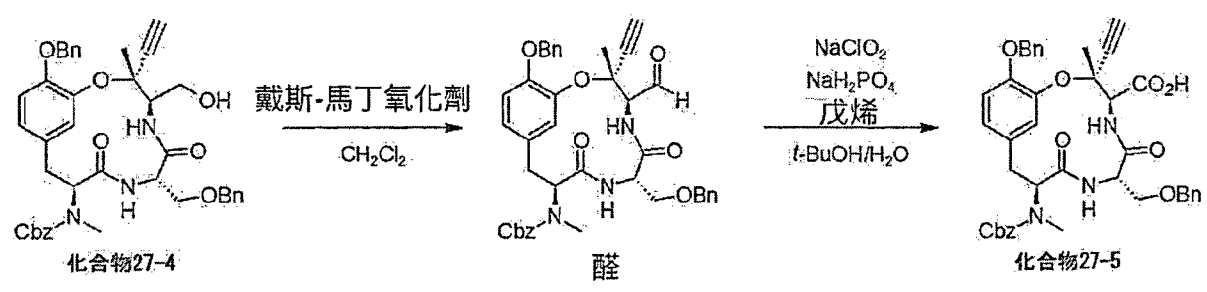
行減壓濃縮而獲得作為褐色油狀物之粗產物(1.94g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 28g，己烷/乙酸乙酯=80/20 至 25/75)，而獲得作為白色非晶形之化合物 27-3(154mg，產率 26%)。

【0563】 自化合物 27-3 至化合物 27-4 之合成係如下述般進行。



在化合物 27-3(1.0eq.，135mg，0.165mmol)之 THF(2mL)溶液中以室溫添加 TBAF(1M 的 THF，1.5eq.，0.25mL，0.250mmol)，以同溫攪拌 2 小時。在反應液中以室溫追加 TBAF(1M 的 THF，0.73eq.，0.12mL，0.120mmol)，近一步以同溫攪拌 3 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(10mL)後，以飽和氯化銨水溶液(10mL)分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為黃色非晶形之粗產物(122mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 4g，己烷/乙酸乙酯=50/50 至 17/83)，而獲得作為白色非晶形之化合物 27-4(89.9mg，產率 77%)。

【0564】 自化合物 27-4 至化合物 27-5 之合成係如下述般進行。

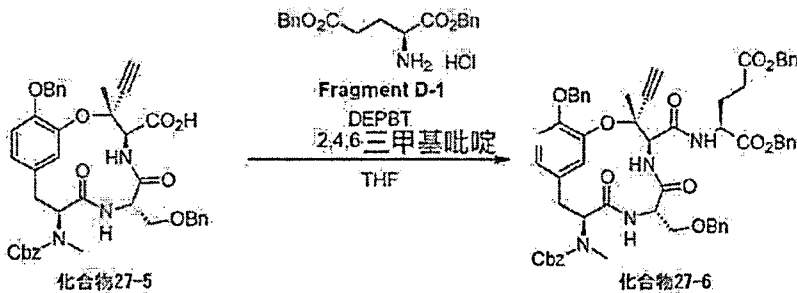


在氮環境下，在化合物 27-4(1.0eq.，89.9mg，0.127mmol)之二氯甲烷(1mL)溶液中，在冰冷下添加戴斯-馬丁氧化劑(1.5eq.，81.7mg，0.193mmol)，以室溫攪

拌 2 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL)後，以 10%亞硫酸鈉水溶液(9mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(9mL)混合液分液洗淨 1 次。將水層以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 3 次後，將有機層合併並以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之醛(87.7mg，產率 98%)。

【0565】 在氮環境下，在醛(1.0eq，87.0mg，0.124mmol)之戊烯(0.5mL)/第三丁醇(2mL)混合液中，以室溫添加磷酸二氫鈉二水合物(3.4eq，66.5mg，0.426mmol)以及 80%亞氯酸鈉(4.4eq，61.9mg，0.548mmol)之水(0.5mL)溶液，以同溫攪拌 17 小時。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液(15mL)後，以乙酸乙酯(15mL)分液萃取 3 次後，將有機層合併再以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之粗產物(93.2mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 5g，己烷/乙酸乙酯=50/50 至 40/60)，而獲得作為白色非晶形之化合物 27-5(81.4mg，產率 91%)。

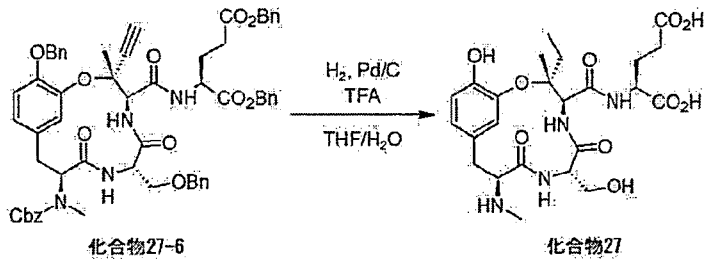
【0566】 自化合物 27-5 至化合物 27-6 之合成係如下述般進行。



在氮環境下，在化合物 27-5(1.0eq，79.4mg，110μmol)以及 L-麩胺酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-1，1.5eq，61.0mg，168μmol)之 THF(1mL)溶液中，在冰冷下添加 DEPBT(1.5eq，50.2mg，168μmol)以及 2,4,6-三甲基吡啶(3.0eq，40.5mg，

334 μ mol), 以同溫攪拌 6.5 小時, 以室溫攪拌 15.5 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL)後, 以飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次, 以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次後。將有機層以硫酸鎂乾燥後, 過濾去除硫酸鎂, 進行減壓濃縮而獲得作為黃色油狀物之粗產物(151mg)。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次: NH_2 矽膠 6g, 己烷/乙酸乙酯=75/25 至 50/50, 第 2 次: 正相矽膠 5g, 己烷/乙酸乙酯=67/23 至 50/50), 而獲得作為白色非晶形之化合物 27-6(31.4mg, 產率 28%)。

【0567】 自化合物 27-6 至化合物 27 之合成係如下述般進行。



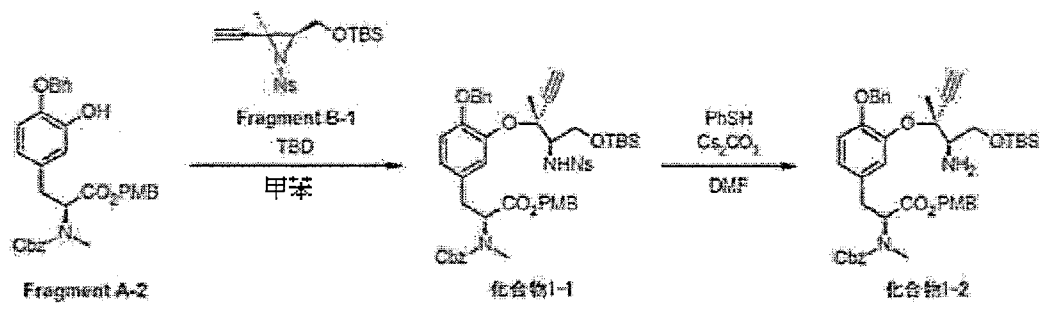
在氮環境下，在化合物 27-6(1.0eq., 20mg, 0.0194mmol)之 THF(2000μL)/水(100μL)混合液中，以添加室溫 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型, 50%含水物, 2.0mg)以及 TFA(2.0eq., 3μL, 0.0392mmol)，將系統內氫置換後，以同溫攪拌 23 小時。藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除，將濾液進行減壓濃縮而獲得粗產物。將以同樣的操作自化合物 27-6(10mg, 0.0097mmol)所得之粗產物與上述粗產物合併並進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g, 0.05%TFA 水溶液/乙腈=95/5 至 90/10)，進行冷凍乾燥，而獲得作為白色固體之化合物 27 之 TFA 鹽(12.8mg, 產率 67%, 純度 96.8%)。

【0568】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 7.19(s, 1H), 6.99(dd, $J=8.0$, 2.0Hz, 1H), 6.94(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.73-4.70(m, 1H), 4.58-4.53(m, 1H), 4.50(dd, $J=9.2$

4.8Hz, 1H), 4.02(dd, J=9.6, 4.0Hz, 1H), 3.83-3.70(m, 2H), 3.24(dd, J=13.2, 4.0Hz, 1H), 3.01(dd, J=13.2, 9.6Hz, 1H), 2.73(s, 3H), 2.56-2.39(m, 2H), 2.30-2.18(m, 1H), 2.08-1.91(m, 2H), 1.80-1.67(m, 1H), 1.59(s, 3H), 0.93(t, J=7.2Hz, 3H).

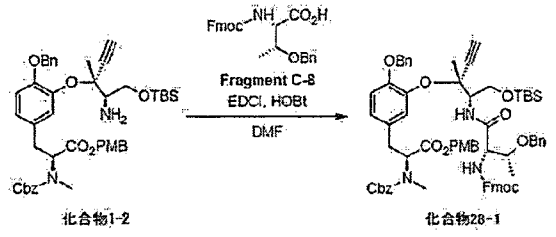
【0569】 (實施例 29D：化合物 28 之合成)

進行化合物 28 之合成。



【0570】 自 Fragment A-2 至化合物 1-2 為止之 2 步驟係如實施例 7 所記載般進行。

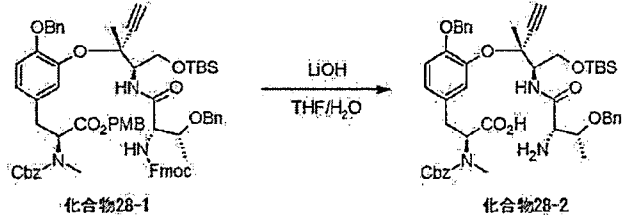
【0571】 自化合物 1-2 至化合物 28-1 之合成係如下述般進行。



在化合物 1-2(1.0eq., 582mg, 0.745mmol)之 DMF(8mL)溶液中，在冰冷下添加 HOBT · H₂O(1.2eq., 138mg, 0.896mmol)，EDCI(1.2eq., 172mg, 0.899mmol)以及 Fmoc-L-Thr(Bzl)-OH(Fragment C-8, 1.2eq., 387mg, 0.897mmol)，以室溫攪拌 2 小時。在反應液中添加己烷(5mL)/乙酸乙酯(15mL)混合液後，以水(10mL)分液洗淨 2 次，以飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶

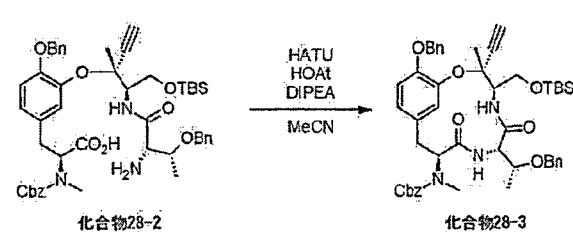
液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之粗產物之化合物 28-1(837mg，粗產率 94%)。

【0572】 自化合物 28-1 至化合物 28-2 之合成係如下述般進行。



在化合物 28-1(1.0eq.，825mg，0.691mmol)之 THF(7mL)/水(3.5mL)混合液中，以室溫氫氧化鋰(6.0eq.，100mg，4.18mmol)，以室溫攪拌 2.5 小時。在反應液中添加 2N 鹽酸水溶液(1.2mL)並將 pH 設為 7 後，在反應液中添加乙酸乙酯(20mL)，以水(10mL)分液洗淨 2 次。將水層合併並以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 1 次後，將有機層合併再以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂並進行減壓濃縮，獲得作為黃色油狀物之粗產物(957mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 15g，乙酸乙酯/甲醇=100/0 至 50/50)，而獲得作為白色非晶形之化合物 28-2(526mg，產率 89%)。

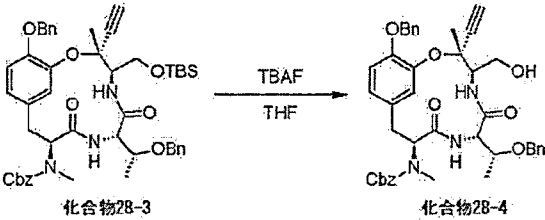
【0573】 自化合物 28-2 至化合物 28-3 之合成係如下述般進行。



將化合物 28-2(1.0eq.，523mg，0.614mmol)之乙腈(62mL)溶液在室溫以約 57μl/min 花費 18 小時滴加至 HATU(5.0eq.，1.17mg，3.07mmol)、HOAt(5.0eq.，419mg，3.08mmol)以及 DIPEA(9.8eq.，760mg，5.88mmol)的乙腈(310mL)溶液後，

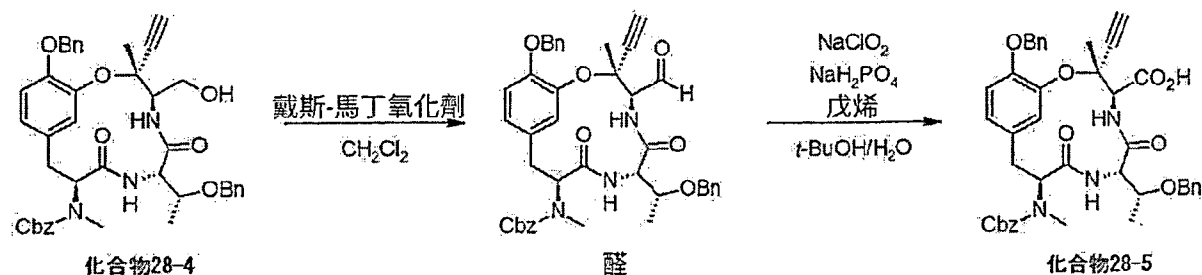
以室溫攪拌 3 小時。將反應液以水(160mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(40mL)混合液分液洗淨 1 次，以水(80mL)/飽和氯化銨水溶液(20mL)混合液分液洗淨 1 次。將水層合併並以乙酸乙酯(100mL)分液萃取 1 次後，將有機層合併再以飽和氯化鈉水溶液(100mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，減壓濃縮而獲得褐色油狀物之粗產物(1.20g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 28g，己烷/乙酸乙酯=80/20 至 67/23)，而獲得作為白色非晶形之化合物 28-3(146mg，產率 28%)。

【0574】 自化合物 28-3 至化合物 28-4 之合成係如下述般進行。



在化合物 28-3(1.0eq., 141mg, 0.169mmol)之 THF(2mL)溶液中在冰冷下添加 TBAF(1M 的 THF, 2.5eq., 0.42mL, 0.420mmol), 以室溫攪拌 2 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(10mL)後, 以飽和氯化銨水溶液(10mL)分液洗淨 2 次, 以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後, 過濾去除硫酸鎂, 進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色非晶形之粗產物(106mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 5g, 己烷/乙酸乙酯=50/50 至 17/83), 而獲得作為白色非晶形之化合物 28-4(58.7mg, 產率 48%)。

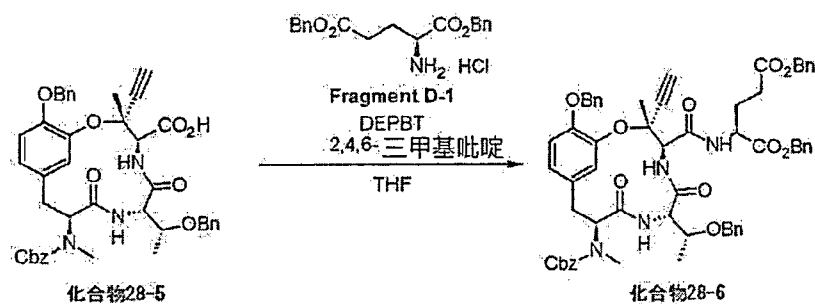
【0575】 自化合物 28-4 至化合物 28-5 之合成係如下述般進行。



在氮環境下，在化合物 28-4(1.0eq.，55.9mg，77.7 μmol)之二氯甲烷(1mL)溶液中，在冰冷下添加戴斯-馬丁氧化劑(1.5eq.，49.9mg，118 μmol)，以室溫攪拌 1.5 小時。在冰冷下在反應液中追加戴斯-馬丁氧化劑(0.49eq.，16.3mg，38.4 μmol)，以室溫攪拌 2.5 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL)後，以 10%亞硫酸鈉水溶液(9mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(9mL)混合液分液洗淨 1 次。將水層以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 2 次後，將有機層合併並以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之醛(57.9mg，粗產率 104%)。

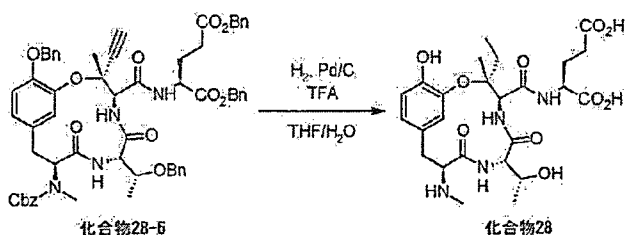
【0576】 在醛(1.0eq.，57.1mg，計算為 77.7 μmol)之戊烯(0.5mL)/第三丁醇(2mL)混合液中，以室溫添加磷酸二氫鈉二水合物(3.4eq.，41.4mg，265 μmol)以及 80%亞氯酸鈉(3.8eq.，33.2mg，294 μmol)之水(0.5mL)溶液，以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液(15mL)，以乙酸乙酯(15mL)分液萃取 3 次後，將有機層合併並以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之粗產物(61.8mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 5g，己烷/乙酸乙酯=33/67)，而獲得作為白色非晶形之化合物 28-5(47.8mg，自化合物 28-4 之 2 階段產率 84%)。

【0577】 自化合物 28-5 至化合物 28-6 之合成係如下述般進行。



在氮環境下，在化合物 28-5(1.0eq.，47.4mg，64.6μmol)以及 L-麩胺酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-1，1.5eq.，35.5mg，97.6μmol)之 THF(1mL)溶液中，在冰冷下添加 DEPBT(1.5eq.，29.2mg，97.6μmol)以及 2,4,6-三甲基吡啶(2.9eq.，23.0mg，190μmol)，以同溫攪拌 7 小時，以室溫攪拌 16 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(10mL)後，以飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為黃色油狀物之粗產物(90.3mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(NH₂ 矽膠 6g，己烷/乙酸乙酯=75/25 至 50/50)，而獲得作為白色非晶形之化合物 28-6(18.2mg，產率 27%)。

【0578】 自化合物 28-6 至化合物 28 之合成係如下述般進行。

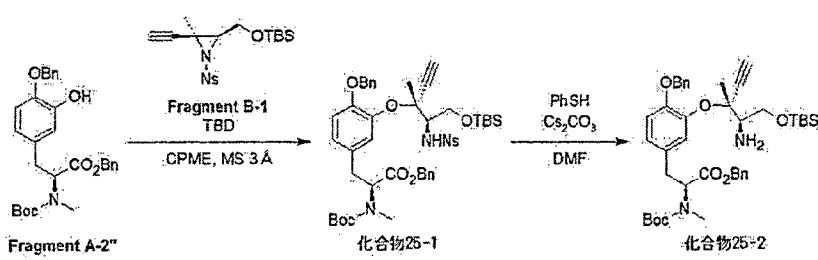


在氮環境下，在化合物 28-6(1.0eq.，18mg，0.017mmol)之 THF(1800μL)/水(90μL)混合液中，以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，1.8mg)以及 TFA(2.0eq.，2.6μL，0.035mmol)，將系統內氬置換後，以同溫攪拌 31.5 小時。此時，在 23 小時後、29 小時後之時間點分別追加 1.8mg 的 10%鈀-碳。藉

由矽藻土過濾將觸媒過濾去除，將濾液進行減壓濃縮而獲得粗產物。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g, 0.05%TFA 水溶液/乙腈=95/5 至 90/10)，進行冷凍乾燥，而獲得作為白色固體之化合物 28 之 TFA 鹽(6.6mg，產率 57%，純度 98.3%)。

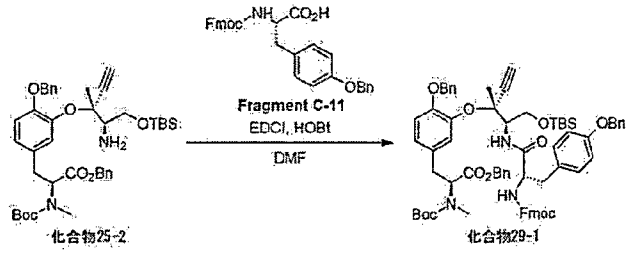
【0579】 ¹H-NMR(400MHz，D₂O)δ7.04(s，1H)，6.97(dd，J=8.4，2.0Hz，1H)，6.93(d，J=8.4Hz，1H)，4.42(dd，J=9.2，5.2Hz，1H)，4.38(d，J=6.8Hz，1H)，4.12-4.02(m，2H)，3.24(dd，J=13.6，4.4Hz，1H)，2.99(dd，J=13.6，9.2Hz，1H)，2.74(s，3H)，2.52-2.36(m，2H)，2.26-2.13(m，1H)，2.05-1.90(m，2H)，1.79-1.66(m，1H)，1.58(s，3H)，1.11(d，J=6.4Hz，3H)，0.97(t，J=7.2Hz，3H)。

【0580】 (實施例 29E：化合物 29 之合成)



【0581】 Fragment A-2''→化合物 25-2 之 2 步驟係如實施例 29B 所記載般進行。

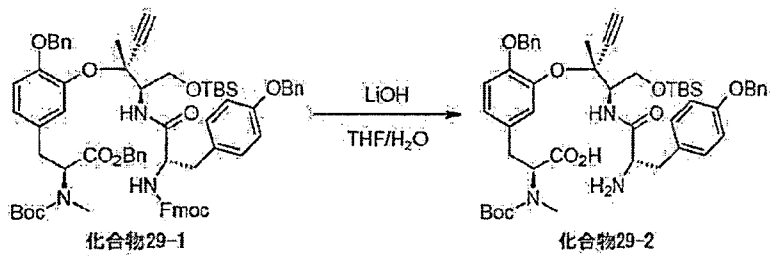
【0582】 化合物 25-2 至化合物 29-1 之合成係如下述般進行。



在化合物 25-2(1.0eq.，847mg，1.18mmol)之 DMF(12mL)溶液中以室溫添加 HOBt·H₂O(1.2eq.，218mg，1.42mmol)、EDCI(1.2eq.，272mg，1.42mmol)以及

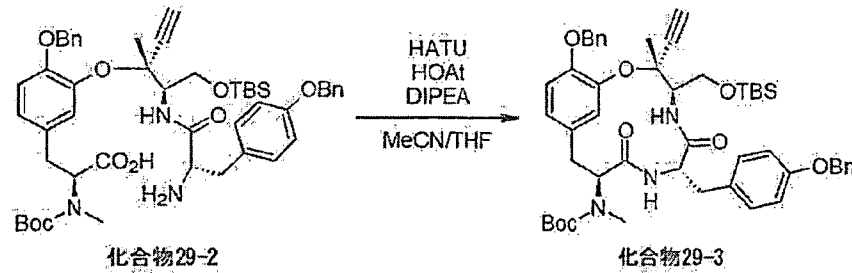
Fmoc-L-Tyr(Bzl)-OH(Fragment C-11, 1.2eq., 701mg, 1.42mmol), 以室溫攪拌 1 小時。在反應液中添加己烷(15mL)/乙酸乙酯(45mL)混合液, 以水(40mL)分液洗淨 2 次, 以飽和碳酸氫鈉水溶液(40mL)分液洗淨 2 次, 以飽和氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後, 過濾去除硫酸鎂, 進行減壓濃縮而獲得作為淡褐色非晶形之粗產物之化合物 29-1(1.55g, 粗產率 110%)。

【0583】 自化合物 29-1 至化合物 29-2 之合成係如下述般進行。



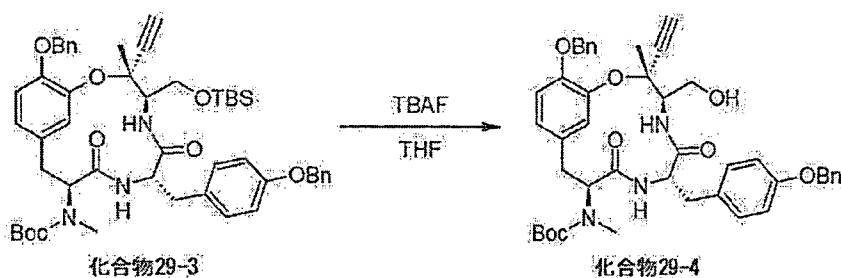
在化合物 29-1(1.0eq., 1.55g, 計算為 1.18mmol)之 THF(8mL)/水(4mL)混合液中, 以室溫添加氫氧化鋰(6.0eq., 170mg, 7.09mmol), 以室溫攪拌 3.5 小時。在反應液中添加 1N 鹽酸水溶液(4.2mL)並將 pH 設為 7。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL), 以水(10mL)分液洗淨 1 次, 以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次後, 將分液洗淨中產生之白色固體過濾去除。將濾液以硫酸鎂乾燥後, 過濾去除硫酸鎂, 進行減壓濃縮而獲得作為褐色黏體之粗產物(1.46g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 20g, 乙酸乙酯/甲醇=100/0 至 40/60), 而獲得作為淡褐色非晶形之化合物 29-2(996mg, 2 階段產率 96%)。

【0584】 自化合物 29-2 至化合物 29-3 之合成係如下述般進行。



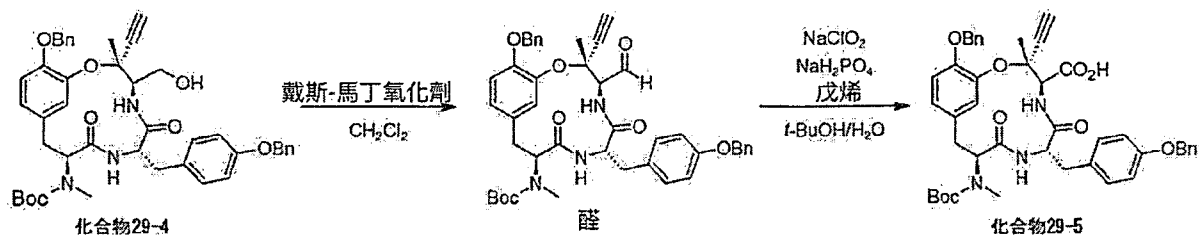
將化合物 29-2(1.0eq., 937mg, 1.06mmol)之乙腈(27mL)/THF(27mL)混合液在室溫以約 56 μ L/min 花費 16 小時滴加至 HATU(2.0eq., 809mg, 2.13mmol)、HOAt(2.0eq., 290mg, 2.13mmol)以及 DIPEA(2.0eq., 360 μ L, 2.12mmol)的乙腈(532mL)溶液後，以室溫攪拌 2 小時。將反應液減壓濃縮後，在濃縮物中添加乙酸乙酯(50mL)，以水(25mL)/飽和氯化銨水溶液(25mL)混合液分液洗淨 2 次，以飽和碳酸氫鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為紅褐色黏體之粗產物(1.66g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 25g，己烷/乙酸乙酯=80/20 至 50/50)，而獲得作為白色非晶形之化合物 29-3(243mg，產率 27%)。

【0585】 自化合物 29-3 至化合物 29-4 之合成係如下述般進行。



在化合物 29-3(1.0eq., 238mg, 0.276mmol)之 THF(2.8mL)溶液中以室溫添加 TBAF(1M 的 THF, 2.0eq., 552 μ L, 0.552mmol)，以同溫攪拌 2 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(30mL)，以飽和氯化銨水溶液(20mL)分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之粗產物(226mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 5g，己烷/乙酸乙酯=50/50 至 0/100)，而獲得作為白色非晶形之化合物 29-4(201mg，產率 97%)。

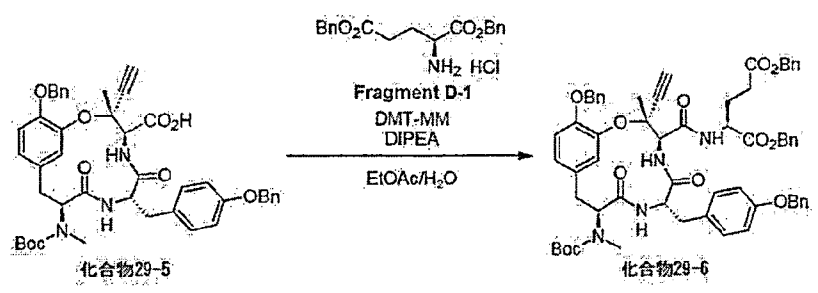
【0586】 自化合物 29-4 至化合物 29-5 之合成係如下述般進行。



在氮環境下，在化合物 29-4(1.0eq., 196mg, 0.262mmol)之二氯甲烷(2.6mL)溶液中以室溫添加戴斯-馬丁氧化劑(1.5eq., 169mg, 0.398mmol)，以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加 10%亞硫酸鈉水溶液(5mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(5mL)混合液，以乙酸乙酯(20mL)分液萃取 1 次。有機層以 10%亞硫酸鈉水溶液(5mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(5mL)混合液分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之醛(199mg)。

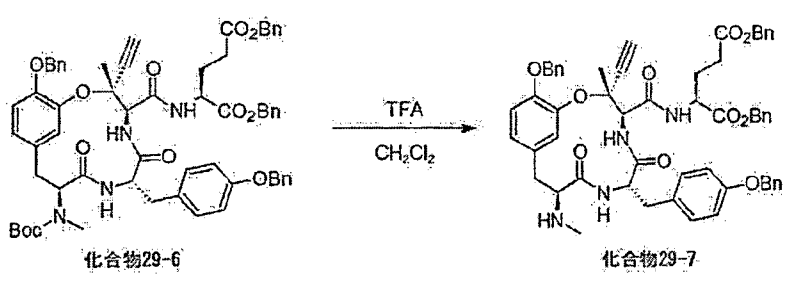
【0587】 在醛(1.0eq., 197mg, 計算為 0.262mmol)之戊烯(1mL)/第三丁醇(4mL)混合液中，以室溫添加磷酸二氫鈉二水合物(3.4eq., 141mg, 0.904mmol)以及 80%亞氯酸鈉(4.6eq., 135mg, 1.20mmol)之水(1mL)溶液，以同溫攪拌 2.5 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL)，以水(5mL)/飽和氯化銨水溶液(5mL)混合液分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色固體之化合物 29-5(197mg, 產率 99%)。

【0588】 自化合物 29-5 至化合物 29-6 之合成係如下述般進行。



在化合物 29-5(1.0eq. , 195mg , 0.256mmol)之乙酸乙酯(3mL)/水(900μL)混合液中，以室溫添加 L-麩胺酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-1 , 1.5eq. , 141mg , 0.387mmol)。在冰冷下添加 DIPEA(2.4eq. , 103μL , 0.606mmol)並攪拌 5 分鐘後，添加 DMT-MM(1.7eq. , 122mg , 0.439mmol)，以同溫攪拌 3 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL)後，以水(10mL)分液洗淨 2 次，以飽和氯化銨水溶液(10mL)分液洗淨 2 次，以飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為黃色非晶形之粗產物(316mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(NH₂矽膠 6g，己烷/乙酸乙酯=88/12 至 50/50)，而獲得作為白色非晶形之化合物 29-6(206mg，產率 75%)。

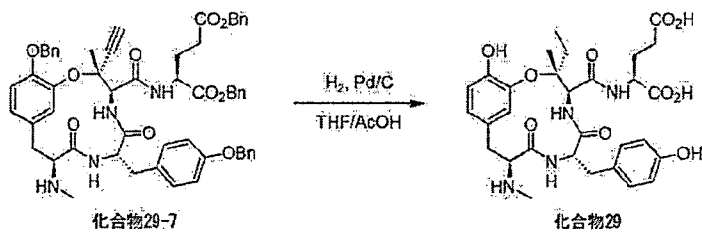
【0589】 自化合物 29-6 至化合物 29-7 之合成係如下述般進行。



在氮環境下，在化合物 29-6(1.0eq. , 204mg , 0.190mmol)之二氯甲烷(2mL)溶液中以室溫添加 TFA(10eq. , 145μL , 1.89mmol)，以同溫攪拌 18 小時。之後，追加 TFA(10eq. , 145μL , 1.89mmol)，以同溫攪拌 6 小時。在冰冷下飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)並將 pH 設為 8。添加乙酸乙酯(20mL)後，以飽和碳酸氫鈉水溶

液(10mL)分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂並進行減壓濃縮，而獲得作為白色非晶形之粗產物之化合物 29-7(182mg，粗產率 98%)。

【0590】 自化合物 29-7 至化合物 29 之合成係如下述般進行。

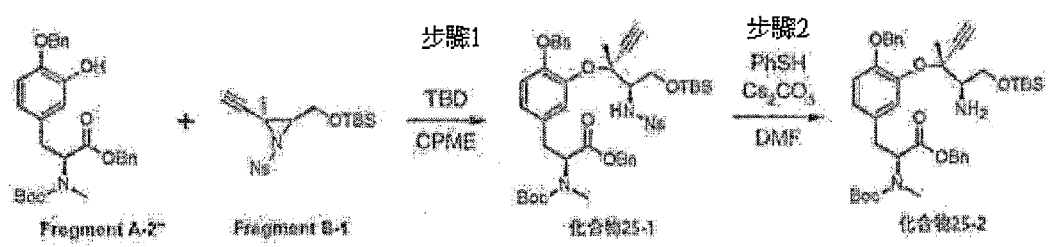


在氮環境下，在化合物 29-7(1.0eq.，182mg，0.187mmol)之 THF(1mL)/乙酸(1mL)混合液中，以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，18.1mg)，將系統內氫置換後，以同溫攪拌 23 小時。藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除，將濾液減壓濃縮。在濃縮殘渣中添加丙酮，藉此濾取經析出之白色固體。將此固體溶解於水後，以 0.45 μ m 之過濾器進行過濾，將濾液進行減壓濃縮而獲得灰色固體之粗產物(52.7mg)。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 10g，第 1 次：0.05%乙酸水溶液/乙腈=95/5 至 70/30，第 2 次：0.05%乙酸水溶液/乙腈=95/5 至 88/12)後，進行冷凍乾燥而獲得作為白色固體之化合物 29 的乙酸鹽(10.3mg，產率 9%，純度 98.3%)。

【0591】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 7.77(d, J =9.6Hz, 0.4H), 6.86(d, J =8.1Hz, 2H), 6.78-6.68(m, 3H), 6.62(d, J =8.1Hz, 2H), 3.92(brt, J =7.0Hz, 1H), 3.78(dd, J =8.6, 4.6Hz, 1H), 3.04(dd, J =13.6, 4.6Hz, 1H), 2.86(dd, J =13.8, 8.1Hz, 1H), 2.75(dd, J =13.6, 8.6Hz, 1H), 2.58(dd, J =13.8, 8.1Hz, 1H), 2.27-2.17(m, 5H),

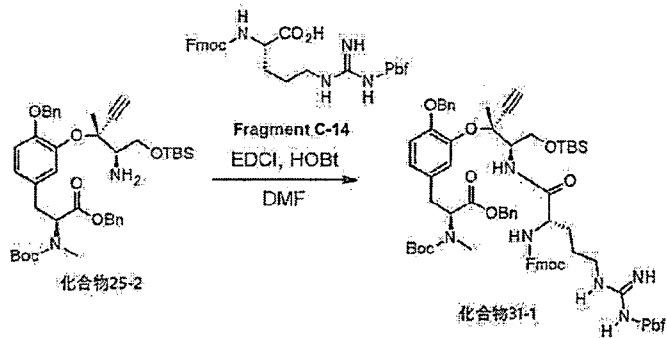
1.94-1.86(m, 1H), 1.81-1.72(m, 2H), 1.59-1.51(m, 1H), 1.29(s, 3H), 0.877(t, J=7.2Hz, 3H).

【0592】 (實施例 29F：化合物 31 之合成)



【0593】 化合物 25-2 為止之實驗項係如實施例 29B 所記載般進行。

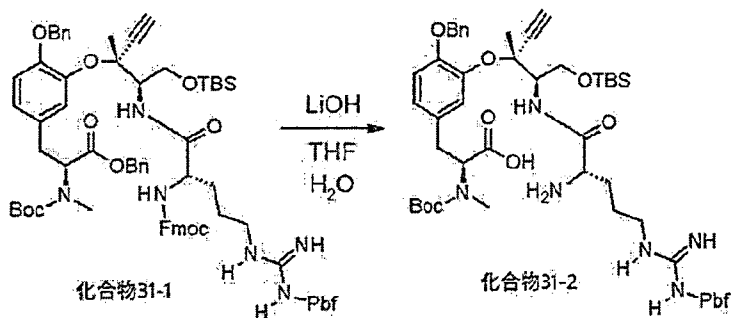
【0594】 自化合物 25-2 至化合物 31-1 之合成係如下述般進行。



在氮環境下，在化合物 25-2(1.0eq.，1.00g，1.39mmol)之 DMF(15mL)溶液中
在冰冷下添加 EDCI(1.2eq.，321mg，1.68mmol)、HOBT·H₂O(1.2eq.，256mg，
1.67mmol)以及 N-Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH(Fragment C-14，1.2eq.，1.08g，1.67mmol)，
以室溫攪拌 4 小時。在冰冷下滴加水(40mL)後，以己烷(5mL)/乙酸乙酯(15mL)混
合液分液萃取 3 次。將有機層合併，以飽和碳酸氫鈉水溶液(30mL)分液洗淨 2 次
後，以飽和氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾
去除硫酸鎂，減壓濃縮而獲得作為淡褐色非晶形之粗產物(2.18g)。將粗產物進行

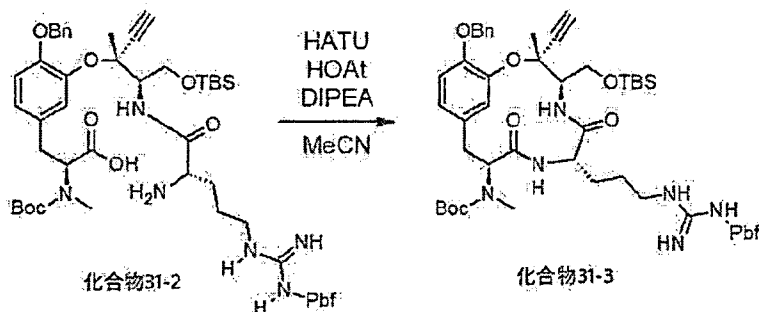
快速矽膠管柱精製(正相矽膠 30g, 己烷/乙酸乙酯=50/50 至 0/100), 而獲得作為白色非晶形之化合物 31-1(1.78g, 產率 95%)。

【0595】 自化合物 31-1 至化合物 31-2 之合成係如下述般進行。



在化合物 31-1(1.0eq., 1.57g, 1.17mmol)之 THF(8mL)/水(4mL)混合液中以室溫添加氫氧化鋰(4.1eq., 115mg, 4.79mmol), 以室溫攪拌 3.5 小時。在冰冷下添加 1N 鹽酸水溶液(2.5mL)並將 pH 設為 7 後, 以乙酸乙酯(20mL)分液萃取 3 次。將有機層合併, 以硫酸鎂乾燥後, 過濾去除硫酸鎂, 進行減壓濃縮而獲得白色固體。將所得之固體以己烷/乙酸乙酯=2/1 混合液洗淨, 接著以水洗淨, 藉此獲得粗產物(1.36g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 40g, 乙酸乙酯/甲醇=10/1 至 3/1), 獲得作為白色固體之化合物 31-2(775mg, 產率 64%)。

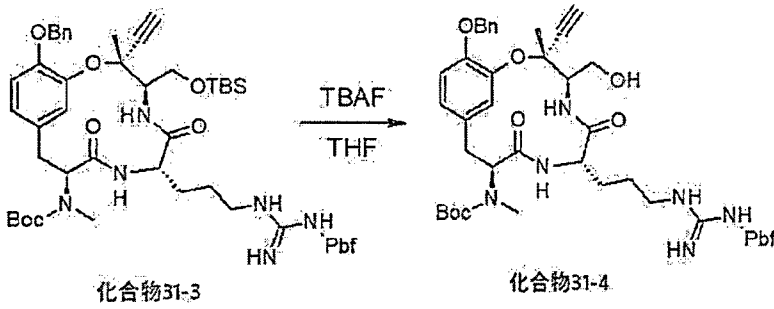
【0596】 自化合物 31-2 至化合物 31-3 之合成係如下述般進行。



在化合物 31-2(1.0eq., 553mg, 534μmol)之 DMF(3mL)溶液中添加乙腈(27mL), 將此溶液在室溫以約 30μL/min 花費 17 小時滴加至 HATU(3.0eq.,

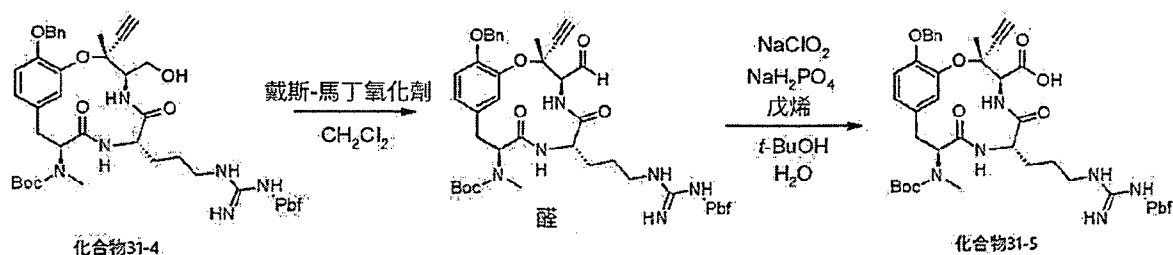
611mg, 1.61mmol)、HOAt(3.1eq., 222mg, 1.63mmol)以及 DIPEA(3.0.eq., 275 μ L, 1.62mmol)的乙腈(270mL)溶液後,以室溫攪拌 3 小時。將反應液進行減壓濃縮再將乙腈餾除後,添加乙酸乙酯(30mL),以飽和碳酸氫鈉水溶液(30mL)分液洗淨 2 次,以飽和氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後,過濾去除硫酸鎂,進行減壓濃縮而獲得作為茶色非晶形之粗產物(566mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 30g, 己烷/乙酸乙酯=50/50 至 0/100),獲得作為白色固體之化合物 31-3(237mg, 產率 44%)。

【0597】 自化合物 31-3 至化合物 31-4 之合成係如下述般進行。



在氮環境下,在化合物 31-3(1.0eq., 316mg, 311 μ mol)之 THF(5mL)溶液中在冰冷下添加 TBAF(1M 的 THF, 1.5eq., 470 μ L, 470 μ mol),以室溫攪拌 1 小時。追加 TBAF(1M 的 THF, 1.5eq., 470 μ L, 470 μ mol)並攪拌 2 小時。進一步追加 TBAF(1M 的 THF, 0.5eq., 150 μ L, 150 μ mol)並攪拌 1 小時。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液(5mL)。將反應液之有機層回收之後,將水層以乙酸乙酯(5mL)分液萃取 2 次。將有機層合併,以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後,過濾去除硫酸鎂,減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之粗產物(433mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 5g, 氯仿/甲醇=100/0 至 85/15),而獲得作為白色非晶形之化合物 31-4(297mg, 含有雜質,表觀產率 106%)。

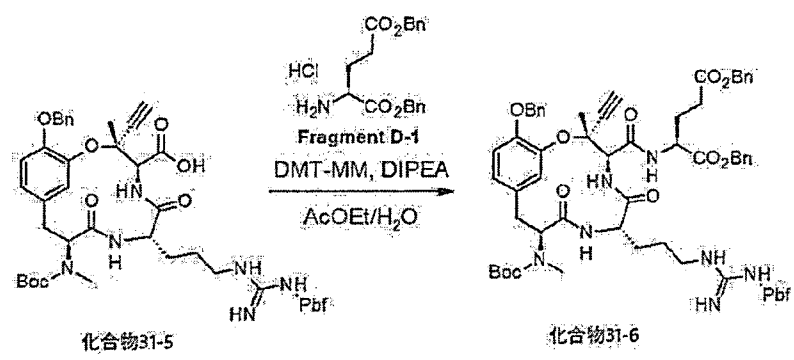
【0598】 自化合物 31-4 至化合物 31-5 之合成係如下述般進行。



在氮環境下，在化合物 31-4(1.0eq., 297mg, 311 μmol)之二氯甲烷(3mL)溶液中，在冰冷下添加戴斯-馬丁氧化劑(1.5eq., 201mg, 474 μmol)，以室溫攪拌 1 小時。在反應液中添加 20%亞硫酸鈉水溶液(5mL)以及飽和碳酸氫鈉水溶液(5mL)，以二氯甲烷(5mL)分液萃取 3 次。將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮醛(297mg，粗產率 106%)。

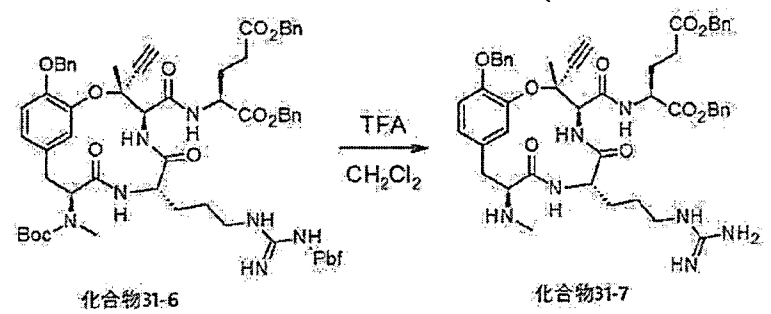
【0599】 在醛(1.0eq., 297mg，計算為 311 μmol)之第三丁醇(3mL)/戊烯(1mL)混合液中，以室溫添加磷酸二氫鈉二水合物(3.6eq., 172mg, 1.11mmol)以及 80%亞氯酸鈉(4.6eq., 161mg, 1.42mmol)之水(1mL)溶液，以室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液(5mL)，以乙酸乙酯(5mL)分液萃取 3 次。將有機層合併，以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色非晶形之粗產物(282mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 5g，氯仿/甲醇=100/0 至 75/25)，而獲得作為白色非晶形之化合物 31-5(236mg，2 階段產率 83%)。

【0600】 自化合物 31-5 至化合物 31-6 之合成係如下述般進行。



在氮環境下，在化合物 31-5(1.0eq. , 232mg , 253μmol)之乙酸乙酯(1.4mL)/水(0.6mL)混合液中，在冰冷下添加 DIPEA(2.6eq. , 110μL , 647μmol)、L-麩胺酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-1 , 1.5eq. , 139mg , 383μmol)以及 DMT-MM(1.8eq. , 127mg , 460μmol)，在冰冷下攪拌 2 小時後，以室溫攪拌 1 小時。將反應液以飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次，以水(10mL)分液洗淨 1 次，以 1N 鹽酸水溶液(10mL)分液洗淨 1 次，以水(10mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為黃褐色非晶形之粗產物(299mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 5g，己烷/乙酸乙酯=50/50 至 0/100)，而獲得作為黃色非晶形之化合物 31-6(222mg，產率 72%)。

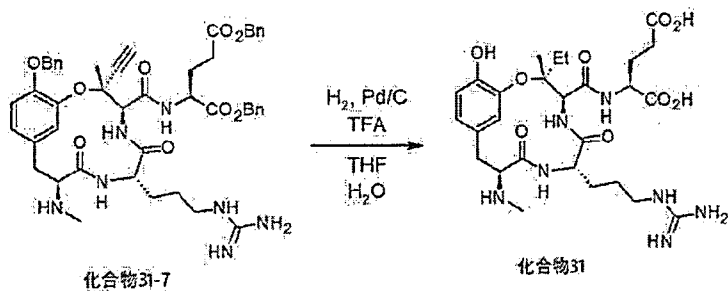
【0601】 自化合物 31-6 至化合物 31-7 之合成係如下述般進行。



在氮環境下，在化合物 31-6(1.0eq. , 193mg , 157μmol)之二氯甲烷(2mL)溶液中在室溫下添加 TFA(16.7eq. , 200μL , 2.61mmol)，以室溫攪拌 1 小時。追加

TFA(25.0eq, 300 μ L, 3.92mmol)並進一步攪拌 17 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL), 以乙酸乙酯(5mL)分液萃取 3 次後, 將有機層合併, 以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後, 過濾去除硫酸鎂, 進行減壓濃縮而獲得作為橙黃色非晶形之粗產物(156mg)。在粗產物中添加乙酸乙酯(2mL)後, 加溫至 40°C使其溶解。在此中添加己烷(2mL), 濾取產生之淡黃色固體, 以己烷/乙酸乙酯=2/1 混合液洗淨, 藉此獲得作為淡黃色固體之化合物 31-7(126mg, 產率 92%)。

【0602】 自化合物 31-7 至化合物 31 之合成係如下述般進行。

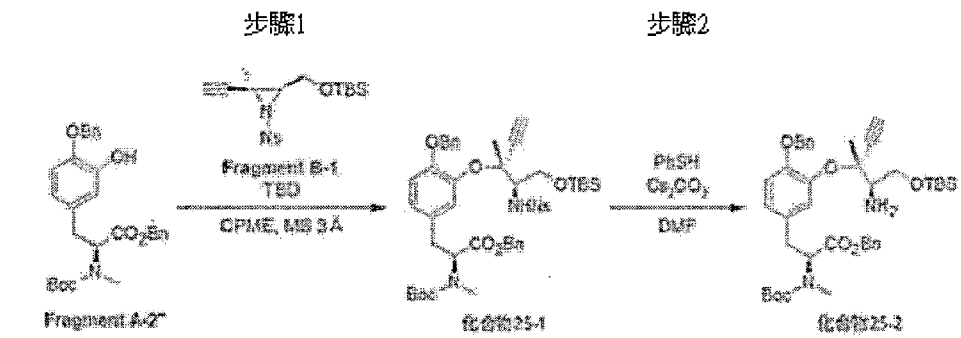


在氬環境下, 在化合物 31-7(1.0eq, 120mg, 137 μ mol)之 THF(2.0mL)/水(0.2mL)混合液中以室溫添加 TFA(9.5eq, 100 μ L, 1.31mmol), 以室溫攪拌 2 小時。接著, 以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型, 50%含水物, 12.5mg), 將系統內氬置換後, 以室溫攪拌 20 小時。藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除, 將濾液進一步以 0.45 μ m 過濾器過濾後, 將濾液進行減壓濃縮而獲得作為橙色非晶形之粗產物(142mg)。將粗產物進行 3 次快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 6g, 第 1 次:0.05%乙酸水溶液/乙腈=97/3 至 20/80, 第 2 次:0.05%乙酸水溶液/乙腈=97/3, 第 3 次:0.05%乙酸水溶液/乙腈=97/3)後, 進行冷凍乾燥而獲得作為白色固體之化合物 31 之乙酸鹽(5.8mg, 產率 7%, 純度 94%)。

【0603】 ¹H-NMR(400MHz, D₂O)δ6.80-6.71(m, 3H), 4.75(s, 1H), 4.36(t, J=7.6Hz, 1H), 4.03(dd, J=8.6, 4.3Hz, 1H), 3.89(dd, J=8.4, 4.8Hz, 1H), 3.10(dd, J=13.5, 4.3Hz, 1H), 3.03-2.92(m, 2H), 2.80(dd, J=13.5, 8.6Hz, 1H), 2.58(s, 3H), 2.07(t, J=7.8Hz, 2H), 1.97-1.81(m, 2H), 1.78-1.68(m, 1H), 1.66-1.56(m, 2H), 1.49-1.31(m, 5H), 1.29-1.18(m, 1H), 0.91(t, J=7.2Hz, 3H).

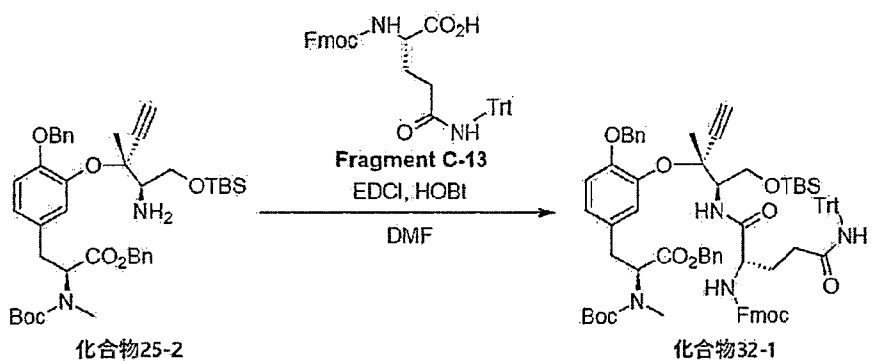
【0604】 (實施例 29H：化合物 32 之合成)

在本實施例進行化合物 32 之合成。



【0605】 Fragment A-2''→化合物 25-2 之 2 步驟係與實施例 29B 所記載之方法同樣地進行。

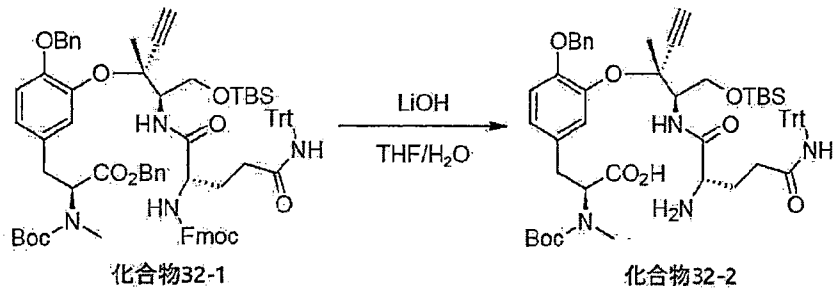
【0606】 自化合物 25-2 至化合物 32-1 之合成係如下述般進行。



在化合物 25-2(1.0eq., 1.14g, 計算為 1.59mmol)之 DMF(1.6mL)溶液中以室溫添加 HOBt·H₂O(1.2eq., 294mg, 1.92mmol)、EDCI(1.2eq., 367mg, 1.91mmol)

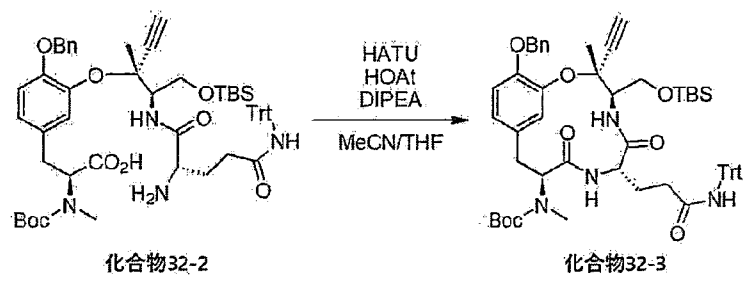
以及 Fmoc-L-Gln(Trt)-OH(Fragment C-13, 1.2eq., 1.17g, 1.92mmol), 以室溫攪拌 3 小時。在反應液中添加己烷(15mL)/乙酸乙酯(45mL)混合液, 以水(40mL)分液洗淨 2 次, 以飽和碳酸氫鈉水溶液(40mL)分液洗淨 2 次, 以飽和氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥, 過濾去除硫酸鎂後, 進行減壓濃縮而獲得白色非晶形之粗產物(2.42g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 25g, 己烷/乙酸乙酯=75/25 至 60/40), 而獲得作為白色非晶形之化合物 32-1(1.77g, 產率 85%)。

【0607】 自化合物 32-1 至化合物 32-2 之合成係如下述般進行。



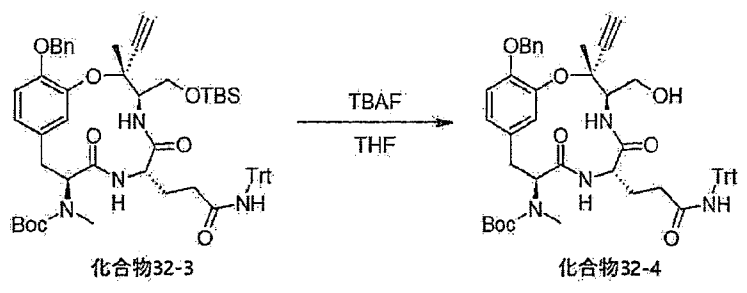
在化合物 32-1(1.0eq., 1.34g, 1.34mmol)之 THF(8mL)/水(4mL)混合液中，以室溫添加氫氧化鋰(6.0eq., 194mg, 8.11mmol)，以室溫攪拌 3.5 小時。在反應液中添加 1N 鹽酸水溶液(5.2mL)並將 pH 設為 7。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL)，以水(10mL)分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂並進行減壓濃縮，而獲得作為淡黃色非晶形之粗產物(1.43g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 20g，乙酸乙酯/甲醇=100/0 至 40/60)。之後，將藉由在濃縮物中添加乙酸乙酯而析出之白色固體過濾去除，將濾液藉由減壓濃縮而獲得白色非晶形之化合物 32-2(979mg，產率 73%)。

【0608】 自化合物 32-2 至化合物 32-3 之合成係如下述般進行。



將化合物 32-2(1.0eq. , 976mg , 0.978mmol)之乙腈(25mL)/THF(25mL)混合液在室溫以約 46μL/min 花費 18 小時滴加至 HATU(2.0eq. , 745mg , 1.96mmol) , HOAt(2.0eq. , 268mg , 1.97mmol)以及 DIPEA(2.0eq. , 332μL , 1.95mmol)的乙腈(490mL)溶液後,以室溫攪拌 2 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(30mL)後,藉由減壓濃縮將有機溶劑餾除。在濃縮物中添加乙酸乙酯(50mL),以水(50mL)分液洗淨 1 次,以飽和碳酸氫鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次,以飽和氯化銨水溶液(25mL)分液洗淨 2 次,以飽和氯化鈉水溶液(25mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後,過濾去除硫酸鎂,進行減壓濃縮而獲得作為橙色非晶形之粗產物(964mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g, 己烷/乙酸乙酯=25/75 至 0/100),而獲得作為淡黃色油狀物之化合物 32-3(172mg, 產率 18%)。

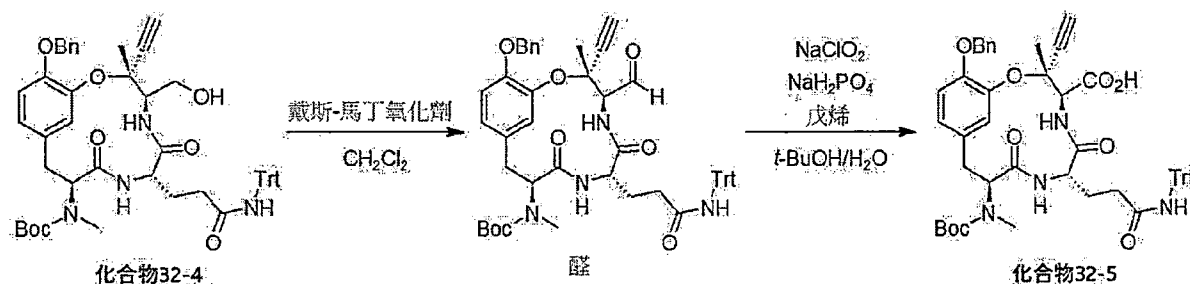
【0609】 自化合物 32-3 至化合物 32-4 之合成係如下述般進行。



在化合物 32-3(1.0eq. , 172mg , 0.176mmol)之 THF(2mL)溶液中以室溫添加 TBAF(1M 的 THF , 2.0eq. , 351μL , 0.351mmol),以同溫攪拌 3 小時。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液(10mL)並進行淬火。添加乙酸乙酯(30mL)後,以飽和氯

化銨水溶液(10mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，減壓濃縮而獲得作為淡黃色非晶形之粗產物(147mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g，己烷/乙酸乙酯=60/40 至 0/100)，而獲得作為淡黃色油狀物之化合物 32-4(92.3mg，產率 61%)。

【0610】 自化合物 32-4 至化合物 32-5 之合成係如下述般進行。

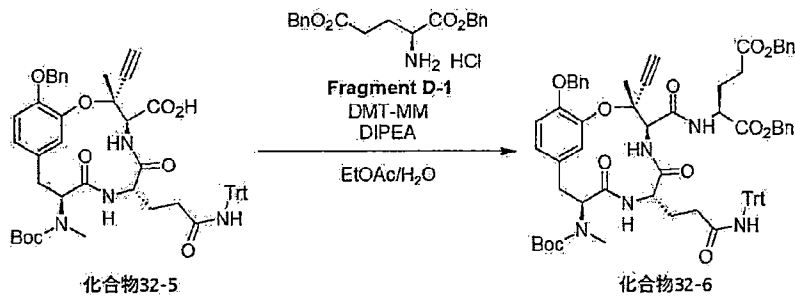


在氮環境下，在化合物 32-4(1.0eq.，92.3mg，0.107mmol)之二氯甲烷(1mL)溶液中以室溫添加戴斯-馬丁氧化劑(1.5eq.，68.5mg，0.162mmol)，以同溫攪拌 3 小時。在反應液中添加 10%亞硫酸鈉水溶液(5mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(5mL)混合液後，以乙酸乙酯(20mL)分液萃取 1 次。有機層以 10%亞硫酸鈉水溶液(5mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(5mL)混合液分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色固體之醛(80.7mg，產率 88%)。

【0611】 在醛(1.0eq.，79.6mg，92.2 μmol)之戊烯(1mL)/第三丁醇(4mL)混合液中，以室溫添加磷酸二氫鈉二水合物(3.4eq.，49.2mg，0.315mmol)以及 80%亞氯酸鈉(4.5eq.，46.9mg，0.413mmol)之水(1mL)溶液，以同溫攪拌 3 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL)後，以飽和氯化銨水溶液(10mL)分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之粗產物(88.2mg)。將粗產物進行

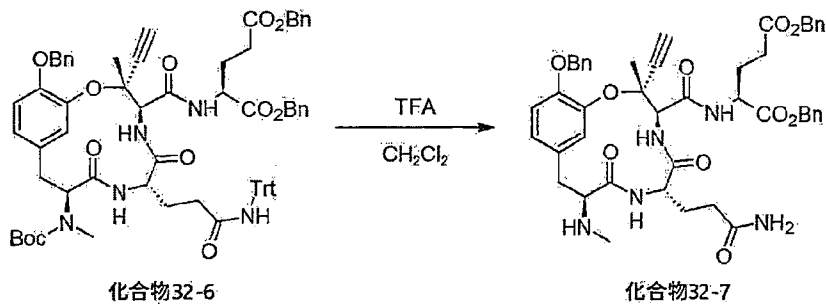
快速矽膠管柱精製(正相矽膠 5g, 己烷/乙酸乙酯=33/67 至 0/100), 而獲得作為白色非晶形之化合物 32-5(71.0mg, 產率 88%)。

【0612】 自化合物 32-5 至化合物 32-6 之合成係如下述般進行。



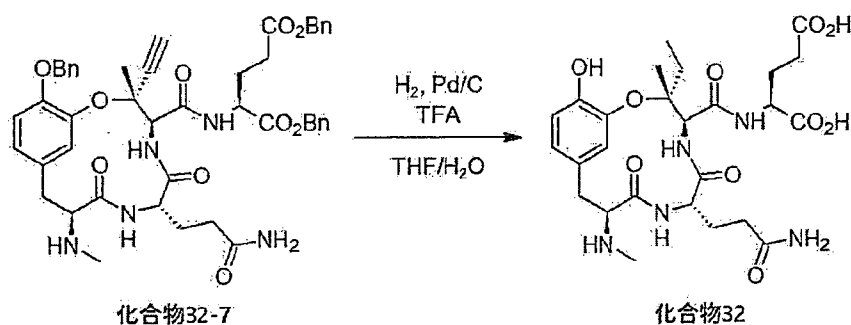
在化合物 32-5(1.0eq., 70.2mg, 79.9 μ mol)之乙酸乙酯(1mL)/水(300 μ L)混合液中, 以室溫添加 L-麩胺酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-1, 1.5eq., 44.4mg, 0.122mmol)並進行冰冷。之後, 添加 DIPEA(2.4eq., 32.6 μ L, 0.192mmol)並攪拌 10 分鐘。添加 DMT-MM(1.7eq., 38.2mg, 0.138mmol)後, 以同溫攪拌 3 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL), 以水(10mL)分液洗淨 1 次, 以飽和氯化銨水溶液(10mL)分液洗淨 2 次, 以飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)分液洗淨 2 次, 以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後, 過濾去除硫酸鎂, 進行減壓濃縮而獲得作為黃色非晶形之粗產物(110mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g, 己烷/乙酸乙酯=88/12 至 31/69), 而獲得作為黃色固體之化合物 32-6(79.2mg, 產率 83%)。

【0613】 自化合物 32-6 至化合物 32-7 之合成係如下述般進行。



在氬環境下，在化合物 32-6(1.0eq., 79.2mg, 66.6 μ mol)之二氯甲烷(1mL)溶液中以室溫添加 TFA(15eq., 76.5 μ L, 1.00mmol)，以同溫攪拌 7 小時。之後，追加 TFA(15eq., 76.5 μ L, 1.00mmol)，以同溫攪拌 17 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)並進行淬火，以乙酸乙酯(20mL)分液萃取 1 次。將有機層以水(10mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，並進行減壓濃縮。在濃縮殘渣中添加乙酸乙酯，藉此濾取經析出之白色固體進而獲得化合物 32-7(34.6mg, 產率 36%)。

【0614】 自化合物 32-7 至化合物 32 之合成係如下述般進行。



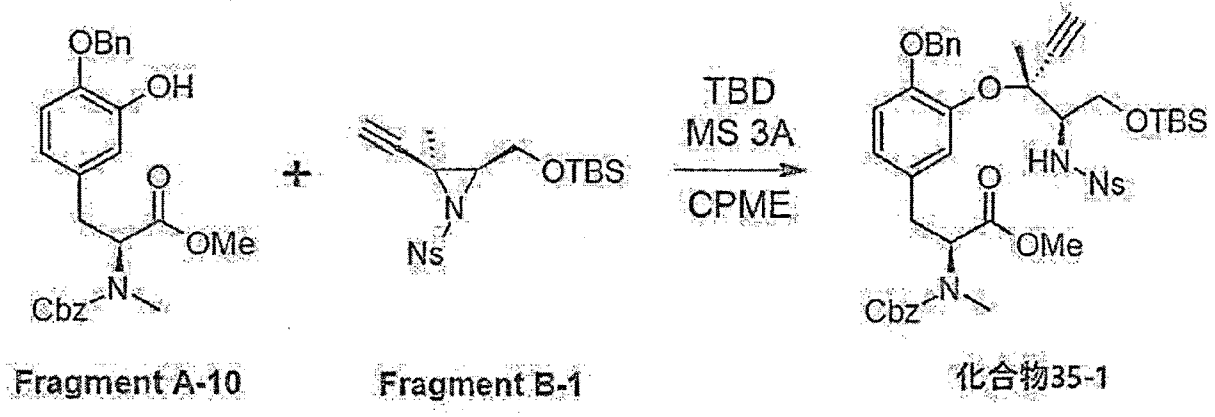
在化合物 32-7(1.0eq., 34.6mg, 40.9 μ mol)之 THF(1.38mL)/水(69.2 μ L)混合液中，以室溫添加 TFA(5.0eq., 15.6 μ L, 0.204mmol)，以同溫攪拌 1 小時。之後，將系統內進行氬置換，添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型, 50%含水物, 3.6mg)，將系統內氬置換後，以同溫攪拌 17 小時。藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除。將濾液進一步以 0.45 μ m 之過濾器過濾後，進行減壓濃縮而獲得作為淡桃色固體之粗產物(43.4mg)。將粗產物進行 3 次快速矽膠管柱精製(第 1 次：逆相矽膠 6g, 0.05%乙酸水溶液/乙腈=95/5 至 90/10, 第 2 次：逆相矽膠 10g, 0.05%乙酸水溶液/乙腈=99/1 至 95/5, 第 3 次：逆相矽膠 6g, 0.05%乙酸水溶液/乙腈=98/2)，藉此獲得化合物 32 之乙酸鹽與雜質之混合物(7.3mg)。

¹H-NMR(400MHz, D₂O)δ6.85-6.79(m, 3H), 4.36(t, J=7.5Hz, 1H), 4.14(dd, J=8.9, 4.8Hz, 1H), 3.89(dd, J=9.0, 4.6Hz, 1H), 3.13(dd, J=13.7, 4.6Hz, 1H), 2.83(dd, J=13.7, 9.0Hz, 1H), 2.61(s, 3H), 2.24(t, J=7.6Hz, 2H), 1.43(s, 3H), 0.889(t, J=7.3Hz, 3H).

【0615】 (實施例 29I：化合物 35 之合成)

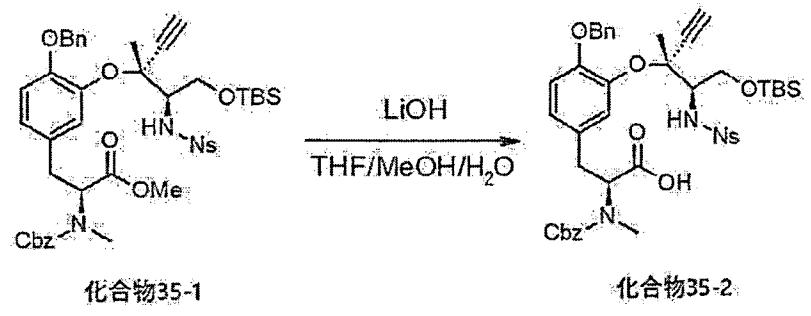
【0616】 自 Fragment A-10+Fragment B-1 至化合物 35-1 之合成係如下述般進行。

【0617】



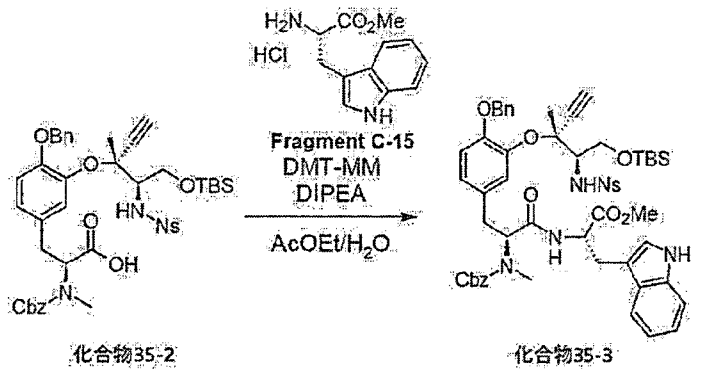
在氮環境下，在 Fragment A-10(1.0eq, 7.61g, 16.93mmol)之 CPME(85mL)溶液中以室溫添加 MS3A(3.8g)，在冰冷下添加 TBD(1.1eq, 2.49g, 17.86mmol)。以同溫滴加 Fragment B-1(1.2eq.8.42g, 20.51mmol)之 CPME(80mL)溶液後，以室溫攪拌 16 小時。藉由減壓濃縮將 CPME 餾除，而獲得粗產物。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 150g, 己烷/乙酸乙酯=3/1 至 1/1)，而獲得作為淡黃色黏體之化合物 35-1(12.21g, 產率 84%)。

【0618】 自化合物 35-1 至化合物 35-2 之合成係如下述般進行。



在化合物 35-1(1.0eq, 4.73g, 5.50mmol)之 THF(30mL)/甲醇(15mL)/水(15mL)混合液中在室溫下添加氫氧化鋰(3.0eq, 390mg, 16.29mmol), 以室溫攪拌 1.5 小時。添加 1N 鹽酸水溶液(15mL), 將 pH 設為約 5 後, 以乙酸乙酯(30mL)分液萃取 3 次。將有機層合併, 以飽和氯化鈉水溶液(100mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後, 過濾去除硫酸鎂, 減壓濃縮而獲得作為淡黃色非晶形之粗產物之化合物 35-2(4.82g, 粗產率 104%)。

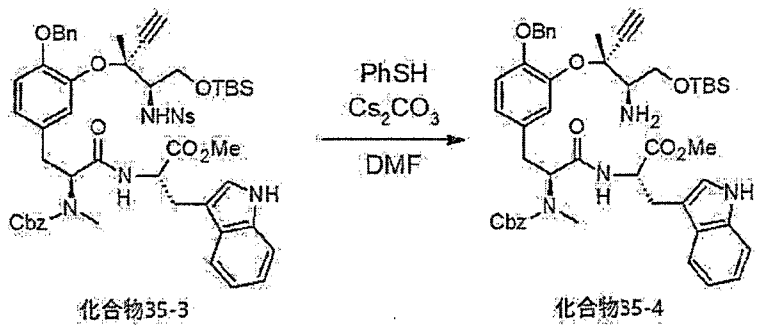
【0619】 自化合物 35-2 至化合物 35-3 之合成係如下述般進行。



在氮環境下, 在化合物 35-2(1.0eq, 1.21g, 1.43mmol)之乙酸乙酯(10mL)/水(3mL)混合液中以室溫添加 L-色胺酸-OMe 鹽酸鹽(1.5eq, 551mg, 2.16mmol), 在冰冷下添加 DIPEA(1.7eq, 410μL, 2.41mmol)以及 DMT-MM(1.7eq, 678mg, 2.45mmol), 以室溫攪拌 2.5 小時。添加乙酸乙酯(20mL)後, 以 1N 鹽酸水溶液(30mL)分液洗淨 1 次, 以飽和氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次。將有機層以

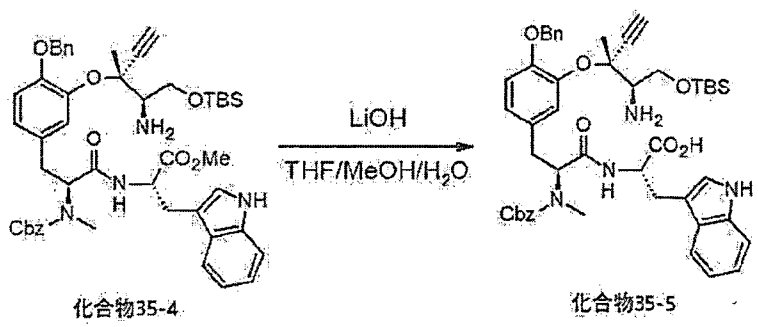
硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色非晶形之粗產物之化合物 35-3(1.61g，粗產率 107%)。

【0620】 自化合物 35-3 至化合物 35-4 之合成係如下述般進行。



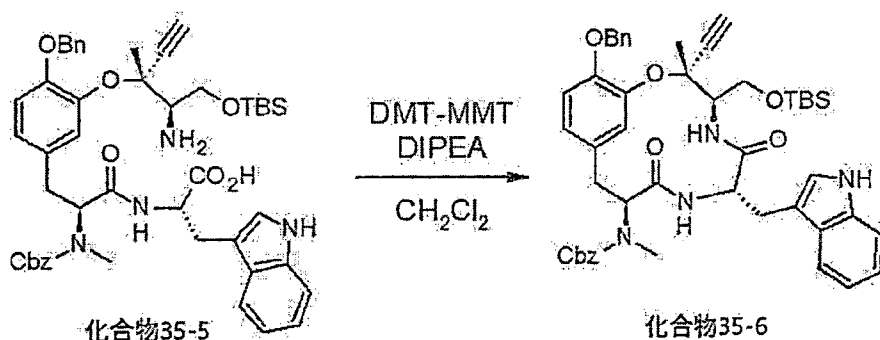
在氮環境下，在化合物 35-3(1.0eq，1.61g，計算為 1.43mmol)之 DMF(15mL)溶液中在室溫下添加碳酸鉀(1.3eq，658mg，1.87mmol)以及苯硫酚(1.3eq，190μL，1.86mmol)，以室溫攪拌 2 小時。添加水(15mL)後，以己烷(7.5mL)/乙酸乙酯(22.5mL)混合液分液萃取 3 次。將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(100mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為黃色油狀物之粗產物(1.98g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 30g，己烷/乙酸乙酯=3/1 至 1/1)，而獲得作為白色非晶形之化合物 35-4(1.15g，產率 87%)。

【0621】 自化合物 35-4 至化合物 35-5 之合成係如下述般進行。



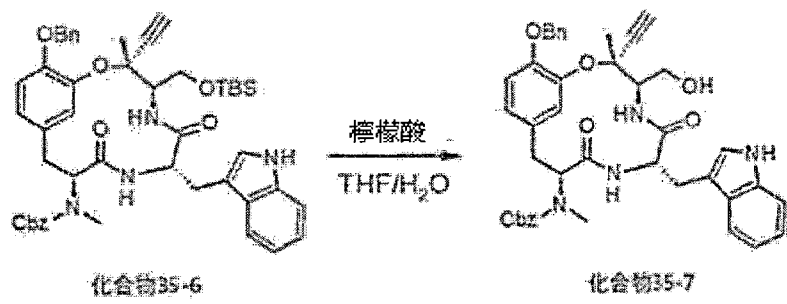
在化合物 35-4(1.0eq, 1.15g, 1.34mmol)之 THF(8mL)/甲醇(4mL)/水(4mL)混合液中在室溫下添加氫氧化鋰(3.1eq, 100mg, 4.17mmol), 以室溫攪拌 3 小時。在反應液中添加 1N 鹽酸水溶液(2.5mL), 並將 pH 設為 7 後, 添加水(10mL)。藉由減壓濃縮將有機溶劑餾除後, 以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 3 次。將有機層合併, 以飽和氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後, 過濾去除硫酸鎂, 進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色非晶形之粗產物之化合物 35-5(1.09g, 粗產率 96%)。

【0622】 自化合物 35-5 至化合物 35-6 之合成係如下述般進行。



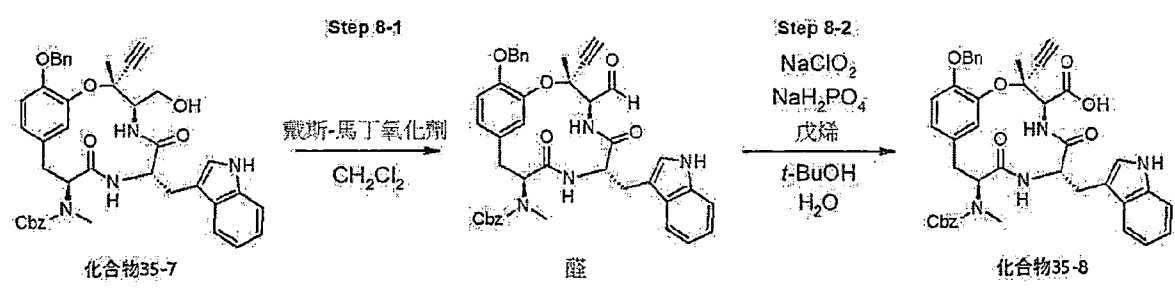
將化合物 35-5(1.0eq, 1.09g, 1.29mmol)之二氯甲烷(33mL)溶液在室溫以約 120 μ L/min 花費 4.5 小時滴加至 DMT-MMT(2.0eq, 850mg, 2.59mmol)以及 DIPEA(2.0eq, 440 μ L, 2.59mmol)之二氯甲烷(109mL)溶液後, 以室溫攪拌 19 小時。將反應液進行減壓濃縮並餾除二氯甲烷後, 添加乙酸乙酯(20mL), 以 1N 鹽酸水溶液(20mL)分液洗淨 2 次, 以飽和氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後, 過濾去除硫酸鎂, 進行減壓濃縮而獲得作為灰色非晶形之粗產物(1.24g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 30g, 己烷/乙酸乙酯=75/25 至 0/100), 獲得作為白色固體之化合物 35-6(237mg, 產率 22%)。

【0623】 自化合物 35-6 至化合物 35-7 之合成係如下述般進行。



在氮環境下，在化合物 35-6(1.0eq.，237mg，286μmol)之 THF(4mL)/水(2mL)混合液中以室溫添加檸檬酸(10.0eq.，550mg，2.86mmol)，以外溫 40℃攪拌 15 小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)並進行淬火後，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 3 次。將有機層合併，以飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之粗產物(227mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 5g，己烷/乙腈=50/50)，而獲得作為白色非晶形之化合物 35-7(187mg，91%)。

【0624】 自化合物 35-6 至化合物 35-7 之合成係如下述般進行。

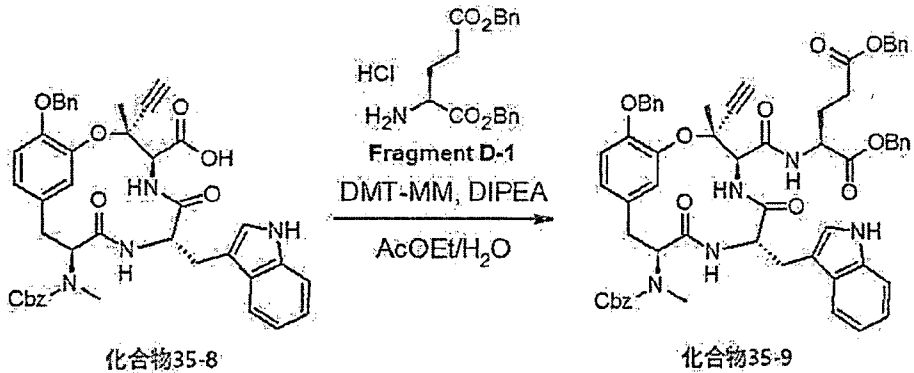


在氮環境下，在化合物 35-7(1.0eq.，187mg，261μmol)之二氯甲烷(3mL)溶液中在室溫下添加戴斯-馬丁氧化劑(1.5eq.，167mg，394μmol)，以室溫攪拌 1 小時。添加 20%亞硫酸鈉水溶液(10mL)以及飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)，以二氯甲烷(10mL)分液萃取 3 次。將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次後，將此洗淨液再度以二氯甲烷(10mL)分液萃取 2 次。將有機層合併，以硫酸鎂

乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為茶色非晶形之粗產物之醛(197mg，粗產率 106%)。

【0625】 在醛(1.0eq.，197mg，計算為 261 μ mol)之第三丁醇(1.8mL)/戊烯(0.6mL)混合液中，以室溫添加磷酸二氫鈉二水合物(3.5eq.，144mg，923 μ mol)以及 80%亞氯酸鈉(4.5eq.，134mg，1.18mmol)之水(0.6mL)溶液，以室溫攪拌 30 分鐘。添加水(10mL)後，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 3 次。將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次。以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為茶色非晶形之粗產物(201mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 5g，己烷/乙酸乙酯=50/50 至 0/100)，而獲得作為淡橙色固體之化合物 35-8(121mg，64%)。

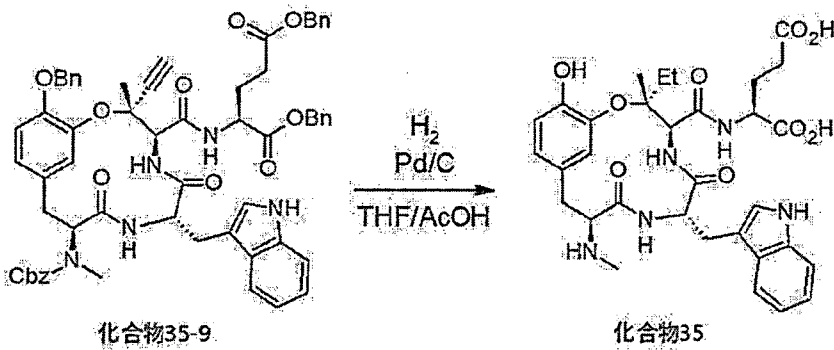
【0626】 自化合物 35-8 至化合物 35-9 之合成係如下述般進行。



在氮環境下，在化合物 35-8(1.0eq.，121mg，166 μ mol)之乙酸乙酯(1.4mL)/水(0.6mL)混合液中，在室溫下添加 L-麩胺酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-1，1.5eq.，90mg，247 μ mol)，在冰冷下添加 DIPEA(2.5eq.，70 μ L，412 μ mol)以及 DMT-MM(1.7eq.，80mg，289 μ mol)，在冰冷下攪拌 3 小時。添加乙酸乙酯(10mL)後，1N 鹽酸水溶液(10mL)分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為橙色非晶

形之粗產物(170mg)。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次：正相矽膠 5g，己烷/乙酸乙酯=75/25 至 25/75，第 2 次：NH₂矽膠 10g，己烷/乙酸乙酯=3/1 至 1/7)，而獲得作為白色非晶形之化合物 35-9(29mg，17%)。

【0627】 自化合物 35-9 至化合物 35 之合成係如下述般進行。



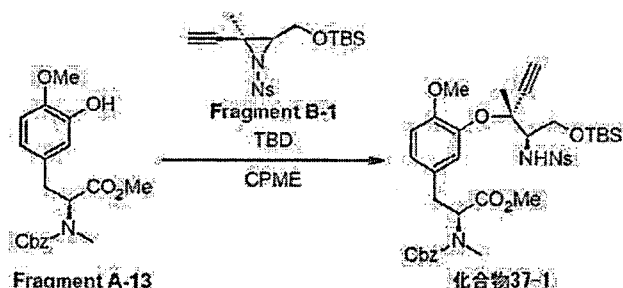
在氮環境下，在化合物 35-9(1.0eq., 29mg, 27.9 μ mol)之 THF(0.5mL)/乙酸(0.5mL)混合液中，以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，4.3mg)，將系統內氫置換後，以室溫攪拌 20 小時。追加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，4.9mg)，將系統內氫置換後，以室溫攪拌 20 小時。藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除，將濾液進行減壓濃縮，而獲得灰色固體。在此固體中添加適當量的乙腈/水=1/1 混合液後，以 0.45 μ m 過濾器進行過濾，去除黑色不溶物。將濾液進行減壓濃縮，而獲得作為灰色固體之粗產物(18mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 6g, 0.05%乙酸水溶液/乙腈=99/1 至 10/90)，獲得作為白色固體之化合物 35 之乙酸鹽與雜質之混合物(11.8mg)。

$[M+H]^+=638.27$

從質量分析的結果判斷有生成目標物。

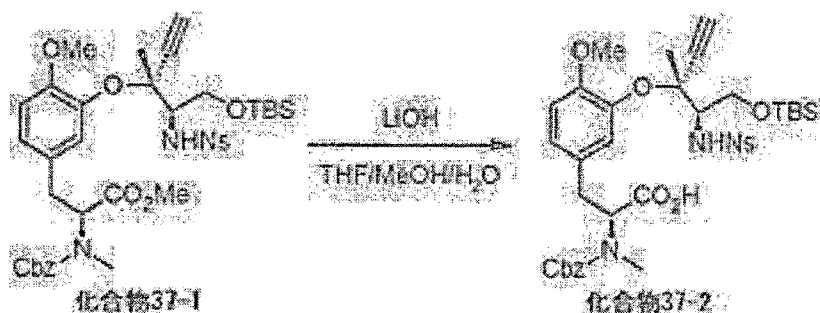
【0628】 (實施例 29I2：化合物 37 之合成)

【0629】 自 Fragment A-13 以及 Fragment B-1 至化合物 37-1 之合成係如下述般進行。



【0630】 在 Fragment A-13(1.0eq. , 2.37g , 6.35mmol)之 CPME(16mL)溶液中在冰冷下添加 TBD(1.05eq. , 929mg , 6.68mmol), 在此中花費 35 分鐘滴加 Fragment B-1(1.4eq. , 3.76g , 9.16mmol)之 CPME(16mL)溶液, 以室溫攪拌 6 小時。將反應液進行減壓濃縮而獲得作為褐色黏狀之粗產物(7.82g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 150g, 己烷/乙酸乙酯=67/33 至 40/60), 而獲得作為白色非晶形之化合物 37-1(4.17g , 產率 84%)。

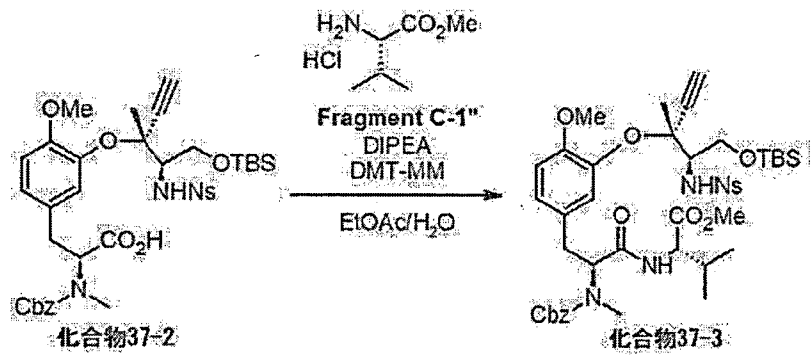
【0631】 自化合物 37-1 至化合物 37-2 之合成係如下述般進行。



【0632】 在化合物 37-1(1.0eq. , 4.12g , 5.25mmol)之 THF(26mL)/甲醇(13mL)/水(13mL)混合液中, 以室溫添加氫氧化鋰(3.0eq. , 378mg , 15.8mmol), 以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加 1N 鹽酸水溶液(9mL)並將 pH 設為 7 後, 在反應液中添加乙酸乙酯(40mL), 以水(20mL)分液洗淨 1 次。將水層以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 1 次後, 將有機層合併並以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨

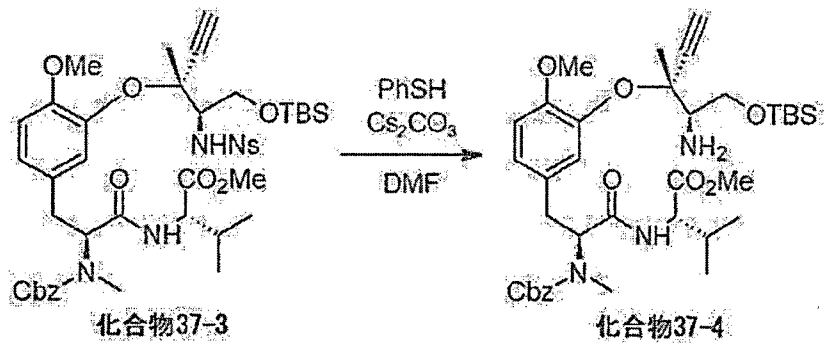
1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色非晶形之化合物 37-2(4.35g, quant.)。

【0633】 自化合物 37-2 至化合物 37-3 之合成係如下述般進行。



【0634】 在化合物 37-2(1.0eq. , 1.07g , 計算為 1.39mmol)之乙酸乙酯(14mL)/水(4.2mL)混合液中，以室溫添加 L-纈胺酸-OMe 鹽酸鹽(1.5eq. , 350mg , 2.09mmol)、DIPEA(1.7eq. , 402μL , 2.36mmol)以及 DMT-MM(1.7eq. , 654mg , 2.36mmol) , 以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL) , 以水(10mL)分液洗淨 1 次 , 以飽和氯化銨水溶液(10mL)分液洗淨 2 次 , 以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之化合物 37-3(1.21g , 粗產率 99%)。

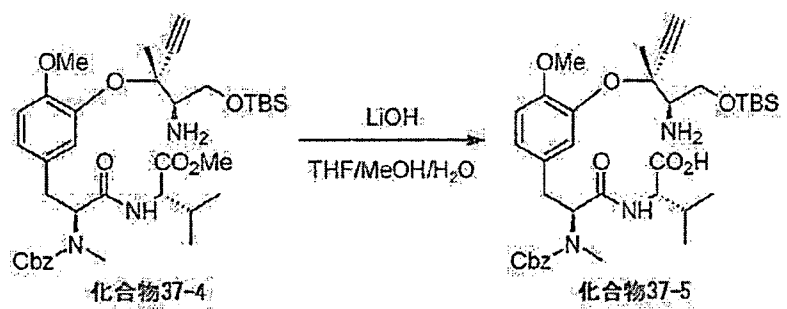
【0635】 自化合物 37-3 至化合物 37-4 之合成係如下述般進行。



在氮環境下，在化合物 37-3(1.0eq. , 1.22g , 1.38mmol)之 DMF(14mL)溶液中以室溫添加碳酸銨(3.0eq. , 1.35g , 4.13mmol)以及苯硫酚(3.0eq. , 421μL ,

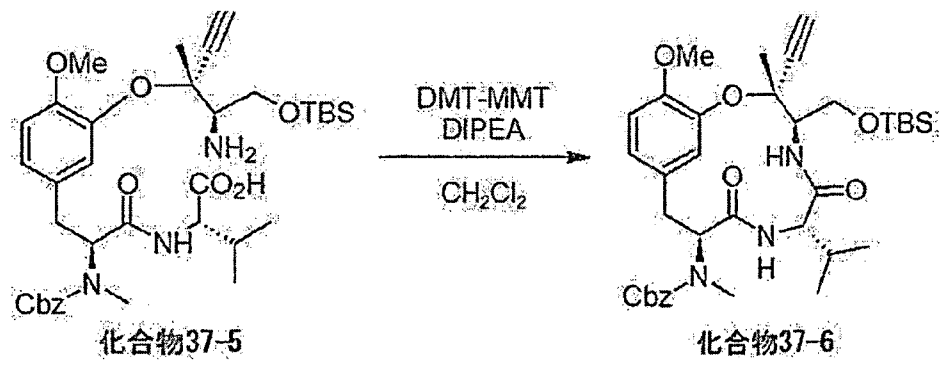
4.13mmol)，以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加己烷(10mL)/乙酸乙酯(30mL)混合液，以水(20mL)分液洗淨 3 次，以飽和氯化鈉(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為黃色油狀之粗產物(1.34g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 20g，己烷/乙酸乙酯=50/50 至 40/60)，而獲得作為黃色油狀之化合物 37-4(833mg，產率 87%)。

【0636】 自化合物 37-4 至化合物 37-5 之合成係如下述般進行。



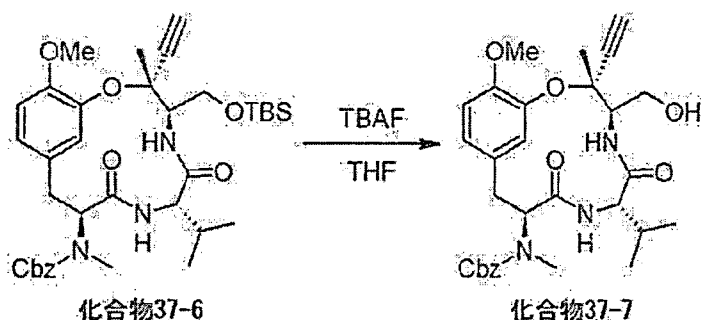
【0637】 在化合物 37-4(1.0eq.，822mg，1.18mmol)之 THF(6mL)/甲醇(3mL)/水(3mL)混合液中，以室溫添加氫氧化鋰(3.0eq.，85.0mg，3.55mmol)，以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加 1N 鹽酸水溶液(1.5mL)並將 pH 設為 7。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL)，以水(10mL)分液洗淨 1 次。將水層以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 1 次後，將有機層合併再以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，減壓濃縮而獲得作為淡黃色非晶形之化合物 37-5(764mg，粗產率 95%)。

【0638】 自化合物 37-5 至化合物 37-6 之合成係如下述般進行。



【0639】 將化合物 37-5(1.0eq. , 699mg , 1.02mmol)之二氯甲烷(42mL)溶液在室溫中以約 40 μ L/min 滴加至 DMT-MMT(2.0eq. , 671mg , 2.04mmol)以及 DIPEA(2.0eq. , 348 μ L , 2.05mmol)之二氯甲烷(70mL)溶液中，以同溫攪拌 19.5 小時。將反應液已飽和氯化銨水溶液(30mL)分液洗淨 3 次，以飽和氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得粗產物。將自化合物 37-5(50.3mg , 73.5 μ mol)藉由同樣的反應所獲得之粗產物，與先前取得之粗產物混合。將藉由添加乙酸乙酯而析出之白色固體過濾去除，將濾液藉由減壓濃縮而獲得淡黃色非晶形之粗產物(789mg)。將粗產物進行 3 次快速矽膠管柱精製(第 1 次：正相矽膠 30g，己烷/乙酸乙酯=80/20 至 59/41，第 2 次：NH₂ 矽膠 5g，己烷/乙酸乙酯=75/25 至 0/100，第 3 次：正相矽膠 5g，己烷/乙酸乙酯=80/20 至 74/26)，而獲得作為白色非晶形之化合物 37-6(234mg，產率 32%)。

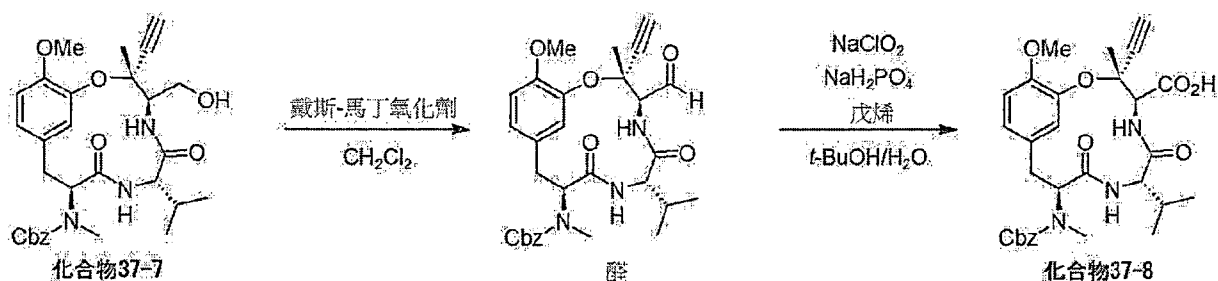
【0640】 化合物 37-6 至化合物 37-7 之合成係如下述般進行。



【0641】 在化合物 37-6(1.0eq. , 231mg , 0.348mmol)之 THF(3.5mL)溶液中以室溫添加 TBAF(1M 的 THF , 2.0eq. , 695 μ L , 0.695mmol)，以同溫攪拌 2 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL)，以飽和氯化銨水溶液(10mL)分液洗淨 3 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之粗產物(211mg)。將粗產物

進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g, 己烷/乙酸乙酯=50/50 至 0/100), 而獲得作為白色非晶形之化合物 37-7(144mg, 產率 75%)。

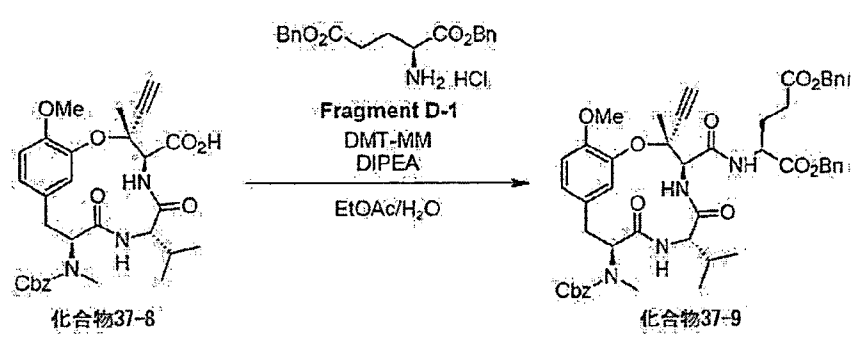
【0642】 自化合物 37-7 至化合物 37-8 之合成係如下述般進行。



在氮環境下, 在化合物 37-7(1.0eq., 139mg, 0.252mmol)之二氯甲烷(2.5mL)溶液中, 在冰冷下添加戴斯-馬丁氧化劑(1.5eq., 161mg, 0.379mmol), 以室溫攪拌 2 小時。在冰冷下追加戴斯-馬丁氧化劑(1.0eq., 107mg, 0.252mmol), 以室溫攪拌 1.5 小時。在反應液中添加 10%亞硫酸鈉水溶液(5mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(5mL)之混合液, 以乙酸乙酯(20mL)分液萃取 1 次。將有機層以 10%亞硫酸鈉水溶液(5mL)/飽和碳酸氫鈉水(5mL)混合液分液洗淨 1 次, 以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後, 過濾去除硫酸鎂, 進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之醛(132mg, 粗產率 95%)。

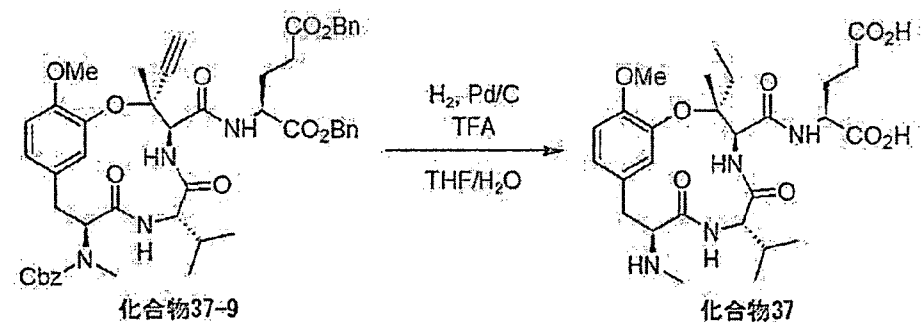
【0643】 在醛(1.0eq., 131mg, 0.238mmol)之戊烯(1mL)/第三丁醇(4mL)混合液中, 以室溫添加磷酸二氫鈉二水合物(3.4eq., 127mg, 0.816mmol)以及 80%亞氯酸鈉(4.5eq., 121mg, 1.07mmol)之水(1mL)溶液, 以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL), 以飽和氯化銨水溶液(10mL)分液洗淨 2 次, 以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後, 過濾去除硫酸鎂, 減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之化合物 37-8(143mg, 粗產率 106%)。

【0644】 自化合物 37-8 至化合物 37-9 之合成係如下述般進行。



【0645】 在化合物 37-8(1.0eq. , 138mg , 計算為 0.238mmol)之乙酸乙酯(1.4mL)/水(0.42mL)混合液中 , 以室溫添加 L-麩胺酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-1 , 1.5eq. , 130mg , 0.357mmol) 。在冰冷下添加 DIPEA(2.4eq. , 97.2μL , 0.572mmol) 並攪拌 30 分鐘後 , 添加 DMT-MM(1.7eq. , 113mg , 0.408mmol) , 以同溫攪拌 3 小時 。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL) , 以水(10mL)分液洗淨 1 次 , 以飽和氯化銨水溶液(10mL)分液洗淨 2 次 , 以飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)分液洗淨 2 次 , 以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次 。將有機層以硫酸鎂乾燥後 , 過濾去除硫酸鎂 , 進行減壓濃縮而獲得作為黃色油狀之粗產物(250mg) 。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(NH₂ 矽膠 6g , 己烷/乙酸乙酯=75/25 至 50/50) , 而獲得作為白色非晶形之化合物 37-9(155mg , 產率 75%) 。

【0646】 自化合物 37-9 至化合物 37 之合成係如下述般進行 。



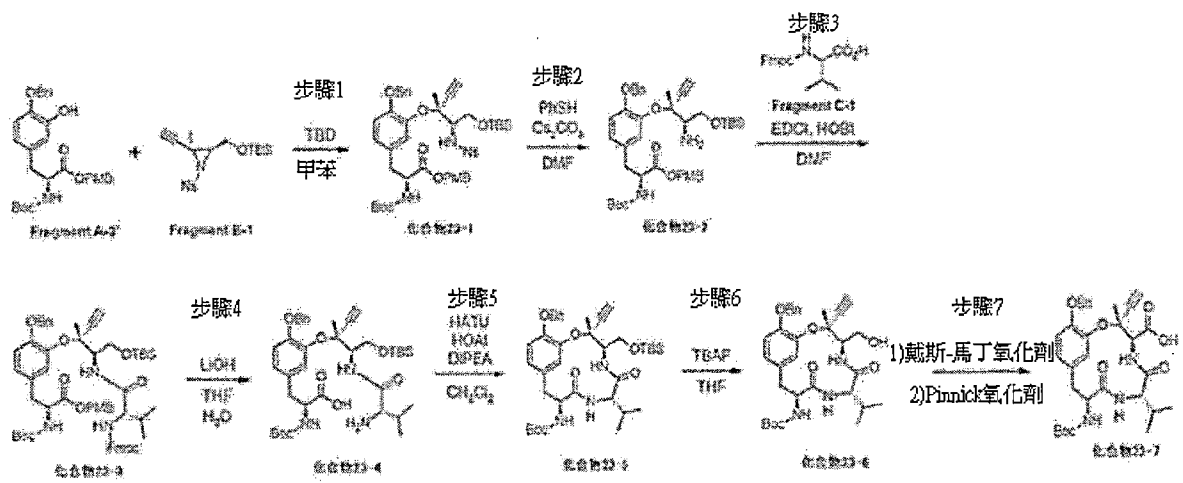
在氮環境下 , 在化合物 37-9(1.0eq. , 154mg , 0.176mmol)之 THF(3mL)/水(0.3mL)混合液中以室溫添加 TFA(5.0eq. , 67.1μL , 0.877mmol) , 以同溫攪拌 40 分鐘 。添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型 , 50%含水物 , 15.4mg) , 將系統內氫

置換後，以同溫攪拌 16 小時。藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除後，將濾液以 0.45μm 之過濾器過濾，將濾液進行減壓濃縮而獲得白色固體之粗產物(137mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 10g，水/乙腈=95/5 至 81/19)後，進行冷凍乾燥而獲得作為白色固體之化合物 37 之 TFA 鹽(50.1mg，產率 51%，純度 99.3%)。

¹H-NMR(400MHz，DMSO-d₆)δ8.30(d，J=8.2Hz，1H)，8.15(d，J=7.1Hz，1H)，7.58(d，J=8.9Hz，1H)，6.89-6.85(m，3H)，4.71(d，J=9.6Hz，1H)，4.21-4.14(m，2H)，3.68(s，3H)，2.84-2.72(m，2H)，2.32-2.18(m，5H)，2.09-2.00(m，1H)，1.93-1.71(m，3H)，1.64-1.55(m，1H)，1.32(s，3H)，0.92(t，J=7.2Hz，3H)，0.79(d，J=6.4Hz，6H).

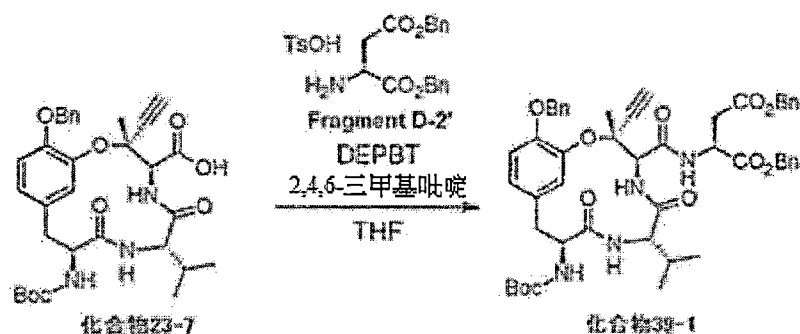
【0647】 (實施例 29J：化合物 39 之合成)

【0648】



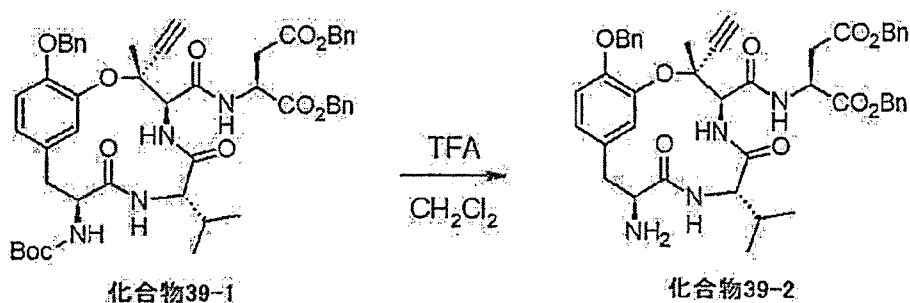
【0649】 化合物 23-7 之合成係如實施例 28 所記載般進行。

【0650】 自化合物 23-7 至化合物 39-1 之合成係如下述般進行。



在氮環境下，在化合物 23-7(1.0eq.，201mg，339 μ mol)以及 L-麩胺酸二苄基酯對甲苯磺酸鹽(Fragment D-2'，1.6eq.，255mg，524 μ mol)之 THF(4mL)溶液中，在冰冷下添加 DEPBT(1.5eq.，154mg，516 μ mol)以及 2,4,6-三甲基吡啶(3.1eq.，140 μ L，1.06mmol)，在冰冷下攪拌 8 小時後，以室溫攪拌 20 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)後，以乙酸乙酯(5mL)分液萃取 3 次。將有機層合併，以飽和碳酸氫鈉水溶液(15mL)/飽和氯化鈉水溶液(15mL)混合液分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得粗產物(524mg)。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次：NH₂ 矽膠 8g，己烷/乙酸乙酯=80/20 至 10/90，第 2 次：正相矽膠 10g，己烷/乙酸乙酯=2/1 至 1/2)，而獲得作為淡黃色非晶形之化合物 39-1(51mg，產率 17%)。

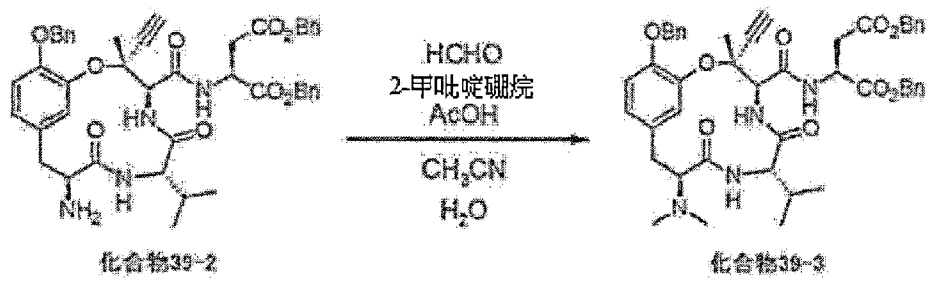
【0651】 自化合物 39-1 至化合物 39-2 之合成係如下述般進行。



在氮環境下，在化合物 39-1(1.0eq.，51mg，57 μ mol)之二氯甲烷(1mL)溶液中，在冰冷下添加 TFA(23.0eq.，100 μ L，1.31mmol)，以室溫攪拌 1.5 小時。在

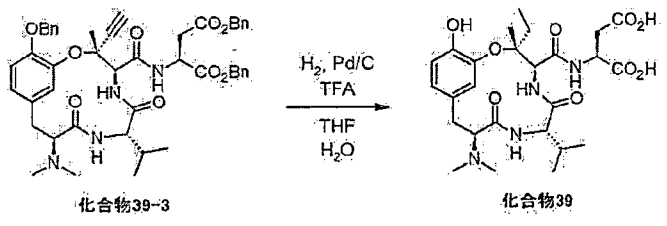
反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(5mL)後，以乙酸乙酯(5mL)分液萃取 3 次。將有機層合併，以飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮化合物 39-2(45mg，粗產率 100%)。

【0652】 自化合物 39-2 至化合物 39-3 之合成係如下述般進行。



在化合物 39-2(1.0eq.，45mg，計算為 57μmol)之乙腈(400μL)/水(200μL)混合液中，在室溫下 37%添加甲醛水溶液(10.8eq.，50μL，616μmol)以及乙酸(2.2eq.，7μL，122μmol)，以室溫攪拌 30 分鐘。接著，在冰冷下添加 2-甲吡啶硼烷(2.5eq.，15mg，142μmol)，以室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(5mL)後，以乙酸乙酯(5mL)分液萃取 3 次。將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得粗產物(29mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 7g，氯仿/甲醇=50/1 至 30/1)，而獲得作為白色非晶形之化合物 39-3(26mg，2 階段產率 57%)。

【0653】 自化合物 39-3 至化合物 39 之合成係如下述般進行。



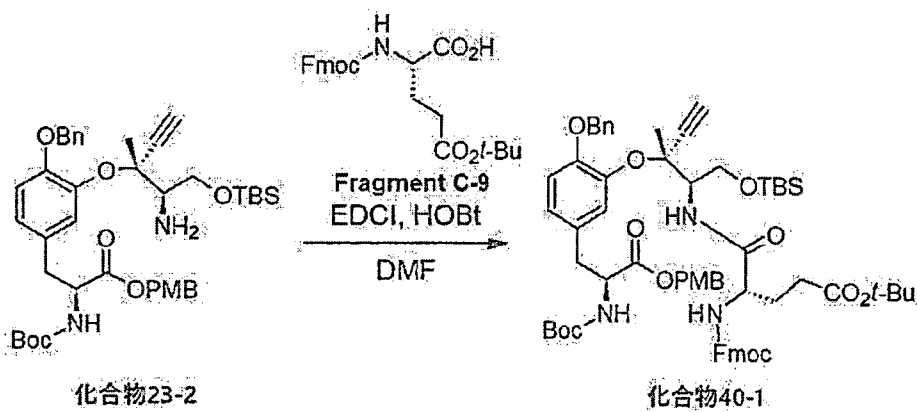
在氮環境下，在化合物 39-3(1.0eq.，26mg，32 μ mol)之 THF(2mL)/水(100 μ L)混合液中，在室溫下添加 TFA(4.0eq.，10 μ L，131 μ mol)，以同溫攪拌 2 小時。接著，在室溫下添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，3mg)，將系統內氫置換後，以室溫攪拌 2 小時。藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除，將濾液進行減壓濃縮而獲得粗產物(24mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 12g，0.05%TFA 水溶液/乙腈=100/0 至 0/100)後，進行冷凍乾燥而獲得作為白色固體之化合物 39 之 TFA 鹽(8.0mg，產率 37%，純度 93%)。

【0654】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz D_2O) δ 6.81-6.76(m, 3H) δ 4.45(dd, $J=7.4, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.93(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 3.82(dd, $J=11.6, 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.29(dd, $J=12.4, 5.2\text{Hz}$, 1H), 2.86(brs, 1H), 2.81-2.65(m, 3H), 1.99-1.90(m, 1H), 1.76-1.66(m, 1H), 1.57-1.46(m, 4H), 0.93(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.69(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.59(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H).

【0655】 (實施例 29K：化合物 40 之合成)

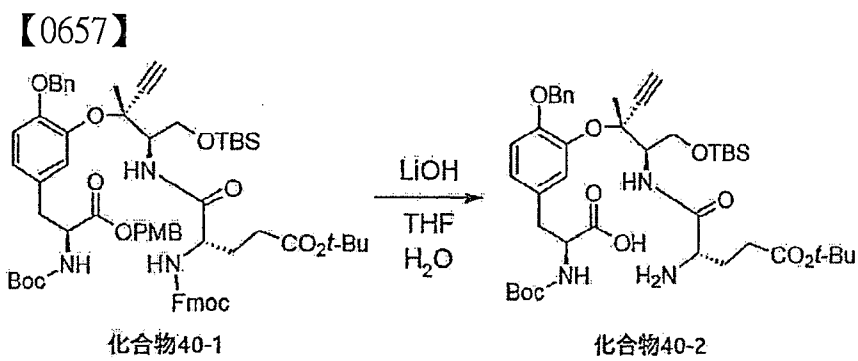
合成化合物 40。

【0656】 合成係如下述般進行。

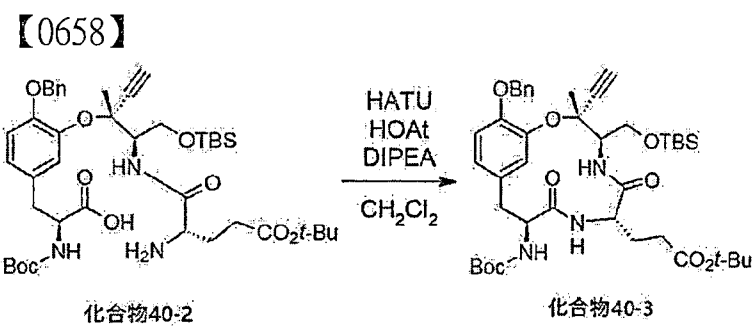


在氮環境下，在化合物 23-2(1.0eq.，1.02g，計算為 1.39mmol)以及 5-t-Bu-N-Fmoc-L-天門冬胺酸(Fragment C-9，1.2eq.，697mg，1.64mmol)之 DMF(14mL)溶

液中以室溫添加 HOBt·H₂O(1.2eq. ,251mg ,1.63mmol)以及 EDCI(1.2eq. ,312mg ,1.63mmol) ,以同溫攪拌 19 小時。添加己烷(5mL)/乙酸乙酯(15mL)混合液後,以水(10mL)分液洗淨 3 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後,過濾去除硫酸鎂,進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之粗產物之化合物 40-1(1.59g ,粗產率 100%)。

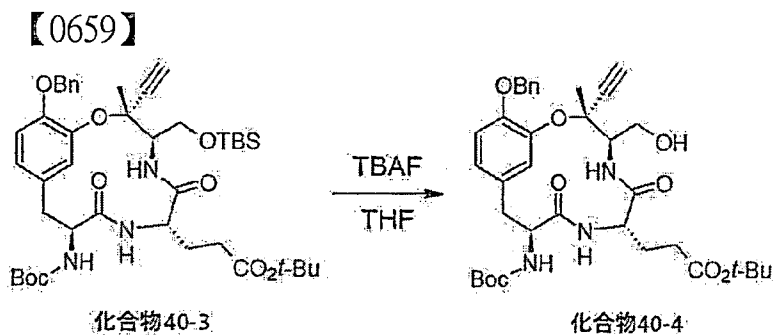


在氮環境下,在化合物 40-1(1.0eq. ,1.59g ,1.39mmol)之 THF(10mL)/水(5mL)混合液中以室溫添加氫氧化鋰(3.9eq. ,130mg ,5.44mmol),以同溫攪拌 2.5 小時。在冰冷下添加 2N 鹽酸水溶液(1.8mL)後,以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 1 次,以乙酸乙酯(5mL)分液萃取 1 次。將有機層合併再以硫酸鎂乾燥後,過濾去除硫酸鎂,減壓濃縮而獲得粗產物(2.36g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 17.8g,乙酸乙酯/甲醇=1/0 至 10/1),而獲得作為白色非晶形之化合物 40-2(601mg ,2 階段產率 54%)。



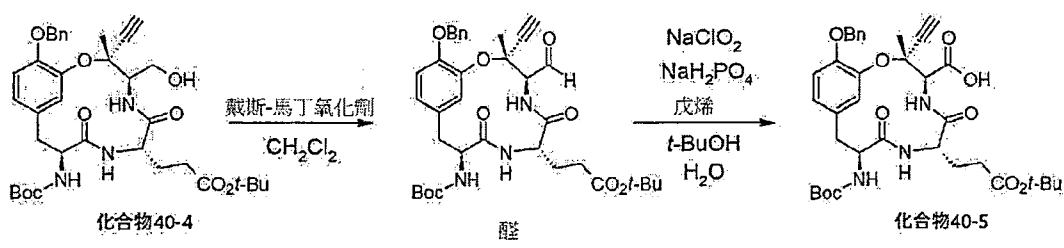
將化合物 40-2(1.0eq. ,601mg ,754μmol)之二氯甲烷(15mL)溶液以室溫花費 2.5 小時滴加至 HATU(2.0eq. ,576mg ,1.52mmol) HOAt(2.0eq. ,206mg ,1.52mmol)

以及 DIPEA(2.0eq., 250 μ L, 1.47mmol)之二氯甲烷(380mL)溶液後，以同溫攪拌 2.5 小時。將反應液減壓濃縮至成為 50mL 後，添加飽和氯化銨水溶液(50mL)，以乙酸乙酯(75mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(30mL)分液萃取 1 次。將有機層合併並以飽和碳酸氫鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次，以水(20mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮得橙色非晶形之粗產物(758mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 7.9g，己烷/乙酸乙酯=3/1 至 2/1)，而獲得作為白色非晶形之化合物 40-3(254mg，表觀產率 43%，含有約 25%之非鏡像異構物)。



在氮環境下，在化合物 40-3(1.0eq., 254mg, 325 μ mol，含有約 25%之非鏡像異構物)之 THF(3mL)溶液中在冰冷下添加 TBAF(1M 的 THF, 1.5eq., 500 μ L, 500 μ mol)後，以室溫攪拌 1 小時。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液(3mL)，以乙酸乙酯(15mL)分液萃取。將有機層以飽和氯化銨水溶液(3mL)分液洗淨 3 次，以飽和氯化鈉水溶液(2mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之粗產物(243mg)。將粗產物以己烷(2.7mL)/乙酸乙酯(0.3mL)漿料洗淨 3 次，藉此獲得作為白色固體之化合物 40-4(207mg，產率 95%，含有約 25%之非鏡像異構物)。

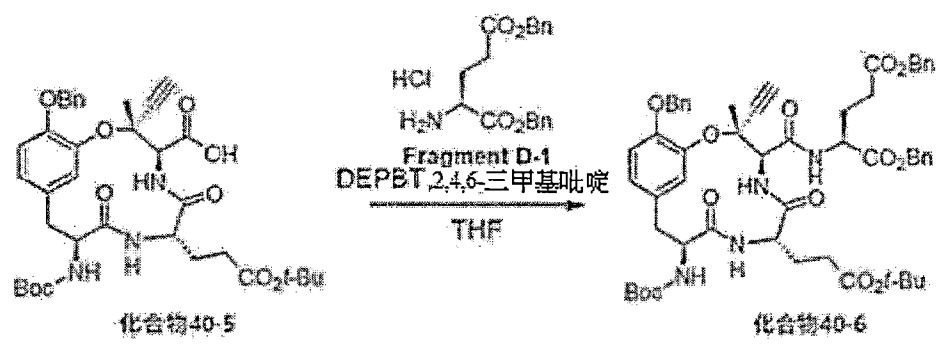
【0660】



在氮環境下，在化合物 40-4(1.0eq.，207mg，310μmol，含有約 25%之非鏡像異構物)之二氯甲烷(3mL)溶液中在冰冷下添加戴斯-馬丁氧化劑(1.5eq.，198mg，466μmol)，以室溫攪拌 1.5 小時。在反應液中添加 10%亞硫酸氫鈉水溶液(2mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(2mL)混合液後，以乙酸乙酯(15mL)分液萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液(3mL)分液洗淨 2 次，以水(3mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(2mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色固體之醛(196mg)。

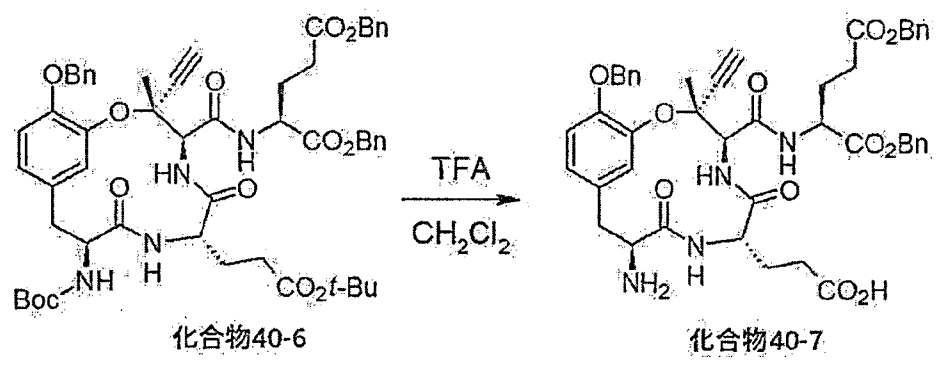
在醛(1.0eq.，196mg，計算為 310μmol)之第三丁醇(1.5mL)/戊烯(0.7mL)混合液中，以室溫滴加磷酸二氫鈉二水合物(3.5eq.，169mg，1.08mmol)以及 80%亞硫酸鈉(4.6eq.，160mg，1.41mmol)之水(0.7ml)溶液，以同溫攪拌 2 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(3mL)，以乙酸乙酯(5mL)分液萃取 2 次。將有機層合併，以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之粗產物(233mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 4.3g，己烷/乙酸乙酯=2/1→乙酸乙酯/甲醇=5/1)，而獲得作為白色非晶形之化合物 40-5(74.8mg，產率 35%)。

【0661】



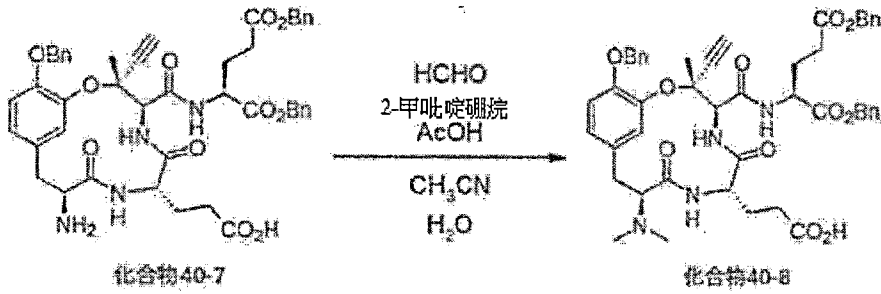
在氮環境下，在化合物 40-5(1.0eq.，116mg，170μmol)以及 L-麩胺酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-1，1.5eq，93.8mg，257μmol)之 THF(1.7mL)溶液中在冰冷下添加 2,4,6-三甲基吡啶(3.1eq.，70μL，531μmol)以及 DEPBT(1.5eq.，78.0mg，261μmol)，在冰冷下攪拌 6 小時後，以室溫攪拌 18 小時。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液(2mL)後，以乙酸乙酯(8mL)分液萃取 1 次，以乙酸乙酯(5mL)分液萃取 1 次。將有機層合併，以飽和碳酸氫鈉水溶液(3mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(3mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮深綠色黏體之粗產物(244mg)。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次：NH₂矽膠 4.1g，己烷/乙酸乙酯=3/1 至 1/1，第 2 次：正相矽膠 5.7g，己烷/乙酸乙酯=3/1 至 1/1)，而獲得作為白色非晶形之化合物 40-6 (45.3mg，產率 27%)。

【0662】



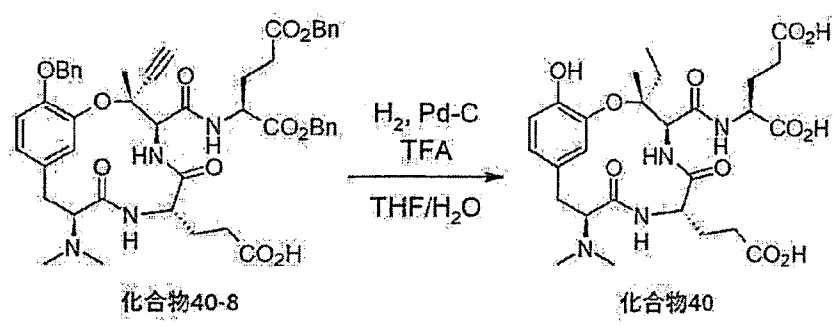
在氮環境下，在化合物 40-6(1.0eq.，45.3mg，45.8 μ mol)之二氯甲烷(400 μ L)溶液中以室溫添加 TFA(14eq.，50 μ L，653 μ mol)，以室溫攪拌 1.5 小時。在冰冷下添加 TFA(7.1eq.，25 μ L，327 μ mol)，以室溫攪拌 2 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(1mL)，以乙酸乙酯(4mL)分液萃取 1 次。將有機層水(1mL)分液洗淨 1 次後，將水層再度以乙酸乙酯(5mL)分液萃取。將有機層合併，以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得化合物 40-7 之粗產物(44.9mg，粗產率 118%)。

【0663】



在化合物 40-7(1.0eq.，45.3mg，45.8 μ mol)之乙腈(300 μ L)/水(150 μ L)混合液中，以室溫添加乙酸(2.0eq.，5.3 μ L，92.7 μ mol)以及 37%甲醛水溶液(10eq.，34.3 μ L，465 μ mol)，以室溫攪拌 30 分鐘。接著，在冰冷下添加 2-甲吡啶硼烷(2.6eq.，12.5mg，117 μ mol)，以室溫攪拌 1 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(500 μ L)，以乙酸乙酯(5mL)分液萃取 2 次。將有機層合併，以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得粗產物(42.1mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 5.7g，乙酸乙酯/甲醇=1/0 至 3/1)，而獲得作為白色非晶形之化合物 40-8(23.8mg，2 階段產率 60%)。

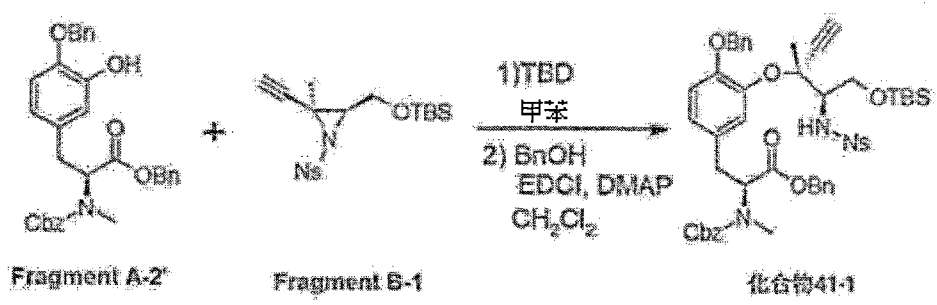
【0664】



在氮環境下，在化合物 40-8(1.0eq.，36mg，0.042mmol)之 THF(1440μL)/水 (72μL)混合液中，以室溫添加 TFA(5.0eq.，16μL，0.209mmol)，以同溫攪拌 1 小時。添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，3.6mg)，將系統內氮置換後，以同溫攪拌 23.5 小時。藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除，將濾液進行減壓濃縮而獲得粗產物。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g，0.05%TFA 水溶液/乙腈=95/5 至 90/10)，進行冷凍乾燥，而獲得作為白色固體之化合物 40 之 TFA 鹽(15.3mg，產率 52%，純度 95.0%)。

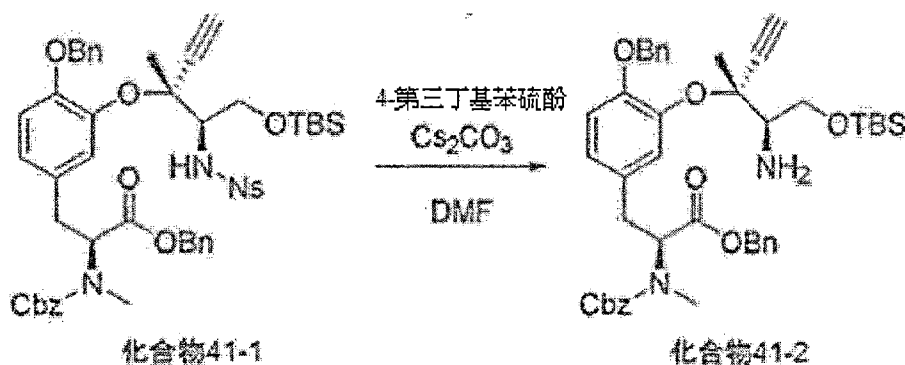
【0665】 ¹H-NMR(400MHz，D₂O)δ7.04(s，1H)，6.95(s，2H)，4.77-4.74(m，1H)，4.48-4.39(m，2H)，3.92(dd，J=11.2，4.8Hz，1H)，3.42(dd，J=12.4，4.8Hz，1H)，3.01(brs，6H)，2.88(t，J=12.0Hz，1H)，2.52-2.36(m，2H)，2.35-2.15(m，3H)，2.13-1.87(m，3H)，1.86-1.74(m，1H)，1.73-1.60(m，4H)，1.03(t，J=7.2Hz，3H).

【0666】 (實施例 29M2：化合物 41 以及 42 之合成)



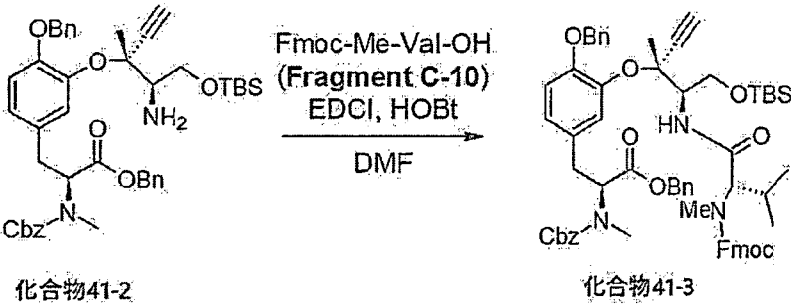
【0667】 在氮環境下，在 Fragment A-2'(1.05eq.，4.00g，含有乙酸乙酯 1.1wt%，7.53mmol)以及 Fragment B-1(1.0eq.，2.94g，7.16mmol)之甲苯(72mL)溶液中以室溫添加 TBD(1.05eq.，1.05g，7.54mmol)並攪拌 21 小時。在反應液中添加 5%檸檬酸水溶液(30mL)並分液洗淨，將有機層以 5%氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 2 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為黃色黏體之化合物 41-1 與化合物 41-1 之去 Bn 體之混合物(7.28g)。

【0668】 在氮環境下，在化合物 41-1 與化合物 41-1 之去 Bn 體之混合物(1.0eq.，7.28g，計算為 7.16mmol)之二氯甲烷(30mL)溶液中以室溫添加苄基醇(0.2eq.，0.15g，1.39mmol)，DMAP(0.05eq.，44mg，0.36mmol)以及 EDCI(0.2eq.，0.27g，1.41mmol)，以同溫攪拌 1 小時。對反應液以 5%檸檬酸水溶液(30mL)/5%氯化鈉水溶液(20mL)之混合液分液洗淨 1 次，以 5%碳酸氫鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，將進行減壓濃縮所得之粗產物(7.67g)進行 2 次快速矽膠管柱精製(正相矽膠 40g，己烷/乙酸乙酯=90/10 至 50/50)，而獲得作為淡黃色黏體之化合物 41-1(5.56g，含有乙酸乙酯 2.3wt%，換算產率 81%)。

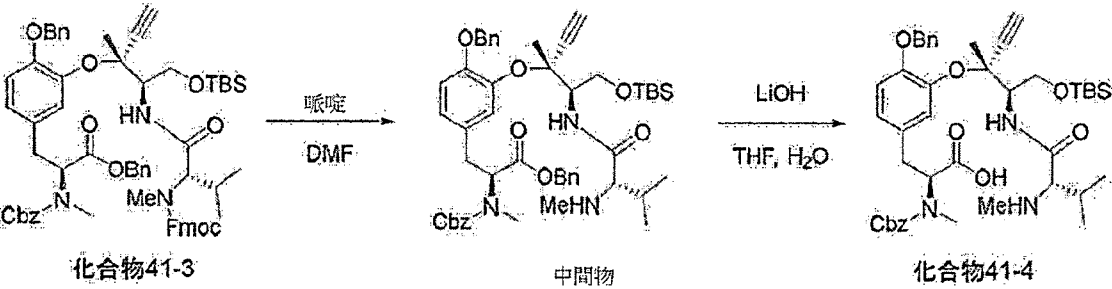


【0669】 在氮環境下，在化合物 41-1(1.0eq.，1.00g，含有乙酸乙酯 2.3wt%，1.04mmol)之 DMF(5mL)溶液中以室溫添加 4-第三丁基苯磺胺(3.0eq.，0.52g，

3.13mmol)以及碳酸銨(3.0eq.，1.02g，3.13mmol)，以同溫攪拌 1.5 小時。在反應液中添加甲苯(20mL)，以水(20mL)分液洗淨 1 次，以 5%碳酸鉀水溶液(20mL)/5%氯化鈉水溶液(20mL)混合液分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，將進行減壓濃縮所得之粗產物(1.37g)進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠，25g，己烷/乙酸乙酯=90/10 至 0/100)，而獲得作為淡黃色油狀物之化合物 41-2(0.76g，含有乙酸乙酯 3.0wt%，換算產率 94%)。

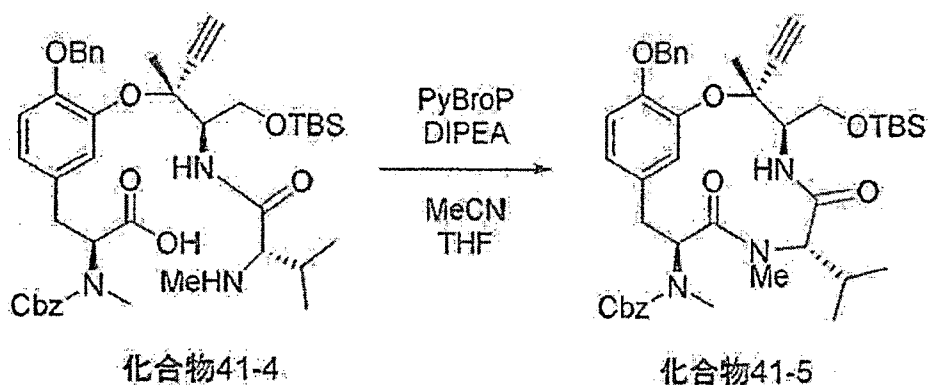


【0670】 在氮環境下，在化合物 41-2(1.0eq.，660mg，含有乙酸乙酯 3.0wt%，0.85mmol)之 DMF(6.6mL)溶液中添加 N-Fmoc-N-甲基-L-纈胺酸 (Fragment C-10，1.5eq.，0.45g，1.27mmol)、EDCI(1.5eq.，0.25g，1.30mmol)以及 HOBT·H₂O(1.5eq.，0.20g，1.31mmol)，以室溫攪拌 19.5 小時。在反應液中添加甲苯(15mL)，以 5%碳酸氫鈉水溶液(15mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液 (15mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色黏體之化合物 41-3(0.99g)。



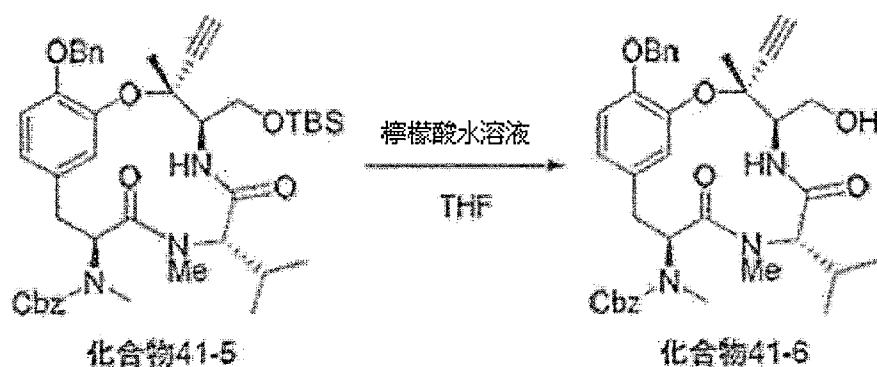
【0671】 在氮環境下，在化合物 41-3(1.0eq., 0.99g, 計算為 0.85mmol)之 DMF(10mL)溶液中添加哌啶(0.5mL)，以室溫攪拌 1 小時。在反應液中添加甲苯 (20mL)，以 5%檸檬酸水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以 5%碳酸氫鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮所得之粗產物(0.92g)進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g, 己烷/乙酸乙酯=90/10 至 0/100)，而獲得作為淡黃色黏體之中間物 (700mg, 含有乙酸乙酯 5.0wt%, 自化合物 41-2 之 2 階段之換算產率 90%)。

【0672】 在氮環境下，在中間物(1.0eq., 800mg, 含有乙酸乙酯 5.0wt%, 0.88mmol)之 THF(4mL)/水(2mL)混合液中添加氫氧化鋰一水合物(2.0eq., 74mg, 1.76mmol)，以室溫攪拌 3 小時。將反應液冰冷後添加 5%檸檬酸水溶液(10mL)，以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 1 次後，將有機層以 5%氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 2 次，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，將進行減壓濃縮所得之粗產物 (780mg)進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g, 己烷/乙酸乙酯/甲醇=90/10/0 至 0/100/0 至 0/70/30)，而獲得作為淡黃色非晶形之化合物 41-4(688mg, 乙酸乙酯 3.8wt%, 含有乙酸 0.1wt%, 換算產率 97%)。

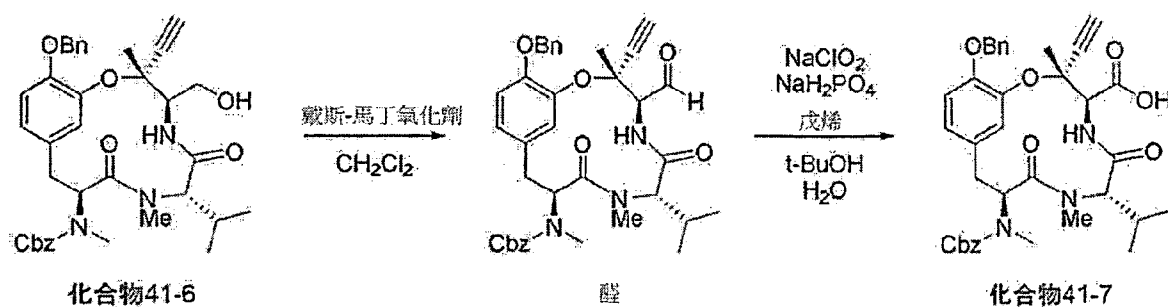


【0673】 在氮環境下，在 PyBroP(5.0eq., 1.54g, 3.30mmol)的乙腈(648mL)溶液中以室溫添加 DIPEA(10.0eq., 0.85g, 6.58mmol)。以外溫 50°C將化合物 41-

4(1.0eq., 529mg, 乙酸乙酯 3.8wt%, 含有乙酸 0.1wt%, 0.66mmol)的乙腈(6.3mL)/THF(6.3mL)混合液花費 21 小時添加, 滴加結束後, 以同溫進一步攪拌 0.5 小時。將反應液減壓濃縮, 在濃縮殘渣中添加乙酸乙酯(10mL)並超音波照射後, 過濾去除不溶解物。將濾液以 5%檸檬酸水溶液(10mL)分液洗淨 1 次, 以 5%碳酸氫鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次, 以 5%氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次後, 以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉, 將進行減壓濃縮所得之粗產物(1.65g)進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 100g, 己烷/乙酸乙酯=90/10 至 0/100), 而獲得作為淡黃色非晶形之化合物 41-5(113mg, 含有乙酸乙酯 1.3wt%, 換算產率 22%)。

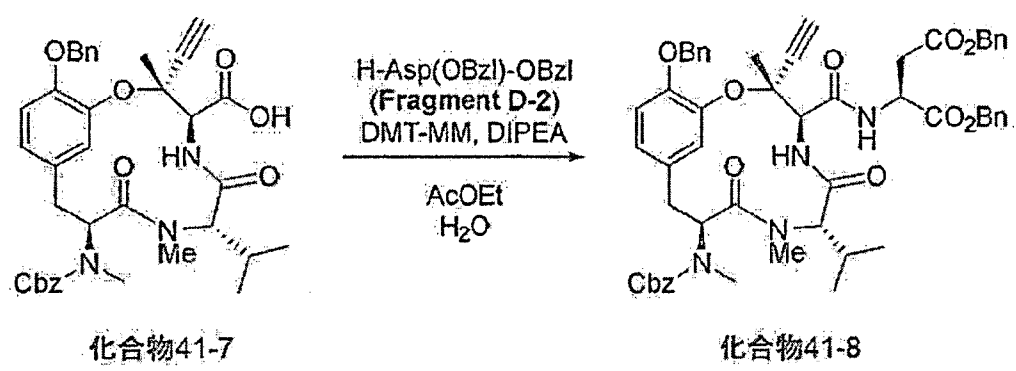


【0674】 在氮環境下, 在化合物 41-5(1.0eq., 0.178mmol)之 THF(1mL)/水(0.5mL)混合液中添加檸檬酸(10.0eq., 343mg, 1.79mmol), 以室溫攪拌 15.5 小時後, 以外溫 40°C攪拌 4.5 小時。將反應液放冷後, 添加乙酸乙酯(3mL), 以水(3mL)分液洗淨 1 次, 以 5%碳酸氫鈉水溶液(3mL)分液洗淨 1 次, 以 5%氯化鈉水溶液(3mL)分液洗淨 1 次後, 以硫酸鈉乾燥。過濾去除硫酸鈉, 將進行減壓濃縮所得之粗產物(136mg)進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g, 己烷/乙酸乙酯=35/65), 而獲得作為白色非晶形之化合物 41-6(92mg, 含有乙酸乙酯 2.1wt%, 換算產率 78%)。



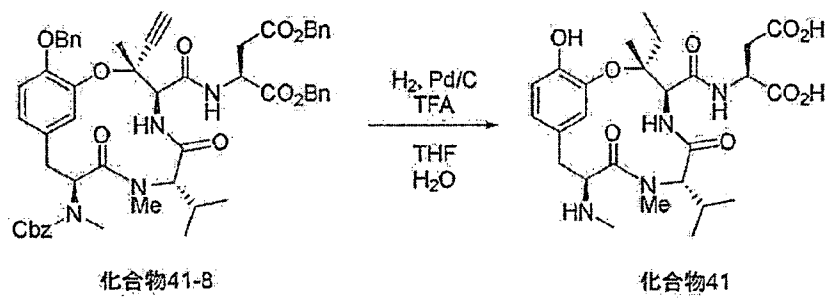
【0675】 在氮環境下，在化合物 41-6(1.0eq., 92mg, 含有乙酸乙酯 2.1wt%, 0.14mmol)之二氯甲烷(1mL)溶液中，在冰冷下添加戴斯-馬丁氧化劑(1.5eq., 89mg, 0.21mmol)並攪拌 3 小時後，進一步以室溫攪拌 14 小時。以室溫添加戴斯-馬丁氧化劑(1.5eq., 89mg, 0.21mmol)，以同溫進一步攪拌 2.5 小時。將反應液冰冷，添加 5%碳酸氫鈉水溶液(3mL)以及 5%硫代硫酸鈉水溶液(3mL)並以乙酸乙酯(6mL)分液萃取 1 次。將有機層以 5%氯化鈉水溶液(6mL)分液洗淨 1 次，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為黃色黏體之醛(102mg)。

【0676】 在氮環境下，在醛(1.0eq., 102mg, 計算為 0.14mmol)之第三丁醇(2mL)/戊烯(0.5mL)/水(0.5mL)混合液中，以室溫添加磷酸二氫鈉二水合物(3.5eq., 77mg, 0.49mmol)以及 80%亞氯酸鈉(4.5eq., 71mg, 0.63mmol)，以同溫攪拌 1.5 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(6mL)，以 5%氯化鈉水溶液(6mL)分液洗淨 2 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉後，將進行減壓濃縮所得之粗產物(114mg)進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g, 己烷/乙酸乙酯/甲醇=90/10/0 至 0/100/0 至 0/80/20)，而獲得作為淡黃色非晶形之化合物 41-7(93mg, 含有乙酸乙酯 4.3wt%, 自化合物 41-6 之 2 階段之換算產率 97%)。



【0677】 在氮環境下，在化合物 41-7(1.0eq.，20mg，含有乙酸乙酯 4.3wt%，0.029mmol)以及 L-天門冬胺酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-2，1.5eq.，15mg，0.043mmol)之乙酸乙酯(200μL)/水(60μL)混合液中，在冰冷下添加 DIPEA(2.5eq.，12.4μL，0.073mmol)以及 DMT-MM(含水 15.1%，1.7eq.，14mg，0.051mmol)並攪拌 3 小時後，進一步以室溫攪拌 14.5 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(1mL)，以 5%檸檬酸水溶液(1mL)分液洗淨 1 次，以 5%碳酸氫鈉水溶液(1mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(1mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得粗產物(25mg)。

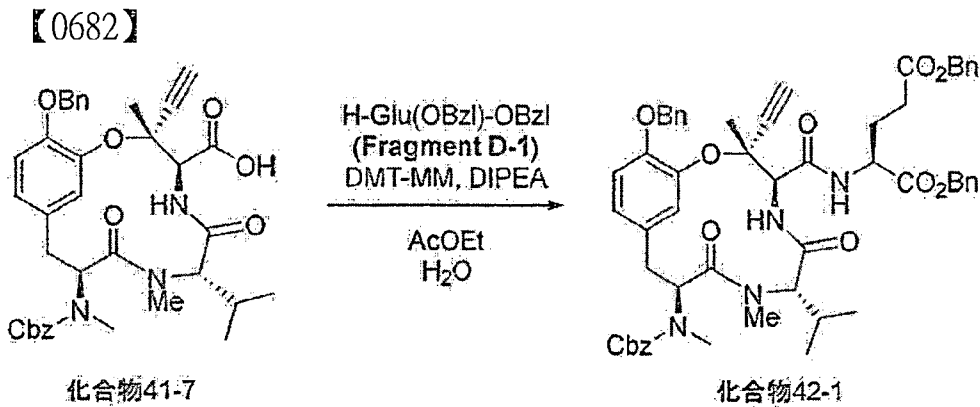
【0678】 將以同樣的操作自化合物 41-7(20mg)所得之粗產物與上述粗產物合併，進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g，己烷/乙酸乙酯=70/30 至 50/50)，而獲得作為淡黃色非晶形之化合物 41-8(49mg，雜質 8.9%，含有乙酸乙酯 0.4wt%，換算產率 80%)。



【0679】 在氮環境下，在化合物 41-8(1.0eq.，26mg，雜質 8.9%，含有乙酸乙酯 0.4wt%，0.025mmol)之 THF(1mL)/水(50μL)混合液中，以室溫添加 TFA(2.0eq.，3.8μL，0.050mmol)以及 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，2.6mg)，將系統內氬置換後，以同溫攪拌 26 小時。藉由矽藻土過濾去除觸媒後，將濾液減壓濃縮而獲得粗產物(34mg)。

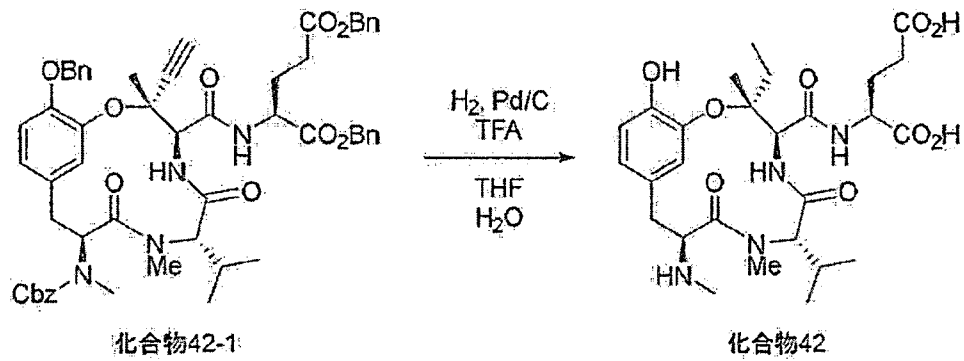
【0680】 將以同樣的操作自化合物 41-8(20mg)所得之粗產物與上述將粗產物合併，並進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g，0.05%TFA 水溶液/乙腈=95/5 至 90/10)。進行冷凍乾燥，而獲得作為白色固體之化合物 41 之 TFA 鹽(23.4mg，產率 80%，純度 97.7%)。

【0681】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz， D_2O) δ 6.94-6.87(m，2H)，6.58(d， $J=1.6\text{Hz}$ ，1H)，4.93-4.90(m，1H)，4.72(d， $J=11.2\text{Hz}$ ，1H)，4.68-4.65(m，2H)，3.31(dd， $J=14.0$ ，4.4Hz，1H)，2.99-2.84(m，3H)，2.74(s，3H)，2.70(s，3H)，2.22-2.12(m，1H)，2.02-1.93(m，1H)，1.83-1.73(m，1H)，1.51(s，3H)，1.07(t， $J=7.2\text{Hz}$ ，3H)，0.82(t， $J=7.2\text{Hz}$ ，6H)。



【0683】 在氮環境下，在化合物 41-7(1.0eq.，51mg，含有乙酸乙酯 4.3wt%，0.074mmol)以及 L-麩胺酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-1，1.5eq.，41mg，

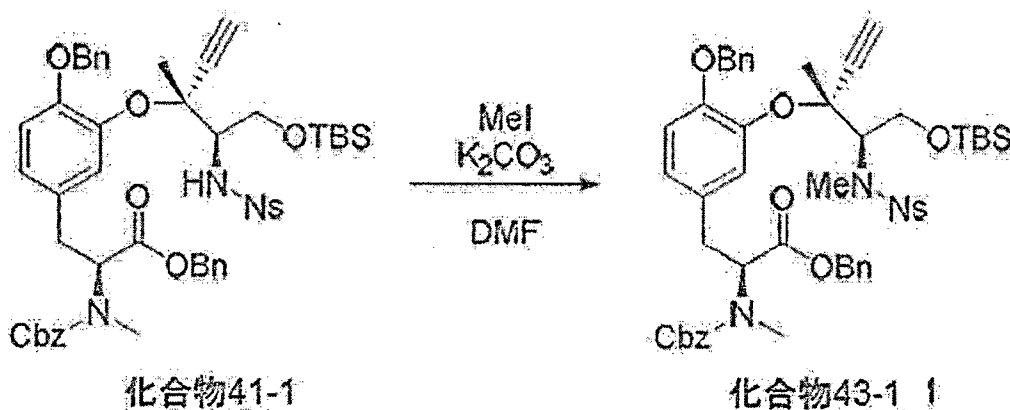
0.113mmol) 之 乙 酸 乙 酯 (500 μ L)/ 水 (150 μ L) 混 合 液 中，在 冰 冷 下 添 加 DIPEA(2.5eq., 32 μ L, 0.188mmol)以及 DMT-MM(含 水 15.1%, 1.7eq., 41mg, 0.126mmol)並 攪 拌 3 小 時 後，進 一 步 以 室 溫 攪 拌 20 小 時。在 反 應 液 中 添 加 乙 酸 乙 酯(2mL)，以 5%檸 檬 酸 水 溶 液(2mL)分 液 洗 淨 1 次，以 5%碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 (2mL)分 液 洗 淨 1 次，以 5%氯 化 鈉 水 溶 液(2mL)分 液 洗 淨 1 次 後，以 硫 酸 鈉 進 行 乾 燥。過 濾 去 除 硫 酸 鈉，將 進 行 減 壓 濃 縮 所 得 之 粗 產 物(94mg)進 行 快 速 矽 膠 管 柱 精 製(正 相 矽 膠 10g，己 烷/乙 酸 乙 酯=70/30 至 50/50)，而 獲 得 作 為 淡 黃 色 非 晶 形 之 化 合 物 42-1(76mg，含 有 雜 質 13.4%，換 算 產 率 92%)。



【0684】 在 氮 環 境 下，在 化 合 物 42-1(1.0eq., 64mg，含 有 雜 質 13.4%，0.057mmol)之 THF(2mL)/水(100 μ L)混 合 液 中，以 室 溫 添 加 TFA(2.0eq., 8.8 μ L, 0.115mmol)以 及 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含 水 物，6.4mg)，將 系 統 內 氫 置 換 後，以 同 溫 攪 拌 19.5 小 時。添 加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含 水 物，6.4mg)，以 同 溫 進 一 步 攪 拌 4.5 小 時。藉 由 矽 藻 土 過 濾 去 除 觸 媒 後，將 濾 液 進 行 減 壓 濃 縮 所 得 之 粗 產 物(42mg)進 行 快 速 矽 膠 管 柱 精 製(逆 相 矽 膠 30g，0.05%TFA 水 溶 液/乙 腈=95/5 至 90/10)。進 行 冷 凍 乾 燥，而 獲 得 作 為 白 色 固 體 之 化 合 物 42 之 TFA 鹽(21.4mg，產 率 55%，純 度 98.6%)。

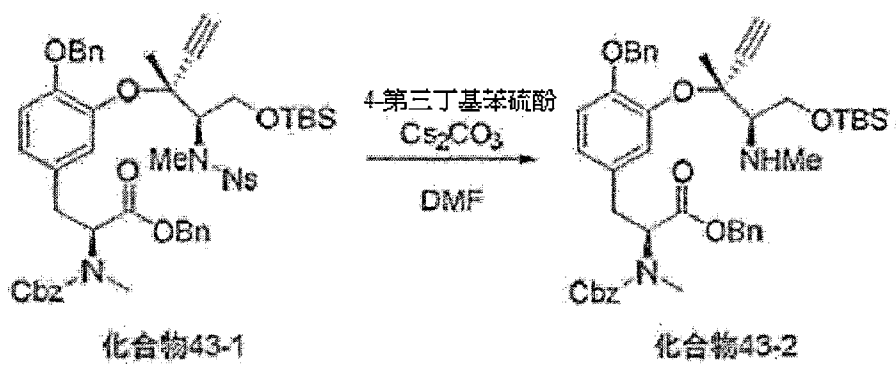
【0685】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 6.94-6.87(m, 2H), 6.59(s, 1H), 4.92-4.90(m, 1H), 4.73(d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 4.67(dd, $J=8.0, 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.40(dd, $J=9.2, 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.32(dd, $J=14.0, 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.97(dd, $J=14.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 2.75(s, 3H), 2.70(s, 3H), 2.52-2.37(m, 2H), 2.26-2.12(m, 2H), 2.05-1.90(m, 2H), 1.84-1.72(m, 1H), 1.51(s, 3H), 1.08(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.82(t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H).

【0686】 (實施例 29M3：化合物 43 以及 44 之合成)

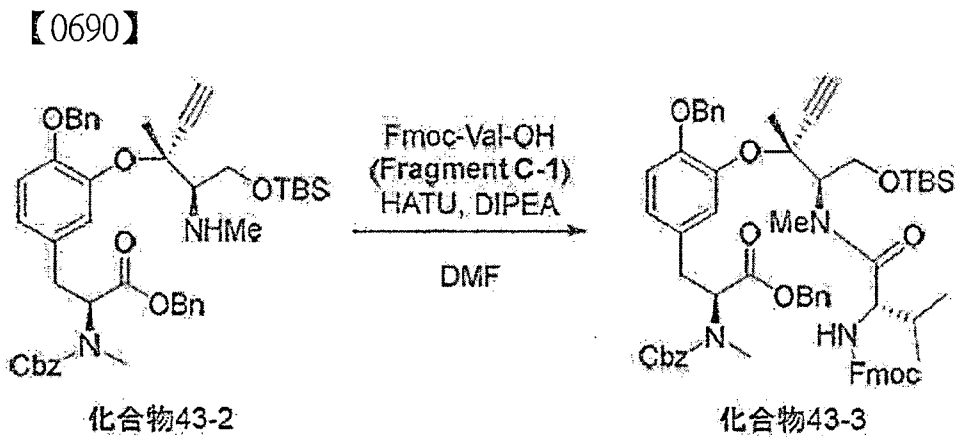


【0687】 在氮環境下，在化合物 41-1(1.0eq, 2.00g, 含有乙酸乙酯 2.3wt%, 2.09mmol)之 DMF(10mL)溶液中在冰冷下添加碳酸鉀(2.0eq, 0.58g, 4.20mmol)以及碘甲烷(2.0eq, 0.59g, 4.16mmol)，以同溫攪拌 3 小時後，以室溫攪拌 14 小時。在反應液中添加甲苯(30mL)，以 5%氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 3 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得作為無色油狀物之化合物 43-1(2.01g, 含有乙酸乙酯 3.2wt%, 換算產率 98%)。

【0688】



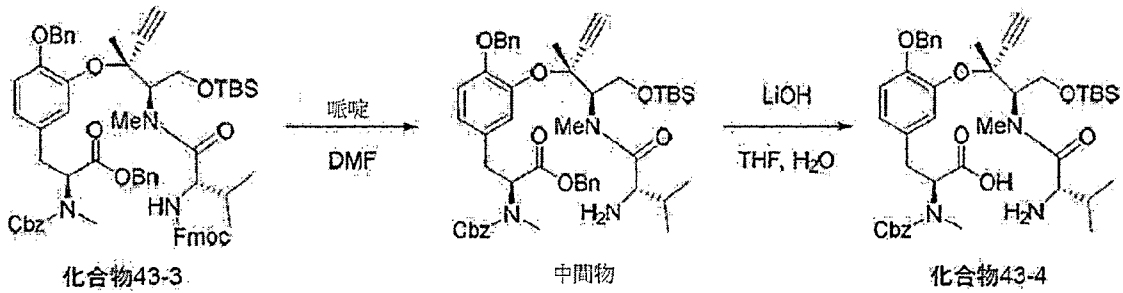
【0689】 在氮環境下，在化合物 43-1(1.0eq.，2.22g，2.26mmol)之DMF(11mL)溶液中以室溫添加碳酸鉀(3.0eq.，2.22g，6.81mmol)以及 4-第三丁基苯磺酚(3.0eq.，1.13g，6.80mmol)，以同溫攪拌 1.5 小時。在反應液中添加甲苯(30mL)，以水(30mL)分液洗淨 1 次，以 5%碳酸鉀水溶液(30mL)/5%氯化鈉水溶液(30mL)混合液分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，將進行減壓濃縮所得之粗產物(3.28g)進行快速矽膠精製(正相矽膠 25g，己烷/乙酸乙酯=90/10 至 0/100)，而獲得作為淡黃色油狀物之化合物 43-2(1.71g，含有乙酸乙酯 3.5wt%，換算產率 95%)。



【0691】 在氮環境下，在化合物 43-2(1.0eq.，0.76g，含有乙酸乙酯 3.5wt%，0.96mmol)之 DMF(7.5mL)溶液中添加 N-Fmoc-L-纈胺酸(Fragment C-1，1.5eq.，0.49g，1.44mmol)、HATU(1.5eq.，0.55g，1.45mmol)以及 DIPEA(3.0eq.，0.37g，

2.86mmol)，以室溫攪拌 16 小時。在反應液中添加甲苯(20mL)，以 5%檸檬酸水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以 5%碳酸氫鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，將進行減壓濃縮所得之粗產物(1.29g)進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g，己烷/乙酸乙酯=75/25)，而獲得作為淡橙色非晶形之化合物 43-3(0.99g，含有乙酸乙酯及雜質，表觀產率 95%)。

【0692】

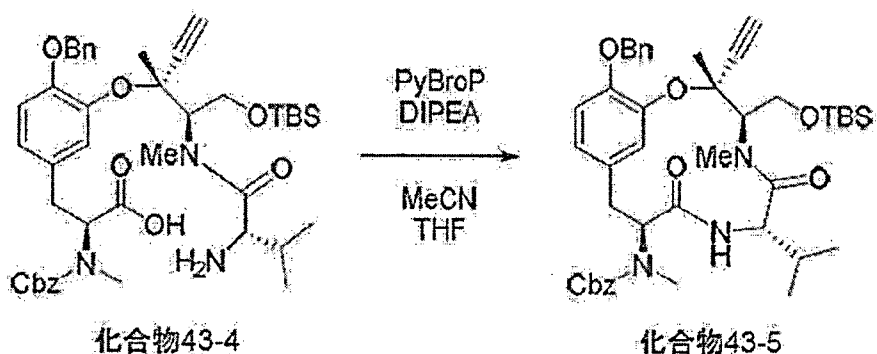


【0693】 在氮環境下，在化合物 43-3(1.0eq., 0.99g，含有乙酸乙酯及雜質，計算為 0.91mmol)之 DMF(9mL)溶液中添加吡啶(0.45mL)，以室溫攪拌 1 小時。在反應液中添加甲苯(20mL)，以 5%檸檬酸水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以 5%碳酸氫鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，將進行減壓濃縮所得之粗產物(0.91g)進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g，己烷/乙酸乙酯=90/10 至 0/100)，而獲得作為黃色黏體之中間物(729mg，含有乙酸乙酯 3.8wt%，自化合物 43-2 之 2 階段之換算產率 85%)。

【0694】 在氮環境下，在中間物(1.0eq., 727mg，含有乙酸乙酯 3.8wt%，0.81mmol)之 THF(4mL)/水(2mL)混合液中添加氫氧化鋰一水合物(2.4eq., 82mg，1.94mmol)，以室溫攪拌 2 小時。將反應液冰冷後添加 5%檸檬酸水溶液(10mL)，

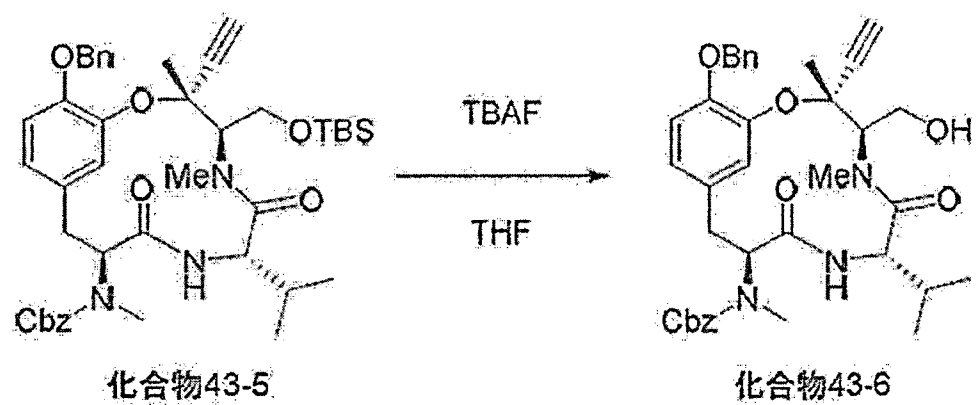
以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 1 次後，將有機層以 5%氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 2 次，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，將進行減壓濃縮所得之粗產物(720mg)進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g，己烷/乙酸乙酯/甲醇=90/10/0 至 0/100/0 至 0/50/50)，而獲得作為淡褐色非晶形之化合物 43-4(657mg，含有乙酸乙酯 3.5wt%，定量(quant))。

【0695】



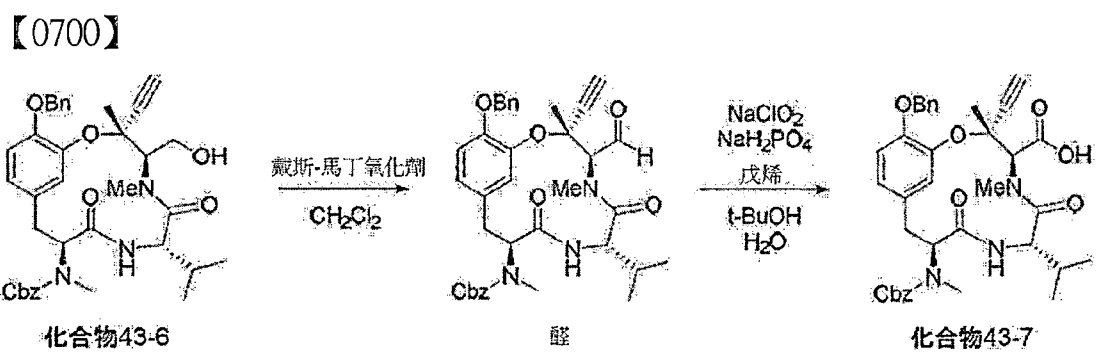
【0696】 在氮環境下，在 PyBroP(5.0eq.，1.89g，4.05mmol)的乙腈(797mL)溶液中以室溫添加 DIPEA(10.0eq.，1.05g，8.12mmol)。以外溫 50°C將化合物 43-4(1.0eq.，654mg，含有乙酸乙酯 3.5wt%，0.81mmol)的乙腈(7.5mL)/THF(7.5mL)混合液花費 20 小時添加，滴加結束後，以同溫進一步攪拌 0.5 小時。將反應液減壓濃縮，在濃縮殘渣中添加乙酸乙酯(10mL)並超音波照射後，過濾去除不溶解物。將濾液以 5%檸檬酸水溶液(10mL)分液洗淨 1 次，以 5%碳酸氫鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，將進行減壓濃縮所得之粗產物(1.46g)進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 100g，己烷/乙酸乙酯=75/25)，而獲得作為白色非晶形之化合物 43-5(201mg，含有乙酸乙酯 1.1wt%，換算產率 32%)。

【0697】



【0698】 在氮環境下，在化合物 43-5(1.0eq.，189mg，含有乙酸乙酯 1.1wt%，0.247mmol)之 THF(1.9mL)溶液中在冰冷下添加 TBAF(1.1M 的 THF，1.1eq.，0.247mL，0.272mmol)，以同溫攪拌 10 分鐘後，以室溫攪拌 1 小時。在反應液中添加甲苯(10mL)，以 10%氯化銨水溶液(10mL)分液洗淨 3 次，以 5%氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，減壓濃縮而獲得粗產物(164mg)。

【0699】 將以同樣的操作自化合物 43-5(10mg)所得之粗產物(8mg)與上述粗產物合併並進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g，己烷/乙酸乙酯=90/10 至 0/100)，而獲得作為白色非晶形之化合物 43-6(165mg，含有乙酸乙酯 4.9wt%，換算產率 94%)。

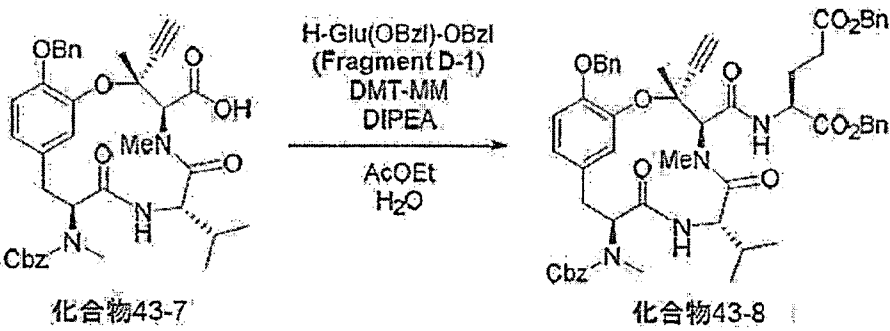


【0701】 在氮環境下，在化合物 43-6(1.0eq.，71mg，含有乙酸乙酯 4.9wt%，0.105mmol)之二氯甲烷(0.6mL)溶液中，在冰冷下添加戴斯-馬丁氧化劑(1.5eq.，

67mg, 0.158mmol), 以同溫攪拌 2.5 小時。添加戴斯-馬丁氧化劑(0.5eq., 22mg, 0.052mmol), 以同溫進一步攪拌 1 小時後, 添加 5%碳酸氫鈉水溶液(2mL)以及 5%硫代硫酸鈉水溶液(2mL)並以乙酸乙酯(4mL)分液萃取 1 次。將有機層以 5% 氯化鈉水溶液(4mL)分液洗淨 1 次, 以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉, 減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之醛(71mg)。

【0702】 在氮環境下, 在醛(1.0eq., 69mg, 計算為 0.102mmol)之第三丁醇(1.2mL)/戊烯(0.3mL)/水(0.3mL)混合液中, 以室溫添加磷酸二氫鈉二水合物(3.5eq., 57mg, 0.365mmol)以及 80%亞氯酸鈉(4.5eq., 53mg, 0.469mmol), 以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(3mL), 以 5%氯化鈉水溶液(3mL)分液洗淨 2 次後, 以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉後, 將進行減壓濃縮所得之粗產物(75mg)進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g, 己烷/乙酸乙酯/甲醇=90/10/0 至 0/100/0 至 0/80/20), 而獲得作為淡黃色非晶形之化合物 43-7(70mg, 含有乙酸乙酯 4.1wt%, 自化合物 43-6 之 2 階段之換算產率 97%)。

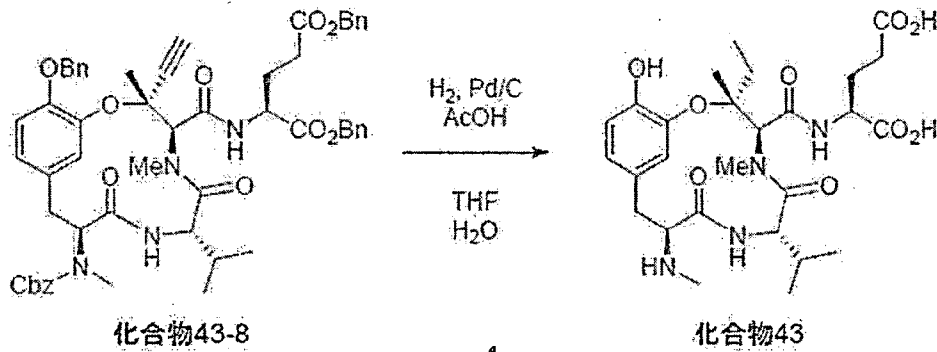
【0703】



【0704】 在氮環境下, 在化合物 43-7(1.0eq., 63mg, 含有乙酸乙酯 5.0wt%, 0.091mmol)以及 L-麩胺酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-1, 1.5eq., 50mg, 0.137mmol)之乙酸乙酯(630μL)/水(190μL)混合液中, 在冰冷下添加

DIPEA(2.5eq., 39 μ L, 0.229mmol)以及 DMT-MM(含水 15.1%, 1.7eq., 51mg, 0.156mmol), 以同溫攪拌 1.5 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(2mL), 以 5%檸檬酸水溶液(2mL)分液洗淨 1 次, 以 5%碳酸氫鈉水溶液(2mL)分液洗淨 1 次, 以 5%氯化鈉水溶液(2mL)分液洗淨 1 次後, 以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉, 將進行減壓濃縮所得之粗產物(92mg)進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g, 己烷/乙酸乙酯=70/30 至 50/50), 而獲得作為白色非晶形之化合物 43-8(64mg, 含有雜質 2.1%、乙酸乙酯 0.2wt%, 換算產率 71%)。

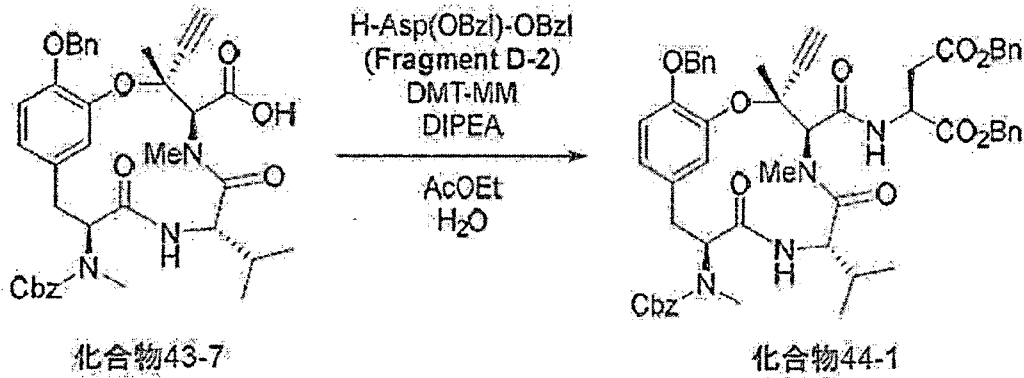
【0705】



【0706】 在氬環境下, 在化合物 43-8(1.0eq., 56mg, 含有雜質 2.1%、乙酸乙酯 0.2wt%, 0.057mmol)之 THF(1.6mL)/水(400 μ L)混合液中, 以室溫添加乙酸(5.0eq., 16.2 μ L, 0.283mmol)以及 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型, 50%含水物, 2.8mg), 將系統內氬置換後, 以同溫攪拌 16.5 小時。追加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型, 50%含水物, 2.9mg)並攪拌 3.5 小時。進一步追加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型, 50%含水物, 11.2mg)並攪拌 6 小時。藉由矽藻土過濾去除觸媒後, 將濾液進行減壓濃縮所得之粗產物(27.6mg)進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g, 0.05%乙酸水溶液/乙腈=95/5 至 90/10)。進行冷凍乾燥, 而獲得作為白色固體之化合物 43(17.2mg, 含有乙酸 1.0wt%, 換算產率 53%, 純度 99.0%)。

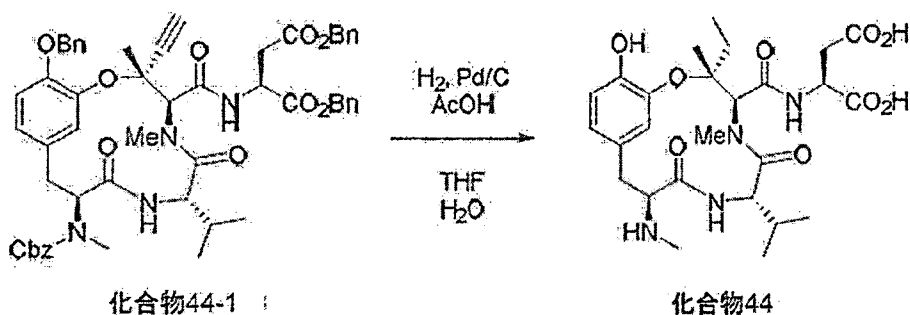
【0707】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 6.89(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.81(dd, $J=8.0$, 2.0Hz, 1H), 6.48(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 5.50(s, 1H), 4.70(d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 4.21(dd, $J=9.2$, 4.8Hz, 1H), 4.03(dd, $J=7.2$, 4.0Hz, 1H), 3.40(s, 3H), 3.17(dd, $J=14.0$, 4.4Hz, 1H), 3.00(dd, $J=14.0$, 7.2Hz, 1H), 2.71(s, 3H), 2.31(t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 2.15-1.94(m, 3H), 1.93-1.78(m, 2H), 1.61(s, 3H), 0.98(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.94(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.86(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H).

【0708】



【0709】 在氮環境下，在化合物 43-7(1.0eq, 67mg, 含有乙酸乙酯 4.1wt%, 0.098mmol)以及 L-天門冬胺酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-2, 1.5eq, 51mg, 0.146mmol)之 乙 酸 乙 酯 (670 μL)/ 水 (200 μL) 混 合 液 中，在冰冷下添加 DIPEA(2.5eq, 42 μL , 0.247mmol)以及 DMT-MM(含水 15.1%, 1.7eq, 54mg, 0.166mmol)，在冰冷下攪拌 1.5 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(2mL)，以 5%檸檬酸水溶液(2mL)分液洗淨 1 次，以 5%碳酸氫鈉水溶液(2mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(2mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，將進行減壓濃縮所得之粗產物(98mg)進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g, 己烷/乙酸乙酯=70/30 至 50/50)，而獲得作為白色非晶形之化合物 44-1(71mg, 含有雜質 1.4%、乙酸乙酯 0.7wt%，換算產率 75%)。

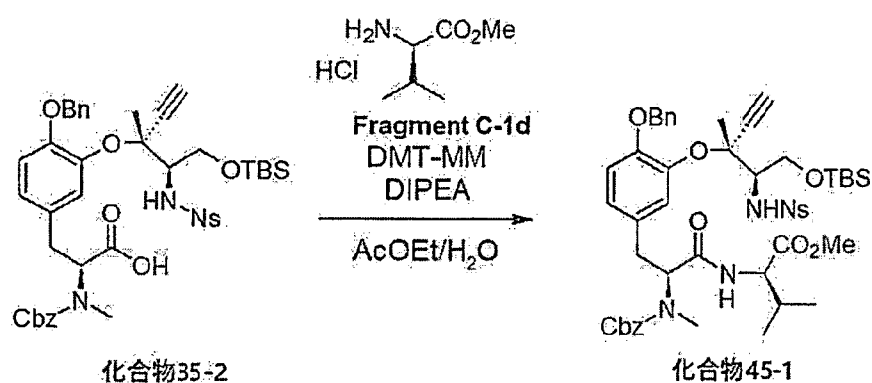
【0710】



【0711】 在氬環境下，在化合物 44-1(1.0eq, 68mg, 含有雜質 1.4%、乙酸乙酯 0.7wt%, 0.070mmol)之 THF(2mL)/水(500 μ L)混合液中，以室溫添加乙酸(5.0eq, 20 μ L, 0.350mmol)以及 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型, 50%含水物, 6.8mg), 將系統內氫置換後，以同溫攪拌 16 小時。藉由矽藻土過濾去除觸媒後，將濾液減壓濃縮所得之粗產物(49mg)進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g, 0.05%乙酸水溶液/乙腈=95/5 至 90/10)。進行冷凍乾燥，而獲得作為白色固體之化合物 44(32.6mg, 含有乙酸 1.2wt%, 換算產率 83%, 純度 97.4%)。

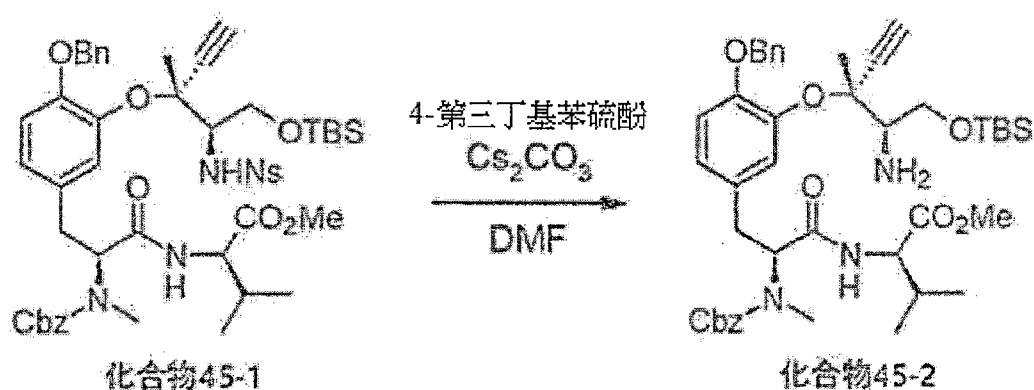
【0712】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 6.88(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.81(dd, $J=8.0$, 1.6Hz, 1H), 6.51(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 5.52(s, 1H), 4.69(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 4.55(dd, $J=8.4$, 4.4Hz, 1H), 4.01(dd, $J=7.6$, 4.4Hz, 1H), 3.36(s, 3H), 3.16(dd, $J=14.0$, 4.4Hz, 1H), 2.99(dd, $J=14.0$, 7.6Hz, 1H), 2.83(dd, $J=16.8$, 4.0Hz, 1H), 2.71(s, 3H), 2.69(dd, $J=16.8$, 8.4Hz, 1H), 2.09-1.94(m, 2H), 1.93-1.80(m, 1H), 1.60(s, 3H), 1.00(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.93(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.84(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H).

【0713】 (實施例 29M4: 化合物 45 之合成)



【0714】 在化合物 35-2(1.0eq. , 3.00g , 3.55mmol)以及 D-Val-OMe 鹽酸鹽 (Fragment C-1d , 1.5eq. , 0.89g , 5.3mmol)之乙酸乙酯(30mL)/水(9.0mL)混合液中以室溫添加 DIPEA(1.7eq. , 1.0mL , 5.9mmol) 以室溫添加 DMT-MM(含水 15.1% , 1.7eq. , 1.96g , 6.01mmol) , 以同溫攪拌 1 小時。將反應液之有機層回收之後, 有機層以 10%檸檬酸水溶液(15mL)分液洗淨 1 次, 以 10%氯化鈉水溶液(15mL)分液洗淨 1 次, 以 5%碳酸氫鈉水溶液(15mL)分液洗淨 1 次, 以 10%氯化鈉水溶液(15mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉後, 進行減壓濃縮而取得作為黃色黏體之化合物 45-1(3.50g)。

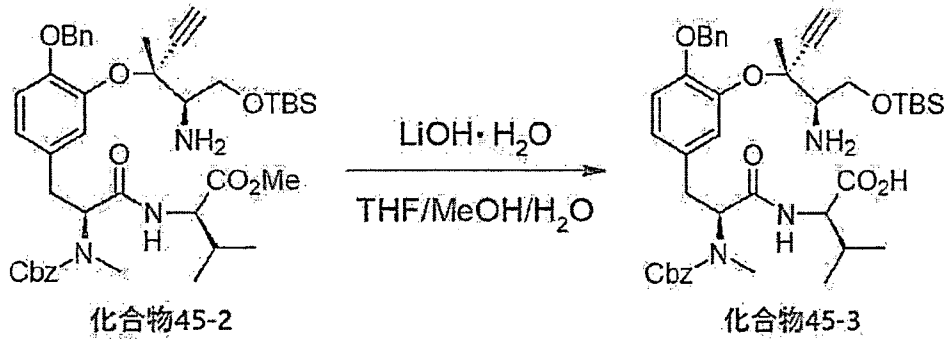
【0715】



【0716】 在氮環境下, 在化合物 45-1(1.0eq. , 3.50g , 計算為 3.55mmol)之 DMF(8.5mL)溶液中以室溫添加 4-第三丁基苯磺酰(3.0eq. , 1.77g , 10.6mmol)以及

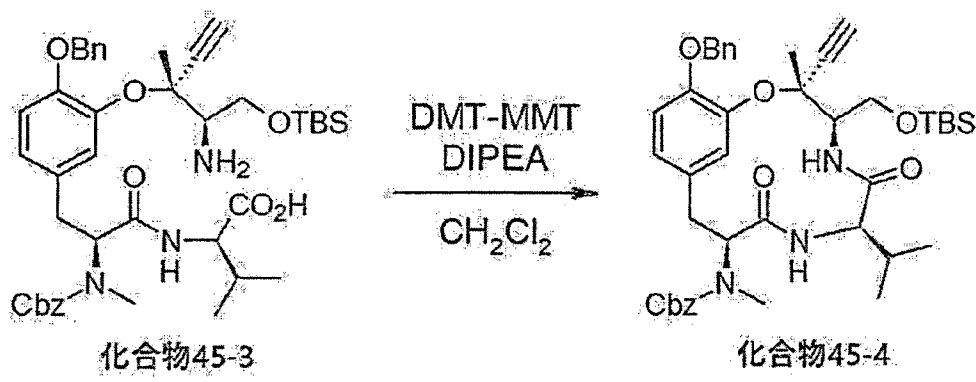
碳酸鉀(3.0eq., 3.47g, 10.7mmol), 以同溫攪拌 1 小時。添加乙酸乙酯(17.0mL)以及水(25.5mL)並進行 1 次分液萃取。將有機層以 10%氯化鈉水溶液(17.0mL)分液洗淨 2 次後, 將有機層以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉後, 進行減壓濃縮而獲得粗產物。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 34g, 正庚烷/乙酸乙酯=4/1 至 1/1), 而取得作為黃色液體之化合物 45-2(2.68g, 自化合物 35-2 之 2 階段產率 97.7%)。

【0717】

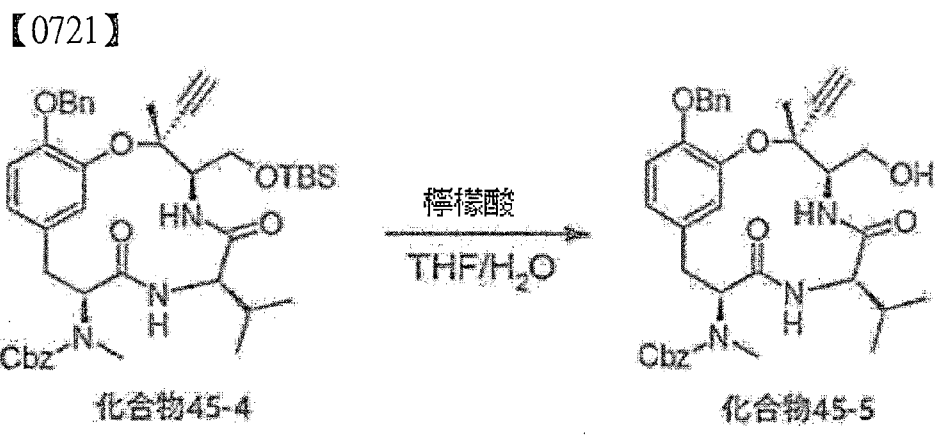


【0718】 在氮環境下, 在化合物 45-2(1.0eq., 2.68g, 3.46mmol)之 THF(10.7mL)/甲醇(5.36mL)/水(5.36mL)混合液中以室溫添加氫氧化鋰一水合物(2.5eq., 0.363g, 8.65mmol)。以同溫攪拌 1 小時後, 添加乙酸乙酯(13.4mL)以及水(8.0mL)並進行 1 次分液萃取後, 將有機層以 10%氯化鈉水溶液(13.4mL)分液洗淨 2 次。將有機層以硫酸鈉乾燥, 過濾去除硫酸鈉後, 並進行減壓濃縮。獲得作為白色固體之化合物 45-3(2.44g, 產率 92.7%)。

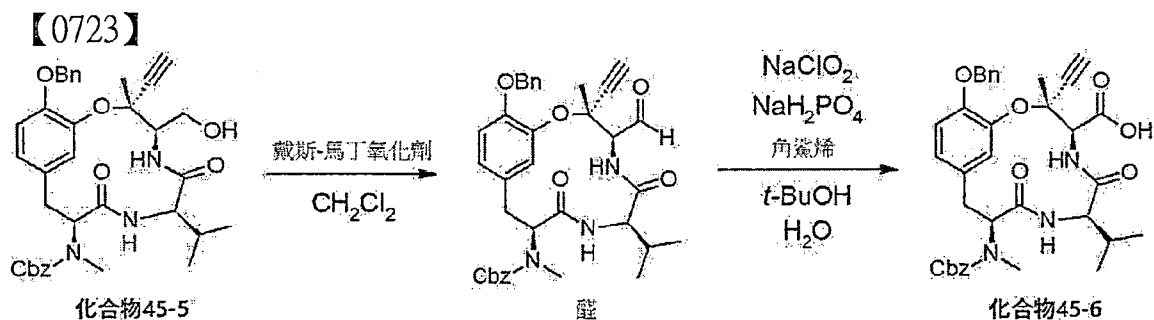
【0719】



【0720】 在氮環境下，在 DMT-MMT(2.0eq.，0.88g，2.67mmol)以及 DIPEA(2.0eq.，453μL，2.66mmol)之二氯甲烷(101.25mL)溶液中，將化合物 45-3(1.0eq.，1.0125g，1.33mmol)之二氯甲烷(32.4mL)溶液以室溫花費 19 小時滴加後，以同溫攪拌 2 小時。以 35°C減壓濃縮至 5.0wt%以下後，在濃縮殘渣中添加 乙酸乙酯(10mL)，以 10%檸檬酸水溶液(5.0mL)分液洗淨 1 次，以 10%氯化鈉水溶液(5.0mL)分液洗淨 1 次，以 5%碳酸氫鈉水溶液(5.0mL)分液洗淨 1 次，以 10%氯化鈉水溶液(5.0mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾去除硫酸鈉，將濾液進行減壓濃縮而獲得粗產物(1.14g)。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次：正相矽膠 41.50g，正庚烷/乙酸乙酯=5/1 至 3/1，第 2 次：NH₂矽膠 17.73g，正庚烷/乙酸乙酯=2/1)，取得作為無色油狀物之化合物 45-4(187.94mg，產率 19.0%)。



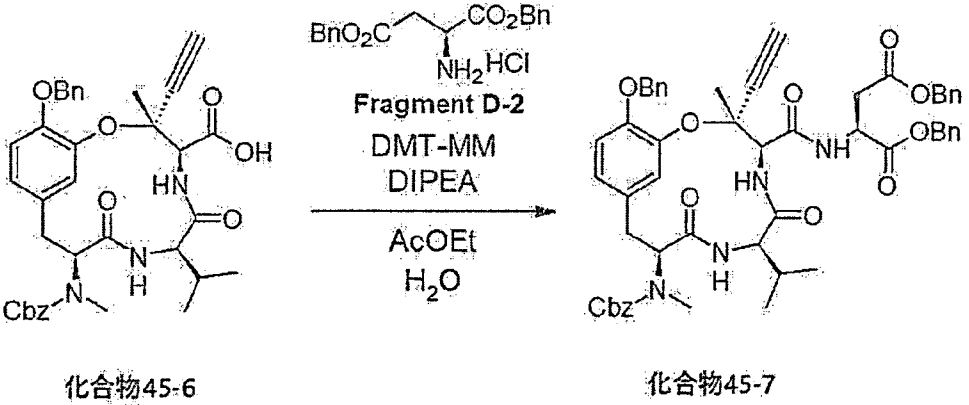
【0722】 在氮環境下，在化合物 45-4(1.0eq., 187.90mg, 0.253mmol)之 THF(1.69mL)/水(0.56mL)混合液中，以室溫添加檸檬酸(10.0eq., 486.5mg, 2.53mmol)後，以 35°C攪拌 16 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(4mL)及水(3.8mL)，進行 1 次分液萃取。將有機層水(3.8mL)分液洗淨 1 次後，使水層之 pH 成為 8 以上為止以 5%碳酸氫鈉水溶液(3.8mL)分液洗淨 1 次。有機層以 10%氯化鈉水溶液(3.8mL)分液洗淨 1 次後，各將水層以乙酸乙酯再度分液萃取。將有機層合併，以硫酸鈉乾燥，過濾去除硫酸鈉後，進行減壓濃縮而獲得粗產物(206.2mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 3.8g，正庚烷/乙酸乙酯=4/1 至 2/3)，而獲得作為無色液體之化合物 45-5(174.7mg)。



【0724】 在氮環境下，在化合物 45-5(1.0eq., 109.9mg, 計算為 0.16mmol)之二氯甲烷(2.0mL)溶液中，在冰冷下添加戴斯-馬丁氧化劑(1.5eq., 0.1013g, 0.24mmol)並以同溫攪拌 3 小時後，以室溫 1 攪拌 3 小時。在冰冷下添加 5%碳酸氫鈉水溶液(2.0mL)以及 10%亞硫酸鈉水溶液(2.0mL)並攪拌 30 分鐘。回收反應液之有機層，將有機層以 5%碳酸氫鈉水溶液(4mL)分液洗淨 2 次，以 10%氯化鈉水溶液(4mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾去除硫酸鈉後，進行減壓濃縮而獲得作為茶色固體之醛(113.7mg)。

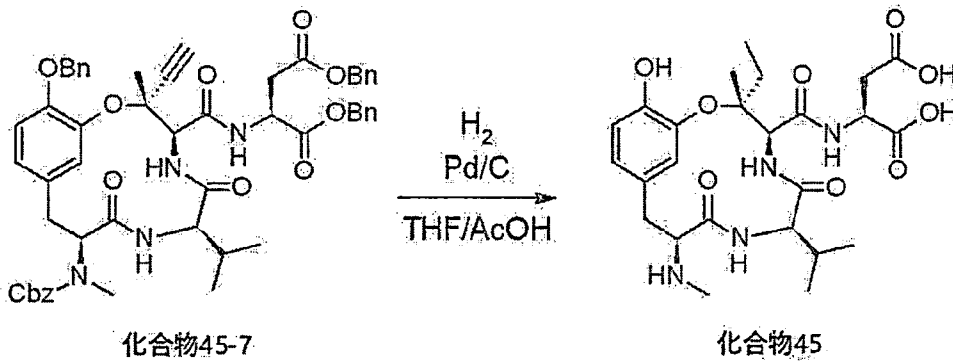
【0725】 在醛(1.0eq.，113.7mg，計算為 0.16mmol)之第三丁醇(1.495mL)/角鯊烯(0.099mL)/水(0.399mL)混合液中以室溫添加磷酸二氫鈉二水合物(3.5eq.，87.0mg，0.56mmol)後，添加 80%亞氯酸鈉(4.5eq.，81.0mg，0.89mmol)並以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(4mL)以及水(3mL)並進行 1 次分液萃取。將有機層以 10%氯化鈉水溶液(4mL)分液洗淨 2 次後，將所得之有機層以硫酸鈉乾燥，過濾去除硫酸鈉後，進行減壓濃縮而獲得粗產物(180.8mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 2g，氯仿→乙酸乙酯→乙酸乙酯/甲醇=2/1)，而獲得作為淡黃色液體之化合物 45-6(108.4mg)。

【0726】



【0727】 在化合物 45-6(1.0eq.，108.4mg，計算為 0.16mmol)以及 L-天門冬氨酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-2，1.5eq.，83.6mg，0.24mmol)之乙酸乙酯(1022μL)溶液中以室溫添加 DIPEA(2.5eq.，51.5mg，0.40mmol)後，在冰冷下添加 DMT-MM(14.6%含水，1.7eq.，87.7mg，0.27mmol)以及水(3307μL)，以同溫攪拌 6 小時。將反應液之有機層回收之後，將有機層添加 10%氯化鈉水溶液(2mL)以及 10%檸檬酸水溶液(4mL)並分液洗淨 1 次。之後，以 10%氯化鈉水溶液(4mL)分液洗淨 1 次，以 5%碳酸氫鈉水溶液(4mL)分液洗淨 1 次，以 10%氯化鈉水溶

液(4mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鈉乾燥後，過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得粗產物(152.2mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 4.0g，正庚烷/乙酸乙酯=3/1 至 2/1)，而取得作為黃色液體之化合物 45-7(132.4mg，自化合物 45-4 之 3 階段產率 88.7%)。

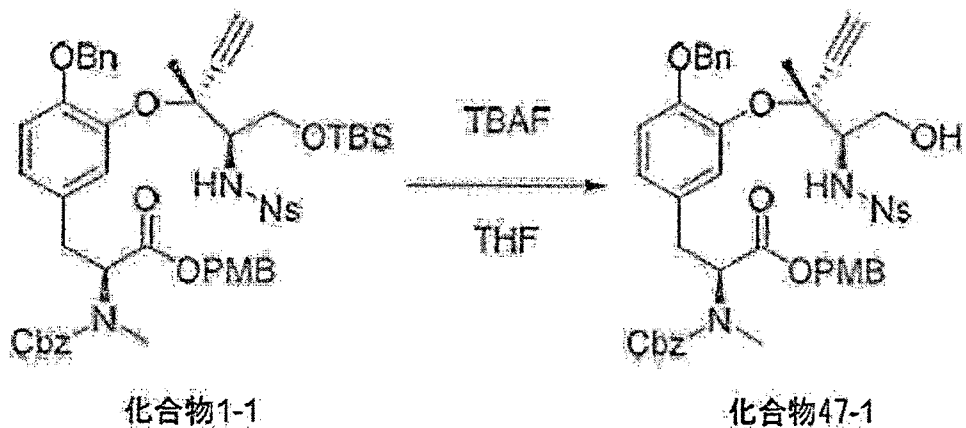


【0728】 在氬環境下，在化合物 45-7(1.0eq.，186.3mg，0.20mmol)之 THF(1863μL)/乙酸(1863μL)混合液中以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，19.82mg)，將系統內氬置換後，以室溫攪拌 22 小時。藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除，將濾液進行減壓濃縮而獲得粗產物(107.1mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g，0.05%乙酸水溶液/乙腈=95/5 至 90/10)後，進行冷凍乾燥而獲得作為白色固體之化合物 45(43.7mg，產率 40.4%，純度 98.9%)。

【0729】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz， D_2O) δ 7.00-6.89(m，3H)，4.73(s，1H)，4.55-4.51(m，1H)，4.08(d， $J=6.4\text{Hz}$ ，1H)，4.02(dd， $J=11.6$ ，4.0Hz，1H)，3.20(dd， $J=12.8$ ，4.0Hz，1H)，2.99(t， $J=12.4\text{Hz}$ ，1H)，2.86-2.76(m，2H)，2.71(s，3H)，2.27-2.15(m，1H)，2.06-1.95(m，1H)，1.79-1.65(m，1H)，1.62(s，3H)，1.09(t， $J=7.2\text{Hz}$ ，3H)，0.82(d， $J=6.8\text{Hz}$ ，6H)。

【0730】 (實施例 29L：化合物 47 之合成)

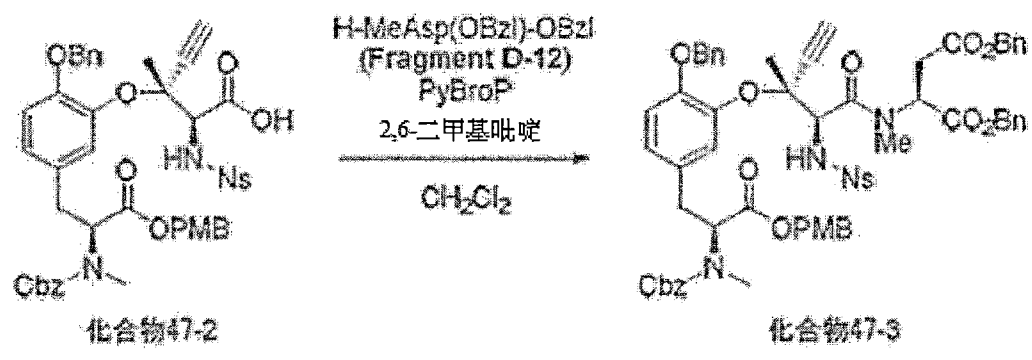
【0731】



【0732】 在氮環境下，在化合物 1-1(1.0eq., 1.69g, 計算為 1.49mmol)之 THF(15mL)溶液中在冰冷下添加 TBAF(1.1M 的 THF, 1.2eq., 1.62mL, 1.78mmol), 以同溫攪拌 2 小時。在反應液中添加甲苯(30mL), 以 10%氯化銨水溶液(30m)分液洗淨 3 次, 以 5%氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次後, 以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉, 將進行減壓濃縮所得之粗產物(1.64g)進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g, 己烷/乙酸乙酯=70/30 至 0/100), 而獲得作為白色非晶形之化合物 47-1(1.19g)。

【0733】 在氮環境下，在化合物 47-1(1.0eq., 1.19g, 1.37mmol)的乙腈(8.7mL)/0.67M 磷酸緩衝液(pH6.8, 7.3mL)混合液中添加 TEMPO(0.1eq., 22mg, 0.14mmol)、80%亞氯酸鈉(2.0eq., 0.31g, 2.74mmol)以及次亞氯酸鈉五水合物(0.02eq., 5mg, 0.030mmol), 以外溫 30°C攪拌 16.5 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(25mL), 以 5%氯化鈉水溶液(25mL)分液洗淨 2 次後, 以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉, 進行減壓濃縮而獲得粗產物(1.21g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 25g, 己烷/乙酸乙酯/甲醇=90/10/0 至 0/100/0 至 0/80/20), 而獲得作為白色非晶形之化合物 47-2(1.18g, 換算產率 97%)。

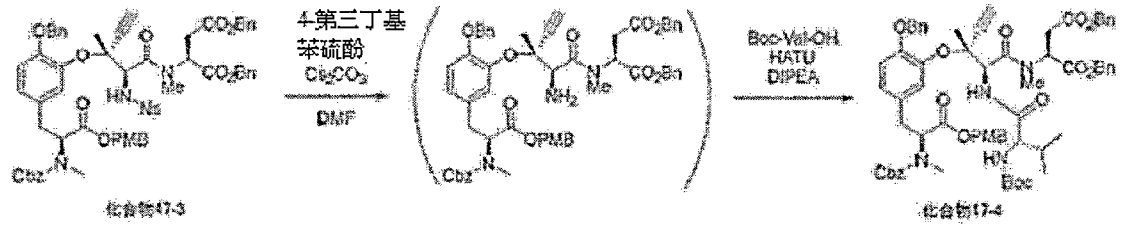
【0734】



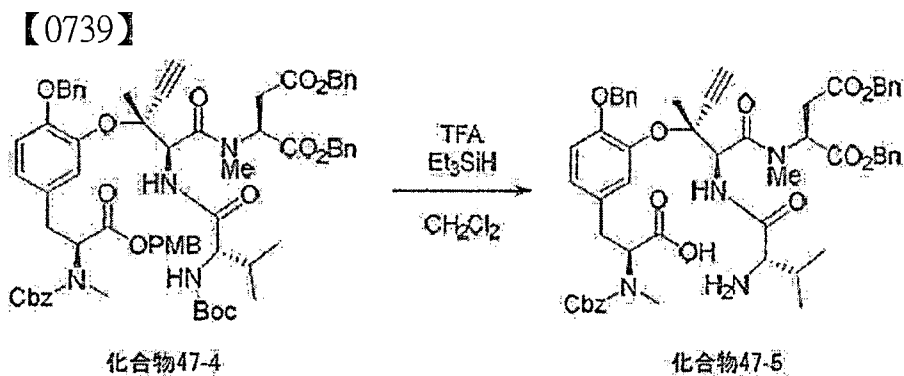
【0735】 在氮環境下，在化合物 47-2(1.0eq.，1.45mmol)及 Fragment D-12(1.5eq.，0.71g，2.17mmol)之二氯甲烷(5mL)溶液中，在冰冷下添加 PyBroP(1.5eq.，1.01g，2.17mmol)以及 2,6-二甲基吡啶(3.0eq.，0.51mL，4.38mmol)，以同溫攪拌 1.5 小時，一邊升溫至室溫一邊攪拌 20 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL)，以 5%檸檬酸水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以 5%碳酸氫鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，減壓濃縮而獲得粗產物(2.54g)。

【0736】 將以同樣的操作自化合物 47-2(50mg)所得之粗產物(84mg)與上述粗產物合併，進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次：正相矽膠 25g，己烷/乙酸乙酯=70/30 至 50/50，第 2 次：NH₂矽膠 16g，己烷/乙酸乙酯=50/50 至 0/100)，而獲得作為黃色非晶形之化合物 47-3(1.53g，換算產率 85%)。

【0737】

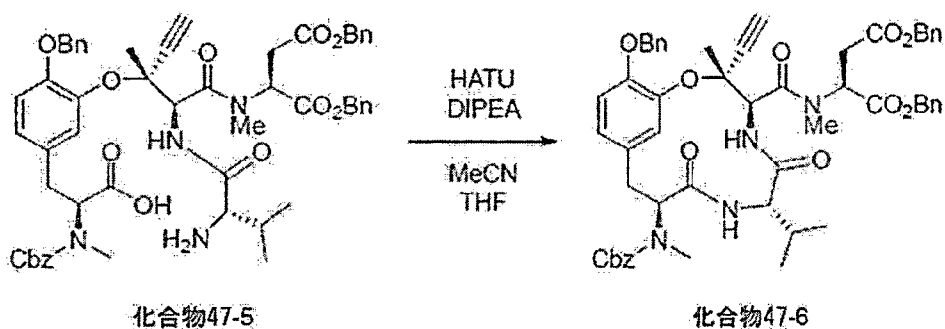


【0738】 在氮環境下，在化合物 47-3(1.0eq.，500mg，0.42mmol)之DMF(1.5mL)溶液中，在冰冷下添加碳酸鉀(1.0eq.，138mg，0.42mmol)以及 4-第三丁基苯硫酚(1.0eq.，71 μ L，0.42mmol)，以同溫攪拌 2 小時。以同溫添加 N-Boc-L-纈胺酸(1.5eq.，138mg，0.64mmol)、HATU(1.5eq.，241mg，0.63mmol)以及 DIPEA(2.5eq.，180 μ L，1.06mmol)，以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加甲苯(4mL)，以水(4mL)分液洗淨 1 次，以 5%檸檬酸水溶液(4mL)分液洗淨 1 次，以 5%碳酸氫鈉水溶液(4mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(4mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得粗產物(737mg)。將以同樣的操作自化合物 47-3(50mg)所得之粗產物(66mg)與上述粗產物合併並進行快速矽膠管柱精製(NH_2 矽膠 16g，己烷/乙酸乙酯=90/10 至 0/100)，而獲得作為淡黃色非晶形之化合物 47-4(273mg，換算產率 49%)。



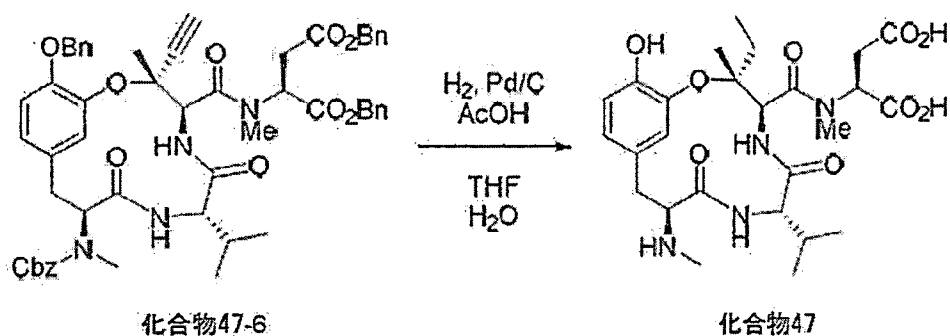
【0740】 在氮環境下，在化合物 47-4(1.0eq.，249mg，0.21mmol)之二氯甲烷(1.75mL)溶液中以室溫添加三乙基矽烷(25eq.，0.824mL，5.17mmol)。在冰冷下添加 TFA(50eq.，0.791mL，10.34mmol)，以同溫攪拌 3.5 小時後，將反應液減壓濃縮。將以同樣的操作自化合物 47-4(20mg)所得之濃縮殘渣溶解於二氯甲烷中，與上述濃縮殘渣合併並再度進行減壓濃縮，而獲得作為黃色黏體之化合物 47-5(369mg)。

【0741】



【0742】 在氮環境下，在 HATU(5.0eq.，365mg，0.96mmol)的乙腈(186mL)溶液中以室溫添加 DIPEA(10.0eq.，0.327mL，1.92mmol)，以同溫將化合物 47-5(1.0eq.，317mg，計算為 0.19mmol)之乙腈(3mL)/THF(3mL)混合液花費 20 小時添加，滴加結束後，以同溫進一步攪拌 2.5 小時。將反應液減壓濃縮，在濃縮殘渣中添加乙酸乙酯並進行超音波照射後，過濾去除不溶解物。將濾液以 5%檸檬酸水溶液(5mL)分液洗淨 1 次，以 5%碳酸氫鈉水溶液(5mL)分液洗淨 1 次，以 5%氯化鈉水溶液(5mL)分液洗淨 1 次後，以硫酸鈉進行乾燥。過濾去除硫酸鈉，進行減壓濃縮而獲得粗產物(378mg)。將以同樣的操作自化合物 47-5(37mg)所得之粗產物(21mg)與上述粗產物合併，進行 2 次快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g，第 1 次：己烷/乙酸乙酯=60/40 至 50/50，第 2 次：氯仿/乙酸乙酯=85/15 至 0/100)，而獲得作為白色非晶形之化合物 47-6(61mg，自化合物 47-4 之 2 階段之換算產率 30%)。

【0743】



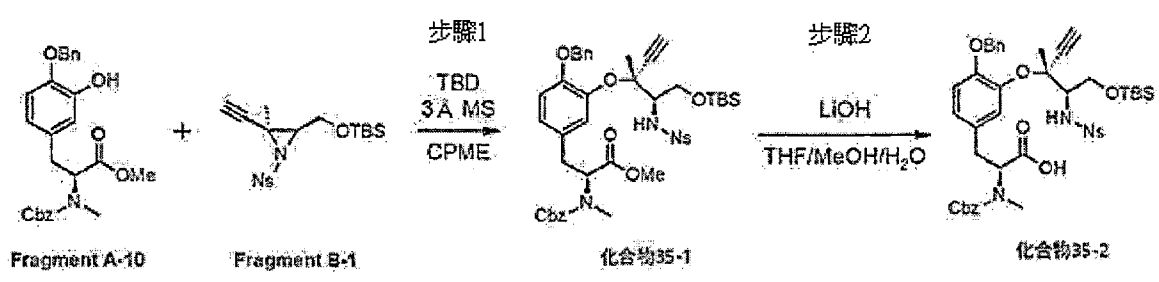
【0744】 在氮環境下，在化合物 47-6(1.0eq.，56mg，0.058mmol)之 THF(2mL)/水(0.1mL)混合液中，以室溫添加乙酸(5.0eq.，17 μ L，0.297mmol)以及 10%鈀-炭素(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，5.6mg)，將系統內氬置換後，以同溫攪拌 19 小時。追加 10%鈀-炭素(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，5.6mg)，以同溫進一步攪拌 8 小時。藉由矽藻土過濾去除觸媒後，將濾液進行減壓濃縮所得之粗產物(35.5mg)進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g，0.05%乙酸水溶液/乙腈=95/5 至 90/10)。進行冷凍乾燥，而獲得作為白色固體之化合物 47(18.7mg，換算產率 57%，純度 97.1%)。

【0745】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz， D_2O) δ 6.92(d， $J=8.0\text{Hz}$ ，1H)，6.88(dd， $J=8.0$ ，1.6Hz，1H)，6.73(s，1H)，5.49(s，1H)，4.73-4.69(m，1H)，4.08(d， $J=11.2\text{Hz}$ ，1H)，3.99(dd， $J=10.4$ ，5.6Hz，1H)，3.32-3.24(m，4H)，2.97(dd， $J=16.4$ ，6.0Hz，1H)，2.80-2.71(m，1H)，2.70-2.62(m，4H)，2.08-1.94(m，1H)，1.86-1.72(m，H)，1.71-1.55(m，4H)，1.06(t， $J=7.2\text{Hz}$ ，3H)，0.82(d， $J=6.4\text{Hz}$ ，3H)，0.70(d， $J=6.8\text{Hz}$ ，3H)。

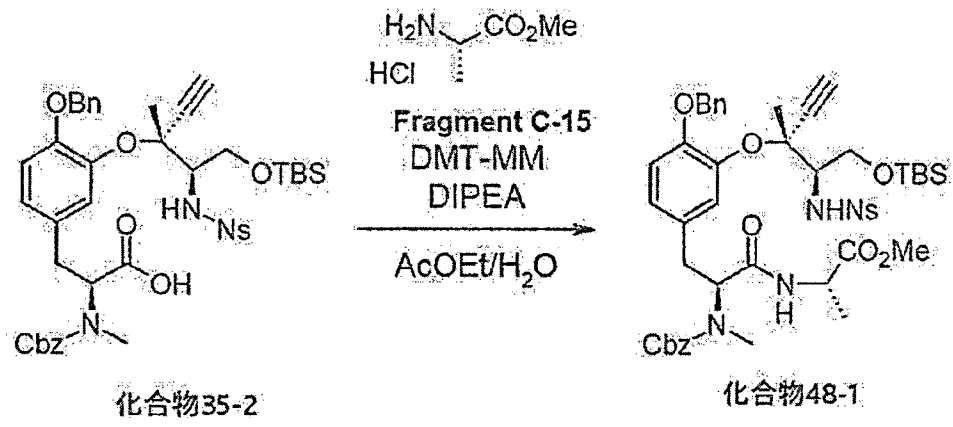
【0746】 (實施例 29M：化合物 48 之合成)

合成化合物 48。

【0747】

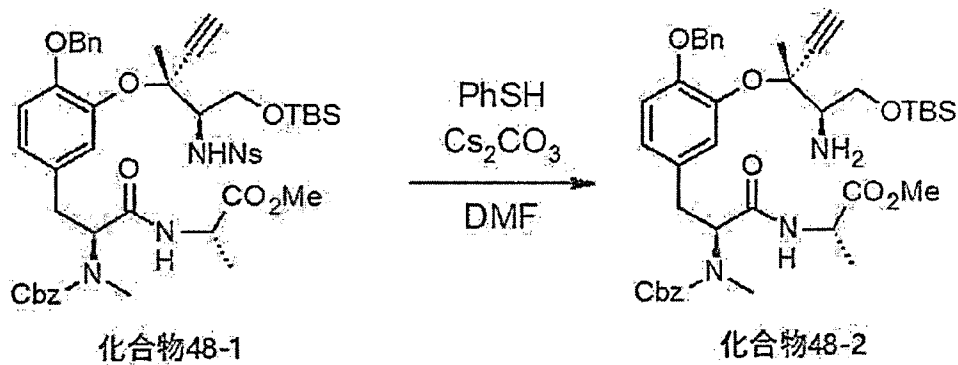


【0748】 自化合物 35-2 至化合物 48-1 之合成係如下述般進行。



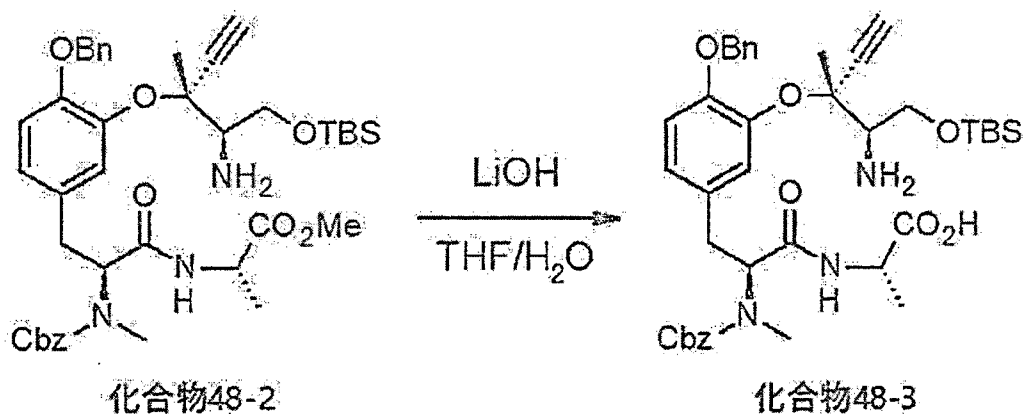
在氮環境下，在化合物 35-2(1.0eq.，1.12g，1.32mmol)之乙酸乙酯(10mL)/水(3mL)混合液中以室溫添加 L-丙胺酸-OMe 鹽酸鹽(1.5eq.，278mg，1.99mmol)，在冰冷下添加 DIPEA(1.7eq.，380μL，2.23mmol)以及 DMT-MM(1.7eq.，628mg，2.27mmol)，以室溫攪拌 2 小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以水(20mL)分液洗淨 1 次，以 1N 鹽酸水溶液(20mL)分液洗淨 1 次，以水(20mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(20mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，減壓濃縮而獲得粗產物之化合物 48-1(1.24g，粗產率 100%)。

【0749】 自化合物 48-1 至化合物 48-2 之合成係如下述般進行。



在氮環境下，在化合物 48-1(1.0eq.，1.24g，1.33mmol)之 DMF(13mL)溶液中
 在室溫下添加碳酸銨(1.2eq.，572mg，1.62mmol)以及苯硫酚(1.2eq.，160 μ L，
 1.57mmol)，以室溫攪拌 3 小時。添加水(15mL)後，以己烷(5mL)/乙酸乙酯(15mL)
 混合液分液萃取 3 次。將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(50mL)分液洗淨。將
 有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為黃色油狀物
 之粗產物(1.45g)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 30g，己烷/乙酸乙
 酯=75/25 至 0/100)，而獲得化合物 48-2(836mg，產率 84%)。

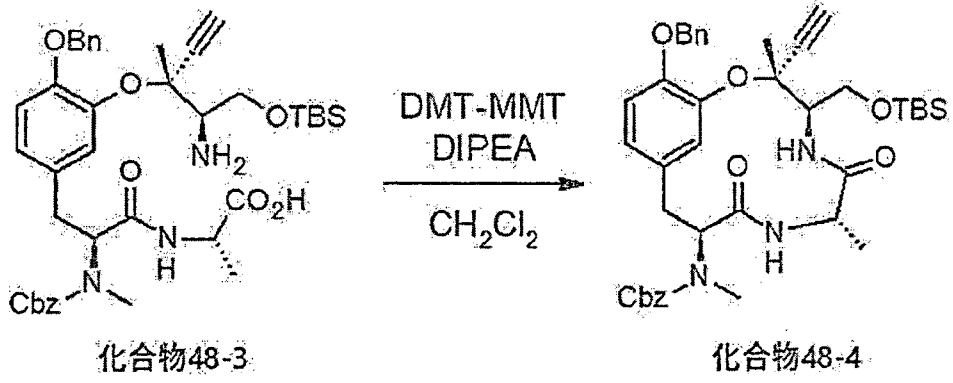
【0750】 自化合物 48-2 至化合物 48-3 之合成係如下述般進行。



在化合物 48-2(1.0eq.，836mg，1.12mmol)之 THF(8mL)/水(4mL)混合液中在
 室溫下添加氫氧化鋰(3.0eq.，81mg，3.39mmol)，以室溫攪拌 1.5 小時。添加 1N
 鹽酸水溶液(2.5mL)，並將 pH 設為 7 後，添加水(10mL)，以乙酸乙酯(10mL)分

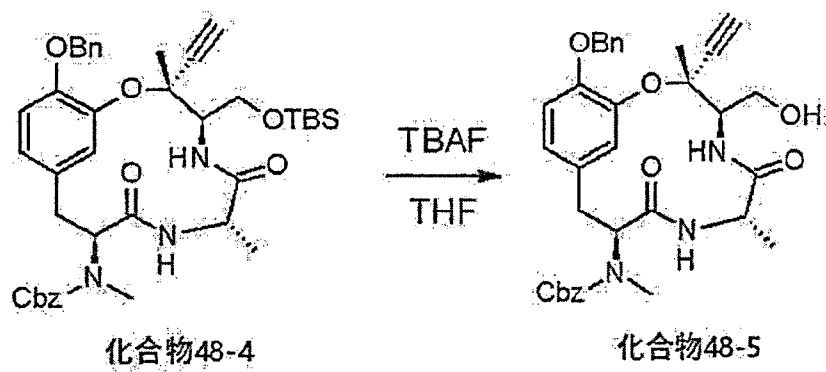
液萃取 3 次。將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(25mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得粗產物之化合物 48-3(833mg，粗產率 102%)。

【0751】 自化合物 48-3 至化合物 48-4 之合成係如下述般進行。



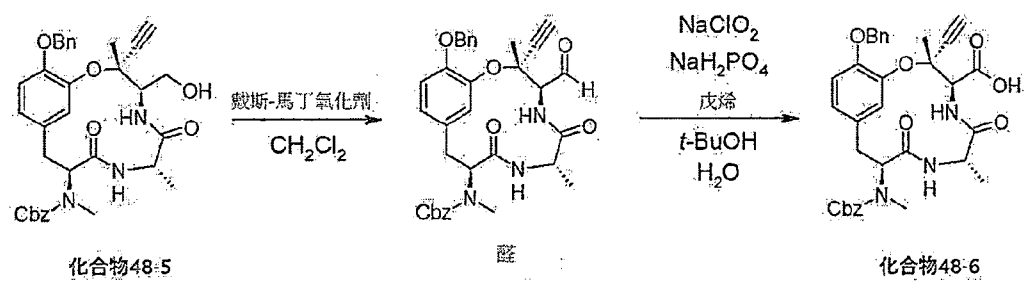
將化合物 48-3(1.0eq，833mg，1.12mmol)之二氯甲烷(50mL)溶液在室溫以約 50μL/min 花費 16 小時滴加至 DMT-MMT(2.0eq，735mg，2.24mmol)以及 DIPEA(2.0eq，380μL，2.23mmol)之二氯甲烷(83mL)溶液後，以室溫攪拌 5 小時。將反應液減壓濃縮並將二氯甲烷餾除後，添加乙酸乙酯(30mL)，以飽和碳酸氫鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次，以水(30mL)分液洗淨 1 次，以 1N 鹽酸水溶液(30mL)分液洗淨 1 次，以水(30mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(30mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得粗產物(828mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g，己烷/乙酸乙酯=75/25 至 65/35)，而獲得作為白色非晶形之化合物 48-4(345mg，含有雜質，表觀產率 43%)。

【0752】 自化合物 48-4 至化合物 48-5 之合成係如下述般進行。



在氮環境下，在化合物 48-4(1.0eq., 345mg, 483 μ mol)之 THF(5mL)溶液中
在冰冷下添加 TBAF(1M 的 THF, 1.5eq., 730 μ L, 730 μ mol)，以室溫攪拌 1.5 小
時。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液(10mL)後，以乙酸乙酯(5mL)分液萃取 3
次。將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸
鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得粗產物(333mg)。將粗產物進
行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 5g, 己烷/乙酸乙酯=50/50 至 0/100)，獲得作為白
色固體之化合物 48-5(110mg, 產率 38%)。

【0753】 自化合物 48-5 至化合物 48-6 之合成係如下述般進行。

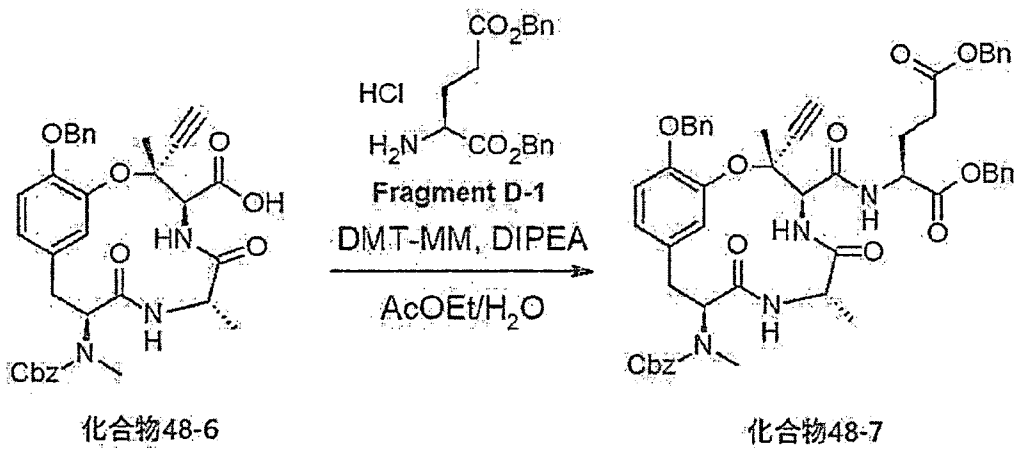


在氮環境下，在化合物 48-5(1.0eq., 110mg, 183 μ mol)之二氯甲烷(2mL)溶液
中在冰冷下添加戴斯-馬丁氧化劑(1.5eq., 116mg, 274 μ mol)，以室溫攪拌 1 小時。
追加戴斯-馬丁氧化劑(1.0eq., 79mg, 185 μ mol)並攪拌 30 分鐘。添加 20%亞硫酸
鈉水溶液(5mL)以及飽和碳酸氫鈉水溶液(5mL)，以二氯甲烷(5mL)分液萃取 3 次。
將有機層合併，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂

乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之粗產物之醛(119mg，粗產率 109%)。

【0754】 在醛(1.0eq.，119mg，計算為 183 μ mol)之第三丁醇(1.2mL)/戊烯(0.4mL)混合液中，以室溫添加磷酸二氫鈉二水合物(3.5eq.，100mg，638 μ mol)以及 80%亞氯酸鈉(4.6eq.，94mg，833 μ mol)之水(0.4mL)溶液，以室溫攪拌 30 分鐘。添加飽和氯化銨水溶液(5mL)，以乙酸乙酯(5mL)分液萃取 3 次。將有機層合併，以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之粗產物之化合物 48-6(121mg，粗產率 108%)。

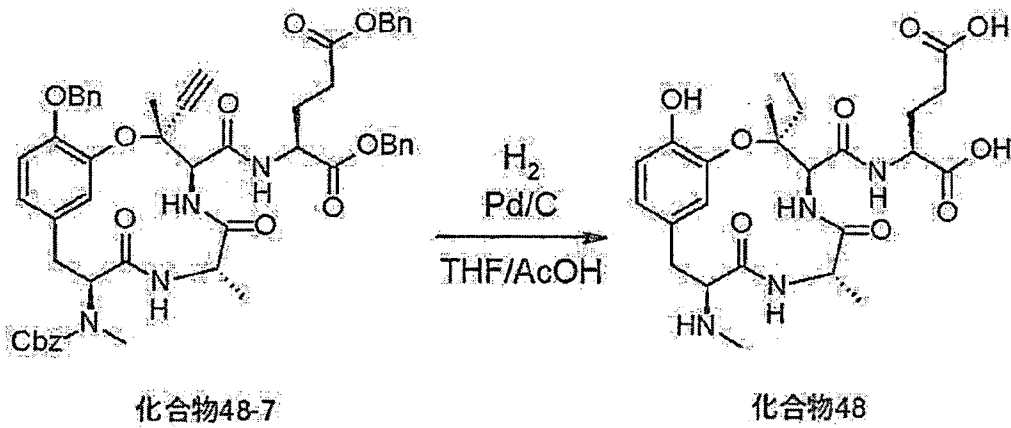
【0755】 自化合物 48-6 至化合物 48-7 之合成係如下述般進行。



在氮環境下，在化合物 48-6(1.0eq.，121mg，183 μ mol)之乙酸乙酯(1.4mL)/水(0.6mL)混合液中，在冰冷下添加 DIPEA(2.6eq.，80 μ L，470 μ mol)、L-麩胺酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-1，1.5eq.，100mg，275 μ mol)以及 DMT-MM(1.8eq.，89mg，321 μ mol)，在冰冷下攪拌 2 小時。將反應液以飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次，以水(10mL)分液洗淨 1 次，以 1N 鹽酸水溶液(10mL)分液洗淨 1 次，以水(10mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色非晶形

之粗產物(157mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 5g，己烷/乙酸乙酯=50/50 至 25/75)，而獲得作為白色非晶形之化合物 48-7(136mg，3 階段產率 80%)。

【0756】 自化合物 48-7 至化合物 48 之合成係如下述般進行。

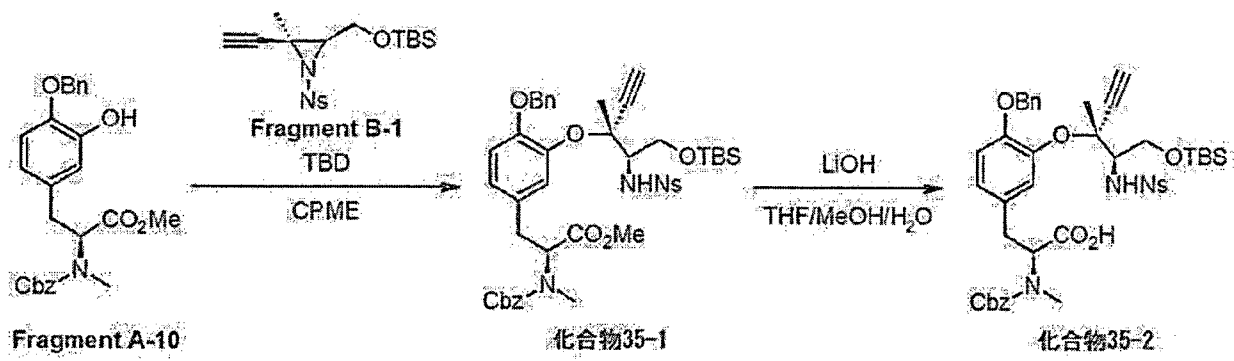


在氮環境下，在化合物 48-7(1.0eq，136mg，147μmol)之 THF(1mL)/乙酸(1mL)混合液中，以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，7.1mg)，將系統內氫置換後，以室溫攪拌 16 小時。藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除，將濾液進行減壓濃縮橙色非晶形之粗產物(106mg)。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 6g，第 1 次：0.05%乙酸水溶液/乙腈=95/5 至 20/80，第 2 次：0.05%乙酸水溶液/乙腈=100/0 至 87/13)後，進行冷凍乾燥而獲得作為白色固體之化合物 48 之乙酸鹽(12.8mg，產率 17%，純度 96%)。

【0757】 ¹H-NMR(400MHz，D₂O)δ7.08(s，1H)，6.87-6.80(m，2H)，4.56(s，1H)，4.36(q，J=7.2Hz，1H)，4.18(dd，J=9.0，5.0Hz，1H)，3.84(dd，J=9.7，4.2Hz，1H)，3.11(dd，J=13.4，4.2Hz，1H)，2.87(dd，J=13.4，9.7Hz，1H)，2.60(s，3H)，2.26(t，J=7.8Hz，2H)，2.09-1.98(m，1H)，1.88-1.78(m，2H)，1.66-1.57(m，1H)，1.45(s，3H)，1.13(d，J=7.2Hz，3H)，0.81(t，J=7.4Hz，3H)。

【0758】 (實施例 29N：化合物 49 之合成)

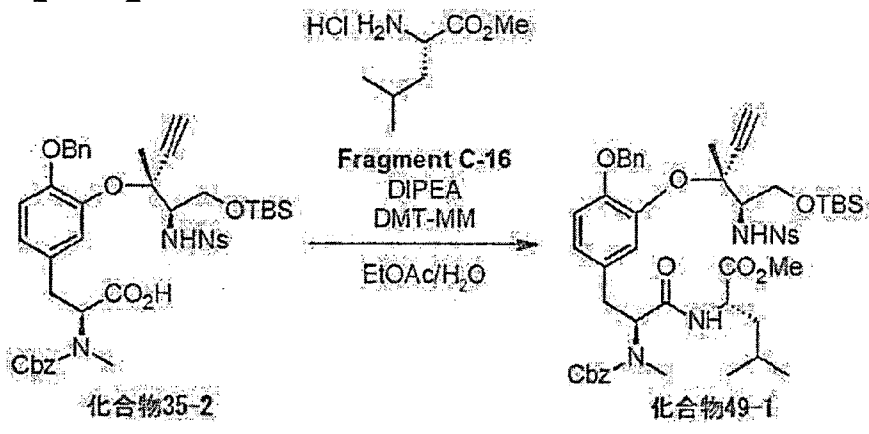
【0759】



【0760】 自 Fragment A-10 至化合物 35-2 為止之 2 步驟係與實施例 29I 所記載般進行。

【0761】 自化合物 35-2 至化合物 49-1 之合成係如下述般進行。

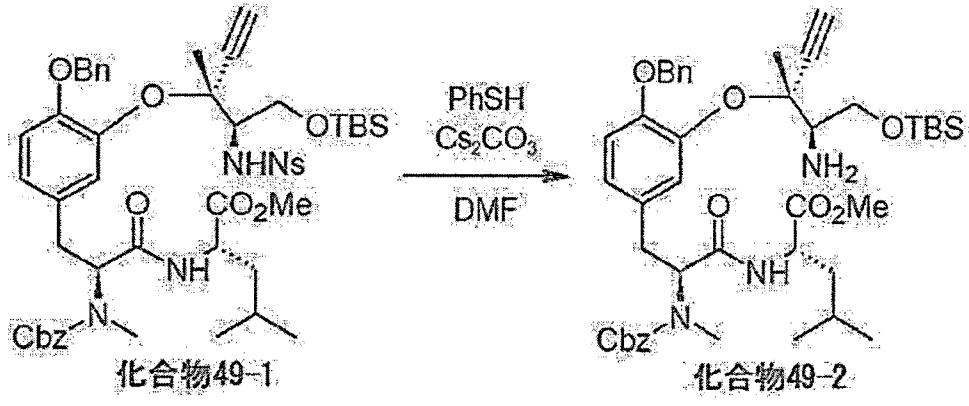
【0762】



【0763】 在化合物 35-2(1.0eq.，1.17g，計算為 1.39mmol)之乙酸乙酯(14mL)/水(5.2mL)混合液中，以室溫添加 L-白胺酸-OMe 鹽酸鹽(1.5eq.，380mg，2.09mmol)、DIPEA(1.7eq.，401μL，2.36mmol)以及 DMT-MM(1.7eq.，653mg，2.36mmol)，以同溫攪拌 3 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL)，以水(10mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化銨水溶液(10mL)分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之化合物 49-1(1.40g，粗產率 104%)。

【0764】 自化合物 49-1 至化合物 49-2 之合成係如下述般進行。

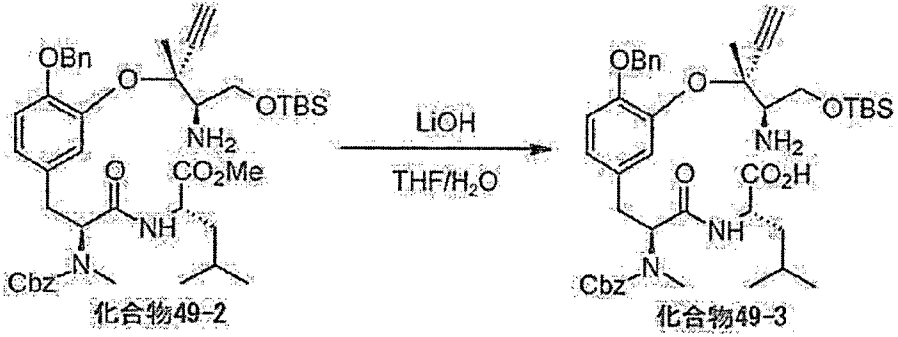
【0765】



在氮環境下，在化合物 49-1(1.0eq.，1.40g，計算為 1.39mmol)之 DMF(14mL)溶液中以室溫添加碳酸鉀(3.0eq.，1.36g，4.16mmol)以及苯硫酚(3.0eq.，424μL，4.16mmol)，以同溫攪拌 1.5 小時。在反應液中添加己烷(10mL)/乙酸乙酯(30mL)混合液，以水(20mL)分液洗淨 3 次，以飽和氯化鈉(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得粗產物。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 20g，己烷/乙酸乙酯=67/33 至 33/66)，而獲得作為淡黃色黏狀之化合物 49-2(953mg，2 階段產率 87%)。

【0766】 自化合物 49-2 至化合物 49-3 之合成係如下述般進行。

【0767】

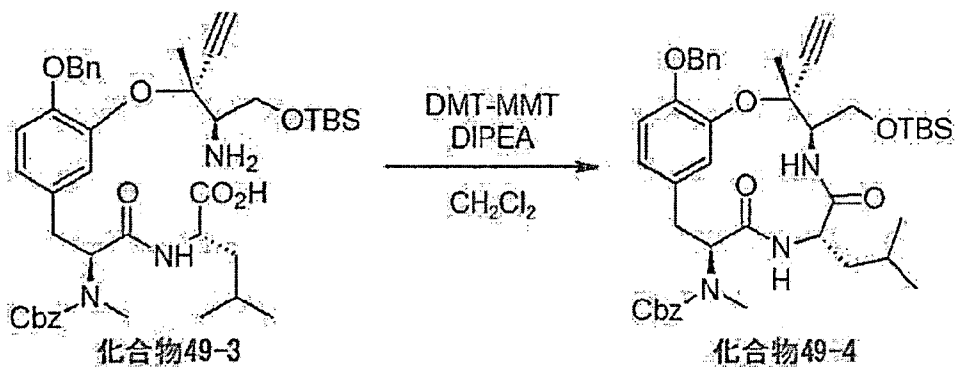


【0768】 在化合物 49-2(1.0eq.，932mg，1.18mmol)之 THF(12mL)/水(4mL)混合液中，以室溫添加氫氧化鋰(3.0eq.，86.0mg，3.59mmol)，以同溫攪拌 2 小

時。在反應液中添加 1N 鹽酸水溶液(1.8mL)並將 pH 設為 7。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL)，以水(10mL)分液洗淨 1 次。將水層以乙酸乙酯(10mL)分液萃取 1 次後，將有機層合併並以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之化合物 49-3(921mg，粗產率 101%)。

【0769】 自化合物 49-3 至化合物 49-4 之合成係如下述般進行。

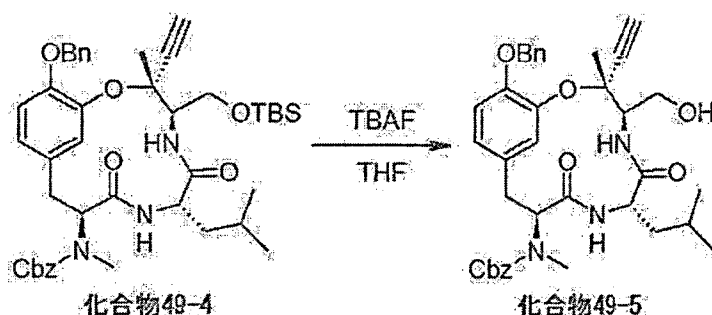
【0770】



將化合物 49-3(1.0eq.，921mg，1.18mmol)之二氯甲烷(55mL)溶液在室溫以約 34 μ L/min 滴加至 DMT-MMT(1.7eq.，655mg，2.00mmol)以及 DIPEA(2.0eq.，402 μ L，2.36mmol)之二氯甲烷(92mL)溶液中，以同溫攪拌 19 小時。將反應液減壓濃縮後，在濃縮殘渣中添加乙酸乙酯(40mL)，以水(20mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化銨水溶液(20mL)分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為淡黃色非晶形之粗產物(987mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 30g，己烷/乙酸乙酯=80/20 至 65/35)，而獲得作為白色非晶形之化合物 49-4(490mg，含有雜質，表觀產率 55%)。

【0771】 自化合物 49-4 至化合物 49-5 之合成係如下述般進行。

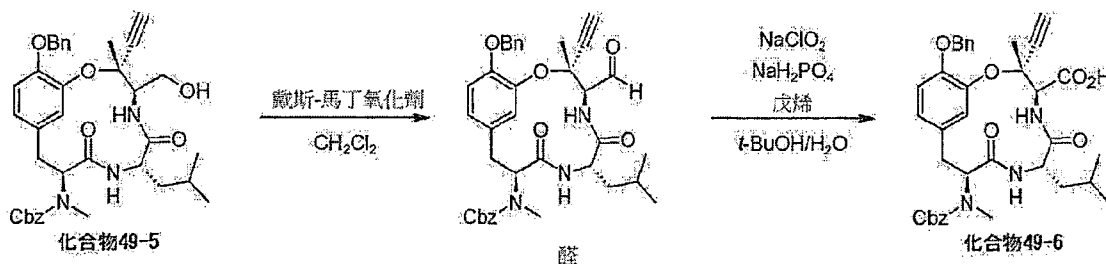
【0772】



【0773】 在化合物 49-4(1.0eq., 480mg, 計算為 0.635mmol)之 THF(6mL)溶液中以室溫添加 TBAF(1M 的 THF, 2.0eq., 1.27mL, 1.27mmol), 以同溫攪拌 2 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL), 以飽和氯化銨水溶液(10mL)分液洗淨 2 次, 以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後, 過濾去除硫酸鎂, 進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之粗產物(459mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 10g, 己烷/乙酸乙酯=60/40 至 0/100), 而獲得作為白色非晶形之化合物 49-5(345mg, 含有雜質, 產率 85%)。

【0774】 自化合物 49-5 至化合物 49-6 之合成係如下述般進行。

【0775】



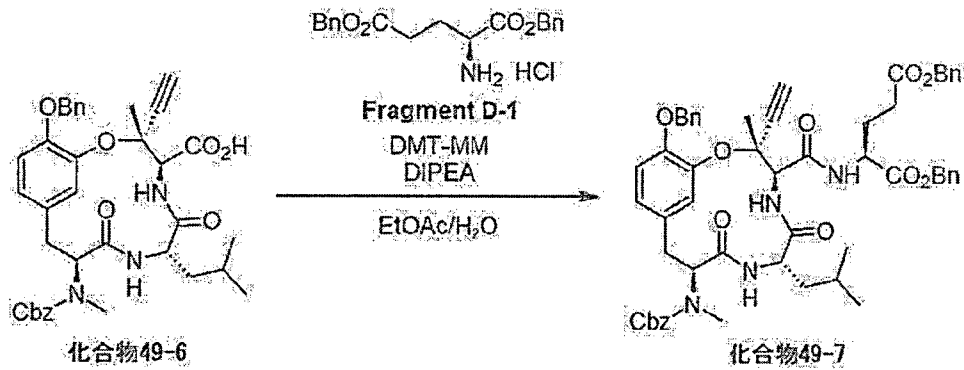
【0776】 在氮環境下, 在化合物 49-5(1.0eq., 338mg, 計算為 0.526mmol)之二氯甲烷(5.3mL)溶液中, 在冰冷下添加戴斯-馬丁氧化劑(2.0eq., 446mg, 1.05mmol), 以室溫攪拌 2 小時。在反應液中添加 10%亞硫酸鈉水溶液(10mL)/飽和碳酸氫鈉水(10mL)混合液, 以乙酸乙酯(30mL)分液萃取 1 次。有機層以 10%亞硫酸鈉水溶液(10mL)/飽和碳酸氫鈉水(10mL)混合液分液洗淨 1 次, 以飽和氯

化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之醛(338mg，粗產率 100%)。

【0777】 在醛(1.0eq.，338mg，計算為 0.526mmol)之戊烯(1.2mL)/第三丁醇(5mL)混合液中，以室溫添加磷酸二氫鈉二水合物(3.4eq.，278mg，1.78mmol)、以及 80%亞氯酸鈉(4.5eq.，268mg，2.37mmol)之水(1.2mL)溶液，以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL)，以飽和氯化銨水溶液(10mL)分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之粗產物(367mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 6g，己烷/乙酸乙酯=33/67 至 0/100)，而獲得作為白色非晶形之化合物 49-6(335mg，含有雜質，表觀產率 97%)。

【0778】 自化合物 49-6 至化合物 49-7 之合成係如下述般進行。

【0779】

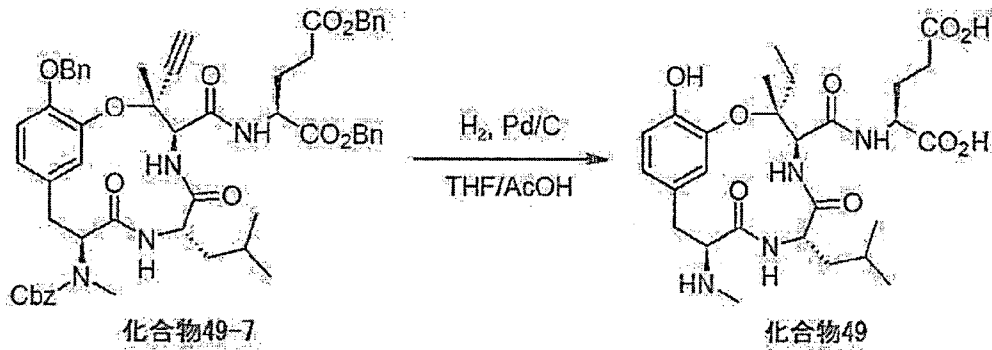


在化合物 49-6(1.0eq.，334mg，計算為 0.510mmol)之乙酸乙酯(5mL)/水(2.5mL)混合液中，以室溫添加 L-麩胺酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-1，1.5eq.，279mg，0.768mmol)。在冰冷下添加 DIPEA(2.5eq.，217μL，1.28mmol)，攪拌 10 分鐘後，添加 DMT-MM(1.7eq.，241mg，0.871mmol)，以同溫攪拌 3 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL)，以水(10mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化銨水溶液

(10mL)分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為黃色非晶形之粗產物(561mg)。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次：NH₂ 矽膠 6g，己烷/乙酸乙酯=67/33 至 50/50，第 2 次：正相矽膠 10g，己烷/乙酸乙酯=75/25 至 50/50)，而獲得作為白色非晶形之化合物 49-7(132mg，產率 28%)。

【0780】 自化合物 49-7 至化合物 49 之合成係如下述般進行。

【0781】



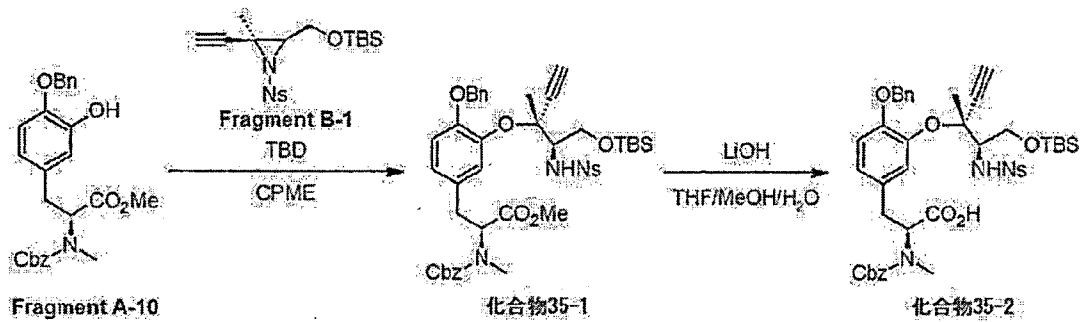
【0782】 在氬環境下，在化合物 49-7(1.0eq.，131mg，0.140mmol)之 THF(1.5mL)/乙酸(1.5mL)混合液中，以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型，50%含水物，13.1mg)，將系統內氬置換後，以同溫攪拌 16 小時。藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除後，將濾液以 0.45μm 之過濾器過濾，將濾液藉由減壓濃縮而獲得灰色固體之粗產物(102mg)。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g，第 1 次：0.05%乙酸水溶液/乙腈=95/5 至 69/31，第 2 次：0.05%乙酸水溶液/乙腈=95/5 至 82/18)後，進行冷凍乾燥而獲得作為白色固體之化合物 49 之乙酸鹽(39.0mg，產率 49%，純度 99.0%)。

【0783】 ¹H-NMR(400MHz，D₂O)δ6.87-6.78(m，3H)，4.38(t，J=7.2Hz，1H)，4.14(dd，J=8.8，4.7Hz，1H)，3.86(dd，J=4.6，8.9Hz，1H)，3.10(dd，J=4.6，13.4Hz，

1H), 2.83(dd, J=8.9, 13.4Hz, 1H), 2.57(s, 3H), 2.20(t, J=7.8Hz, 2H), 2.03-1.94(m, 1H), 1.88-1.75(m, 2H), 1.66-1.57(m, 1H), 1.49-1.45(m, 4H), 1.34-1.28(m, 2H), 0.88(t, J=7.3Hz, 3H), 0.72(d, J=6.2Hz, 3H), 0.69(d, J=6.2Hz, 3H).

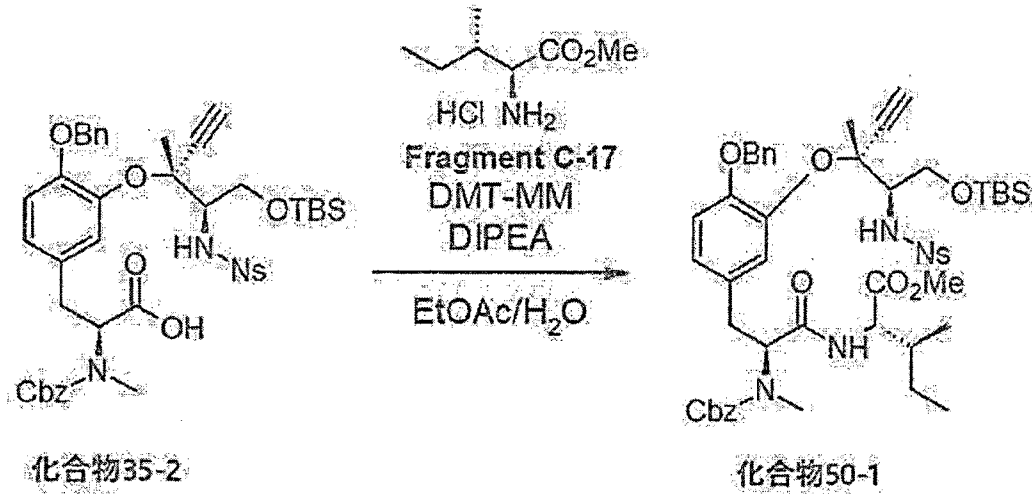
【0784】 (實施例 29O：化合物 50 之合成)

【0785】



【0786】 自 Fragment A-10 至化合物 35-2 之 2 步驟係如實施例 29I 所記載般進行。

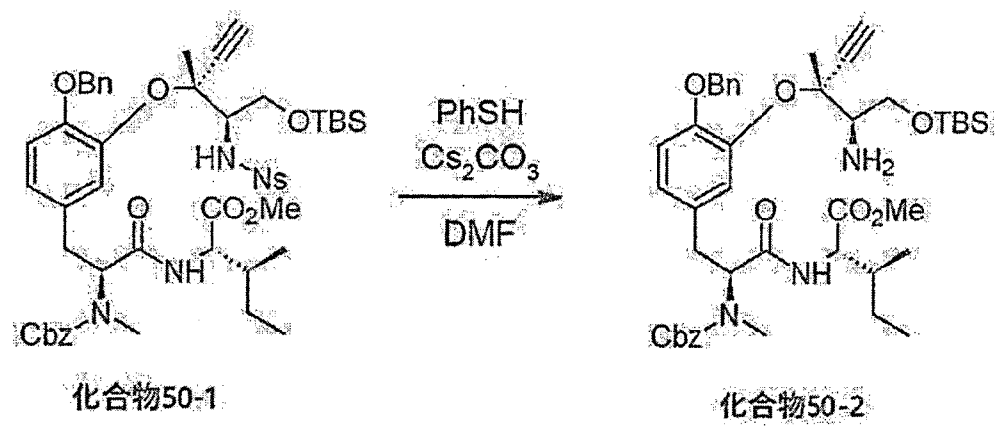
【0787】 自化合物 35-2 至化合物 50-1 之合成係如下述般進行。



在化合物 35-2(1.0eq., 1.20g, 1.42mmol)之乙酸乙酯(11mL)/水(3.3mL)混合液中，以室溫添加 L-異白胺酸-OMe 鹽酸鹽(Fragment C-17, 1.5eq., 388mg, 2.14mmol)、DIPEA(1.7eq., 400μL, 2.35mmol)以及 DMT-MM(1.7eq., 668mg, 2.41mmol)，以同溫攪拌 3 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(20mL)，以飽和氯化

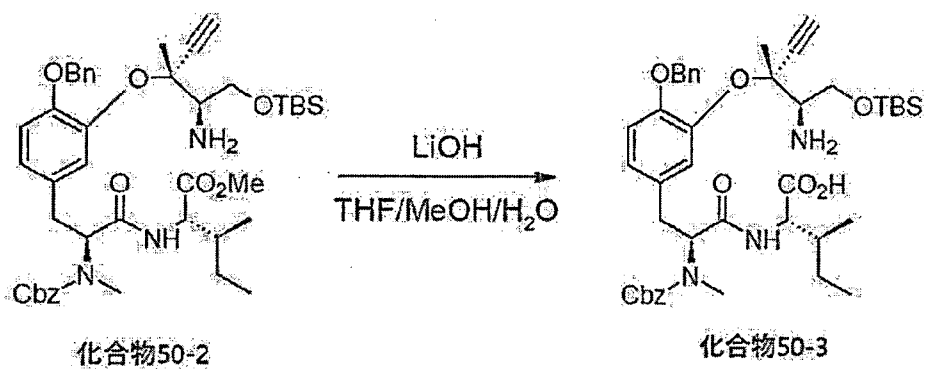
鉍水溶液(10mL)分液洗淨 3 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，減壓濃縮而獲得作為淡黃色非晶形之化合物 50-1(1.54g，粗產率 111%)。

【0788】 自化合物 50-1 至化合物 50-2 之合成係如下述般進行。



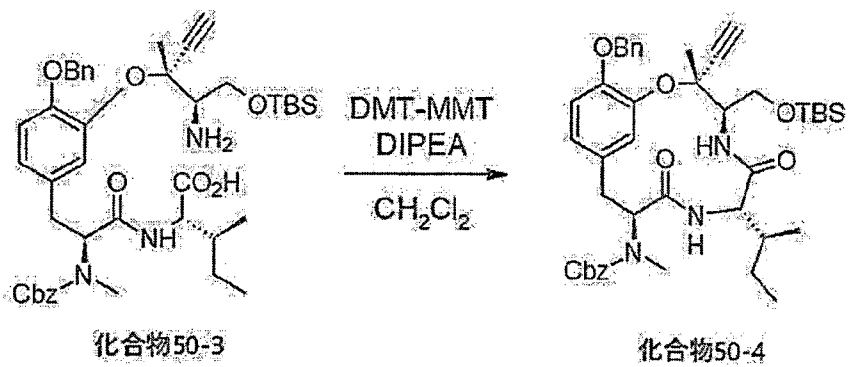
在氮環境下，在化合物 50-1(1.0eq.，1.54g，計算為 1.42mmol)之 DMF(14mL)溶液中，在冰冷下添加碳酸鉍(1.2eq.，558mg，1.71mmol)以及苯硫酚(1.2eq.，175μL，1.71mmol)，以同溫攪拌 1.5 小時。添加己烷(5mL)/乙酸乙酯(15mL)混合液，以水(14mL)分液洗淨 1 次。將水層以己烷(3.7mL)/乙酸乙酯(1.3mL)混合液分液萃取 3 次後，將有機層合併並以水(10mL)分液洗淨 2 次，以飽和氯化鈉(5mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為黃色黏體之粗產物。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(正相矽膠 16g，己烷/乙酸乙酯=3/1 至 1/2)，而獲得作為淡黃色黏體之化合物 50-2(1.21g，產率 108%)。

【0789】 自化合物 50-2 至化合物 50-3 之合成係如下述般進行。

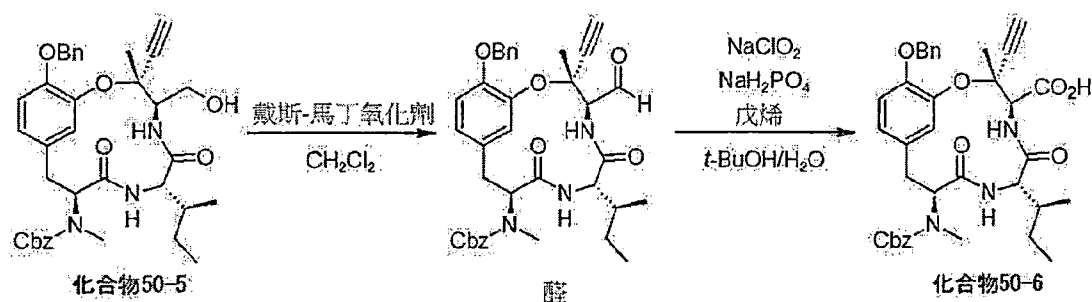


在化合物 50-2(1.0eq. , 1.21g , 計算為 1.42mmol)之 THF(7mL)/甲醇(3.5mL)/水(4mL)混合液中, 在冰冷下添加氫氧化鋰(2.5eq. , 85.7mg , 3.57mmol) , 以同溫攪拌 3.5 小時。在反應液中添加 1N 鹽酸水溶液(1.1mL)後, 將約 10mL 的反應液藉由減壓濃縮而餾除。添加水(10mL) , 並以乙酸乙酯(15mL)分液萃取 1 次, 以乙酸乙酯(3mL)分液萃取 2 次後, 將有機層合併並以飽和氯化鈉水溶液(3mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後, 過濾去除硫酸鎂, 進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之化合物 50-3(1.05g , 3 階段產率 95%)。

【0790】 自化合物 50-3 至化合物 50-4 之合成係如下述般進行。



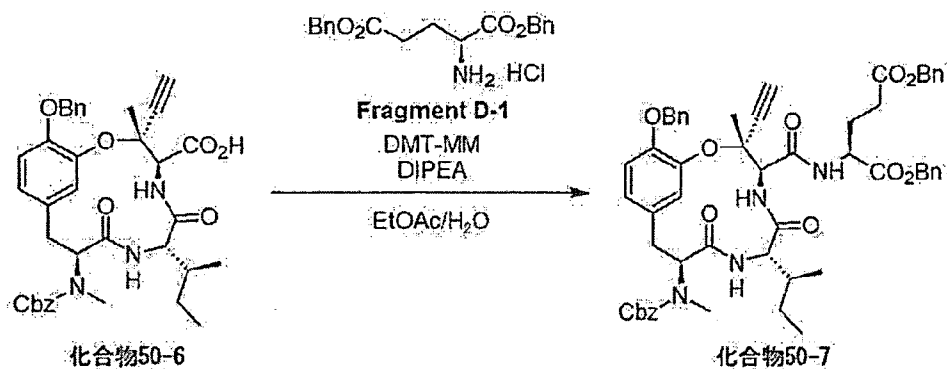
將化合物 50-3(1.0eq. , 1.05g , 1.36mmol)之二氯甲烷(34mL)溶液以室溫花費添加 4 小時滴加至 DMT-MMT(2.0eq. , 834mg , 2.72mmol)以及 DIPEA(2.0eq. , 460μL , 2.70mmol)之二氯甲烷(105mL)溶液中, 滴加後以同溫攪拌 19 小時。將反應液減壓濃縮後, 添加乙酸乙酯(20mL) , 以飽和氯化銨水溶液(15mL)分液洗淨 1



在氮環境下，在化合物 50-5(1.0eq., 177mg, 0.275mmol)之二氯甲烷(2.8mL)溶液中，在冰冷下添加戴斯-馬丁氧化劑(1.5eq., 174mg, 0.412mmol)，以室溫攪拌 4 小時。在反應液中添加戴斯-馬丁氧化劑(0.50eq., 58.9mg, 0.139mmol)，以同溫進一步攪拌 2 小時。在冰冷下添加 10%亞硫酸鈉水溶液(5mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(5mL)混合液後，以乙酸乙酯(15mL)分液萃取 1 次。將有機層以 10%亞硫酸鈉水溶液(5mL)/飽和碳酸氫鈉水溶液(5mL)混合液分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之醛(184mg，粗產率 104%)。

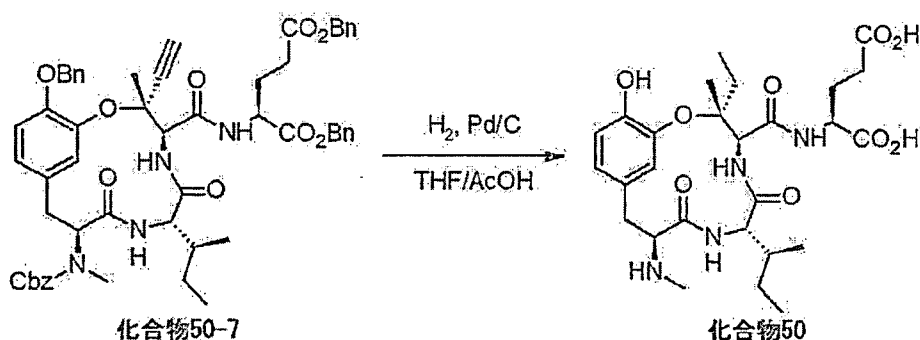
【0793】 在醛(1.0eq., 181mg，計算為 0.275mmol)之戊烯(1mL)/第三丁醇(4mL)混合液中，以室溫添加磷酸二氫鈉二水合物(3.5eq., 151mg, 0.967mmol)以及 80%亞氯酸鈉(4.5eq., 140mg, 1.24mmol)之水(1mL)溶液，以同溫攪拌 1 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(10mL)，以飽和氯化銨水溶液(10mL)分液洗淨 1 次，以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後，過濾去除硫酸鎂，進行減壓濃縮而獲得作為白色非晶形之化合物 50-6(192mg，粗產率 106%)。

【0794】 自化合物 50-6 至化合物 50-7 之合成係如下述般進行。



在化合物 50-6(1.0eq., 190mg, 計算為 0.275mmol)之乙酸乙酯(2.8mL)/水(1.4mL)混合液中, 以室溫添加 L-麩胺酸二苄基酯鹽酸鹽(Fragment D-1, 1.5eq., 150mg, 0.413mmol)。在冰冷下添加 DIPEA(2.5eq., 117 μ L, 0.688mmol), 攪拌 5 分鐘後, 添加 DMT-MM(1.7eq., 130mg, 0.470mmol), 以同溫攪拌 2 小時。在反應液中添加乙酸乙酯(15mL), 以水(10mL)分液洗淨 1 次, 以飽和氯化銨水溶液(10mL)分液洗淨 1 次, 以飽和氯化鈉水溶液(10mL)分液洗淨 1 次。將有機層以硫酸鎂乾燥後, 過濾去除硫酸鎂, 進行減壓濃縮而獲得作為黃色非晶形之粗產物(321mg)。將粗產物進行 2 次快速矽膠管柱精製(第 1 次: NH₂ 矽膠 6g, 己烷/乙酸乙酯=67/33 至 50/50, 第 2 次: 正相矽膠 5g, 己烷/乙酸乙酯=60/40 至 50/50), 而獲得作為白色非晶形之化合物 50-7(194mg, 產率 73%)。

【0795】 自化合物 50-7 至化合物 50 之合成係如下述般進行。



在氮環境下, 在化合物 50-7(1.0eq., 193mg, 0.200mmol)之 THF(2mL)/乙酸(2mL)混合液中, 以室溫添加 10%鈀-碳(N.E. Chemcat NX 型, 50%含水物),

19.5mg)，將系統內氫置換後，以同溫攪拌 17 小時。藉由矽藻土過濾將觸媒過濾去除後，將濾液以 0.45 μ m 之過濾器過濾，將濾液進行減壓濃縮而獲得灰色固體之粗產物(125mg)。將粗產物進行快速矽膠管柱精製(逆相矽膠 30g，0.05%乙酸水溶液/乙腈=95/5 至 82/18)後，進行冷凍乾燥而獲得作為白色固體之化合物 50 之乙酸鹽(70.7mg，產率 63%，純度 99%)。

【0796】 ^1H -NMR(400MHz， D_2O) δ 6.82-6.75(m，3H)，4.13-4.09(m，2H)，3.91(dd， $J=9.0$ ，4.9Hz，1H)，3.11(dd， $J=13.4$ ，4.9Hz，1H)，2.79(dd， $J=13.4$ ，9.0Hz，1H)，2.59(s，3H)，2.21(t， $J=7.3$ Hz，2H)，2.01-1.85(m，2H)，1.83-1.74(m，1H)，1.68-1.56(m，2H)，1.45(s，3H)，1.30-1.22(m，1H)，1.01-0.91(m，4H)，0.68(t， $J=7.4$ Hz，3H)，0.62(d， $J=6.9$ Hz，3H)。

【0797】 (實施例 30：化合物之增殖活性評估)

實施關於上述實施例所合成之化合物的小鼠星狀細胞增殖作用之篩選試驗。

【0798】 試驗實施內容

1)細胞

細胞：小鼠星狀細胞

製造商：Cosmo Bio

產品編號：AST02C

培養基：10%FBS、1%PS、DMEM

2)測定項目細胞增殖分析 (BrdU 法)

3)試藥以及機器

[表 3]

試藥、器具名稱	製造商	Cat. No.
DMEM	Nacalai Tesque	08456-65
青黴素-鏈黴素混合溶液	Nacalai Tesque	09367-34
胎牛血清(FBS)	Sigma-Aldrich	172012
不含鈣、鎂的 DPBS (DPBS)	Thermo Scientific	14190250
DMSO	Nacalai Tesque	13408-64
細胞培養用超純水	Sigma-Aldrich	W3500
細胞增殖ELISA、BrdU顯色套組	Sigma-Aldrich	11647229001
細胞附著用Filter Cap Flacos	SUMILON	MS-21250
附著細胞用盤96F	SUMILON	MS-8096F

機器名	型號等	製造商
倒立培養顯微鏡	CKX53	Olympus
安全櫃	1300 SERIE S A2	Thermo Fisher Scientific
CO ₂ 培養箱	SCA-165DRS	Astec
4℃展示櫃	MPR-514-PJ	Panasonic
-30℃冷凍庫	MDF-539-PJ	Panasonic
微量盤分析儀 (microplate reader)	VARIOSKAN Flash	Thermo Fisher Scientific

【0799】 4.方法**4.1)細胞培養，受驗物質處理**

小鼠星狀細胞係使用培養基(10% FBS、1% 青黴素-鏈黴素(Penicillin-Streptomycin)、DMEM(低葡萄糖(Low Glucose))) 在 T-75 燒瓶中解凍培養，以 CO₂ 培養箱(37°C，5% CO₂，環境氧氣(ambient O₂)，濕潤，以下同樣)培養 4 天。解凍培養後第 2 天實施培養基交換。使用胰蛋白酶(Trypsin)-EDTA(0.05%)、酚紅(phenol red)剝離細胞，以培養基中和，進行離心(180xg，室溫，5 分鐘)後，使用培養基以 20,000 cells/0.1mL/孔播種於 96 孔盤中，以 CO₂ 培養箱進行培養。隔天，交換成未添加血清之 DMEM(低葡萄糖)，進一步以 CO₂ 培養箱培養 24 小時。

接著，交換成添加了化合物之未添加血清的 DMEM(低葡萄糖)或是未添加化合物-未添加血清之 DMEM(低葡萄糖)，進一步以 CO₂ 培養箱培養 24 小時，進行化合物處理。

【0800】 4.2) BrdU 分析

化合物處理結束後，使用細胞培養用(Cell Proliferation)ELISA、BrdU(colometric)(MERCK，Cat.No.11647229001)進行細胞增殖分析。添加 10μL 的 BrdU 標識溶液(將 BrdU 標識試藥在受驗物質處理培養基中以 1/100vol.之方式添加而調製)，以 CO₂ 培養箱培養 4 小時。接著，去除培養基後，將 FixDenat 以 200μL/孔之方式添加，以室溫培養 30 分鐘。接著，去除 FixDenat，將 POD 標識抗 BrdU 抗體反應液(將 POD 標識抗 BrdU 抗體原液在抗體稀釋液中以 1/100vol.之方式添加而調製)以 100μL/孔之方式添加，以室溫培養 2 小時。接著，去除抗體，以 200μL/孔的洗淨液將孔洗淨 3 次。洗淨後，添加 100μL/孔的基質液，以室溫培養 30 分鐘，以讀板器(plate reader)測定吸光度(370nm，對照波長 492nm)。

將未添加受驗物質群及受驗物質處理群之差，藉由將未添加受驗物質群作為對照(control)之 Dunnett's test 進行驗證。兩側顯著水平係設為 5%。

【0801】 (結果)

將結果示於下述。

下述表中，顯示化合物之各濃度中的細胞增殖活性之結果。判定係增殖活性的值若未達 90%則分類為 A，90%以上且未達 110%則分類為 B，110%以上且未達未達 130%未則分類為 C，130%以上且未達 150%則分類為 D，150%以上且未達則分類為 E。

[表 4]

	細胞增殖活性	
	增值活性 (%)	濃度 (μ M)
化合物 1	E	2 5
化合物 2	C	2 5
化合物 3	B	2 0 0
化合物 4	B	4 0 0
化合物 5	B	5 0
化合物 6	C	2 0 0
化合物 7	B	4 0 0
化合物 8	B	1 0 0
化合物 9	E	2 0 0
化合物 1 0	C	1 0 0
化合物 1 1	C	2 0 0
化合物 1 2	C	4 0 0
化合物 1 3	C	2 0 0
化合物 1 4	C	2 0 0
化合物 1 5	B	2 0 0
化合物 1 6	D	2 0 0
化合物 1 7	B	2 5
化合物 1 8	B	5 0
化合物 1 9	C	2 0 0
化合物 2 0	B	2 0 0
化合物 2 1	B	5 0
化合物 2 2	B	2 0 0
化合物 2 3	D	1 0 0 0

[表 4A]

化合物 2 4	D	200
化合物 2 5	B	50
化合物 2 7	B	200
化合物 2 8	C	50
化合物 2 9	B	200
化合物 3 1	C	100
化合物 3 7	C	100
化合物 3 9	D	100
化合物 4 0	B	50
化合物 4 1	B	50
化合物 4 2	D	200
化合物 4 3	C	100
化合物 4 4	C	200
化合物 4 5	B	50
化合物 4 7	D	200
化合物 4 8	C	100
化合物 4 9	C	200
化合物 5 0	D	50

【0802】 (考察)

由上述結果可知，本揭示之化合物係可調節星狀細胞的增殖活性。特別是，類別 D 以及 E 之化合物，尤其是類別 E 之化合物，係提升增殖活性的功效優異。

【0803】 (註記)

如上述，使用本揭示之較佳實施形態來例示本揭示，然而應當理解本揭示是應僅藉由申請專利範圍來解釋其範圍。應當理解在本說明書中所引用的專利、申

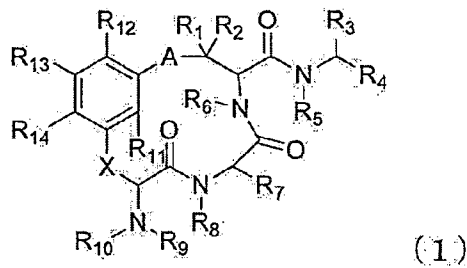
請專利以及其他文獻係如其內容本身已具體地記載於本說明書同樣地，應視為通過參照的方式引用至本說明書中。本申請案係對日本特願 2022-124810(於 2022 年 8 月 5 日向日本國特許廳申請)以及日本特願 2022-159060(於 2022 年 9 月 30 日向日本國特許廳申請)主張優先權者，應理解其全體係通過參照引用併入本申請中。

[產業上之可利用性]

【0804】 本揭示所提供之技術，係可利用於用以調節神經系統細胞之活性的環狀胜肽衍生物以及其製造方法中。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種下述式(1)所示之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，



式中， R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 以及 R_{10} 係各自獨立地為氫原子，或視需要經取代之烴基，或是， R_7 以及 R_8 係與 R_7 以及 R_8 所鍵結之碳原子以及氮原子一起形成視需要經取代之雜環烷基環，

R_3 以及 R_4 係各自獨立地為氫原子、視需要經取代之烴基、羧基、視需要經取代之烷氧基羰基、或視需要經取代之烷氧基羰基氧基， R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、以及 R_{14} 係各自獨立地為氫原子、視需要經取代之烴基、羥基、視需要經取代之烷氧基、或視需要經取代之烷氧基羰基氧基， X 為 CH_2 或 CO ， A 為 O 、 NH 或 S ，在此， NH 可視需要經取代。

【請求項2】 如請求項 1 所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_1 以及 R_2 係各自獨立地為氫原子、或 C_{1-6} 烷基。

【請求項3】 請求項 1 或 2 所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_1 以及 R_2 係各自獨立地為氫原子、甲基或乙基。

【請求項4】 如請求項 1 至 3 中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_3 以及 R_4 係各自獨立地為氫原子、經羧基取代之 C_{1-6} 烷基或羧基。

【請求項5】如請求項 1 至 4 中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_3 以及 R_4 係各自獨立地為氫原子、羧甲基、羧乙基、羧丙基或羧基。

【請求項6】如請求項 1 至 5 中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_5 為氫原子、或 C_{1-6} 烷基。

【請求項7】如請求項 1 至 6 中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_5 為氫原子。

【請求項8】如請求項 1 至 7 中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_6 為氫原子、或 C_{1-6} 烷基。

【請求項9】如請求項 1 至 8 中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_6 為氫原子。

【請求項10】如請求項 1 至 9 中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_7 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、胺甲鹽基 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、 C_{5-10} 雜芳基 C_{1-6} 烷基、羧基 C_{1-6} 烷基、胺基 C_{1-6} 烷基、硫基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基硫基 C_{1-6} 烷基、或脒基胺基 C_{1-6} 烷基。

【請求項11】如請求項 1 至 10 中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_7 為氫原子、甲基、異丙基、異丁基、第二丁基、苄基、羥基甲基、1-羥基乙基、羧甲基、羧乙基、4-羥基苄基、4-胺基丁基、硫基甲基、2-甲基硫基乙基、胺甲鹽基甲基、胺甲鹽基乙基、脒基胺基丙基、吡啶基甲基或 4-咪唑基甲基。

【請求項12】 如請求項 1 至 11 中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_8 為氫原子、或 C_{1-6} 烷基。

【請求項13】 如請求項 1 至 12 中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_8 為氫原子。

【請求項14】 如請求項 1 至 13 中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_7 以及 R_8 係與 R_7 以及 R_8 所鍵結之碳原子以及氮原子一起形成視需要經取代之雜環烷基。

【請求項15】 如請求項 1 至 14 中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_7 以及 R_8 係與 R_7 以及 R_8 所鍵結之碳原子以及氮原子一起形成 C_{5-10} 雜環烷基。

【請求項16】 如請求項 1 至 15 中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_9 以及 R_{10} 為氫原子、或 C_{1-6} 烷基。

【請求項17】 如請求項 1 至 16 中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_9 以及 R_{10} 係各自獨立地為氫原子或甲基。

【請求項18】 如請求項 1 至 17 中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 以及 R_{14} 係各自獨立地為氫原子、烷氧基或羥基。

【請求項19】 如請求項 1 至 18 中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_{12} 為氫原子、或羥基。

【請求項20】 如請求項 1 至 19 中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中， R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 以及 R_{14} 係各自獨立地為氫原子、或羥基。

【請求項21】 如請求項 1 至 20 中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中，A 為 O、經 C₁₋₆ 烷基取代之 NH、NH 或 S。

【請求項22】 如請求項 1 至 21 中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥，其中，A 為 O、NH 或 S。

【請求項23】 一種醫藥組成物，其係包含請求項 1 至 22 中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥。

【請求項24】 一種神經系統細胞活性調節劑，其係包含請求項 1 至 22 中任一項所述之化合物或其藥學上容許之鹽、溶劑合物或是前藥。

【請求項25】 如請求項 24 所述之調節劑，其中，前述神經系統細胞為神經膠細胞。