

公告本
發明專利說明書

99年3月12日 修正
補充

中文說明書替換頁(99年3月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：095125510

※ 申請日期：95-7-12

※IPC 分類：C07K 5/08, A61K38/00
A61P31/2

一、發明名稱：(中文/英文)

HCV NS3 蛋白酶抑制劑

HCV NS3 PROTEASE INHIBITORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商默沙東公司

MERCK SHARP & DOHME CORP.

代表人：(中文/英文)

唐娜 L 瑪吉歐圖

MARGIOTTO, DONNA L.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國新澤西州雷維市東林肯大道126號

126 EAST LINCOLN AVENUE RAHWAY, NJ 07065, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. M 凱瑟琳 哈林威

HOLLOWAY, M. KATHARINE

2. 尼葛 J 理務頓

LIVERTON, NIGEL J.

3. 史蒂芬 W 陸莫爾

LUDMERER, STEVEN W.

4. 約翰 A 麥克庫尼

MCCAULEY, JOHN A.

5. 大衛 B 歐森

OLSEN, DAVID B.

6. 麥可 T 魯德

RUDD, MICHAEL T.

7. 喬瑟夫 P 瓦卡

VACCA, JOSEPH P.

8. 查爾斯 J 麥尼塔爾

MCINTYRE, CHARLES J.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.

2. 英國 U.K.

3. 美國 U.S.A.

4. 美國 U.S.A.

5. 美國 U.S.A.

6. 美國 U.S.A.

7. 美國 U.S.A.

8. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005年07月20日；60/700,764

2. 美國；2005年10月07日；60/724,566

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

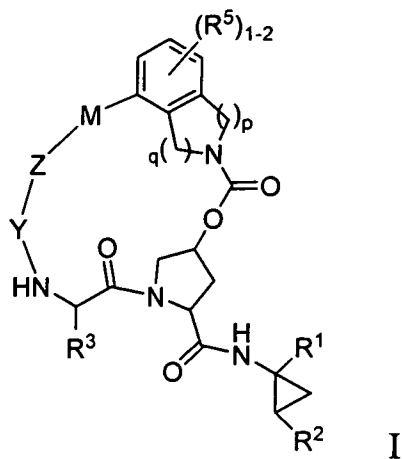
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明關於可用作C型肝炎病毒(HCV)NS3蛋白酶抑制劑之式(I)巨環狀化合物，彼等之合成，及彼等用於治療或預防HCV感染之用途。



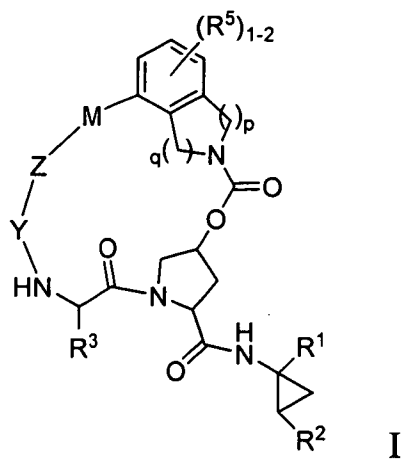
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於可用作C型肝炎病毒(HCV)NS3蛋白酶抑制劑之式(I)巨環狀化合物，彼等之合成，及彼等用於治療或預防HCV感染之用途。

【先前技術】

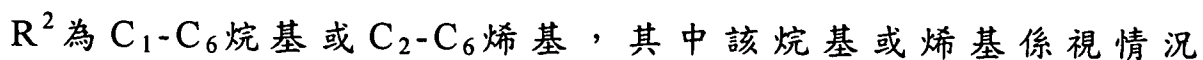
C型肝炎病毒(HCV)感染為於實質上許多受感染之個體中(估計約佔全球人口之2-15%)導致慢性肝病如肝硬化及肝細胞癌之主要健康問題。依據美國疾病管制中心(U.S. Center for Disease Control)估計單僅美國即有約3.9百萬之感染人口，約為受人類免疫不全病毒(HIV)感染之人口數之五倍。依據全球健康組織(World Health Organization)估計，全球感染人口超過一億七千萬，且每年受感染人數至少3至4百萬。一旦受感染，約20%之人會清除病毒，但其餘會在其肝臟留下HCV。百分之十至二十之慢性感染個體最後會發展成肝臟受損之肝硬化或肝癌。病毒疾病係經由污染之血液及血液產品、污染之針筒或經性關係而經腸胃外方式傳播，及由感染之母體或帶原之母體垂直感染其新生兒(off-spring)。

目前HCV感染之治療，受限於僅以重組干擾素- α 或與核苷類似物三氮唑核苷(ribavirin)併用之免疫療法，其臨床效益有限。再者，目前並沒有確定之HCV疫苗。因此，目前急迫地需要可有效對抗慢性HCV感染之改良治療劑。目前治療HCV感染之該技藝之狀況已經於下列參考文獻中被

討論：B. Dymock等人之"治療C型肝炎病毒感染之新穎方法(Novel approaches to the treatment of hepatitis C virus infection)" **Antiviral Chemistry & Chemotherapy**, 11: 79-96 (2000)；H. Rosen等人之"C型肝炎病毒：未來療法之目前認知及探討(Hepatitis C virus: current understanding and prospects for future therapies)," **Molecular Medicine Today**, 5: 393-399 (1999)；D. Moradpour等人之"C型肝炎病毒目前及發展中之療法(Current and evolving therapies for hepatitis C)," **European J. Gastroenterol. Hepatol.**, 11: 1189-1202 (1999)；R. Bartenschlager, "C型肝炎病毒特異性之抗病毒療法之候選標的(Candidate Targets for Hepatitis C Virus-Specific Antiviral Therapy)," **Intervirology**, 40: 378-393 (1997)；G.M. Lauer及B.D. Walker, "C型肝炎病毒感染(Hepatitis C Virus Infection)," **N. Engl. J. Med.**, 345: 41-52 (2001)；B.W. Dymock, "C型肝炎病毒感染之新型療法(Emerging therapies for hepatitis C virus infection)," **Emerging Drugs**, 6: 13-42 (2001)及C. Crabb, "Hard-Won Advances Spark Excitement about Hepatitis C," **Science**: 506-507 (2001)。

許多病毒編碼之酵素為治療干預作用之假想標的，包含金屬蛋白酶(NS2-3)、絲胺酸蛋白酶(NS3)、解旋酶(NS3)及與RNA有關之RNA聚合酶(NS5B)。NS3蛋白酶位在NS3蛋白酶之N-端區域，且被視為主要之藥物標的，因為其負責NS4A/4B位置之分子內斷鏈且負責NS4A/4B、NS4B/5A及

本發明係關於式(I)之新穎巨環化合物及/或其醫藥可接受性鹽或水合物。此等化合物可用於抑制HCV(C型肝炎病毒)NS3(非結構3)蛋白酶，以化合物或其醫藥可接受性鹽或水合物(若適用)或以醫藥組合物成分預防或治療一或多種HCV感染病徵之方法，無論是否與其他HCV抗病毒劑、抗感染劑、免疫調控劑、抗生素或疫苗併用。更尤其是，本發明關於式(I)化合物及/或其醫藥可接受性鹽或水合物：



以 1 至 3 個鹵基取代；

R^3 為 C_1-C_8 烷基或 C_3-C_8 環烷基；

R^5 為 H；

R^6 為 C_3-C_6 環烷基；

Y 為 $C(=O)$ ；

Z 為 O；

M 為 C_1-C_{12} 伸烷基或 C_2-C_{12} 伸烯基；且

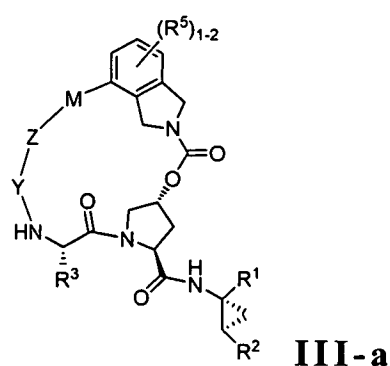
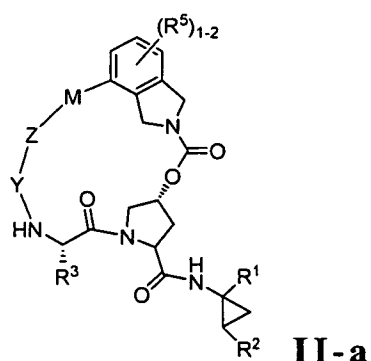
各 R^{10} 獨立為 H 或 C_1-C_6 烷基。

本發明亦包含含有本發明化合物之醫藥組合物及製備該醫藥組合物之方法。本發明又包含治療或預防一或多種 HCV 感染病徵之方法。

本發明之其他具體例、目標及特點或者進一部敘述，或由後續之敘述、實例及附屬申請專利範圍變得顯而易見。

【實施方式】

本發明包含上式 I 之化合物及其醫藥可接受性鹽及/或水合物。此等化合物及其醫藥可接受性鹽及/或水合物為 HCV 蛋白酶抑制劑(例如 HCV NS3 蛋白酶抑制劑)。本發明亦包含式 II-a 及 III-a 之化合物，其中所有可變基均如式 I 之定義。



本發明第一具體例為式I、II-a或III-a之化合物或其醫藥可接受性鹽或水合物，其中 R^1 為 CONHSO_2R^6 ，且所有其他可變基如最初定義(亦即如本發明發明內容中之定義)。依本發明之第一目的， R^1 為 CONHSO_2R^6 ，其中 R^6 為 $\text{C}_3\text{-C}_5$ 環烷基，且所有其他可變基如第一具體例之定義。依第一具體例之第一目的之特點， R^1 為 CONHSO_2R^6 ，其中 R^6 為環丙基，且所有其他可變基均如第一具體例之定義。

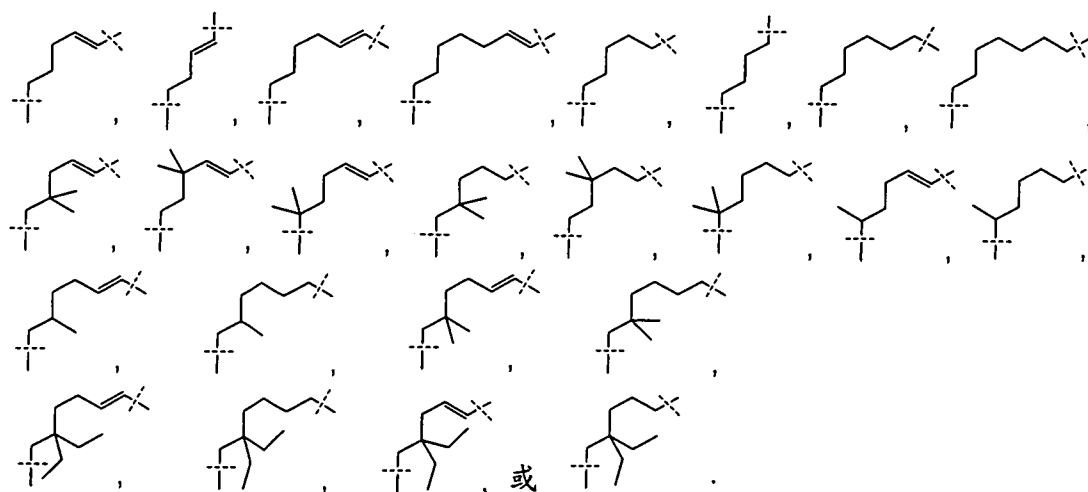
本發明第二具體例為式I、II-a或III-a之化合物或其醫藥可接受性鹽或水合物，其中 R^2 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基，且所有其他可變基如最初定義或如任一前述具體例中之定義。依第二具體例之第一目的， R^2 為 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基，且所有其他可變基如最初定義或如任一前述具體例中之定義。依第二具體例之第二目的， R^2 為 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基，且所有其他可變基如最初定義或如任一先前具體例中之定義。依第二具體例之第二目的之特點， R^2 為乙烯基，且所有其他可變基如第三具體例中之定義或如任一先前具體例中之定義。依第二具體例之第三目的， R^2 為 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，且所有其他可變基如最初定義或如任一先前具體例中之定義。依第三具體例之第三目的之特點， R^2 為乙基，且所有其他可變基如第三具體例之定義或如任一先前具體例中之定義。

本發明之第三具體例為式I、II-a或III-a之化合物或其醫藥可接受性鹽或水合物，其中 R^3 為 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基，且所有其他可變基如最初定義或如任一先前具體例中

之定義。依第三具體例之第一目的， R^3 為 C_5 - C_7 環烷基或 C_1 - C_8 烷基，且所有其他可變基如第三具體例中之定義或如任一先前具體例中之定義。依第三具體例之第二目的， R^3 為 C_5 - C_6 環烷基或 C_1 - C_8 烷基，且所有其他可變基如第三具體例中之定義或如任一先前具體例中之定義。依第三具體例之第三目的， R^3 為丙基或丁基，且所有其他可變基如第三具體例之定義或如任一先前具體例之定義。依第三具體例之第三目的之特點， R^3 為異丙基、正丁基或第三丁基，且所有其他可變基如第三具體例之定義或如任一先前具體例之定義。依第三具體例之第四目的， R^3 為環戊基或環己基，且所有其他可變基如第三具體例之定義或如任一先前具體例之定義。

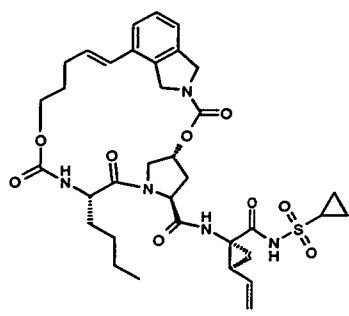
本發明之第四具體例為式I、II-a或III-a之化合物或其醫藥可接受性鹽或水合物，其中M為 C_1 - C_{10} 伸烷基或 C_2 - C_{10} 伸烯基(包含直鏈及支鏈伸烷基或伸烯基)，且所有其他可變基如最初定義或如任一先前具體例之定義。依第四具體例之第一目的，M為 C_1 - C_8 伸烷基或 C_2 - C_8 伸烯基(包含直鏈及支鏈伸烷基或伸烯基)，且所有其他可變基如最初定義或如任一先前具體例之定義。依第四具體例之第二目的，M為 C_4 伸烷基或 C_4 伸烯基(包含直鏈及支鏈伸烷基或伸烯基)，且所有其他可變基如第四具體例之定義或如任一先前具體例之定義。依第四具體例之第三目的，M為 C_5 伸烷基或 C_5 伸烯基(包含直鏈及支鏈伸烷基或伸烯基)，且所有其他可變基如第四具體例之定義或如任一先前具體例之定

義。依第四具體例之第四目的，M為C₆伸烷基或C₆伸烯基(包含直鏈或支鏈伸烷基或伸烯基)，且所有其他可變基如第四具體例之定義或如任一先前具體例之定義。依第四具體例之第五目的，M為C₇伸烷基或C₇伸烯基(包含直鏈或支鏈伸烷基或伸烯基)，且所有其他可變基如第四具體例之定義或如任一先前具體例之定義。依第四具體例之第六目的，M為C₈伸烷基或C₈伸烯基(包含直鏈及支鏈伸烷基或伸烯基)，且所有其他可變基如第四具體例之定義或如任一先前具體例中之定義。依第四具體例之第七目的，M為C₉伸烷基或C₉伸烯基(包含直鏈或支鏈伸烷基或伸烯基)，且所有其他可變基如第四具體例之定義或如任一先前具體例之定義。依第四具體例之第八目的，M為C₁₀伸烷基或C₁₀伸烯基(包含直鏈及支鏈伸烷基或伸烯基)，且所有其他可變基如第四具體例之定義或如任一先前具體例之定義。依第四具體例之第九目的，M係選自下列，且所有其他可變基如第四具體例之定義或如任一先前具體例之定義。

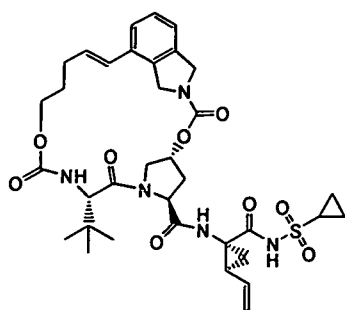


本發明第五具體例為選自由下列化合物組成之群組之化

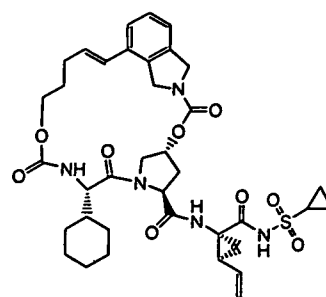
合物或其醫藥可接受性鹽或水合物。



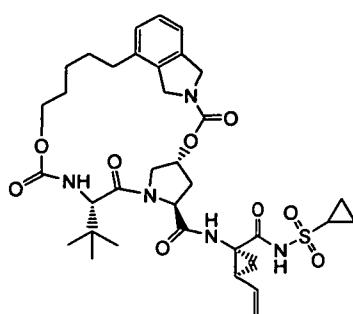
III-1



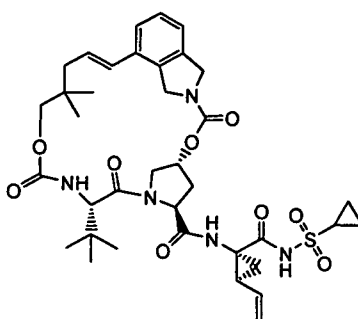
III-2



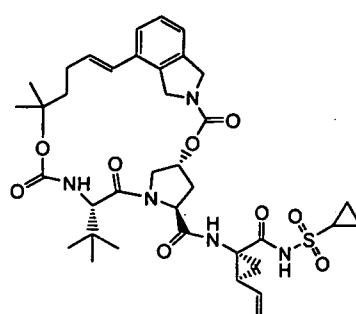
III-21



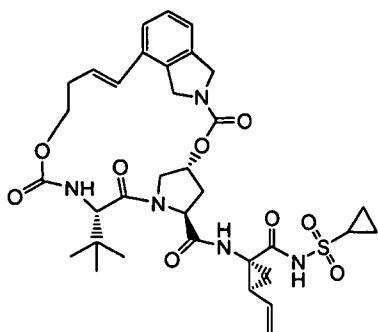
III-5



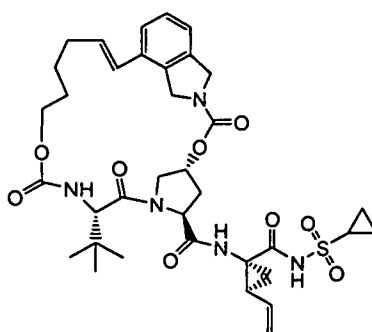
III-8



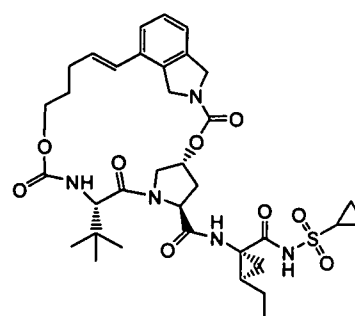
III-9



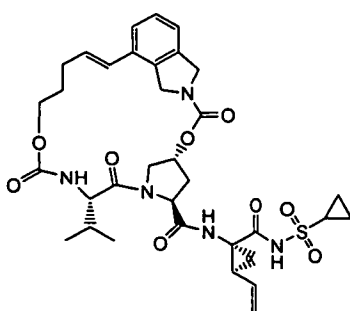
III-11



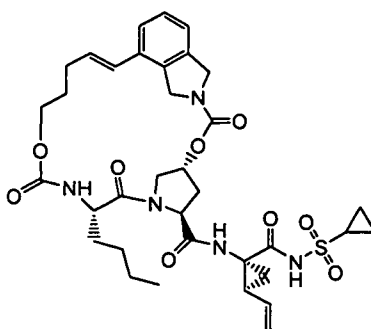
III-12



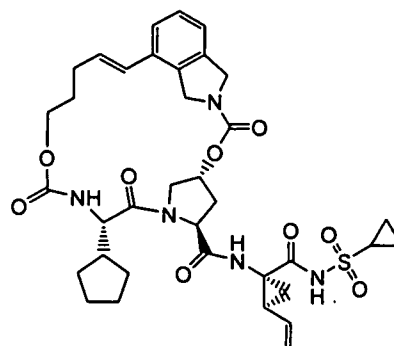
III-16



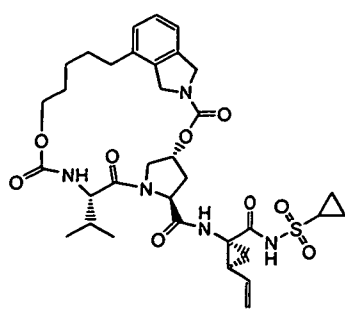
III-17



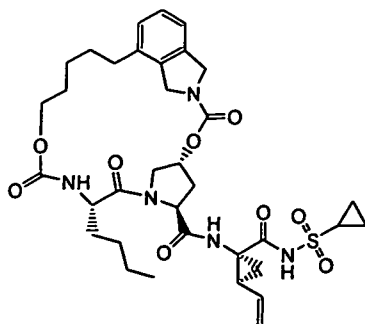
III-18



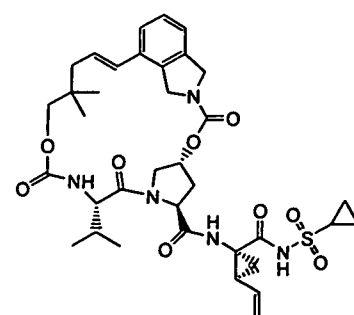
III-22



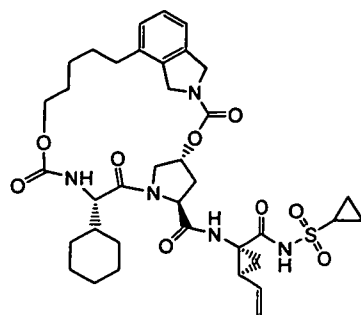
III-35



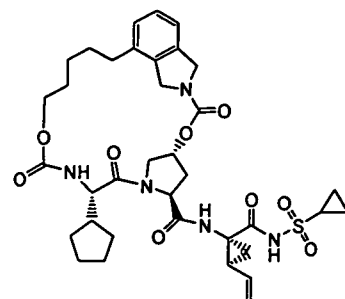
III-36



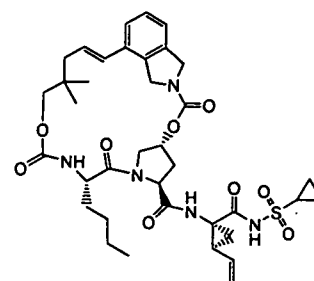
III-53



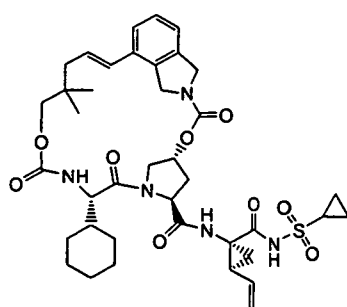
III-39



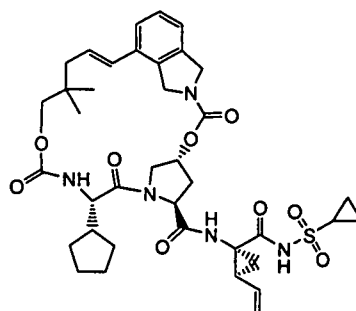
III-40



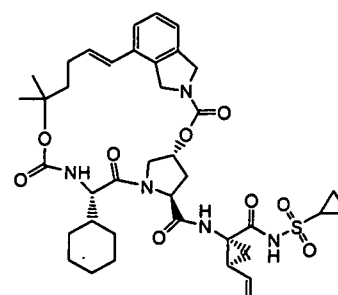
III-54



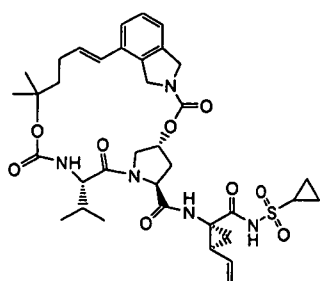
III-57



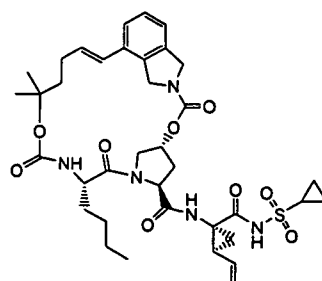
III-58



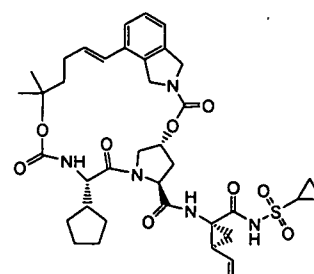
III-63



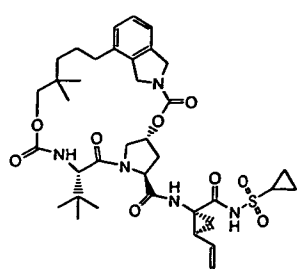
III-59



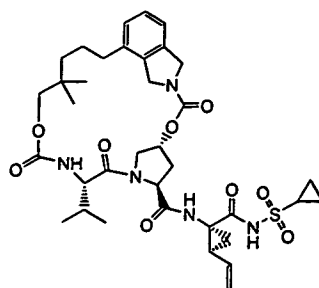
III-60



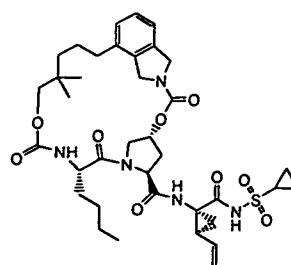
III-64



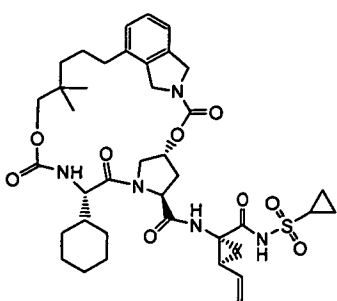
III-71



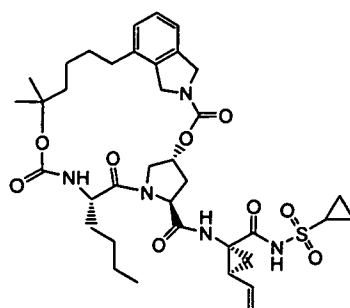
III-72



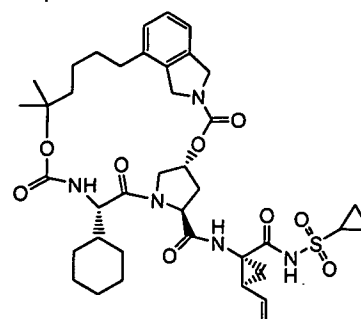
III-73



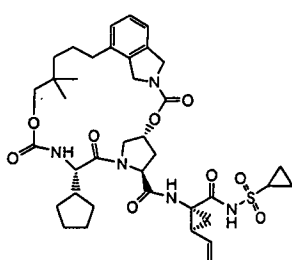
III-76



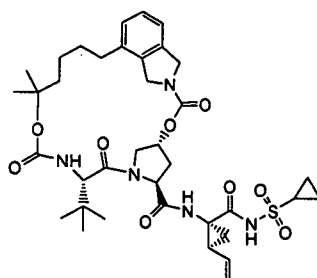
III-80



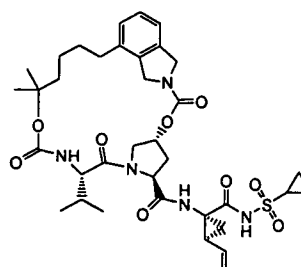
III-83



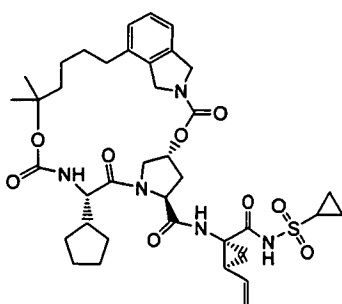
III-77



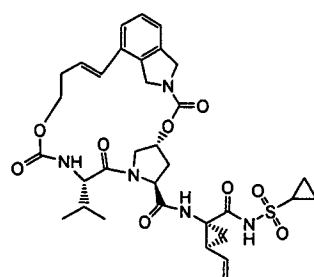
III-78



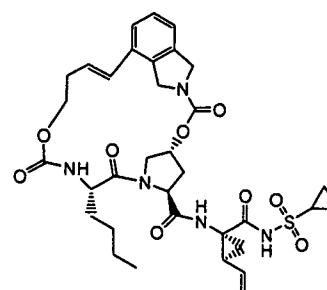
III-79



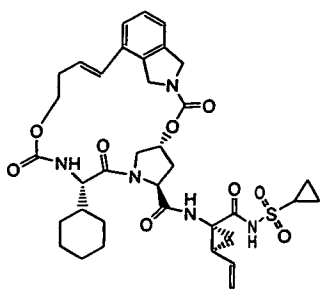
III-84



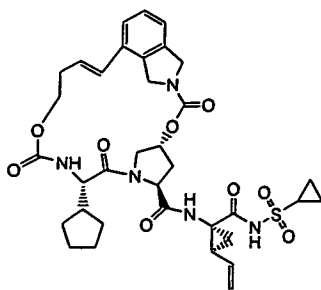
III-92



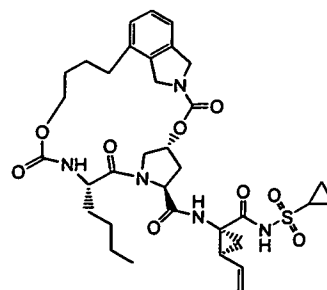
III-93



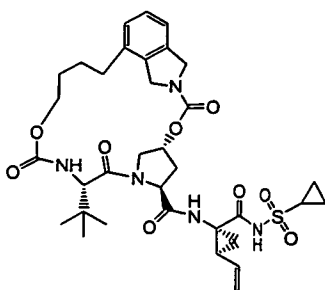
III-96



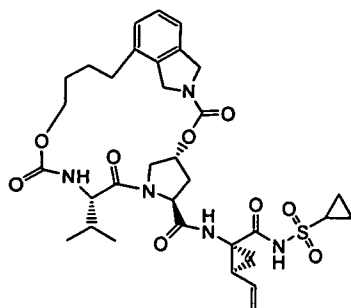
III-97



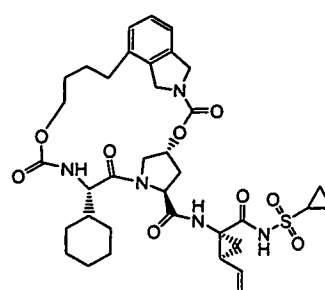
III-113



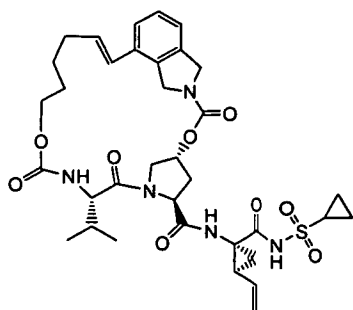
III-111



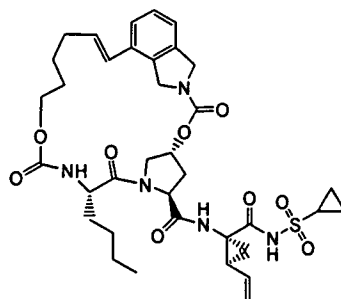
III-112



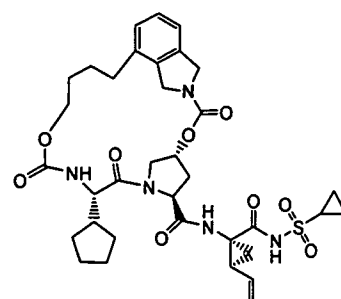
III-116



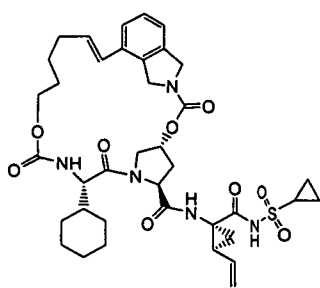
III-132



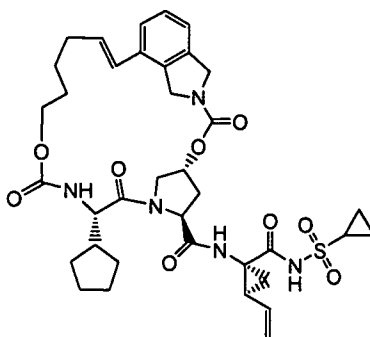
III-133



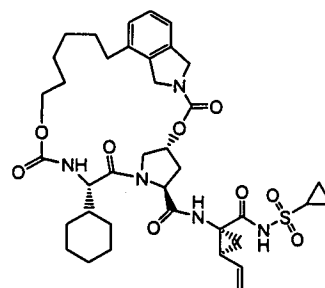
III-117



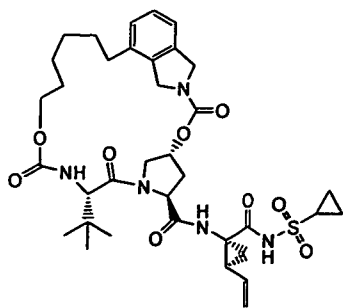
III-136



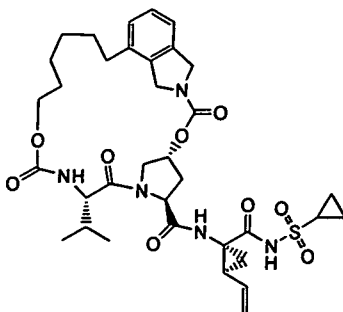
III-137



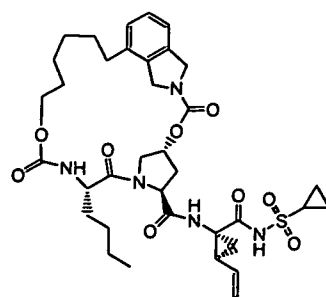
III-157



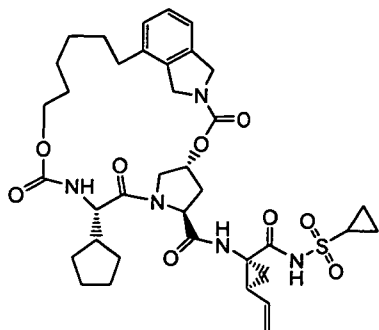
III-152



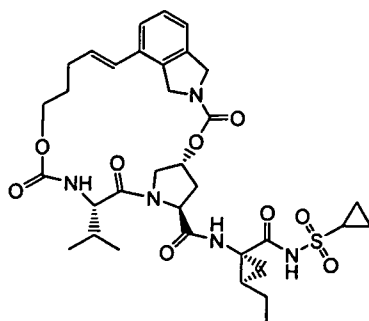
III-153



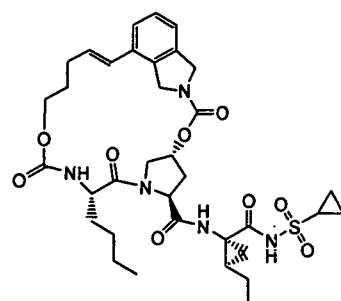
III-154



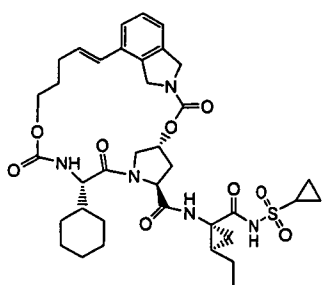
III-158



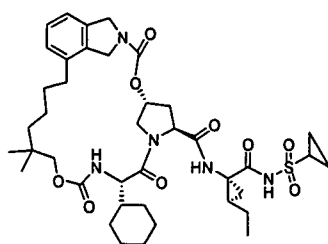
III-192



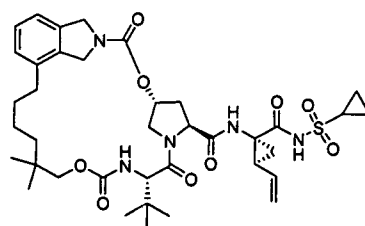
III-193



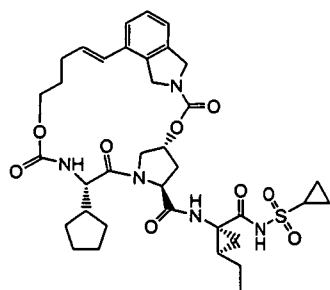
III-196



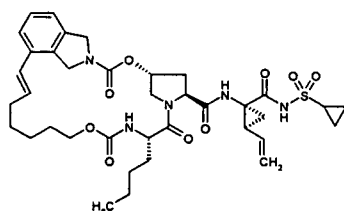
III-226



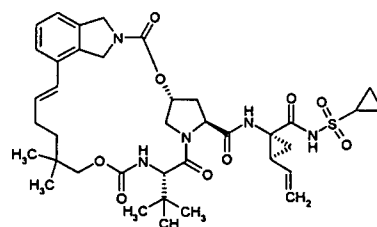
III-210



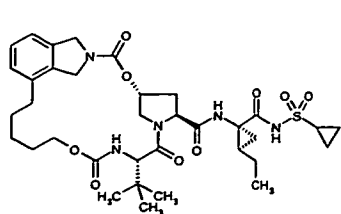
III-197



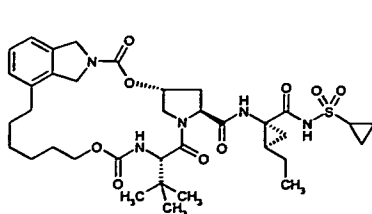
III-198



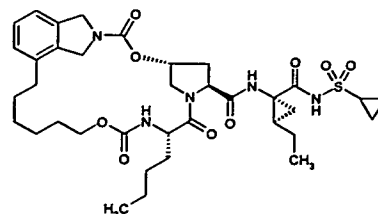
III-199



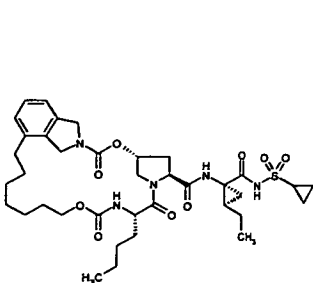
III-200



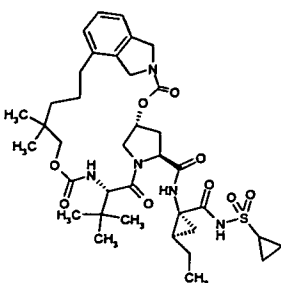
III-201



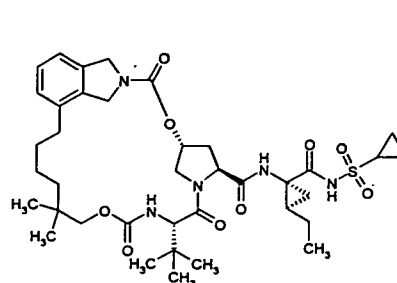
III-202



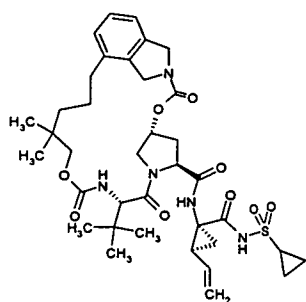
III-203



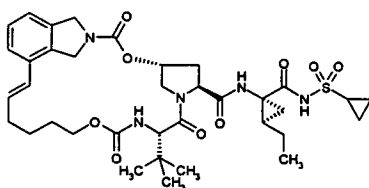
III-204



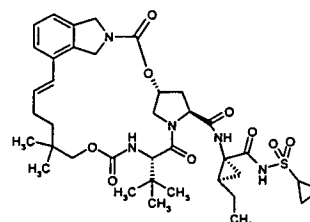
III-205



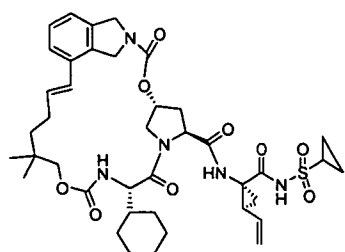
III-206



III-207



III-208



III-225

本發明之其他具體例包含下列：

(a)一種包括有效量之式I、II-a或III-a化合物及醫藥可接受性載劑之醫藥組合物。

(b)如(a)之醫藥組合物，進一步包括選自HCV抗病毒劑、免疫調控劑及抗感染劑組成群組之第二種治療劑。

(c)如(b)之醫藥組合物，其中該HCV抗病毒劑為選自由HCV蛋白酶抑制劑及HCV NS5B聚合酶抑制劑組成群組之抗病毒劑。

(d)一種醫藥結合物，其為(i)式I、II-a或III-a之化合物，及(ii)選自由HCV抗病毒劑、免疫調控劑及抗感染劑組成群組之第二種治療劑；其中式I、II-a或III-a之化合物及第二種治療劑個別之用量為可賦予抑制HCV NS3蛋白酶或治療或預防HCV感染之組合效力之量。

(e)如(d)之結合物，其中該HCV抗病毒劑為選自由HCV蛋白酶抑制劑及HCV NS5B聚合酶抑制劑組成群組之抗病毒劑。

(f)一種對需要治療之個體抑制HCV NS3蛋白酶之方法，該方法包括對個體投予有效量之式I、II-a或III-a之化合物。

(g)一種對需要治療之個體預防或治療HCV感染之方法，該方法包括對該個體投予有效量之式I、II-a或III-a之化合物。

(h)如(g)之方法，其中式I、II-a或III-a之化合物係與有效量之至少一種選自由HCV抗病毒劑、免疫調控劑及抗感染劑組成之第二種治療劑併用投藥。

(i)如(h)之方法，其中該HCV抗病毒劑為選自由HCV蛋白酶抑制劑及HCV NS5B聚合酶抑制劑組成群組之抗病毒劑。

(j)一種對需要治療之個體抑制HCV NS3蛋白酶之方法，

該方法包括對該個體投予如(a)、(b)或(c)之醫藥組合物，或如(d)或(e)之結合。

(k)一種對需要治療之個體預防或治療HCV感染之方法，該方法包括對該個體投予如(a)、(b)或(c)之醫藥組合物或如(d)或(e)之結合。

本發明亦包含本發明化合物之(i)用途、(ii)用作醫藥之用途、或(iii)用於製備醫藥之用途，該等用途係(a)抑制HCV NS3蛋白酶、或(b)預防或治療HCV感染。該等用途中，本發明化合物可視情況與一或多種選自HCV抗病毒劑、抗感染劑及免疫調控劑之第二種治療劑併用。

本發明之額外具體例包含上述(a)-(k)中所示之醫藥組合物、結合物及方法，及前文中所列之用途，其中其間使用之本發明化合物為上述化合物之具體例、目的、種類、次類型或特點之一之化合物。所有此等具體例中，化合物可視情況以適當之醫藥可接受性鹽或水合物形式使用。

至於本文所用之名詞"烷基"係指具有特定範圍碳原子數之直鏈或支鏈烷基。因此，例如" C_{1-6} 烷基"(或" C_1-C_6 烷基")係指所有己基烷基及戊基烷基異構物，以及正-、異-、第二-及第三丁基，正-及異丙基，乙基及甲基。至於另一實例，" C_{1-4} 烷基"係指正-、異-、第二-及第三丁基，正-及異丙基，乙基及甲基。

名詞"鹵烷基"係指其中氫原子經鹵素取代之烷基。名詞"烷氧基"係指"烷基-O-"基。

名詞"伸烷基"係指具有特定範圍碳原子數之任何直鏈或

支鏈伸烷基。因此，例如"-C₁₋₆伸烷基-"係指任一個C₁至C₆直鏈或支鏈伸烷基。特別受矚目之一類與本發明有關之伸烷基為-(CH₂)₁₋₆-，且特別受矚目之次要類型包含-(CH₂)₁₋₄-、-(CH₂)₁₋₃-、-(CH₂)₁₋₂-及-CH₂-。亦受矚目者為伸烷基-CH(CH₃)-。

名詞"伸烯基"係指具有特定範圍碳原子數之直鏈或支鏈二價伸烯基。

名詞"環烷基"係指具有特定範圍碳原子數之烷類或烯類之任何環狀環。因此，例如"C₃₋₈環烷基"(或"C₃-C₈環烷基")係指環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。名詞"環烷氧基"係指"環烷基-O-"基。

名詞"鹵素"(或"鹵基")係指氟、氯、溴及碘(或者係指氟基、氯基、溴基及碘基)。

除非另有相反說明，否則本文所列之範圍為涵蓋前後數值。例如，敘述成含有"1至3個雜原子"之雜芳基環意指該環可含1、2或3個雜原子。亦須了解本文所列之任何範圍包含其範圍中之所有次範圍。雜原子N及S之氧化形式亦包含於本發明範圍中。

當任何可變基(例如R¹⁰)在任何成份或在式I、II-a或III-a中或在描述或敘述之其它式之本發明化合物中出現超過一次以上時，其每次出現之定義與所有其他出現時之定義無關。而且，取代基及/或可變基之結合僅允許該結合可獲得穩定之化合物者。

除非另有相反說明，否則以指名之取代基僅允許取代在

環(例如芳基、雜芳族環或飽和雜環系環)中之任何原子上，條件為該環取代為化學上所允許，且可獲得穩定之化合物。"穩定"之化合物為可製備且分離，且仍保有其結構及性質，或可使之在針對本文目的(例如治療性或預防性對個體投藥)使用該化合物足夠長之時段內基本上維持不變之化合物。

選擇取代基及取代基之形式之結果，某些本發明之化合物可具有不對稱中心且可以立體異構物之混合物、或以個別非對映體或對映體出現。此等化合物之所有異構物形式，不管已分離或為混合物，均屬本發明之範圍。

熟悉本技藝者可了解，本發明之某些化合物可以互變體存在。就本發明之目的而言，有關式I、II-a或III-a化合物係表示化合物本身、或其互變體本身之任一種、或二或多種互變體之混合物。

本發明化合物可用於抑制HCV蛋白酶(例如HCV NS3蛋白酶)及預防或治療HCV感染。例如，本發明化合物可用於治療因輸血、體液交換、蚊蟲叮咬、意外針刺或手術期間暴露於病患之血液中，使之有可能暴露於HCV後之HCV感染。

本發明化合物可用於製備及執行抗病毒化合物之篩選分析。例如，本發明化合物可用於使酵素之突變體分離，其對於更強之抗病毒化合物為極佳之篩選工具。另外，本發明化合物可用於例如經由競爭性抑制建立或決定其他抗病毒劑與HCV蛋白酶之結合位置。因此本發明化合物為欲針

對此等目的銷售之市售產品。

本發明化合物可以醫藥可接受性鹽之形式投藥。名詞"醫藥可接受性鹽"係指帶有母化合物之效力且非生物上或者其他方面不期望(例如沒有毒性或對其接受者沒有其他損害)之鹽。適宜之鹽包含例如可經由使本發明化合物之溶液與醫藥可接受性酸如鹽酸、硫酸、乙酸、三氟乙酸或苯甲酸之溶液混合形成之酸加成鹽。許多本發明化合物帶有酸性基，此情況下其適宜之醫藥可接受性鹽可包含鹼金屬鹽(例如鈉或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣或鎂鹽)及與適宜有機配位體形成之鹽如季銨鹽。而且，若含有酸(-COOH)或醇基，則可使用醫藥可接受性酯以改良化合物之溶解度或水解特性。

與本發明化合物有關之名詞"投藥"及其變化(例如"投予"化合物)意指對需要治療之個體提供化合物或化合物之前藥。若與一或多種其他活性劑(例如用於治療HCV感染之抗病毒劑)併用提供本發明化合物或其前藥，則"投藥"及其變化分別了解係包含同時及依序提供化合物或鹽(或水合物)及其他藥劑。

至於本文所用之名詞"組合物"將涵蓋包括較佳成分之產物，以及合併指定之成分直接或間接獲得之產物。

"醫藥可接受"意指醫藥組合物之成分必須彼此相容且不損及其接受者。

至於本文所用之名詞"個體"(或者於本文中稱之為"病患")係指治療、觀察或實驗目的之動物，較好為哺乳動物，最

好為人類。

至於本文所用之名詞"有效量"意指引出由研究者、獸醫、醫師或其他臨床醫師所欲尋找之組織、系統、動物或人類之生物或醫藥反應之活性化合物或藥劑之量。一具體例中，有效量為減輕欲治療之疾病或症狀之徵候用之"治療上有效量"。依另一具體例，有效量為預防欲預防之疾病或症狀之病徵之"預防上有效量"。該名詞在本文中亦包含足以抑制HCV NS3蛋白酶且因此引出所欲尋找之反應之活性化合物量(亦即"抑制有效之量")。當活性化合物(亦即活性成分)以鹽投藥，則有關活性成分之為化合物之游離酸或游離鹼形式。

就抑制HCV NS3蛋白酶及預防或治療HCV感染之目的而言，本發明化合物(視情況為鹽或水合物之形式)可藉使活性劑與藥劑作用之位置產生接觸之任何方式投藥。其可藉用於與醫藥(單獨之治療劑或與治療劑併用)配合之任何慣用方式投藥。其可單獨投藥，但通常與基於所選擇之投藥路徑及標準醫藥實務而選擇之醫藥載劑一起投藥。本發明之化合物可例如以含有效量之化合物及慣用之無毒醫藥可接受性載劑、佐劑及載體之醫藥組合物之單位劑型，經口服、非經腸胃(包含皮下注射、靜脈內、肌肉內、胸骨內注射或灌注技術)、吸入噴霧、或直腸投藥。適用於口服投藥之液態製劑(例如懸浮液、糖漿、甘草劑等)可依據熟悉本技藝者已知之技術製備，且可使用任一種常用之介質如水、二醇類、油、醇等。適用於口服投藥之固態製劑

(例如粉劑、藥丸、膠囊及錠劑)可依據熟悉本技藝者已知之技術製備，且可使用固態賦型劑如澱粉、糖、高嶺土、潤滑劑、結合劑、崩解劑等。非經腸胃組合物可依據技藝中已知之技術製備，且通常使用無菌水做為載劑及視情況之其他成分如溶解助劑。可注射溶液可依據本技藝已知之方法製備，其中載劑包括鹽水溶液、葡萄糖溶液或含鹽水及葡萄糖之混合物之溶液。適用於製備本發明醫藥組合物之方法及適用於該組合物中之成分之進一步敘述於由A. R. Gennaro編輯，Mack出版公司1990出版之**Remington's Pharmaceutical Sciences**, 18th版中提供。

本發明化合物可以每天每公斤哺乳動物(譬如人類)體重0.001至1000毫克之劑量，單次或分數次口服投藥。其一較佳劑量範圍為每天每公斤體重0.01至500毫克，單次或分數次口服投藥。另一較佳劑量範圍為每天每公斤體重0.1至100毫克，單次或分數次口服投藥。就口服投藥而言，可針對欲治療之病患之病徵調整，組合物可以含有1.0至500毫克活性成分，特別是1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400及500毫克活性成分之錠劑或膠囊形式提供。任何特定病患之特定劑量及劑量頻度均可改變且依各種因素而定，包含所用特定化合物之活性、該化合物新陳代謝安定性及作用時間、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食，投藥之模式及時間、分泌速率、藥物合併、特定症狀之嚴重性及經治療之宿主。

如上述，本發明亦關於以本發明化合物與一或多種治療劑以及包括本發明化合物及一或多種選自由HCV抗病毒劑、免疫調控劑及抗感染藥劑組成群組之治療劑之醫藥組合物劑抑制HCV NS3蛋白酶、抑制HCV複製、或預防或治療HCV感染之方法。對HCV具活性之該等治療劑包含(但不限於)三氮唑核苷(ribavirin)、左旋三氮唑核苷(levovirin)、胺基三氮唑核苷(viramidine)、胸腺 α -1、R7025(增進之干擾素(Roche))、干擾素- β 、干擾素- α 、聚乙二醇化干擾素- α (聚乙二醇化干擾素- α)、干擾素- α 與三氮唑核苷之結合物、聚乙二醇化干擾素- α 與三氮唑核苷之結合物、干擾素- α 與左旋三氮唑核苷之結合物、及聚乙二醇化干擾素- α 與左旋三氮唑核苷之結合物。干擾素- α 包含(但不限於)重組干擾素- α 2a(如購自Hoffmann-LaRoche, Nutley, NJ之Roferon干擾素)、聚乙二醇化干擾素- α 2a(PegasysTM)、干擾素- α 2b(如購自Schering Corp., Kenilworth, NJ之Intron-A干擾素)、聚乙二醇化干擾素- α 2b(PegIntronTM)、重組正意干擾素(如干擾素 α -1)、歐普隆(albuferon)(與人類絲胺酸血清蛋白(Human Genome Sciences)結合之干擾素- α)、及純化干擾素- α 產物。Amgen之重組正意干擾素之商標名為Infergen[®]。左旋三氮唑核苷為三氮唑核苷之L-對映體，其呈現出與三氮唑核苷類似之免疫調控活性。胺基三氮唑核苷代表WO 01/60379(讓渡予ICN Pharmaceuticals)中揭示之三氮唑核苷類似物。依據本發明之方法，結合物之個別成分可在治療過程期間於不同

時間點分開投藥，或以多劑或單劑之結合形式同時投藥。

針對HCV感染之治療，本發明化合物亦可與HCV NS3絲胺酸蛋白酶抑制劑之藥劑併用投藥。HCV NS3絲胺酸蛋白酶為必須之病毒酵素且已敘述為抑制HCV複製之極佳標的。HCV NS3蛋白酶抑制劑之以受質及非受質為主兩者之抑制劑揭示於WO 98/22496、WO 98/46630、WO 99/07733、WO 99/07734、WO 99/38888、WO 99/50230、WO 99/64442、WO 00/09543、WO 00/59929、GB-2337262、WO 02/48116、WO 02/48172及U.S.專利號6,323,180。

三氮唑核苷、左旋三氮唑核苷、胺基三氮唑核苷可經由抑制分子內酵素肌苷單磷酸酯脫氫酶(IMPDH)調控鳥嘌呤核苷酸之分子內集合物(pool)。IMPDH為鳥嘌呤核苷酸重生物合成中生物合成路徑上之速率限制酵素，三氮唑核苷可在細胞內輕易的磷醯化，且單磷酸酯衍生物為IMPDH之抑制劑。因而，IMPDH之抑制代表尋找HCV複製之抑制劑另一種有用之標的。因此，本發明化合物亦可與IMPDH之抑制劑如VX-497(揭示於WO 97/41211及WO 01/00622中(讓渡予Vertex))；另一種IMPDH抑制劑如WO 00/25780(讓渡予Bristol-Myers Squibb)中揭示者；或黴酚酸酯(mycophenolate mofetil)[見A.C. Allison及E.M. Eugui, *Agents Action*, 44 (Suppl.): 165 (1993)]併用投藥。

就HCV感染之治療而言，本發明化合物亦可與抗病毒藥劑金剛胺(amantadine)(1-胺基金剛烷)[針對該藥劑之補充

敘述，見J. Kirschbaum, **Anal. Profiles Drug Subs.** 12: 1-36 (1983)]併用。

就HCV感染之治療而言，本發明化合物亦可與抗病毒劑聚合酶抑制劑R7128 (Roche)併用投藥。

本發明之諸化合物亦可與R. E. Harry-O'kuru等人，**J. Org. Chem.**, 62: 1754-1759 (1997)；M. S. Wolfe等人，**Tetrahedron Lett.**, 36: 7611-7614 (1995)；U.S. 專利號3,480,613 (1969年11月25日)；國際專利申請號WO 01/90121 (2001年11月29日)；國際專利申請號WO 01/92282 (2001年12月6日)；及國際專利申請號WO 02/32920 (2002年4月25日)；及國際專利申請號WO 04/002999 (2004年1月8日)；及國際專利申請號WO 04/003000 (2004年1月8日)；及國際專利申請號WO 04/002422 (2004年1月8日)(各文獻之內容併入本文供參考)中揭示之抗病毒2'-C-分支之核糖核苷併用以治療HCV感染。該2'-C-分支之核糖核苷包含(但不限於)2'-C-甲基-胞苷、2'-C-甲基-尿苷、2'-C-甲基-腺苷、2'-C-甲基-鳥苷及9-(2-C-甲基- β -D-呋喃核糖基)-2,6-二氨基嘌呤及核糖C-2'、C-3'及C-5'羥基之對應胺基酸酯，及5'-磷酸酯衍生物之對應視情況取代之環狀1,3-丙二醇酯。

本發明化合物亦可與如下所揭示之具有抗-HCV性質之其他核苷併用以治療HCV感染：WO 02/51425 (2002年7月4日)(讓渡予三菱醫藥公司)；WO 01/79246、WO 02/32920、WO 02/48165(2002年6月20日)及讓渡予 Pharmasset, Ltd.之WO 2005003147(2005年1月13日)(包含

R1656, (2'*R*)-2'-脫氧-2'-氟-2'-*C*-甲基胞苷，如77頁之化合物3-6所示)；讓渡予ICN Pharmaceuticals之WO 01/68663(2001年9月20日)；WO 99/43691(1999年9月2日)；WO 02/18404(2002年3月7日)、US 2005/0038240(2005年2月17日)及讓渡予Hoffmann-LaRoche之WO 2006021341(2006年3月2日)，包含4'-疊氮基核苷如R1626，4'-疊氮基胞苷；U.S. 2002/0019363(2002年2月14日)；WO 02/100415(2002年12月19日)；WO 03/026589(2003年4月3日)；WO 03/026675(2003年4月3日)；WO 03/093290(2003年11月13日)；US 2003/0236216(2003年12月25日)；US 2004/0006007(2004年1月8日)；WO 04/011478(2004年2月5日)；WO 04/013300(2004年2月12日)；US 2004/0063658(2004年4月1日)及WO 04/028481(2004年4月8日)，各文獻之內容併入本文供參考。

就HCV感染之治療而言，本發明化合物亦可與為HCV NS5B聚合酶抑制劑之藥劑併用投藥。可做為合併療法使用之該HCV NS5B聚合酶抑制劑包含(但不限於)WO 02/057287、US 6,777,395、WO 02/057425、US 2004/0067901、WO 03/068244、WO 2004/000858、WO 04/003138及WO 2004/007512(各文獻之內容併入本文供參考)中揭示者。其他該等HCV聚合酶抑制劑包含(但不限於)戊吡希塔賓(valopicitabine)(NM-283；Idenix)及2'-F-2'-β-甲基胞苷(亦見WO 2005/003147，讓渡予Pharmasset, Ltd.)。

一具體例中，可與本HCV NS3蛋白酶抑制劑併用之核苷

HCV NS5B聚合酶抑制劑係選自下列化合物：

4-胺基-7-(2-C-甲基-β-D-阿拉伯糖呋喃糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；4-胺基-7-(2-C-甲基-β-D-呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；4-甲胺基-7-(2-C-甲基-β-D-呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；4-二甲胺基-7-(2-C-甲基-β-D-呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；4-環丙基胺基-7-(2-C-甲基-β-D-呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；4-胺基-7-(2-C-乙烯基-β-D-呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；4-胺基-7-(2-C-羥甲基-β-D-呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；4-胺基-7-(2-C-氟甲基-β-D-呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；4-胺基-5-甲基-7-(2-C-甲基-β-D-呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；4-胺基-7-(2-C-甲基-β-D-呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸；4-胺基-5-溴-7-(2-C-甲基-β-D-呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；4-胺基-5-氯-7-(2-C-甲基-β-D-呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；4-胺基-5-氟-7-(2-C-甲基-β-D-呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；2,4-二胺基-7-(2-C-甲基-β-D-呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；2-胺基-7-(2-C-甲基-β-D-呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；2-胺基-4-環丙基胺基-7-(2-C-甲基-β-D-呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；2-胺基-7-(2-C-甲基-β-D-呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；4-胺基-7-(2-C-乙基-β-D-呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；4-胺基-7-(2-C,2-O-二甲基-β-D-呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；7-(2-C-甲基-β-D-

呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；2-胺基-5-甲基-7-(2-C, 2-O-二甲基- β -D-呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；4-胺基-7-(3-脫氧-2-C-甲基- β -D-呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；4-胺基-7-(3-脫氧-2-C-甲基- β -D-阿糖呋喃糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；4-胺基-2-氟-7-(2-C-甲基- β -D-呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；4-胺基-7-(3-C-甲基- β -D-呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；4-胺基-7-(3-C-甲基- β -D-木糖呋喃糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；4-胺基-7-(2,4-二-C-甲基- β -D-呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；4-胺基-7-(3-脫氧-3-氟-2-C-甲基- β -D-呋喃核糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶；及對應之5'-三磷酸酯；或其醫藥可接受性鹽。

本發明化合物亦可與如下列揭示之HCV聚合酶之非核苷抑制劑併用以治療HCV感染：讓渡予Tularik, Inc.之WO 01/77091(2001年10月18日)；讓渡予日本菸草公司之WO 01/47883 (2001年7月5日)；讓渡予Boehringer Ingelheim之WO 02/04425(2002年1月47日)；讓渡予Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare P. Angeletti S.P.A. 之WO 02/06246(2002年1月24日)；WO 02/20497(2002年3月3日)；讓渡予日本菸草公司之WO 2005/016927 (尤其是JTK003)，各文獻之內容併入本文供參考，及HCV-796 (Viropharma Inc.)。

一具體例中，可與本HCV NS3蛋白酶抑制劑併用之非核苷HCV NS5B聚合酶抑制劑係選自下列化合物：14-環己

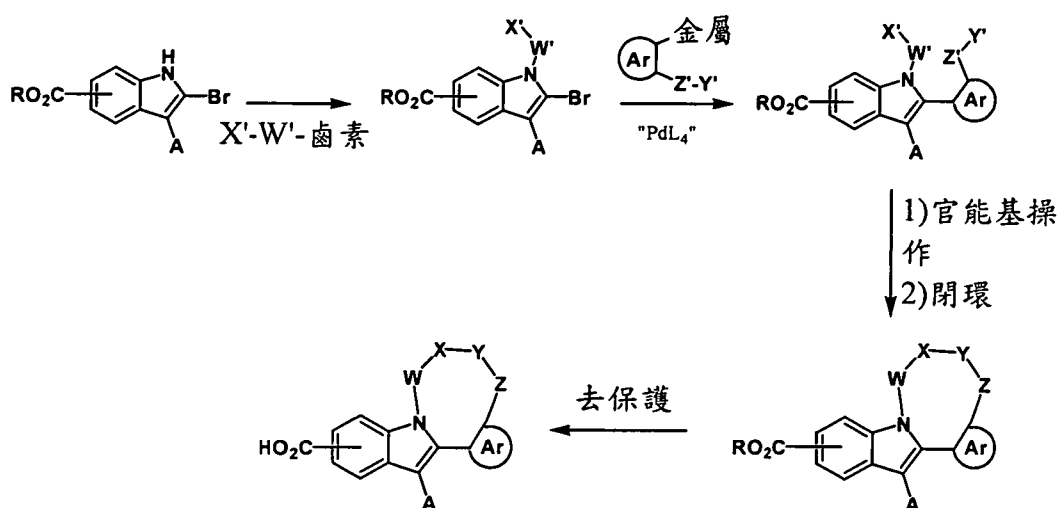
基-6-[2-(二甲胺基)乙基]-7-氧代-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,1-a][2,5]苯并二氮雜環辛烷-11-羧酸；14-環己基-6-(2-嗎啉-4-基乙基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,1-a][2,5]二氮雜環辛烷-11-羧酸；14-環己基-6-[2-(二甲胺基)乙基]-3-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,1-a][2,5]二氮雜環辛烷-11-羧酸；14-環己基-3-甲氧基-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,1-a][2,5]二氮雜環辛烷-11-羧酸；({[(14-環己基-3-甲氧基-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,1-a][2,5]二氮雜環辛烷-11-基)羰基]胺基}磺醯基)乙酸甲酯；({[(14-環己基-3-甲氧基-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,1-a][2,5]二氮雜環辛烷-11-基)羰基]胺基}磺醯基)乙酸；14-環己基-N-[(二甲胺基)磺醯基]-3-甲氧基-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,1-a][2,5]二氮雜環辛烷-11-羧醯胺；3-氯-14-環己基-6-[2-(二甲胺基)乙基]-7-氧代-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,1-a][2,5]二氮雜環辛烷-11-羧酸；N'-(11-羰基-14-環己基-7,8-二氫-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]二氮雜環辛烷-7-基)-N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺雙(三氟乙酸鹽)；14-環己基-7,8-二氫-6H-吡啶并[1,2-e][1,5]二氮雜環辛烷-11-羧酸；14-環己基-6-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,1-a][2,5]二氮雜環辛烷-11-羧酸；14-環己基-3-甲氧基-6-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,1-a][2,5]二氮雜環辛烷-11-羧酸；14-環己基-6-[2-(二甲胺基)乙基]-3-甲氧基-7-氧代-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,1-a][2,5]二氮雜環辛烷-11-羧酸；14-環己基-6-[3-(二甲胺基)丙基]-7-氧

代-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,1-a][2,5]二氮雜環辛烷-11-羧酸；
 14-環己基-7-氧代-6-(2-哌啶-1-基乙基)-5,6,7,8-四氫吡啶
 并[2,1-a][2,5]二氮雜環辛烷-11-羧酸；14-環己基-6-(2-嗎
 啉-4-基乙基)-7-氧代-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,1-a][2,5]二氮
 雜環辛烷-11-羧酸；14-環己基-6-[2-(二乙胺基)乙基]-7-氧
 代-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,1-a][2,5]二氮雜環辛烷-11-羧酸；
 14-環己基-6-(1-甲基哌啶-4-基)-7-氧代-5,6,7,8-四氫吡啶
 并[2,1-a][2,5]二氮雜環辛烷-11-羧酸；14-環己基-N-[(二甲
 胺基)磺鹽基]-7-氧代-6-(2-哌啶-1-基乙基)-5,6,7,8-四氫吡
 啶并[2,1-a][2,5]二氮雜環辛烷-11-羧酸；14-環己基-6-[2-(二甲
 胺基)乙基]-N-[(二甲胺基)磺鹽基]-7-氧
 代-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,1-a][2,5]二氮雜環辛烷-11-羧酸；
 14-環己基-6-[2-(二甲胺基)乙基]-7-氧代-5,6,7,8-四氫
 吡啶并[2,1-a][2,5]二氮雜環辛烷-11-羧酸；14-環己
 基-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,1-a][2,5]二氮雜環辛烷-11-羧酸；
 6-烯丙基-14-環己基-3-甲氧基-5,6,7,8-四氫吡啶并
 [2,1-a][2,5]二氮雜環辛烷-11-羧酸；14-環戊基-6-[2-(二甲
 胺基)乙基]-5,6,7,8-四氫吡啶并[2,1-a][2,5]二氮雜環辛
 烷-11-羧酸；14-環己基-6-[2-(二甲胺基)乙基]-5,6,7,8-四
 氫吡啶并[2,1-a][2,5]二氮雜環辛烷-11-羧酸；13-環己基-5-
 甲基-4,5,6,7-四氫呋喃并[3',2':6,7][1,4]二氮雜環辛烷
 [1,8-a]吡啶-10-羧酸；15-環己基-6-[2-(二甲胺基)乙基]-7-
 氧代-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[2,1-a][2,6]苯并二氮雜環壬
 烷-12-羧酸；15-環己基-8-氧代-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并

[2,1-a][2,5]苯并二氮雜環壬烷-12-羧酸；13-環己基-6-氧代-6,7-二氫-5H-吡啶并[1,2-d][1,4]苯并二氮雜環庚烷-10-羧酸；及其醫藥可接受性鹽。

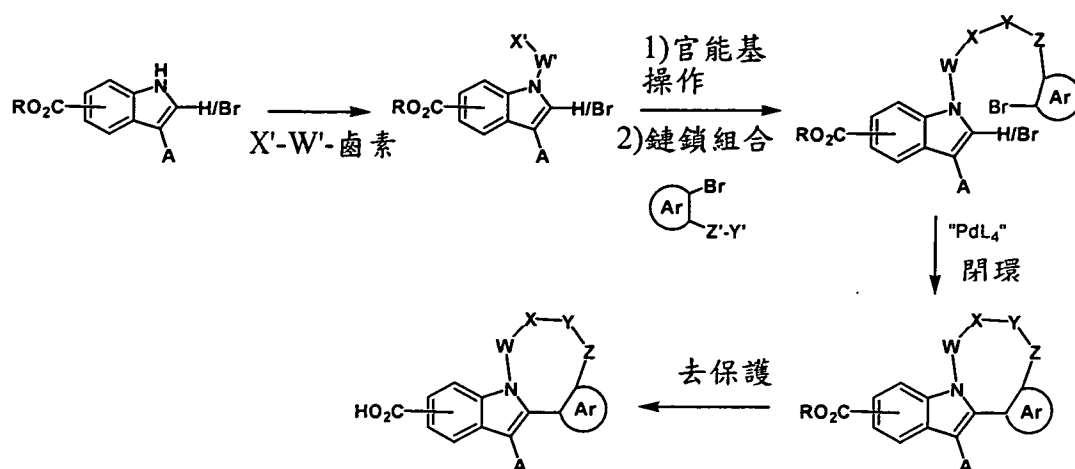
上述以四環狀吡啶為主之HCV NS5B聚合酶抑制劑可依循以下所述之方法A-E製備，其中可依據欲製備之特定四環狀吡啶化合物選擇不同之可變基。

方法A



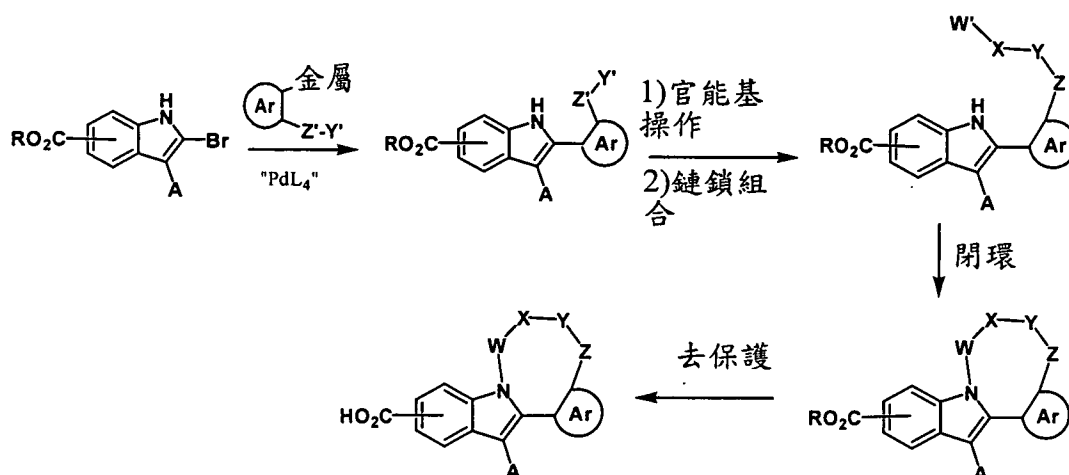
使 2- 溴吡啶中間物 (如公告之國際專利申請案 WO 2004087714 所述般製備) 在吡啶氮上官能基化，將前驅物官能基 W'/X' 導入鏈鎖 (tether) 之元素 W/X 之一或二者中。接著使用 Pd-調控之交叉偶合法 (例如 Suzuki, Stille 等) 將帶有前驅官能性 Z'/Y' 之 C2 芳族導入到鏈鎖之元素 Z/Y 之一或二者上。官能基操作後接著閉環，獲得四環系統。接著進行酯去保護，獲得具有與吡啶之氮連接之 C2 芳族之目標吡啶羧酸。

方法 B



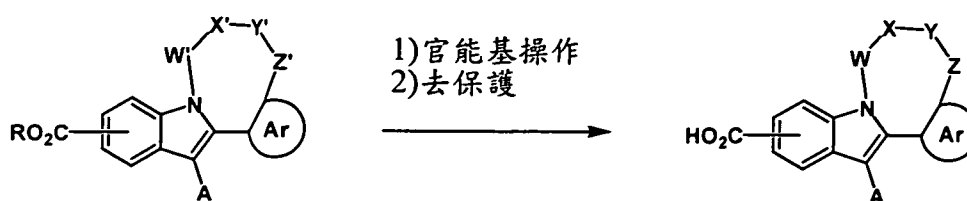
在鏈鎖組合成為適當 2-鹵基芳族後，進行 Pd-調控之閉環，獲得稠合之四環系統。接著使酯去保護，獲得具有與吲哚氮連接之 C2 芳族之目標吲哚羧酸。

方法 C



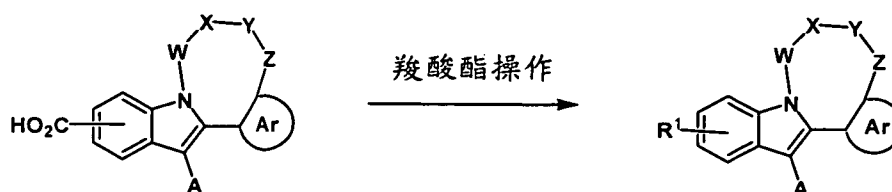
C2 芳族開始係經 Pd-調控之交叉偶合法 (Suzuki, Stille 等) 導入。接著以環化於吲哚之氮上建立鏈鎖，最後閉環。接著進行酯去保護，獲得具有與吲哚之氮連接之 C2 芳族之目標吲哚羧酸。

方法 D



由方法 A-C 產生之稠合四環中間物在酯去保護之前經鏈鎖中之官能基操作，獲得目標 C2-連接之吲哚羧酸。

方法 E



由方法 A-D 產生之 C2-連接之吲哚羧酸經過羧酸酯官能性操作進一步衍生化，獲得帶有羧酸酯置換物或羧醯胺之化合物。在任一上述合成順序期間，可能需要及/或希望保護任一相關分子上之敏感或反應基。此可藉由慣用之保護基達成，如有機化學之保護基 (*Protective Groups in Organic Chemistry*), ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973 及 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, 有機合成之保護基 (*Protective Groups in Organic Synthesis*), John Wiley & Sons, 3rd 版, 1999 中所述者。保護基可在合宜之後續階段中使用本技藝中已知之方法移除。

本化合物之 HCV NS3 蛋白酶抑制劑活性可使用本技藝中已知之分析試驗。其一分析為如實例 56 中所述之 HCV NS3 蛋白酶時間解析之螢光 (TRF) 分析。該分析之其他實例敘

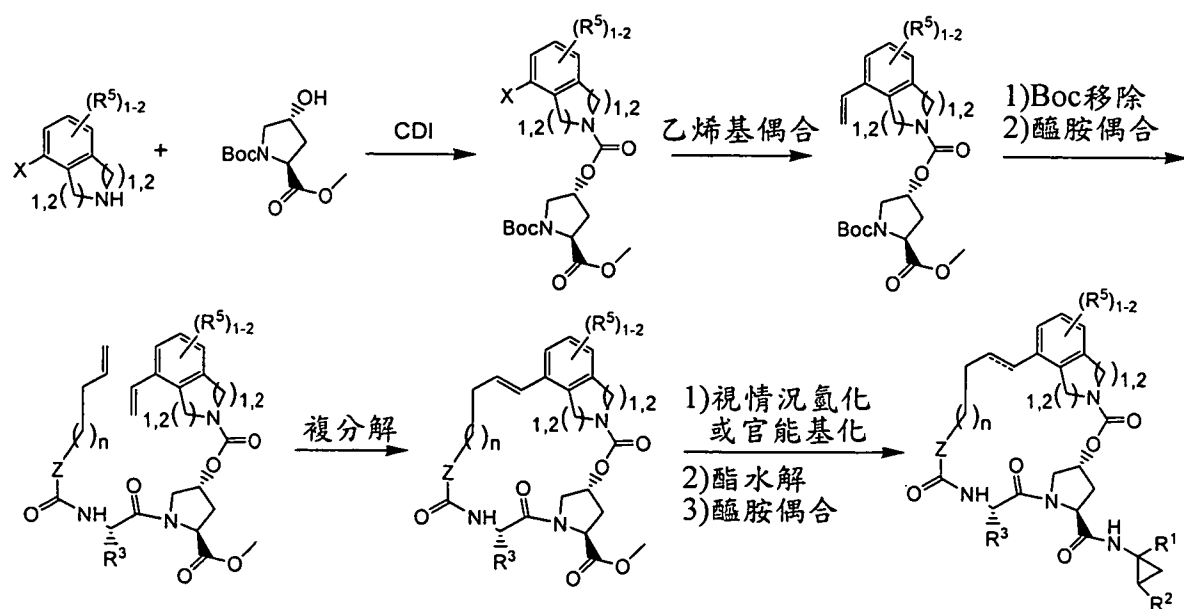
述於例如國際專利申請案 WO 2005/046712 中。用作 HCV NS3 蛋白酶抑制劑之化合物之 K_i 值小於 $50 \mu\text{M}$ ，更好小於 $10 \mu\text{M}$ ，且又更好小於 100 nM 。

本發明亦包含製備式 I、II-a 或 III-a 之化合物之方法。本發明之化合物可依據以下反應圖及實例，或其改良方法，使用可輕易取得之起始物、試劑及慣用之合成程序輕易的製備。此等反應中，亦可能使用本身即為熟悉本技藝者已知但並未詳細敘述之變體。另外，熟悉本技藝者在參考下列反應圖及實例後即可輕易的了解製備本發明化合物之方法。除非另有說明，所有可變基之定義均如上。下列反應圖及實例僅用於說明本發明及其實務。該等實例並非用於限制本發明之範圍或其精神。

合成之通用敘述：

本發明化合物可如通用之反應圖 1 及 2 中所列般合成。

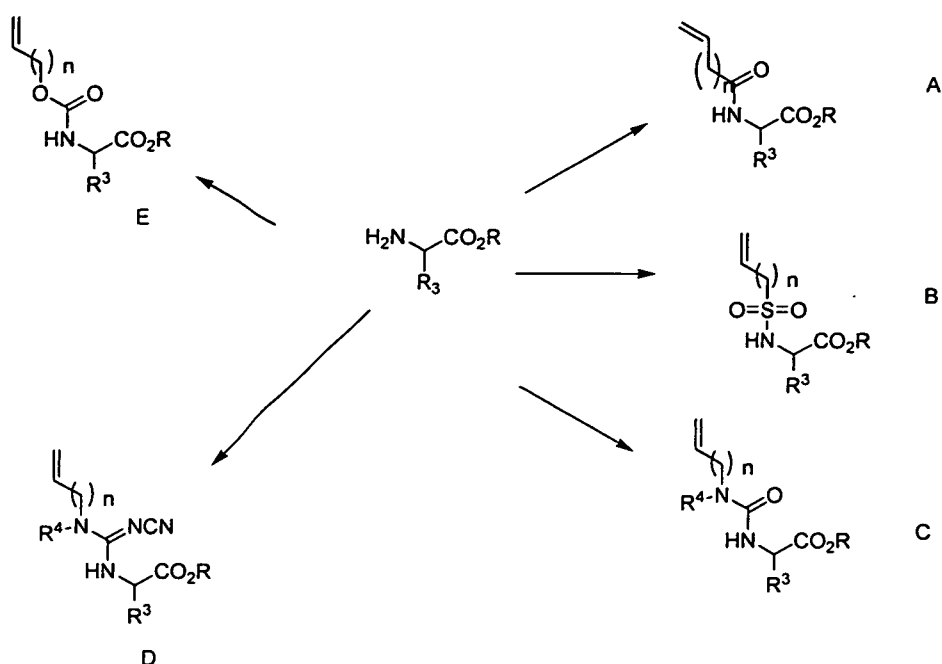
反應圖 1



反應圖 1($n=0-9$)列出代表性分子之合成。適度保護之 4-羥基脯胺酸衍生物(例如經胺基甲酸酯保護之氮及經酯保護之酸)可與羰基二咪唑或均等試劑反應，接著與適當取代之異吲哚啉或四氫異喹啉反應。此時或隨後之階段可經由鹵化物取代基如氯化物、溴化物及碘化物之鈀催化反應導入烯基官能基，或以有機金屬試劑如乙烯基或烯丙基三烷基錫導入其他官能基如三氟甲烷磺酸根。或者，可在與經保護之脯胺醇反應之前導入烯基官能基。

反應圖 2敘述含胺基酸部份之烯烴之合成。其中酸官能基經保護成為酯(例如 $R=\text{甲基}$)之胺基酸(為外購或可使用本技藝已知之方法輕易的製備)可經由使用熟悉本技藝者已知之各種肽偶合試劑如 DCC、EDC、BOP、TBTU 等使烯烴羧酸偶合轉化成醯胺 A。磺醯胺 B 之製備可經由在有機溶劑(例如 THF)中以胺鹼作為清除劑與適當之磺醯氯反應達成。尿素衍生物 C 可經由使胺基酯與試劑如羰基二咪唑反應，形成中間物異氰酸酯(Catalano 等人，WO 03/062192)，接著添加含胺之第二種烯烴而製備。或者，可使用碳醯氯、二碳醯氯或三碳醯氯代替羰基二咪唑。氰基胍衍生物 D 可在有機溶劑中使胺基酸酯與二苯基 C-氰基碳亞胺酯反應，接著添加含胺之第二種烯烴而製備。胺甲酸酯衍生物 E 可在有機溶劑中使含醇之烯烴與羰基二咪唑(或碳醯氯、三碳醯氯或二碳醯氯)反應，接著添加胺基酯而製備。

反應圖 2



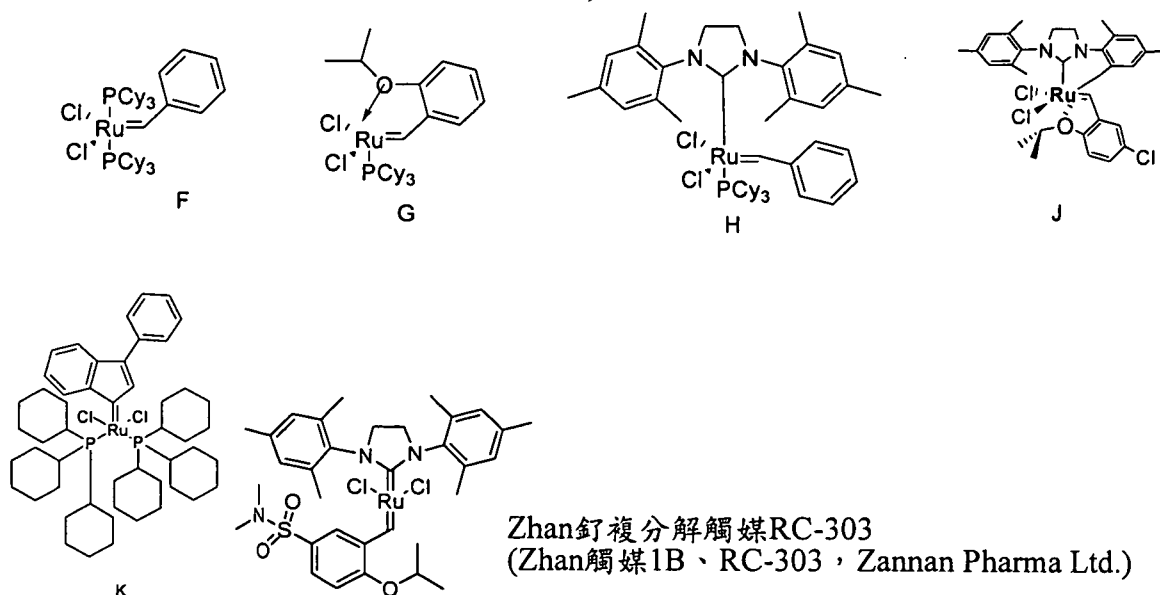
胺官能基化後，可在熟悉本技藝者已知之鹼性條件範圍下使酯水解(Theodora W. Greene, 有機合成之保護基(Protective Groups in Organic Synthesis), 第三版, John Wiley and Sons, 1999)。

脯胺酸部分上之胺基甲酸酯保護基之去保護可以熟悉本技藝者已知之各種方法進行(Theodora W. Greene, 有機合成之保護基(Protective Groups in Organic Synthesis), 第三版, John Wiley and Sons, 1999)。

為了完成本發明化合物之合成，可經由各種肽試劑如DCC、EDC、BOP、TBTU等使胺基酸衍生物與脯胺酸衍生物偶合(見反應圖1)。接著經由使用針對該目的已於文獻中敘述之各種觸媒進行烯烴複分解反應達成巨環化。此階段下閉環複分解中獲得之烯烴鍵可視情況氫化，獲得飽和鍵

聯，或以另一方式如環丙烷化官能基化。接著在鹼性條件下使脯胺酸酯水解，且與環丙基胺基酸酯(分子之適當烯基或烷基環丙烷部份可如先前(Llinas-Brunet等人，US 6,323,180)所述般製備)偶合，且進行額外之鹼性水解步驟，獲得最終化合物。脯胺酸酯亦可經水解且與適當之官能基化環丙基胺基酸酯基磺醯胺(其可依據Wang X.A.等人之WO 2003/099274製備)直接偶合，獲得最終化合物。

烯烴複分解觸媒包含下列以鈦為主之種類：F: Miller等人，*J. Am. Chem. Soc* 1996, 118, 9606；G: Kingsbury等人，*J. Am. Chem. Soc* 1999, 121, 791；H: Scholl等人，*Org. Lett.* 1999, 1, 953；Hoveyda等人US 2002/0107138；K: Furstner等人，*J. Org. Chem* 1999, 64, 8275。閉環複分解中利用該等觸媒為文獻中所習知(例如Trnka及Grubbs, *Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 18)。



簡寫列示

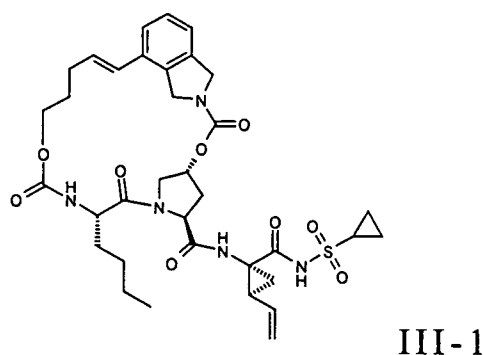
BOP 苯并三唑-1-基-氧基-參-(二甲胺基)-磷六氟磷

	酸鹽
DCC	二環己基碳二醯亞胺
CH ₃ CN	乙腈
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DIPEA	二異丙基乙基胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砜
EDC	N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二醯亞胺
Et ₃ N	三乙胺
Et ₂ O	二乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HATU	O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲 鎢六氟磷酸鹽
HBr	氫溴酸
HCl	鹽酸
HOAc	乙酸乙酯
HOAt	1-羥基-7-氮雜苯并三唑
LiOH	氫氧化鋰
MeOH	甲醇
MgSO ₄	硫酸鎂

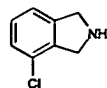
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
NaOH	氫氧化鈉
NH ₄ Cl	氯化銨
NH ₄ OH	氫氧化銨
Pd/C	鈀/碳
Pd(PPh ₃) ₄	肆(三苯基膦)鈀(0)
PhMe	甲苯
PPh ₃	三苯基膦
RT	室溫
THF	四氫呋喃
TBTU	O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎗四氟硼酸鹽

實例 1

(5R,7S,10S)-10-丁基-N-(1R,2S)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羧基}-2-乙烯基環丙基)-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5.8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環(cycloicosine)-7-羧醯胺(III-1)



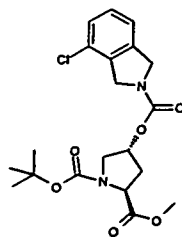
步驟1：4-氯異吲哚啉



使3-氯苯二甲酸酐(9克，49.2毫莫耳)及甲醯胺(100毫升)之混合物加熱至125°C且攪拌3 h。接著加水(300毫升)，且使混合物冷卻至室溫。過濾混合物且以水洗滌所得白色固體並乾燥，獲得4-氯-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(7.7克，產率86%)。

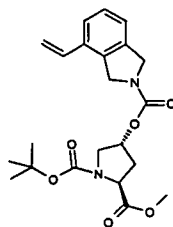
將硼烷-THF錯合物(1M/THF，88.1毫升，88.1毫莫耳)攪拌下滴加於固體4-氯-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(4.0克，22.0毫莫耳)中。添加完成後，使反應混合物加熱至回流(80°C)且攪拌6h。接著使反應混合物冷卻至0°C，小心滴加甲醇(2.8毫升，88.1毫莫耳)，且使反應混合物升溫至室溫。添加HCl(6 N)直到混合物為酸性，接著濃縮混合物。將粗產物溶於1 M HCl中，且以乙醚萃取二次，並以二氯甲烷萃取二次。以固體NaOH調整水層之pH至pH=11，且以乙酸乙酯萃取三次。合併之乙酸乙酯萃取液以Na₂SO₄脫水，經過過濾且濃縮，獲得4-氯異吲哚啉(1.8克，產率53%)。LRMS (ESI) *m/z* 154 [(M+H)⁺; C₈H₉ClN之計算值：154]。

步驟2：(2S,4R)-4-{[(4-氯-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)羰基]氧基}吡咯啉-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯



在 0℃ 下於含 N-Boc 脯胺酸甲酯 (2.87 克，11.7 毫莫耳) 之 DMF (15 毫升) 溶液中添加羰基二咪唑 (1.9 克，11.7 毫莫耳)。使反應升溫至室溫且攪拌 30 分鐘。接著添加含 4-氯異吲哚啉 (1.8 克，11.7 毫莫耳) 之 DMF (10 毫升) 溶液，使反應混合物加熱至 50℃ 且攪拌 2h。將反應混合物倒入乙醚及 0.5 M HCl 中，且使層分離。有機層以水洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水，經過濾且濃縮。粗產物在矽膠 (梯度溶離，10% 至 90% 乙酸乙酯 / 己烷) 上純化，獲得 (2S,4R)-4-([(4-氯-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)羰基]氧基)吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯 (3.3 克，產率 66%)。LRMS (ESI) *m/z* 325 [(M+H-Boc)⁺; C₁₅H₁₈ClN₂O₄ 之計算值：325]。

步驟 3：(2S,4R)-4-([(4-乙烯基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)羰基]氧基)吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯

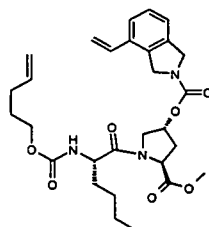


含 (2S,4R)-4-([(4-氯-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)羰基]氧基)吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯 (40 毫克，0.09 毫莫耳)、乙烯基三丁基錫烷 (36 毫克，0.11 毫莫耳) 及氟化鉍

(31 毫克，0.21 毫莫耳)之二噁烷(0.5 毫升)溶液以 N_2 除氣 15 分鐘。接著添加雙(三丁基膦)鉀(0)(2 毫克，0.005 毫莫耳)，密封反應容器且加熱至 $100^\circ C$ 歷時 18 h。冷卻後，濃縮反應混合物且以矽膠層析(10%至 90%乙酸乙酯/己烷)純化，獲得(2S,4R)-4-{[(4-乙烯基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)羰基]氧基}吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯(10 毫克，產率 25%)。

LRMS (ESI) m/z 317 $[(M+H-Boc)^+; C_{17}H_{21}N_2O_4$ 之計算值：317]。

步驟 4：N-[(戊-4-烯基氧基)羰基]-L-正亮胺鹽基-(4R)-4-{[(4-乙烯基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)羰基]氧基}-L-脯胺酸甲酯

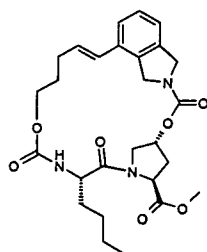


於含(2S,4R)-4-{[(4-乙烯基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)羰基]氧基}吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯(60 毫克，0.14 毫莫耳)之瓶中添加含 4 M HCl 之二噁烷溶液(2 毫升)。1 h 後，LC-MS 分析顯示起始物完全消耗且形成所需之 Boc 產物。接著真空移除揮發性成分，且將粗物質置於 DMF(2 毫升)中。

於該混合物中添加 N-[(戊-4-烯-1-基氧基)羰基]-L-正亮胺酸(41 毫克，0.17 毫莫耳)(依下列程序製備)、

DIPEA(0.076 毫升，0.43 毫莫耳)、EDC(54 毫克，0.28 毫莫耳)及HOAt(44 毫克，0.28 毫莫耳)。在室溫下攪拌30分鐘後，LC-MS顯示胺完全消耗。接著以0.5 N HCl及EtOAc進行反應後操作。有機層以鹽水洗滌且以MgSO₄脫水。再真空移除溶劑，且使粗產物在矽膠(10-90% EtOAc/己烷)上純化，獲得60毫克(產率79%)之N-[(戊-4-烯基氧基)羰基]-L-正亮胺鹽基-(4R)-4-{[(4-乙烯基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)羰基]氧基}-L-脯胺酸甲酯。LRMS (ESI) m/z 542 [(M+H)⁺; C₂₉H₄₀N₃O₇之計算值：542]。

步驟5：(5R,7S,10S)-10-丁基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5.8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧酸甲酯



含N-[(戊-4-烯基氧基)羰基]-L-正亮胺鹽基-(4R)-4-{[(4-乙烯基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)羰基]氧基}-L-脯胺酸甲酯(60毫克，0.11毫莫耳)之DCE(20毫升)溶液以N₂除氣15分鐘。接著添加Zhan釘複分解觸媒RC-301(Zhan觸媒I (第43描述為J)，RC-301，Zannan Pharma Ltd.)(7毫克，0.01毫莫耳)。接著使溶液加熱至100℃歷時1 h。此時，LC-MS及TLC分析顯示起始物完全消耗且形成具有所需質量之幾乎

單一產物。接著真空移除溶劑，且使粗產物在矽膠(5-70% EtOAc/ 己烷)上純化，獲得45毫克(產率79%)之(5R,7S,10S)-10-丁基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5.8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧酸甲酯。LRMS (ESI) m/z 514 $[(M+H)^+]$; $C_{27}H_{36}N_3O_7$ 之計算值：514]。

步驟6：(5R,7S,10S)-10-丁基-N-((1R,2S)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羧基}-2-乙烯基環丙基)-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5.8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧醯胺

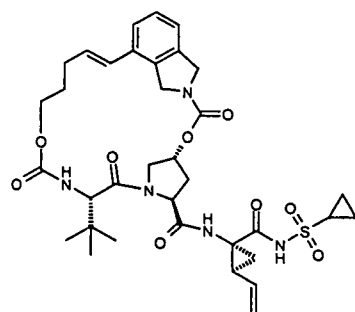
於含(5R,7S,10S)-10-丁基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5.8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧酸甲酯(45毫克，0.09毫莫耳)之THF(2毫升)、MeOH(0.5毫升)及水(1毫升)溶液中添加LiOH(21毫克，0.87毫莫耳)。使反應混合物加熱至40℃且攪拌1 h，此時以LC-MS發現甲酯起始物完全消耗。混合物接著以0.5 N HCl及EtOAc進行反應後操作。接著以 K_2CO_3 使有機層脫水且真空移除溶劑。將粗產物置於DMF(1毫升)中。

於上述溶液中添加(1R,2S)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羧基}-2-乙烯基環丙烷銨氯化物(Llinas-Brunet等人之US 03/15755及Wang等人之WO 03/099274)(32毫克，0.12毫莫耳)、TBTU(51毫克，0.16毫莫耳)及DIPEA(0.071毫升，0.40毫莫耳)，且使反應混合物在室溫下攪拌2 h。反應混

合物以逆相 HPLC 直接純化，獲得 (5R,7S,10S)-10-丁基-N-((1R,2S)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙烯基環丙基)-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5.8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧醯胺 (27 毫克，產率 47%)。¹H NMR (500 MHz, ppm, CDCl₃) δ 10.01 (s, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 7.12 (d, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.40 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 6.08 (m, 1 H), 5.76 (m, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 5.36 (d, 1 H), 5.25 (d, 1 H), 5.14 (d, 1 H), 4.80-4.68 (m, 3 H), 4.59 (d, 1 H), 4.44 (m, 2 H), 4.38 (m, 1 H), 4.28 (m, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 3.77 (dd, 1 H), 2.94 (m, 1 H), 2.43 (m, 2 H), 2.29 (d, 2 H), 2.06 (m, 2 H), 1.94 (m, 1 H), 1.78 (m, 4 H), 1.45 (m, 1 H), 1.38-1.06 (m, 5 H), 1.04 (d, 2 H), 0.92 (t, 3 H) ppm。LRMS (ESI) *m/z* 712 [(M+H)⁺; C₃₅H₄₆N₅O₉S 之計算值：712]。

實例 2

(5R,7S,10S)-10-第三丁基-N-((1R,2S)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙烯基環丙基)-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧醯胺 (III-2)



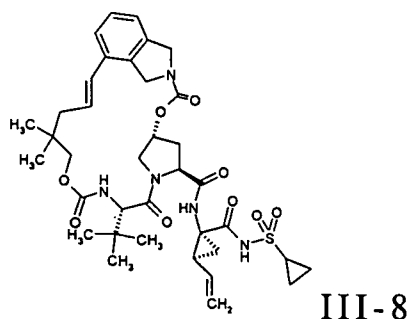
III-2

依據實例 1 所用之程序製備實例 2，但使用 3-甲基-N-[(戊-4-烯基氧基)羰基]-L-纈胺酸(依據下列程序製備)代替步驟 4 中之 N-[(戊-4-烯-1-基氧基)羰基]-L-正亮胺酸。

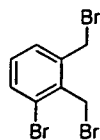
^1H NMR (500 MHz, ppm, CDCl_3) δ 9.90 (s, 1 H), 7.28 (m, 2 H), 7.13 (m, 2 H), 6.31 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.04 (m, 1 H), 5.74 (m, 1 H), 5.45 (m, 2 H), 5.27 (d, 1 H), 5.16 (d, 1 H), 4.77-4.66 (m, 3 H), 4.55 (d, 1 H), 4.48 (t, 1 H), 4.41-4.35 (m, 2 H), 4.27 (m, 1 H), 3.93 (m, 1 H), 3.74 (dd, 1 H), 2.93 (m, 1 H), 2.45 (d, 2 H), 2.32 (m, 2 H), 2.10-1.95 (m, 2 H), 1.74 (m, 1 H), 1.47 (m, 1 H), 1.37 (m, 2 H), 1.07 (s, 9 H) ppm。LRMS (ESI) m/z 712 $[(M+H)^+]$; $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$ 之計算值：712]。

實例 3

(5R,7S,10S)-10-第三丁基-N-((1R,2S)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙烯基環丙基)-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧醯胺 (III-8)

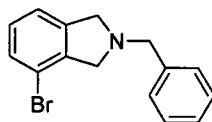


步驟 1：1-溴-2,3-雙(溴甲基)苯



使含 3-溴-鄰-二甲苯(196克, 1.06 莫耳)、N-溴琥珀醯亞胺(377克, 2.15 莫耳)及苄醯基過氧化物(0.26克, 1.0 毫莫耳)之四氯化碳(1800 毫升)之懸浮液在氮氣中加熱至回流 15 h。使反應瓶之內容物冷卻, 經過濾且蒸發濾液。高度真空蒸餾粗物質。主要餾份在 88°C 及 152°C 間蒸餾。回收 108 克純的物質。回收 182 克可用於下一反應中之稍粗製物質。¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 4.64 (s, 2 H)。

步驟 2: 2-苄基-4-溴異吲哚啉

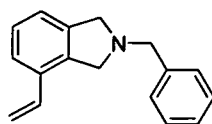


將碳酸氫鉀(204克, 2.04 莫耳)懸浮於乙腈(12 升)中, 且使混合物加熱至 80°C。經滴加漏斗於 1 h 內同時添加含 1-溴-2,3-雙(溴甲基)苯(280克, 500 毫升乙腈中 0.82 莫耳)及苄基胺(87.5克, 500 毫升乙腈中 0.82 莫耳)。使反應混合物在 77°C 下攪拌 16 h。使反應瓶之內容物冷卻, 經過濾且蒸發移除溶劑。使反應分溶於 1 M K₂CO₃及 EtOAc 中。有機層以鹽水洗滌, 以無水 Na₂SO₄脫水, 經過濾且蒸發。經快速管柱層析(梯度溶離: 庚烷至 10% EtOAc/庚烷)獲得淺色油狀標題化合物。¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.41-7.39 (m,

2 H), 7.37-7.34 (m, 2 H), 7.32-7.27 (m, 2 H), 7.10-7.03 (m, 2 H), 4.02 (s, 2 H), 3.97 (s, 2 H), 3.91 (s, 2 H)。LRMS (ESI) m/z 289 [(M+H)⁺; 對 C₁₅H₁₅BrN 之計算值：289]。

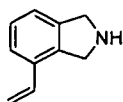
在 HCl/MeOH 中轉化成 HCl 鹽。添加 MTBE 且過濾固體，獲得 118 克 HCl 鹽之產物。

步驟 3：2-苄基-4-乙烯基異吲哚啉



經由使氮氣氣體通入溶液中 0.25 h，使含 2-苄基-4-溴異吲哚啉 (16.7 克，58.0 毫莫耳) 及三丁基(乙烯基)錫 (20.3 毫升，69.6 毫莫耳) 之甲苯 (400 毫升) 溶液除氣。添加肆(三苯基膦)鈀(0) (1.30 克，1.16 毫莫耳) 且使所得溶液在 100℃ 之油浴及氮氣中加熱 24 h。使反應瓶之內容物冷卻，蒸發且進行以己烷/乙酸乙酯 95/5 溶離之快速管柱層析，蒸發後獲得淺色油狀標題化合物，於靜置後變成粉紅色。LRMS (ESI) m/z 236 [(M+H)⁺; C₁₇H₁₈N 之計算值：236]。

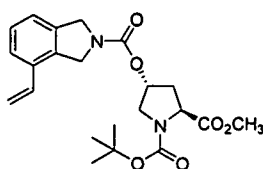
步驟 4：4-乙烯基異吲哚啉



在氮氣中將含 2-苄基-4-乙烯基異吲哚啉 (58 毫莫耳) 之 1,2-二氯乙烷 (150 毫升) 溶液置於 1 升圓底瓶中。於其上附加含有氯甲酸 1-氯乙酯 (7.51 毫升，69.6 毫莫耳) 之 1,2-二氯乙烷溶液之添加漏斗。使反應瓶於冰浴上冷卻且在反應內

溫維持在 $<5^{\circ}\text{C}$ 下，於20分鐘內滴加添加漏斗之內容物。添加完成後，使反應瓶升溫至室溫，接著加熱至回流歷時45分鐘。使反應瓶之內容物冷卻至室溫，接著蒸發移除溶劑。添加甲醇(200毫升)且使反應瓶之內容物加熱至回流歷時30分鐘。使反應瓶冷卻且蒸發移除溶劑。加水(200毫升)且以乙酸乙酯(2x250毫升)洗滌所得混合物。水層以2 N氫氧化鈉使成為鹼性，再以二氯甲烷(4x250毫升)萃取。合併之有機萃取液以無水流酸鈉脫水，經過濾且蒸發濾液。使剩餘之殘留物進行以二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨97/3/0.3至95/5/0.5溶離之快速管柱層析。蒸發餾份獲得棕色油狀標題化合物，6.00克(41.4毫莫耳，二步驟之產率71%)。LRMS (ESI) m/z 146 $[(M+H)^+]$; $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}$ 之計算值：146]。

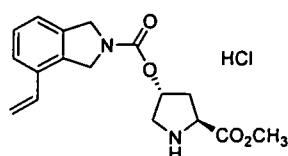
步驟5：(2S,4R)-4-{[(4-乙烯基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)羰基]氧基}吡咯啉-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯



在氮氣中使含(2S,4R)-4-羥基吡咯啉-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯(10.1克，41.4毫莫耳)之DMF(90毫升)溶液冷卻至 0°C 。將固體1.1'-羰基二咪唑(6.70克，41.4毫莫耳)添加於反應中。使反應瓶之內容物升溫至室溫，且於2 h後添加含4-乙烯基異吲哚啉(6.00克，41.4毫莫耳)之DMF(10毫升)溶液。使反應在 60°C 油浴中加熱2 h，接著冷卻且倒入水及5%硫酸氫鉀中。所得混合物以乙酸乙酯(4x250毫升)

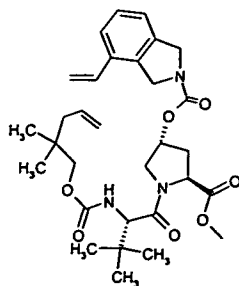
萃取。合併之有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，過濾且蒸發。經過以己烷/乙酸乙酯 70/30 溶離之快速管柱層析，獲得白色發泡標題化合物，13.9 克 (33.4 毫莫耳，產率 81%)。LRMS (ESI) m/z 417 $[(M+H)^+]$; $C_{22}H_{29}N_2O_6$ 之計算值：417]。

步驟 6：4-乙烯基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-羧酸 (3R,5S)-5-(甲氧基羰基)吡咯啉-3-基酯鹽酸鹽



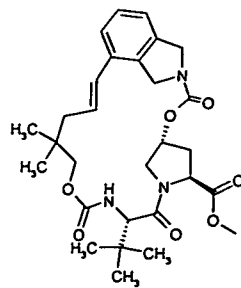
使含 (2S,4R)-4-{[(4-乙烯基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)羰基]氧基}吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯 (13.9 克，33.4 毫莫耳) 之乙酸乙酯溶液於冰浴中冷卻，且以氯化氫氣體飽和。將反應瓶密封且使之升溫至室溫。3.5 h 後，蒸發移除溶劑，獲得灰色固體標題化合物 (11.2 克，產率 95%)。 1H NMR (500 MHz, ppm, CD_3OD) δ 7.47-7.45 (m, 1 H), 7.32-7.31 (m, 1 H), 7.26-7.21 (m, 1 H), 6.79-6.73 (m, 1 H), 5.79 - 5.73 (m, 1 H), 5.46 (s, 1 H), 5.41 - 5.38 (m, 1 H), 4.80 - 4.72 (m, 4 H), 3.91 (s, 3 H), 3.74 - 3.63 (m, 2 H), 2.77 - 2.71 (m, 1 H), 2.51-2.46 (m, 1 H)。LRMS (ESI) m/z 317 $[(M+H)^+]$; $C_{17}H_{21}N_2O_4$ 之計算值：317]。

步驟 7：N-{[(2,2-二甲基戊-4-烯基)氧基]羰基}-3-甲基-L-纈胺鹽基-(4R)-4-{[(4-乙烯基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)羰基]氧基}-L-脯胺酸甲酯



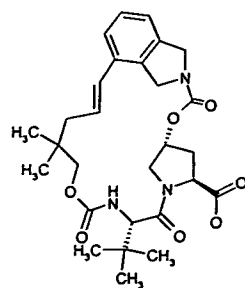
於含 4-乙烯基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-羧酸(3R,5S)-5-(甲氧基羰基)吡咯啉-3-基酯鹽酸鹽(2.00 克, 5.67 毫莫耳)及 N-{[(2,2-二甲基戊-4-烯基)氧基]羰基}-3-甲基-L-纈胺酸(1.54 克, 5.67 毫莫耳)之 DMF(100 毫升)溶液中添加 EDC(1.41 克, 7.37 毫莫耳)、HOBt(1.00 克, 7.37 毫莫耳)及 DIPEA(3.16 毫升, 22.8 毫莫耳)。使反應混合物在 RT 下攪拌 18 h, 接著以乙酸乙酯及 NaHCO₃ 水溶液稀釋。使層分離且以水及鹽水洗滌有機層, 以 Na₂SO₄ 脫水, 過濾且濃縮。使粗殘留物在矽膠(梯度溶離 5% 至 50% 乙酸乙酯/己烷)上純化, 獲得白色發泡之 N-{[(2,2-二甲基戊-4-烯基)氧基]羰基}-3-甲基-L-纈胺鹽基-(4R)-4-{[(4-乙烯基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)羰基]氧基}-L-脯胺酸甲酯(2.75 克, 產率 85%)。LRMS (ESI) *m/z* 570 [(M+H)⁺; C₃₁H₄₄N₃O₇之計算值: 570]。

步驟 8: (5R,7S,10S)-10-第三丁基-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧酸甲酯



以氮氣沖洗含 N-{[(2,2-二甲基戊-4-烯基)氧基]羰基}-3-甲基-L-纈胺鹽基-(4R)-4-{[(4-乙烯基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)羰基]氧基}-L-脯氨酸甲酯(2.46克, 4.32毫莫耳)之無水二氯甲烷(450毫升)溶液15分鐘。接著於30分鐘內滴加含雙(三環己基磷)-3-苯基-1H-茚-1-亞基釕二氯化物(購自Strem之Neolyst M1觸媒)(0.40克, 0.43毫莫耳)之經除氣、無水二氯甲烷(50毫升)溶液。使反應混合物在RT下攪拌, 期間約每8-12 h添加0.2克之觸媒。反應過程以HPLC監控直到48 h時反應完全為止。使殘留物在矽膠上以10-70% EtOAc/己烷溶離快速層析純化, 獲得(5R,7S,10S)-10-第三丁基-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧酸甲酯(1.85克, 產率76%)。LRMS (ESI) m/z 542 $[(M+H)^+]$; $C_{29}H_{40}N_3O_7$ 之計算值: 542。

步驟9: (5R,7S,10S)-10-第三丁基-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧酸



於含(5R,7S,10S)-10-第三丁基-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧酸甲酯(0.9克, 16.7毫莫耳)之THF:H₂O(2:1, 45毫升)溶液中添加LiOH(0.40克, 16.7毫莫耳)。使反應混合物加熱至40℃, 且攪拌1 h。反應混合物以HCl水溶液稀釋, 且以EtOAc萃取。合併之EtOAc層以水、鹽水洗滌, 以Na₂SO₄脫水, 經過濾且濃縮。產物未經進一步純化使用。LRMS (ESI) *m/z* 528 [(M+H)⁺; C₂₈H₃₈N₃O₇之計算值: 528]。

步驟10: (5R,7S,10S)-10-第三丁基-N-((1R,2S)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙烯基環丙基)-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧醯胺

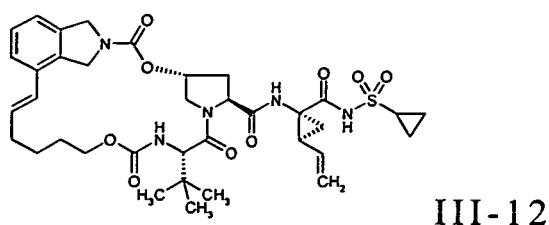
使含(5R,7S,10S)-10-第三丁基-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧酸(100毫克, 0.19毫莫耳)、(1R,2S)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙烯基環丙烷銨氯化物(Llinas-Brunet等人之US 03/15755及Wang等人之WO 03/099274)(76毫克, 0.28毫莫耳)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎂

磷六氟化物(HATU, 108毫克, 0.28毫莫耳)、DIPEA(0.073
 毫升, 0.42毫莫耳)及4-二甲氨基吡啶(2毫克)之二氯甲烷(5
 毫升)溶液在40℃下攪拌1 h。反應溶液以飽和NaHCO₃水溶
 液稀釋且以EtOAc萃取。合併之EtOAc層以水、鹽水洗
 滌, 以Na₂SO₄脫水, 經過濾且濃縮。殘留物經以3%
 MeOH/CH₂Cl₂溶離以快速層析純化, 獲得(5R,7S,10S)-10-
 第三丁基-N-((1R,2S)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙
 烯基環丙基)-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,
 14,15,16-十氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜
 三氮雜環二十三員環-7-羧醯胺(80毫克, 產率57%)。 ¹H
 NMR (400 MHz, ppm, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H),
 7.12 (d, 1 H), 6.23 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H), 5.94 (m, 1 H),
 5.76 (m, 1 H), 5.50 (m, 2 H), 5.43 (s, 1 H), 5.24 (d, *J* =
 16.6 Hz, 1 H), 5.11 (d, 1 H), 4.70 (s, 2 H), 4.61 (d, 1 H),
 4.48 (m, 3 H), 4.35 (d, 1 H), 4.14 (d, 1 H), 3.74 (d, 1 H),
 3.34 (d, 1 H), 2.89 (m, 1 H), 2.43 (dd, 2 H), 2.06 (m, 1 H),
 1.93 (m, 1 H), 1.89 (dd, 1 H), 1.43 (d, 1 H), 1.25 (m, 3 H),
 1.09 (s, 3 H), 1.06 (s, 9 H), 0.86 (s, 3 H)。LRMS (ESI) *m/z*
 740 [(M+H)⁺; C₃₇H₅₀N₅O₉S之計算值: 740]。

實例 4

(5R,7S,10S)-10-第三丁基-N-((1R,2S)-1-{[(環丙基磺醯基)
 胺基]羰基}-2-乙烯基環丙基)-3,9,12-三氧代-6,7,9,10,11,
 12,14,15,16,17-十氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-
 苯并二氧雜三氮雜環二十四員環

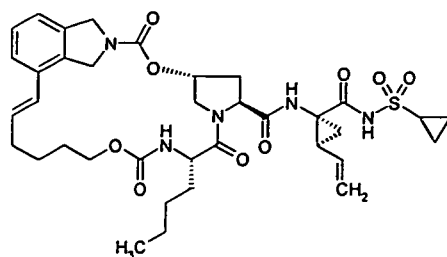
(benzodioxatriazacyclohenicosine)-7-羧醯胺 (III-12)



依據實例3所用之程序製備標題化合物，但使用3-甲基-N-[(己-5-烯基氧基)羰基]-L-纈胺酸(依據下列程序製備)代替步驟7中之N-{[(2,2-二甲基戊-4-烯基)氧基]羰基}-3-甲基-L-纈胺酸。¹H NMR (500 MHz, ppm, CD₃OD) δ 9.13 (s, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 6.39 (d, *J* = 16.4 Hz, 1 H), 6.08 (m, 1H), 5.76 (m, 1 H), 5.38 (s, 1 H), 5.29 (d, 1 H), 5.12 (d, 1 H), 4.79 (d, 1 H), 4.73 - 4.63 (m, 4 H), 4.41 (s, 1 H), 4.37 (q, 1 H), 4.24 (d, 1 H), 3.96 (dd, 1 H), 3.77 (quin, 1 H), 2.94 (m, 1 H), 2.51 (q, 1 H), 2.29 - 2.13 (m, 4 H), 1.87 (dd, 1 H), 1.68 (m, 2 H), 1.53 (quin, 2 H), 1.44 (dd, 1 H), 1.25 (m, 2 H), 1.05 (s, 9 H)。LRMS (ESI) *m/z* 726 [(M+H)⁺; C₃₆H₄₈N₅O₉S之計算值：726]。

實例5

(5R,7S,10S)-10-丁基-N-((1R,2S)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙烯基環丙基)-3,9,12-三氧代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-十氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十四員環-7-羧醯胺(III-133)

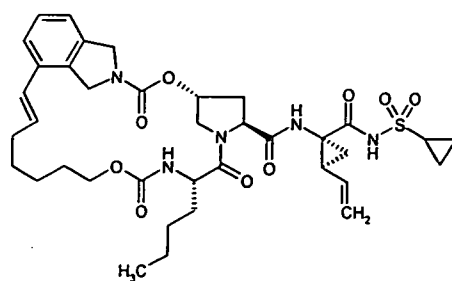


III-133

依據實例3所用之程序製備標題化合物，但使用3-甲基-N-[(己-5-烯基氧基)羰基]-L-正亮胺酸(依據下列程序製備)代替步驟7中之N-{[(2,2-二甲基戊-4-烯基)氧基]羰基}-3-甲基-L-纈胺酸。¹H NMR (500 MHz, ppm, CD₃OD) δ 7.24 (t, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 6.37 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 6.07 (m, 1H), 5.75 (m, 1 H), 5.39 (s, 1 H), 5.29 (d, 1 H), 5.12 (d, 1 H), 4.77 (d, 1 H), 4.66 (m, 3 H), 4.57 (m, 1 H), 4.47 (q, 1 H), 4.39 (q, 1 H), 4.27 (d, 1 H), 3.90 (dd, 1 H), 3.77 (quin, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 2.49 (q, 1 H), 2.29 (m, 1 H), 2.22 (m, 3 H), 1.88 (dd, 1 H), 1.75 (m, 2 H), 1.64 (m, 2 H), 1.52 (m, 2 H), 1.39 (m, 5 H), 1.27 (m, 1 H), 1.18 (m, 1 H), 1.09 (m, 2 H), 0.94 (t, 3 H)。LRMS (ESI) *m/z* 726 [(M+H)⁺; C₃₆H₄₈N₅O₉S之計算值：726]。

實例6

(5R,7S,10S)-10-丁基-N-((1R,2S)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙烯基環丙基)-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18-十二氫-5H-2,24:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯-并二氧雜三氮雜環二十五員環(benzodioxatriazacyclodoicosine) 7-羧醯胺(III-198)

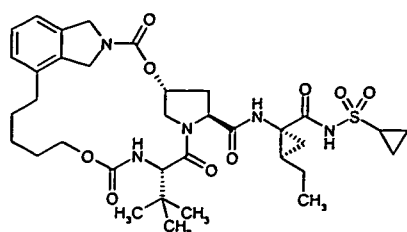


III-198

依據實例3所用之程序製備標題化合物，但使用N-[(庚-6-烯-1-基氧基)羰基]-L-正亮胺酸(依據下列程序製備)代替步驟7中之N-{[(2,2-二甲基戊-4-烯基)氧基]羰基}-3-甲基-L-纈胺酸。¹H NMR (500 MHz, ppm, CD₃OD) δ 9.26 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.30 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.20 (m, 1H), 5.75 (m, 1 H), 5.53 (s, 1 H), 5.31 (d, 1 H), 5.12 (d, 1 H), 4.70 (m, 4 H), 4.43 (dd, 1 H), 4.34 (m, 2 H), 4.27 (q, 1 H), 3.91 (dd, 1 H), 3.79 (quin, 1 H), 3.31 (m, 1 H), 2.97 (m, 1 H), 2.31 (m, 1 H), 2.22 (m, 3 H), 1.89 (dd, 1 H), 1.74 (m, 2 H), 1.66 (m, 1 H), 1.56 (m, 3 H), 1.38 (m, 8 H), 1.19 (m, 1 H), 1.09 (m, 2 H), 0.94 (t, 3 H)。LRMS (ESI) m/z 740 [(M+H)⁺; C₃₇H₅₀N₅O₉S之計算值：740]。

實例7

(5R,7S,10S)-10-第三丁基-N-((1R,2S)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙烯基環丙基)-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-十氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十四員環-7-羧醯胺



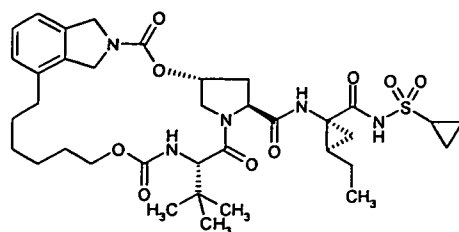
III-200

使含實例2(0.32毫克，0.45毫莫耳)及鈀/碳(10% wt，0.03克)之EtOAc(10毫升)溶液在氫氣球下劇烈攪拌1 h。反應混合物經過濾且濃縮。殘留物以40-65% CH₃CN/水(含NH₄OAc 1克/升)操作之逆相HPLC(DeltaPak C18管柱)純化。濃縮餾份，以飽和NaHCO₃水溶液(20毫升)稀釋且以CH₂Cl₂(3x70毫升)萃取。合併之CH₂Cl₂層以水(50毫升)洗滌，以Na₂SO₄脫水，經過濾且濃縮，獲得(5R,7S,10S)-10-第三丁基-N-((1R,2S)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙基環丙基)-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18-十二氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧醯胺(0.31克，產率97%)。 ¹H NMR (CD₃OD, ppm) δ 7.23 (t, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 5.52 (s, 1H), 4.74 - 4.60 (m, 4 H), 4.48 - 4.30 (m, 4 H), 3.88 (d, 1 H), 3.75 (s, 1H), 2.99 (m, 1 H), 2.62 (m, 1 H), 2.41 (m, 2 H), 2.14 (m, 1H), 1.79 (m, 1 H), 1.65 - 1.51 (m, 6 H), 1.47 - 1.19 (m, 5 H), 1.07 (s, 9 H), 0.99 (t, 3 H)。 LRMS (ESI) *m/z* 716 [(M+H)⁺; C₃₅H₅₀N₅O₉S之計算值：716]。

實例9

(5R,7S,10S)-10-第三丁基-N-((1R,2R)-1-{[(環丙基磺醯基)

胺基]羧基}-2-乙基環丙基)-3,9,12-三氧代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-十二氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十四員環-7-羧醯胺(III-201)

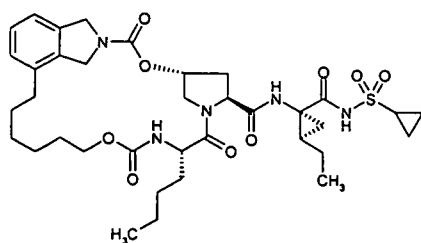


III-201

使用實例8所述之程序自實例4製備標題化合物。¹H NMR (500 MHz, ppm, CD₃OD) δ 7.23 (t, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 4.71 (m, 3 H), 4.64 (t, 1 H), 4.56 (m, 1 H), 4.40 (m, 2 H), 4.24 (d, 1 H), 3.96 (dd, 1 H), 3.72 (quin, 1 H), 2.98 (m, 1 H), 2.58 (m, 1 H), 2.49 (m, 2 H), 2.15 (t, 1 H), 1.69 - 1.19 (m, 15 H), 1.09 (m, 1 H), 1.06 (s, 9 H), 0.98 (t, 3 H)。LRMS (ESI) *m/z* 730 [(M+H)⁺; C₃₆H₅₂N₅O₉S之計算值：730]。

實例 10

(5R,7S,10S)-10-丁基-N-((1R,2R)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羧基}-2-乙基環丙基)-3,9,12-三氧代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-十二氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲烷基-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十四員環-7-羧醯胺(III-202)

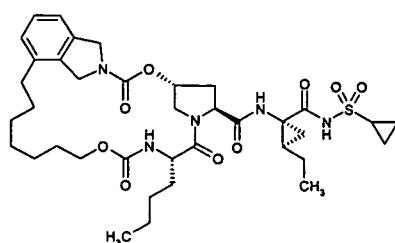


III-202

使用實例8所述之程序自實例5製備標題化合物。¹H NMR (500 MHz, ppm, CD₃OD) δ 7.23 (t, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 5.39 (s, 1 H), 4.76 - 4.61 (m, 4 H), 4.43 (m, 3 H), 4.29 (d, 1 H), 3.92 (dd, 1 H), 3.69 (quin, 1 H), 2.99 (m, 1 H), 2.57 (m, 1 H), 2.51 (m, 2 H), 2.19 (tt, 1 H), 1.77 (m, 1 H), 1.70 - 1.30 (m, 20 H), 1.17 (m, 2 H), 1.10 (m, 2 H), 0.99 (t, 3 H), 0.95 (t, 3 H)。LRMS (ESI) *m/z* 730 [(M+H)⁺; C₃₆H₅₂N₅O₉S之計算值: 730]。

實例 11

(5R,7S,10S)-10-丁基-N-((1R,2R)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙基環丙基)-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19,20-十四氫-5H-2,24:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十五員環-7-羧醯胺(III-203)



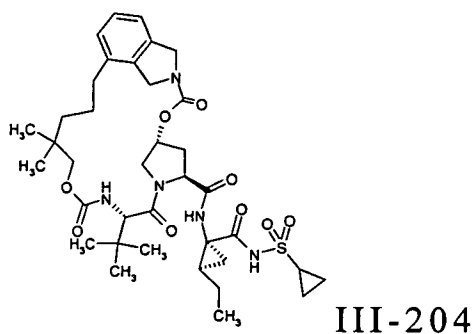
III-203

使用實例8所述之程序自實例6製備標題化合物。¹H NMR (500 MHz, ppm, CD₃OD) δ 7.25 (t, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 5.55 (s, 1 H), 4.70 (m, 4 H), 4.49 (m, 1 H), 4.38 (t, 1 H), 4.29 (m, 2 H), 3.94 (dd, 1 H), 3.73 (quin, 1 H), 3.00 (m, 1 H), 2.63 (quin, 1 H), 2.51 (m, 1 H), 2.38 (m, 1 H), 2.20 (tt, 1 H), 1.76 (quin, 1 H), 1.68 - 1.07 (m, 24 H), 1.00 (t, 3 H), 0.95 (t, 3 H)。LRMS (ESI) *m/z* 744

$[(M+H)^+; C_{37}H_{54}N_5O_9S]$ 之計算值：744]。

實例 12

(5R,7S,10S)-10-第三丁基-N-((1R,2R)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羧基}-2-乙基環丙基)-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18-十二氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧醯胺 (III-204)

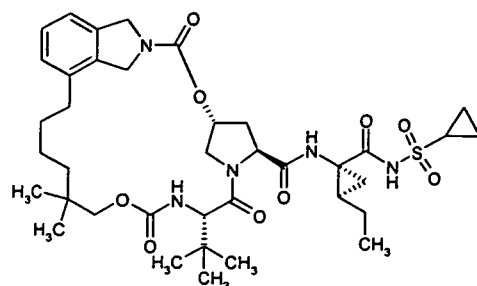


使用實例 8 所述之程序自實例 3 製備標題化合物。 1H NMR (400 MHz, ppm, CD_3OD) δ 9.06 (s, 1 H), 7.22 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 5.51 (s, 1 H), 4.72 (d, 2 H), 4.68 (d, 2 H), 4.44 (d, 2 H), 4.28 (m, 2 H), 3.87 (dd, 1 H), 3.28 (m, 1 H), 2.98 (d, 1 H), 2.85 (m, 3 H), 2.52 (m, 1 H), 2.43 (m, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 1.15-1.17 (m, 3 H), 1.41 (m, 2 H), 1.30 (m, 1 H), 1.21 (m, 4 H), 1.08 (m, 1 H), 1.06 (s, 3 H), 1.05 (s, 9 H), 0.98 (t, 3 H), 0.81 (s, 3 H)。LRMS (ESI) m/z 744 $[(M+H)^+; C_{37}H_{54}N_5O_9S]$ 之計算值：744]。

實例 13

(5R,7S,10S)-10-第三丁基-N-((1R,2R)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羧基}-2-乙基環丙基)-15,15-二甲基-3,9,12-三氧

代 -6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19- 十二 氫 -1H,5H-2,23:5,8-二甲撐 -4,13,2,8,11- 苯并二氧雜三氮雜環二十四員環 -7-羧醯胺 (III-205)

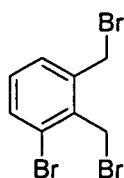


III-205

使用實例8所述之程序自實例7製備標題化合物。¹H NMR (500 MHz, ppm, CD₃OD) δ 9.09 (s, 1 H), 7.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 5.53 (s, 1 H), 4.75 - 4.59 (m, 4 H), 4.44 - 4.37 (m, 3 H), 4.20 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 3.95 - 3.91 (m, 1 H), 3.31 (m, 2 H), 2.99 - 2.96 (m, 1 H), 2.62 - 2.46 (m, 3 H), 2.17 - 2.13 (m, 1 H), 1.67 - 1.50 (m, 6 H), 1.37 - 1.18 (m, 7 H), 1.15 - 0.96 (m, 16 H), 0.80 (s, 3 H)。LRMS (ESI) *m/z* 758 [(M+H)⁺; C₃₈H₅₆N₅O₉S之計算值: 758]。

另一製法：

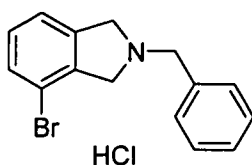
步驟1：1-溴-2,3-雙(溴甲基)苯



在RT下於含3-溴-鄰-二甲苯(999克，5.40莫耳)之氯苯(9升)懸浮液中添加N-溴琥珀醯亞胺(1620克，9.1莫耳)及苄

醯基過氧化物(2.6克, 10.8毫莫耳)。使反應混合物加熱至80℃且在氮氣中攪拌18 h。使反應混合物冷卻至70℃, 且添加額外部份之NBS(302克, 1.7莫耳)。使反應混合物加熱至80℃, 且在氮氣中攪拌22 h。使反應混合物冷卻至RT, 以庚烷(6升)稀釋且過濾。以庚烷(4升)洗滌濾餅且蒸發合併之濾液。將粗產物溶於庚烷(2升)及氯仿(200毫升)中, 且經鹼性氧化鋁(500克)過濾。以庚烷(4升)洗滌氧化鋁墊且蒸發合併之濾液, 獲得1-溴-2,3-雙(溴甲基)苯(1760克, 粗產物重量), 其可未經進一步純化使用。¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 4.64 (s, 2 H)。

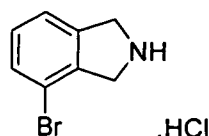
步驟2: 2-苄基-4-溴異吲哚啉鹽酸鹽



將碳酸氫鉀(657克, 6.56莫耳)懸浮於MeCN(17升)中, 且使混合物加熱至80℃。在2 h內經添加漏斗同時添加粗1-溴-2,3-雙(溴甲基)苯(900克, 1升MeCN中2.63莫耳)及苄基胺(28.1克, 1升MeCN中2.63莫耳)之溶液。使反應混合物在77℃下攪拌2 h, 接著冷卻至室溫且攪拌16 h。使反應瓶之內容物冷卻, 經過濾且蒸發移除溶劑。使反應分溶於水(6升)及EtOAc(2升)之間。添加1 M K₂CO₃將pH調整至>9, 使層分離且以額外部份之EtOAc(2升)萃取水相。合併

之有機層以鹽水洗滌，以無水 Na_2SO_4 脫水，經過濾且蒸發。粗油狀物以 EtOAc (300 毫升) 稀釋且冷卻至 0°C 。添加甲醇性 HCl 直到混合物成為酸性為止，接著添加 MTBE (700 毫升)，且使混合物經超音波震動，接著攪拌 15 h。添加 MTBE (1 升)，過濾混合物且以 20% EtOH 之 MTBE 洗滌，接著以 MTBE 洗滌。固體經空氣乾燥，獲得 2-苄基-4-溴異吲哚啉鹽酸鹽 (211 克)。濃縮母液分離額外部份之產物 (86 克)。LRMS (ESI) m/z 289 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}$ 之計算值：289]。

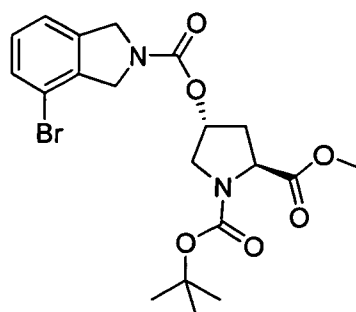
步驟 3：4-溴異吲哚啉



於含 2-苄基-4-溴異吲哚啉鹽酸鹽 (11 克，30.96 毫莫耳) 之 200 毫升 EtOAc 溶液中添加 1 M NaOH (100 毫升)，且使混合物攪拌 30 分鐘。分離有機層，以鹽水洗滌，以無水 Na_2SO_4 脫水且蒸發溶劑獲得油狀物，使之與甲苯 (50 毫升) 共沸一次。將油狀物溶於氯苯 (50 毫升) 中，且於攪拌溶液中添加 4 埃分子篩 (5 克)。10 分鐘後，於 5 分鐘內滴加氯甲酸 1-氯乙酯 (5.6 毫升，51 毫莫耳)。接著使反應混合物加熱至 90°C 歷時 2 h，冷卻至室溫且過濾。固體以氯苯 (5 毫升) 及甲醇 (40 毫升) 洗滌。使濾液加熱至 70°C 歷時 1 h，使之冷卻且在室溫下攪拌隔夜。過濾固體，以氯苯 (2 毫升) 及己烷洗滌且乾燥，獲得 6.84 克標題化合物。LRMS (ESI) m/z 198.1

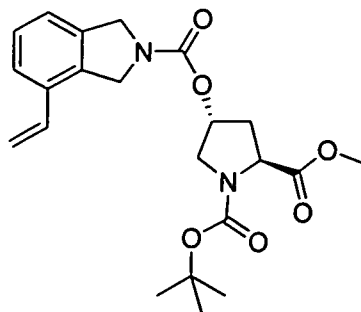
$[(M+H)^+]$; C_8H_9BrN 之計算值：198.0。

步驟4：(2S,4R)-4-{[(4-溴-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)羰基]氧基}吡咯啉-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯



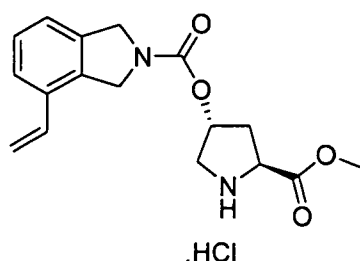
在 0°C 下於含 (2S,4R)-BOC-羥基輔胺酸甲酯 (126.3 克，515 毫莫耳) 之 DMF (960 毫升) 溶液中添加 N,N'-羰基二咪唑 (83.51 克，515 毫莫耳)。使反應混合物在室溫下攪拌 3 h。添加 4-溴異吲哚啉鹽酸鹽 (120 克，515 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (96.3 毫升，540 毫莫耳)，且使反應混合物加熱至 50°C 歷時 6 h，接著使之冷卻至室溫且攪拌隔夜。使反應混合物分溶於 EtOAc (3 升) 及 10% KHSO_4 水溶液 (6 升) 中，水相以 EtOAc (2 升) 再萃取且以 10% NHCO_3 水溶液、鹽水洗滌合併之有機相，以 Na_2SO_4 脫水且蒸發溶劑形成發泡體 (239 克)。LRMS (ESI) m/z 471.0 $[(M+H)^+]$; $C_{20}H_{26}BrN_2O_6$ 之計算值：471.1]。

步驟5：(2S,4R)-4-{[(4-乙烯基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)羰基]氧基}吡咯啉-1,2-二羧酸1-第三丁酯2-甲酯



於含 (2S,4R)-4-{[(4-溴-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)羰基]氧基}吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯 (10.0 克, 21.3 毫莫耳) 之乙醇 (200 毫升) 溶液中添加乙烯基三氟醋酸鉀 (4.28 克, 32 毫莫耳) 及三乙胺 (4.5 毫升, 32 毫莫耳), 接著添加二氯 [1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵] 鈦 (II) 氯化物二氯甲烷加成物 (175 毫克, 0.21 毫莫耳)。使反應混合物加熱至回流歷時 6 h, 冷卻至室溫, 以 10% KHSO_4 水溶液稀釋, 且真空蒸發移除乙醇。水性殘留物以 EtOAc 萃取且有機相以鹽水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水, 蒸發溶劑且使粗產物在矽膠上以 40-60% EtOAc/己烷溶離層析純化, 蒸發後獲得標題化合物 (8.18 克)。LRMS (ESI) m/z 417.2 $[(M+H)^+]$; $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6$ 之計算值: 417.2。

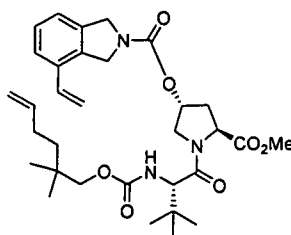
步驟 6: 4-乙烯基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-羧酸 (3R,5S)-5-(甲氧基羰基)吡咯啉-3-基酯鹽酸鹽



使含 (2S,4R)-4-{[(4-乙烯基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)羰基]

基]氧基}吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯(18.0克, 43.2毫莫耳)及HCl/二噁烷(4 M)(43.2毫升, 173毫莫耳)之混合物在RT下攪拌2 h。濃縮反應混合物移除二噁烷, 接著自Et₂O濃縮, 獲得灰白色固體4-乙基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-羧酸(3R,5S)-5-(甲氧基羰基)吡咯啉-3-酯鹽酸鹽(15克), 其可未經進一步純化使用。LRMS (ESI) *m/z* 317 [(M+H)⁺; C₁₇H₂₁N₂O₄之計算值: 317]。

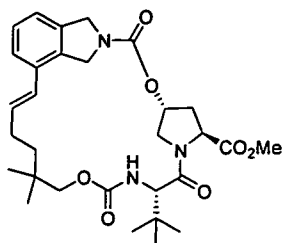
步驟7: N-{[(2,2-二甲基己-5-烯-1-基)氧基]羰基}-3-甲基-L-纈胺鹽基-(4R)-4-{[(4-乙基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)羰基]氧基}-L-脯氨酸甲酯



在RT下於含4-乙基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-羧酸(3R,5S)-5-(甲氧基羰基)吡咯啉-3-基酯鹽酸鹽(5.0克, 14.2毫莫耳)及N-{[(2,2-二甲基己-5-烯基)氧基]羰基}-3-甲基-L-纈胺酸(4.0克, 14.2毫莫耳)之DMF(20毫升)溶液中添加DIPEA(2.5毫升, 14.2毫莫耳)、EDC(5.5克, 28.4毫莫耳)及HOAt(1.9克, 14.2毫莫耳)。18 h後, 將反應混合物倒入Et₂O中, 且以1 N HCl萃取。水層以EtOAc萃取, 合併之有機層以1 N HCl、水、NaHCO₃及鹽水洗滌。有機層以MgSO₄脫水且真空移除溶劑。粗產物在矽膠(30% EtOAc/己烷)上純化, 獲得4.2克濃稠油狀標題化合物。LRMS

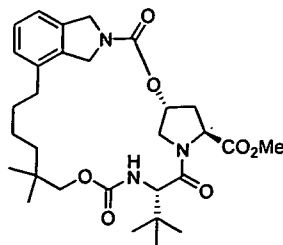
(ESI) m/z 584.4 $[(M+H)^+]$; $C_{32}H_{46}N_3O_7$ 之計算值：584.3。

步驟 8：(5R,7S,10S,18E)-10-第三丁基-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-十氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氫雜環二十四員環-7-羧酸甲酯



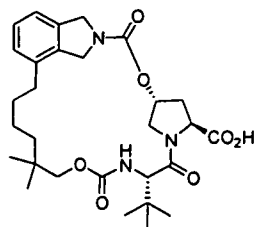
於含 N- $\{[(2,2\text{-二甲基己-5-烯-1-基})\text{氧基}]\text{羰基}\}$ -3-甲基-L-纈胺鹽基-(4R)-4- $\{[(4\text{-乙基}-1,3\text{-二氫-2H-異吲哚-2-基})\text{羰基}]\text{氧基}\}$ -L-脯胺酸甲酯(4.7克，8.05毫莫耳)之經除氣(氮氣通入30分鐘)之DCE(1410毫升)溶液中添加 Zhan 1B觸媒(Zhan觸媒1B，RC-303，Zannan Pharma Ltd.)(0.591克，0.805毫莫耳)。接著使混合物在RT下及N₂氣體中攪拌。19 h後，反應完全且添加DMSO(57微升，0.805毫莫耳)。使混合物攪拌2 h，且真空濃縮混合物至約70毫升。接著使粗產物在矽膠(梯度溶離，0.50% EtOAc/己烷)上直接純化，獲得4.4克油狀標題化合物。LRMS (ESI) m/z 556.3 $[(M+H)^+]$; C₃₀H₄₂N₃O₇之計算值：556.3。

步驟 9：(5R,7S,10S)-10-第三丁基-15,15-二甲基-3,9,12-三
氧代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-十二氫-1H,5H-2,23:5,8-
二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十四員環-7-羧
酸甲酯



於含(5R,7S,10S,18E)-10-第三丁基-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-十氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十四員環-7-羧酸甲酯(4.4克, 7.92毫莫耳)之EtOAc(79毫升)溶液中添加Pd/C(0.421克, 0.396毫莫耳)。接著將H₂氣球接在反應瓶上。將該瓶快速抽真空且充填H₂。17 h後, 以LC-MS測定反應完全。經玻璃棉過濾Pd/C, 且使粗產物在矽膠(梯度溶離, 0-60% EtOAc之己烷)上純化, 獲得4.01克白色粉末狀標題化合物。LRMS (ESI) *m/z* 558.4 [(M+H)⁺; C₃₀H₄₄N₃O₇之計算值: 558.3]。

步驟10: (5R,7S,10S)-10-第三丁基-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-十二氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十四員環-7-羧酸



在RT下於含(5R,7S,10S)-10-第三丁基-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-十二氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜

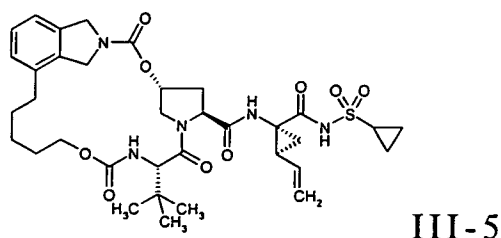
環二十四員環-7-羧酸甲酯(5.76克, 10.33毫莫耳)之THF(41.3毫升)、MeOH(41.3毫升)及水(20.7毫升)溶液中添加LiOH(4.33克, 103毫莫耳)。以LC-MS判斷完全轉化(45分鐘)後, 使反應分溶在Et₂O及1 N HCl中進行反應後操作。接著以EtOAc萃取水層。合併之有機層以MgSO₄脫水且真空移除溶劑, 獲得5.53克標題化合物, 其可未經進一步純化使用。LRMS (ESI) *m/z* 544.4 [(M+H)⁺; C₂₉H₄₂N₃O₇之計算值: 544.3]。

步驟 11: (5R,7S,10S)-10-第三丁基-N-((1R,2R)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙基環丙基)-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-十二氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十四員環-7-羧醯胺(III-205)

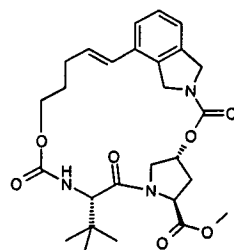
於含(5R,7S,10S)-10-第三丁基-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-十二氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十四員環-7-羧酸(5.53克, 10.17毫莫耳)及(1R,2R)-1-胺基-N-(環丙基磺醯基)-2-乙基環丙烷羧醯胺鹽酸鹽(3.28克, 12.21毫莫耳)之DMF(50.9毫升)溶液中添加DIPEA(7.11毫升, 40.7毫莫耳)及HATU(5.03克, 13.22毫莫耳)。完全轉化(1h)後, 使反應混合物分溶在EtOAc及1 N HCl中。有機層以鹽水洗滌三次, 以MgSO₄脫水且真空移除溶劑。接著使粗物質在矽膠(梯度溶離, 20-80% EtOAc之己烷)上純化, 獲得5.8克白色粉末狀標題化合物。

實例 14

(5R,7S,10S)-10-第三丁基-N-((1R,2S)-1-[[[(環丙基磺醯基)胺基]羰基]-2-乙烯基環丙基]-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18-十二氫-1H,5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧醯胺(III-5)



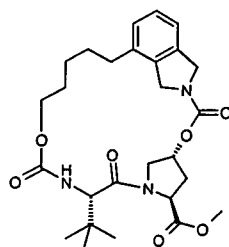
步驟 1：(5R,7S,10S)-10-第三丁基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧酸甲酯



依據(5R,7S,10S)-10-第三丁基-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧酸甲酯(實例 3，步驟 8)所用之程序，但使用 3-甲基-N-[(戊-4-烯基氧基)羰基]-L-纈胺酸(依據下列程序製備)代替步驟 7 中之 N-[[[(2,2-二甲基戊-4-烯基)氧基]羰基]-3-甲基-L-纈胺酸，製備(5R,7S,10S)-10-第三丁基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,

10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧酸甲酯。LRMS (ESI) m/z 514 $[(M+H)^+]$; $C_{27}H_{36}N_3O_7$ 之計算值：514]。

步驟2：(5R,7S,10S)-10-第三丁基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18-十二氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧酸甲酯



於含(5R,7S,10S)-10-第三丁基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18-十二氫-5H-2,22:5,8-二甲撐基-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧酸甲酯(0.10克，0.20毫莫耳)之乙酸乙酯(7毫升)溶液中添加10%鈦/碳(0.01克)。使反應混合物在氫氣球中及室溫下攪拌5 h。反應瓶之內容物經矽藻土過濾且蒸發濾液。粗產物未經進一步純化使用(0.09克，產率90%)。LRMS (ESI) m/z 516 $[(M+H)^+]$; $C_{27}H_{38}N_3O_7$ 之計算值：516]。

步驟3：(5R,7S,10S)-10-第三丁基-N-((1R,2S)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙烯基環丙基)-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18-十二氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧醯胺

於含(5R,7S,10S)-10-第三丁基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,

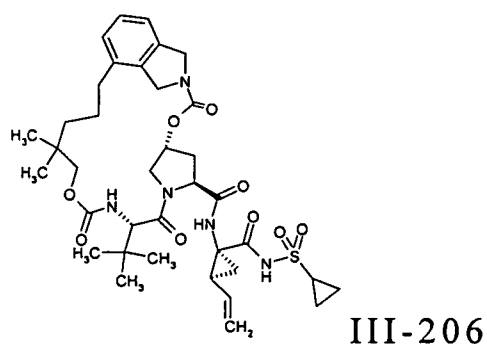
11,12,14,15,16,17,18-十二氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧酸甲酯(90毫克, 0.18毫莫耳)之THF(2毫升)及MeOH(0.5毫升)溶液中添加LiOH(1N 1.75毫升, 1.75毫莫耳)。使反應混合物加熱至40℃且攪拌1 h, 此時以LC-MS觀察發現甲酯起始物完全消耗。混合物接著以0.5 N HCl及EtOAc進行反應後操作。有機層再以K₂CO₃脫水且真空移除溶劑。將粗產物置於DMF(1毫升)中。

於上述溶液中添加(1R,2S)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙烯基環丙烷銨氯化物(51毫克, 0.19毫莫耳)、TBTU(77毫克, 0.24毫莫耳)及DIPEA(0.07毫升, 0.40毫莫耳), 且使反應混合物在室溫下攪拌2h。反應混合物經逆相HPLC直接純化, 獲得(5R,7S,10S)-10-第三丁基-N-((1R,2S)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙烯基環丙基)-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18-十二氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧醯胺(34毫克, 產率28%)。 ¹H NMR (500 MHz, ppm, CD₃OD) δ 9.14 (s, 1 H), 7.23 (t, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 5.75 (quin, 1H), 5.53 (s, 1 H), 5.29 (d, 1 H), 5.12 (d, 1H), 4.75 - 4.59 (m, 5 H), 4.42 (m, 2 H), 4.34 (s, 1 H), 4.30 (d, 1 H), 3.88 (dd, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 3.60 (q, 2 H), 2.95 (m, 1 H), 2.63 (m, 1 H), 2.41 (m, 2 H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 1.88 (dd, 1 H), 1.79 (m, 1 H), 1.56 (m, 3 H), 1.41 (m, 3 H), 1.25 (m, 2 H), 1.17 (t, 2 H), 1.06 (s, 9 H)。

LRMS (ESI) m/z 714 $[(M+H)^+]$; $C_{35}H_{48}N_5O_9S$ 之計算值：714]。

實例 15

(5R,7S,10S)-10-第三丁基-N-((1R,2S)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羧基}-2-乙烯基環丙基)-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18-十二氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧醯胺 (III-206)

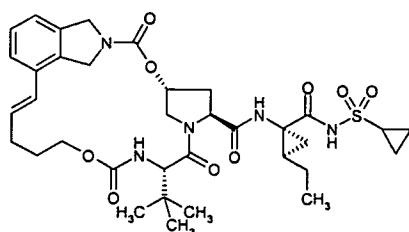


依據實例 14 使用之程序 (使用步驟 2 及 3) 製備標題化合物，但使用 (5R,7S,10S)-10-第三丁基-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧酸甲酯 (實例 3，步驟 1) 代替步驟 2 中之 (5R,7S,10S)-10-第三丁基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧酸甲酯。¹H NMR (400 MHz, ppm, CDCl₃) δ 9.91 (s, 1 H), 7.22 (t, 1 H), 7.09 (d, 2 H), 7.05 (d, 1 H), 5.77 (m, 1 H), 5.60 (s, 1 H), 5.45 (d, 1 H), 5.29 (s, 1 H), 5.15 (d, 1 H),

4.72 (q, 2 H), 4.40-4.55 (m, 4 H), 4.30 (d, 1 H), 4.25 (d, 1 H), 3.78 (dd, 1 H), 3.26 (d, 1 H), 2.91 (m, 1 H), 2.50 (m, 3 H), 2.39 (m, 3 H), 2.11 (m, 1 H), 1.98 (m, 2 H), 1.51 (m, 2 H), 1.38 (m, 4 H), 1.18 (m, 1 H), 1.04 (s, 9 H), 1.01 (t, 3 H), 0.79 (s, 3 H)。LRMS (ESI) m/z 742 $[(M+H)^+]$; $C_{37}H_{52}N_5O_9S$ 之計算值：742]。

實例 16

(5R,7S,10S)-10-第三丁基-N-((1R,2R)-1-[[[(環丙基磺醯基)胺基]羰基]-2-乙基環丙基]-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧醯胺(III-16)



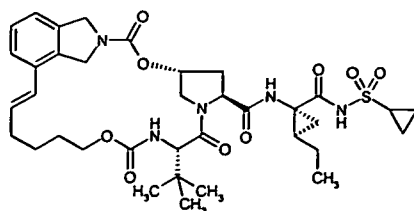
III-16

於含(5R,7S,10S)-10-第三丁基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧酸甲酯(實例 14，步驟 1)(60 毫克，0.12 毫莫耳)之 THF(1 毫升)及 MeOH(0.5 毫升)溶液中添加 LiOH(1N 1.17 毫升，1.17 毫莫耳)。使反應混合物加熱至 40°C 且攪拌 1 h，此時以 LC-MS 觀察發現甲酯起始物完全消耗。混合物接著以 0.5 N HCl 及 EtOAc 進行反應後操作。有機層再以 K_2CO_3 脫水且真空移除溶劑。將粗產物置於 DMF(1 毫升)中。

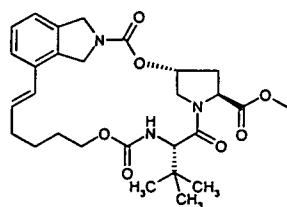
於上述溶液中添加(1R,2R)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙基環丙烷銨氯化物(32毫克, 0.12毫莫耳)、TBTU(48毫克, 0.15毫莫耳)及DIPEA(0.044毫升, 0.25毫莫耳), 且使反應混合物在室溫下攪拌2 h。反應混合物經逆相HPLC直接純化, 獲得(5R,7S,10S)-10-第三丁基-N-((1R,2R)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙基環丙基)-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧醯胺(55毫克, 產率67%)。¹H NMR (500 MHz, ppm, CD₃OD) 7.33 (d, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 6.39 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H), 6.13 (m, 1H), 5.37 (s, 1 H), 4.69 (m, 4 H), 4.47 - 4.28 (m, 4 H), 3.89 (m, 1 H), 3.83 (d, 1 H), 2.98 (m, 1 H), 2.40 (m, 2 H), 2.31 (m, 1 H), 2.11 (t, 1 H), 1.99 (s, 1 H), 1.73 (s, 1 H), 1.60 (m, 2 H), 1.52 (m, 1 H), 1.29 - 1.15 (m, 3 H), 1.08 (s, 9 H), 0.98 (t, 3 H)。LRMS (ESI) *m/z* 714 [(M+H)⁺; C₃₅H₄₈N₅O₉S之計算值: 714]。

實例 17

(5R,7S,10S)-10-第三丁基-N-((1R,2R)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙基環丙基)-3,9,12-三氧代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-十氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十四員環-7-羧醯胺(III-207)



步驟 1：(5R,7S,10S)-10-第三丁基-3,9,12-三氧代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-十氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十四員環-7-羧酸甲酯



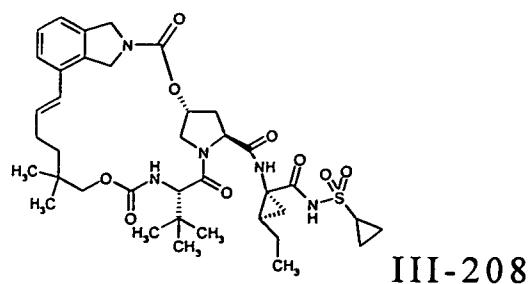
依據(5R,7S,10S)-10-第三丁基-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧酸甲酯(實例3, 步驟8)所用之程序, 但使用3-甲基-N-[(己-5-烯基氧基)羰基]-L-纈胺酸(依據下列程序製備)代替步驟7中之N-[(2,2-二甲基戊-4-烯基)氧基]羰基}-3-甲基-L-纈胺酸, 製備(5R,7S,10S)-10-第三丁基-3,9,12-三氧代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-十氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十四員環-7-羧酸甲酯。LRMS (ESI) m/z 528 $[(M+H)^+]$; $C_{28}H_{38}N_3O_7$ 之計算值: 528]。

步驟 2：(5R,7S,10S)-10-第三丁基-N-((1R,2R)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙基環丙基)-3,9,12-三氧代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-十氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十四員環-7-羧醯胺

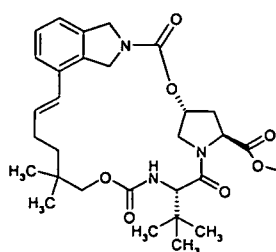
依據實例 16 所用之程序製備實例 17，但使用 (5R,7S,10S)-10-第三丁基-3,9,12-三氧代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-十氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十四員環-7-羧酸甲酯代替 (5R,7S,10S)-10-第三丁基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧酸甲酯(實例 14，步驟 1)。
¹H NMR (500 MHz, ppm, CD₃OD) δ 9.06 (s, 1 H), 7.27 (t, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 6.40 (d, *J* = 16.4 Hz, 1 H), 6.11 (m, 1H), 5.39 (t, 1 H), 4.80 (d, 1 H), 4.69 (m, 4 H), 4.42 (s, 1 H), 4.25 (d, 1 H), 3.97 (dd, 1 H), 3.79 (quin, 1 H), 2.98 (m, 1 H), 2.50 (q, 1 H), 2.78 (m, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 1.77 - 1.54 (m, 8 H), 1.32 - 1.19 (m, 4 H), 1.11 (m, 1 H), 1.07 (s, 9 H), 0.98 (t, 3 H)。LRMS (ESI) *m/z* 728 [(M+H)⁺; C₃₆H₅₀N₅O₉S之計算值：728]。

實例 18

(5R,7S,10S)-10-第三丁基-N-((1R,2R)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙基環丙基)-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-十氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十四員環-7-羧醯胺 (III-208)



步驟 1：(5R,7S,10S)-10-第三丁基-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-十氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十四員環-7-羧酸甲酯



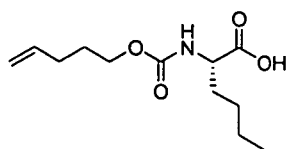
依據(5R,7S,10S)-10-第三丁基-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十四員環-7-羧酸甲酯(實例3，步驟8)所用之程序，製備(5R,7S,10S)-10-第三丁基-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-十氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十四員環-7-羧酸甲酯，但使用N-[(2,2-二甲基己-5-烯基)氧基]羧基}-3-甲基-L-纈胺酸(依據下列程序製備)代替步驟7中之N-[(2,2-二甲基戊-4-烯基)氧基]羧基}-3-甲基-L-纈胺酸。LRMS (ESI) m/z 556 $[(M+H)^+]$; $C_{30}H_{42}N_3O_7$ 之計算值：556]。

步驟 2：(5R,7S,10S)-10-第三丁基-N-((1R,2R)-1-{[(環丙基

磺醯基)胺基]羰基}-2-乙基環丙基)-15,15-二甲基-3,9,12-三
氧代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-十氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲
撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十四員環-7-羧醯胺

依據實例 16 所用之程序製備實例 18，但使用
(5R,7S,10S)-10-第三丁基-15,15-二甲基-3,9,12-三氧
代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-十氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲
撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十四員環-7-羧酸甲
酯代替(5R,7S,10S)-10-第三丁基-3,9,12-三氧代-1,6,7,9,10,
11,12,14,15,16-十氫-5H-2,22:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并
二氧雜三氮雜環二十三員環-7-羧酸甲酯(實例 14，步驟
1)。¹H NMR (500 MHz, ppm, CD₃OD) δ 10.05 (s, 1 H),
7.24 (m, 2 H), 7.17 (d, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 6.61 (s, 1 H),
6.28 (d, *J* = 16.4 Hz, 1 H), 5.95 (m, 1 H), 5.58 (m, 1 H),
5.31 (s, 1 H), 4.71 (m, 2 H), 4.55 (m, 2 H), 4.46 (d, 2 H),
4.29 (dd, 1 H), 4.17 (d, 1 H), 3.89 (d, 1 H), 3.32 (d, 1 H),
2.92 (m, 1 H), 2.59 (m, 1 H), 2.21-2.30 (m, 2 H), 2.08 (m, 1
H), 1.60-1.78 (m, 6 H), 1.22-1.31 (m, 5 H), 1.06 (s, 9 H),
1.04 (t, 3 H), 0.093 (t, 3 H), 0.87 (s, 3 H)。LRMS (ESI)
m/z 756 [(M+H)⁺; C₃₈H₅₄N₅O₉S之計算值：756]。

N-[(戊-4-烯-1-基氧基)羰基]-L-正亮胺酸之製備：

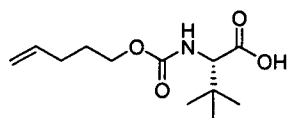


在 0 °C 下於含 1-戊烯-4-醇 (0.95 克，11.0 毫莫耳) 之

DMF(15 毫升)溶液中添加羰基二咪唑(1.79 克, 11.0 毫莫耳)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌 30 分鐘。接著添加 L-正亮胺酸甲酯鹽酸鹽(2.0 克, 11.0 毫莫耳), 且使反應混合物加熱至 50°C 且攪拌 15 分鐘。冷卻後, 以乙醚稀釋反應混合物且以水洗滌二次。有機層以硫酸鈉脫水, 經過濾且濃縮。粗產物經矽膠層析(梯度溶離 10 至 90% 乙酸乙酯之己烷)純化, 獲得 2.1 克(產率 74%)透明油狀之 N-[(戊-4-烯-1-基氧基)羰基]-L-正亮胺酸甲酯。

於含 N-[(戊-4-烯基氧基)羰基]-L-正亮胺酸甲酯(8.50 克, 33.03 毫莫耳)之 THF(20 毫升)攪拌溶液中添加 1 N NaOH(20 毫升)。使反應溶液在室溫下攪拌 3h, 接著以 1 N HCl 酸化至 pH 3, 且以 (3x250 毫升)EtOAc 萃取。合併之 EtOAc 層以 50 毫升水、50 毫升鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水, 經過濾且濃縮, 獲得 7.09 克(產率 88%)之透明油狀標題產物。LRMS (ESI) m/z 244 [(M+H)⁺; C₁₂H₂₂NO₄之計算值: 244]。

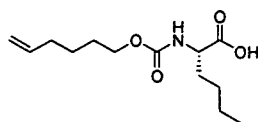
3-甲基-N-[(戊-4-烯基氧基)羰基]-L-纈胺酸之製備:



使含 4-戊烯醇(7.22 克, 83.8 毫莫耳)及三碳醯氯(11.3 克, 38.1 毫莫耳)之二噁烷(160 毫升)溶液冷卻至 0°C, 接著滴加 DIPEA(9.85 克, 76.2 毫升)。使白色懸浮液在 25°C 下劇烈攪拌 1 h, 接著冷卻至 0°C。添加 NaOH 之 1 N 溶液(76.2 毫

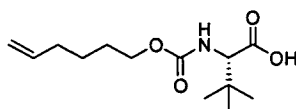
升)及第三丁基甘胺酸(10.0克, 76.2毫莫耳)。使所得懸浮液升溫至25℃且攪拌18 h。真空移除約一半之二噁烷, 將溶液倒入1 N NaOH(100毫升)中且以二氯甲烷(3x150毫升)洗滌。水層以6 N HCl酸化且以二氯甲烷(3x150毫升)萃取所需產物。合併之有機層以MgSO₄脫水且濃縮, 獲得13.7克(產率73.9%)無色油狀3-甲基-N-[(戊-4-烯基氧基)羰基]-L-纈胺酸。LRMS (ESI) m/z 244 [(M+H)⁺; C₁₂H₂₂NO₄之計算值: 244]。

● N-[(己-5-烯-1-基氧基)羰基]-L-正亮胺酸之製備:



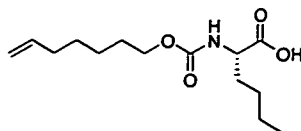
依據N-[(戊-4-烯-1-基氧基)羰基]-L-正亮胺酸之程序, 使用5-己烯醇代替4-戊烯醇製備N-[(己-5-烯-1-基氧基)羰基]-L-正亮胺酸。LRMS (ESI) m/z 258 [(M+H)⁺; C₁₃H₂₄NO₄之計算值: 258]。

● 3-甲基-N-[(己-5-烯基氧基)羰基]-L-纈胺酸之製備:



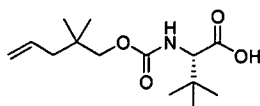
依據3-甲基-N-[(戊-4-烯基氧基)羰基]-L-纈胺酸之程序, 使用5-己烯醇代替4-戊烯醇製備3-甲基-N-[(己-5-烯基氧基)羰基]-L-纈胺酸。LRMS (ESI) m/z 258 [(M+H)⁺; C₁₃H₂₄NO₄之計算值: 258]。

N-[(庚-6-烯-1-基氧基)羰基]-L-正亮胺酸之製備:



依據 N-[(戊-4-烯-1-基氧基)羰基]-L-正亮胺酸之程序，使用 6-庚烯醇代替 4-戊烯醇，製備 N-[(庚-6-烯-1-基氧基)羰基]-L-正亮胺酸。LRMS (ESI) m/z 272 [(M+H)⁺; C₁₄H₂₆NO₄之計算值：272]。

N-{[(2,2-二甲基戊-4-烯基)氧基]羰基}-3-甲基-L-纈胺酸之製備：



步驟 1：2,2-二甲基戊-4-烯-1-醇



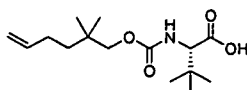
使含 4-戊烯酸 2,2-二甲酯 (6.0 克，46.8 毫莫耳) 之無水 THF 溶液在冰浴中冷卻至 0°C。添加含 1 M 氫化鋰鋁之 THF 緩慢液流 (56.2 毫升，56.2 毫莫耳)，且使反應升溫至 25°C。使反應混合物攪拌 1 h，接著倒入 1 N HCl 及乙醚中。分離有機層，以 MgSO₄ 脫水且濃縮，獲得透明油狀 2,2-二甲基戊-4-烯-1-醇 (4.7 克，產率 87.9%)。

步驟 2：N-{[(2,2-二甲基戊-4-烯基)氧基]羰基}-3-甲基-L-纈胺酸

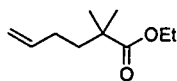
在 0°C 下將 DIPEA (2.48 克，19.2 毫莫耳) 滴加於含 2,2-二甲基戊-4-烯-1-醇 (2.24 克，19.6 毫莫耳) 及三碳醯氯 (2.56

克，8.64毫莫耳)之60豪升二噁烷溶液中。使所得白色懸浮液在0℃下攪拌5分鐘，接著使之於1 h內升溫至25℃。以冰浴使懸浮液冷卻至0℃，接著添加1 N NaOH(19.2毫升)即L-第三丁基甘胺酸(2.52克，19.2毫莫耳)。使反應混合物升溫至25℃且攪拌72h。真空移除二噁烷且以1 N NaOH使反應混合物鹼化至pH 12。水層以二氯甲烷(3x150毫升)萃取，接著以6 N HCl酸化至pH約1。水層以二氯甲烷(3x150毫升)萃取。合併之有機層以MgSO₄脫水且濃縮，獲得白色粉末狀N-{[(2,2-二甲基戊-4-烯基)氧基]羰基}-3-甲基-L-纈胺酸(4.26克，產率82.7%)。LRMS (ESI) *m/z* 272 [(M+H)⁺; C₁₄H₂₆NO₄之計算值：272]。

N-{[(2,2-二甲基己-5-烯基)氧基]羰基}-3-甲基-L-纈胺酸之製備：



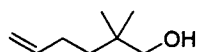
步驟1：2,2-二甲基己-5-烯酸乙酯



在-70℃下及氮氣中，於含二異丙基胺(13.38毫升，94.70毫莫耳)之無水THF(50毫升)攪拌溶液中緩慢添加2.5 M n-BuLi之乙醚(36.50毫升，91.25毫莫耳)。攪拌15分鐘，接著於該反應溶液中滴加含異丁酸乙酯(11.51毫升，86.09毫莫耳)之THF(50毫升)，攪拌20分鐘，接著滴加含4-溴-1-丁烯(9.79毫升，96.42毫莫耳)之HMPA(20毫升)。

接著使混合物溶液於5 h內攪拌至 -50°C ，以1 M HCl(10毫升)及水(100毫升)終止反應，接著以(3x125毫升)乙醚粹取。合併之乙醚層以水(4x70毫升)、飽和 NaHCO_3 水溶液(2x70毫升)洗滌，以 Na_2SO_4 脫水，經過濾且濃縮。粗產物在120克矽膠60上，以1-20% EtOAc/己烷快速層析，獲得透明油狀標題產物(11.01克，產率75%)。LRMS (ESI) m/z 171 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_2$ 之計算值：171]。

步驟2：2,2-二甲基己-5-烯-1-醇



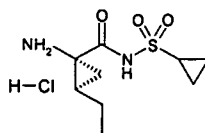
在 0°C 下及氮氣中，於1 h內於含1 M LAH之乙醚攪拌溶液(142.14毫升，142.14毫莫耳)中滴加溶於100毫升無水乙醚中之2,2-二甲基己-5-烯酸乙酯(11.00克，64.61毫莫耳)。使該反應溶液在 22°C 下攪拌20 h，接著以水(3毫升)、1 M NaOH(11毫升)及水(9毫升)終止反應，以 Na_2SO_4 脫水，經過濾且濃縮，獲得標題化合物(7.22克，87.09%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.85-5.77 (m, 1 H); 5.01 (d, 1 H); 4.93 (d, 1 H); 3.33 (d, 2 H); 2.03 (m, 2 H); 1.34 (m, 2 H); 0.89 (m, 6 H) ppm。

步驟3：N-{[(2,2-二甲基己-5-烯基)氧基]羰基}-3-甲基-L-纈胺酸

在 0°C 下及氮氣中，於含2,2-二甲基己-5-烯-1-醇(10.75克，83.85毫莫耳)之無水1,4-二噁烷(100毫升)攪拌溶液中添加三碳醯氯(13.69克，46.12毫莫耳)，接著小心添加

DIPEA(14.61毫升，83.85毫莫耳)。使反應溶液在22℃下攪拌1 h，冷卻至0℃且緩慢添加1 N NaOH(83.85毫升，83.85毫莫耳)及L-第三-亮胺酸(11.00克，83.85毫莫耳)，接著在22℃下攪拌20h。反應溶液以1 N NaOH鹼化至pH 10，以CH₂Cl₂(3x100毫升)洗滌，以1 N HCl酸化至pH 5，且以CH₂Cl₂(3x150毫升)萃取。合併之CH₂Cl₂層以水(100毫升)洗滌，以Na₂SO₄脫水，經過濾且濃縮，獲得標題產物(20.26克，84.66%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.85-5.77 (m, 1 H); 5.24 (d, 1 H); 5.01 (d, 1 H); 4.93 (d, 1 H); 4.20 (d, 1 H); 3.86 (d, 1 H); 3.79 (d, 1 H); 2.01 (m, 2 H); 1.36 (m, 2 H); 1.04 (s, 9 H); 0.92 (m, 6 H) ppm。LRMS (ESI) *m/z* 286 [(M+H)⁺; C₁₅H₂₈NO₄之計算值：286]。

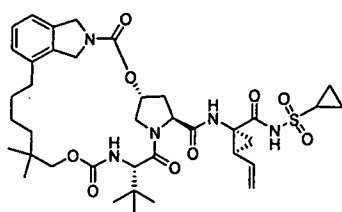
(1R,2R)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羧基}-2-乙基環丙烷銨氯化物之製備：



使含(1R,2S)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羧基}-2-乙基環丙基銨氯化物(Llinas-Brunet等人之US 03/15755及Wang等人之WO 03/099274)(0.05克，0.187毫莫耳)及鈀/碳(10% wt，0.01克)之EtOAc(5毫升)混合物在氫氣球提供之氫氣中劇烈攪拌1 h。反應混合物經過濾且濃縮，獲得(1R,2R)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羧基}-2-乙基環丙烷銨氯化物(0.045克，產率89%)。

實例 19

(5R,7S,10S)-10-第三丁基-N-((1R,2S)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙烯基環丙基)-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-十二氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十四員環-7-羧醯胺(III-210)

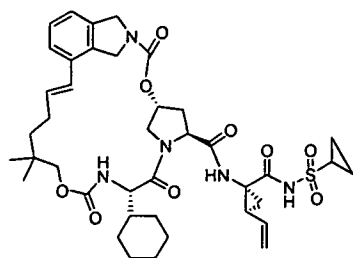


III-210

使用實例3步驟10之程序，自(5R,7S,10S)-10-第三丁基-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-十二氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十四員環-7-羧酸甲酯(實例13，另一製法，步驟4)製備實例19。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, ppm) δ 7.25-7.09 (m, 3 H), 5.82-5.74 (m, 1 H), 5.35-5.29 (m, 2 H), 5.15-5.12 (m, 1 H), 4.75-4.59 (m, 3 H), 4.45-4.38 (m, 2 H), 4.21-4.12 (m, 1 H), 4.13-4.09 (m, 1 H), 3.95-3.92 (m, 1 H), 2.98-2.94 (m, 1 H), 2.62-2.54 (m, 1 H), 2.49-2.46 (m, 2 H), 2.25-2.21 (m, 1 H), 2.19-2.13 (m, 1 H), 1.90-1.88 (m, 1 H), 1.52 (m, 2 H), 1.48-1.45 (m, 1 H), 1.40-1.18 (m, 6 H), 1.15-1.00 (m, 14 H)及0.81 (m, 4 H)。LRMS (ESI) *m/z* 756.4 [(M+H)⁺; C₃₈H₅₃N₅O₉S之計算值：755.9]。

實例 20

(5R,7S,10S,18E)-10-環己基-N-((1R,2S)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙烯基環丙基)-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17-十氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-苯并二氧雜三氮雜環二十四員環-7-羧醯胺 (III-225)



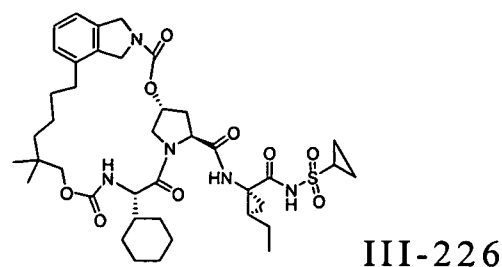
III-225

使用實例13，另一製法，步驟1、2、4及5之程序，於步驟1中使用(2S)-環己基({[(2,2-二甲基己-5-烯-1-基)氧基]羰基}胺基)乙酸，且於步驟5中使用(1R,2S)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙烯基環丙烷銨氯化物，製備實例20。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD , ppm) δ 7.26 (m, 1 H), 7.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 6.38 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 5.99-6.02 (m, 1 H), 5.74-5.80 (m, 1 H), 5.29-5.34 (m, 2 H), 5.11-5.14 (m, 1 H), 4.79-4.81 (m, 2 H), 4.64-4.72 (m, 3 H), 4.56 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 4.36-4.40 (m, 2 H), 4.18 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 4.10 (d, $J = 5.5$ Hz, 0.5 H), 3.91-3.94 (dd, $J = 11.5, 3.5$ Hz, 1 H), 3.34 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 2.95-2.97 (m, 1 H), 2.52-2.56 (m, 1 H), 2.16-2.35 (m, 5 H), 1.65-1.82 (m, 8 H)及0.85-1.43 (m, 17 H)。LRMS (ESI) m/z 780.4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; $\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$ 之計算值：780.9。

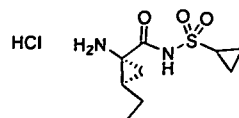
實例 21

(5R,7S,10S)-10-環己基-N-((1R,2R)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羧基}-2-乙基環丙基)-15,15-二甲基-3,9,12-三氧代-6,7,9,10,11,12,14,15,16,17,18,19-十二氫-1H,5H-2,23:5,8-二甲撐-4,13,2,8,11-(2S)-環己酯-7-羧醯胺(III-226)

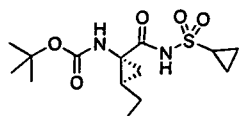


使用實例8所述程序，自實例20製備實例21。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, ppm) δ 10.13 (s, 1 H), 7.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 5.40 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 5.36 (m, 1 H), 4.67-4.76 (m, 2 H), 4.55 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H), 4.44 (d, *J* = 14.5 Hz, 1 H), 4.41 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 4.29-4.39 (m, 2 H), 4.16 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 3.82-3.85 (dd, *J* = 11.5, 3.5 Hz, 1 H), 3.25 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 2.95 (m, 1 H), 2.51-2.59 (m, 2 H), 2.36-2.44 (m, 2 H), 1.73-1.76 (m, 5 H)及0.79 (br s, 2 H)。LRMS (ESI) *m/z* 784.4 [(M+H)⁺; C₄₀H₅₇N₅O₉S之計算值：784.4]。

(1R,2R)-1-胺基-N-(環丙基磺醯基)-2-乙基環丙烷碳醯胺鹽酸鹽之另一種製法：



步驟 1：((1R,2R)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙基環丙基)胺基甲酸第三丁酯



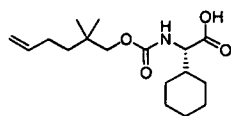
於氫化容器中加入((1R,2S)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-乙基環丙基)胺基甲酸第三丁酯(164克，0.50莫耳)(Wang等人之US 6,995,174)及5% Ru/C(無水，7.5 wt%，12.4克)之甲醇(1000毫升)漿料，且使之攪拌。將容器置於氮氣(20 psig)中且排空至大氣壓三次以移除殘留之氧。接著將該容器置於氫氣(50 psig)中。20 h後，將該容器排空至大氣壓。接著將反應漿料移除反應且經solka flock(34克，濕潤w/100毫升，甲醇)過濾，獲得透明、淡棕色溶液。以甲醇(200毫升x2)洗滌該solka flock。減壓濃縮合併之甲醇溶液，獲得白色固體粗產物(153克)。粗產物以乙酸乙酯(800毫升)漿料化，升溫至40℃且老化30分鐘。接著於溶液中播晶，老化30分鐘，且於30分鐘內經添加漏斗添加庚烷(500毫升)。使部份結晶之固體冷卻至室溫且老化隔夜，隨後添加額外之庚烷(500毫升)。一小時後，經添加漏斗添加額外之庚烷(250毫升)，且使白色漿料老化一小時。過濾溶液且以庚烷/EtOAc(500毫升，4:1)洗滌固體，且減壓乾燥，獲得((1R,2R)-1-{[(環丙基磺醯基)胺基]羰基}-2-

乙基環丙基)胺基甲酸第三丁酯(125.9克)。

步驟2：((1R,2R)-1-胺基-N-(環丙基磺醯基)-2-乙基環丙烷
磺醯胺鹽酸鹽

使含上述步驟1產物(92克，0.28莫耳)之DCM(1200毫升)溶液冷卻至0℃且使HCl以氣體通入溶液10分鐘，移開冷卻浴且使反應混合物攪拌2 h。使氮氣以氣體通入反應混合物5分鐘，且使揮發物蒸發。使殘留物與DCM(x3)共沸，獲得灰白色粉末(75克)。LRMS (M+H)⁺計算值=233；實測值233。

({[(2,2-二甲基己-5-烯-1-基)氧基]羰基}胺基)乙酸(2S)-環己酯之製備：



依據3-甲基-N-[(戊-4-烯基氧基)羰基]-L-纈胺酸之程序，使用(2S)-胺基(環己基)乙酸及2,2-二甲基己-5-烯-1-醇製備({[(2,2-二甲基己-5-烯-1-基)氧基]羰基}胺基)乙酸(2S)-環己酯。LRMS (ESI) *m/z* 312.3 [(M+H)⁺; C₁₇H₃₀NO₄之計算值：312.2]。

實例22

HCV NS3蛋白酶時間解析之螢光(TRF)分析

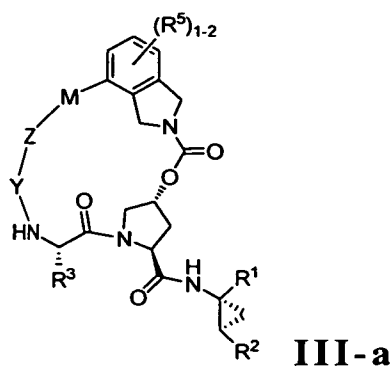
NS3蛋白酶TRF分析係在最終體積為100微升之含有50 mM HEPES, pH 7.5、150 mM NaCl、15%甘油、0.15% Triton X-100、10 mM DTT及0.1% PEG 8000之緩衝液中進

行。NS3蛋白酶以各種濃度之抑制劑預培育10-30分鐘。分析用之肽受質為Ac-C(Eu)-DDMEE-Abu-[COO]-XSAK(QSY7)-NH₂，其中Eu為以鎔標示之基，Abu為1-胺基丁酸，其連接具有2-羥基丙酸(X)之酯鍵聯。以NS3蛋白酶活性使肽水解使螢光劑與淬冷劑分離，導致螢光性提升。藉添加TRF肽受質(最終濃度為50-100 nM)起始蛋白酶活性。在室溫1小時後以100微升之500 mM MES, pH 5.5終止反應。使用Victor V2或Fusion螢光計(Perkin Elmer Life and Analytical Sciences)，在激發340 nm及發射615 nm下以50-400微秒延遲偵測產物之螢光性。不同酵素形式之試驗濃度係以訊號擇對背景值比為10-30下加以選擇。抑制常數係使用四個參數套入演算。

實例1-21之化合物在上述之NS3蛋白酶TRF分析中試驗之K_i值小於100 nM(例如小於1 nM)。

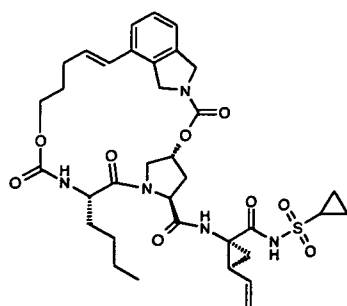
100年 7月29日修(更)正本

The chemical structure (I) is a macrocyclic compound. It features a cyclopropane ring substituted with R^1 and R^2 groups. This ring is connected via an amide bond to a 4-oxo-1,4-dihydropyridine ring. The pyridine ring is further substituted with an amide group $-NH-CH(R^3)-C(=O)-NH-$ and a side chain $-CH_2-C(=O)-O-$. The side chain is part of a larger macrocyclic structure that includes a benzyl group $-CH_2-C_6H_4-$ with substituents R^5 and R^6 , and a repeating unit $[-N(CH_2)_q-CH_2-]_p$. The macrocycle is closed by a linker $-Z-Y-$ connecting the amide nitrogen and the benzyl group.

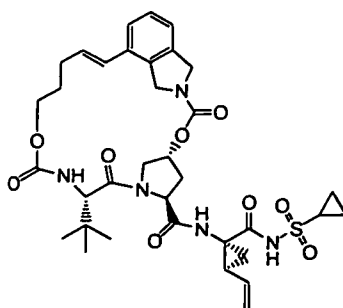


；或其醫藥學上可接受鹽類。

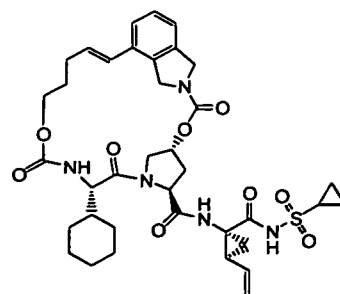
3. 如請求項2之化合物，其中 R^1 為 CONHSO_2R^6 ；或其醫藥學上可接受鹽類。
4. 如請求項3之化合物，其中 R^6 為環丙基；或其醫藥學上可接受鹽類。
5. 如請求項4之化合物，其中 R^2 為 C_1 - C_4 烷基或 C_2 - C_4 烯基；或其醫藥學上可接受鹽類。
6. 如請求項5之化合物，其中 R^3 為 C_3 - C_6 環烷基或 C_1 - C_4 烷基；或其醫藥學上可接受鹽類。
7. 如請求項6之化合物，其中 M 為 C_4 - C_{10} 伸烷基或 C_4 - C_{10} 伸烯基；或其醫藥學上可接受鹽類。
8. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自下列：



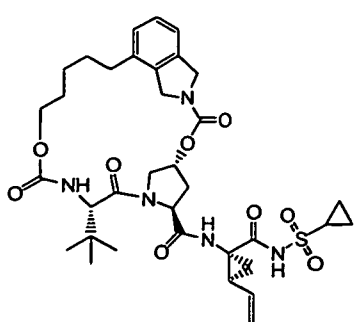
III-1



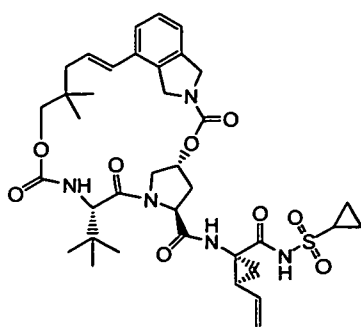
III-2



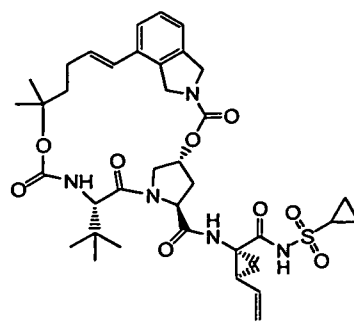
III-21



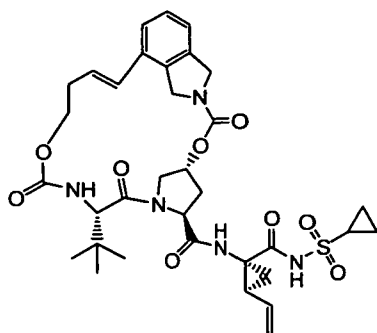
III-5



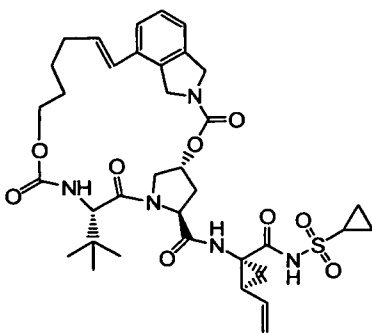
III-8



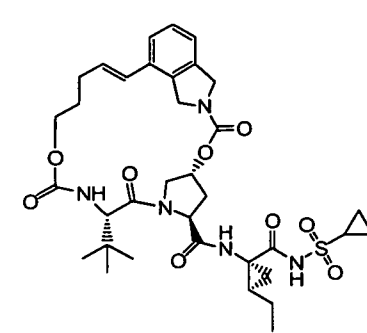
III-9



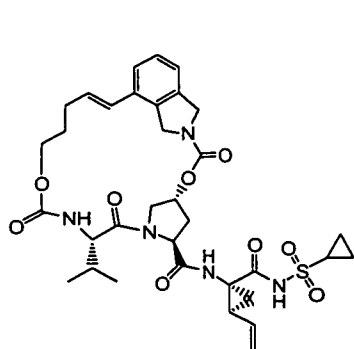
III-11



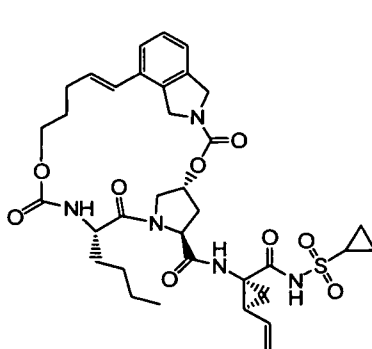
III-12



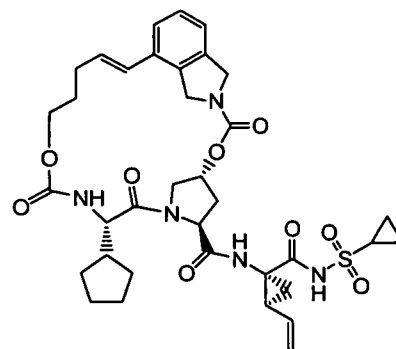
III-16



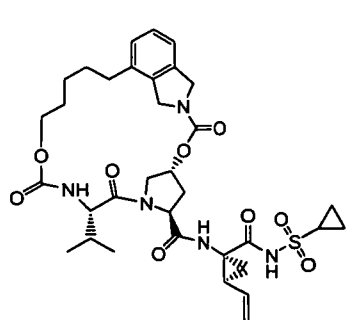
III-17



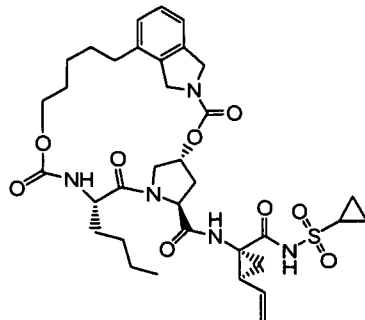
III-18



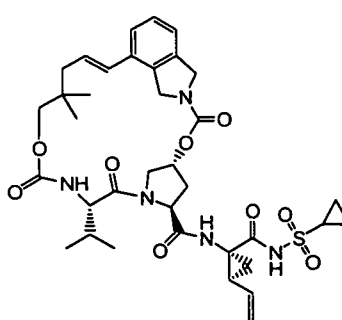
III-22



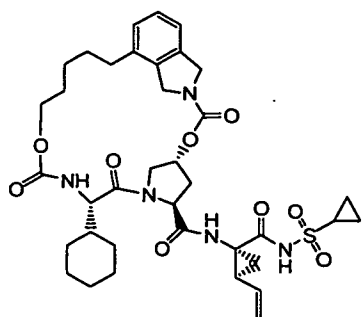
III-35



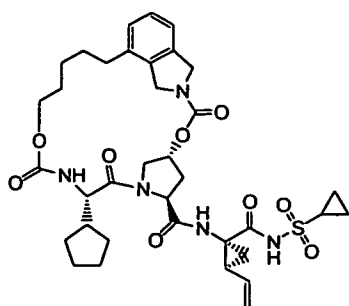
III-36



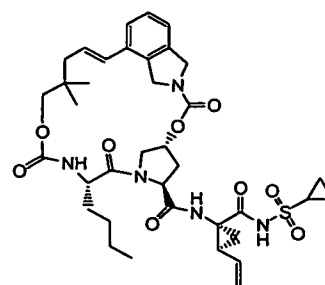
III-53



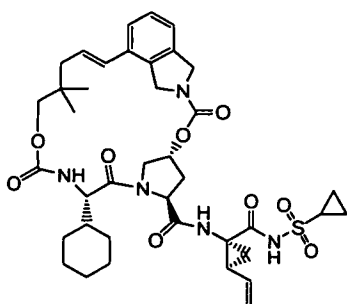
III-39



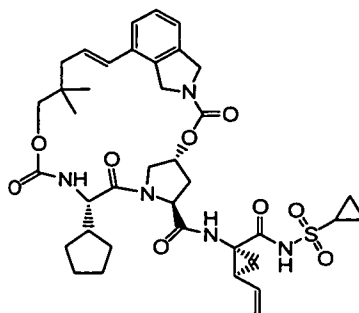
III-40



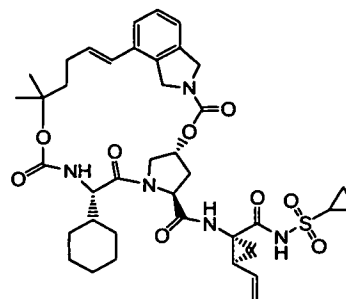
III-54



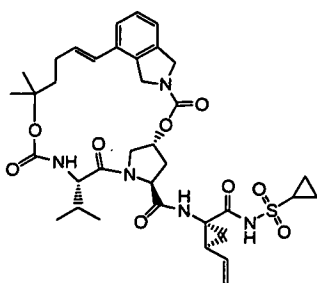
III-57



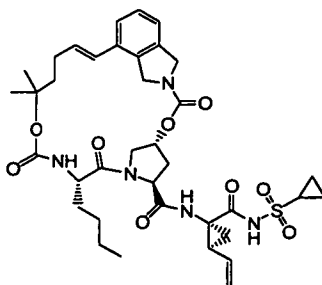
III-58



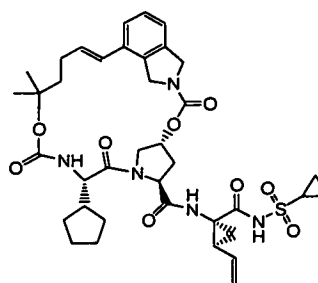
III-63



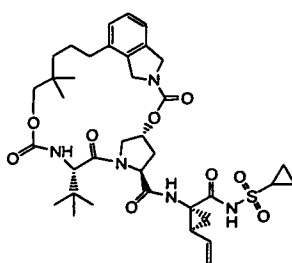
III-59



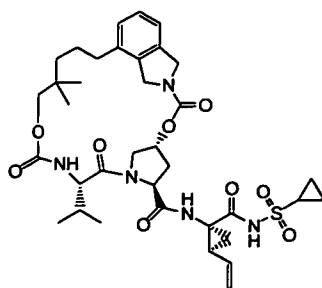
III-60



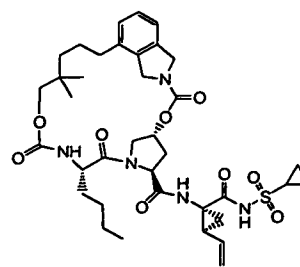
III-64



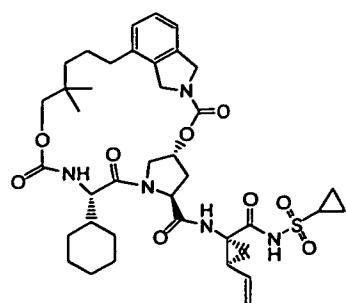
III-71



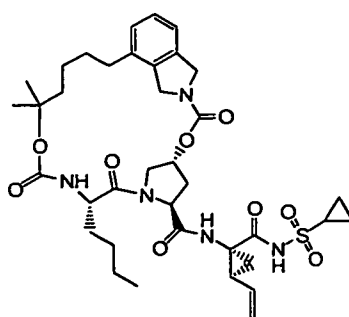
III-72



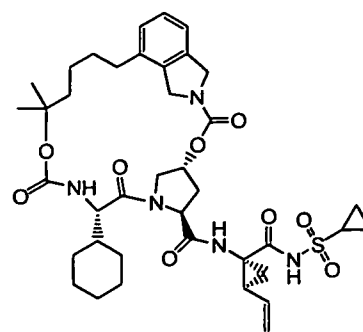
III-73



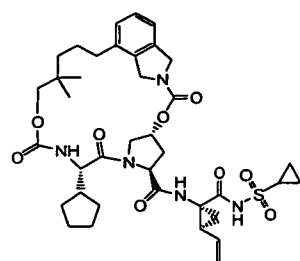
III-76



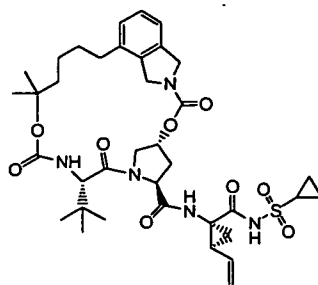
III-80



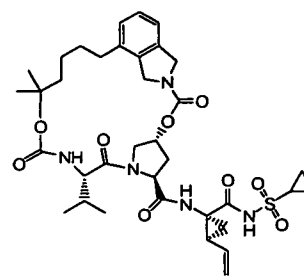
III-83



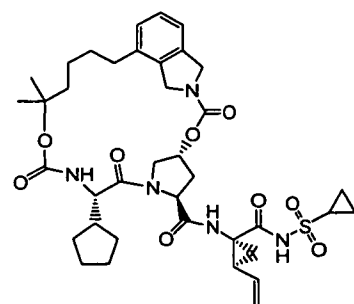
III-77



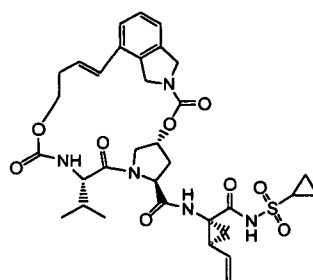
III-78



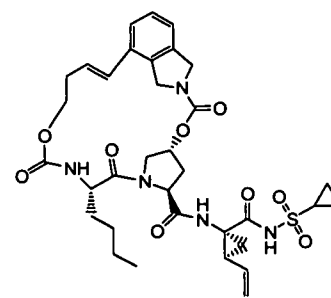
III-79



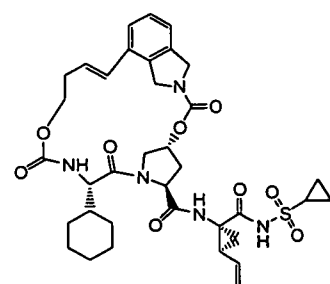
III-84



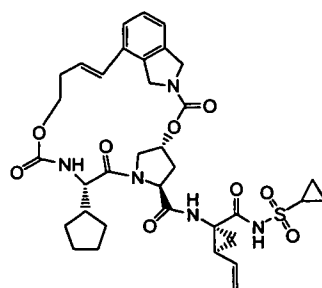
III-92



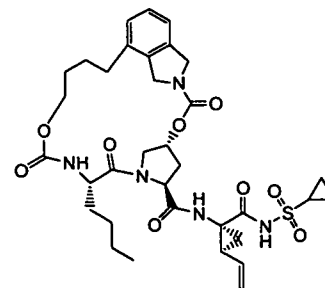
III-93



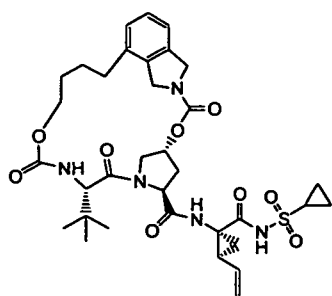
III-96



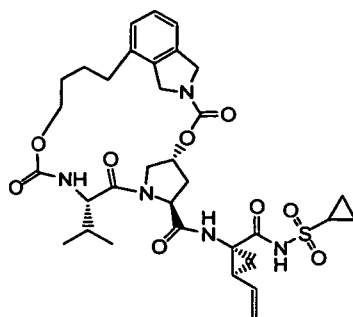
III-97



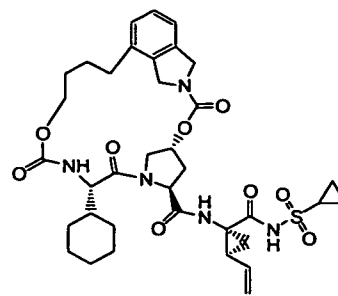
III-113



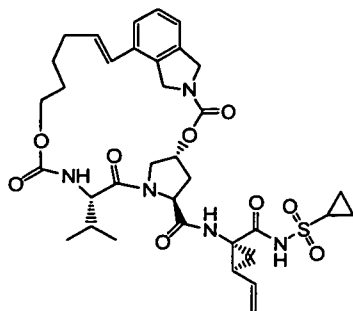
III-111



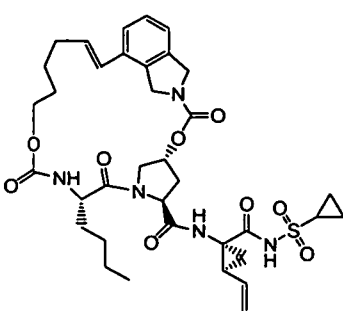
III-112



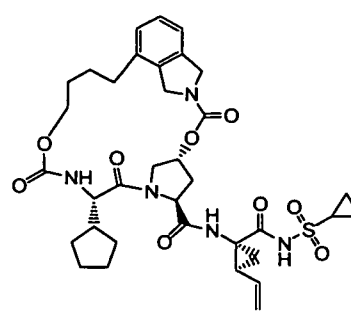
III-116



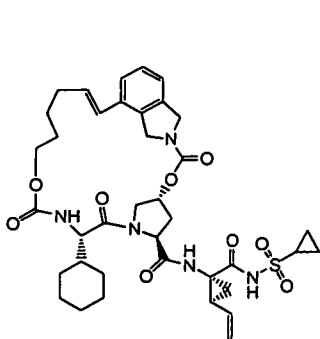
III-132



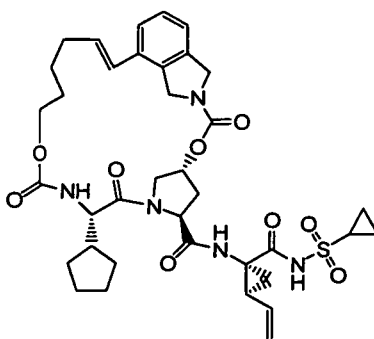
III-133



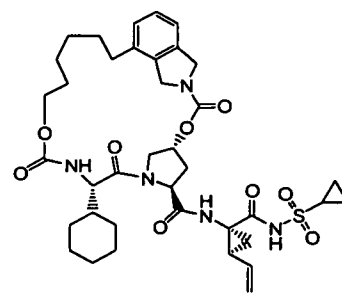
III-117



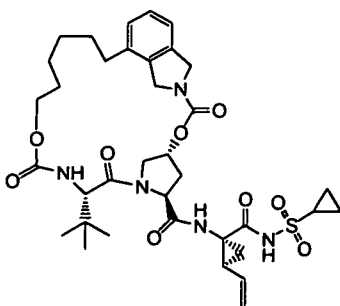
III-136



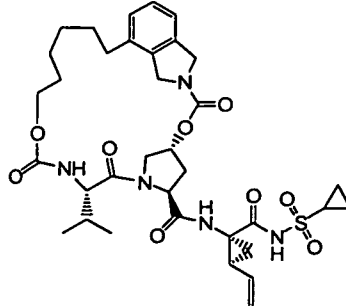
III-137



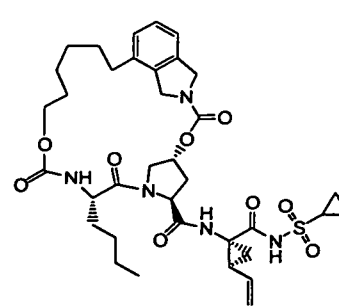
III-157



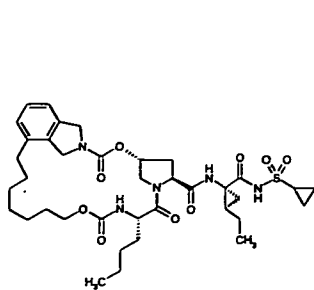
III-152



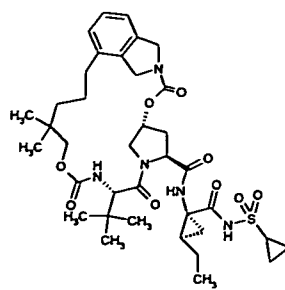
III-153



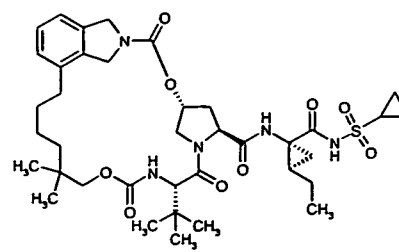
III-154



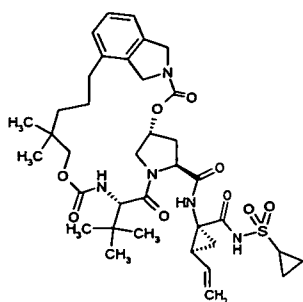
III-203



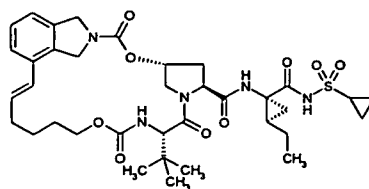
III-204



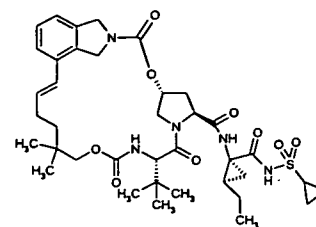
III-205



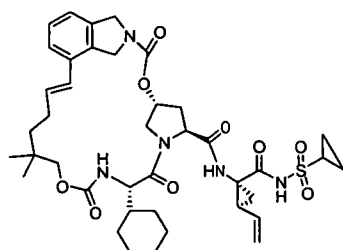
III-206



III-207



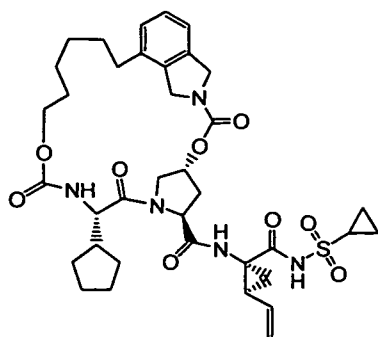
III-208



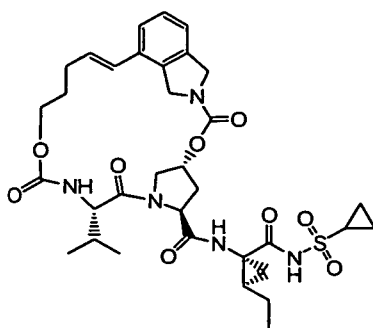
III-225

；或其醫藥學上可接受鹽類。

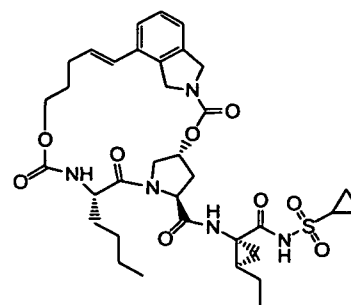
9. 如請求項8之化合物，其係化合物III-225，或其醫藥學上可接受鹽類。
10. 一種醫藥組合物，包括有效量之如請求項1至9中任一項之化合物及醫藥可接受性載劑。
11. 如請求項10之醫藥組合物，進一步包括選自HCV抗病毒劑、免疫調控劑及抗感染劑組成群組之第二種治療劑。
12. 如請求項11之醫藥組合物，其中該HCV抗病毒劑為選自由HCV蛋白酶抑制劑及HCV NS5B聚合酶抑制劑組成群



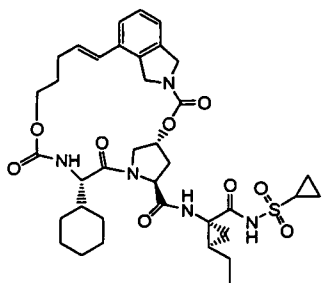
III-158



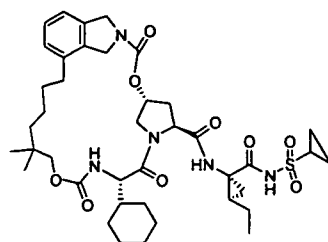
III-192



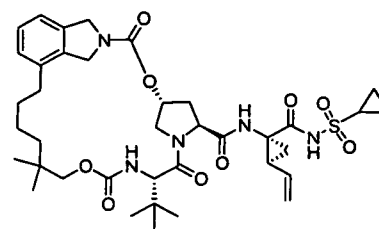
III-193



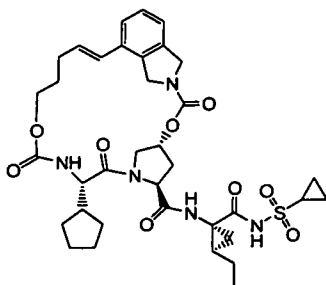
III-196



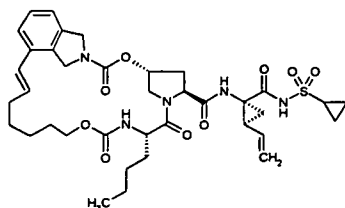
III-226



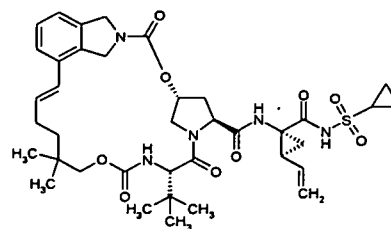
III-210



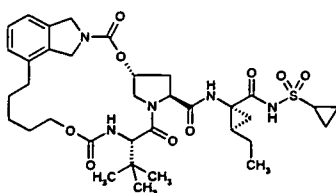
III-197



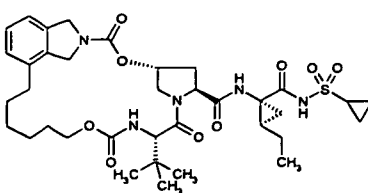
III-198



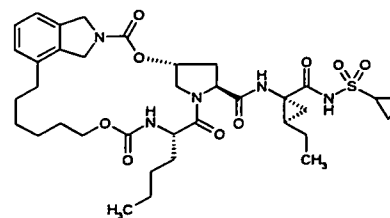
III-199



III-200



III-201



III-202

組之抗病毒劑。

- 13.如請求項1至9中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受鹽類，其係用於治療。
- 14.一種如請求項1至9中任一項之化合物之用途，係用於製備對需要之個體預防或治療受HCV感染之醫藥。
- 15.如請求項13之化合物，其係用於預防或治療HCV。
- 16.一種組合，其包含如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受鹽類，及至少一種選自HCV抗病毒劑、免疫調控劑及抗感染劑之第二治療劑。
- 17.如請求項16之組合，其中該抗病毒劑為為HCV蛋白酶抑制劑或HCV NS5B聚合酶抑制劑。